(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C12N 15/12

(45) 공고일자 2005년07월22일
(11) 등록번호 10-0502596
(24) 등록일자 2005년07월12일

(21) 출원번호	10-2000-7002833	(65) 공개번호	10-2001-0024085
(22) 출원일자	2000년03월17일	(43) 공개일자	2001년03월26일
번역문 제출일자	2000년03월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/019330	(87) 국제공개번호	WO 1999/14328
국제출원일자	1998년09월16일	국제공개일자	1999년03월25일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 가나, 감비아, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장

60/059,115	1997년09월17일	미국(US)
60/059,184	1997년09월17일	미국(US)
60/059,122	1997년09월17일	미국(US)
60/059,117	1997년09월17일	미국(US)
60/059,113	1997년09월17일	미국(US)
60/059,121	1997년09월17일	미국(US)
60/059,119	1997년09월17일	미국(US)
60/059,263	1997년09월17일	미국(US)
60/059,266	1997년09월17일	미국(US)
60/062,125	1997년09월18일	미국(US)
60/062,287	1997년09월18일	미국(US)
60/062,285	1997년10월15일	미국(US)
60/063,486	1997년10월17일	미국(US)
60/062,816	1997년10월17일	미국(US)
60/062,814	1997년10월21일	미국(US)
60/063,127	1997년10월24일	미국(US)
60/063,120	1997년10월24일	미국(US)
60/063,121	1997년10월24일	미국(US)
60/063,045	1997년10월24일	미국(US)
60/063,128	1997년10월24일	미국(US)
60/063,329	1997년10월24일	
60/063,327	1997년10월24일	
60/063,549	1997년10월27일	
60/063,541	1997년10월27일	
60/063,550	1997년10월28일	

60/063,542	1997년10월28일	미국(US)
60/063,544	1997년10월29일	미국(US)
60/063,564	1997년10월29일	미국(US)
60/063,734	1997년10월29일	미국(US)
60/063,738	1997년10월29일	미국(US)
60/063,704	1997년10월29일	미국(US)
60/063,435	1997년10월29일	미국(US)
60/064,215	1997년10월29일	미국(US)
60/063,735	1997년10월31일	미국(US)
60/063,732	1997년10월31일	미국(US)
60/064,103	1997년11월03일	미국(US)
60/063,870	1997년11월07일	미국(US)
60/064,248	1997년11월12일	미국(US)
60/064,809	1997년11월17일	미국(US)
60/065,186	1997년11월18일	미국(US)
60/065,846	1997년11월21일	미국(US)
60/065,693	1997년11월21일	미국(US)
60/066,120	1997년11월24일	미국(US)
60/066,364	1997년11월24일	미국(US)
60/066,772	1997년11월24일	미국(US)
60/066,466	1997년11월24일	미국(US)
60/066,770	1997년11월24일	미국(US)
60/066,511	1997년11월25일	미국(US)
60/066,453		미국(US)
60/066,840		미국(US)

(73) 특허권자 제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자 우드,윌리엄,아이.
미국94402캘리포니아주샌마테오태리타운스트리트1400

거니,오스틴,엘.
미국94002캘리포니아주벨몬트원데비레인

고다드,오드리
미국94131캘리포니아주샌프란시스코콩고스트리트110

페니카,다이앤
미국94010캘리포니아주벌링게임헤일드라이브2417

첸,지안
미국94010캘리포니아주벌링게임오그덴드라이브#141860

유안,진
미국94403캘리포니아주샌마테오웨스트써티세븐쓰애비뉴176

(74) 대리인 주성민
김영

심사관 : 임혜준

(54) 분비 폴리펩티드와 막횡단 폴리펩티드 및 이들을 코딩하는핵산

요약

본 발명은 신규 폴리펩티드 및 이들 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 또한 본 출원은 이들 핵산 서열을 포함하는 벡터 및 숙주 세포, 본 발명의 폴리펩티드가 이종 폴리펩티드와 융합된 키메라 폴리펩티드 분자, 본 발명의 폴리펩티드에 결합하는 항체, 및 본 발명의 폴리펩티드의 제조 방법도 제공한다.

색인어

폴리펩티드, 단리된 핵산 분자, EST

명세서

기술분야

본 발명은 신규 DNA의 확인 (identification) 및 분리와 이 DNA에 의해 코딩되는 신규 폴리펩티드의 재조합적 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

세포외 단백질 및 막결합 단백질은 다세포 생물의 형성, 분화 및 유지에 중요한 역할을 담당한다. 많은 개별 세포의 운명, 예를 들어 증식, 이동, 분화 또는 다른 세포와의 상호작용은 다른 세포로부터 받은 정보 및(또는) 인접 환경에 의해 지배당하는 것이 일반적이다. 이런 정보는 종종 분비된 폴리펩티드 (예를 들면 유사분열 촉진인자, 생존 인자, 세포독성 인자, 분화 인자, 신경 펩티드 및 호르몬)에 의해 전달되어, 결국엔 다양한 세포 수용체들이나 막결합 단백질들에 의해 수용되고 해독된다. 이들 분비 폴리펩티드 또는 신호전달 분자는 대개 세포 분비 경로를 통해 세포외 환경의 자신의 작용 장소, 보통은 막결합 수용체 단백질에 도달하게 된다.

분비형 단백질은 제약, 진단, 바이오센서, 생물반응기 등과 같은 다양한 산업적 용도를 갖고 있다. 사실상 현재 이용되는 대부분의 단백질 의약, 예컨데 혈전융해제, 인터페론, 인터루킨, 에리트로포이에틴, 콜로니 자극 인자 및 다양한 다른 사이토킨은 분비 단백질이다. 이들의 수용체인 막결합 단백질도 치료제나 진단제로서 가능성이 있다. 예를 들어 수용체 면역부착체 (immunoadhesin)는 수용체-리간드 상호작용을 차단하는 치료제로 사용될 수 있다. 막결합 단백질은 또한 적당한 수용체/리간드 상호작용의 펩티드 억제제 또는 소분자 억제제로서 가능한 후보를 스크리닝하는 데도 사용할 수 있다. 이러한 막결합 단백질과 세포 수용체로는 사이토킨 수용체, 수용체 키나제, 수용체 포스파타제, 세포-세포 상호작용에 관여하는 수용체, 셀렉틴 및 인테그린과 같은 세포 어드헤신 (adhesin) 분자 등을 들 수 있으나 이것으로 국한되는 것은 아니다. 세포 성장 및 분화를 조절하는 신호 도입은 부분적으로 여러 세포 단백질의 인산화를 통해 조절된다. 이 과정을 촉매하는 효소인 단백질 티로신 키나제는 성장 인자 수용체로도 작용할 수 있다. 그 예로는 섬유아세포 성장 인자 수용체 및 신경 성장 인자 수용체 등을 들 수 있다.

새로운 천연 분비 단백질 및 막결합 수용체 단백질을 찾아내려는 노력이 산업계와 학계에서 이루어지고 있다. 이런 노력 가운데 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규한 분비 단백질 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 이 명세서에서 신규한 분비 폴리펩티드와 막횡단 (transmembrane) 폴리펩티드 및 이 폴리펩티드를 코딩하는 신규 핵산의 동정 및 특징 분석을 기재했다.

1. PRO211 및 PRO217

상피 성장인자 (EGF)는 상피 세포 및 섬유아 세포를 비롯한 다양한 종류의 세포의 증식을 자극하는 전통적인 유사분열 촉진인자이다. EGF는 EGF 수용체에 결합하여 활성화시킴으로써, 세포내 신호전달 및 뒤이은 효과를 불러 일으킨다. EGF 수용체 (EGFR)는 대뇌 피질, 소뇌 및 해마의 뉴런 및 그외의 다른 중추신경계 (CNS) 부위에서 발현된다. 또한 EGF도 중추신경계(CNS)의 여러 부위에서 발현된다. 따라서 EGF는 유사분열 세포 뿐만 아니라 유사핵분열후 (postmitotic) 뉴런에도 작용한다. 사실상 많은 연구 결과가, EGF가 CNS에서 다양한 형태의 뉴런에 대해 신경영양 또는 신경조절 효과를 가짐을 보여주었다. 예를 들어 EGF는 대뇌 피질 및 소뇌의 뉴런 배양물에 직접 작용하여 신경돌기 파생 및 생존을 증진시킨다. 다른 한편으로는 EGF는 중격 콜린작동성 뉴런 및 중뇌 도파민작동성 뉴런을 비롯한 다른 종류의 세포에도 신경교세포를 통해 간접적으로 작용한다. CNS의 뉴런에 대해 EGF가 작용한다는 증거는 축적되고 있지만 작용 메카니즘은 사실상 미지의 상태로 남아있다. 유사분열 세포에서의 EGF-유도 신호전달은 유사핵분열후 뉴런에서보다는 잘 규명되어 있는 편이다. 복제한 크롬친화성세포종 PC12 세포 및 배양한 대뇌 피질 뉴런에 대한 연구 결과는 EGF-유도 신경영양 작용이 유사분열 촉진인자에 의해 활성화되는 단백질 키나제 (MAPK) 및 EGFR이 EGF에 반응하여 활성화 상태가 지속됨으로써 매개된다는 것을 암시한다. 세포내 신호전달의 지속은 EGFR 하향 조절(down-regulation)의 비율 감소와 상관관계가 있으며, 이것이 EGF에 대한 신경 세포의 반응을 결정지을 수 있다. EGF는 유사분열 세포 및 유사핵분열후 뉴런을 비롯한 다양한 세포에 작용하는 다능성 성장인자인 것으로 보인다.

EGF는 침샘 및 위장계의 브루너선, 신장, 이자, 갑상선, 하수체 및 신경계에서 생산되며, 침, 혈액, 뇌척수액 (CSF), 소변, 양수, 전립선액, 이자액, 및 젖에서 발견된다 (Plata-Salaman, Peptides 12: 653-663 (1991)).

EGF는 그의 막 특이적 수용체에 의해 매개되며, 이 수용체는 고유한 티로신 키나제가 내재되어 있다 (Stoscheck et al., J. Cell Biochem. 31: 135-152 (1986)). EGF는 그 수용체의 세포외 부분에 결합하여 기능하는 것으로 생각되며, 이때 그 수용체는 막횡단 신호를 유도하여 고유의 티로신 키나제를 활성화시킨다.

EGF-유사 도메인을 정제하여 서열 분석한 결과, EGF-유사 도메인에는 서로 교차결합하여 3개의 펩티드 루프를 형성하는 6개의 보존 시스테인 잔기가 존재함이 밝혀졌다 (Savage et al., J. Biol. Chem. 248: 7669-7672 (1979)). 현재는 이와 동일한 일반식 $X_nCX_7CX_{4/5}CX_{10}CXCX_5GX_2CX_n$ (여기서 X는 시스테인 이외의 아미노산이며, n은 다양한 반복 횟수를 나타냄)의 모티프를 공유하는 다른 여러 펩티드도 EGF 수용체와 반응할 수 있음이 일반적으로 알려져 있다. 이 모티프를 갖고 있는 단리되지 않은 펩티드로는 TGF-α, 암피레귤린(amphiregulin), 신경초종 유래 성장인자 (SDGF), 헤파린 결합성 EGF-유사 성장인자 및 특정 바이러스 코딩 펩티드 (예를 들면 천연두 바이러스 (Reisner, Nature 313: 801-803

(1985)), 쇼프섬유종 바이러스 (Chang et al., Mol Cell Biol. 7: 535-540 (1987)), 전염성연속종 (Porter and Archard, J. Gen. Virol. 68: 673-682 (1987)) 및 점액종 바이러스 (Upton et al., J. Virol. 61: 1271-1275 (1987), Prigent and Lemoine, Prog. Growth Factor Res. 4: 1-24 (1992)).

EGF-유사 도메인은 성장 인자로만 한정되는 것은 아니며, 세포 부착, 단백질-단백질 상호작용 및 발생에 있어서 흥미로운 성질을 갖는 다양한 세포 표면 단백질 및 세포외 단백질에게서 관찰된 바 있다 (Laurence and Gusterson, Tumor Biol. 11: 229-261 (1990)). 이들 단백질로는 혈액 응고 인자 (VI, IX, X, XII 인자, C 단백질, S 단백질, Z 단백질, 조직 플라스미노겐 활성인자, 유로키나제), 세포외 기질 성분 (라미닌, 시토탁틴, 엔타크틴), 세포 표면 수용체 (LDL 수용체, 트롬보모듈린 수용체) 및 면역 관련 단백질 (보체 C1r, 유로모듈린) 등이 있다.

아주 흥미로운 사실은 EGF-유사 전구체의 일반적 구조 패턴이 포유동물 세포 뿐만 아니라 하등 생명체에서도 보존되어 있다는 것이다. EGF-유사 반복부가 있는, 발생에 있어 중요한 많은 유전자들이 무척추동물에게서 확인되었다. 예를 들면 초파리의 노치 유전자 (notch gene)는 40개의 아미노산으로 이루어진 반복부 (EGF와 상동성을 보임) 36개가 직렬로 배열되어 있는 것을 코딩한다 (Wharton et al., Cell 43: 557-581 (1985)). 수치요법(水治療法) 플롯에 따르면, EGF-관련 서열이 막의 세포 바깥쪽에 위치하는 막 걸침 도메인이 있을 수 있다. EGF-유사 반복부를 갖는 다른 동종형성 유전자로는 델타 (Delta), 95F 및 5ZD이 있으며, 이들은 노치 (Notch) 및 특정한 2개의 세포 사이에서 전달되는 발생(development) 신호에 대한 수용체일 것으로 추정되는 것을 코딩하는 선충 유전자 *Lin-12*에 기초한 프로브를 사용하여 확인되었다.

구체적으로는 EGF는 위장 점막의 보전 및 유지와 급성 및 만성 점막 병변의 수복 (Konturek et al., Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 7 (10), 933-37 (1995)) 예컨데, 괴사성 소장결장염, 졸링거-엘리슨 증후군, 위장 궤양화 위장 궤양 및 선천성 미세융모 위축증 (Guglietta and Sullivan, Eur. J. Gastroenterol Hepatol, 7(10), 945-50 (1995)) 등의 치료에 잠재력이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 EGF는 모낭 분화 (du Cros, J. Invest. Dermatol. 101 (1 Suppl.), 106S-113S (1993), Hillier, Clin. Endocrinol. 33(4), 427-28 (1990); 신장 기능 (Hamm et al., Semin. Nephrol. 13 (1): 109-15 (1993), Harris, Am. J. Kidney Dis. 17(6): 627-30 (1991)), 눈물(van Setten et al., Int. Ophthalmol 15(6) 359-62 (1991)), 비타민 K 매개 혈액 응고 (Stenflo et al., Blood 78(7): 1637-51 (1991))에도 관여한다. EGF는 또한 비정상적 각질세포 분화를 특징으로 하는 각종 피부병, 예를 들면 건선, 폐 인상세포 암종 등의 상피암, 외음문의 유표피암종 및 신경교종에도 연루되어 있다 (King et al., Am. J. Med. Sci. 296: 154-158 (1988)).

성장 인자 신호전달 경로가 발생 이상(異常) 및 암을 비롯한 만성 질환에 밀접하게 관련되어 있음을 뒷받침하는 증거는 상당히 흥미롭다 (Aaronson, Science 254: 1146-1153 (1991)). 예를 들면 EGF 수용체 단백질과 구조적으로 상당히 유사한 원시-발암 유전자 (proto-oncogene)인 c-erb-2 (HER-2로도 알려짐)는 사람 유방암에서 과발현된다 (King et al., Science 229: 974-976 (1985); Gullick, Hormones and their actions, Cooke et al., eds, Amsterdam, Elsevier, pp 349-360 (1986)).

본 발명자들은 본 명세서에서 PRO211 및 PRO217로 명명한, EGF에 상동성이 있는 신규 폴리펩티드의 동정 및 특징 분석에 관해 기재한다.

2. PRO230

신염은 신장의 구조와 정상적 기능에 영향을 미치는 신장의 염증을 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 급성 또는 만성일 수 있으며, 감염, 퇴행성 과정 또는 혈관 질병에 의해 유발되는 것이 일반적이다. 어떤 경우든지 신염 환자의 질환 치료를 시작하기 위해서는 초기 검출이 필요하다.

신염의 한 가지 검출 방법은 신염과 관련된 항원 및 이에 대한 항체를 결정하는 것이다. 문헌 (Nelson, T. R., et al., J. Biol. Chem., 270(27):16265-70 (July 1995))에는 토끼의 관 간질성 신염(tubulointerstitial nephritis)항체 (TIN-ag)가 보고되어 있다 (GENBANK/U24270). 이 연구 결과에 따르면 토끼 TIN-ag는 카르복시 말단 영역에 사람 프리프로카텝신 B (단백질의 시스테인 단백질 분해효소족)와 30%의 상동성을 보이는 예상 아미노산 서열이 있는 기부 막 당단백질이다. 또한 이 문헌에 보고된 바로는 토끼 TIN-ag의 아미노 말단 영역에는 라미닌 A 및 S 쇄, I형 콜라겐의 알파 1쇄, 폰 빌레브란트 인자 및 뮤신에 대해 상동성이 있는 상피 성장인자 유사 모티프를 포함하는 도메인이 있으며, 이는 구조적 기능적 유사성을 의미한다. 생쥐에 대해서도 여러 연구가 수행되었다. 그러나 신염의 초기 검출 방법 및 치료법의 개발을 위해서는 사람에게서 관 간질성 신염 항원을 찾아낼 필요가 있다.

관 간질성 신염 항원에 대해 상동성이 있는 단백질은 의학계 및 산업계에서 특별한 관심의 대상이다. 서로 상동성이 있는 단백질들은 대개 유사한 기능을 발휘하기 때문이다. 또한 상동성이 있는 단백질임에도 불구하고 유사한 기능을 하지 않는 경우에도 관심의 대상이 되는데, 특정 구조적 모티프가 기능 이외의 정보, 예컨데 관능기의 위치와 일치함을 의미하기 때문이다. 본 발명자들은 관 간질성 신염 항원에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO230로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

3. PRO232

간세포(stem cell)는 (a) 증식, (b) 자기 유지, (c) 분화된 기능성 후손의 다량 생산이 가능하고, (d) 손상된 조직의 회복에 사용될 수 있으며, (e) 이런 용도들로의 사용함에 있어 선택에 융통성이 있는 미분화된 세포이다. 간세포는 대개 세포 표면 항원을 발현하며, 이것이 간세포를 찾아내는 데 이용될 수 있는 세포 특이적 마커로 기능할 수 있어서, 결과적으로 특정 간세포군을 확인 및 단리하는 수단을 제공한다.

상이한 간세포군을 확보하면, 많은 중요한 응용이 가능해 진다. 예를 들어 특정 간세포군을 보유하고 있다면 이들의 증식 및 분화에 관여하는 성장 인자나 그외의 단백질을 확인하는 것이 가능할 것이다. 더욱이 (1) 간세포가 특정 계통으로 변화하는 초기 단계, (2) 이런 변화의 방지, 및 (3) 간세포 증식의 음성 조절에 관련된, 아직 밝혀지지 않은 단백질이 있을 수 있

으며, 이들은 모두 간세포군이 있다면 밝혀질 수 있을 것이다. 또한 간세포는 유전자 치료에 있어서 중요하고도 이상적인 타겟이다. 유전자 치료시 유전자가 삽입된 간세포를 개체에 이식하면 삽입된 유전자는 그 개체의 건강을 증진시킨다. 결국 간세포는 기관 또는 조직의 이식, 예를 들어 간 재생 및 피부 이식에서 중요한 역할을 담당할 수 있다.

간세포가 다양한 응용 분야에서 중요하기 때문에 신규한 천연 간세포 항원 단백질을 찾아내어 특이적 세포 표면 마커로 사용함으로써, 간세포군을 동정하고 간세포 항원이 세포 증식 및 분화에서 수행하는 기능적 역할을 연구하기 위한 산업계 및 학계의 노력이 현재 진행중이다. 본 발명자들은 본 명세서에서 간세포 항원에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (이 폴리펩티드는 본 명세서에서 PRO232 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

4. PRO187

성장 인자는 단독으로 또는 제휴하여 특이적인 세포 표면 수용체에 결합함으로써 세포 성장 또는 증식을 촉진하는 분자 신호 또는 매개인자이다. 그러나 성장 인자에 대한 반응으로 나타나는 것이 오직 성장만이 아니라 다른 세포내 반응들이 있다. 즉 성장 인자를 다기능성의 강력한 세포 조절인자로 보는 것이 더 정확한 표현이다. 이들의 생체 효과로는 증식, 화학주성 및 세포외 기질 생산의 자극 등이 있다. 성장 인자는 촉진 효과 및 억제 효과 양자를 모두 가질 수 있다. 예를 들면 형질전환 성장 인자 (TGF-β)는 상당히 다형질발현성이며, 어떤 세포, 특히 결합 조직에서는 증식을 촉진할 수 있는 반면 림프구 및 상피 세포 등의 다른 세포에서는 강력한 증식 억제인자일 수 있다.

성장 인자의 성장 촉진 또는 억제의 생리적 효과는 대상 조직의 발생 및 분화 상태에 따라 달라진다. 전통적인 내분비 분자에 의한 국소적 세포 조절의 메카니즘으로는 오토크린 (동일 세포), 적스타크린 (juxtacrine, 이웃 세포) 및 파라크린 (가까운 거리의 세포) 경로 등이 있다. 펩티드 성장 인자는 복잡한 생물학적 언어의 요소로서 세포간 의사소통을 위한 근간이 된다. 이들은 세포가 상호간 정보를 전달할 수 있도록 하여, 세포간 상호작용을 매개하고 유전자 발현을 변화시킨다. 이들 다기능성 및 다능성 인자의 효과는 다른 펩티드의 존재 여부에 따라 달라진다.

FGF-8는 정상적 이배체 섬유아세포 및 확립된 세포주 모두에 대한 강력한 헤파린 결합성 유사분열 촉진인자의 일족인 섬유아세포 인자 (FGF)에 속한다 (Gospodarowicz et al. (1984), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6963). FGF 족으로는 무엇보다도 산성 FGF (FGF-1), 염기성 FGF (FGF-2), INT-2 (FGF-3), K-FGF/HST (FGF-4), FGF-5, FGF-6, KGF (FGF-7), AIGF (FGF-8)를 들 수 있다. 모든 FGF은 두 개의 보존 시스테인 잔기를 가지며, 아미노산 수준에서 30-50 %의 서열 상동성을 공유한다. 이들 인자는 다양한 정상적인 이배체 중배엽 유래 세포 및 신경릉-유래 세포, 예컨데 과립막 세포, 부신 피질 세포, 연골세포, 근모세포, 각막 및 혈관 내피 세포 (소 또는 사람), 혈관 평활근 세포, 수정체, 망막 및 전립선 상피 세포, 희돌기교세포, 성상세포, 크론도사이트, 근모세포 및 골아세포 등에 대해 유사분열 촉진성을 갖는다.

섬유아세포 성장 인자는 또한 비-유사분열촉진성 방식으로도 많은 종류의 세포를 자극할 수도 있다. 이런 활성으로는 창상 부위로의 세포의 이동 촉진 (화학주성), 새로운 혈관 형성의 개시 (맥관형성 작용), 신경 재생 및 생존의 조절 (신경영양 작용), 내분비 기능의 조절, 및 특정 세포 단백질 발현의 촉진 및 억제, 세포외 기질 생산 및 세포 생존을 들 수 있다 (Baird & Bohlen, Handbook of Exp. Pharmacol. 95(1): 369-418, Springer, (1990)). 이런 성질은 창상 치유, 신경 수복, 측부 혈관 형성 등을 촉진하는 치료 방법에 섬유아세포 성장 인자를 사용하는 근거가 된다. 예를 들면 섬유아세포 성장 인자는 심장병 및 심장 수술에서 심근 손상을 최소화하는 것으로 제기되었다 (미국 특허 제4,378,347호).

안드로겐-유도 성장 인자 (AIGF)로도 알려져 있는 FGF-8은 다른 FGF 족에 속하는 것들과 30-40%의 서열 상동성을 공유하는, 215개의 아미노산으로 구성된 단백질이다. FGF-8은 생쥐 유방암종 세포주 SC3에서 안드로겐에 의한 조절 및 유도를 받는 것으로 제안되었다 (Tanaka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8928-8932 (1992); Sato et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 47: 91-98 (1993)). 즉 FGF-8은 안드로겐 반응성 기관으로 알려진 전립선에서 국소적 역할을 가질 수 있다. FGF-8은 NIH-3T3 섬유아세포로 트랜스펙션되었을 때 형질전환 활성을 보이는 것으로 봐서 암 유발성일 수도 있다 (Kouhara et al., Oncogene 9 455-462 (1994)). FGF-8이 심장, 뇌, 폐, 신장, 고환, 전립선 및 난소에서 검출된 바 있지만, 외인성 안드로겐이 존재하지 않는 상태에서도 발현이 검출되었다 (Schmitt et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 57 (3-4): 173-78 (1996)).

FGF-8은 쥐 배형성의 여러 단계에서 발현되는 다른 여러 FGF와 공통된 특성을 갖는데, 이는 여러 FGF가 분화 및 배형성에 있어서 다중적이고 아마도 공동작용에 의한 기능을 수행한다는 이론을 뒷받침한다. 더욱이 FGF-8은 유방 종양형성 과정에서 Wnt-1와 협력하는 원시 발암유전자인 것으로 밝혀져 있다 (Shackleford et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 740-744 (1993); Heikinheimo et al., Mech. Dev. 48: 129-138 (1994)).

다른 FGF와 달리, FGF-8은 1차 전사체 (transcript)의 각기 상이한 스플라이싱 결과로 3개의 이소형태의 단백질로서 존재한다 (Tanaka et al., 앞의 문헌). 정상 성체에게서의 FGF-8의 발현은 미약하며, 생식선 조직으로 한정되어 있으나 노던 블롯 분석에 따르면 FGF-8 mRNA은 10일에서 12일까지 또는 쥐 수태 기간 중에 존재하는데, 이는 FGF-8이 정상적 발생에 중요함을 암시한다 (Heikinheimo et al., Mech Dev. 48(2): 129-38 (1994)). 수태 8일에서 16일 사이에 수행된 계내 (in situ) 혼성화 결과, 1차 기관지궁, 전비(前脾) 과정, 전뇌 및 중뇌-후뇌 연결부의 표면 외배엽에서 최초 발현이 나타났다. 10-12일는 FGF-8이 전지아(前肢牙) 및 후지아(後肢牙), 코 및 비인강, 누두의 표면 외배엽 및 종뇌, 간뇌 및 후뇌에서 발현되었다. 발현은 수태 13일 내내 발생단계의 후지(後肢)에서 계속되지만 그 후에는 검출할 수 없다. 이 결과는 FGF-8이 배형성에서 독특한 일시적이고 공간적인 패턴을 가진다는 것과, 장배형성 후 배아의 여러 부위에서 FGF-8 성장 인자가 외배엽 분화에 관여한다는 것을 암시한다.

본 발명자들은 FGF-8에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO187 폴리펩티드로 명명함)의 동정 방법을 기술한다.

5. PRO265

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된 평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995) 및 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995))이 그것이다. 루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하는 데 그리고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 및 (Ruoslahti, E. I., et al., WO9110727-A, La Jolla Cancer Research Foundation) (형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여함) 등이 있다. 또한 피브로모듈린 및 피부 흉터를 막거나 감소시키기 위한 그것의 용도도 특별한 관심의 대상이다. 피브로모듈린에 대한 연구는 미국 특허 제5,654,270 호(Ruoslahti, et al.)에서 찾을 수 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용을 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 루이신 풍부 반복부를 가지며 또한 피브로모듈린, SLIT 단백질 및 혈소판 당단백질 V 등, 루이신 풍부 반복부를 갖는 공지 단백질에 대해 상동성이 있는 단백질이 관심을 모으고 있다. 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 루이신 풍부 반복부를 갖는 신규한 분비 단백질 및 신규한 막결합 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 많은 노력이 집중되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에 피브로모듈린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서 PRO265 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 규명에 관해 설명할 것이다.

6. PRO219

사람 마트릴린-2 폴리펩티드는 폰 윌레브란트 인자 A형 유사 모듈 슈퍼패밀리에 속한다. 폰 빌레브란트 (von Willebrand) 인자는 항상성의 유지에 중요한 역할을 담당하는 단백질이다. 더 구체적으로는 폰 빌레브란트 인자는 VIII 인자와 상호작용하여 복합체를 형성할 수 있기 때문에 혈관 손상 부위에서 혈소판-관벽 상호작용에 참여하는 것으로 알려진 단백질이다. 혈액 중에 폰 빌레브란트 인자가 없으면 혈소판과 기형 상태를 유발하여 혈소판이 혈관의 손상 부위에서 혈관벽에 부착되는 것을 방해한다. 그 결과 폰 빌레브란트병을 비롯한 브러싱(brusing), 비(鼻)출혈, 장 출혈 등의 성향이 나타난다.

혈액 응고 인자가 생리적으로 중요하기 때문에 최근에는 응고 과정에 관여할 수 있는 신규 천연 단백질을 찾아내려는 노력을 산업계와 학계가 착수하고 있다. 본 발명자들은 사람 마트릴린-2 전구체 폴리펩티드에 상동성이 있는 전장 (full-length) 폴리펩티드의 동정에 관해 본 명세서에 기술한다.

7. PRO246

세포 표면 단백질인 HCAR는 아데노바이러스 C 하위군 및 콕새키 바이러스 B 하위군에 대한 수용체로 작용하는 막결합 단백질이다. 따라서 세포 표면에 HCAR 수용체가 존재하면 바이러스 입자의 결합 위치를 제공하여 바이러스 감염을 촉진시킨다는 점에서 HCAR는 세포의 바이러스 감염을 매개하는 수단이 된다.

막결합 단백질의 생리적 중요성 및 특히 바이러스에 대한 세포 표면 수용체로서 기능하는 막결합 단백질의 생리적 중요성의 견지에서 학계와 산업계가 신규한 천연 막결합 수용체 단백질을 찾아내려는 노력을 경주하고 있다. 이런 노력들 가운데 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규 수용체 단백질의 코딩 서열을 찾아내려는 데 집중되어 있다. 본 발명자들은 세포 표면 단백질 HCAR 및 A33을 비롯한 다양한 종양 항원 및 발암성 배아 (carcinoembryonic, 암배) 항원에 대해 상동성이 있는 신규 막결합 폴리펩티드 (본원에서는 PRO246로 명명함)에 관해 본 명세서에 기술하며, 이 폴리펩티드는 신규한 세포 표면 바이러스 수용체 또는 종양 항원일 수 있다.

8. PRO228

많은 7-막횡단 단백질이 공지되어 있으며, 이런 족 가운데 CD97 및 EMR1을 포함하는 군이 있다. CD97는 7-스팬 막횡단 수용체이며, 세포 리간드 CD55, DAF를 갖는다 (Hamann, et al., J. Exp. Med. (U.S.), 184(3):1189 (1996)). 또한 CD97는 사람 갑상선암에서 탈분화 마커이며 염증에 관련된 것으로 보고된 바 있다 (Aust, et al., Cancer Res. (U.S.), 57(9):1798 (1997); Gray, et al., J. Immunol. (U.S.), 157(12):5438 (1996)). CD97는 세크레틴 수용체 슈퍼패밀리에 관련된 것으로도 보고된 바 있으나 그 패밀리에 속하는 공지된 단백질과 달리 CD97 및 EMR1는 N-말단에 EGF 도메인을 여러 개 갖는 확장된 세포외 영역을 갖는 것으로 보고되었다 (Hamann, et al., Genomics, 32(1):144 (1996); Harmann, et al., J. Immunol., 155(4):1942 (1995)). EMR1은 또한 문헌 (Lin, et al., Genomics, 41(3):301 (1997) 및 (Baud, et

al., Genomics, 26(2):334 (1995))에 설명되어 있다. CD97 및 EMR1이 세크레틴 수용체에 관련된 것으로 보이지만, G 단백질 결합 수용체의 세크레틴 족에 속하는 공지된 단백질로는 칼슘 비의존적이고 신경 조직에 풍부한 것으로 규명된 알파-라트록신 수용체, 라트로필린이 있다 (Lelianova, et al., J. Biol. Chem., 272(34), 21504 (1997); Davletov, et al., J. Biol. Chem. (U.S.), 271(38):23239 (1996)). 세크레틴 수용체 슈퍼패밀리에 속하는 것과 세크레틴 수용체에 관련되지만 속하지 않는 것, 또는 CRF 및 칼시토닌 수용체가 관심의 대상이다. 특히 이들 족에 속하는 것 중 공지된 단백질에 대한 상동성에 의해 동정되는 신규한 단백질이 중요하다.

신규 막결합 수용체, 그 중에서도 EGF 반복부 및 거대한 N-말단부를 갖고 있어서 CD97 및 EMR1이 속하는 7-막횡단 단백질족에 속하는 막횡단 단백질을 찾아내는 데 학계와 산업계가 노력을 기울이고 있다. 본 발명자들은 CD97 및 EMR1에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO228 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 대해 설명한다.

9. PRO533

성장 인자는 단독으로 또는 제휴하여 특이적 세포 표면 수용체에 결합함으로써 세포 성장 또는 증식을 촉진하는 분자 신호 또는 매개인자이다. 그러나 성장 인자에 대한 반응으로 나타나는 것이 오직 성장만은 아니며 다른 세포 반응들이 존재한다. 즉 성장 인자를 다기능성의 강력한 세포 조절인자로 보는 것이 더 정확한 표현이다. 이들의 생체 효과로는 증식, 화학주성 및 세포외 기질 생산의 촉진 등이 있다. 성장 인자는 촉진 효과 및 억제 효과 모두를 가질 수 있다. 예를 들면 형질전환 성장 인자 (TGF-β)는 상당히 다형질발현성이며, 어떤 세포, 특히 결합 조직에서는 증식을 촉진할 수 있는 반면 림프구 및 상피 세포 등의 다른 세포에서는 강력한 증식 억제인자일 수 있다.

성장 인자의 성장 촉진 또는 억제의 생리적 효과는 대상 조직의 발생 및 분화 상태에 따라 달라진다. 전통적인 내분비 분자에 의한 국소적 세포 조절의 메카니즘으로는 오토크린 (동일 세포), 적스타크린 (juxtacrine, 이웃 세포) 및 파라크린 (근거리 세포) 경로 등이 있다. 펩티드 성장 인자는 복잡한 생물학적 언어의 요소로서 세포간 의사소통을 위한 기초가 된다. 이들은 세포가 상호간 정보를 전달할 수 있도록 하여, 세포간 상호작용을 매개하고 유전자 발현을 변화시킨다. 이들 다기능성 및 다능성 인자의 효과는 다른 펩티드의 존재 여부에 따라 달라진다.

섬유아세포는 정상적 이배체 섬유아세포 및 확립된 세포주 모두에 대한 강력한 헤파린 결합성 유사분열 촉진인자의 일족이다 (Gospodarowicz et al. (1984), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6963). FGF 족으로는 무엇보다도 산성 FGF (FGF-1), 염기성 FGF (FGF-2), INT-2 (FGF-3), K-FGF/HST (FGF-4), FGF-5, FGF-6, KGF (FGF-7), AIGF (FGF-8)를 들 수 있다. 모든 FGF은 두 개의 보존 시스테인 잔기를 가지며, 아미노산 수준에서 30-50 %의 서열 상동성을 공유한다. 이들 인자는 다양한 정상적인 이배체 중배엽 유래 세포 및 신경릉-유래 세포, 예컨데 과립막 세포, 부신 피질 세포, 연골세포, 근모세포, 각막 및 혈관 내피 세포 (소 또는 사람), 혈관 평활근 세포, 수정체, 망막 및 전립선 상피 세포, 희돌기교세포, 성상세포, 크론도사이트, 근모세포 및 골아세포 등에 대해 유사분열 촉진성을 갖는다.

섬유아세포 성장 인자는 또한 비-유사분열 촉진성 방식으로도 많은 종류의 세포를 자극할 수도 있다. 이런 활성으로는 창상 부위로의 세포의 이동 촉진 (화학주성), 새로운 혈관 형성의 개시 (맥관형성 작용), 신경 재생 및 생존의 조절 (신경영양 작용), 내분비 기능의 조절, 및 특정 세포 단백질 발현의 촉진 및 억제, 세포외 기질 생산 및 세포 생존을 들 수 있다 (Baird & Bohlen, Handbook of Exp. Pharmacol. 95(1): 369-418, Springer, (1990)). 이런 성질은 창상 치유, 신경 수복, 측부 혈관 형성 등을 촉진하는 치료 방법에 섬유아세포 성장 인자를 사용하는 근거가 된다. 예를 들면 섬유아세포 성장 인자는 심장병 및 심장 수술에서 심근 손상을 최소화하는 것으로 제기되었다 (미국 특허 제4,378,347호).

본 발명자들은 FGF에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO533 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 대해 본원에 설명한다.

10. PRO245

상기한 바와 같은 세포 과정의 조절 및 변조에 관여하는 가장 중요한 단백질 중의 일부는 세포내 단백질 인산화 수준을 조절하는 단백질이다. 예를 들면 세포 성장 및 분화를 조절하는 신호의 도입은 적어도 부분적으로는 세포내 다양한 단백질의 인산화 및 탈인산화에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. 이런 과정을 촉매하는 효소로는 세포내 여러 단백질을 인산화시키는 단백질 키나제 및 세포내 여러 단백질로부터 인산기를 제거하는 단백질 포스파타제가 있다. 따라서 세포 내에서 단백질 인산화의 균형 수위는 상기 두 종류의 단백질의 상대적 활성에 의해 매개된다.

많은 단백질 키나제 효소가 밝혀져 있으나, 이들 촉매성 단배질의 상당수는 그 생리적 기능이 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 공지된 많은 단백질 키나제가 단백질의 티로신 잔기를 인산화함으로써 다양하고 상이한 효과를 유도한다는 것은 잘 알려져 있다. 단백질 티로신 키나제에 대한 관심을 높이는 데 가장 결정적이었던 이유는 많은 발암 유전자 생성물 및 성장 인자가 내재적으로 단백질 티로신 키나제 활성을 갖고 있다는 발견이었을 것이다. 이로 인해 단백질 티로신 키나제족에 속하는 신규 단백질을 찾아내려는 요구가 존재한다.

단백질 키나제의 이런 생리적 중요성 때문에, 새로운 천연 키나제 단백질을 찾아내려는 노력이 산업계와 학계에서 이루어지고 있다. 이런 노력 가운데 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규한 키나제 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 본 발명자들은 이 명세서에서 티로신 키나제 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO245 폴리펩티드로 부름)의 동정 및 특징 분석에 대해 본원에서 설명한다.

11. PRO220, PRO221 및 PRO227

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된 평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995) 및 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995))이 그것이다. 루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하는 데 그리고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 및 (Ruoslahti, E. I., et al., WO9110727-A, La Jolla Cancer Research Foundation) (형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여함) 등이 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용을 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 SLIT 단백질 및 혈소판 당단백질 V 등, 루이신 풍부 반복부를 갖는 공지 단백질에 대해 상동성이 있으면서 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질이 관심을 모으고 있다.

12. PRO258

면역글로불린은 B 세포의 세포막 상의 항원에 대한 수용체이면서 또한 혈장 세포의 분비 생성물로서 기능하는 단백질인 항체 분자이다. 면역글로불린은 모든 항체 분자들이 그렇듯이 두 가지 주요 기능을 수행한다. 즉 이들은 항원에 특이적으로 결합하여 한정된 생체 이펙터 기능에 참여한다. 따라서 Ig 슈퍼패밀리에 속하는 신규한 면역글로불린은 늘상 관심을 끈다. 그 중에서도 각종 바이러스 수용체로 기능하거나 면역 기능을 조절하는 Ig가 중요하다. 또한 각종 바이러스에 대해 수용체로 기능하는 Ig 및 면역 기능을 조절하는 공지된 Ig 족에 대해 상동성이 있는 분자들도 특별한 관심의 대상이다. 따라서 폴리오바이러스 수용체, CRTAM 및 CD166 (림프구 항원 CD6에 대한 리간드)에 상동성이 있는 분자가 특히 흥미롭다.

세포외 단백질 및 막결합 단백질은 다세포 생물의 생성, 분화 및 유지에서 중요한 역할을 수행한다. 많은 개별 세포의 운명, 예를 들면 증식, 이동, 분화 또는 다른 세포와의 상호작용은 다른 세포 및(또는) 인접 환경으로부터 받은 정보에 의해 지배당하는 것이 일반적이다. 이런 정보는 종종 분비된 폴리펩티드 (예를 들면 유사분열 촉진인자, 생존 인자, 세포독성 인자, 분화 인자, 신경 펩티드 및 호르몬)에 의해 전달되어, 결국엔 다양한 세포 수용체들이나 막결합 단백질들에 의해 수용되고 해독된다. 이들 분비 폴리펩티드 또는 신호전달 분자는 대개 세포 분비 경로를 통해 세포외 환경의 자신의 작용 장소, 보통은 막결합 수용체 단백질에 도달하게 된다.

본 발명자들은 CRTAM에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO258 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 대해 본원에서 설명한다.

13. PRO266

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된 평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995) 및 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995))이 그것이다. 루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하는 데 그리고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관

련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 및 (Ruoslahti, E. I., et al., WO9110727-A, La Jolla Cancer Research Foundation) (형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여함) 등이 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용, 신경 발생 및 어드헤신 분자를 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 SLIT 단백질과 같은 루이신 풍부 반복부를 갖는 공지 단백질에 대해 상동성이 있으면서 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질이 관심을 모으고 있다. 본 발명자들은 본 명세서에 SLIT에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서 PRO266 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 규명에 관해 설명할 것이다.

14. PRO269

트롬보모듈린은 트롬빈에 결합하여 트롬빈 활성을 조절한다. 따라서 트롬보모듈린은 혈액 응고의 조절에 중요하다. 트롬보모듈린은 트롬빈에 의한 C 단백질의 활성화를 가속화시키는 천연 항응고제로 기능한다. 가용성 트롬보모듈린은 헤파린과 비교할 때 출혈 위험성이 작은 항트롬빈제로서 치료 용도를 가질 수 있다. 트롬보모듈린은 내피 세포 및 혈소판 상에 존재하는 세포 표면 막횡단 당단백질이다. 이 보다 더 작은 트롬보모듈린의 기능적 활성형이 혈장 중에 순환하며, 소변에서도 발견된다 (In Haeberli, A., Human Protein Data, VCH Oub., N.Y., 1992). 트롬보모듈린에 대해 상동성이 있는 펩티드가 특히 바람직하다.

본 발명자들은 트롬보모듈린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO269 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석을 본원에서 설명한다.

15. PRO287

프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질은 뼈 형태발생 단백질 "BMP1"/프로콜라겐 C-프로테이나제 (PCP)에 결합하여 그 활성을 향상시킨다. 이 인핸서 단백질은 세포외 기질 침전에 관여한다. BMP1 단백질은 뼈 및(또는) 연골 형성을 유도하고 창상 치유 및 조직 수복에 사용될 수 있다. 따라서 프로콜라겐 C-프로테아나제 인핸서 단백질, BMP1 및 이들에 상동성이 있는 단백질은 과학계 및 의학계의 주목을 끌고 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질 전구체 및 프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO287 폴리펩티드로 명명)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

16. PRO214

성장 인자는 단독으로 또는 제휴하여 특이적인 세포 표면 수용체에 결합함으로써 세포 성장 또는 증식을 촉진하는 분자 신호 또는 매개인자이다. 그러나 성장 인자에 대한 반응으로 나타나는 것이 오직 성장만이 아니라 다른 세포내 반응들이 있다. 즉 성장 인자를 다기능성의 강력한 세포 조절인자로 보는 것이 더 정확한 표현이다. 이들의 생체 효과로는 증식, 화학주성 및 세포외 기질 생산의 자극 등이 있다. 성장 인자는 촉진 효과 및 억제 효과 양자를 모두 가질 수 있다. 예를 들면 형질전환 성장 인자 (TGF-β)는 상당히 다형질발현성이며, 어떤 세포, 특히 결합 조직에서는 증식을 촉진할 수 있는 반면 림프구 및 상피 세포 등의 다른 세포에서는 강력한 증식 억제인자일 수 있다.

성장 인자의 성장 촉진 또는 억제의 생리적 효과는 대상 조직의 발생 및 분화 상태에 따라 달라진다. 전통적인 내분비 분자에 의한 국소적 세포 조절의 메카니즘으로는 오토크린 (동일 세포), 적스타크린 (juxtacrine, 이웃 세포) 및 파라크린 (가까운 거리의 세포) 경로 등이 있다. 펩티드 성장 인자는 복잡한 생물학적 언어의 요소로서 세포간 의사소통을 위한 근간이 된다. 이들은 세포가 상호간 정보를 전달할 수 있도록 하여, 세포간 상호작용을 매개하고 유전자 발현을 변화시킨다. 이들 다기능성 및 다능성 인자의 효과는 다른 펩티드의 존재 여부에 따라 달라진다.

상피 성장인자 (EGF)는 상피 세포 및 섬유아 세포를 비롯한 다양한 종류의 세포의 증식을 자극하는 전통적인 유사분열 촉진인자이다. EGF는 EGF 수용체에 결합하여 활성화시킴으로써, 세포내 신호전달 및 뒤이은 효과를 불러 일으킨다. EGF 수용체 (EGFR)는 대뇌 피질, 소뇌 및 해마의 뉴런 및 그외의 다른 중추신경계 (CNS) 부위에서 발현된다. 또한 EGF도 중추신경계(CNS)의 여러 부위에서 발현된다. 따라서 EGF는 유사분열 세포 뿐만 아니라 유사핵분열후 (postmitotic) 뉴런에도 작용한다. 사실상 많은 연구 결과가, EGF가 CNS에서 다양한 형태의 뉴런에 대해 신경영양 또는 신경조절 효과를 가짐을 보여주었다. 예를 들어 EGF는 대뇌 피질 및 소뇌의 뉴런 배양물에 직접 작용하여 신경돌기 파생 및 생존을 증진시킨다. 다른 한편으로는 EGF는 중격 콜린작동성 뉴런 및 중뇌 도파민작동성 뉴런을 비롯한 다른 종류의 세포에도 신경교세포를 통해 간접적으로 작용한다. CNS의 뉴런에 대해 EGF가 작용한다는 증거는 축적되고 있지만 작용 메카니즘은 사실상 미지의 상태로 남아있다. 유사분열 세포에서의 EGF-유도 신호전달은 유사핵분열후 뉴런에서보다는 잘 규명되어 있는 편이다. 복제한 크롬친화성세포종 PC12 세포 및 배양한 대뇌 피질 뉴런에 대한 연구 결과는 EGF-유도 신경영양 작용이 유사분열 촉진인자에 의해 활성화되는 단백질 키나제 (MAPK) 및 EGFR가 EGF에 반응하여 활성화 상태가 지속됨으로써 매개된다는 것을 암시한다. 세포내 신호전달의 지속은 EGFR 하향 조절(down-regulation)의 비율 감소와 상관관계가 있으며, 이것이 EGF에 대한 신경 세포의 반응을 결정지을 수 있다. EGF는 유사분열 세포 및 유사핵분열후 뉴런을 비롯한 다양한 세포에 작용하는 다능성 성장인자인 것으로 보인다.

EGF는 침샘 및 위장계의 브루너선, 신장, 이자, 갑상선, 하수체 및 신경계에서 생산되며, 침, 혈액, 뇌척수액 (CSF), 소변, 양수, 전립선액, 이자액, 및 젖에서 발견된다 (Plata-Salaman, Peptides 12: 653-663 (1991)).

EGF는 그의 막 특이적 수용체에 의해 매개되며, 이 수용체는 고유한 티로신 키나제가 내재되어 있다 (Stoscheck et al., J. Cell Biochem. 31: 135-152 (1986)). EGF는 그 수용체의 세포외 부분에 결합하여 기능하는 것으로 생각되며, 이때 그 수용체는 막횡단 신호를 유도하여 고유의 티로신 키나제를 활성화시킨다.

EGF-유사 도메인을 정제하여 서열 분석한 결과, EGF-유사 도메인에는 서로 교차결합하여 3개의 펩티드 루프를 형성하는 6개의 보존 시스테인 잔기가 존재함이 밝혀졌다 (Savage et al., J. Biol. Chem. 248: 7669-7672 (1979)). 현재는 이와 동일한 일반식 $X_nCX_7CX_{4/5}CX_{10}CXCX_5GX_2CX_n$ (여기서 X는 시스테인 이외의 아미노산이며, n은 다양한 반복 횟수를 나타냄)의 모티프를 공유하는 다른 여러 펩티드도 EGF 수용체와 반응할 수 있음이 일반적으로 알려져 있다. 이 모티프를 갖고 있는 단리되지 않은 펩티드로는 TGF-α, 암피레귤린(amphiregulin), 신경초종 유래 성장인자 (SDGF), 헤파린 결합성 EGF-유사 성장인자 및 특정 바이러스 코딩 펩티드 (예를 들면 천연두 바이러스 (Reisner, Nature 313: 801-803 (1985)), 쇼프섬유종 바이러스 (Chang W et al., Mol Cell Biol. 7: 535-540 (1987)), 전염성연속종 (Porter CD and Archard LC, J. Gen. Virol. 68: 673-682 (1987)) 및 점액종 바이러스 (Upton C et al., J. Virol. 61: 1271-1275 (1987), Prigent and Lemoine, Prog. Growth Factor Res. 4: 1-24 (1992)).

EGF-유사 도메인은 성장 인자로만 한정되는 것은 아니며, 세포 부착, 단백질-단백질 상호작용 및 발생에 있어서 흥미로운 성질을 갖는 다양한 세포 표면 단백질 및 세포외 단백질에게서 관찰된 바 있다 (Laurence DJR and Gusterson BA, Tumor Biol. 11: 229-261 (1990)). 이들 단백질로는 혈액 응고 인자 (VI, IX, X, XII 인자, C 단백질, S 단백질, Z 단백질, 조직 플라스미노겐 활성인자, 유로키나제), 세포외 기질 성분 (라미닌, 시토탁틴, 엔타크틴), 세포 표면 수용체 (LDL 수용체, 트롬보모듈린 수용체) 및 면역 관련 단백질 (보체 C1r, 유로모듈린) 등이 있다.

아주 흥미로운 사실은 EGF-유사 전구체의 일반적 구조 패턴이 포유동물 세포 뿐만 아니라 하등 생명체에서도 보존되어 있다는 것이다. EGF-유사 반복부가 있는, 발생에 있어 중요한 많은 유전자들이 무척추동물에게서 확인되었다. 예를 들면 초파리의 노치 유전자 (notch gene)는 40개의 아미노산으로 이루어진 반복부 (EGF와 상동성을 보임) 36개가 직렬로 배열되어 있는 것을 코딩한다 (Wharton et al., Cell 43: 557-581 (1985)). 수치요법(水治療法) 플롯에 따르면, EGF-관련 서열이 막의 세포 바깥쪽에 위치하는 막 결침 도메인이 있을 수 있다. EGF-유사 반복부를 갖는 다른 동종형성 유전자로는 델타 (Delta), 95F 및 5ZD이 있으며, 이들은 노치 (Notch) 및 특정한 2개의 세포 사이에서 전달되는 발생(development) 신호에 대한 수용체일 것으로 추정되는 것을 코딩하는 선충 유전자 *Lin-12*에 기초한 프로브를 사용하여 확인되었다.

구체적으로는 EGF는 위장 점막의 보전 및 유지와 급성 및 만성 점막 병변의 수복 (Konturek et al., Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 7 (10), 933-37 (1995)) 예컨데, 괴사성 소장결장염, 졸링거-엘리슨 증후군, 위장 궤양화 위장 궤양 및 선천성 미세융모 위축증 (A. Guglietta and PB. Sullivan, Eur. J. Gastroenterol Hepatol, 7(10), 945-50 (1995)) 등의 치료에 잠재력이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한 EGF는 모낭 분화 (C.L. du Cros, J. Invest. Dermatol. 101 (1 Suppl.), 106S-113S (1993), SG Hillier, Clin. Endocrinol. 33(4), 427-28 (1990); 신장 기능 (L.L. Hamm et al., Semin. Nephrol. 13 (1): 109-15 (1993), RC Harris, Am. J. Kidney Dis. 17(6): 627-30 (1991)), 눈물(GB van Setten et al., Int. Ophthalmol 15(6) 359-62 (1991)), 비타민 K 매개 혈액 응고 (J. Stenflo et al., Blood 78(7): 1637-51 (1991))에도 관여한다. EGF는 또한 비정상적 각질세포 분화를 특징으로 하는 각종 피부병, 예를 들면 건선, 폐 인상세포암종 등의 상피암, 외음문의 유표피암종 및 신경교종에도 연루되어 있다 (King LE et al., Am. J. Med. Sci. 296: 154-158 (1988)).

성장 인자 신호전달 경로가 발생 이상(異常) 및 암을 비롯한 만성 질환에 밀접하게 관련되어 있음을 뒷받침하는 증거는 상당히 흥미롭다 (Aaronson SA, Science 254: 1146-1153 (1991)). 예를 들면 EGF 수용체 단백질과 구조적으로 상당히 유사한 원시-발암 유전자 (proto-oncogene)인 c-erb-2 (HER-2로도 알려짐)는 사람 유방암에서 과발현된다 (King et al., Science 229: 974-976 (1985); Gullick, Hormones and their actions, Cooke AB et al., eds, Amsterdam, Elsevier, pp 349-360 (1986)).

17. PRO317

분비 단백질의 한 부류인 TGF-β 슈퍼 유전자 족 또는 간단히 TGF-β 슈퍼패밀리에는 사실상 모든 종족에서 발현되는 많은 관련된 성장 및 분화 인자를 포함한다. 이 슈퍼패밀리의 구성원이 특이적 세포 표면 수용체에 결합하면, 세포 표면 수용체가 신호도입 메카니즘을 활성화시켜 자신의 다기능성 시토카인 효과를 유도한다 (Kolodziejczyk and Hall, Biochem. Cell. Biol., 74: 299-314 (1996); Attisano and Wrana, Cytokine Growth Factor Rev., 7: 327-339 (1996); and Hill, Cellular Signaling, 8: 533-544 (1996)).

이 족에 속하는 것으로는 5개의 상이한 형태의 TGF-β(Sporn and Roberts, in Peptide Growth Factors and Their Receptors, Sporn and Roberts, eds. (Springer-Verlag: Berlin, 1990) pp. 419-472) 및 분화 인자 vg1 (Weeks and Melton, Cell, 51: 861-867 (1987)) 및 DPP-C 폴리펩티드 (Padgett et al., Nature, 325: 81-84 (1987)), 호르몬 액티빈 및 인히빈 (Mason et al., Nature, 318: 659-663 (1985); Mason et al., Growth Factors, 1: 77-88 (1987)), 뮬러리안 억제 물질 (MIS) (Cate et al., Cell, 45: 685-698 (1986)), 뼈 형태발생 단백질 (BMP) (Wozney et al., Science, 242: 1528-1534 (1988); PCT WO 88/00205 (1988. 1. 14. 공개), 미국특허 제4,877,864호 (1989. 10. 31 허여), 발생에 의해 조절되는 단백질 Vgr-1 (Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86: 4554-4558 (1989)) 및 Vgr-2 (Jones et al., Molec. Endocrinol., 6: 1961-1968 (1992)), 생쥐 성장 분화 인자 (GDF), 예컨데 GDF-3 및 GDF-9 (Kingsley, Genes Dev., 8: 133-146 (1994); McPherron and Lee, J. Biol. Chem., 268: 3444-3449 (1993)), 생쥐 lefty/Stra1 (Meno et al., Nature, 381: 151-155 (1996); Bouillet et al., Dev. Biol., 170: 420-433 (1995)), 신경교 세포주 유래 신경영양 인자 (GDNF) (Lin et al., Science, 260: 1130-1132 (1993), 뉴르튜린(neurturin) (Kotzbauer et al., Nature, 384: 467-470 (1996)), 및 자궁내막 출혈 관련 인자 (EBAF)(Kothapalli et al., J. Clin. Invest., 99: 2342-2350 (1997)) 등이 있다. 하위집합 BMP-2A 및 BMP-2B는 DPP-C에 대해 대략 75 %의 서열 상동성이 있으며, 이 단백질에 대응하는 포유동물 단백질을 대표할 수 있다.

TGF-β 슈퍼패밀리의 단백질은 이황화 결합으로 연결된 호모다이머 또는 헤테로다이머이며, 이 단백질의 전구체 폴리펩티드 사슬은 소수성 신호 서열, 길고 상대적으로 보존도가 낮은 N-말단 프로 영역 (수백개의 아미노산으로 구성됨), 절단 부위 (대개 다염기성), 더 짧고 보존도가 높은 C-말단 영역을 포함한다. 이 C-말단 영역은 프로세싱된 성숙 단백질에 해당하며, 특징적인 시스테인 모티프, 즉 공지된 모든 TGF-β족의 단백질 사이에 보존되어 있는 9개의 시스테인 잔기 7개를

포함하는 아미노산 대략 100개를 포함한다. 성숙 영역과 프로 영역 사이의 절단 부위의 위치는 TGF-β족의 단백질마다 다르지만 그 모든 단백질의 C-말단은 동일한 위치에서 서열 Cys-X-Cys-X으로 끝나며, 매 경우마다 TGF-β 컨센서스 C-말단 Cys-Lys-Cys-Ser로부터 달라진다 (Sporn and Roberts, 1990, 앞의 문헌).

현재 밝혀진 TGF-β의 형태는 TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4 및 TGF-β5 등 5개 이상이 존재한다. TGF-β1의 활성 형태는 390 아미노산 전구체의 카르복시-말단쪽 112개 아미노산이 다이머화됨으로써 형성된 호모다이머이다. 재조합 TGF-β1가 클로닝된 바 있으며 (Derynck et al., Nature, 316:701-705 (1985)) 중국 햄스터 난소세포에서 발현된 바 있다 (Gentry et al., Mol. Cell. Biol., 7: 3418-3427 (1987)). 또한 재조합 사람 TGF-β2 (deMartin et al., EMBO J., 6: 3673 (1987))과 사람 및 돼지 TGF-β3 (Derynck et al., EMBO J., 7: 3737-3743 (1988); ten Dijke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 4715 (1988))가 클로닝된 바 있다. TGF-β2의 전구체 형태는 아미노산 414개로 이루어지며 이것이 프로세싱되면, TGF-β1의 활성형과 약 70%의 상동성을 공유하는 카르복시-말단쪽 아미노산 112개로부터 형성된 호모다이머가 된다 (Marquardt et al., J. Biol. Chem., 262: 12127 (1987)). 이와 관련해서는 EP 200,341, EP 169,016, EP 268,561, 및 EP 267,463와 미국특허 제4,774,322호 및 문헌 (Cheifetz et al., Cell, 48: 409-415 (1987); Jakowlew et al., Molecular Endocrin., 2: 747-755 (1988); Derynck et al., J. Biol. Chem., 261: 4377-4379 (1986); Sharples et al., DNA, 6: 239-244 (1987); Derynck et al., Nucl. Acids. Res., 15: 3188-3189 (1987); Derynck et al., Nucl. Acids. Res., 15: 3187 (1987); Seyedin et al., J. Biol. Chem., 261: 5693-5695 (1986); Madisen et al., DNA, 7: 1-8 (1988); and Hanks et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.), 85: 79-82 (1988))를 참조할 수 있다.

TGF-β4 및 TGF-β5는 각기 닭 연골세포 cDNA 라이브러리 (Jakowlew et al., Molec. Endocrinol., 2: 1186-1195 (1988)) 및 개구리 난모세포 cDNA 라이브러로부터 클로닝되었다.

TGF-β의 프로 영역은 성숙 TGF-β 다이머와 비공유결합에 의해 결합하며 (Wakefield et al., J. Biol. Chem., 263: 7646-7654 (1988); Wakefield et al., Growth Factors, 1: 203-218 (1989)), 프로 영역은 TGF-β와 액티빈의 활성 성숙 다이머의 적절한 폴딩 및 분비에 필요한 것으로 밝혀져 있다 (Gray and Mason, Science, 247: 1328-1330 (1990)). TGF-β의 성숙 영역 및 프로 영역 사이의 결합은 성숙 다이머의 생체 활성을 차단하여 불활성 잠복성 형태를 형성한다. 프로 영역이 존재한다고 해도 액티빈 또는 인히빈 생체 활성에 아무런 영향을 주지 않기 때문에 잠복성은 TGF-β 슈퍼패밀리의 불변적인 것은 아니다.

TGF-β 슈퍼패밀리에 속하는 단백질의 한결같은 생물학적 특징은 이들이 발생 과정을 조절할 수 있다는 것이다. TGF-β는 다양한 정상 세포 및 종양 세포에 대해 수많은 조절 작용을 갖는 것으로 밝혀졌다. TGF-β는 세포 증식, 분화 및 그외 세포 기능에 있어서 중요한 과정을 촉진하거나 억제할 수 있기 때문에 다기능성이다 (Sporn and Roberts, 앞의 문헌).

TGF-β 슈퍼패밀리의 다른 구성원인 EBAF는 후기 분비 단계에서와 비정상적인 자궁내막 출혈시에만 자궁내막에서 발현된다 (Kothapalli et al., J. Clin. Invest., 99: 2342-2350 (1997)). 사람 자궁내막은 정기적인 간격으로 출혈이 일어나는 유일한 조직이라는 점에서 독특하다. 또한 비정상적인 자궁내막 출혈은 부인병의 가장 흔한 증상 중 하나로서, 자궁적출술을 위한 초기 징후이다. 계내 혼성화를 통해 밝혀진 바로는 EBAF mRNA는 지질에서 발현되며, 자궁내막 샘 또는 내피세포에서는 별다른 mRNA 발현이 없었다.

EBAF의 예상 단백질 서열은 TGF-β 슈퍼패밀리의 생쥐 lefty/stra3에 의해 코딩되는 단백질에 대해 강한 상동성을 보였다. 모티프 연구에 따르면 예상 EBAF 단백질은 TGF-β-관련 단백질간에 보존된, 시스테인 매듭(knot) 구조를 형성하는데 필요한 시스테인 잔기 대부분을 포함하는 것으로 밝혀졌다. EBAF 서열은 제1 보존 시스테인 잔기로부터 상류쪽으로 12개 아미노산 떨어진 위치에 추가의 시스테인 잔기를 포함한다. 추가의 시스테인 잔기를 포함하는 것으로 알려진 TGF-β족의 다른 단백질은 TGF-β, 인히빈, 및 GDF-3이 있다. LEFTY, GDF-3/Vgr2, 및 GDF-9와 마찬가지로 EBAF는 분자간 이황화 결합을 형성하는 것으로 알려진 시스테인 잔기가 결여되어 있다. 따라서 EBAF는 쌍을 이루지 않는 시스테인 잔기를 갖는, 다이머로 존재할 수 없는 TGF-β 슈퍼패밀리에 속하는 또다른 구성원으로 보인다. 그러나 두 모노머 서브유닛 사이의 소수성은 다이머 형성을 촉진할 수 있다. 계내 형광 혼성화 결과로는 ebaf 유전자가 사람 염색체 1의 밴드 q42.1에 위치하는 것으로 나타났다.

산업계와 학계는 EBAF와 관련된 것과 같은 또다른 TGF-β 슈퍼패밀리 구성원을 연구하고 있다. 본 발명자들은 EBAF에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO317 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 본 명세서에 설명한다.

18. PRO301

광범위한 암 발병에 따라 막대한 자원을 투자하여 새로운 치료법을 개발하려는 노력이 고무되었다. 그 구체적인 한 가지 방법은 종양 항원에 특이적인, 종양 또는 암 특이적 모노클로날 항체 (mAb)의 제조에 관한 것이다. 이러한 mAb는 정상 세포와 암 세포를 구분할 수 있어서 암의 진단, 예후 및 치료에 유용하다. 특정 항원은 결장직장암 등과 같은 종양 질환과 관련된 것으로 알려져 있다.

한 특정 항원인 A33 항원은 1차 결장암 또는 전이성 결장암의 90 % 이상 및 정상적인 결장 상피에서 발현된다. 결장암이 널리 퍼져있는 질병이기 때문에 조기 진단 및 치료가 중요한 의학적 목표이다. 결장암의 진단 및 치료는 형광성, 핵자기성 또는 방사성 태그를 붙인 특이적인 모노클로날 항체 (mAb)를 사용하여 수행할 수 있다. 방사성 유전자, 독소 및(또는) 약물을 붙인 mAb는 최소한의 환자 처방과 함께 발생부위 (in situ) 치료에 사용할 수 있다. mAb는 또한 결장암의 진단 및 치료 동안에 진단에 사용할 수도 있다. 예를 들어 혈청내 A33 항원의 양이 환자에게서는 증가하는 반면 수술 후의 양이 급격이 하락하면 종양 절제술이 성공적이었음을 의미한다. 이와 반대로 혈청 A33 항원이 수술 후 지속적으로 상승하면 본래의 종양이 전이되거나 새로운 1차 종양이 나타났을 수 있음을 의미한다. 이러한 모노클로날 항체는 수술 및(또는) 다른 화학요법 대신에 또는 이것과 병행하여 사용될 수 있다. 예를 들면 미국 특허 제4,579,827호 및 미국 특허 출원 제424,991호 (E.P. 199,141)는 모노클로날 항체의 치료적 투여에 관한 것이며, 미국 특허 출원 제424,991호는 항-A33 mAb의 응용에 관한 것이다.

상피에서 기원된 많은 암은 아데노바이러스 수용체를 갖고 있다. 사실상 아데노바이러스 유도 벡터는 안티센스 핵산을 종양내로 삽입하는 하나의 수단으로 제안된 바 있다 (미국 특허 제5,518,885호). 따라서 바이러스 수용체와 신생물 종양과의 결합은 우연적인 것은 아니다.

본 발명자들은 본 명세서에서 특정 암 관련 항원에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO301 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석을 설명한다.

19. PRO224

콜레스테롤 흡수는 건강에 상당한 영향을 줄 수 있다. 콜레스테롤 흡수는 세포의 막 합성에 필요한 대부분의 콜레스테롤을 제공한다. 만약 이런 흡수가 차단된다면 콜레스테롤은 혈액 중에 축적되어 혈관벽에 동맥경화 플라크를 형성할 수 있다. 대부분의 콜레스테롤은 혈액 중에서 저밀도 리포단백질 (LDL)로 알려진 복합체의 형태로 단백질과 결합되어 운반된다. LDL은 LDL 수용체 단백질을 통해 세포내로 엔도사이토시스된다. 따라서 LDL 수용체 단백질 및 이것에 상동성이 있는 단백질은 과학계 및 의학계의 관심의 대상이다. 막결합 단백질 및 수용체는 다세포 생물의 형성, 분화 및 유지에서 중요한 역할을 담당한다. LDL 수용체는 세포막 합성 및 형성에 관여하는 막결합 단백질의 예이며, 개체의 건강은 LDL 수용체의 기능에 의해 직간접적으로 영향을 받는다. 많은 막결합 단백질은 LDL 수용체와 같은 수용체로서 작용한다. 이들 수용체는 기질을 엔도사이토시스하거나 또는 채널을 위한 수용체로서 기능할 수 있다. 다른 막결합 단백질은 신호 또는 항원으로서 기능한다.

막결합 단백질 및 수용체 분자는 약제 및 진단제 등과 같은 다양한 산업적 용도를 갖는다. 막 결합 단백질은 또한 적절한 수용체/리간드 상호작용의 잠재적 펩티드 조절인자 또는 소분자 조절인자를 스크리닝하는데 사용될 수도 있다. LDL 수용체의 경우에는 엔도사이토시스를 향상시키는 분자를 찾아 혈중 콜레스테롤 농도 및 플라크 형성을 낮출 필요가 있다. 또한 엔도사이토시스를 억제하는 분자를 찾아내어 혈중 콜레스테롤 농도가 높은 개체가 이런 분자를 회피하거나 조절할 수 있게 할 필요가 있다. 리포단백질 수용체에 상동성이 있지만 리포단백질 수용체로는 기능하지 않는 폴리펩티드는 상동성을 보이는 단편의 기능 결정에 중요하다.

다음 연구들은 이미 공지된 저밀도 리포단백질 수용체 및 아포리포단백질을 비롯한 관련 단백질에 대해 보고한 것이다: (Sawamura, et al., Nippon Chemiphar Co, 일본특허출원 J09098787; Novak, S., et al., J. Biol. Chem., 271:(20)11732-6 (1996); Blaas, D., J. Virol., 69(11)7244-7 (Nov. 1995); Scott, J., J. Inherit. Metab. Dis. (UK), 9/Supp. 1 (3-16) (1986); Yamamoto, et al., Cell, 39:27-38 (1984); Rebece, et al., Neurobiol. Aging, 15:5117 (1994); Novak, S., et al., J. Biol. Chemistry, 271:11732-11736 (1996); 및 Sestavel and Fruchart, Cell Mol. Biol., 40(4):461-81 (June 1994)). 이 문헌들 및 본 출원의 출원일 이전에 공개된 다른 문헌은 당분야에 이미 공지된 펩티드에 관한 배경을 제공한다.

현재 학계와 산업계에서는 천연 막결합 수용체 단백질, 특히 리포단백질 수용체에 대해 상동성이 있는 천연 막결합 수용체 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 리포단백질 수용체에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO224 폴리펩티드로 명명)의 동정 및 특징 분석에 대해 설명한다.

20. PRO222

보체는 혈액에 존재하는, 체액성 면역 및 염증 반응에 중요한 단백질군이다. 보체 단백질들은 항원-항체 복합체 또는 단백질분해성 효소에 의해 순차적으로 활성화된다. 보체 단백질이 활성화되면 이들은 세균 및 그외 미생물을 죽이며, 혈관 투과성에 영향을 주며, 히스타민을 분비하고 백혈구를 유인한다. 또한 보체가 표적 세포에 결합되면 식작용 (phagocytosis)도 증진시킨다. 자가유래 세포에 대한 손상을 막기 위해 보체 활성화 경로는 엄밀하게 조절된다.

보체 활성화 조절의 결함 또는 보체 단백질 자체의 결함은 전신성 홍반성낭창 등 면역 복합체 질병을 유발할 수 있으며, 세균 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 모든 경우에 환자의 치료를 시작하기 위해서는 보체 결함의 조기 검출이 필요하다. 따라서 현재 연구 방향은 보체 활성화를 조절하는 가용성 단백질 및 막 단백질의 동정을 목적으로 하고 있다.

사람에게서 보체 활성화를 조절하는 데 중요하다고 알려진 단백질은 인자 H 및 1형 보체 수용체 (CR1) 등이 있다. 인자 H는 150 kD의 가용성 혈청 단백질로서 보체 단백질 C3b와 상호작용하여 C3 전환효소의 쇠퇴를 촉진시키고 인자 I에 의해 매개되는 보체 단백질 C4b의 절단에 보조인자로 기능한다. 1형 보체 수용체는 마스트 세포 및 대부분의 혈액 세포에서 발견되는 190-280 kD의 막결합 단백질이다. CR1은 보체 단백질 C3b, C4b 및 iC3b와 상호작용하여 C3 전환효소의 해리를 촉진하며, 인자 I에 의해 매개되는 C3b 및 C4b의 절단에 보조인자로 작용하고, 면역 복합체에 결합하여 이들의 용해 및 식작용을 증진시킨다.

보체 단백질에 대해 상동성이 있는 단백질은 특히 의학계 및 산업계의 관심의 대상이다. 서로 상동성이 있는 단백질들은 대개 유사한 기능을 발휘하기 때문이다. 또한 상동성이 있는 단백질임에도 불구하고 유사한 기능을 하지 않는 경우에도 관심의 대상이 되는데, 특정 구조적 모티프가 기능 이외의 정보, 예컨데 관능기의 위치와 일치함을 의미하기 때문이다. 보체 경로에 관여하는 단백질은 문헌 (Birmingham DJ (1995), Critical Reviews in Immunology, 15(2):133-154) 및 문헌 (Abbas AK, et al. (1994) Cellular and Molecular Immunology, 2nd Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 295-315)에 정리되어 있다.

본 발명자들은 보체 수용체에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO222로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

21. PRO234

다세포 생물 내의 많은 계의 성공적 기능은 세포-세포 상호작용에 달려있다. 그러한 상호작용은 리간드-수용체 결합 및 이로 인한 세포-세포 부착을 가능하게 하는 방식으로 특정 수용체와 특정 리간드의 제휴에 의해 영향을 받는다. 세포 인식에서 단백질-단백질 상호작용은 상당 기간 동안 인식되어 온 반면, 생리적으로 관련된 인식에서 탄수화물의 역할은 최근에 들어서야 고려되기 시작했다 (B.K. Brandley et al., J. Leuk. Biol. 40: 97 (1986) 및 N. Sharon et al., Science 246: 227 (1989). 올리고사카라이드는 세포 표면에 위치한다는 것과 구조적 다양성으로 인해 신규 렉틴을 인식하는 작용을 하도록 적절히 배치된다. 올리고사카라이드 구조는 소수의 글리코실트랜스퍼라제의 상이한 활성을 통해 다양하게 생겨날 수 있다. 다양한 올리고사카라이드 구조는 비교적 소수의 유전자 생성물의 전사에 의해 생겨날 수 있는데, 이는 올리고사카라이드가 광범위한 세포-세포 상호작용을 유도하는 가능한 메카니즘임을 의미한다. 세포 표면 탄수화물 및 상호작용하는 세포 상의 추정 탄수화물 결합 단백질 (렉틴)의 차별적 발현의 예는 문헌 (J. Dodd & T.M. Jessel, J. Neurosci. 5: 3278 (1985); L.J. Regan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 2248 (1986); M. Constantine-Paton et al., Nature 324: 459 (1986); 및 M. Tiemeyer et al., J. Biol. Chem. 263: 1671 (1989))에 설명되어 있다. 렉틴 족에 속하는 흥미로운 단백질은 셀렉틴이다.

백혈구가 급성 또는 만성 염증 장소로 이동하는 것은 이들 세포와 내피간의 부착성 상호작용을 매개로 한 것이다. 이런 특이적 부착은 염증 손상에 의해 촉발된 일련의 반응에서 처음으로 발생하는 사건이므로, 유기체의 조절 방어에 있어서 가장 중요하다.

염증 반응 동안 백혈구와 내피 사이의 상호작용에 관여하는 세포 부착 단백질의 종류는 네 가지 즉, (1) 셀렉틴, (2) 셀렉틴에 대한 (탄수화물 및 당단백질) 리간드, (3) 인테그린 및 (4) 면역글로불린 유전자 슈퍼패밀리에 속하는 인테그린 리간드이다.

셀렉틴은 구조적으로나 기능적으로 모두 통일된 세포 부착 분자이다. 구조적으로 셀렉틴은 칼슘-의존적 렉틴 (C-렉틴)에 상동성이 있는 도메인, 상피 성장 인자 (egf)-유사 도메인 및 여러 보체 결합-유사 도메인을 포함하는 것을 특징으로 한다 (Bevilacqua, M.P. et al., Science 243: 1160-1165 (1989); Johnston et al., Cell 56: 1033-1044 (1989); Lasky et al, Cell 56: 1045-1055 (1989); Siegalman, M. et al., Science 243: 1165-1172 (1989); Stoolman, L.M., Cell 56: 907-910 (1989)). 셀렉틴은 그 기능으로 보면, 렉틴 도메인 및 세포 표면 탄수화물 리간드 사이의 상호작용을 통한 세포 결합을 매개하는 셀렉틴의 능력의 공통적 특징을 공유한다 (Brandley, B, et al., Cell 63, 861-863 (1990); Springer, T. and Lasky, L.A., Nature 349, 19-197 (1991); Bevilacqua, M.P. and Nelson, R.M., J. Clin. Invest. 91 379-387 (1993) and Tedder et al., J. Exp. Med. 170: 123-133 (1989)).

세포 부착 분자 중 셀렉틴 족에 속하는 것으로 지금까지 판명된 것은 세 가지 즉, L-셀렉틴 (말초 림프절 귀소성 수용체 (pnHR)로도 불림, LEC-CAM-1, LAM-1, gp90^{MEL}, gp100^{MEL}, gp110^{MEL}, MEL-14 항원, Leu-8 항원, TQ-1 항원, DREG 항원), E-셀렉틴 (LEC-CAM-2, LECAM-2, ELAM-1) 및 P-셀렉틴 (LEC-CAM-3, LECAM-3, GMP-140, PADGEM)이 있다.

C-렉틴 도메인이 밝혀지자, 이런 도메인을 포함하는 단백질에 대한 탄수화물 결합 리간드를 정의하기 위한 집중적인 노력이 유도되었다. E-셀렉틴은 탄수화물 서열 NeuNAcα2-3Galβ1-4(Fucα-3)GlcNAc (사이알릴-루이스 x, 또는 sLe^{x}) 및 관련 올리고사카라이드를 인식하는 것으로 생각된다 (Berg et al., J. Biol. Chem. 265: 14869-14872 (1991); Lowe et al., Cell 63: 475-484 (1990); Phillips et al., Science 250: 1130-1132 (1990); Tiemeyer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1138-1142 (1991)).

렉틴 도메인을 포함하는 L-셀렉틴은 내피 세포 상의 탄수화물-포함 리간드를 인식함으로써 그의 부착 기능을 수행한다. L-셀렉틴은 림프구, 호중구, 단구 및 호산구 등의 백혈구 표면에 발현되며, 림프구가 말초 림프 조직으로 이동하는 데 (Gallatin et al., Nature 303: 30-34 (1983)) 및 급성 호중구 매개 염증 반응 (Watson, S.R., Nature 349: 164-167 (1991))에 관여한다. L-셀렉틴의 아미노산 서열 및 그의 코딩 핵산 서열은 미국 특허 제5,098,833호 (1992. 3. 24. 허여) 등에 개시되어 있다.

L-셀렉틴 (LECAM-1)은 특히 호중구 유입을 차단하는 능력이 있어서 특히 관심을 끈다 (Watson et al., Nature 349: 164-167 (1991)). L-셀렉틴은 HEV에 결합한 만성 림프성 백혈병 세포에서 발현된다 (Spertini et al., Nature 349: 691-694 (1991)). 또한 만성 염증 부위의 HEV 구조가 류마티스성 관절염, 건선 및 다발성 경화증 등의 질병 증상과 관련된 것으로 생각된다.

E-셀렉틴 (ELAM-1)은 IL-1 또는 TNF에 반응하여 내피 세포에서 일시적으로 발현되기 때문에 특히 흥미롭다 (Bevilacqua et al., Science 243: 1160 (1989)). 이런 유도 발현의 시간 경과 (2-8 시)는 이 수용체가 감염 및 손상에 대한 초기 호중구 유도 혈관외유출 (extravasation)에 관여한다는 것을 암시한다. 또한 항-ELAM-1 항체가 영장류 천식 모델에서 호중구의 유입을 막아 염증 반응으로부터 생기는 기도 차단을 방지하는 데 유리한 것으로 보고된 바 있다 (Gundel et al., J. Clin. Invest. 88: 1407 (1991)).

순환 호중구가 자극된 혈관 내피 세포에 부착하는 것은 염증 반응의 초기 현상이다. P-셀렉틴은 루이스 x 구조 (Galβ1-4(Fucα-3)GlcNAc)를 인식하는 것으로 보고된 바 있다 (Larsen et al., Cell 63: 467-474(1990)). 추가의 말단 결합 사이알산이 고친화도 결합에 필요하다는 다른 보고도 있다 (Moore et al., J. Cell. Biol. 112: 491-499 (1991)). P-셀렉틴은 급성 폐 손상에서 중요한 것으로 밝혀졌다. 항-P-셀렉틴 항체는 설치류 폐 손상 모델에서 강력한 보호 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다 (M.S. Mulligan et al., J. Clin. Invest. 90: 1600 (1991)).

본 발명자들은 본 명세서에서 렉틴 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO234 폴리펩티드로 명명)의 동정 및 특징 분석에 대해 설명한다.

22. PRO231

상기한 바와 같은 세포 과정의 조절 및 변조에 관여하는 가장 중요한 단백질 중의 일부는 세포내 단백질 인산화 수준을 조절하는 단백질이다. 예를 들면 세포 성장 및 분화를 조절하는 신호의 도입은 적어도 부분적으로는 세포내 다양한 단백질의 인산화 및 탈인산화에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. 이런 과정을 촉매하는 효소로는 세포내 여러 단백질을 인산화시키는 단백질 키나제 및 세포내 여러 단백질로부터 인산기를 제거하는 단백질 포스파타제가 있다. 따라서 세포 내에서 단백질 인산화의 균형 수위는 상기 두 종류의 단백질의 상대적 활성에 의해 매개된다.

단백질 포스파타제는 막결합 형태 및 가용형을 비롯한 매우 다양한 형태로 발견되는 점차 증대하는 효소족을 대표한다. 많은 단백질 포스파타제가 규명되어 있는 반면 그 기능은 매우 소수에 대해서만 이해되기 시작한 수준이다 (Tonks, Semin. Cell Biol. 4:373-453 (1993) 및 Dixon, Recent Prog. Horm. Res. 51:405-414 (1996)). 그러나 일반적으로 단백질 포스파타제 중 많은 것이 각종 단백질 키나제에 의해 유도된 양성 또는 음성 신호를 변조하는 기능을 하는 것으로 보인다. 따라서 단백질 포스파타제는 많은 다양한 세포 과정에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 예상된다.

이 단백질 포스파타제의 생리적 중요성으로 인해, 학계 및 산업계에서는 신규한 천연 포스파타제 단백질을 찾아내기 위한 연구를 수행 중이다. 이런 노력의 대부분은 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규 포스파타제 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 산 포스파타제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO231 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

23. PRO229

스캐벤져 수용체는 이화 분해로부터 IgG 분자를 보호하는 것으로 알려져 있다 (Riechmann and Hollinger, Nature Biotechnology, 15:617 (1997)). 특히 CH2 및 CH3 도메인에 관한 연구 결과, 이들 도메인의 특이적 서열이 항체의 반감기를 결정하는 데 중요한 것으로 입증되었다 (Ellerson, et al., J. Immunol., 116: 510 (1976); Yasmeen, et al., J. Immunol. 116: 518 (1976); Pollock, et al., Eur. J. Immunol., 20: 2021 (1990)). 스캐벤져 수용체 단백질 및 이에 대한 항체도 미국 특허 제5,510,466호 (Krieger, et al.)에 기재되어 있다. 스캐벤져 수용체는 폴리펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있을 뿐만 아니라 면역 기능에도 관련되어 있어, 스캐벤져 수용체에 상동성이 있는 분자가 과학계 및 의학계에 중요하다.

현재 학계 및 산업계에서는 신규한 천연 분비 단백질 및 신규 천연 막결합 수용체 단백질, 그 중에서도 스캐벤져 수용체에 상동성이 있는 것을 찾아내기 위한 연구를 수행 중이다. 이런 노력의 대부분은 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규 분비 및 막결합 수용체의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 스캐벤져 수용체에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO229 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

24. PRO238

산소 자유 라디칼 및 산화방지제는 대뇌 허혈 및 재관류 후 중추신경계에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 또한 허혈 및 재관류에 관련된 심장 손상도 자유 라디칼의 작용으로 유발된다고 보고되어 있다. 세포의 산화환원 상태가 세포의 운명의 중추적 결정요인이라는 다른 연구도 보고된 바 있다. 반응성 산소류도 세포독성이 있으며, 조직 괴사, 기관 부전, 아테롬성 동맥경화증, 불임, 분만 결손, 조발 노화, 돌연변이 및 악성종양을 비롯한 염증 질환을 불러 일으키는 것으로 보고되었다. 따라서 산화 및 환원의 조절은 발작, 심장 마비, 산화적 스트레스 및 고혈압의 제어 및 예방을 비롯한 여러 가지 이유로 중요하다. 이와 관련하여 리덕타제 및 특히 옥시도리덕타제가 중요하다. 이를 설명한 문헌으로는 (Kelsey, et al., Br. J. Cancer, 76(7):852-4 (1997)), (Friedrich and Weiss, J. Theor. Biol., 187(4):529-40 (1997)), 및 (Pieulle, et al., J. Bacteriol., 179(18):5684-92 (1997)) 등이 있다.

현재 학계 및 산업계에서는 신규한 천연 분비 단백질 및 신규 천연 막결합 수용체 단백질, 그 중에서도 리덕타제에 상동성이 있는 분비 단백질을 찾아내기 위한 연구를 수행 중이다. 이런 노력의 대부분은 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규 분비 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 리덕타제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO238 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

25. PRO233

세포의 산화환원 상태가 세포 운명의 중요한 결정요인이라는 연구 결과가 보고된 바 있다. 또한 반응성 산소류도 세포독성이 있으며, 조직 괴사, 기관 부전, 아테롬성 동맥경화증, 불임, 분만 결손, 조발 노화, 돌연변이 및 악성종양을 비롯한 염증 질환을 불러 일으키는 것으로 보고되었다. 따라서 산화 및 환원의 조절은 발작, 심장 마비, 산화적 스트레스 및 고혈압의 제어 및 예방을 비롯한 여러 가지 이유로 중요하다. 산소 자유 라디칼 및 산화방지제는 대뇌 허혈 및 재관류 후 중추신경계에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 또한 허혈 및 재관류에 관련된 심장 손상도 자유 라디칼의 작용으로 유발된다고 보고되어 있다. 이와 관련하여 리덕타제 및 특히 옥시도리덕타제가 중요하다. 또한 전사 인자인 NF-카파 B 및 AP-1는 산화환원 상태에 의해 조절되며, AIDS, 암, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병 합병증의 병태에 관련된 다양한 유전자의 발현에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이에 관련된 문헌으로는 (Kelsey, et al., Br. J. Cancer, 76(7):852-4 (1997)), (Friedrich and Weiss, J. Theor. Biol., 187(4):529-40 (1997)) 및 (Pieulle, et al., J. Bacteriol., 179(18):5684-92

(1997)) 등이 있다. 생체 내에서 산화환원 반응이 생리적으로 중요하다는 인식 하에 현재 학계 및 산업계에서는 산화환원 반응에 관련된 신규한 천연 단백질을 찾아내려는 연구가 진행 중이다. 본 발명자들은 본 명세서에서 리덕타제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO233 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

26. PRO223

엑소펩티다제의 카르복시펩티다제 족은 폴리펩티드에서 카르복시 말단의 아미드 결합을 가수분해하는 다양한 효소군으로 구성되며, 많은 포유동물 조직이 이들 효소를 생산한다. 지금까지 밝혀진 많은 카르복시펩티다제 효소는 폴리펩티드의 특정 아미노산에 대한 상당히 강력한 절단 특이성을 보인다. 예를 들면 카르복시펩티다제 효소는 폴리펩티드의 카르복시 말단에서 기질로서 라이신, 아르기닌, 세린 또는 방향족 또는 분지된 지방족 측쇄가 있는 아미노산을 선호하는 것으로 밝혀졌다.

세린 카르복시펩티다제에 관해 말하자면, 이런 아미노산 특이적 효소는 다양한 포유동물 및 비포유동물로부터 확인되었다. 포유동물 세린 카르복시펩티다제 효소는 단백질 소화, 활성화, 불활성화 또는 펩티드 호르몬 활성의 변조, 단백질 및 효소의 물리적 성질 변경을 비롯한 많은 다양한 생체 과정에서 중요한 기능을 담당한다.

세린 카르복시펩티다제가 생리적으로 중요하다는 인식아래 학계와 산업계는 신규한 천연 분비 및 막결합 수용체 단백질 및 특히 신규 카르복시펩티다제를 찾아내려는 연구를 수행하고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에 하나 이상의 세린 카르복시펩티다제 폴리펩티드에 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO223 폴리펩티드로 명명함)에 관해 설명한다.

27. PRO235

플렉신은 크세노푸스 (Xenopus) 올챙이 신경계에서 막 당단백질로 최초로 확인되었으며, 이는 칼슘 이온이 존재하는 상태에서 특이항체 (homophilic) 결합 메카니즘을 통해 세포 부착을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 플렉신의 크세노푸스, 생쥐 및 사람 동족체 사이에 상당한 진화적 보존도가 관찰되었다 (Kaneyama et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 226: 524-529 (1996)). 생체내 세포 부착 메카니즘의 생리적 중요성 때문에 세포 부착에 관여하는 신규한 천연 단백질을 찾아내려는 노력이 진행되고 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 플렉신에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO235로 명명함)의 동정에 관해 설명한다.

28. PRO236 및 PRO262

β-갈락토시다제는 β-갈락토시드 분자를 가수분해하는 기능을 수행하는 잘 알려진 공지 단백질 효소이다. β-갈락토시다제는 시험관내 및 생체내 모두에서 여러 상이한 응용에 사용되었으며, 매우 유용한 연구 수단인 것으로 입증된 바 있다. 이런 이유로 β-갈락토시다제 폴리펩티드에 대해 상동성을 보이는 신규 폴리펩티드에 관심이 집중되어 있다.

β-갈락토시다제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 얻는 데 상당한 관심이 있기 때문에 학계와 산업계는 신규한 천연 β-갈락토시다제 동족체 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝해서 신규한 β-갈락토시다제 유사 단백질의 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 β-갈락토시다제 효소에 대해 상동성이 큰 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드로 명명함)에 관해 설명한다.

29. PRO239

덴신(densin)은 부착 분자의 모든 홀마크를 갖는, 뇌에서 단리된 당단백질이다. 덴신은 뇌의 시냅스 위치에서 고도로 농축되어 있으며, 발생단계의 뉴런에서 수상돌기 프로세스에서 두드러지게 발현된다. 덴신은 O-결합 사이알로당단백질에 속하는 것으로 특징이 규명되었다. 덴신은 재생 등의 의학적으로 중요한 과정에 관련되어 있다. 시냅스 과정 및 생체내 세포 부착 메카니즘의 생리적 중요성으로 인해 시냅스 기작 및 세포 부착에 관여하는 신규한 천연 단백질을 찾아내려는 노력이 현재 진행 중이다. 본 발명자들은 본 명세서에서 덴신에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO239 폴리펩티드로 명명함)

30. PRO257

에브네린(ebnerin)은 포유동물의 폰 에브너선과 관련된 세포 표면 단백질이다. 현재 학계와 산업계에서는 신규한 세포 표면 수용체 단백질 및 더 구체적으로는 에브네린과 같은 세포 표면 단백질에 대해 서열 상동성이 있는 신규 세포 표면 수용체 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 수용체 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 폰 에브너선 관련 단백질 에브네린에 대해 상당한 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO257 폴리펩티드로 명명함)의 동정에 관해 설명한다.

31. PRO260

푸코시다제는 푸코스를 포함하는 프로테오글리칸으로부터 푸코스 잔기를 제거하는 효소이다. 암, 류마티스성 관절염 및 당뇨병과 같은 어떤 병리 상태에서는 혈청 단백질이 비정상적으로 푸코실화된다. 따라서 푸코시다제 및 푸코시다제에 대해 상동성이 있는 단백질은 이런 질환의 연구 및 제거에 중요하다. 특히 알파-1-푸코시다제 전구체에 대해 상동성이 있는 단백질이 관심의 대상이다. 푸코시다제 및 푸코시다제 억제제는 미국 특허 제5,637,490호, 제5,382,709호, 제5,240,707

호, 제5,153,325호, 제5,100,797호, 제5,096,909호 및 제5,017,704호에 더 설명되어 있다. 또한 문헌(Valk, et al., J. Virol., 71(9):6796 (1997), Aktogu, et al., Monaldi. Arch. Chest Dis. (Italy), 52(2):118 (1997) 및 Focarelli, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (U.S.), 234(1):54 (1997))에 관련 연구가 보고되어 있다.

현재 학계와 산업계에서는 신규한 천연 분비 및 막결합 수용체 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 그 중에서도 알파-1-푸코시다제 전구체에 대해 상동성이 있는 단백질이 관심을 끌고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 푸코시다제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO260 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

32. PRO263

CD44는 세포-세포 및 세포-기질 상호작용에 관여하는 세포 표면 부착 분자이다. 주요 리간드는 세포외 기질의 한 성분인 히알루론산이다. 다른 리간드로는 콜라겐, 피브로넥틴, 라미닌, 크론드로이틴 술페이트, 점막 어드레신, 세르글리신 및 오스테오포닌 등이 있다. CD44는 또한 세포 교통, 림프절 귀소, 성장 신호의 전파, 및 이동중인 세포로의 키모카인 및 성장 인자의 제공을 조절하는 데에도 중요하다. CD44 표면 단백질은 전이 종양과 관련이 있으며, CD44는 HIV 감염을 위한 마카로 사용된 바 있다. 어떤 스플라이스 변이체는 암 환자의 전이 및 열악한 예후와 관련이 있다. 따라서 CD44에 대해 상동성이 있는 분자는 이들이 CD44의 기능에 가까운 기능을 할 수 있으므로 관심의 대상이 된다. CD44는 미국 특허 제5,506,119호, 제5,504,194호 및 제5,108,904호, 문헌(Gerberick, et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 146(1):1 (1997); Wittig, et al., Immunol. Letters (Netherlands), 57(1-3):217 (1997); 및 Oliveira and Odell, Oral Oncol. (England), 33(4):260 (1997))에 더 설명되어 있다.

현재 학계와 산업계에서는 신규한 천연 분비 및 막결합 수용체 단백질, 특히 CD44 항원에 대해 상동성이 있는 막횡단 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 CD44 항원에 대해 상당한 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO263 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

33. PRO270

티오레독신은 환원-산화 (산화환원)상태에 영향을 준다. 많은 질병이 산화환원 상태와 잠재적으로 관련되어 있으며, 반응성 산소류는 많은 중요한 생체 과정에 관여할 수 있다. 전사 인자인 NF-카파 B 및 AP-1는 산화환원 상태에 의해 조절되며, AIDS, 암, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병 합병증의 병태에 관련된 다양한 유전자의 발현에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이런 단백질들은 세포의 항산화 방어 및 발작 및 염증 등의 산화적 스트레스를 수반하는 병태에도 관여하며, 그 외에도 아폽토시스에 관여할 수 있다. 따라서 티오레독신 및 이에 대해 상동성이 있는 단백질은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 티오레독신에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO270 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

34. PRO271

프로테오글리칸 링크 단백질은 다양한 세포외 기질 단백질, 보다 구체적으로는 콜라겐 등의 단백질과 깊은 관련이 있는 단백질이다. 예를 들면 콜라겐의 주된 성분 하나는 아그레칸으로 불리는 큰 프로테오글리칸이다. 이 분자는 코어 단백질의 아미노 말단 G1 구형 도메인을 통해 글리코사미노글리칸 히알루로난에 결합된 상태로 유지된다. 이 결합은 베르시칸(versican) 등의 히알루로난 결합 프로테오글리칸을 포함하는 다른 조직과도 연결된 단백질인 프로테오글리칸 링크 단백질에 의해 안정화된다.

링크 단백질은 연소성 류마티스성 관절염에 걸린 개체에게서 자기면역 항체에 대한 잠재적인 표적으로 밝혀졌다 (Guerassimov et al., J. Rheumatology 24(5):959-964 (1997)). 이와 같은 이유로 링크 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 단백질을 찾아내는 데 상당한 관심이 쏠려있다. 본 발명자들은 그러한 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO271 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

35. PRO272

레티큘로칼빈(reticulocalbin)은 단백질 수송 및 루멘 단백질의 프로세싱에 관여할 수 있는 소포체 단백질이다. 레티큘로칼빈은 소포체의 루멘에 머물며, 칼슘에 결합하는 것으로 알려져 있고, 소포체의 루멘 보유 (retention) 메카니즘에 관여할 수 있다. 높은 칼슘 결합 친화도와 관련된 EF-핸드 모티프의 6개 도메인을 포함한다. 본 발명자들은 본 명세서에서 레티큘로칼빈 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO272로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관한 것이다.

36. PRO294

자연 발생 단백질인 콜라겐은 산업계에서 넓은 용도로 사용된다. 화학적으로 가수분해된 천연 콜라겐은 가열 및 냉각을 통해 변성 및 재생시킴으로써 젤라틴을 생산할 수 있으며, 이는 다른 어떤 응용 분야보다도 특히 사진 및 의학 분야에 사용된다. 콜라겐은 3중 나선으로 불리는 구조를 갖는 쇄간 응집체를 형성할 수 있는 등의 중요한 성질을 갖고 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 콜라겐 분자의 일부에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO294로 불림)의 동정 및 특징 분석에 대해 설명한다.

37. PRO295

인테그린은 세포 부착을 촉진하는 세포 표면 당단백질 수용체의 슈퍼유전자족을 이룬다. 각 세포는 자신의 세포 부착능을 규정하는 수많은 수용체를 갖고 있다. 인테그린은 세포와 다른 세포 또는 기질 성분 사이의 광범위한 상호작용에 관여한다. 인테그린은 특히 면역계 세포의 이동 및 기능을 조절하는 데 중요하다. 혈소판 IIb/IIIA 인테그린 복합체는 혈소판 응집을 조절하는 데 특히 중요하다. 인테그린 족의 하나인 인테그린 β-6은 상피 세포에서 발현되며 상피 염증을 조절한다. 또다른 인테그린인 백혈구 결합 항원-1 (LFA-1)은 면역 반응 동안 림프구의 부착에 중요하다. 인테그린은 비공유결합으로 결합된 알파 및 베타 서브유닛의 헤테로다이머로서 발현된다. 생체내 세포 부착 메카니즘의 생리적 중요성으로 인해 최근들어, 세포 부착에 관여하는 신규 천연 단백질을 찾아내려는 노력이 기울여지고 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 인테그린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO295으로 명명됨)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

38. PRO293

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된 평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995) 및 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995))이 그것이다. 루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하는 데 그리고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 및 (Ruoslahti, E. I., et al., WO9110727-A, La Jolla Cancer Research Foundation) (형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여함) 등이 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용을 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 공지된 뉴런 루이신 풍부 반복부 단백질에 대한 상동성이 있으며, 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질이 관심을 모으고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 분비 및 막결합 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 루이신 풍부 반복부 단백질에 대해 상당한 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO293 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

39. PRO247

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된 평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995) 및 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995))이 그것이다. 루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하는 데 그리고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 및 (Ruoslahti, E. I., et al., WO9110727-A, La Jolla Cancer Research Foundation) (형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여함) 등이 있다.

덴신(densin)은 부착 분자의 모든 홀마크를 갖는, 뇌에서 단리된 당단백질이다. 덴신은 뇌의 시냅스 위치에서 고도로 농축되어 있으며, 발생단계의 뉴런에서 수상돌기 프로세스에서 두드러지게 발현된다. 덴신은 O-결합 사이알로당단백질에 속하는 것으로 특징이 규명되었다. 덴신은 재생 등의 의학적으로 중요한 과정에 관련되어 있다. 시냅스 과정 및 생체내 세포 부착 메카니즘의 생리적 중요성으로 인해 시냅스 기작 및 세포 부착에 관여하는 신규한 천연 단백질을 찾아내려는 노력이 현재 진행 중이다. 덴신은 문헌 (Kennedy, M.B, Trends Neurosci. (England), 20(6):264 (1997)) 및 (Apperson, et al., J. Neurosci., 16(21):6839 (1996))에 더 설명되어 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용을 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 KIAA0231 및 덴신 등, 루이신 풍부 반복부를 갖는 공지 단백질에 대한 상동성이 있으며, 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질이 관심을 모으고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 분비 및 막결합 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 루이신 풍부 반복부 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO247 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

40. PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343

프로테아제는 포유동물 및 비포유동물의 매우 중요한 많은 생체 과정에 관여하는 단백질 효소이다. 여러 다양한 포유동물 및 비포유동물체로부터 수많은 상이한 프로테아제 효소가 확인되고 특징이 규명되었다. 포유동물 프로테아제 효소는 단백질 소화, 활성화, 불활성화, 펩티드 호르몬 활성 변조, 및 단백질과 효소의 물리적 성질 변경을 비롯한 많은 다양한 생체 과정에서 중요한 역할을 담당한다.

프로테아제 효소이 담당하는 생리적 역할이 중요하다는 인식아래 현재 학계 및 산업계는 신규한 천연 프로테아제 동족체를 찾아내려 노력하고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 수용체 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 여러 프로테아제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

41. PRO328

GLIP 단백질족은 배형성에서 중요한 역할을 하는 아연-핑커 단백질을 포함하는 것으로 특징 분석이 되어 있다. 이들 단백질은 전사 조절 단백질로서 기능할 수 있으며, 일부 사람 종양에서 증폭되는 것으로 알려져 있다. 신경교종 발병 단백질은 식물 발병 관련 단백질군에 구조적으로 가깝다. 이 단백질은 신경교아세포종에서 고도로 발현된다. 이와 관련해서는 미국 특허 제5,582,981호 (1996. 12. 10 허여) 및 제5,322,801호 (1996. 6. 21. 허여), 문헌 (Ellington, A.D. et al., Nature, 346:818 (1990), Grindley, J.C. et al., Dev. Biol., 188(2):337 (1997), Marine, J.C. et al., Mech. Dev., 63(2):211 (1997))를 참조한다. CRISP 또는 시스테인 풍부 분비 단백질족도 식물 발병 단백질군에 구조적으로 가까운 단백질군이다(Schwidetzky, U., Biochem. J., 321:325 (1997), Pfisterer, P., Mol. Cell Biol., 16(11):6160 (1996), Kratzschmar, J., Eur. J. Biochem., 236(3):827 (1996)). 본 발명자들은 본 명세서에서 GLIP 및 CRISP에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO328 폴리펩티드로 명명함)의 동정에 관해 설명한다.

42. PRO335, PRO331 및 PRO326

단백질-단백질 상호작용은 수용체와 항원의 복합체 및 신호전달 메카니즘을 포함한다. 단백질-단백질 상호작용의 기초가 되는 구조적 및 기능적 메카니즘에 대해 잘 알려진 바와 같이 단백질-단백질 상호작용은 쉽게 조작하여 그 특정 결과를 조절할 수 있다. 따라서 단백질-단백질 상호작용의 기초적 메카니즘은 과학계 및 의학계에 관심의 대상이 되고 있다.

루이신 풍부 반복부를 포함하는 모든 단백질은 단백질-단백질 상호작용에 관여하는 것으로 생각된다. 루이신 풍부 반복부는 기능과 세포내 위치가 상이한 많은 단백질에 존재하는 짧은 서열 모티프이다. 리보뉴클레아제 억제제 단백질의 결정 구조를 통해 밝혀진 바로는 루이신 풍부 반복부는 베타-알파 구조 단위와 일치한다. 이들 단위는 한쪽 면이 용매에 노출된

평행한 베타 시트를 형성되므로, 이 단백질은 독특한 비(非)구형을 취하게 된다. 위와 같은 두 가지 특징은 루이신 풍부 반복부를 포함하는 단백질의 단백질-결합 기능의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련해서는 문헌 (Kobe and Deisenhofer, Trends Biochem. Sci., 19(10):415-421 (Oct. 1994)) 참조할 수 있다.

한 연구 보고서에 따르면, 루이신 풍부 프로테오글리칸은 개체 발생시 콜라겐 섬유를 배향하고 정돈하는 조직 형성체로서 기능하며, 창상 치유, 조직 수복 및 종양 지질 (支質) 형성 등의 병리적 과정에 관여한다 (Iozzo, R. V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)). 루이신 풍부 단백질이 창상 치유 및 조직 복구에 연루되어 있다는 다른 연구 결과도 있다. 출혈 장애 버나드-소울리어 증후군과 관련된 복합체 중의 루이신 풍부 모티프가 돌연변이되었음을 보고한 문헌 (De La Salle, C., et al., Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995), 혈소판이 루이신 풍부 반복부를 갖는다고 보고한 문헌 (Chlemetson, K. J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995)), 및 형질전환 성장 인자-β에 대한 데코린의 결합이 암 치료, 창상 치유 및 흉터 형성에 관여한다고 보고한 라홀라 암연구재단의 (Ruoslahti, E. I. et al., WO9110727-A)가 그것이다. 인슐린 유사 성장인자 (IGF)는 결합 조직, 피부 및 뼈 등의 조직 재성장에 관한 치료 및 창상 치유, 사람과 동물의 신체 성장 촉진, 다른 성장 관련 과정의 촉진에 유용하다는 점에서 볼 때, 이 단백질군에 기능적으로 관련되어 있다. IGF의 산불안정성 서브유닛 (ALS)은 IGF의 반감기를 증가시키며 생체내 IGF 복합체의 일부라는 점에서 흥미롭다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 것으로 보고된, 특별히 흥미로운 단백질은 알쯔하이머병 등의 신경 퇴행성 질환 및 파킨슨병 등에서의 신경 손상을 치료하고 암의 진단에서 유용한 것으로 보고된 SLIT 단백질이다 (Artavanistsakonas, S. and Rothberg, J. M., WO9210518-A1, 예일대학). 특히 흥미로운 것은 생쥐 뇌의 신경교 세포에서 특이적으로 발현되는 막 당단백질인 LIG-1인데, 이 단백질은 루이신 풍부 반복부 및 면역글로불린 유사 도메인을 갖는다 (Suzuki, et al., J. Biol. Chem. (U.S.), 271(37):22522 (1996)). 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질의 생체 기능에 관한 다른 연구 보고서로는 (Tayar, N., et al., Mol. Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec. 1996)) (고나도트로핀 수용체 관련), (Miura, Y., et al., Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)) (아폽토시스 관련), (Harris, P. C., et al., J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct. 1995)) (신장병 관련) 등이 있다.

루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 단백질을 찾아내어 단백질-단백질 상호작용을 더 잘 이해하기 위한 산업계와 학계의 노력이 진행되고 있다. 특히 LIG-1, ALS 및 데코린 등의 공지된 루이신 풍부 반복부 단백질에 대한 상동성이 있으며, 루이신 풍부 반복부를 갖는 단백질이 관심을 모으고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 분비 및 막결합 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 루이신 풍부 반복부 단백질에 대해 상당한 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

43. PRO332

보존된 루이신 잔기의 배열 (루이신 풍부 반복부 모티프)을 특징으로 하는 반복부를 포함한 분비 단백질은 다양한 생체 기능을 갖는다. 바이글리칸, 피브리오모듈린 및 데코린 등의 특정 프로테오글리칸은 약 24개의 아미노산으로 이루어진 루이신 풍부 반복부가 존재한다는 특징이 있다 (Ruoslahti, Ann. Rev. Cell. Biol. 4 229-255 (1988); Oldberg et al., EMBO J. 8, 2601-2604 (1989)). 일반적으로 프로테오글리칸은 세포외 기질, 연골 또는 뼈 기능을 조절하는 데 관여하는 것으로 생각된다. 프로테오글리칸 데코린은 I형 콜라겐 및 II형 콜라겐에 결합하며, 근원섬유(fibril) 형성의 속도에 영향을 미친다. 피브로모듈린은 또한 콜라겐에 결합하여 근원섬유 형성을 지연시킨다. 피브로모듈린 및 데코린은 둘다 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β)의 활성을 억제한다 (미국 특허 제5,583,103호, 1996. 10. 10. 허여). TGF-β는 세포외 기질의 유도에서 핵심적 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 암 및 사구체신염 등의 섬유증 질병의 발생에 연루되어 있다. 따라서 프로테오글리칸은 암 세포에 대한 TGF-β의 성장 촉진 활성을 억제할 수 있기 때문에 섬유증 암의 치료용으로 제안된 바 있다. 프로테오글리칸은 또한 다른 증식성 병태, 예컨데 류마티스성 관절염, 동맥경화증, 성인 호흡 부전 증후군, 간경화, 폐 섬유증, 후방심근경색증, 심장 섬유증, 혈관성형술후 재발협착증, 신장 간질 섬유증, 및 화상, 그외 침윤성 피부 손상 또는 미용 수술 또는 재건 수술로 인해 생길 수 있는 켈로이드 및 흉터 등 특정 피부 섬유증 상태의 치료에 잠재적으로 유용한 것으로 기재되어 있다 (미국 특허 제5,654,270호 1997. 8. 5. 허여).

본 발명자들은 본 명세서에서 루이신 풍부 반복부 슈퍼패밀리의 단백질에 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO332 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 대해 설명한다.

44. PRO334

미세섬유 다발 및 이 다발에 결합된 것으로 발견된 단백질, 특히 접착 분자는 피부병학, 특히 노화, 외상 또는 태양으로부터 손상된 피부의 연구에서 흥미를 모으고 있다. 피브릴린 미세섬유는 피부의 연속 탄성 그물망을 규정하며 진피에서 진피-상피 접합부로부터 뻗어나온 상당한 엘라스틴이 결여된 미세섬유 다발로서 존재하며, 또한 깊숙한 망상 진피에 존재하는 두꺼운 탄성 섬유의 성분으로서 존재한다. 또한 마르판 증후군은 피브릴린 단량체 또는 다른 결합 조직 요소의 다량체화를 방해하는 돌연변이와 관련이 있다.

피불린-1은 아미노 말단쪽에 아나플라톡신 유사 모듈이 있고 그 뒤에 상피 성장 인자 (EGF)-유사 모듈 9개가 이어지며, 카르복시 말단은 선택적 스플라이싱으로 인해 4가지가 가능하다. 피불린-2는 피브로넥틴 또는 피브릴린을 포함하는 미세섬유와 단단히 결합된 상태로 자주 발견되는 새로운 세포외 기질 단백질이다. 따라서 피브릴린, 피불린 및 이에 관련된 분자는 노화, 외상 또는 태양광으로 인해 피부가 손상되는 것을 예방하거나 동일한 이유로 손상된 피부를 복원하는 데 유용하다. 또한 이들 분자는 결합 조직 및 접착 분자 및 관련된 메카니즘의 연구에 일반적으로 중요하다. 피브릴린, 피불린 및 관련된 분자는 문헌 (Adams, et al., J. Mol. Biol., 272(2):226-36 (1997); Kielty and Shuttleworth, Microsc. Res. Tech., 38(4):413-27 (1997); 및 Child, J. Card. Surg,. 12(2Supp.):131-5 (1997))에 더 설명되어 있다.

최근 신규한 천연 분비 및 막결합 수용체 단백질, 그 중에서도 피불린 및 피브릴린에 대해 상동성이 있는 분비 단백질을 찾아내려는 학계 및 산업계의 노력이 계속되고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다.

본 발명자들은 본 명세서에서 피불린 및 피브릴린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO334 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

45. PRO346

광범위한 암 발병에 따라 막대한 자원을 투자하여 새로운 치료법을 개발하려는 노력이 고무되었다. 그 구체적인 한 가지 방법은 종양 항원에 특이적인 종양 또는 암 특이적 모노클로날 항체 (mAb)의 제조에 관한 것이다. 이러한 mAb는 정상 세포와 암 세포를 구분할 수 있어서 암의 진단, 예후 및 치료에 유용하다. 결장직장암 및 유방암 등과 같은 종양 질환은 특정 항원과 관련된 것으로 알려져 있다. 결장암은 널리 퍼진 질병이기 때문에 조기 진단 및 치료가 중요한 의학적 목표이다. 암의 진단 및 치료는 형광성, 핵자기성 또는 방사성 태그를 붙인 특이적인 모노클로날 항체 (mAb)를 사용하여 수행할 수 있다. 방사성 유전자, 독소 및(또는) 약물을 붙인 mAb는 최소한의 환자 처방과 함께 발생부위 치료에 사용할 수 있다.

암배 항원 (CEA)은 사람 결장암 및 2-6개월된 사람 태아의 소화기관에서 발견되는 당단백질이다. CEA는 공지된 사람 종양 마커이며, 결장암 등의 종양 질병의 진단에 널리 사용된다. 예를 들면 환자의 혈청내 CEA 농도가 높은 경우엔 수술 후 CEA 농도가 급락하면 종양 절제술이 성공적이었음을 의미할 것이다. 반대로 수술후 혈청내 CEA 농도가 지속적으로 상승하면 본래 종양의 전이가 생기거나 새로운 1차 종양이 발생했음을 의미할 것이다. CEA는 mAb, 안티센스 뉴클레오티드에 대한 표적이 될 수도 있다.

46. PRO268

단백질 디술피드 이성질화효소는 정확한 이황화 결합을 형성시켜서 단백질의 올바른 재폴딩을 촉진시키는 데 관여하는 단백질 효소이다. 단백질 디술피드 이성질화효소는 환원되어 변성된 RNAse의 재생을 촉매할 수 있는 능력에 기초해서 처음 밝혀졌다 (Goldberger et al., J. Biol. Chem. 239:1406-1410 (1964) and Epstein et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 28:439-449 (1963)). 단백질 디술피드 이성질화효소는 그의 C 말단에 -KDEL 또는 -HDEL 아미노산 서열을 갖고 있어서, 소포체 내에 머물게 되는 소포체 거주 효소인 것으로 밝혀졌다.

이황화 결합 형성 효소의 중요성 및 다양한 많은 응용 분야 (예컨데 재조합적으로 생산된 단백질의 정확한 재폴딩의 유발을 증가시키는 것)에서의 잠재적 용도로 인해, 현재 학계와 산업계에서는 단백질 디술피드 이성질화효소에 대해 상동성이 있는 신규 천연 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 이런 노력 가운데 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규한 단백질 디술피드 이성질화효소 동족체에 대한 코딩 서열을 찾아내는 데 집중되어 있다. 본 발명자들은 본 명세서에서 단백질 디술피드 이성질화효소에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO268로 명명함)에 관해 서술한다.

47. PRO330

프롤릴 4-히드록실라제는 콜라겐 및 프로콜라겐에서 발견되는 3개 아미노산으로 이루어진 반복부, 즉 아미노산 서열 Gly-X-Y에서 Y 위치의 프롤린 잔기를 번역후 히드록실화시키는 효소이다. 3개짜리 아미노산 Gly-X-Y의 Y 위치에서 프롤린 잔기를 4-히드록시프롤린 잔기로 히드록실화하는 것은, 새로 합성된 콜라겐 폴리펩티드 사슬이 폴딩되어 적절한 3차원 3중 나선 구조를 형성하기 전에 이루어져야 한다. 만약 히드록실화가 이루어지지 않으면, 합성된 콜라겐 폴리펩티드는 세포에 의해 잘 분비되지 않고 안정한 기능성 콜라겐 근원섬유로 조립될 수 없다 (Vuorio et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7467-7470 (1992)). 프롤릴 4-히드록실라제는 알파, 베타의 상이한 폴리펩티드 서브유닛 2개 이상으로 이루어진다.

현재 학계와 산업계에서는 신규한 천연 분비 및 막결합 수용체 단백질을 찾아내려는 노력을 기울이고 있다. 이런 노력의 상당수는 포유동물 재조합 DNA 라이브러리를 스크리닝하여 신규 분비 및 막결합 단백질의 코딩 서열을 밝혀내는 데 집중되어 있다. 스크리닝 방법 및 기술의 예는 문헌 (Klein et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93:7108-7113 (1996); 미국 특허 제5,536,637호)에 기재되어 있다. 이런 노력에 기초하여, 본 발명자들은 본 명세서에서 프롤릴 4-히드록실라제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서는 PRO330 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

48. PRO339 및 PRO310

프린지 (fringe)는 초파리 날개 성충 디스크의 등쪽 구획에서 노치의 톱니(serrate)-매개 활성화를 특이적으로 차단하는 단백질이다 (Fleming, et al., Development, 124(15):2973-81 (1997)). 따라서 프린지는 톱니, 특히 톱니의 신호전달능을 조절할 수 있을 뿐만 아니라 발생에 있어서도 관여하므로 관심의 대상이 된다. 또한 톱니 유사 분자의 조절 및(또는) 발생에 관여하는 신규 폴리펩티드도 관심을 모으고 있다. 특히 프린지에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서 동정되고 설명됨, PRO339 및 PRO310 폴리펩티드로 명명함)에도 관심이 쏠려고 있다.

49. PRO244

렉틴은 특이적으로 그리고 비공유결합에 의해서 탄수화물에 결합하는 영역을 포함하는 단백질 부류이다. 많은 렉틴이 고등 동물에서 막결합 및 가용형으로 동정되었으며, 다양한 세포 인식 현상 및 종양 전이에 연루되어 있다.

대부분의 렉틴은 C 형 (칼슘 의존적) 또는 S 형 (티올 의존적) 중 하나로 분류될 수 있다.

렉틴은 원형질막의 수준에서 개시되는 세포 현상을 조절하는 역할을 하는 것으로 생각된다. 예를 들면 원형질막 결합 분자는 림프 세포, 예컨데 T 림프구의 다양한 하위집합을 활성화시키는 데 관여하며, 세포 표면 분자가 이들 세포를 활성화시켜 결과적으로 면역 반응 동안 세포 반응을 유발하게 된다.

세포 부착 분자의 한 군인 셀렉틴은 C 형 렉틴의 슈퍼패밀리에 속한다. 이 군에는 L-셀렉틴 (말초 림프절 귀소성 수용체 (pnHR)로도 불림, LEC-CAM-1, LAM-1, $gp90^{MEL}$, $gp100^{MEL}$, $gp110^{MEL}$, MEL-14 항원, Leu-8 항원, TQ-1 항원, DREG 항원), E-셀렉틴 (LEC-CAM-2, LECAM-2, ELAM-1) 및 P-셀렉틴 (LEC-CAM-3, LECAM-3, GMP-140, PADGEM)이 포함된다. 셀렉틴의 구조는 C 형 렉틴 (탄수화물 결합) 도메인, 상피 성장 인자 유사 (EGF 유사) 모티프 및 다양한 많은 보체 조절 (CR) 모티프로 구성되어 있다. 셀렉틴은 백혈구 부착, 예를 들면 호중구가 염증과 가까운 소정맥 내피 세포로 붙는 것에 관여하거나 (E-셀렉틴), 림프구를 혈액으로부터 2차 림프 기관, 예컨데 림프절 및 파이어 패치로 이동시키는 것에 관여한다 (L-셀렉틴).

렉틴의 다른 예로는 세포 부착 및 면역 반응에 관여하는 것으로 생각되는 세포 결합 거대세포 항원 Mac-2이다. 거대세포는 또한 Tn Ag (사람 암-관련 에피토프)를 인식하는 렉틴을 발현한다.

또다른 C 형 렉틴은 면역적으로 적절한 조절 또는 예정된 세포사 (아폽토시스)의 중요한 매개인자인 CD95 (Fas 항원/APO-1)이다. "아폽토시스"는 내재된 세포 자살 프로그램이 활성화된 후, 후생동물 세포에서 발생하는 비괴사성 세포사이다. Fas 항원의 클로닝에 대해서는 국제출원공개 WO 91/10448, 및 유럽 특허출원공개 EP510691에 기술되어 있다. 성숙 Fas 분자는 319개의 아미노산으로 이루어지며, 이중 157는 세포외, 17는 막횡단 도메인을, 145는 세포내 도메인이다. T 세포 표면에서 Fas의 발현 증가는 종양 세포 및 HIV-감염 세포와 관련된 것이었다. CD95가 라이게이션되면 인터루킨 (IL-2)이 존재하는 상태에서 아폽토시스가 촉발된다.

C 형 렉틴은 또한 산화된 저밀도 리포단백질 (LDL)을 위한 수용체를 포함한다. 이는 아테롬성 동맥경화증의 발병에 기능할 수 있음을 의미한다.

본 발명자들은 본 명세서에 C 형 렉틴에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드 (본원에서 PRO244 폴리펩티드로 명명함)의 동정 및 특징 분석에 관해 설명한다.

<발명의 요약>

1. PRO211 및 PRO217

본 발명자들은 본원에서 "PRO211" 및 "PRO217" 폴리펩티드로 명명된, EGF에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO211" 또는 "PRO217" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 2 (서열 2) 및(또는) 도 4 (서열 4)의 EGF 유사 동족체 "PRO211" 및 "PRO217" 폴리펩티드를 코딩하는, 각기 도 1 (서열 1) 및(또는) 도 3 (서열 3)에 나타낸 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 상기 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 (high stringent) 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO211 및 PRO217 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO211 및 PRO217 EGF 유사 동족체 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 2 (서열 2)의 1 내지 353 또는 (2) 도 4 (서열 4)의 1 내지 379 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

2. PRO230

본 발명자들은 본원에서 "PRO230" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO230" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 6 (서열 12)의 아미노산 잔기 1 내지 467을 갖는 "PRO230" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO230 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO230 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 6 (서열 12)의 잔기 1 내지 467을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

또다른 실시태양에서는 본 발명은 본 명세서에서 DNA20088로 명명된 서열 13 (도 7)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 서열 태그 (EST, Expressed sequence tag)를 제공한다.

3. PRO232

본 발명자들은 본원에서 "PRO232" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO232" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 9 (서열 18)의 아미노산 잔기 1 내지 114를 갖는 "PRO232" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO232 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO232 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 9 (서열 18)의 잔기 1 내지 114를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

4. PRO187

본 발명자들은 본원에서 "PRO187" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO187" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 11 (서열 23)의 "PRO187" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다. 다른 측면에서 본 발명은 도 10 (서열 22)의 코딩 서열을 포함하는 핵산 또는 이의 상보체를 제공한다. 다른 측면에서 본 발명은 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC)에 기탁 번호 ATCC 209375로 기탁된 클론 DNA27864-1155의 전장 단백질의 핵산, 또는 기탁 번호 ATCC 209375로 기탁된 클론 DNA27864-1155의 코딩 서열을 제공한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO187 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO187 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 11 (서열 23)의 잔기 1 내지 205을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 또한 본 발명은 기탁 번호 ATCC 209375로 기탁된 핵산에 의해 코딩되는 폴리펩티드를 제공한다.

5. PRO265

본 발명자들은 본원에서 "PRO265" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO265" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 13 (서열 28)의 아미노산 잔기 1 내지 660을 갖는 "PRO265" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO265 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO265 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 13 (서열 28)의 잔기 1 내지 660을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 다른 실시태양은 PRO265 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

6. PRO219

본 발명자들은 본원에서 "PRO219" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO219" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 15 (서열 34)의 아미노산 잔기 1 내지 915를 갖는 "PRO219" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO219 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO219 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 15 (서열 34)의 잔기 1 내지 915를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

7. PRO246

본 발명자들은 본원에서 "PRO246" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO246" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 17 (서열 39)의 아미노산 잔기 1 내지 390를 갖는 "PRO246" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO246 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO246 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 17 (서열 39)의 잔기 1 내지 390를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO246 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

8. PRO228

본 발명자들은 본원에서 "PRO228" 폴리펩티드로 명명된, CD97, EMR1 및 라트로필린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO228" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 각기 도 19 (서열 49)의 아미노산 잔기 1 내지 690를 갖는 "PRO228" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO228 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO228 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 19 (서열 49)의 잔기 1 내지 690를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO228 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 DNA21951로 명명된 서열 50의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 서열 태그 (EST)를 제공한다.

9. PRO533

본 발명자들은 본원에서 PRO533으로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론 (DNA49435-1219)을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 (a) 도 22 (서열 59)의 아미노산 23 내지 216의 서열을 포함하는 PRO533 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 또는 (b) (a)의 DNA 분자의 상보체에 대해 서열 동일성이 약 80% 이상인 단리된 핵산을 제공한다. 서열 동일성은 바람직하게는 약 85%, 더욱 바람직하게는 약 90%, 가장 바람직하게는 약 95% 이상이다. 한 측면에서 이 단리된 핵산은 도 22 (서열 59)의 아미노산 잔기 23 내지 216을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA와 서열 동일성이 약 80% 이상, 바람직하게는 약 85% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95%이다. 가장 높은 서열 동일성은 분비된 부분 (도 22, 서열 59의 아미노산 23 내지 216) 내에 나타나는 것이 바람직하다. 다른 실시태양에서 단리된 핵산 분자는 도 22 (서열 59)의 아미노산 잔기 1 내지 216을 갖는 PRO533 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이런 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고염격 조건에서 안정하게 결합된 상태로 남아있는 것이다. 다른 측면에서 본 발명은 ATCC에 기탁 번호 ATCC 209480로 기탁된 클론 DNA49435-1219의 전장 단백질의 핵산을 제공한다.

또다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO533 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO533 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 22 (서열 59)의 잔기 23 내지 216을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 구체적으로는, 천연 신호 서열(도 22 (서열 59)의 아미노산 1 내지 22)이 있거나 없고 개시 메티오닌이 있거나 없는 천연 PRO533 폴리펩티드도 포함된다. 또한 본 발명은 기탁 번호 ATCC 209480로 기탁된 핵산에 의해 코딩되는 PRO533 폴리펩티드를 제공한다.

10. PRO245

본 발명자들은 본원에서 "PRO245" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO245" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 24 (서열 64)의 아미노산 잔기 1 내지 312를 갖는 "PRO245" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO245 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO245 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 24 (서열 64)의 잔기 1 내지 312를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

11. PRO220, PRO221 및 PRO227

본 발명자들은 루이신 풍부 반복부를 갖고 있는 신규 폴리펩티드들을 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다. 이들 폴리펩티드는 본원에서 PRO220, PRO221 및 PRO227으로 명명된다.

한 실시태양에서 본 발명은 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드를 각기 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산을 제공한다. 한 측면에서는, 도 26 (서열 69)의 아미노산 잔기 1 내지 708의 서열을 포함하는 PRO220 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자이거나 또는 이러한 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고염격 조건에서 결합된 상태로 남아있는 단리된 핵산을 제공한다. 또한 본원에서는 도 28 (서열 71)의 아미노산 잔기 1 내지 259의 서열을 포함하는 PRO221 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자이거나 또는 이러한 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고염격 조건에서 결합된 상태로 남아있는 단리된 핵산을 제공한다. 도 30 (서열 73)의 아미노산 잔기 1 내지 620의 서열을 포함하는 PRO227 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자이거나 또는 이러한 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고염격 조건에서 결합된 상태로 남아있는 단리된 핵산을 제공한다

또다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드를 제공한다. 구체적으로는 PRO220 폴리펩티드의 단리된 천연 서열이 본원에서 제공되며, 이 경우에 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 26 (서열 69)의 잔기 1 내지 708을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 또한 PRO221 폴리펩티드의 단리된 천연 서열이 본원에서 제공되

며, 이 경우에 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 28(서열 71)의 잔기 1 내지 259의 아미노산 서열을 포함한다. 또한 PRO227 폴리펩티드의 단리된 천연 서열이 본원에서 제공되며, 이 경우에 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 30 (서열 73)의 잔기 1 내지 620의 아미노산 서열을 포함한다.

12. PRO258

본 발명자들은 본원에서 "PRO258" 폴리펩티드로 명명된, CRTAM 및 폴리오바이러스 수용체 전구체에 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO258" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 32 (서열 84)의 아미노산 잔기 1 내지 398을 갖는 "PRO258" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO258 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO258 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 32 (서열 84)의 잔기 1 내지 398을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 다른 실시태양에서는 PRO258 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

13. PRO266

본 발명자들은 본원에서 "PRO266" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO266" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 34 (서열 91)의 아미노산 잔기 1 내지 696을 갖는 "PRO266" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO266 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO266 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 34 (서열 91)의 잔기 1 내지 696을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

14. PRO269

본 발명자들은 본원에서 "PRO269" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO269" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 36 (서열 96)의 아미노산 잔기 1 내지 490을 갖는 "PRO269" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO269 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO269 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 36 (서열 96)의 잔기 1 내지 490의 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 다른 실시태양에서는 PRO269 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

15. PRO287

본 발명자들은 본원에서 "PRO287" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO287" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 38 (서열 104)의 아미노산 잔기 1 내지 415을 갖는 "PRO287" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO287 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO287 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 38 (서열 104)의 잔기 1 내지 415를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

16. PRO214

본 발명자들은 본원에서 "PRO214" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO214" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 40 (서열 109)의 "PRO214" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다. 다른 측면에서 본 발명은 ATCC에 기탁 번호 ATCC 209385로 기탁된 클론 DNA32286-1191의 전장 단백질의 핵산을 제공한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO214 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO214 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 40 (서열 109)의 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 측면에서 본 발명은 ATCC에 기탁 번호 ATCC 209385로 기탁된 핵산에 의해 코딩되는 폴리펩티드를 제공한다.

17. PRO317

본 발명자들은 본원에서 "PRO317" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO317" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 42의 아미노산 잔기 1 내지 366을 갖는 "PRO317" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA (서열 113)를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO317 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO317 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 42 (서열 114)의 잔기 1 내지 366를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

또다른 실시태양에서 본 발명은

(a) 검출가능한 항-PRO317 항체를 PRO317을 포함하는 것으로 예상되는 샘플과 접촉시키는 단계 및

(b) 상기 항체의 샘플로의 결합을 검출하는 단계를 포함하는,

체액, 조직 샘플, 세포 추출물 및 세포 배양 배지로 구성된 군에서 선택된 샘플 내에서 PRO317의 존재를 검출하는 방법을 제공한다.

다른 실시태양에서는

(a) 중간 정도 내지 엄격 조건에서 PRO317 mRNA와 혼성화하는 검출가능한 핵산 프로브와 PRO317 mRNA를 함유하는 것으로 예상되는 샘플을 접촉시키는 단계 및

(b) 상기 프로브의 샘플로의 혼성화를 검출하는 단계를 포함하는, 샘플 내에서 PRO317 mRNA의 존재를 검출하는 방법을 제공한다.

이 방법에서 바람직하게는 샘플은 조직 샘플이며, 검출 단계는 계내 혼성화에 의해 수행하거나 또는 샘플이 세포 추출물이고 검출을 노던 분석을 통해 수행한다.

또한 본 발명은 PRO317 폴리펩티드의 유효량 또는 이것과 담체를 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 PRO317 연관 장애의 치료 방법 또는 PRO317 아고니스트 또는 PRO317에 특이적으로 결합하는 항체와 같은 PRO317 길항제의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 RO317 연관 장애의 치료 방법을 제공한다.

18. PRO301

본 발명자들은 본원에서 PRO301으로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론 (DNA40628-1216)을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 (a) 도 44 (서열 119)의 아미노산 28 내지 258의 서열을 포함하는 PRO301 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 또는 (b) (a)의 DNA 분자의 상보체에 대해 서열 동일성이 약 80% 이상인 단리된 핵산을 제공한다. 서열 동일성은 바람직하게는 약 85%, 더욱 바람직하게는 약 90%, 가장 바람직하게는 약 95%이다. 한 측면에서 이 단리된 핵산은 도 44 (서열 119)의 아미노산 잔기 28 내지 258을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA와 서열 동일성이 약 80% 이상, 바람직하게는 약 85% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상이다. 가장 높은 서열 동일성은 세포외 도메인 (도 44 (서열 119)의 아미노산 28 내지 258) 내에 나타나는 것이 바람직하다. 다른 실시태양에서 단리된 핵산 분자는 도 44 (서열 119)의 아미노산 잔기 28 내지 299을 갖는 PRO301 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이런 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고염격 조건에서 안정하게 결합된 상태로 남아있는 것이다. 다른 측면에서 본 발명은 ATCC에 기탁 번호 ATCC 209432로 기탁된 클론 DNA40628-1216의 전장 단백질의 핵산 또는 기탁 번호 ATCC 209432로 기탁된 클론 DNA40628-1216의 코딩 서열을 제공한다.

또다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO301 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO301 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 44 (서열 119)의 세포외 도메인 잔기 28 내지 258을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 구체적으로는, 천연 신호 서열(도 44 (서열 119)의 아미노산 1 내지 27)이 있거나 없고 개시 메티오닌이 있거나 없는 천연 PRO301 폴리펩티드도 포함된다. 또한 본 발명의 서열은 막횡단 도메인 (도 44, 서열 119의 잔기 236 내지 258) 및(또는) 세포내 도메인 (도 44, 서열 119의 잔기 약 259 내지 299)도 포함할 수 있다. 또한 본 발명은 기탁 번호 ATCC 209432로 기탁된 핵산에 의해 코딩되는 PRO301 폴리펩티드를 제공한다.

19. PRO224

본 발명자들은 본원에서 "PRO224" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO224" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 46 (서열 127)의 아미노산 잔기 1 내지 282를 갖는 "PRO224" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO224 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO224 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 46 (서열 127)의 잔기 1 내지 282를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

20. PRO222

본 발명자들은 본원에서 "PRO222" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO222" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 48 (서열 132)의 아미노산 잔기 1 내지 490를 갖는 "PRO222" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO222 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO222 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 48 (서열 132)의 잔기 1 내지 490을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

21. PRO234

본 발명자들은 본원에서 "PRO234" 폴리펩티드로 명명된 신규 렉틴 폴리펩티드 분자를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO234" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는, 신규 렉틴을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 50 (서열 137)의 아미노산 잔기 1 내지 382를 갖는 "PRO234" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다. 다른 측면에서는 본 발명은 도 49 (서열 136)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO234 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO234 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 50 (서열 137)의 잔기 1 내지 382를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

또다른 실시태양에서, 본 발명은 게놈 뉴클레오티드 서열 및 cDNA 뉴클레오티드 서열을 단리하기 위해 사용되는 올리고뉴클레오티드 프로브를 제공한다.

22. PRO231

본 발명자들은 본원에서 "PRO231" 폴리펩티드로 명명된, 추정 산 포스파타제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO231" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 52 (서열 142)의 아미노산 잔기 1 내지 428를 갖는 "PRO231" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO231 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO231 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 52 (서열 142)의 잔기 1 내지 428를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

23. PRO229

본 발명자들은 본원에서 "PRO229" 폴리펩티드로 명명된, 스캐벤져 수용체에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO229" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 54 (서열 148)의 아미노산 잔기 1 내지 347을 갖는 "PRO229" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO229 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO229 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 54 (서열 148)의 잔기 1 내지 347을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

24. PRO238

본 발명자들은 본원에서 "PRO238" 폴리펩티드로 명명된, 리덕타제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO238" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 56 (서열 153)의 아미노산 잔기 1 내지 310을 갖는 "PRO238" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO238 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO238 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 56 (서열 153)의 잔기 1 내지 310을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

25. PRO233

본 발명자들은 본원에서 "PRO233" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO233" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 58 (서열 159)의 아미노산 잔기 1 내지 300을 갖는 "PRO233" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO233 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO233 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 58 (서열 159)의 잔기 1 내지 300을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

26. PRO223

본 발명자들은 본원에서 "PRO223" 폴리펩티드로 명명된, 세린 카르복시펩티다제 폴리펩티드에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO223" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 60 (서열 164)의 아미노산 잔기 1 내지 476를 갖는 "PRO223" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO223 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO223 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 60 (서열 164)의 잔기 1 내지 476를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

27. PRO235

본 발명자들은 본원에서 "PRO235" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO235" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 62 (서열 170)의 아미노산 잔기 1 내지 552를 갖는 "PRO235" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO235 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO235 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 62 (서열 170)의 잔기 1 내지 552를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

28. PRO236 및 PRO262

본 발명자들은 본원에서 "PRO236" 및 "PRO262" 폴리펩티드로 명명된, β-갈락토시다제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO236" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 64 (서열 175)의 아미노산 잔기 1 내지 636를 갖는 "PRO236" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 "PRO262" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 66 (서열 177)의 아미노산 잔기 1 내지 654를 갖는 "PRO262" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO236 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO236 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 64 (서열 175)의 잔기 1 내지 636을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO262 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO262 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 66 (서열 177)의 잔기 1 내지 654를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

29. PRO239

본 발명자들은 본원에서 "PRO239" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO239" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 68 (서열 185)의 아미노산 잔기 1 내지 501을 갖는 "PRO239" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO239 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO239 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 68 (서열 185)의 잔기 1 내지 501을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

30. PRO257

본 발명자들은 본원에서 "PRO257" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO257" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 70 (서열 190)의 아미노산 잔기 1 내지 607을 갖는 "PRO257" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO257 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO257 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 70 (서열 190)의 잔기 1 내지 607을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO257 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

31. PRO260

본 발명자들은 본원에서 "PRO260" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO260" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 72 (서열 195)의 아미노산 잔기 1 내지 467을 갖는 "PRO260" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO260 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO260 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 72 (서열 195)의 잔기 1 내지 467을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

32. PRO263

본 발명자들은 본원에서 "PRO263" 폴리펩티드로 명명된, CD44 항원에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO263" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 74 (서열 201)의 아미노산 잔기 1 내지 322를 갖는 "PRO263" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO263 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO263 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 74 (서열 201)의 잔기 1 내지 322를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO263 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

33. PRO270

본 발명자들은 본원에서 "PRO270" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO270" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 76 (서열 207)의 아미노산 잔기 1 내지 296을 갖는 "PRO270" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO270 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO270 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 76 (서열 207)의 잔기 1 내지 296을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

34. PRO271

본 발명자들은 본원에서 "PRO271" 폴리펩티드로 명명된, 프로테오글리칸 링크 단백질에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO271" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 78 (서열 213)의 아미노산 잔기 1 내지 360을 갖는 "PRO271" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO271 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO271 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 78 (서열 213)의 잔기 1 내지 360을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

35. PRO272

본 발명자들은 본원에서 "PRO272" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO272" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 80 (서열 221)의 아미노산 잔기 1 내지 328을 갖는 "PRO272" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO272 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO272 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 80 (서열 221)의 잔기 1 내지 328을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

36. PRO294

본 발명자들은 본원에서 "PRO294" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO294" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 82 (서열 227)의 아미노산 잔기 1 내지 550을 갖는 "PRO294" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO294 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO294 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 82 (서열 227)의 잔기 1 내지 550을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

37. PRO295

본 발명자들은 본원에서 "PRO295" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO295" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 84 (서열 236)의 아미노산 잔기 1 내지 350을 갖는 "PRO295" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고염격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO295 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO295 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 84 (서열 236)의 잔기 1 내지 350을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

38. PRO293

본 발명자들은 본원에서 "PRO293" 폴리펩티드로 명명된 신규 사람 뉴런 루이신 풍부 반복부 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO293" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 86 (서열 244)의 아미노산 잔기 1 내지 713을 갖는 "PRO293" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO293 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO293 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 86 (서열 244)의 잔기 1 내지 713을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO293 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

39. PRO247

본 발명자들은 본원에서 "PRO247" 폴리펩티드로 명명된, 루이신 풍부 반복부를 갖는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO247" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 88 (서열 249)의 아미노산 잔기 1 내지 546을 갖는 "PRO247" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO247 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO247 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 88 (서열 249)의 잔기 1 내지 546을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO247 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

40. PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343

본 발명자들은 여러 프로테아제에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈으며, 이 신규 폴리펩티드는 본원에서 "PRO302", "PRO303", "PRO304", "PRO307" 및 "PRO343" 폴리펩티드로 명명한다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO302" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 90 (서열 254)의 아미노산 잔기 1 내지 452를 갖는 "PRO302" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 "PRO303" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 92 (서열 256)의 아미노산 잔기 1 내지 314를 갖는 "PRO303" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 "PRO304" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 94 (서열 258)의 아미노산 잔기 1 내지 556을 갖는 "PRO304" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 "PRO307" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 96 (서열 260)의 아미노산 잔기 1 내지 383을 갖는 "PRO307" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 "PRO343" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 98(서열 262)의 아미노산 잔기 1 내지 317을 갖는 "PRO343" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO302 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO302 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 90 (서열 254)의 잔기 1 내지 452를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO303 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO303 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 92 (서열 256)의 잔기 1 내지 314를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO304 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO304 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 94 (서열 258)의 잔기 1 내지 556을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO307 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO307 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 96 (서열 260)의 잔기 1 내지 383을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO343 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO343 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 98 (서열 262)의 잔기 1 내지 317을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

41. PRO328

본 발명자들은 본원에서 "PRO328" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO328" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 100 (서열 284)의 아미노산 잔기 1 내지 463을 갖는 "PRO328" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO328 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO328 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 100 (서열 284)의 잔기 1 내지 463을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO306 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

42. PRO335, PRO331 및 PRO326

본 발명자들은 LIG-1 및 ALS에 대해 상동성이 있고 루이신 풍부 반복부를 갖는 3개의 신규 폴리펩티드를 각기 코딩하는 3개의 cDNA 클론을 찾아냈다. 이 신규 폴리펩티드는 본원에서 각기 "PRO335", "PRO331" 및 "PRO326" 폴리펩티드로 명명한다.

한 실시태양에서 본 발명은 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드를 각기 코딩하는 DNA를 포함하는 3개의 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서는, 도 102 (서열 289)의 아미노산 잔기 1 내지 1059를 갖는 PRO335 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 또한 도 104 (서열 291)의 아미노산 잔기 1 내지 640을 갖는 PRO331 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 또한 도 106 (서열 293)의 아미노산 잔기 1 내지 1119를 갖는 PRO326 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO335 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 102 (서열 289)의 잔기 1 내지 1059를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 또한 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO331 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 104 (서열 291)의 잔기 1 내지 640을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 또한 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO326 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 106 (서열 293)의 잔기 1 내지 1119를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

43. PRO332

본 발명자들은 본원에서 PRO332으로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론 (DNA40982-1235)을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 (a) 도 108 (서열 309)의 아미노산 49 내지 642의 서열을 포함하는 PRO332 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 또는 (b) (a)의 DNA 분자의 상보체에 대해 서열 동일성이 약 80% 이상인 DNA를 포함하는 단리된 핵산을 제공한다. 서열 동일성은 바람직하게는 약 85%, 더욱 바람직하게는 약 90%, 가장 바람직하게는 약 95%이다. 한 측면에서 이 단리된 핵산은 도 108 (서열 309)의 아미노산 잔기 1 내지 642를 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA와 서열 동일성이 약 80% 이상, 바람직하게는 약 85% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상이다. 가장 높은 서열 동일성은 루이신 풍부 반복부 도메인 (도 108 (서열 309)의 아미노산 잔기 116 내지 624) 내에 나타나는 것이 바람직하다. 다른 실시태양에서 단리된 핵산 분자는 도 108 (서열 309)의 아미노산 잔기 49 내지 642를 갖는 PRO332 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이런 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고엄격 조건에서 안정하게 결합된 상태로 남아있는 것이다.

또다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO332 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO332 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 108 (서열 309)의 49 내지 624를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 구체적으로는, 천연 신호 서열(도 108 (서열 309)의 아미노산 1 내지 48)이 있거나 없고 개시 메티오닌이 있거나 없는 천연 PRO332 폴리펩티드도 포함된다.

44. PRO334

본 발명자들은 본원에서 "PRO334" 폴리펩티드로 명명된, 피불린 및 피브릴린에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO334" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 110 (서열 314)의 아미노산 잔기 1 내지 509를 갖는 "PRO334" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO334 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO334 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 110 (서열 314)의 잔기 1 내지 509를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

45. PRO346

본 발명자들은 본원에서 PRO346으로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론 (DNA44167-1243)을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 (a) 도 112 (서열 319)의 아미노산 19 내지 339의 서열을 포함하는 PRO346 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 또는 (b) (a)의 DNA 분자의 상보체에 대해 서열 동일성이 약 80% 이상인 단리된 핵산을 제공한다. 서열 동일성은 바람직하게는 약 85%, 더욱 바람직하게는 약 90%, 가장 바람직하게는 약 95%이다. 한 측면에서 이 단리된 핵산은 도 112 (서열 319)의 아미노산 잔기 19 내지 339을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA와 서열 동일성이 약 80% 이상, 바람직하게는 약 85% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상이다. 가장 높은 서열 동일성은 세포외 도메인 (도 112 (서열 319)의 아미노산 19 내지 339) 내에 나타나는 것이 바람직하다. 다른 실시태양에서는, 상동성이 측정가능할만큼 큰 폴리펩티드가 도 112 (서열 319)의 잔기 1-339, 19-360 또는 19-450을 포함한다. 다른 실시태양의 단리된 핵산 분자는 도 112 (서열 319)의 아미노산 잔기 19 내지 339, 이와 다르게는 1-339, 19-360 또는 19-450을 갖는 PRO346 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이런 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라서는 고엄격 조건에서 안정하게 결합된 상태로 남아있는 것이다. 다른 측면에서 본 발명은 ATCC에 기탁 번호 ATCC 209434로 기탁된 클론 DNA44167-1243의 전장 단백질의 핵산 또는 기탁 번호 ATCC 209434로 기탁된 클론 DNA44167-1243의 코딩 서열을 제공한다.

또다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO346 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO346 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 112 (서열 319)의 잔기 19 내지 339을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 구체적으로는, 천연 신호 서열(도 112 (서열 319)의 아미노산 1 내지 18)이 있거나 없고 개시 메티오닌이 있거나 없고 막횡단 도메인 (잔기 340 내지 360)이 있거나 없고 세포내 도메인 (잔기 361 내지 450)이 있거나 없는 천연 PRO346 폴리펩티드도 포함된다. 또한 본 발명은 기탁 번호 ATCC 209434로 기탁된 핵산에 의해 코딩되는 PRO346 폴리펩티드를 제공한다.

46. PRO268

본 발명자들은 본원에서 "PRO268" 폴리펩티드로 명명된, 단백질 디술피드 이성질화효소에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO268" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 114 (서열 324)의 아미노산 잔기 1 내지 280을 갖는 "PRO268" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO268 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO268 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 114 (서열 324)의 잔기 1 내지 280을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 또다른 실시태양은 PRO268 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인에 관한 것이다.

47. PRO330

본 발명자들은 본원에서 "PRO330" 폴리펩티드로 명명된, 프롤릴 4-히드록실라제의 알파 서브유닛에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO330" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 116 (서열 331)의 아미노산 잔기 1 내지 533을 갖는 "PRO330" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO330 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO330 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 116 (서열 331)의 잔기 1 내지 533을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

48. PRO339 및 PRO310

본 발명자들은 본원에서 "PRO339 및 "PRO310" 폴리펩티드로 각기 명명된, 프린지에 대해 상동성이 있는 신규 폴리펩티드를 각기 코딩하는 cDNA 클론 2개를 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 "PRO339 및(또는) "PRO310" 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서는, 도 118 (서열 338)의 아미노산 잔기 1 내지 772을 갖는 PRO339 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 단리된 핵산이 제공된다. 또한, 도 120 (서열 340)의 아미노산 잔기 1 내지 318을 갖는 PRO310 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 단리된 핵산이 제공된다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO339 및 단리된 PRO310 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO339 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 118 (서열 338)의 잔기 1 내지 772를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 또한 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO310 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 120 (서열 340)의 잔기 1 내지 318을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

49. PRO244

본 발명자들은 본원에서 "PRO244" 폴리펩티드로 명명된 신규 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA 클론을 찾아냈다.

한 실시태양에서 본 발명은 PRO244 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 한 측면에서 이 단리된 핵산 분자는 도 122 (서열 376)의 아미노산 잔기 1 내지 219를 갖는 PRO244 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 것이거나, 또는 이 코딩 핵산 서열에 상보적이어서 적어도 중간정도의 엄격 조건 및 경우에 따라 고엄격 조건에서 상기 코딩 핵산 서열에 안정하게 결합된 채로 남아있는 것이다.

다른 실시태양에서 본 발명은 단리된 PRO244 폴리펩티드를 제공한다. 특히 본 발명은 단리된 천연 서열 PRO244 폴리펩티드를 제공하며, 이 경우의 한 실시태양에서 이 폴리펩티드는 도 122 (서열 376)의 잔기 1 내지 219를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

50. 추가의 실시태양

본 발명의 한 실시태양에서는 상기 또는 하기한 폴리펩티드 중 어느 하나를 코딩하는 DNA를 포함하는 벡터를 제공한다. 또한 이런 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공된다. 예를 들면 이 숙주 세포는 CHO 세포, 대장균(*E. coli*), 또는 효모이다. 또한 숙주 세포를 원하는 폴리펩티드의 발현에 적절한 조건에서 배양하여 이 세포 배양물로부터 원하는 폴리펩티드를 회수하는 것을 포함하는 원하는 폴리펩티드의 제조 방법도 제공한다.

다른 실시태양에서는 이종 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된 상기 또는 하기 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자를 제공한다. 이런 키메라 분자의 예로는 에피토프 태그 서열 또는 면역글로불린의 Fc 영역에 융합된 상기 또는 하기 폴리펩티드 중 어느 하나를 포함한다.

또다른 실시태양에서는 상기 또는 하기 폴리펩티드 중 어느 하나에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 경우에 따라 이 항체는 모노클로날 항체이다.

또다른 실시태양에서는 게놈 및 cDNA 뉴클레오티드 서열을 단리하는 데 사용하기 위한, 상기 또는 하기 뉴클레오티드 서열로부터 유래된 것일 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 천연 서열 PRO211 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 1)이며, 서열 1은 본 명세서에서는 "UNQ185" 및(또는) "DNA32292-1131"로 명명되는 클론이다.

도 2는 도 1에 나타낸 서열 1의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 2)이다.

도 3은 천연 서열 PRO217 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 3)이며, 서열 3은 본 명세서에서는 "UNQ191" 및(또는) "DNA33094-1131"이다.

도 4은 도 3에 나타낸 서열 3의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 4)이다

도 5은 천연 서열 PRO230 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 11)이며, 서열 11은 본 명세서에서는 "UNQ204" 및(또는) "DNA33223-1136"로 명명되는 클론이다.

도 6은 도 5에 나타낸 서열 11의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 12)이다.

도 7은 DNA20088 (서열 13)로 명명되는 뉴클레오티드 서열을 보여준다.

도 8은 천연 서열 PRO232 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 17)이며, 서열 17은 본 명세서에서 "UNQ206" 및(또는) "DNA34435-1140"으로 명명되는 클론이다.

도 9은 도 8에 나타낸 서열 17의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 18)이다.

도 10은 천연 서열 PRO187 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 22)이며, 서열 22은 본 명세서에서는 "UNQ161" 및(또는) "DNA27864-1155"로 명명되는 클론이다.

도 11은 도 10에 나타낸 서열 22의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 23)이다.

도 12은 천연 서열 PRO265 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 27)이며, 서열 27은 본 명세서에서는 "UNQ232" 및(또는) "DNA36350-1158"로 명명되는 클론이다.

도 13은 도 12에 나타낸 서열 27의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 28)이다.

도 14a-b는 천연 서열 PRO219 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 33)이며, 서열 33은 본 명세서에서는 "UNQ193" 및(또는) "DNA32290-1164"로 명명되는 클론이다.

도 15은 도 14a-b에 나타낸 서열 33의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 34)이다.

도 16은 천연 서열 PRO246 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 38)이며, 서열 38은 본 명세서에서는 "UNQ220" 및(또는) "DNA35639-1172"로 명명되는 클론이다.

도 17은 도 16에 나타낸 서열 38의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 39)이다.

도 18은 천연 서열 PRO228 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 48)이며, 서열 48은 본 명세서에서는 "UNQ202" 및(또는) "DNA33092-1202"로 명명되는 클론이다.

도 19은 도 18에 나타낸 서열 48의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 49)이다.

도 20은 본 명세서에서 DNA21951 (서열 50)로 명명된 뉴클레오티드 서열이다.

도 21은 천연 서열 PRO533 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 58)이며, 서열 58은 본 명세서에서는 "UNQ344" 및(또는) "DNA49435-1219"로 명명되는 클론이다.

도 22은 도 21에 나타낸 서열 58의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 59)이다.

도 23은 천연 서열 PRO245 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 63)이며, 서열 63은 본 명세서에서는 "UNQ219" 및(또는) "DNA35638-1141"로 명명되는 클론이다.

도 24은 도 23에 나타낸 서열 63의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 64)이다.

도 25은 천연 서열 PRO220 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 68)이며, 서열 68은 본 명세서에서는 "UNQ194" 및(또는) "DNA32298-1132"로 명명되는 클론이다.

도 26은 도 25에 나타낸 서열 68의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 69)이다.

도 27은 천연 서열 PRO221 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 70)이며, 서열 70은 본 명세서에서는 "UNQ195" 및(또는) "DNA33089-1132"로 명명되는 클론이다.

도 28은 도 27에 나타낸 서열 70의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 71)이다.

도 29은 천연 서열 PRO227 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 72)이며, 서열 72은 본 명세서에서는 "UNQ201" 및(또는) "DNA33786-1132"로 명명되는 클론이다.

도 30은 도 29에 나타낸 서열 72의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 73)이다.

도 31은 천연 서열 PRO258 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 83)이며, 서열 83은 본 명세서에서는 "UNQ225" 및(또는) "DNA35918-1174"로 명명되는 클론이다.

도 32은 도 31에 나타낸 서열 83의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 84)이다.

도 33은 천연 서열 PRO266 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 90)이며, 서열 90은 본 명세서에서는 "UNQ233" 및(또는) "DNA37150-1178"로 명명되는 클론이다.

도 34은 도 33에 나타낸 서열 90의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 91)이다.

도 35은 천연 서열 PRO269 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 95)이며, 서열 95은 본 명세서에서는 "UNQ236" 및(또는) "DNA38260-1180"로 명명되는 클론이다.

도 36은 도 35에 나타낸 서열 95의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 96)이다.

도 37은 천연 서열 PRO287 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 103)이며, 서열 103은 본 명세서에서는 "UNQ250" 및(또는) "DNA39969-1185"로 명명되는 클론이다.

도 38은 도 37에 나타낸 서열 103의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 104)이다.

도 39은 천연 서열 PRO214 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 108)이며, 서열 108은 본 명세서에서는 "UNQ188" 및(또는) "DNA32286-1191"로 명명되는 클론이다.

도 40은 도 39에 나타낸 서열 108의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 109)이다.

도 41은 천연 서열 PRO317 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 113)이며, 서열 113은 본 명세서에서는 "UNQ278" 및(또는) "DNA33461-1199"로 명명되는 클론이다.

도 42은 도 41에 나타낸 서열 113의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 114)이다.

도 43은 천연 서열 PRO301 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 118)이며, 서열 118은 본 명세서에서는 "UNQ264" 및(또는) "DNA40628-1216"로 명명되는 클론이다.

도 44은 도 43에 나타낸 서열 118의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 119)이다.

도 45은 천연 서열 PRO224 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 126)이며, 서열 126은 본 명세서에서는 "UNQ198" 및(또는) "DNA33221-1133"로 명명되는 클론이다.

도 46은 도 45에 나타낸 서열 126의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 127)이다.

도 47은 천연 서열 PRO222 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 131)이며, 서열 131은 본 명세서에서는 "UNQ196" 및(또는) "DNA33107-1135"로 명명되는 클론이다.

도 48은 도 47에 나타낸 서열 131의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 132)이다.

도 49은 천연 서열 PRO234 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 136)이며, 서열 136은 본 명세서에서는 "UNQ208" 및(또는) "DNA35557-1137"로 명명되는 클론이다.

도 50은 도 49에 나타낸 서열 136의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 137)이다.

도 51은 천연 서열 PRO231 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 141)이며, 서열 141은 본 명세서에서는 "UNQ205" 및(또는) "DNA34434-1139"로 명명되는 클론이다.

도 52은 도 51에 나타낸 서열 141의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 142)이다.

도 53은 천연 서열 PRO229 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 147)이며, 서열 147은 본 명세서에서는 "UNQ203" 및(또는) "DNA33100-1159"로 명명되는 클론이다.

도 54은 도 53에 나타낸 서열 147의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 148)이다.

도 55은 천연 서열 PRO238 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 152)이며, 서열 152은 본 명세서에서는 "UNQ212" 및(또는) "DNA35600-1162"로 명명되는 클론이다.

도 56은 도 55에 나타낸 서열 152의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 153)이다.

도 57은 천연 서열 PRO233 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 158)이며, 서열 158은 본 명세서에서는 "UNQ207" 및(또는) "DNA34436-1238"로 명명되는 클론이다.

도 58은 도 57에 나타낸 서열 158의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 159)이다.

도 59은 천연 서열 PRO223 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 163)이며, 서열 163은 본 명세서에서는 "UNQ197" 및(또는) "DNA33206-1165"로 명명되는 클론이다.

도 60은 도 59에 나타낸 서열 163의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 164)이다.

도 61은 천연 서열 PRO235 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 169)이며, 서열 169은 본 명세서에서는 "UNQ209" 및(또는) "DNA35558-1167"로 명명되는 클론이다.

도 62은 도 61에 나타낸 서열 169의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 170)이다.

도 63은 천연 서열 PRO236 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 174)이며, 서열 174은 본 명세서에서는 "UNQ210" 및(또는) "DNA35599-1168"로 명명되는 클론이다.

도 64은 도 63에 나타낸 서열 174의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 175)이다.

도 65은 천연 서열 PRO262 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 176)이며, 서열 176은 본 명세서에서는 "UNQ229" 및(또는) "DNA36992-1168"로 명명되는 클론이다.

도 66은 도 65에 나타낸 서열 176의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 177)이다.

도 67은 천연 서열 PRO239 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 184)이며, 서열 184은 본 명세서에서는 "UNQ213" 및(또는) "DNA34407-1169"로 명명되는 클론이다.

도 68은 도 67에 나타낸 서열 184의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 185)이다.

도 69은 천연 서열 PRO257 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 189)이며, 서열 189은 본 명세서에서는 "UNQ224" 및(또는) "DNA35841-1173"로 명명되는 클론이다.

도 70은 도 69에 나타낸 서열 189의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 190)이다.

도 71은 천연 서열 PRO260 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 194)이며, 서열 194은 본 명세서에서는 "UNQ227" 및(또는) "DNA33470-1175"로 명명되는 클론이다.

도 72은 도 71에 나타낸 서열 194의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 195)이다.

도 73은 천연 서열 PRO263 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 200)이며, 서열 200은 본 명세서에서는 "UNQ230" 및(또는) "DNA34431-1177"로 명명되는 클론이다.

도 74은 도 73에 나타낸 서열 200의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 201)이다.

도 75은 천연 서열 PRO270 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 206)이며, 서열 206은 본 명세서에서는 "UNQ237" 및(또는) "DNA39510-1181"로 명명되는 클론이다.

도 76은 도 75에 나타낸 서열 206의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 207)이다.

도 77은 천연 서열 PRO271 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 212)이며, 서열 212은 본 명세서에서는 "UNQ238" 및(또는) "DNA39423-1182"로 명명되는 클론이다.

도 78은 도 77에 나타낸 서열 212의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 213)이다.

도 79은 천연 서열 PRO272 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 220)이며, 서열 220은 본 명세서에서는 "UNQ239" 및(또는) "DNA40620-1183"로 명명되는 클론이다.

도 80은 도 79에 나타낸 서열 220의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 221)이다.

도 81은 천연 서열 PRO294 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 226)이며, 서열 226은 본 명세서에서는 "UNQ257" 및(또는) "DNA40604-1187"로 명명되는 클론이다.

도 82은 도 81에 나타낸 서열 226의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 227)이다.

도 83은 천연 서열 PRO295 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 235)이며, 서열 235은 본 명세서에서는 "UNQ258" 및(또는) "DNA38268-1188"로 명명되는 클론이다.

도 84은 도 83에 나타낸 서열 235의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 236)이다.

도 85a-b는 천연 서열 PRO293 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 243)이며, 서열 243은 본 명세서에서는 "UNQ256" 및(또는) "DNA37151-1193"로 명명되는 클론이다.

도 86은 도 85a-b에 나타낸 서열 243의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 244)이다.

도 87a-b는 천연 서열 PRO247 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 248)이며, 서열 248은 본 명세서에서는 "UNQ221" 및(또는) "DNA35673-1201"로 명명되는 클론이다.

도 88은 도 87a-b에 나타낸 서열 248의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 249)이다.

도 89은 천연 서열 PRO302 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 253)이며, 서열 253은 본 명세서에서는 "UNQ265" 및(또는) "DNA40370-1217"로 명명되는 클론이다.

도 90은 도 89에 나타낸 서열 253의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 254)이다.

도 91은 천연 서열 PRO303 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 255)이며, 서열 255은 본 명세서에서는 "UNQ266" 및(또는) "DNA42551-1217"로 명명되는 클론이다.

도 92은 도 91에 나타낸 서열 255의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 256)이다.

도 93은 천연 서열 PRO304 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 257)이며, 서열 257은 본 명세서에서는 "UNQ267" 및(또는) "DNA39520-1217"로 명명되는 클론이다.

도 94은 도 93에 나타낸 서열 257의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 258)이다.

도 95은 천연 서열 PRO307 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 259)이며, 서열 259는 본 명세서에서는 "UNQ270" 및(또는) "DNA41225-1217"로 명명되는 클론이다.

도 96은 도 95에 나타낸 서열 259의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 260)이다.

도 97은 천연 서열 PRO343 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 261)이며, 서열 261은 본 명세서에서는 "UNQ302" 및(또는) "DNA43318-1217"로 명명되는 클론이다.

도 98은 도 97에 나타낸 서열 261의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 262)이다.

도 99은 천연 서열 PRO328 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 283)이며, 서열 283은 본 명세서에서는 "UNQ289" 및(또는) "DNA40587-1231"로 명명되는 클론이다.

도 100은 도 99에 나타낸 서열 283의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 284)이다.

도 101a-b는 천연 서열 PRO335 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 288)이며, 서열 288은 본 명세서에서는 "UNQ287" 및(또는) "DNA41388-1234"로 명명되는 클론이다.

도 102은 도 101a-b에 나타낸 서열 288의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 289)이다.

도 103은 천연 서열 PRO331 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 290)이며, 서열 290은 본 명세서에서는 "UNQ292" 및 (또는) "DNA40981-1234"로 명명되는 클론이다.

도 104은 도 103에 나타낸 서열 290의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 291)이다.

도 105a-b는 천연 서열 PRO326 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 292)이며, 서열 292는 본 명세서에서는 "UNQ287" 및(또는) "DNA37140-1234"로 명명되는 클론이다.

도 106은 도 105a-b에 나타낸 서열 292의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 293)이다.

도 107a-b는 천연 서열 PRO332 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 308)이며, 서열 308은 본 명세서에서는 "UNQ293" 또는 "DNA40982-1235"로 명명되는 클론이다.

도 108은 도 107a-b에 나타낸 서열 308의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 309)이다.

도 109은 천연 서열 PRO334 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 313)이며, 서열 313은 본 명세서에서는 "UNQ295" 또는 "DNA41379-1236"로 명명되는 클론이다.

도 110은 도 109에 나타낸 서열 313의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 314)이다.

도 111은 천연 서열 PRO346 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 318)이며, 서열 318은 본 명세서에서는 "UNQ305" 또는 "DNA44167-1243"로 명명되는 클론이다.

도 112은 도 111에 나타낸 서열 318의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 319)이다.

도 113은 천연 서열 PRO268 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 323)이며, 서열 323은 본 명세서에서는 "UNQ235" 또는 "DNA39427-1179"로 명명되는 클론이다.

도 114은 도 113에 나타낸 서열 323의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 324)이다.

도 115은 천연 서열 PRO330 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 330)이며, 서열 330은 본 명세서에서는 "UNQ290" 또는 "DNA40603-1232"로 명명되는 클론이다.

도 116은 도 115에 나타낸 서열 330의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 331)이다.

도 117은 천연 서열 PRO339 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 337)이며, 서열 337은 본 명세서에서는 "UNQ229" 또는 "DNA43466-1225"로 명명되는 클론이다.

도 118은 도 117에 나타낸 서열 337의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 338)이다.

도 119은 천연 서열 PRO310 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 339)이며, 서열 339는 본 명세서에서는 "UNQ273" 또는 "DNA43046-1225"로 명명되는 클론이다.

도 120은 도 119에 나타낸 서열 339의 코딩 서열에서 유도된 아미노산 서열 (서열 340)이다.

도 121은 천연 서열 PRO244 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 375)이며, 서열 375는 본 명세서에서는 "UNQ218" 또는 "DNA35668-1171"로 명명되는 클론이다.

도 122은 도 121에 나타낸 서열 375의 코딩 서열로부터 유도된 아미노산 서열 (서열 376)이다.

바람직한 실시태양의 상세한 설명

본원에서 사용된, 이하의 숫자 명명법에서 사용되는 용어 "PRO 폴리펩티드" 및 "PRO"는 상이한 폴리펩티드를 의미하고, 여기서 완전한 명칭(즉, PRO/숫자)은 설명되는 특정 폴리펩티드 서열을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "PRO/숫자 폴리펩티드" 및 "PRO/숫자"는 천연 서열 폴리펩티드 및 폴리펩티드 변이체 (이하에서 추가 정의됨)를 포함한다. 본원에서 설명되는 PRO 폴리펩티드는 다양한 공급원, 예를 들어 사람 조직 또는 다른 공급원으로부터 단리될 수 있거나 또는 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

"천연 서열 PRO 폴리펩티드"는 자연으로부터 유도된 대응하는 PRO 폴리펩티드와 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 천연 서열 PRO 폴리펩티드는 자연으로부터 단리할 수 있거나 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조할 수 있다. 용어 "천연 서열 PRO 폴리펩티드"란 특정 PRO 폴리펩티드의 천연 말단 절단 (truncated) 또는 분비된 형태 (예를 들어 세포외 도메인 서열), 이러한 폴리펩티드의 천연 변이체 (달리 스플라이싱된 형태) 및 천연 대립 변이체를 포함한다. 본 발명의 상이한 실시형태에서, 천연 서열 PRO211은 도 2의 아미노산 1 내지 353 (서열 2)를 포함하는 성숙 (mature) 또는 전장 천연 서열 PRO211 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO217은 도 4의 아미노산 1 내지 379 (서열 4)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO217 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO230은 도 6의 아미노산 1 내지 467 (서열 12)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO230 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO232 폴리펩티드는 도 9의 아미노산 1 내지 114 (서열 18)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO232 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO187은 도 11의 아미노산 1 내지 205 (서열 23)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO187 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO265 폴리펩티드는 도 13의 아미노산 1 내지 660 (서열 28)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO265 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO265 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 서열 27의 뉴클레오티드 1969에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO265 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO219 폴리펩티드는 도 15의 아미노산 1 내지 915 (서열 34)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO219 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO246 폴리펩티드는 도 17의 아미노산 1 내지 390 (서열 39)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO246 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO246 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 도 16에 도시한 뉴클레오티드 855에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO246 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO228 폴리펩티드는 도 19의 아미노산 1 내지 690 (서열 49)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO228 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO228 폴리펩티드는 전장 PRO228 단백질의

세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO533은 N 말단 시그날 서열이 있거나 없고 위치 1에 개시 메티오닌이 있거나 없는, 도 22의 아미노산 1 내지 216 (서열 59)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO533이고, 천연 서열 PRO245 폴리펩티드는 도 24의 아미노산 1 내지 312 (서열 64)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO245 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드는 각각 도 26의 아미노산 1 내지 708 (서열 69), 도 28의 아미노산 1 내지 259 (서열 71) 및 도 30의 아미노산 1 내지 620 (서열 73)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO220, PRO220 및 PRO227 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO258 폴리펩티드는 도 32의 아미노산 1 내지 398 (서열 84)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO258 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO258 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 서열 83의 뉴클레오티드 1134에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO258 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO266 폴리펩티드는 도 34의 아미노산 1 내지 696 (서열 91)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO266 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO266 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 서열 104의 뉴클레오티드 약 2009에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO266 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO269 폴리펩티드는 도 36의 아미노산 1 내지 490 (서열 96)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO269 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO269 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 도 35에 나타낸 뉴클레오티드 1502에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO269 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO287 폴리펩티드는 도 38의 아미노산 1 내지 415 (서열 104)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO287 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO214는 도 40의 아미노산 1 내지 420 (서열 109)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO214이고, 천연 서열 PRO317은 도 42의 아미노산 1 내지 366 (서열 114)를 포함하는 전장 천연 전서열 (presequence) PRO317이거나 도 42의 아미노산 19 내지 366 (서열 114)를 포함하는 성숙 천연 서열 PRO317이고, 천연 서열 PRO301은 N 말단 시그날 서열이 있거나 없고 위치 1에 개시 메티오닌이 있거나 없고 위치 236 내지 약 258에 막횡단 도메인이 있거나 없고 위치 약 259 내지 299에 세포내 도메인이 있거나 없는, 도 44의 아미노산 1 내지 299 (서열 119)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO301이고, 천연 서열 PRO224 폴리펩티드는 도 46의 아미노산 1 내지 282 (서열 127)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO224 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO222 폴리펩티드는 도 48의 아미노산 1 내지 490 (서열 132)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO222 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO234 폴리펩티드는 도 50의 아미노산 1 내지 382 (서열 137)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열인 신규한 렉틴이고, 천연 서열 PRO231 폴리펩티드는 도 52의 아미노산 1 내지 428 (서열 142)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO231 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO229 폴리펩티드는 도 54의 아미노산 1 내지 347 (서열 148)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO229 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO238 폴리펩티드는 도 56의 아미노산 1 내지 310 (서열 153)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO238 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO233 폴리펩티드는 도 58의 아미노산 1 내지 300 (서열 159)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO233 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO223 폴리펩티드는 도 60의 아미노산 1 내지 476 (서열 164)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO223 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO235 폴리펩티드는 도 62의 아미노산 1 내지 552 (서열 170)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO235 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO236 폴리펩티드는 도 64의 아미노산 1 내지 636 (서열 175)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO236 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO262 폴리펩티드는 도 66의 아미노산 1 내지 654 (서열 177)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO262 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO239 폴리펩티드는 도 68의 아미노산 1 내지 501 (서열 185)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO239 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO257 폴리펩티드는 도 70의 아미노산 1 내지 607 (서열 190)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO257 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO257 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 도 69에 나타낸 뉴클레오티드 2668에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO257 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO260 폴리펩티드는 도 72의 아미노산 1 내지 467 (서열 195)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO260 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO263 폴리펩티드는 도 74의 아미노산 1 내지 322 (서열 201)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO263 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO263 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 서열 200의 뉴클레오티드 868에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO263 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO270 폴리펩티드는 도 76의 아미노산 1 내지 296 (서열 207)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO270 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO271 폴리펩티드는 도 78의 아미노산 1 내지 360 (서열 213)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO271 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO272 폴리펩티드는 도 80의 아미노산 1 내지 328 (서열 221)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO272 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO294 폴리펩티드는 도 82의 아미노산 1 내지 550 (서열 227)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO294 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO295 폴리펩티드는 도 84의 아미노산 1 내지 350 (서열 236)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO295 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO293 폴리펩티드는 도 86의 아미노산 1 내지 713 (서열 244)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO293 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO293 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 서열 243의 뉴클레오티드 2771에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO293 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO247 폴리펩티드는 도 88의 아미노산 1 내지 546 (서열 249)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO247 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO302 폴리펩티드는 도 90의 아미노산 1 내지 452 (서열 254)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO302 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO303 폴리펩티드는 도 92의 아미노산 1 내지 314 (서열 256)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO303 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO304 폴리펩티드는 도3 94의 아미노산 1 내지 556 (서열 258)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO304 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO307 폴리펩티드는 도 96의 아미노산 1 내지 383 (서열 260)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO307 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO343 폴리펩티드는 도 98의 아미노산 1 내지 317 (서열 262)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO343 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO328 폴리펩티드는 도 100의 아미노산 1 내지 463 (서열 284)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO328 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO306 폴리펩티드는 전장 PRO306 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO335 폴리펩티드는 도 102의 아미노산 1 내지 1059 (서열 289)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO335 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO331 폴리펩티드는 도 104의 아미노산 1 내지 640 (서열 291)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO331 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO326 폴리펩티드는 도 106의 아미노산 1 내지 1119 (서열 293)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO326 폴리펩티드이되, 추가의 실시태양에서는 PRO335, PRO331 및 PRO326 각각에 대한 막횡단 영역을 포함하지 않도록 막횡단 영역이 결실되거나 퀩티드의 말단이 절단되고, 천연 서열 PRO332는 N 말단 시그날 서열이 있거나 없고 위치 1에 개시 메티오닌이 있거나 없는, 도 180의 아미노산 49 내지 642 (서열 309)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO332이고, 천연 서열 PRO334 폴리펩티드는 도 110의 아미노산 1 내지 509 (서열 314)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO334 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO346은 N 말단 시그날 서열이 있거나 없고 위치 1에 개시 메티오닌이 있거나 없으며 위치 340 내지 360에 막횡단 도메인이 있거나 없고 위치 361 내지 450에 세포내 도메인이 있거나 없는, 도 112의 아미노산 19 내지 339 (서열 319)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO346이고, 천연 서열 PRO268 폴리펩티드는 도 114의 아미노산 1 내지 280 (서열 324)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO268 폴리펩티드이거나, 천연 서열 PRO268 폴리펩티드는 그의 추정되는 막횡단 도메인이 도 113에 나타낸 뉴클레오티드 559에서 시작하는 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 전장 PRO268 단백질의 세포외 도메인이고, 천연 서열 PRO330 폴리펩티드는 도 116의 아미노산 1 내지 533 (서열 331)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO330 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO339 폴리펩티드는 도 118의 아미노산 1 내지 772 (서열 338)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO339 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO310 폴리펩티드는 도 120의 아미노산 1 내지 318 (서열 340)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연

서열 PRO310 폴리펩티드이고, 천연 서열 PRO244는 도 122의 아미노산 1 내지 219 (서열 376)를 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 PRO244 폴리펩티드로서, 이 단백질은 세포질 도메인 (아미노산 위치 약 1 내지 20), 막횡단 도메인 (아미노산 위치 약 21 내지 46) 및 세포외 도메인 (아미노산 위치 약 47 내지 219)를 포함한다. 세포외 도메인 내에는, C-렉틴 도메인이 아미노산 위치 약 55와 아미노산 위치 약 206 사이에 존재한다. 도 122에 도시한 천연 서열 PRO244는 염색체 12의 밴드 p12-p13에 맵핑된다.

"PRO 폴리펩티드 변이체"는 본원에 개시된 전장 천연 서열 PRO 폴리펩티드 서열과 약 80% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는 활성 PRO 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 PRO 폴리펩티드 변이체는 예를 들어 전장 천연 아미노산 서열의 N 말단 또는 C 말단에 하나 이상의 아미노산 잔기가 부가되거나 결실된 PRO 폴리펩티드를 포함한다. 통상, PRO 폴리펩티드 변이체는 본원에서 개시된 전장 천연 아미노산 서열의 아미노산 서열과 약 80% 이상, 보다 바람직하게는 약 90% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 95% 이상의 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

본원에서 정의된 "PRO317 변이체" 또는 "PRO317 서열 변이체"는 도 42에 도시된 추정 서열을 갖는 재조합 세포 배양물 또는 포유동물 태아 신장 조직으로부터 단리된 PRO317과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는, 생물학적 활성을 갖는 PRO317을 의미한다. 통상, 생물학적 활성을 갖는 PRO317 변이체는 도 42의 PRO317과 약 70% 이상, 보다 바람직하게는 약 75% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 80% 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 85% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상의 아미노산 서열 동일성 (즉 각각 80-100%, 80-100%, 85-100%, 90-100% 및 95-100% 서열 동일성)을 갖는다. 이들 변이체는 PRO317 단편 및 그의 글리코실화 변이체 뿐만 아니라 공유결합에 의해 변성된 폴리펩티드를 포함한다. PRO317 단편은 도 42에 도시한 PRO317의 서열에 동일한 10개 이상, 15개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 30개 이상 또는 40개 이상의 아미노산 잔기, 바람직하게는 약 10 내지 150개의 잔기로 이루어진 연속 서열을 갖는다. 다른 바람직한 PRO317 단편은 정제된 PRO317의 화학적 또는 효소에 의한 가수분해 또는 분해의 결과로 생성된 것을 포함한다.

"PRO317 키메라"는 제2 단백질 또는 하나 이상의 그의 단편에 융합 또는 결합된 전장 PRO317 또는 하나 이상의 그의 단편을 포함하는 폴리펩티드이다. 키메라는 PRO317과 동일한 하나 이상의 생물학적 특성을 일반적으로 가질 것이다. 제2 단백질은 일반적으로 시토킨, 성장 인자 또는 GDNF 또는 VEGF와 같은 신경영양 또는 조혈 인자와 같은 호르몬, 또는 TGF-1 슈퍼패밀리의 다른 구성원이다. PRO317 키메라의 바람직한 예는 하나 이상의 (전부는 아님) 사람 EBAF-1의 잔기로 치환된 N 말단 잔기로 구성된 "도메인 키메라"이다. 이 실시태양에서, PRO317 키메라는 PRO317 서열에 부가되거나 치환된 사람 EBAF-1 서열의 각각의 잔기 또는 잔기의 블록을 포함할 것이다. 예를 들어, 상동성이 아닌 EBAF-1의 하나 이상의 상기 세그먼트는 대응하는 PRO317의 세그먼트에 치환될 수 있다. 이러한 "PRO317-EBAF-1 도메인 키메라"는 작용제 생물학적 활성을 갖는 것으로 간주된다.

본원에서 확인된 PRO 폴리펩티드 서열에 대한 "아미노산 서열 동일 비율 (%)"은 서열을 정렬시키고, 필요한 경우 서열 동일 비율의 최대치를 얻기 위해 갭을 도입한 후 보존적 치환을 서열 동일의 일부로서 간주하지 않은 상태에서 특정 PRO 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한, 후보 서열의 아미노산 잔기의 비율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성 비율을 측정하기 위한 정렬은 당업계에 공지된 다양한 방법, 예를 들어 BLAST, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 쉽게 구할 수 있는 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 바람직한 정렬 소프트웨어 프로그램은 BLAST이다. 당업계의 숙련가는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대로 정렬시키기 위해 필요한 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기에 적합한 파라미터를 정할 수 있다.

본원에서 확인된 PRO 코딩 핵산에 대한 "핵산 서열 동일 비율 (%)"은 서열을 정렬시키고, 필요한 경우 서열 동일 비율의 최대치를 얻기 위해 갭을 도입한 후 특정 PRO 핵산 서열의 뉴클레오티드와 동일한, 후보 서열의 뉴클레오티드의 비율로서 정의된다. 핵산 서열 동일성 비율을 측정하기 위한 정렬은 당업계에 공지된 다양한 방법, 예를 들어 BLAST, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 쉽게 구할 수 있는 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 당업계의 숙련가는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대로 정렬시키기 위해 필요한 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기에 적합한 파라미터를 정할 수 있다.

본원에서 개시된 다양한 폴리펩티드를 기술하기 위해 사용된 "단리된"은 자연 환경의 구성 성분으로부터 확인 및 분리 및/또는 수거된 폴리펩티드를 의미한다. 자연 환경의 오염 성분은 폴리펩티드의 진단 또는 치료 용도를 일반적으로 방해하는 물질로서 효소, 호르몬 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 폴리펩티드는 (1) 회전컵 서열결정기를 사용하여 N 말단 또는 내부 아미노산 서열의 15개 이상의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (2) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 비환원 또는 환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 균질하게 정제될 수 있다. 단리된 폴리펩티드는 PRO 폴리펩티드 자연 환경의 하나 이상의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포 내에 존재하는 폴리펩티드를 포함한다. 그러나, 통상 단리된 폴리펩티드는 하나 이상의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

"단리된" PRO 폴리펩티드 핵산은 이 핵산 분자가 PRO 폴리펩티드 핵산의 천연 공급원에서 통상 결합되는 하나 이상의 오염 핵산 분자로부터 확인 및 분리된 핵산 분자이다. 단리된 PRO 폴리펩티드 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 상태와 다르게 존재한다. 따라서, 단리된 PRO 폴리펩티드 핵산 분자는 천연 세포에 존재하는 특정 PRO 폴리펩티드 핵산 분자와 구별된다. 그러나, 단리된 PRO 폴리펩티드 핵산 분자는 예를 들어 핵산 분자가 천연 세포와 상이한 염색체 위치에 존재하는, PRO 폴리펩티드를 통상 발현하는 세포에 포함된 PRO 폴리펩티드 핵산 분자를 포함한다.

"서던 분석" 또는 "서던 블로팅"은 DNA 또는 DNA 함유 조성물의 제한 엔도뉴클레아제 분해물 중에 DNA 서열의 존재 여부를 공지의 표지된 올리고뉴클레오티드 또는 DNA 단편에 대한 혼성화에 의해 확인하는 방법이다. 서던 분석은 일반적으로 아가로스 겔 상에서 DNA 분해물의 전기 영동에 의한 분리, 전기영동에 의한 분리 후에 DNA의 변성, 및 방사표지, 비오티닐화 또는 효소 표지된 프로브가 포함된 니트로셀룰로스, 나일론 또는 분석에 적합한 다른 멤브레인 지지체로의 DNA의 이송을 수반한다 (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, section 9.37-9.52, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

"노던 분석" 또는 "노던 블로팅"은 올리고뉴클레오티드, DNA 단편, cDNA 또는 그의 단편 또는 RNA 단편과 같은 공지 프로브에 혼성화하는 RNA 서열을 확인하는데 사용되는 방법이다. 프로브는 ^{32}P와 같은 방사성 동위원소 또는 비오티닐화

또는 효소로 표지된다. 분석되는 RNA는 일반적으로 아가로스 또는 폴리아크릴아미드 겔 상에서 전기영동에 의해 분리되고, 니트로셀룰로스, 나일론 또는 다른 적합한 멤브레인에 이송된 후, Sambrook 등의 상기 문헌에 기재된 것과 같은 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 프로브에 혼성화된다.

용어 "조절 서열"은 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 의미한다. 원핵생물에 적합한 조절 서열은 예를 들어 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열 및 리보좀 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 시그날 및 인핸서를 이용하는 것으로 알려져 있다.

핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들면, 프리서열 또는 분비 리더(leader)에 대한 DNA는 폴리펩티드의 분비에 참여하는 프리단백질로서 발현되는 경우 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결되고; 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 끼치는 경우 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 또는 리보좀 결합 부위는 서열의 전사에 영향을 끼치는 경우 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 또는 리보좀 결합 부위는 번역을 용이하게 하도록 배치되는 경우 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결된 DNA 서열이 접촉하고, 또한 분비 리더의 경우 접촉하고 리딩 상 내에 존재하는 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 접촉할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 효소 부위에서 라이게이션에 의해 수행된다. 그러한 부위가 존재하지 않는 경우, 통상의 방법에 따른 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커를 사용한다.

용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로는 하나의 항-PRO 폴리펩티드 모노클로날 항체 (작용제, 길항제 및 중화 항체 포함) 및 폴리에피토프 특이성을 갖는 항-PRO 폴리펩티드 항체 조성물을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종 항체들의 집단으로부터 얻은 항체를 의미하며, 즉, 집단을 이루는 개별적인 항체들은 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연발생적 돌연변이를 제외하고는 동일하다.

본원에서 사용된 "활성을 갖는" 또는 "활성"은 특정 천연 또는 PRO 폴리펩티드의 생물학적 및(또는) 면역학적 활성을 보유하는 PRO 폴리펩티드의 형태(들)을 의미한다. PRO332 폴리펩티드의 활성은 세포와 기질, 연골 또는 뼈 기능의 조절을 포함하는 것이 바람직하다.

"PRO317 관여 질환"은 PRO317이 과다 발현되거나 과소 발현되는 병리학적 상태 또는 질병을 의미한다. 이러한 질환은 과증식, 환자가 자궁 인자에 의한 불임의 위험에 처하게 되는 자궁내막염, 자궁내막증, 자궁내막종 및 자궁내막암, 특히 부인병학적 질병과 같은 비정상적 출혈을 수반하는 질병을 포함하여 여성 생식관 또는 포유동물의 자궁의 질병을 포함한다. 이들 질환은 또한 고형 종양을 수반하는 암과 같은 병리학적 상태를 야기하는 혈관 생성을 수반한다 (이들 질환의 치료는 혈관 생성 감소 및 다양한 종양의 성장 및 전이의 감소를 야기함). 별법으로, 혈관 생성은 허혈, 특히 관상동맥 허혈에 유리할 수 있다. 이와 같이, 상기 질환은 심장이 기능하지만 아테롬성 관상동맥 질병에 의해 혈액 공급이 차단된 환자 및 혈관형성 및 관상동맥 우회 수술에 최적이 아닌 후보자인 관상 동맥 질병이 있는 환자를 포함하여 심장이 기능하지만 저수준으로 관류되는 환자에서 발견된다. 또한, 질환은 신장을 포함하거나 다낭성 신장 질병 및 만성 및 급성 신부전과 같은 신장 조직으로부터 유래하는 질병을 포함한다.

"처치"는 치료 처치와 예방 또는 방지 조치를 모두 나타낸다. 처치를 요하는 대상은 이미 질환을 갖고 있는 대상 뿐만 아니라 질환을 방지하고자 하는 대상을 포함한다.

처치를 위한 "포유동물"은 사람, 가축과 사육 동물, 비인간 영장동물, 및 동물원용, 경기용 또는 애완용 동물, 예를 들면, 개, 말, 고양이, 소 등을 포함하는 포유동물로서 분류되는 모든 동물을 의미한다.

본원에서 사용되는 "담체"는 사용되는 투여량 및 농도에 노출되는 세포 또는 포유동물에 비독성인 제약상 허용되는 담체, 부형제, 안정화제를 포함한다. 생리학상 허용되는 담체는 pH 완충 수용액이다. 생리학상 허용되는 담체의 예는 포스페이트, 시트레이트, 다른 유기산과 같은 완충액, 아스코르브산을 포함하여 항산화제, 저분자량 (약 10 잔기 미만) 폴리펩티드, 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린, 친수성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 아미노산, 예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신, 단당류, 이당류 및 기타 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 탄수화물, 킬레이팅제, 예를 들어 EDTA, 당 알콜, 예를 들어 만니톨 또는 소르비톨, 염 형성 카운터 이온, 예를 들어 나트륨, 및(또는) 비이온계 계면활성제, 예를 들어 TWEEN^{TM}, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICS^{TM}를 포함한다.

"작용제"는 본 발명의 천연 PRO 폴리펩티드 (여기서 천연 PRO 폴리펩티드는 프로-PRO 폴리펩티드, 프리-PRO 폴리펩티드, 프리프로-PRO 폴리펩티드 또는 성숙 PRO 폴리펩티드를 의미함)의 펩티드 및 비펩티드 유사체, 및 천연 PRO 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체로서 천연 PRO 폴리펩티드의 하나 이상의 생물학적 활성을 보유하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 작용제는 천연 PRO 폴리펩티드의 질적 결합 인식 특성 및 수용체 활성화 특성을 보유한다.

용어 "길항제"는 본 발명의 천연 PRO 폴리펩티드 (여기서 천연 PRO 폴리펩티드는 프로-PRO 폴리펩티드, 프리-PRO 폴리펩티드, 프리프로-PRO 폴리펩티드 또는 성숙 PRO 폴리펩티드를 의미함)의 생물학적 활성을 억제하는 분자를 의미한다. 바람직하게는, 본원에서 사용되는 길항제는 본 발명의 천연 PRO 폴리펩티드의 결합하을 억제한다. 바람직한 길항제는 자신이 결합하는 PRO317 폴리펩티드에 대한 천연 PRO317 폴리펩티드의 결합을 본질적으로 완전히 차단한다. 상기 수용체는 TGF 슈퍼패밀리에 대해 확인된 타입 I 및 타입 II, 및 가능하게는 타입 III 수용체를 포함할 수 있다 (Kolodziejczyk and Hall, 상기 문헌). PRO 폴리펩티드 "길항제"는 PRO 길항제 효과 기능을 억제하거나 방해하는 분자 (예를 들어 PRO 폴리펩티드에 의한 PRO 폴리펩티드 수용체의 결합 및(또는) 활성화를 억제 또는 방해하는 분자)이다. 상기 분자는 예를 들어 시험 길항제 분자의 존재 및 부재시에 천연 PRO 폴리펩티드의 결합을 모니터링함으로써 PRO 폴리펩티드 수용체 활성화를 경쟁적으로 억제하는 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. PRO317 폴리펩티드의 예는 F-2에 대한 중화 항체를 포함한다. 본 발명의 길항제는 또한 PRO 폴리펩티드 유전자으의 전사 또는 번역을 차단하여 그의 발현 및 생물학적 활성을 억제하는, PRO 폴리펩티드 유전자에 대한 안티센스 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

"엄격 조건"이란 (1) 이온 세기가 낮고 세척 온도가 높은 조건, 예를 들면 0.015 염화나트륨/0.0015 M 시트르산나트륨/0.1 % 나트륨 도데실 술페이트를 50 ℃에서 사용하는 조건, 또는 (2) 42 ℃에서 0.1 % 소혈청 알부민/0.1 % 피콜/0.1 %

폴리비닐피롤리돈/750 mM 염화나트륨, 75 mM 시트르산나트륨이 함유된 50 nM 인산나트륨 완충액 (pH 6.5)이 함유된 50 % (vol/vol) 포름아미드 등의 포름아미드와 같은 변성제를 혼성화시에 사용하는 조건을 의미한다. 또다른 예는 50 % 포름아미드, 5 x SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M 시트르산나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 6/8), 0.1 % 피로인산 나트륨, 5 x Denhardt's 용액, 초음파처리된 연어 정자 DNA (50 ㎍/ml), 0.1 % SDS, 및 10 % 덱스트란 술페이트를 42 ℃에서 사용하고, 0.2 x SSC 및 0.1 % SDS로 42 ℃에서 세척하는 것이다. 또다른 예는 10 % 덱스트란 술페이트, 2 x SSC (염화나트륨/시트르산 나트륨) 및 50 % 포름아미드의 완충액을 사용하여 55 ℃에서 혼성화한 후, 55 ℃에서 EDTA가 함유된 0.1 x SSC로 이루어진 고엄격 세척을 수행하는 것이다.

"중간정도의 엄격 조건"이란 Sambrook 등의 상기 문헌에 기재된 바와 같고, 세척액 및 상기한 것보다 엄격성이 낮은 혼성화 조건 (예를 들어 온도, 이온 세기 및 SDS 비율)의 사용을 포함한다. 중간정도의 엄격 조건의 예는 20% 포름아미드, 5 x SSC (150 mM 염화나트륨, 15 mM 시트르산삼나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 7.6), 5 x Denhardt 용액, 10% 덱스트란 술페이트 및 20 mg/ml의 전단변형시킨 변성 연어 정액 DNA를 포함하는 용액 중에서 37℃에서 철야 인큐베이션한 후 필터를 37 내지 50℃에서 1 x SSC로 세척하는 조건이다. 당업계의 숙련가는 프로브 길이 등과 같은 인자를 조정하기 위해 필요한 온도, 이온 세기 등을 조절하는 방법을 잘 알 것이다.

II. 본 발명의 조성물 및 방법

1. 전장 PRO211 및 PRO217 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO211 및 PRO217로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO211 및 PRO217 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST (FastA 포맷) 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO211 및 PRO217을 코딩하는 cDNA 서열이 EGF 유사 도메인을 갖는 공지 단백질에 대한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 구체적으로, cDNA 서열 DNA32292-1131 (도 1, 서열 1)은 PAC6_RAT와는 36%의 동일성 및 209의 Blast 스코어를, 이소형 c 전구체인 Fibulin-1과는 31%의 동일성 및 206의 Blast 스코어를 보인다. cDNA 서열 DNA33094-1131 (도 3, 서열 3)은 이스턴 뉴트(eastern newt) 테나신과는 36%의 동일성 및 331의 Blast 스코어를, 사람 테나신-X 전구체와는 36%의 동일성 및 336의 Blast 스코어를 보인다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO211 및 PRO217 폴리펩티드는 EGF 유사 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 EGF 유사 단백질 패밀리의 일반적인 특성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

2. 전장 PRO230 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO230으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO230 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO230을 코딩하는 cDNA 서열이 토끼 관상간질성(tubulointerstitial) 신염 항원 전구체와 48%의 아미노산 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO230 폴리펩티드는 투불로 신염 항원 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 특정 형태의 투불로 신염에서 사람 자가항체에 의해 인식되는 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

3. 전장 PRO232 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO232로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO232 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO232 (도 9 및 서열 18에 나타냄)의 일부가 멧닭(Gallus gallus)로부터의 간세포(幹細胞) 표면 항원과 35%의 아미노산 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO232 폴리펩티드는 새롭게 확인된 간세포 항원인 것으로 현재 생각된다.

4. 전장 PRO187 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO187로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO187 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO187 (도 15에 도시함)이 상이한 안드로겐 유도 성장 인자 및 FGF-8과 74%의 아미노산 서열 동일성 및 310의 BLAST 스코어를 보인다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO187 폴리펩티드는 FGF-8 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 FGF-8 유사 단백질 패밀리의 일반적인 특성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

5. 전장 PRO265 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO265로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO265 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO265 폴리펩티드의 상이한 단편이 피브로모듈린 단백질 및 피브로모듈린 전구체 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 PRO265 폴리펩티드를 코딩하는 DNA가 피부 및 상처 회복에 관여하는 루이신 풍부 관련 단백질 패밀리의 구성원인 혈소판 당단백질 V와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO265 폴리펩티드는 루이신 풍부 반복부 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 이 패밀리에 일반적인 특성인 피부 및 상처 회복에 관여 및 단백질-단백질 결합능을 갖는 것으로 현재 생각된다.

6. 전장 PRO219 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO219로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO219 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO219 폴리펩티드의 상이한 단편이 생쥐 및 사람 마트릴린-2 전구체 폴리펩티드와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO219 폴리펩티드는 마트릴린-2 전구체 폴리펩티드에 관련된 것으로 현재 생각된다.

7. 전장 PRO246 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO246으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO246 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO246 폴리펩티드의 단편이 사람 세포 표면 단백질 HCAR과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO246 폴리펩티드는 새롭게 확인된 멤브레인 결합 바이러스 수용체 또는 종양 세포 특이적 항원일 수 있다고 현재 생각된다.

8. 전장 PRO228 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO228로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO228 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO228 폴리펩티드의 상이한 단편이 EMR1 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 PRO228 폴리펩티드를 코딩하는 DNA가 라트로필린, 마크로파지 제한 세포 표면 당단백질, B0457.1 및 백혈구 항원 CD97 전구체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO228 폴리펩티드는 7개의 막횡단 슈퍼패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 이 패밀리에 일반적인 특성 및 기능을 갖는 것으로 현재 생각된다. 특히, PRO228은 CD97 및 EMR1이 속하는 상기 패밀리 내의 서브그룹의 신규 구성원인 것으로 생각된다.

9. 전장 PRO533 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO533으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO533 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO533 (도 22, 서열 59에 나타냄)은 섬유아세포 성장 인자 (FGF)와 53%의 아미노산 서열 동일성 및 509의 Blast 스코어를 보인다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO533 폴리펩티드는 섬유아세포 성장 인자 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 상기 패밀리의 일반적인 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

10. 전장 PRO245 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO245로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO245 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO245 폴리펩티드의 아미노산 서열의 단편이 사람 c-myb 단백질과 60%의 아미노산 서열 동일성을 보인다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO245 폴리펩티드는 막횡단 단백질 티로신 키나제 패밀리의 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

11. 전장 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO220, PRO221 및 PRO227로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드를 각각 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO220은 루이신 풍부 단백질의 아미노산 서열과 87%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 것을 밝혀내었다. PRO220은 추가로 뉴런 루이신 풍부 단백질과 55%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 뉴런 루이신 풍부 단백질은 문헌 [Taguchi et al., Mol. Brain Res., 35:31-40 (1996)]에 상세하게 기재되어 있다.

PRO221은 SLIT 단백질 전구체와 아미노산 동일성을 갖고, 이들 단백질의 상이한 단편은 각각 39%, 38%, 34%, 31% 및 30%의 동일성을 갖는다.

PRO227은 혈소판 당단백질 V 전구체와 아미노산 동일성을 갖는다. 사람 혈당단백질에 대해서도 동일한 결과를 얻었다. 이들 단백질의 상이한 단편은 30%, 28%, 28%, 31%, 35%, 39% 및 27%의 동일성을 갖는다.

따라서, 본원에서 개시된 PRO220, PRO221 및 PRO227 폴리펩티드는 루이신 풍부 반복부 슈퍼패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 이들은 각각 이 슈퍼패밀리에 일반적인 특성인 단백질-단백질 결합능을 갖는 것으로 현재 생각된다. 또한, 이들은 SLIT, 루이신 풍부 반복 단백질 및 사람 당단백질 V와 유사한 능력을 갖는 것으로 생각된다.

12. 전장 PRO258 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO258로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO258 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO258 폴리펩티드의 상이한 단편이

CRTAM 및 폴리오바이러스 수용체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO258 폴리펩티드는 Ig 슈퍼패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 바이러스 수용체 능력을 갖거나 또는 상기 패밀리에 일반적인 특성인 면역 기능을 조절하는 능력을 갖는다고 현재 생각된다.

13. 전장 PRO266 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO266으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO266 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO266 폴리펩티드의 상이한 단편이 드로소필라의 SLIT 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO266 폴리펩티드는 루이신 풍부 반복부 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 상기 패밀리에 일반적인 특성인 리간드-리간드 결합 활성 및 뉴런 발생능을 갖는다고 현재 생각된다. SLIT는 상기 문헌의 알쯔하이머 질병의 연구 및 치료에 유용한 것으로 밝혀졌고, PRO266은 상기 질병의 연구 및 치료에 사용할 수 있다.

14. 전장 PRO269 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO269로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO269 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO269 (도 35 및 서열 95에 나타냄)의 뉴클레오티드 314 내지 1783에 의해 코딩되는 아미노산 서열이 사람 뇨 트롬보모듈린 및 상이한 트롬보모듈린 유사체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO269 폴리펩티드는 트롬보모듈린 패밀리의 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

15. 전장 PRO287 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO287로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO287 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO287의 상이한 단편이 타입 1 프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질 전구체 및 타입 1 프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO287 폴리펩티드는 C-프로테이나제 인핸서 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

16. 전장 PRO214 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO214로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO214 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO214 (도 40 및 서열 109에 나타냄)가 EGF 패밀리의 공지 구성원인 HT 단백질과 49%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, BLAST 스코어는 920이고, 150개의 뉴클레오티드가 일치함을 알았다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO214 폴리펩티드는 EGF 도메인을 포함하는 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 EGF-도메인 포함 패밀리의 일반적인 활성 또는 특성을 보유할 수 있다고 현재 생각된다.

17. 전장 PRO317 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO317로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO317 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO317 (도 42 및 서열 114에 나타냄)가 EBAF-1과 92%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다는 것이 밝혀졌다. 또한, TGF 슈퍼패밀리의 많은 다른 구성원과 매우 유사하게 배열된다.

따라서, 본원에서 개시된 PRO317 폴리펩티드는 TGF 슈퍼패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 자궁 출혈 등의 질환 치료에 유용한 특성을 가질 수있다고 현재 생각된다. 이와 같이, PRO317은 예를 들어 자궁적출의 필요를 방지하거나 경감시키기 위해 부인 질병에 관련된 비정상적 출혈의 진단 또는 치료에 유용할 수 있다. 또한, PRO317은 일반적으로 혈관생성에 영향을 주는 물질로서 유용할 수 있어서 PRO317은 항종양 증상에 또는 반대로 관상동맥 허혈 질환의 치료에 유용할 수 있다.

라이브러리 공급원은 PRO317 프라이머 및 프로브 생성을 위한 컨센서스 DNA를 수득하기 위해 사용된 EST가 정상 조직 (자궁, 전립선, 결장 및 췌장), 몇개의 종양 (결장, 뇌(2회), 췌장 및 뮬러 세포) 및 허혈성 심장에서 발견되었음을 보여준다. PRO317은 또한 몇개의 조직에서 나타났지만, 자궁에서 보다 높은 농도로 존재하였다. 이와같이, PRO317은 EBAF-1보다 신체에 의해 보다 널리 사용될 수 있다. 적어도 몇몇 증상에 대해서 PRO317은 EBAF-1과 반대의 효과를 가질 수 있는 것으로 생각된다.

18. 전장 PRO301 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO301로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO301 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO301 (도 44 및 서

열 119에 나타냄)가 사람 A33 항원 전구체와 30% 아미노산 서열 동일성에 대응하는 BLAST 스코어를 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO301은 A33 항원 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 결장직장암과 같은 사람 종양질환에서 발현될 수 있다고 현재 생각된다.

19. 전장 PRO224 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO224로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO224 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO224 (도 46 및 서열 127에 나타냄)가 사람 아포지질단백질 E 수용체 2906과 아미노산 서열 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 이 두 폴리펩티드의 상이한 단편을 정렬시켜 비교한 결과, 이들 단편은 각각 37%, 36%, 30%, 44%, 44% 및 28%의 아미노산 동일성을 보였다. 전장 천연 서열 PRO224 (도 46 및 서열 127에 나타냄)는 담즙의 고저밀도 지질단백질 수용체 전구체와도 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 이 두 폴리펩티드의 상이한 단편을 정렬시켜 비교한 결과, 이들 단편은 각각 38%, 37%, 30%, 42%, 33% 및 37%의 아미노산 동일성을 보였다. 추가로, 전장 천연 서열 PRO224 (도 46 및 서열 127에 나타냄)는 멧닭의 난소 수용체 P95와 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 이 두 폴리펩티드의 상이한 단편을 정렬시켜 비교한 결과, 이들 단편은 각각 38%, 37%, 42%, 33% 및 37%의 아미노산 동일성을 보였다. 전장 천연 서열 PRO224 (도 46 및 서열 127에 나타냄)는 사람의 고저밀도 지질단백질 수용체의 단쇄 전구체와 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 이 두 폴리펩티드의 상이한 단편을 정렬시켜 비교한 결과, 이들 단편은 각각 32%, 38%, 34%, 45% 및 31%의 아미노산 동일성을 보였다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO224 폴리펩티드는 저밀도 지질단백질 수용체 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 저밀도 지질단백질 수용체 패밀리의 일반적인 특성인 저밀도 지질단백질의 인식 및 엔도사이토시스 능력을 갖는데 필요한 구조적 특성을 갖는 것으로 현재 생각된다 (상기 설명한 정렬은 다음 파라미터 스코어를 사용하였다: T=7, S+ 65, S2=36, Matrix:BLOSUM62).

20. 전장 PRO222 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO222로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO222 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO222 (도 48 및 서열 132에 나타냄)가 생쥐 보체 인자 h 전구체와 25-26%의 아미노산 동일성을 갖고, 보체 수용체와는 27-29% 아미노산 동일성을 갖고, 생쥐 보체 C3b 수용체 타입 2의 장쇄 전구체와는 25-47%의 아미노산 동일성을 갖고, 사람 추정 단백질 kiaa0247과는 40%의 아미노산 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO222는 보체 수용체 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 보체 수용체 패밀리에 일반적인 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

21. 전장 PRO234 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO234로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO234 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST (FastA 포맷) 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO234를 코딩하는 cDNA 서열이 E-셀렉틴 전구체와 31%의 동일성 및 134의 Blast 스코어를 갖는다는 것을 밝혀냈다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO234 폴리펩티드는 렉틴/셀렉틴 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 렉틴/셀렉틴 패밀리에 일반적인 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

22. 전장 PRO231 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO231로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO231 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO231 (도 52 및 서열 142에 나타냄)가 사람 및 쥐 전립선의 산 포스파타제 전구체 단백질과 각각 30% 및 31% 아미노산 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO231 폴리펩티드는 산 포스파타제 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

23. 전장 PRO229 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO229로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO229 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO229 폴리펩티드의 상이한 단편이 항원 wc1.1, M130 항원, T 세포 표면 당단백질 CD6 및 CD6와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 이 폴리펩티드는 Sp-알파에도 관련된다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO229 폴리펩티드는 면역 기능에 관여하는 많은 단백질에서 발견되는 서열 모티브인 스카벤저(scavenger) 수용체 상동성을 갖는 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 따라서 상기 패밀리에 일반적인 특성인 분해에 내성을 갖는 면역 기능 및(또는) 세그먼트를 갖는 것으로 현재 생각된다.

24. 전장 PRO238 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO238로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO238 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO238 폴리펩티드의 상이한 단편이 옥시도리덕타제 및 지방산 아실-CoA 리덕타제를 포함하여 리덕타제와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO238 폴리펩티드는 리덕타제 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 상기 리덕타제 패밀리에 일반적인 특성인 환원 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

25. 전장 PRO233 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO233로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO233 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO233 폴리펩티드의 상이한 단편이 리덕타제 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 PRO233 폴리펩티드를 코딩하는 DNA가 캐노르합디티스 엘레간스(Caenorhabditis elegans)의 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO233 폴리펩티드는 리덕타제 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 상기 리덕타제 패밀리에 일반적인 특성인 세포의 레독스 상태에 영향을 주는 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

26. 전장 PRO223 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO223로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO223 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO223 폴리펩티드가 상이한 세린 카르복시펩티다제 폴리펩티드와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO233 폴리펩티드는 새롭게 확인된 세린 카르복시펩티다제인 것으로 현재 생각된다.

27. 전장 PRO235 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO235로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO235 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO235 폴리펩티드가 상이한 플렉신 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO235 폴리펩티드는 플렉신 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 플렉신 패밀리의 일반적인 특성인 세포 부착성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

28. 전장 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO236 및 PRO262로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드의 상이한 단편이 상이한 β-갈락토시다제 및 β-갈락토시다제 전구체 폴리펩티드와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드는 새롭게 확인된 β-갈락토시다제 상동체인 것으로 현재 생각된다.

29. 전장 PRO239 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO239로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO239 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO239 폴리펩티드의 상이한 단편이 덴신 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO239 폴리펩티드는 덴신 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 덴신 패밀리에 일반적인 특성인 세포 부착 및 시냅스 과정에 영향을 주는 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

30. 전장 PRO257 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO257로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO257 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO257 폴리펩티드의 상이한 단편이 엡네린 전구체 및 엡네린 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO257 폴리펩티드는 엡네린 단백질에 관련된 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

31. 전장 PRO260 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO260으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO260 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO260 폴리펩티드의 상이한 단편이 알파-푸코시다제 전구체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO260 폴리펩티드는 푸코시다제 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 푸코시다제 패밀리에 일반적인 특성인 푸코스 잔기에 관련된 효소 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

32. 전장 PRO263 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO263으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO263 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO263 폴리펩티드의 상이한 단편이 CD44 항원 및 관련 단백질과 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO263

폴리펩티드는 CD44 항원 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고 상기 항원에 관련된 하나 이상의 특성, 즉 암 및 HIV 마커, 세포-세포 또는 세포-기질 상호작용, 세포 소통 조절, 림프절 귀환, 성장 시그날의 전달 및 케모킨과 성장 인자를 이동 세포에 제공하는 특성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

33. 전장 PRO270 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO270으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO270 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO270 폴리펩티드의 상이한 단편이 상이한 티오레독신 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO270 폴리펩티드는 티오레독신 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 티오레독신 패밀리에 일반적인 특성인 환원-산화(레독스) 상태에 영향을 주는 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

34. 전장 PRO271 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO271로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO271 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO271 폴리펩티드가 상이한 link 단백질과 그의 전구체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO271 폴리펩티드는 새롭게 확인된 link 단백질 상동체인 것으로 현재 생각된다.

35. 전장 PRO272 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO272로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO272 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO272 폴리펩티드의 상이한 단편이 사람 레티큘로칼빈 단백질 및 그의 전구체와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 PRO272 폴리펩티드를 코딩하는 DNA가 생쥐 레티큘로칼빈 전구체 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO272 폴리펩티드는 레티큘로칼빈 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 레티큘로칼빈 패밀리에 일반적인 특성인 칼슘에 결합하는 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

36. 전장 PRO294 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO294로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO294 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO294 폴리펩티드의 상이한 단편이 많은 콜라겐 단백질의 상이한 단편과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO294 폴리펩티드는 콜라겐 패밀리의 새롭게 확인된 구성원인 것으로 현재 생각된다.

37. 전장 PRO295 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO295로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO295 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO295 폴리펩티드의 상이한 단편이 인테그린 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO295 폴리펩티드는 인테그린 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 인테그린 패밀리의 일반적인 특성인 세포 부착능을 갖는 것으로 현재 생각된다.

38. 전장 PRO293 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO293으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO293 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO293 폴리펩티드의 단편이 뉴런 루이신 풍부 반복 단백질 1 및 2 (NLRR-1 및 NLRR-2), 특히 NLRR-2와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO293 폴리펩티드는 뉴런 루이신 풍부 반복부 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, NLRR 단백질 패밀리의 일반적인 특성인 리간드-리간드 결합 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

39. 전장 PRO247 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO247로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO247 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO247 폴리펩티드의 상이한 단편이 덴신과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO247 폴리펩티드의 상이한 단편이 KIAA0231을 포함하여 많은 다른 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO247 폴리펩티드는 루이신 풍부 반복부 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 이 패밀리의 일반적인 특성인 리간드 결합능을 갖는 것으로 현재 생각된다.

40. 전장 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드의 상이한 단편이 상이한 프로테아제 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드는 새롭게 확인된 프로테아제 단백질인 것으로 현재 생각된다.

41. 전장 PRO328 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO328로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO328 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO328 폴리펩티드의 상이한 단편이 사람 신경교아종 단백질 ("GLIP")과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 또한, 본 출원인은 PRO328 폴리펩티드의 상이한 단편이 BLAST 상동성 [ECCRISP3_1, S68683, 및 CRS3_HUMAN]에 의해 확인한 바 시스테인 풍부 분비 단백질 ("CRISP")와 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO328 폴리펩티드는 GLIP 또는 GRISP 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, GLIP 또는 GRISP 패밀리의 일반적인 특성인 전사 조절 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

42. 전장 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO335, PRO331 및 PRO326으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드의 상이한 단편이 LIG-1, ALS와, PRO331의 경우에는 추가로 데코린과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO335, PRO331 및 PRO326 폴리펩티드는 루이신 풍부 반복부 슈퍼패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 특히 LIG-1에 관련되고, 본원에서 논의되고 설명된 상기 패밀리의 생물학적 기능을 갖는 것으로 현재 생각된다.

43. 전장 PRO332 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO332로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO332 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO332 (도 108 및 서열 309에 나타냄)가 예를 들어상이한 종의 피브로모듈린 및 피브로모듈린 전구체 서열 (FMOD_BOVIN, FMOD_CHICK, FMOD_RAT, FMOD_MOUSE, FMOD_HUMAN, P_R36773), 오스테오모듈린 서열 (AB000114_1, AB007848_1), 데코린 서열 (CFU83141_1, OCU03394_1, P_R42266, P_R42267, P{R42260, P_R89439), 케라탄 술페이트 프로테오글리칸 (BTU48360_1, AF022890_1), 각막 프로테오글리칸 (AF022256_1) 및 뼈/연골 프로테오글리칸 및 프로테오글리칸 전구체 (PGS1_BOVIN, PGS2_MOUSE, PGS2_HUMAN)을 포함하여 공지의 프로테오글리칸 서열과 약 30 내지 40%의 아미노산 서열 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO332는 신규 프로테오글리칸형 분자이고, 세포외 기질, 연골 및(또는) 뼈 기능 조절에 특정 역할을 수행할 수 있는 것으로 현재 생각된다.

44. 전장 PRO334 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO334로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO334 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO334 폴리펩티드의 상이한 단편이 피불린 및 피브릴린과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO334 폴리펩티드는 상피 성장 인자 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 상기 패밀리의 일반적인 특성 및 활성을 갖는 것으로 현재 생각된다.

45. 전장 PRO346 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO346으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO346 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO346 (도 112 및 서열 319)이 암배 항원과 28%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO346은 암배 단백질 패밀리의 새롭게 확인된 구성원이고, 신생물 조직 질환과 관련되어 발현될 수 있는 것으로 현재 생각된다.

46. 전장 PRO268 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO268로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO268 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO268 폴리펩티드의 단편이 상이한 단백질 디술피드 이성질화효소 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO268 폴리펩티드는 단백질 디술피드 이성질화효소 p5 단백질의 상동체인 것으로 현재 생각된다.

47. 전장 PRO330 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO330으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO330 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO330 폴리펩티드의 상이한 단편이 무린 프롤릴 4-히드록실라제 알파-II 서브유닛 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO330 폴리펩티드는 신규한 프롤릴 4-히드록실라제 서브유닛 폴인 것으로 현재 생각된다.

48. 전장 PRO339 및 PRO310 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO339 및 PRO310으로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO339 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO310 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 PRO339 및 PRO310 폴리펩티드의 상이한 단편이 씨. 엘레간스의 작은 분비 단백질과 상당한 상동성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. PRO339는 또한 콜라겐 유사 중합체와 상동성을 보인다. PRO310의 확인에 사용된, 본원에서 DNA40533 및 DNA42267로 명명된 서열도 씨. 엘레간스의 단백질과 상동성을 보인다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO339 및 PRO310 폴리펩티드는 발생에 관여하는 단백질 패밀리의 새로이 확인된 구성원이고, 프린지(fringe)가 거치상(serrate)을 조절하는 능력과 유사한 조절 능력을 갖는 것으로 현재 생각된다.

49. 전장 PRO244 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 PRO244로 언급되는 폴리펩티드를 코딩하는 신규하게 확인되고 단리된 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 특히, 본 출원인은 아래의 실시예에서 보다 상세하게 설명되는 PRO244 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA를 확인하고 단리하였다. BLAST 및 FastA 서열 정렬 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 본 출원인은 전장 천연 서열 PRO244 (도 122 및 서열 376에 나타냄)가 간 렉틴 갤루스 갤루스 (LECH-CHICK)와는 43%의 아미노산 서열 동일성을, HIV gp120 결합 C형 렉틴 (A46274)와는 42%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. 따라서, 본원에서 개시된 PRO244는 C-렉틴 슈퍼패밀리의 새로이 확인된 구성원이고 면역 기능, 아폽토시스 또는 아테롬성 동맥경화증의 발병에서 중요한 기능을 수행할 수 있다고 현재 생각된다. 또한, PRO244는 종양 결합 에피토프 확인에 유용할 수 있다.

50. PRO 폴리펩티드 변이체

본원에서 설명되는 전장 천연 서열 PRO 폴리펩티드 외에, PRO 폴리펩티드 변이체를 제조할 수 있다. PRO 폴리펩티드 변이체는 적합한 뉴클레오티드 변화를 PRO 폴리펩티드 DNA에 도입하거나 또는 목적 PRO 폴리펩티드의 합성에 의해 제조할 수 있다. 당업계의 숙련가는 글리코실화 부위의 수 또는 위치의 변경 또는 멤브레인 앵커링 특성의 변화와 같은 아미노산 변화가 RPO 폴리펩티드의 번역후 프로세싱을 변경시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다.

본원에서 설명되는 전장 천연 서열 PRO 폴리펩티드 또는 PRO 폴리펩티드의 상이한 도메인에서의 변이는 예를 들어 미국 특허 제5,364,934호에 개시된 보존적 및 비보존적 돌연변이 기술 및 지침을 사용하여 제조할 수 있다. 변이는 천연 서열 PRO 폴리펩티드와 비교시에 PRO 폴리펩티드의 아미노산 서열을 변화시키는, PRO 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 임의로, 변이는 PRO 폴리펩티드의 하나 이상의 도메인 내의 하나 이상의 아미노산을 다른 아미노산으로 치환함으로써 생성된다. 목적 활성에 유해한 효과를 주지 않으면서 삽입, 치환 또는 결실될 수 있는 아미노산은 PRO 폴리펩티드의 서열을 공지의 상동성 단백질 분자의 서열과 비교하고 상동성이 높은 영역에서 생성된 아미노산 서열 변화의 수를 최소화함으로써 결정할 수 있다. 아미노산 치환은 하나의 아미노산을 유사한 구조 및(또는) 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 치환, 예를 들어 루이신의 세린으로의 치환, 즉 아미노산의 보존적 치환의 결과일 수 있다. 삽입 또는 결실은 1 내지 5개의 아미노산에서 발생할 수 있다. 허용되는 변이는 서열 내에 아미노산을 삽입, 결실 또는 치환시키고 하기 실시예에서 설명되는 시험관내 분석법으로 생성 변이체의 활성을 시험함으로써 정할 수 있다.

변이체는 올리고뉴클레오티드 매개 (위치 지정) 돌연변이 유발법, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이 유발법과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수있다. 위치 지정 돌연변이 유발법 [Carter et al., PNAS USA 89, 4285 (1992); Zoller et al., Nucl. Acids Res., 10:6487 (1987)], 카세트 돌연변이 유발법 [Wells et al., Gene, 34:315 (1985)], 제한 선택 돌연변이 유발법 [Wells et al., Philos. Trans. R. Soc. London SerA, 317:415 (1986)] 또는 다른 공지의 기술을 클로닝된 DNA에 실시하여 목적하는 PRO 폴리펩티드 변이체 DNA를 제조할 수 있다.

또한, 스캐닝 아미노산 분석을 사용하여 인접 서열을 따라 하나 이상의 아미노산을 확인할 수 있다. 바람직한 스캐닝 아미노산은 비교적 작은 중성 아미노산이다. 이러한 아미노산은 알라닌, 글리신, 세린 및 시스테인을 포함한다. 알라닌은 베타-탄소 밖의 측쇄를 제거하고 변이체의 주쇄 배열을 변경시킬 가능성이 작기 때문에 바람직한 스캐닝 아미노산이다. 또한, 알라닌은 가장 흔한 아미노산이기 때문에 바람직하다. 또한, 알라닌은 파묻힌 위치 및 노출된 위치 모두에서 빈번하게 발견된다 [Creghton, The Proteins, (W.H. Freeman & Co., N.Y.); Chothia, J. Mol. Biol., 150:1 (1976)]. 알라닌 치환이 적당한 양의 변이체를 생성시키지 않으면, 동배체(isoteric) 아미노산을 사용할 수 있다.

51. PRO 폴리펩티드의 변형

PRO 폴리펩티드의 공유결합적 변형은 본 발명의 범위에 포함된다. 공유결합적 변형의 한 형태는 PRO 폴리펩티드의 선택된 측쇄 또는 N 말단 또는 C 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 PRO 폴리펩티드의 표적 아미노산 잔기를 반응시키는 것을 포함한다. 이관능성 제제를 사용한 유도체화는 예를 들어 항-PRO 폴리펩티드 항체 정제 방법에 사용하기 위한 수불용성 지지체 매트릭스 또는 표면에 PRO 폴리펩티드를 가교결합시키거나 그 반대로 가교결합시키는 데 유용하다. 통상 사용되는 가교결합제는 예를 들어 1,1-비스(디아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신

이미드 에스테르, 예를 들어 4-아지도살리시클릭산과의 에스테르, 3,3'-디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)와 같은 디숙신이미딜 에스테르를 포함하는 동종이관능성 이미도에스테르, 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄과 같은 이관능성 말레이미드 및 메틸-3[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트와 같은 물질을 포함한다.

다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 대응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 리신의 히드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 히드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화[T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86(1983)], N-말단 아민의 아세틸화 및 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

본 발명의 범위 내에 포함되는 PRO 폴리펩티드의 공유결합 변형의 다른 종류는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴의 변경을 포함한다. "천연 글리코실화 패턴의 변경"은 천연 서열 PRO 폴리펩티드에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기의 결실 및(또는) 천연 서열 PRO 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 부가를 의미한다.

PRO 폴리펩티드에 대한 글리코실화 부위의 부가는 아미노산 서열의 변형에 의해 달성될 수 있다. 변형은 예를 들어 천연 서열 PRO 폴리펩티드에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 치환에 의해 이루어질 수 있다 (O-연결 글리코실화 부위의 경우). PRO 폴리펩티드 아미노산 서열은 특히 목적 아미노산으로 번역되는 코돈을 생성시키도록 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 미리 선택된 염기에서 돌연변이시킴으로써 DNA 수준에서의 변화를 변화를 통하여 임의로 변형시킬 수 있다.

PRO 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 수를 증가시키는 다른 수단은 글리코시드를 폴리펩티드에 화학적으로 또는 효소에 의해 커플링시키는 것이다. 이러한 방법은 예를 들어 1987년 9월 11일 공개된 WO 87/05330 및 문헌 [Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)]에 기재되어 있다.

PRO 폴리펩티드에 존재하는 탄수화물 잔기의 제거는 화학적으로 또는 효소에 의해 또는 글리코실화 표적으로 기능하는 아미노산 잔기를 코딩하는 코돈의 돌연변이에 의한 치환에 의해 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화 기술은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Hakimuddin, et al., Arch. Biochem. Biophys., 259:52(1987) 및 Edge et al., Anal. Biochem., 118:131(1981)]에 기재되어 있다. 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 효소에 의한 절단은 다양한 엔도글리코시다제 및 엑소글리코시다제를 사용하여 달성할 수 있다 [Thotakura et al., Meth. Enzymol., 138:350(1987)].

본 발명의 PRO 폴리펩티드의 공유결합 변형의 다른 종류는 미국 특허 제4,640,835호, 동 제4,496,689호, 동 제4,301,144호, 동 제4,670,417호, 동 제4,791,192호 및 동 제4,179,337호에 기재된 방식으로 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌 중의 하나에 PRO 폴리펩티드를 연결시키는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 PRO 폴리펩티드는 다른 이종성 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된 PRO 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자를 형성하는 방식으로 변형될 수 있다. 다른 실시태양에서, 이러한 키메라 분자는 항-태그 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 에피토프를 제공하는 태그 폴리펩티드와 PRO 폴리펩티드의 융합체를 포함한다. 에피토프 태그는 일반적으로 PRO 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복실 말단에 위치한다. 상기 에피토프 태그를 갖는 형태의 PRO 폴리펩티드의 존재는 태그 폴리펩티드에 대한 항체를 사용하여 검출할 수 있다. 또한, 에피토프 태그를 도입하면 항-태그 항체 또는 에피토프 태그에 결합하는 다른 종류의 친화도 매트릭스를 사용한 친화도 정제에 의해 PRO 폴리펩티드를 용이하게 정제할 수 있다. 다른 실시태양에서, 키메라 분자는 PRO 폴리펩티드와 면역글로불린 또는 면역글로불린의 특정 영역의 융합체를 포함한다. 키메라 분자의 2가 형태의 경우, 융합체는 IgG 분자의 Fc 영역을 포함할 수 있다.

다양한 태그 폴리펩티드 및 이들의 각각의 항체는 당업계에 공지되어 있다. 그 예로는 폴리히스티딘(poly-his) 또는 폴리-히스티딘-글리신 (poly-his-gly) 태그, flu HA 태그 폴리펩티드 및 그의 항체 12CA5 [Field et al., Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)], c-myc 태그 및 이에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체 [Evan et al., Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3636 (1985)], 및 단순포진 바이러스 당단백질 D(gD) 태그 및 그의 항체 [Paborsky et al., Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]을 들 수 있다. 다른 태그 폴리펩티드는 Flag-펩티드 [Hopp et al., BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)], KT3 에피토프 펩티드 [Martin et al., Science, 255:192-194 (1992)], 알파-튜불린 에피토프 펩티드 [Skinner et al., J. Biol. Chem. 266:15163-15166 (1991)] 및 T7 유전자 10 단백질 태그 [Lutz-Freyermuth et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)]을 포함한다.

52. PRO317의 변형

PRO317의 아미노산 서열 변이체는 PRO317 DNA에 적합한 뉴클레오티드 변화를 도입하거나 목적 PRO317 폴리펩티드의 시험관 내 합성에 의해 제조된다. 이러한 변이체는 예를 들어 도 42의 사람 PRO317에 대해 나타낸 아미노산 서열 내의 잔기의 결실 또는 삽입 또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 조합을 사용하여 목적하는 특성을 갖는 최종 구조체를 제조한다. 또한, 글리코실화 부위의 수 또는 위치의 변화와 같은 아미노산 변화는 번역후 프로세싱을 변경시킬 수 있다. 또한, 대부분의 포유동물 유전자처럼, PRO317은 다엑손 유전자를 코딩하는 것으로 추정된다. 전사 후에 상이한 mRNA 스플라이싱 사건에 기여하고 본원에서 청구되는 cDNA와 큰 영역의 상동성을 갖는 다른 mRNA 구조체도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

PRO317의 아미노산 서열 변이체의 고안을 위해, 돌연변이 부위의 위치 및 돌연변이의 특성은 변형되는 PRO317 특성(들)에 따라 결정된다. 예를 들어, 후보 PRO317 길항제 또는 작용제는 PRO317, EBAF-1, LEFTY 및 TGF 슈퍼패밀리의 다른 구성원 중에서 동일하거나 보존도가 높은 부위를 위치시킴으로써 처음에 선택될 것이다. 돌연변위 부위는 예를 들어 (1) 먼저 보존적 아미노산으로 치환한 후 달성하고자 하는 결과에 따라 보다 변이성인 잔기로 치환, (2) 표적 잔기의 제거, 또는 (3) 해당 부위에 인접한 동일하거나 상이한 종류의 잔기의 삽입을 개별적으로 또는 일련의 순서로 또는 상기 (1) 내지 (3)을 조합하여 변형시킬 수 있다.

돌연변이에 바라직한 위치인 PRO317 폴리펩티드의 특정 영역 또는 잔기의 확인에 유용한 방법은 문헌 [Cunningham and Wells, Science, 244: 1081-1085 (1989)]에 기재된 바와 같은 "알라닌 스캐닝 돌연변이 유발법 (alanine scanning mutagenesis"로 칭해진다. 표적 잔기 또는 표적 잔기의 군이 확인되고 (예를 들어 arg, asp, his, lys 및 glu와 같은 대전된 잔기), 아미노산과 세포 내 또는 세포 외의 주위 수성 환경과의 상호작용에 영향을 주는 중성 또는 음하전 아미노산 (가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 치환된다. 이어서, 치환에 대한 기능적 감수성을 보이는 도메인은 치환 부위에 추가의 다른 변이를 도입함으로써 추가로 구분시킨다. 이와 같이, 아미노산 서열 변이를 도입하기 위한 부위는 미리 결정되지만, 돌연변이 자체의 특성은 미리 결정할 필요가 없다. 예를 들어 소정 부위에서 돌연변이의 성능을 최적화하기 위해서 알라닌 스캐닝 또는 랜덤 돌연변이 유발법을 표적 코돈 또는 영역에서 수행하고, 생성된 PRO317 변이체를 목적 활성의 최적 조합에 대해 스크리닝한다.

아미노산 서열 변이체의 제조에는 돌연변이 부위의 위치 및 돌연변이의 특성이라는 2개의 주요 변수가 있다. 이들은 도 42 서열의 변이체이고 천연 대립 유전자 (이것은 PRO317 DNA의 조작을 필요로 하지 않을 것임) 또는 자연에서 발견되지 않는 대립유전자 또는 변이체를 제공하기 위해 DNA를 돌연변이시킴으로써 제조되는 소정의 변이체 형태를 나타낼 수 있다. 일반적으로 선택되는 돌연변이의 위치 및 특성은 변형되는 PRO317의 특성에 따라 결정될 것이다.

아미노산 서열 결실은 일반적으로 약 1 내지 30개의 잔기, 보다 바람직하게는 약 1 내지 10개의 잔기로서 일반적으로 인접한다. 인접 서열 결실은 통상 짝수의 잔기로서 이루어지나, 한개의 결실 또는 홀수개의 결실도 그 범위에 포함된다. 결실은 PRO317의 활성을 변형시키기 위해 사람 PRO317 아미노산 서열에 대한 대부분의 서열 동일성을 공유하는 PRO317, EBAF-1 및 TGF 슈퍼패밀리의 다른 구성원 중에서 상동성이 낮은 영역에 도입될 수 있다. TGF 슈퍼패밀리의 다른 구성원의 수용체 결합 부위의 하나에 실질적인 상동성을 갖는 영역에서 PRO317의 결실은 PRO317의 생물학적 활성을 보다 크게 변형시킬 것이다. 연속 결실의 수는 영향받는 도메인에 PRO317의 3차 구조, 예를 들어 베타-플리트형 시트 또는 알파 헬릭스를 보존하도록 선택될 것이다.

아미노산 서열 삽입은 하나의 또는 여러 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함하여 길이가 잔기 하나로부터 백개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드의 아미노 및(또는) 카르복실 말단 융합을 포함한다.

서열내 삽입 (예를 들어 성숙 PRO317 서열 내의 삽입)은 일반적으로 약 1 내지 10개, 보다 바람직하게는 1 내지 5개, 가장 바람직하게는 1 내지 3개의 잔기를 삽입하는 것이다. 삽입은 짝수개의 잔기를 삽입하는 것이 바람직하지만 반드시 그렇지는 않다. 말단 삽입의 예는 N 말단 메티오닐 잔기를 갖는 성숙 PRO317, 재조합 세포 배양에서 성숙 PRO317의 직접 제조시의 산물, 및 재조합 숙주로부터 성숙 PRO317의 분비를 촉진하기 위한 성숙 PRO317 분자의 N 말단에 대한 이종성 N 말단 시그날 서열의 융합을 포함한다. 상기 시그날 서열은 목적 숙주 세포종으로부터 수득될 수 있고, 따라서 숙주 세포에 동종성이지만, TGF 슈퍼패밀리의 다른 구성원으로부터 수득할 수도 있다. 적합한 서열은 이. 콜라이의 STII 또는 lpp, 효모의 알파 인자 및 헤르페스 gD와 같은 바이러스 시그날 또는 포유동물 세포에 대해서는 천연 EBAF-1 서열을 포함한다.

PRO317 분자의 다른 삽입 변이체는 1989년 4월 6일 공개된 WO 89/02922에 기재된 바와 같은 이뮤노겐 폴리펩티드, 예를 들어 베타-락타마제 또는 이. 콜라이 trp 로커스에 의해 코딩되는 효소와 같은 세균 폴리펩티드, 또는 효모 단백질의 PRO317의 N 또는 C 말단에 대한 융합체, 및 면역글로불린 불변 영역 (또는 다른 면역글로불린 영역), 알부민, 또는 페리틴과 같은 반감기가 긴 단백질과의 C말단 융합체를 포함한다.

제3의 변이체군은 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 PRO317 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 제거되고 그 대신에 상이한 잔기가 삽입된 것이다. 치환 돌연변이 유발에 가장 유리한 부위는 PRO317의 활성 부위(들)로서 확인된 부위 및 공지의 유사체에서 발견된 아미노산이 측쇄 부피, 전하 또는 소수성의 측면에서 실질적으로 상이하지만 상이한 동물 PRO317 종 내의 선택된 부위에서 서열 동일성의 정도가 높은 부위, 또는 TGF 슈퍼패밀리의 공지의 구성원 및 신규 PRO317에서 발견되는 아미노산이 측쇄 부피, 전하 또는 소수성의 측면에서 실질적으로 상이하지만 상기 구성원(예를 들어 모든 동물 EBAF-1 분자 중에서)의 상이한 동물 유사체 내의 선택된 부위에서 서열 동일성의 정도가 높은 부위를 포함한다. 이러한 분석은 자궁내막 조직 또는 혈관 생성의 조절에 관여할 수 있는 잔기를 구명할 것이고, 이러한 부위에서의 변이는 상기 활성에 영향을 줄 것이다.

다른 목적 부위는 상이한 종으로부터 수득된 PRO317의 특정 잔기가 PRO317의 모든 동물종 및 TGF 슈퍼패밀리의 다른 구성원 중에서 동일한 것이다 (이러한 보존도는 상기 시토킨에 공통적인 생물학적 활성의 달성에 있어서의 중요성을 제시함). 이들 부위, 특히 3개 이상의 다른 동일하게 보존된 부위의 서열 내에 존재하는 부위는 비교적 보존 방식으로 치환된다. 이러한 보존적 치환은 바람직한 치환의 표제 하에 표 1에 나타내었다. 상기 치환이 생물학적 활성을 변경시키면, 하기 표 1에서 치환예로서 나타내고 아미노산 종류에 대해서 추후 상세하게 설명하는 보다 실질적인 치환을 도입하고 생성물을 스크리닝한다.

표 1.

본래 잔기	치환예	바람직한 치환체
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; lys; arg	gln
Asp (D)	glu	glu
Cys (C)	ser	ser
Gln (Q)	asn	asn
Glu (E)	asp	asp
Gly (G)	pro; ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucine	leu
Leu (L)	norleucine; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	leu
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucine	leu

PRO317의 기능 또는 면역학적 특성의 실질적인 변형은 (a) 치환 영역에서의 폴리펩티드 백본의 구조를, 예를 들어 시트 또는 나선 형태로서 유지하거나, (b) 표적 부위에서의 분자의 하전 또는 소수성을 유지하거나, 또는 (c) 대부분의 측쇄를 유지하는 그의 효과를 상당히 변경시키는 치환을 선택함으로써 수행된다. 천연 잔기는 일반적인 측쇄 특성에 따라 다음과 같은 군으로 구분된다:

(1) 소수성: norleucine, met, ala, val, leu, ile;

(2) 중성 친수성: cys, ser, thr, asn, gln;

(3) 산성: asp, glu;

(4) 염기성: his, lys, arg;

(5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및

(6) 방향족; trp, tyr, phe.

비보존적 치환은 상기 한 종류의 구성 성분을 다른 종류의 것으로 교환시킬 것이다. 이렇게 치환되는 잔기는 보존적 치환 부위에 도입될 수 있거나 또는 보다 바람직하게는 나머지 (비보존) 부위에 도입될 수 있다.

본 발명의 한 실시태양에서, 분자 내에 존재하는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 불활성화시키는 것이 바람직하다. 이들 부위는 트립신의 경우, 예를 들어 아르기닐 또는 리시닐 잔기의 존재를 코딩되는 아미노산 서열에 대해 조사하여 확인된다. 프로테아제 절단 부위가 확인되면, 이 부위의 표적 잔기를 다른 잔기, 바람직하게는 글루타민과 같은 염기성 잔기 또는 세린과 같은 친수성 잔기로 치환, 표적 잔기의 결실 또는 표적 잔기 바로 뒤에 프롤릴 잔기의 삽입에 의해 단백질 분해 절단에 불활성화되도록 만든다.

다른 실시태양에서, 시그날 서열의 개시 메티오닐 잔기 외의 다른 메티오닐 잔기, 또는 상기 메티오닐 잔기의 N 말단 또는 C 말단쪽 약 3개의 잔기 내에 위치한 잔기가 다른 잔기 (바람직하게는 표 1에 따름)에 의해 치환되거나 결실된다. 별법으로, 약 1 내지 3개의 잔기가 상기 부위에 인접하게 삽입된다.

또한, PRO317의 적절한 배열 유지에 관여하지 않는 시스테인 잔기는 분자의 사화 안정성을 개선시키고 비정상적인 가교결합을 방지하기 위해 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다.

PRO317의 아미노산 서열 변이체를 코딩하는 핵산 분자는 당업계에 공지된 다양한 방법으로 제조된다. 이들 방법은 천연 공급원으로부터의 단리 (천연 아미노산 서열 변이체의 경우) 또는 올리고뉴클레오티드 매개 (또는 위치 지정) 돌연변이 유발법, PCR 돌연변이 유발법 및 PRO317의 기제조된 변이체 또는 비변이체의 카세트 돌연변이유발법 등을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

올리고뉴클레오티드 매개 돌연변이 유발법은 PRO317 DNA의 치환, 결실 및 삽입 변이체의 제조에 바람직한 방법이다. 이 기술은 공지의 방법이다 [Adelman et al., DNA, 2:183(1983)]. PRO317 DNA는 PRO317의 비변형 또는 천연 DNA 서열을 함유하는 플라스미드 또는 박테리오파지의 단일 가닥 형태인 DNA 주형에 목적하는 돌연변이를 코딩하는 올리고뉴클레오티드를 혼성화시킴으로써 변형된다. 혼성화 후에, DNA 폴리머라제를 사용하여 올리고뉴클레오티드 프라이머가 도입되고 PRO317 DNA의 선택된 변형을 코딩하는, 주형의 제2 상보성 가닥을 합성한다.

일반적으로, 길이가 약 25 뉴클레오티드 이상인 올리고뉴클레오티드가 사용된다. 최적 올리고뉴클레오티드는 돌연변이를 코딩하는 뉴클레오티드(들)의 어느 한쪽에서 주형에 완전히 상보성인 12 내지 15개의 뉴클레오티드를 가질 것이다. 이것은 올리고뉴클레오티드가 단일가닥 DNA 주형 분자에 적절하게 혼성화하도록 보장할 것이다. 올리고뉴클레오티드는 문헌 [Crea et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75:5765 (1978)]에 기재된 바와 같이 당업계에 공지된 기술을 사용하여 용이하게 합성된다.

DNA 주형은 박테리오파지 M13 벡터 (시판되는 M13mp18 및 M13MP19 벡터가 적합함)로부터 유도된 벡터 또는 문헌 [Viera et al., Meth. Enzymol., 153:3 (1987)]에 기재된 단일가닥의 파지 복제 기점을 함유하는 벡터에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 돌연변이되는 DNA는 상기 벡터에 삽입되어 단일가닥 주형을 생성시킬 수 있다. 단일가닥 주형의 생성은 상기 Sambrook 등의 문헌 Section 4.21-4.41에 기재되어 있다.

별법으로, 단일가닥 DNA 주형은 표준 기술을 사용하여 이중 가닥 플라스미드 (또는 다른) DNA를 변성시킴으로써 생성될 수 있다.

천연 DNA 서열의 변형을 위해 (예를 들어 아미노산 서열 변이체 생성을 위해), 올리고뉴클레오티드는 적합한 혼성화 조건 하에서 단일가닥 주형에 혼성화된다. DNA 중합 효소, 일반적으로 DNA 폴리머라제의 Klenow 단편을 첨가하여 합성 프라이머로서 올리고뉴클레오티드를 사용하여 주형의 상보성 가닥을 합성한다. 이에 의해, DNA의 한 가닥은 PRO317의 변이 형태를 코딩하고 다른 가닥 (본래의 주형)은 비변형된 천연 PRO317 서열을 코딩하는 이종이중체 분자가 형성된다. 이 이종이중체 분자를 사용하여 적합한 숙주 세포, 일반적으로 이. 콜라이 JM101과 같은 원핵생물을 형질전환시킨다. 세포를 성장시킨 후, 이들을 아가로스 플레이트에 플레이팅하고 돌연변이된 DNA를 함유하는 세균 콜로니를 확인하기 위해 ^{32}P로 표지된 올리고뉴클레오티드 프라이머를 사용하여 스크리닝한다. 돌연변이된 영역을 제거하고 단백질 생산에 적합한 벡터, 일반적으로 적합한 숙주의 형질전환에 사용되는 종류의 발현 벡터에 도입한다.

바로 앞에서 설명한 방법은 플라미스미드 두 가닥이 돌연변이(들)을 포함하는 동종이중체 분자를 생성시키도록 변형될 수 있다. 변형은 단일가닥 올리고뉴클레오티드를 상기한 바와 같은 단일가닥 주형에 어닐링시킴으로써 수행된다. 3개의 데옥시리보뉴클레오티드, 즉 데옥시리보아데노신(dATP), 데옥시리보구아노신(dGTP) 및 데옥시리보티미딘(dTTP)의 혼합물을 dCTP-(aS)로 불리는 변성 티오-데옥시리보시토신(Amersham Corporation사에서 구입할 수 있음)과 합한다. 이 혼합물을 주형-올리고뉴클레오티드 복합체에 첨가한다. 이 혼합물에 DNA 폴리머라제를 첨가하면, 돌연변이된 염기를 제외한 주형에 동일한 DNA의 가닥이 생성된다. 또한, 이 새로운 DNA 가닥은 dCTP 대신에 제한 엔도뉴클레아제 분해로부터 주형을 보호하는 dCTP-(aS)를 함유할 것이다.

이중가닥 이종이중체의 주형 가닥에 대해 적절한 제한 효소를 사용하여 닉(nick)을 생성시킨 후에, 주형 가닥을 돌연변이될 부위(들)을 함유하는 영역 뒤의 위치에서 ExoIII 뉴클레아제 또는 또다른 적절한 뉴클레아제로 분해할 수 있다. 반응을 중지시키면 부분적으로만 단일 가닥인 분자가 남겨진다. 완전한 이중 가닥 DNA 동종이중체는 모두 4개의 데옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트, ATP 및 DNA 리가제의 존재하에 DNA 폴리머라제를 이용하여 형성된다. 그후에, 이 동조이중체 분자를 사용하여 상기한 바와 같이 이. 콜라이 JM101과 같은 적합한 숙주 세포를 형질전환시킬 수 있다.

하나 이상의 아미노산이 치환된 PRO317 변이체를 코딩하는 DNA는 여러 방법으로 생성될 수 있다. 아미노산이 폴리펩티드 사슬에서 서로 가깝게 존재하는 경우, 이들은 목적하는 아미노산 치환을 모두 코딩하는 하나의 올리고뉴클레오티드를 사용하여 동시에 돌연변이될 수 있다. 그러나, 아미노산이 서로 약간 떨어져 위치 (약 10개를 초과하는 아미노산에 의해 분리됨)하는 경우, 원하는 변화를 모두 코딩하는 단일 올리고뉴클레오티드를 생산하기가 더욱 어렵다. 대신에, 두개의 별법 중의 하나를 이용할 수 있다.

첫번째 방법에서, 별개의 올리고뉴클레오티드는 치환될 각각의 아미노산에 대해 형성된다. 그후에, 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥 주형 DNA에 동시에 어닐링되고, 그 주형으로부터 합성되는 DNA의 두번째 가닥은 목적하는 아미노산 치환 모두를 코딩할 것이다.

다른 방법은 2 라운드 이상의 변이유발을 포함하여 원하는 돌연변이를 일으킨다. 제1 라운드는 단일 돌연변이체에 대해 설명된다: 야생형 DNA는 주형으로 사용되고, 첫번째 원하는 아미노산 치환(들)을 코딩하는 올리고뉴클레오티드가 이 주형에 어닐링되고 그후에 이종이중체 DNA 분자가 생성된다. 변이유발의 제2 라운드는 변이유발의 제1 라운드에서 생성된 돌연변이된 DNA를 주형으로서 이용한다. 따라서, 이 주형은 이미 하나 이상의 돌연변이를 함유한다. 추가의 원하는 아미노산 치환(들)을 코딩하는 올리고뉴클레오티드는 이 주형에 어닐링되고, 생성되는 DNA 가닥은 변이유발의 제1 및 제2 라운드 모두로부터 돌연변이를 코딩한다. 이렇게 생성되는 DNA는 변이유발의 제3 라운드 등에서 주형으로서 이용될 수 있다.

또한, PCR 돌연변이 유발법은 PRO317의 아미노산 변이체의 제조에 적합하다. 하기 설명은 DNA에 관한 것이지만, 이 기술은 RNA에도 적용할 수 있다. PCR 기술은 일반적으로 다음 과정을 포함한다 (Erlich, PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989), the chapter by R. Higuchi, p. 61-70): 소량의 주형 DNA를 출발 물질로서 PCR에 사용할 때, 대응하는 영역의 서열이 주형 DNA와 경미하게 상이한 프라이머를 사용하여 프라이머가 주형과 상이한 위치에서만 주형 서열과 상이한 특정 DNA 단편을 비교적 다량 생성시킬 수 있다. 플라스미드 DNA에 돌연변이를 도입시키기 위해, 프라이머 중의 하나는 돌연변이 위치와 중복되고 돌연변이를 함유하도록 고안되고, 다른 프라이머의 서열은 플라스미드의 대향 가닥 서열의 스트레치와 동일하여야 하지만, 이 서열은 플라스미드 DNA를 따라 어느 부위에도 위치할 수 있다. 그러나, 제2 프라이머의 서열은 프라이머에 의해 결합되는 DNA의 전체 증폭 영역의 서열을 쉽게 결정할 수 있도록 제1 프라이머의 서열로부터 200 뉴클레오티드 내에 위치하는 것이 바람직하다. 이와같이 설명한 프라이머 쌍을 이용한 PCR 증폭은 프라이머에 의해 특정된 돌연변이 위치에서 및 주형 복제에서 다소 오류가 발생하는 것에 기인한 다른 위치에서 상이한 일군의 DNA 단편을 생성시킨다.

변이체 제조를 위한 다른 방법인 카세트 변이유발법은 문헌[Wells et al. Gene 34: 315 (1985)]에 기재된 바에 기초한다. 출발 물질은 돌연변이될 PRO317 DNA를 포함하는 플라스미드 (또는 다른 벡터)이다. 돌연변이될 PRO317 DNA 내의

코돈(들)이 확인된다. 확인된 돌연변이 부위(들)의 각 측면 상에 독특한 제한 엔도뉴클레아제 부위가 있어야 한다. 그러한 제한 부위가 존재하지 않는 경우, 이 제한 부위는 PRO317 DNA 내의 적절한 위치에 도입하기 위해 상기한 올리고뉴클레오티드 매개 변이유발법을 이용하여 형성될 수 있다. 제한 부위가 플라스미드에 도입된 후에, 플라스미드는 이 부위에서 절단되어 선형화된다. 제한 부위 사이에 DNA의 서열을 코딩하지만 원하는 돌연변이(들)을 포함하는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 표준 절차를 이용하여 합성된다. 두개의 가닥은 표준 기술을 이용하여 개별적으로 합성되며 함께 혼성화된다. 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 카세트로서 불리운다. 이 카세트는 플라스미드에 직접 라이게이션될 수 있도록 선형화된 플라스미드의 말단에 적합성인 3' 및 5' 말단을 갖도록 디자인된다. 이 플라스미드는 이제 돌연변이된 PRO317 DNA 서열 포함한다.

또한, PRO317의 공유결합 변형은 본 발명의 범위에 포함된다. 공유결합 변형의 한 형태는 PRO317의 선택된 측쇄 또는 N 말단 또는 C 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 PRO317의 표적 아미노산 잔기를 반응시키는 것을 포함한다. 이관능성 제제를 사용한 유도체화는 예를 들어 항-PRO317 항체 정제 방법에 사용하기 위한 수불용성 지지체 매트릭스 또는 표면에 PRO317을 가교결합시키거나 그 반대로 가교결합시키는데 유용하다. 통상 사용되는 가교결합제는 예를 들어 1,1-비스(디아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 예를 들어 4-아지도살리시클릭산과의 에스테르, 3,3'-디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)와 같은 디숙신이미딜 에스테르를 포함하는 동종이관능성 이미도에스테르, 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄과 같은 이관능성 말레이미드 및 메틸-3[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트와 같은 물질을 포함한다.

다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 대응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 리신의 히드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 히드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화[T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86(1983)], N-말단 아민의 아세틸화 및 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

본 발명의 범위 내에 포함되는 PRO317의 공유결합 변형의 다른 종류는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴의 변형을 포함한다. "천연 글리코실화 패턴의 변형"은 천연 서열 PRO 폴리펩티드에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기의 결실 및/(또는) 천연 서열 PRO 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 부가를 의미한다. 도 42 (서열 114)에 도시한 PRO317의 추정 아미노산 서열은 잔기 160에 하나의 예상되는 N-연결 글리코실화 부위를 갖는다.

PRO317 폴리펩티드에 대한 글리코실화 부위의 부가는 아미노산 서열의 변형에 의해 달성될 수 있다. 변형은 예를 들어 천연 서열 PRO317 폴리펩티드에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 치환에 의해 이루어질 수 있다 (O-연결 글리코실화 부위의 경우). PRO317 아미노산 서열은 특히 목적 아미노산으로 번역되는 코돈을 생성시키도록 PRO317 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 미리 선택된 염기에서 돌연변이시킴으로써 DNA 수준에서의 변화를 변화를 통하여 임의로 변형시킬 수 있다.

PRO317 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 수를 증가시키는 다른 수단은 글리코시드를 폴리펩티드에 화학적으로 또는 효소에 의해 커플링시키는 것이다. 이러한 방법은 예를 들어 1987년 9월 11일 공개된 WO 87/05330 및 문헌 [Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)]에 기재되어 있다.

PRO317 폴리펩티드에 존재하는 탄수화물 잔기의 제거는 화학적으로 또는 효소에 의해 또는 글리코실화 표적으로 기능하는 아미노산 잔기를 코딩하는 코돈의 돌연변이에 의한 치환에 의해 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화 기술은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Hakimuddin, et al., Arch. Biochem. Biophys., 259:52(1987) 및 Edge et al., Anal. Biochem., 118:131(1981)]에 기재되어 있다. 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 효소에 의한 절단은 다양한 엔도글리코시다제 및 엑소글리코시다제를 사용하여 달성할 수 있다 [Thotakura et al., Meth. Enzymol., 138:350(1987)].

본 발명의 PRO317의 공유결합 변형의 다른 종류는 미국 특허 제4,640,835호, 동 제4,496,689호, 동 제4,301,144호, 동 제4,670,417호, 동 제4,791,192호 및 동 제4,179,337호에 기재된 방식으로 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌 중의 하나에 PRO 폴리펩티드를 연결시키는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 PRO317은 다른 이종성 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된 PRO317 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자를 형성하는 방식으로 변형될 수 있다. 다른 실시태양에서, 이러한 키메라 분자는 항-태그 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 에피토프를 제공하는 태그 폴리펩티드와 PRO317 폴리펩티드의 융합체를 포함한다. 에피토프 태그는 일반적으로 PRO317의 아미노 또는 카르복실 말단에 위치한다. 상기 에피토프 태그를 갖는 형태의 PRO317 폴리펩티드의 존재는 태그 폴리펩티드에 대한 항체를 사용하여 검출할 수 있다. 또한, 에피토프 태그를 도입하면 항-태그 항체 또는 에피토프 태그에 결합하는 다른 종류의 친화도 매트릭스를 사용한 친화도 정제에 의해 PRO317을 용이하게 정제할 수 있다. 다른 실시태양에서, 키메라 분자는 PRO317과 면역글로불린 또는 면역글로불린의 특정 영역의 융합체를 포함한다. 키메라 분자의 2가 형태의 경우, 융합체는 IgG 분자의 Fc 영역을 포함할 수 있다.

다양한 태그 폴리펩티드 및 이들의 각각의 항체는 당업계에 공지되어 있다. 그 예로는 폴리히스티딘(poly-his) 또는 폴리-히스티딘-글리신 (poly-his-gly) 태그, flu HA 태그 폴리펩티드 및 그의 항체 12CA5 [Field et al., Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)], c-myc 태그 및 이에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체 [Evan et al., Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3636 (1985)], 및 단순포진 바이러스 당단백질 D (gD) 태그 및 그의 항체 [Paborsky et al., Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]을 들 수 있다. 다른 태그 폴리펩티드는 Flag-펩티드 [Hopp et al., BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)], KT3 에피토프 펩티드 [Martin et al., Science, 255:192-194 (1992)], 알파-튜불린 에피토프 펩티드 [Skinner et al., J. Biol. Chem. 266:15163-15166 (1991)] 및 T7 유전자 10 단백질 태그 [Lutz-Freyermuth et al., Proce. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)]을 포함한다.

53. PRO 폴리펩티드의 제조

이하에 설명되는 내용은 1차적으로 목적 PRO 폴리펩티드 핵산을 함유하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 세포를 배양함으로써 PRO 폴리펩티드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 물론, 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 PRO 폴리펩티

드를 제조할 수 있다. 예를 들어, PRO 폴리펩티드 서열 또는 그의 단편은 고상 가술을 사용하는 직접 펩티드 합성법에 의해 제조할 수 있다 [Stewart etl., Solid -Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, CA (1996); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85:2149-2154 (1963) 참조]. 시험관 내 단백질 합성은 수동 방법 또는 자동 방법에 의해 수행될 수 있다. 자동 합성법은 예를 들어 Applied Biosystems Peptide Synthesizer (미국 캘리포니아주 포스터시티 소재)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 수행할 수 있다. 목적 PRO 폴리펩티드의 상이한 단편은별개로 화학적으로 합성되어 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 조합함으로써 전장 PRO 폴리펩티드를 제조할 수 있다.

A. PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 단리

PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA는 목적하는 PRO 폴리펩티드 mRNA를 보유하여 검출가능한 수준으로 PRO 폴리펩티드를 발현할 것으로 생각되는 조직으로부터 제조한 cDNA 라이브러리를 수득할 수 있다. 따라서, 사람 PRO 폴리펩티드 DNA는 실시예에서 설명되는 바와 같이 인체 조직으로부터 제조된 cDNA 라이브러리로부터 편리하게 수득할 수 있다. PRO 폴리펩티드 코딩 유전자는 또한 게놈 라이브러리로부터 수득하거나 또는 올리고뉴클레오티드 합성법에 의해 제조할 수 있다.

라이브러리는 목적 유전자 또는 이 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 확인하기 위해 고안된 프로브 (예를 들어 목적하는 PRO 폴리펩티드 또는 약 20 내지 80개의 염기로 구성된 올리고뉴클레오티드에 대한 항체)를 사용하여 스크리닝할 수 있다. 선택된 프로브를 사용한 cDNA 또는 게놈 라이브러리의 스크리닝은 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (New York: Cold Spring Haror Laboratory Press, 1989)]에 기재된 바와 같은 표준 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 목적하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 유전자를 단리하는 다른 수단은 PCR 방법을 사용하는 것이다 [Sambrook et al., 상기 문헌; Dieffenbach et al., PCR Primer: A Laboratory Manual (Cold Spring Haror Laboratory Press, 1995)].

하기 실시예는 cDNA 라이브러리를 스크리닝하는 기술을 설명한다. 프로브로서 선택된 올리고뉴클레오티드 서열은 가양성 결과를 최소화하기 위해서 충분한 길이를 갖고 충분히 분명한 서열이어야 한다. 올리고뉴클레오티드는 스크리닝되는 라이브러리에서 DNA에 혼성화시에 검출될 수 있도록 표지되는 것이 바람직하다. 표지 방법은 당업계에 공지되어 있고, ^{32}P 표지된 ATP와 같은 방사성 표지, 비오티닐화 또는 효소 표지를 포함한다. 중간정도 엄격성 및 높은 엄격성을 포함하여 혼성화 조건은 Sambrook 등의 상기 문헌에 제공된다.

상기 라이브러리 스크리닝 방법에서 확인된 서열은 GenBank와 같은 공개 데이타 베이스 또는 다른 비공개 데이타 베이스에 기탁되고 입수할 수 있는 다른 동지의 서열과 비교 및 정렬시킬 수 있다. 분자의 한정된 영역 내 또는 전장 서열에 걸친 서열 동일성 (아미노산 또는 뉴클레오티드 수준에서)은 상동성을 측정하기 위해 상이한 알고리즘을 사용하는 BLAST, ALIGH, DNAstar 및 INHERIT와 같은 컴퓨터 소프트웨어 프로그램을 사용한 서열 정렬을 통하여 정할 수 있다.

단백질 코딩 서열을 갖는 핵산은 먼저 본원에 개시된 추정 아미노산 서열 및 필요한 경우 전구체를 검출하기 위한 Sambrook 등의 상기 문헌에 기재된 통상의 프라이머 신장 방법을 사용하여 선택된 cDNA 또는 게놈 라이브러리를 스크리닝하고, cDNA로 역전사되지 않은 mRNA의 중간체를 프로세싱함으로써 수득할 수 있다.

B. 숙주 세포의 선택 및 형질전환

숙주 세포는 PRO 폴리펩티드 생산에 대해 설명한 발현 또는 클로닝 벡터로 형질감염 또는 형질전환되고 프로모터 유도, 형질전환체 선택 또는 목적 서열을 코딩하는 유전자 증폭에 적합한 개질된 통상의 영양 배지 중에서 배양된다. 배지, 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 과도한 실험을 수행하지 않고도 당업자가 선택할 수 있다. 일반적으로, 세포 배양물의 생산성을 최대화하기 위한 원칙, 프로토콜 및 실시되는 기술은 문헌 [Mammalian Cell Biotechnology: a Practical Approach, M. Butler, ed. (IRL Press, 1991) 및 Sambrook et al., 상기 문헌]에 기재되어 있다.

형질감염 방법, 예를 들어 $CaPO_4$ 및 일렉트로포레이션은 당업게의 숙련가에게 공지되어 있다. 사용되는 숙주 세포에 따라, 형질전환은 상기 세포에 적합한 표준 기술을 사용하여 수행된다. Sambrook 등의 상기 문헌에 기재된 염화칼슘을 이용하는 칼슘 처리 또는 일렉트로포레이션은 일반적으로 원핵세포 또는 실질적인 세포벽 장벽을 포함하는 다른 세포에 대해 사용된다. 아그로박테리움 투메파시엔스(Agrobacterium tumefaciens)을 사용함 감염은 문헌 [Shaw et al., Gene, 23:315(1983) 및 1989년 6월 29일 공개된 WO 89/05859]에 기재된 특정 식물 세포의 형질전환에 사용된다. 세포벽이 없는 포유동물 세포의 경우, 문헌 [Graham and van der Eb, Virology, 52:456-457 (1978)]의 인산칼슘 침전법을 사용할 수 있다. 포유동물 세포 숙주 시스템 형질전환의 일반적인 특징은 미국 특허 제4,399,216호에 기재되어 있다. 효모 내로의 형질전환은 일반적으로 문헌 [Van Solingen et al., J. Bact., 130:949(1977) 및 Hsiao et al., Proc. Natl. Acad. Sci.(USA), 76:3829(1979)]의 방법에 따라 수행된다. 그러나, 세포 내로 DNA를 도입하는 다른 방법, 예를 들어 핵내 미세주입, 일렉트로포레이션, 완전 세포와 세균 원형질체 융합 또는 다원양이온(polycation), 예를 들어 폴리브렌, 폴리오르니틴도 사용할 수 있다. 포유동물 세포의 형질전환을 위한 상이한 기술에 대해서는 문헌 [Keown et al., Methods in Enzymology, 185:527-537 (1990) 및 Mansour et al., Nature, 336:348-352 (1988)] 참조.

본원에서 벡터 내의 DNA를 클로닝 또는 발현하기에 적합한 숙주 세포는 원핵세포, 효모 또는 고등 진핵세포이다. 적합한 원핵세포는 진정세균, 예를 들어 그람 음성 또는 그람 양성 생물, 예를 들어 엔테로박테리아세애, 예를 들어 이. 콜라이를 포함하고, 이에 제한되지 않는다. 다양한 이. 콜라이 균주, 예를 들어 이. 콜라이 K12 균주 MM294 (ATCC 31,446), 이. 콜라이 X1776 (ATCC 31,537), 이. 콜라이 균주 W3110 (ATCC 27,325) 및 K5 772 (ATCC 53,635)는 용이하게 입수할 수 있다. 다른 적합한 원핵생물 숙주 세포는 에셔리키아, 예를 들어 이. 콜라이, 엔테로박터 (Enterobacter), 에르위니아 (Erwinia), 클렙시엘라 (Klebsiella), 프로테우스 (Proteus), 살모넬라 (Salmonella), 예를 들어 살모넬라 티피무리움 (typhimurium), 세라티아 (Serratia), 예를 들어 세라티아 마르세스칸스 (marcescans) 및 시겔라 (Shigella), 및 바실러스 (Bacillus), 예를 들어 비. 서브틸리스 (subtilis) 및 비. 리체니포르미스 (licheniformis) (예를 들어 1989년 4월 12일자로 공고된 DD 266,710호에 기재된 비. 리체니포르미스 41P), 슈도모나스 (Pseudomonas), 예를 들어 피. 아에루기노사 (aeruginosa) 및 스트렙토마이세스 (Streptomyces)를 포함한다. 다양한 이. 콜라이 균주, 예를 들어 이. 콜라이 K12 균주 MM294 (ATCC 31,446), 이. 콜라이 X1776 (ATCC 31,537), 이. 콜라이 균주 W3110 (ATCC 27,325) 및 K5 772

(ATCC 53,635)는 용이하게 입수할 수 있다. 이러한 예는 단지 예시적인 것으로서 이에 제한되는 것은 아니다. 균주 W3110은 재조합 DNA 산물 발효에 공통적인 숙주 균주이기 때문에 특히 바람직한 숙주 도는 모 숙주이다. 바람직하게는, 숙주 세포는 최소량의 단백질 분해 효소를 분비한다. 예를 들어, 균주 W3110은 숙주의 내생 단백질을 코딩하는 유전자의 돌연변이를 초래하도록 변형될 수 있고, 이러한 숙주의 예는 완전한 유전자형 tonA를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 1A2, 완전한 유전자형 tonA ptr3을 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 9E4, 완전한 유전자형 tonA ptr3 phoA E15 (argF-lac)169 degP ompT kan^{r}를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 27C7 (ATCC 55,244), 완전한 유전자형 tonA ptr3 phoA E15 (argF-lac)169 degP ompT rbs7 ilvG kan^{r}를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 37D6, 비카나마이신 내성 degP 결실 돌연변이를 갖는 균주 37D6인 이. 콜라이 W3110 균주 40B4 및 1990년 8월 7일 부여된 미국 특허 제4,946,783호에 개시된 페리플라즘 프로테아제 변이체를 갖는 이. 콜라이 균주를 포함한다. 별법으로, 시험관내 클로닝 방법, 예를 들어 PCR 또는 다른 핵산 폴리머라제 반응이 적합하다.

원핵세포 외에, 섬유상 진균 또는 효모와 같은 진핵 미생물이 PRO 폴리펩티드 코딩 벡터의 클로닝 또는 발현 숙주로서 적합하다. 사카로마이세스 세레비지애 (Saccharomyces cerevisiae)가 하등 진핵 숙주 미생물 중에서 가장 일반적으로 사용된다. 다른 미생물에는 시조사카로마이세스 폼베 (Schizosaccharomyces pombe) (Beach and Nurse, Nature, 290: 140 [1989]; 1985년 5월 2일 공고된 EP 139,383); 클루이베로마이세스(Kluyveromyces) 숙주 (미국 특허 제4,943,529호; Fleer et al., Bio/Technology, 9:968-975 (1991)), 예를 들어 케이. 락티스 (lactis) (MW98-8C, CBS683, CBS4574; Louvencourt et al., J. Baceriol., 737 [1983]), 케이. 프라길리스 (fragilis) (ATCC 12,424), 케이. 불가리쿠스 (ATCC 16,045), 케이. 위케라미 (wickeramii) (ATCC 24,178), 케이. 왈티이 (waltii) (ATCC 56,500), 케이. 드로소필라룸 (drosophilarum) (ATCC 36,906; Van den Berg et al., Bio/Technology, 8:135(1990)), 케이. 테르모톨레란스 (thermotolerans) 및 케이. 막시아누스 (marxianus); 야로위아 (yarrowia) (EP 402,226); 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris) (EP 183,070; Sreekrishna et al., J. Basic Microbiol., 28:265-278 [1988]); 칸디다 (Candida); 트리코데르마 레에시아 (EP 244,234); 뉴로스포라 크라사 (Neurospora crassa; Case et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76:5259-5263 [1979]); 시와니오마이세스 (Schwanniomyces), 예를 들어 시와니오마이세스 옥시덴탈리스 (occidentalis) (1990년 10월 31일 공고된 EP 394,538); 및 섬유상 진균, 예를 들어 뉴로스포라, 페니실리움 (Penicillium), 톨리포클라디움 (Tolypocladium) (1991년 1월 10일 공공된 WO 91/00357) 및 아스퍼길러스 (Aspergillus) 숙주, 예를 들어 에이. 니둘란스 (Nidulans) (Ballance et al,, Biochem. Biophys. Res. Commun., 112:284-289 [1983]; Tilburn et al., Gene, 26:205-221 [1983]; Yelton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 1470-1474 [1984]) 및 에이. 니게르 (niger) (Kelly and Hynes, EMBO J., 4: 475-479 [1985])가 본원에서 통상 유용하게 사용된다. 메틸 영양 요구성 효모가 적합하고, 한세눌란 (Hansenula), 칸디다 (Candida), 클로엑케라 (Kloeckera), 피치아, 카라로마이세스, 토룰롭시스 및 로도토룰라로 이루어지는 속으로부터 선택되는 메탄올 상에서 성장할 수 있는 효모를 포함하고 이에 제한되지 않는다. 이들 종류의 효모의 예인 구체적인 종의 목록은 문헌 [C. Anthony, The Biochemistry of Methylotrophs, 269 (1982)]에 기재되어 있다.

글리코실화 PRO 폴리펩티드의 발현에 적합한 숙주 세포는 다세포 생물로부터 유래한다. 무척추동물 세포의 예는 드로소필라 S2 및 스포돕테라 Sf9와 같은 곤충 세포 및 식물 세포이다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 및 COS 세포를 포함한다. 보다 구체적인 예는 SV40로 형질전환된 원숭이 신장 CV1 라인 (COS-7, ATCC CRL 1651), 사람 배 신장 라인 (293 세포 또는 현탁 배양액 중의 성장을 위해 서브클로닝된 293 세포, Graham et al., J. Gen Virol., 36:59(1997)), 차이니즈 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO, Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)), 생쥐 세르톨리 세포 (TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)), 사람 폐세포 (W138, ATCC CCL 75), 사람 간세포 (Hep G2, HB 8065) 및 생쥐 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51)을 포함한다. 적합한 숙주 세포는 당업계의 숙련가가 용이하게 선택할 수 있다.

C. 복제가능 벡터의 선택 및 사용

목적하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 (예를 들어 cDNA 또는 게놈 DNA)은 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위한 복제가능 벡터에 삽입된다. 다양한 벡터를 용이하게 구할 수 있다. 예를 들어, 벡터는 플라스미드, 코스미드, 바이러스 입자 또는 파지의 형태로 존재할 수 있다. 적합한 핵산 서열은 다양한 방법에 의해 벡터 내에 삽입될 수 있다. 일반적으로, DNA는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 적합한 제한 엔도뉴클레아제 부위(들) 내에 삽입된다. 벡터 성분은 일반적으로 시그날 서열, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 성분, 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 하나 이상의 상기 성분을 포함하는 적합한 벡터의 제조는 당업계의 숙련가에게 공지된 표준 라이게이션 기수을 사용한다.

목적하는 PRO 폴리펩티드는 직접 재조합 방법에 의해 생산될 수 있을 뿐만 아니라 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N 말단에서 특이적 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩티드 또는 시그날 서열일 수 있는 이종성 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 생산될 수 있다. 일반적으로, 시그날 서열은 벡터의 성분일 수 있거나 벡터 내로 삽입된 PRO 폴리펩티드 DNA의 일부일 수 있다. 시그날 서열은 예를 들어 알칼린 포스파타제, 페니실리나제, lpp 또는 열안정성 엔테로톡신 II 리더의 군으로부터 선택되는 원핵생물 시그날 서열일 수 있다. 효모 분비를 위해, 시그날 서열은 예를 들어 효모 인버타제 리더, α 인자 리더 (사카로마이세스 (Saccharomyces) 및 클루이베로마이세스 (Kluyveromyces) α-인자 리더 (미국 특허 제5,010,182호)) 또는 산 포스파타제 리더, 씨. 알비칸스 (C. albicans) 글루코아밀라제 리더 (1990년 4월 4일 공고된 EP 362,179) 또는 1990년 11월 15일 공개된 WO 90/13646에 기재된 시그날일 수 있다. 포유동물 세포 발현에서, 포유동물 시그날 서열, 예를 들어 동일하거나 관련된 종의 분비되는 폴리펩티드로부터의 시그날 서열 및 바이러스 분비 리더는 단백질의 분비를 지시하기 위해 사용될 수 있다.

발현 및 클로닝 벡터 모두는 벡터가 1종 이상의 선택된 숙주 세포에서 복제할 수 있도록 만드는 핵산 서열을 함유한다. 이러한 서열은 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 공지되어 있다. 플라스미드 pBR322로부터의 복제 기점은 대부분의 그람 음성 세균에 적합하고, 2μ 플라스미드 기점은 효모에 적합하고, 다양한 바이러스 기원 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)는 포유동물 세포의 클로닝 벡터에 유용하다.

발현 및 클로닝 벡터는 선택가능한 마커로도 불리우는 선택 유전자를 함유할 수 있다. 대표적인 선택 유전자, 예를 들어 바실러스 (Bacillus)의 경우 D-알라닌 라세마제를 코딩하는 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어 암피실린, 네오마이신, 메토트렉세이트 또는 테트라싸이클린에 내성을 부여하는 단백질, (b) 영양요구성 결함을 보완하는 단백질 또는 (c) 복합 배지로부터 이용할 수 없는 중요한 영양물질을 공급하는 단백질을 코딩한다.

포유동물 세포에 적합한 선택가능한 마커의 예는 PRO 폴리펩티드 핵산을 수용할 수 있는 세포의 동정을 가능하게 하는 것, 예를 들어 DHFR 또는 티미딘 키나제이다. 야생형 DHFR이 이용될 경우, 적합한 숙주 세포는 DHFR 활성이 결여된 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주이고, 문헌 [Urlaub et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)]에 기재된 바와 같이 제조 및 증식된다. 효모에 사용하기 위한 적합한 선택 유전자는 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 trp1 유전자이다 [Stinchcomb et al., Nature, 282:39 (1979); Kingsman et al., Gene, 7:141 (1979); Tschemper et al., Gene, 10:157 (1980)]. trp1 유전자는 트립토판 중에서의 성장능이 결여된 효모의 변이주 (예를 들어 ATCC 44076 또는 PEP4-1)에 대한 선택 마커를 제공한다 [Jones, Genetics, 85: 12 (1977)].

발현 및 클로닝 벡터는 mRNA 합성을 지시하는, PRO 폴리펩티드 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터를 함유한다. 다양한 숙주 세포에 의해 인식되는 프로모터는 공지되어 있다. 원핵생물 숙주에 사용하기에 적합한 프로모터는 β-락타마제 및 락토스 프로모터 시스템 [Chang et al., Nature, 275:615 (1978); Goeddel et al., Nature, 281:544 (1979)], 알칼리 포스파타제, 트립토판 (trp) 프로모터 시스템 [Goeddel, Nucleic acid Res., 8:4057 (1980); EP 36,776], 및 하이브리드 프로모터, 예를 들어 tac 프로모터 [deBoer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80:21-25 (1983)]를 포함한다. 또한, 세균계에 사용하기 위한 프로모터는 목적 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 샤인-달가노 (S.D.) 서열을 함유할 것이다.

효모 숙주에 사용하기 적합한 프로모터 서열의 예는 3-포스포글리세레이트 키나제 [Hitzeman et al., J. Biol. Chem., 255:2073 (1980)] 또는 다른 당분해 효소 [Hess et al., J. Adv. Enzyme Reg., 7:149 (1968); Holland, Biochemistry, 17:4900 (1978)], 예를 들어 에놀라제, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제, 헥소키나제, 피루베이트 데카르복실라제, 포스포프럭토키나제, 글루코스-6-포스페이트 이성질화효소, 3-포스포글리세레이트 뮤타제, 피루베이트 키나제, 트리오스포스페이트 이성질화효소, 포스포글루코스 이성질화효소 및 글루코키나제에 대한 프로모터를 포함한다.

성장 조건에 의해 조절되는 추가의 전사 잇점을 갖는 유도가능한 프로모터인 다른 효모 프로모터는 알코올 데히드로게나제 2, 이소시토크롬 C, 산 포스파타제, 질소 대사에 관련된 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제 및 말토스 및 갈락토스 이용에 작용하는 효소에 대한 프로모터 영역이다. 효모 발현에 사용하기에 적합한 벡터 및 프로모터는 추가로 EP 73,657호에 기재되어 있다.

포유동물 숙주 세포에서의 벡터로부터의 PRO 폴리펩티드 전사는 바이러스, 예를 들어 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스 (1989년 7월 5일 공고된 UK 2,211,504호), 아데노바이러스 (예를 들어 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스, 가장 바람직하게는 원숭이 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터, 이종성 포유동물 프로모터, 예를 들어 악틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 열 충격 프로모터로부터 얻어진, 숙주 세포계에 적합성인 프로모터에 의해 조절된다.

고등 진핵세포에 의한 목적하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 전사는 인핸서 서열을 벡터에 삽입함으로써 종종 증가된다. 인핸서는 전사를 증가시키기 위해 프로모터에 대해 작용하는, 약 10 내지 300 bp의 DNA의 시스-액팅 성분이다. 현재, 많은 인핸서 서열이 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, α-페토단백질 및 인슐린)로부터 알려져 있다. 그러나, 일반적으로 진핵세포 바이러스로부터 유래한 인핸서를 사용할 것이다. 그 예는 복제 기점의 뒷부분 상의 SV40 인핸서 (bp 100-270), 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 뒷부분 상의 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 인핸서는 항체 코딩 서열에 5' 또는 3' 위치에서 벡터에 스플라이싱될 수 있지만, 프로모터로부터 5' 부위에 위치하는 것이 바람직하다.

진핵 숙주 세포 (효모, 진균, 곤충, 식물, 동물, 사람 또는 다른 다세포 생물로부터 유래한 응집 세포)에 사용되는 발현 벡터는 전사 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 포함할 수도 있다. 그러한 서열은 통상적으로 진핵세포 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때로는 3' 비번역 영역으로부터 확보된다. 이들 영역은 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 비번역 부분에서 폴리아데닐화 단편으로서 전사되는 뉴클레오티드 세그먼트를 함유한다.

재조합 척추동물 세포 배양에서 PRO 폴리펩티드의 합성에 적용하기 위한 다른 방법, 벡터 및 숙주 세포는 문헌 [Gething et al., Nature, 293:620-625 (1981); Mantei et al., Nature, 281:40-46 (1979); EP 117,060 및 EP 117,058]에 기재되어 있다.

D. 유전자 증폭/발현 검출

유전자 증폭 및(또는) 발현은 예를 들어 통상의 서던 블로팅, mRNA의 전사를 정량하기 위한 노던 블로팅 [Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)], 도트 블로팅 (DNA 분석) 또는 본원에서 제고오딘 서열을 기초로 하여 적절하게 표지된 프로브를 사용한 반응계내 혼성화에 의해 시료에서 직접 측정할 수 있다. 별법으로, DNA 이중체, RNA 이중체 및 DNA-RNA 혼성 이중체 또는 DNA-단백질 이중체를 포함하여 특정 이중체를 인식하는 항체를 사용할 수 있다. 항체는 표지될 수 있고, 이중체가 표면에 결합되고, 표면 상에 이중체 형성시에 이중체에 결합한 항체의 존재를 검출할 수 있는 분석을 수행할 수 있다.

별법으로, 유전자 발현은 세포 또는 조직 절편의 면역조직화학적 염색과 같은 면역학적 방법 및 유전자 산물의 발현을 직접 정량하기 위한 세포 배양액 또는 체액의 분석에 의해 측정할 수 있다. 면역조직화학적 염색 및(또는) 시료 유체의 분석에 유용한 항체는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있고, 포유동물에서 제조할 수 있다. 편리하게는, 천연 PRO 폴리펩티드 또는 본원에서 제공되는 DNA 서열을 기초로 한 합성 펩티드 또는 PRO 폴리펩티드 DNA에 융합되고 특정 항체 에피토프를 코딩하는 외인성 서열에 대한 항체를 제조할 수 있다.

E. 폴리펩티드의 정제

PRO 폴리펩티드의 형태는 배양 배지 또는 숙주 세포 용균액으로부터 회수될 수 있다. 멤브레인에 결합하는 경우, 적합한 세제 용액 (예를 들어 Triton-X 100)을 사용하여 효소에 의한 절단에 의해 멤브레인으로부터 방출될 수 있다. PRO 폴의 발현에 사용된 세포는 동결-해동 싸이클, 초음파 처리, 기계적 붕괴 또는 세포 용균제와 같은 다양한 물리적 또는 화학적 수단에 의해 붕괴시킬 수 있다.

재조합 세포 단백질 또는 폴리펩티드로부터 PRO 폴리펩티드를 정제하는 것이 바람직하다. 적합한 정제 공정의 예는 이온 교환 컬럼 상에서의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 또는 양이온 교환 수지, 예를 들어 DEAE 상에서의 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 황산암모늄 침전, 예를 들어 Sephadex G-75를 사용한 겔 여과, IgG와 같은 오염물질을 제거하기 위한 단백질 A 세파로스 컬럼 및 PRO 폴리펩티드의 에피토프 부착 형태를 결합시키기 위한 금속 킬레이팅 컬럼이다. 다양한 단백질 정제 방법을 사용할 수 있으며, 이러한 방법은 문헌 [예를 들어 Deutscher, Methods in Enzymology, 182 (1990); Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, Springer-Verlag, New York (1982)]에 기재되어 있다.

선택되는 정제 단계(들)은 예를 들어 사용되는 생산 방법 및 생산되는 특정 PRO 폴리펩티드의 특성에 따라 결정될 것이다.

54. PRO 폴리펩티드의 용도

본 발명의 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (또는 그의 상보체)는 혼성화 프로브로서의 용도를 포함하여 분자생물학 분야, 염색체 및 유전자 맵핑 및 안티센스 RNA 및 DNA의 제조에서 다양한 용도를 갖는다. PRO 폴리펩티드 코딩 핵산은 또한 본원에서 설명되는 재조합 기술에 의한 PRO 폴리펩티드의 제조에도 유용할 것이다.

전장 천연 서열 PRO 폴리펩티드 코딩 핵산 또는 그의 단편은 PRO 폴리펩티드 핵산 서열과 목적하는 서열 동일성을 갖는 전장 PRO 폴리펩티드 유전자 또는 다른 유전자 (예를 들어 PRO 폴리펩티드의 천연 변이체 또는 다른 종으로부터의 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 유전자)를 단리하기 위한 cDNA 라이브러리에 대한 혼성화 프로브로서 사용될 수 있다. 프로브의 길이는 약 20 내지 약 50개의 염기일 것이다. 혼성화 프로브는 본원에서 개시된 DNA 분자의 뉴클레오티드 서열로부터 또는 프로모터, 인핸서 성분 및 천연 서열 PRO 폴리펩티드 코딩 DNA의 인트론으로부터 유도될 수 있다. 예를 들면, 스크리닝 방법은 약 40 염기의 선택된 프로브를 합성하기 위해서 공지의 DNA 서열을 사용하여 PRO 폴리펩티드 유전자의 코딩 영역을 단리하는 것을 포함할 것이다. 혼성화 프로브는 ^{32}P 또는 ^{35}S와 같은 방사성 뉴클레오티드를 포함한 다양한 표지 또는 아비딘/바이오틴 커플링 시스템을 통하여 프로브에 커플링된 알칼린 포스파타제와 같은 효소 표지에 의해 표지화될 수 있다. 본 발명의 특정 PRO 폴리펩티드 유전자와 상보성인 서열을 갖는 표지된 프로브를 사용하여 프로브가 라이브러리의 어떤 구성원에 혼성화하는지를 조사하기 위해 사람 cDNA, 게놈 DNA 또는 mRNA의 라이브러리를 스크리닝할 수 있다. 혼성화 기술은 하기 실시예에서 보다 상세하게 설명된다.

본원에 개시된 EST는 본원에서 설명된 방법을 사용하여 프로브로서 유사하게 사용될 수 있다.

또한, 프로브는 밀접하게 관련된 PRO 폴리펩티드 서열의 확인을 위한 일군의 서열을 생성시키기 위해 PCR 기술에 사용될 수 있다.

또한, PRO 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 유전자의 맵핑 및 유전 질환이 있는 개체의 유전자 분석을 위한 혼성화 프로브의 제조에 사용될 수 있다. 본원에서 제공되는 뉴클레오티드 서열은 계내 혼성화, 공지의 염색체 마커에 대한 연결 분석 및 라이브러리를 사용한 혼성화 스크리닝과 같은 공지의 기술을 사용하여 염색체 및 염색체의 특정 영역에 맵핑시킬 수 있다.

PRO 폴리펩티드는 그의 리간드를 확인하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 유사하게, 수용체/리간드 결합 상호작용의 억제제도 확인할 수 있다. 상기 결합 상호작용에 관여하는 단백질은 또한 펩티드 또는 결합 상호작용의 소분자 억제제 또는 작용제 스크리닝에 사용될 수 있다. 스크리닝 분석은 천연 PRO 폴리펩티드 또는 PRO 폴리펩티드에 대한 리간드의 생물학적 활성을 모방하는 화합물을 발견하도록 고안될 수 있다. 이러한 스크리닝 분석은 화합물 라이브러리에 대한 다량의 스크리닝을 가능하게 하고, 특히 소분자의 약물 후보물질 확인에 적합한 분석을 포함할 것이다. 소분자는 합성 유기 또는 무기 화합물을 포함한다. 분석은 당업계에 잘 특성화된 단백질-단백질 결합 분석, 생화학적 스크리닝 분석, 면역분석 및 세포 기재 분석을 포함하여 다양한 포맷으로 수행될 수 있다.

또한, PRO 폴리펩티드 또는 그의 변형체를 코딩하는 핵산은 유용한 치료제의 개발 및 스크리닝에 유용한 트랜스제닉 동물 또는 "낙 아웃(knock out)" 동물의 제조에 사용할 수 있다. 트랜스제닉(transgenic) 동물 (예를 들어 생쥐 또는 쥐)은 태아기 예를 들어 배 단계에서 동물 또는 그 동물의 조상에 도입된 트랜스진(transgene)을 함유하는 세포를 갖는 동물이다. 한 실시태양에서, 목적하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA는 확립된 기술에 따라 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 게놈 DNA를 코딩하기 위해 사용할 수 있고, 게놈 서열은 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 발현하는 세포를 함유하는 트랜스제닉 동물을 생성시키는데 사용할 수 있다. 특히 생쥐 또는 쥐와 같은 트랜스제닉 동물을 생성시키는 방법은 당업계에 통상적인 방법으로 사용되고, 예를 들어 미국 특허 제4,736,866호 및 제4,870,009호에 기재되어 있다. 일반적으로, 특정 세포가 조직 특이적 인핸서를 도입한 PRO 폴리펩티드 트랜스진의 표적이 될 것이다. 배 단계에서 동물의 점 라인에 도입된 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 한 카피의 트랜스진을 포함하는 트랜스제닉 동물은 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 발현 증가 효과를 조사하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 동물은 예를 들어 PRO 폴리펩티드의 과다발현과 관련된 병리학적 상태로부터 보호할 것으로 생각되는 시약에 대한 시험 동물로서 사용할 수 있다. 본 발명의 이러한 특징에 따라, 동물은 시약으로 처리되고, 트랜스진을 보유하는 미처리 동물에 비해 저하된 병리학적 상태의 발생율은 병리학적 상태에 대한 효능있는 치료적 개입을 나타낼 것이다.

별법으로, PRO 폴리펩티드의 비인간 상동체는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 내인성 유전자와 동물의 배세포에 도입된 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 변형된 게놈 DNA 사이의 상동성 재조합의 결과로서 목적하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 결함 또는 변형 유전자를 갖는 PRO 폴리펩티드 "낙 아웃" 동물을 제조하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, PRO 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA는 확립된 기술에 따라 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 게놈 DNA를 클로닝하는데 사용할 수 있다. PRO 폴리펩티드를 코딩하는 게놈 DNA의 일부는 결실되거나 통합을 모니터하기 위해 사용될 수 있는 선택가능 마커를 코딩하는 유전자와 같은 다른 유전자로 치환될 수 있다. 일반적으로, 수천개의 염기의 비변형된 플랭킹 DNA (5' 및 3' 말단 모두에서)가 벡터에 포함된다 (예를 들어 상동성 재조합 벡터에 대해서는 Thomas and Capecchi, Cell, 51:503 (1987) 참조). 벡터는 배 간세포주 (예를 들어 일렉트로포레이션에 의해)에 도입되고, 도입된 DNA가 내인성 DNA와 상동 재조합된 세포가 선택된다 (예를 들어 Li et al., Cell, 69:915 (1992) 참조). 선택된 세포는 이어서 동물 (예를 들어 생쥐 또는 쥐)의 배반포에 주입되어 응집 키메라를 형성한다 (예를 들어 Bradley, Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E.J. Robertson, ed. (IRL, Oxford, 1987), pp. 113-152). 이어서, 키메라 배를 적합한 가임신 대리모 동물에 이식하여 "낙 아웃" 동물을 생성시켰다. 배세포 내에 상동 재조합 DNA를 보유하는 자손체를 표준 기술로 확인하여 동물의 모든 세포가 상동성 재조합 DNA를 함유하는 동물의 번식에 사용할 수 있다. 낙 아웃 동물은 예를 들어 특정 병리학적 상태에 대한 방어 능력 및 PRO 폴리펩티드의 부재에 의한 병리학적 상태의 발생에 대해 특성화할 수 있다.

PRO211 및 PRO217 폴리펩티드에 대해서 치료되는 증상은 위장 점막의 보존 및 유지에 관련된 질환 및 급성 및 만성 점막 병소의 회복 (예를 들어 장염, 졸링거-엘리슨 신드롬, 위궤양 및 선천적 미세융모 위축증), 비정상적 각질세포 분화에 관련된 피부병, 예를 들어 건선, 상피암, 예를 들어 폐 편평 세포 암종, 여성 외음부 및 신경교종의 표피상 암종을 포함한다.

PRO232 폴리펩티드 및 이를 코딩하는 핵산은 세포 표면 간세포 항원 및 이를 코딩하는 핵산에 대한 서열 상동성을 갖기 때문에, PRO232 뉴클레오티드 서열을 기초로 한 프로브를 사용하여 다른 신규한 간세포 표면 항원 단백질을 확인할 수 있다. PRO232 폴리펩티드의 가용성 형태는 시험관 내 및 생체 내 모두에서 멤브레인 결합 PRO232 활성의 길항제로서 사용될 수 있다. PRO232 폴리펩티드는 통상의 세포형 또는 생화학적 결합 분석의 형태를 취할 수 있는, 천연 PRO232 폴리펩티드의 작용제 또는 길항제를 확인하기 위해 고안된 스크리닝 분석에 사용할 수 있다. 또한, PRO232 폴리펩티드는 그 폴리펩티드가 특이적으로 발현되는 조직에 대한 분자 마커로서 기능할 수 있다.

본원에서 개시된 PRO187에 있어서, FGF-8은 사지 형성 동안 나타나는 패터닝을 포함하여 세포 분화 및 배 발생에 관여한다. 따라서, FGF-8 및 본 발명의 PRO187 분자는 세포 성장 및 발생에 대해 유효한 효과를 가질 가능성이 있다. 따라서, 세포 성장 및 분화에 관련된 질병, 예를 들어, 신경 세포의 성장 또는 생존에 관련된 질병, 예를 들어 파킨슨병, 알쯔하아머병, ALS, 신경병변은 FGF-8에 유사한 기능을 기초로 한 치료제의 적합한 표적이다. 추가로, 조절되지 않은 세포 성장에 관련된 질병, 예를 들어 암도 치료되는 표적으로 예상된다.

본원에서 개시된 PRO265 폴리펩티드에 있어서, PRO265를 사용하는 다른 방법은 미국 특허 제5,654,270호에 기재되어 있다. 특히, PRO265는 피브로모듈린의 위치 및 피브로모듈린이 결합하는 것과 결합하지 않는 것을 포함하여 본원에서 개시된 피브로모듈린의 피부 상처의 감소 및 다른 특성에 대한 효과를 비교하기 위해 본원에서 개시된 피브로모듈린과 비교 사용될 수 있다.

혈액 응집 캐스케이드에서 조절 기능을 수행하는 본 발명의 PRO219 폴리펩티드는 시험관내 뿐만 아니라 치료용으로서 생체내 사용될 수 있다. 당업계의 숙련가는 상기 용도를 위해 PRO219를 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

하나 이상의 바이러스의 세포 표면 수용체로서 기능하는 본 발명의 PRO246 폴리펩티드는 다른 용도를 갖는다. 예를 들어 PRO246 폴리펩티드로부터 유도된 세포외 도메인은 바이러스 감염 증상을 감소시키기 위해 생체내에서 치료용으로서 사용될 수 있다. 종양 특이적 항원으로서 기능하는 PRO246 폴리펩티드는 항종양 약물 등에 대한 치료 표적으로서 개발될 수 있다. 당업계의 숙련가는 상기 용도를 위해 PRO246을 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

연결 성장 인자 및 다른 성장 인자가 일반적으로 사용되는 분석은 PRO261을 사용하여 수행하여야 한다. 암에서 특정 기능을 수행함을 나타내는, TGF 베타가 PRO261을 유도하는지를 결정하기 위한 분석은 당업계에 공지된 바와 같이 수행된다. 상처 회복 및 조직 성장 분석도 또한 PRO261을 사용하여 수행된다. 그에 따라서 결과를 적용한다.

상대 활성을 측정하기 위해 PRO228 폴리펩티드는 EMR1, CD97 및 라트로필린이 사용되는 분석에 PRO228 폴리펩티드를 사용하여야 한다. 예를 들어, PRO228 및 CD97을 사용한 경쟁 결합 분석은 CD97, CD55에 대한 리간드를 사용하여 수행할 수 있다.

천연 PRO533은 잔기 1-22가 시그날 서열인 216개의 아미노산으로 이루어진 폴리펩티드이다. 잔기 3 내지 216은 섬유아세포 성장 인자에 대한 53%의 상동성에 대응하는 509의 Blast 스코어를 갖는다. 뉴클레오티드 수준에서, 전장 DNA49435-1219를 단리하기 위해 PCR 올리고뉴클레오티드가 생성되는 EST인 DNA47412는 11p15에 맵핑되는 것으로 관찰되었다. 11p15 로커스에 대한 서열 상동성은 PRO533이 어셔 (Usher) 신드롬 또는 원형 위축증(Atrophia areata)의 치료에 대한 유용성을 가질 수 있다.

상기한 바와 같이, 섬유아세포 성장 인자는 유사분열촉진 및 비유사분열촉진 방식으로 세포에 대해 작용할 수 있다. 이들 인자는 과립막 세포, 부신피질 세포, 크론드로사이트, 근모세포, 각막 및 혈관 내피 세포 (소 또는 사람), 혈관 평활근 세포, 수정체, 망막 및 전립선 상피 세포, 희돌기교세포, 성상세포, 크론도사이트, 근모세포 및 골아세포를 포함하여 다양한 정상 이배체 중배엽 유래 및 신경릉 유래 세포에 대한 유사분열 촉진인자이다.

섬유아세포 성장 인자의 비유사분열촉진성 작용은 상처 부위로의 세포 이동의 촉진 (화학주성), 신규 혈관 형성의 개시 (혈관형성), 신경 재생 및 생존의 조절 (뉴로트로피즘), 내분비 기능의 조절, 및 특이적 세포 단백질 발현, 세포외 기질 생성 및 세포 생존의 자극 또는 억제를 포함한다 (Baird, A. & Bohlen, P., Handbook of Exp. Pharmacol. 9591):369-418(1990)). 이러한 특성은 상처 치료, 신경 회복, 부행 혈관 형성 등을 촉진하기 위한 치료법에 섬유아세포 성장 인자를 사용하기 위한 기초를 제공한다.

PRO245 폴리펩티드 및 이를 코딩하는 핵산은 막횡단 단백질 티로신 키나제 단백질 및 이를 코딩하는 핵산과 서열 상동성을 갖기 때문에, PRO245 뉴클레오티드 서열을 기초로 한 프로브는 다른 신규한 막횡단 티로신 키나제 단백질을 확인하는데 사용될 수 있다. PRO245 폴리펩티드의 가용성 형태는 시험관 내 및 생체내 모두에서 멤브레인 결합 PRO245 활성의 길항제로서 사용될 수 있다. PRO245 폴리펩티드는 통상의 세포형 또는 생화학적 결합 분석의 형태를 취할 수 있는, 천연 PRO245 폴리펩티드의 작용제 또는 길항제를 확인하기 위해 고안된 스크리닝 분석에 사용할 수 있다. 또한, PRO245 폴리펩티드는 그 폴리펩티드가 특이적으로 발현되는 조직에 대한 분자 마커로서 기능할 수 있다.

PRO220, PRO221 및 PRO227은 모두 루이신 풍부 반복부를 갖는다. 추가로, PRO222 및 PRO221은 SLIT 및 루이신 풍부 반복 단백질에 대해 상동성을 갖는다. 따라서, 이들 단백질은 SLIT 및 루이신 풍부 반복 단백질이 사용되는, 상기 문헌에 기재된 분석에 유용하다. SLIT 단백질에 대하여, PRO227은 신경퇴행성 질병에 대한 PRO227의 효과를 결정하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 추가로, PRO227은 사람 당단백질 V에 대한 상동성을 갖는다. PRO227의 경우에, 이 폴리펩티드는 출혈, 응혈, 조직 회복 및 상처 치료에 대한 효과를 결정하기 위한 분석에 사용된다.

PRO266 폴리펩티드는 신경 퇴행성 질병 또는 그의 반전에서 특정 역할을 수행하는지를 결정하기 위한 북석에 사용될 수 있다.

또한, 트롬빈 활성에 영향을 미치는 PRO269 폴리펩티드 및 그의 단편은 상이한 시험관내 적용 뿐만 아니라 생체내 치료 목적을 위해 유용할 수 있다. 또한, PRO269 폴리펩티드 및 그의 단편은 헤파린에 비해 출혈 위험이 저하된 항트롬빈제로서 치료 용도를 가질 수 있다. 트롬보모듈린과 상동성인 펩티드가 특히 바람직하다.

또한, 뼈 형태원 단백질 "BMP1"/프로콜라겐 C-프로테이나제 (PCP)의 활성에 영향을 미치는 PRO287 폴리펩티드 및 그의 단편은 상이한 시험관내 적용 뿐만 아니라 생체내 치료 목적을 위해 유용할 수 있다. 또한, PRO297 폴리펩티드 및 그의 단편은 상처 치료 및 조직 회복시에 치료 용도를 가질 수 있다. 프로콜라겐 C-프로테이나제 인핸서 단백질 및 그의 전구체에 상동성인 펩티드가 뼈 및(또는) 연골 형성에 유용할 수 있고, 따라서 학술적 및 의료적 분야에 특히 관련된다.

PRO214 폴리펩티드의 치료 증상은 위장 점막의 보존 및 유지 및 만성 및 급성 점막 병변의 회복에 관련된 질환(예를 들어 장염, 졸링거-엘리슨 증후군, 위궤양 및 선천적 미융모 위축증), 비정상적 각질세포 분화에 관련된 피부 질환(건선, 상피암, 예를 들어 폐 편평세포암, 외음부 및 신경교종의 표피암)을 포함한다.

TGF 슈퍼패밀리의 구성원이 결핍된 생쥐의 생성 및 분석에 대한 연구는 문헌[Matzuk, Trends in Endocrinol. and Metabol., 6:120-127 (1995)]에 보고되었다.

PRO317 특이적 항체, 억제제, 작용제, 수용체 또는 이들의 유사체 뿐만 아니라 PRO317 폴리펩티드는 PRO317 관련 질환의 치료에 유용한다. 따라서, 예를 들어 이들은 자궁내막 출혈성 혈관형성의 조절에 사용할 수 있고, 신장 조직에 대해서도 효과를 갖는다. 자궁내막 출혈은 부인학적 질병, 예를 들어 자궁내막암에서 비정상적 출혈로서 발생할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 조성물은 자궁적출의 필요를 경감시키거나 제거하는 것과 같은 자궁내막의 비정상적 출혈 상태의 진단 및 치료에 유용할 수 있다. 또한, 본원에 개시된 분자는 혈관 내피 성장 인자에 대한 항체가 사용되는 항종양 치료와 같은 혈관 형성 적용 또는 반대로 혈관 내피 성장 인자가 사용되는 허혈성 증상에 대해 사용할 수 있다.

PRO317 또는 그의 작용제 또는 길항제를 포함하는 생활성 조성물은 최대 관용성 투여량을 정하기 위한 포유동물종 및 안전한 투여량을 정하기 위한 정상인을 대상으로 한 임상 연구를 비롯한 다수의 방법에 의해 결정되는 적절한 치료 투여량을 투여될 수 있다. 추가로, 생활성제는 안정성 또는 반감기와 같은 약물학적 특성을 증강시키는 잘 확립된 다양한 화합물 또는 조성물과 배합될 수 있다. 생활성의 치료 조성물은 정맥내 주입에 의해 혈류에 전달되거나 또는 신장, 자궁, 자궁내막, 혈관 또는 관련 조직의 문제를 치료하기 위해 사용될 수 있는 다른 효과적인 수단에 의해 심장 또는 생식관에 전달될 수 있다.

제약 조성물 내의 PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제의 투여량 및 투여 방법은 임상 약물학 또는 약동학 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다 (예를 들어 Mordenti and Rescigno, Pharmaceutical Research, 9:17-25 (1992); Morenti et al,, Pharmaceutical Research, 8:1351-1359 (1991); 및 Mordenti and Chappell, "The use of interspecies scaling in toxicokinetics" in Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al. (eds) (Pergamon Press: NY, 1989), pp. 42-96 참조). 치료용으로 사용되는 PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제의 유효량은 예를 들어 치료 대상, 투여 경로 및 포유동물의 상태에 따라 결정된다. 따라서, 의사는 최적 치료 효과 달성에 필요한 투여량을 결정하고 투여 경로를 조정할 필요가 있다. 일반적인 1일 투여량은 1일당 포유동물 체중 1 kg당 약 10 ng 내지 100 mg, 바람직하게는 약 1 ㎍/kg/일 내지 10 mg/kg/일이다. 일반적으로, 임상의는 PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제를 상기 질환의 치료에 대한 목적 효과를 달성하는 투여량이 도달할 때까지 투여할 것이다.

PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제는 단독으로 투여되거나, 목적하는 약리학적 효과를 달성하기 위해 조합 투여될 수 있다. PRO317 자체, PRO317의 작용제 또는 길항제는 치료용으로 투여될 때 상이한 효과를 제공할 수 있다. 이러한 치료용 화합물은 pH는 제제화되는 PRO317, 그의 작용제 또는 길항제 및 치료 질환에 따라 상이할 수 있지만 pH가 바람직하게는 약 5 내지 8, 보다 바람직하게는 6 내지 8인 비독성이고, 불활성인 제약상 허용되는 담체 매질 중에 제제화될 것이다. 치료 화합물의 특성은 분자의 가용성, 반감기 및 항원성/면역원성을 포함하고, 이들 및 다른 특성에 따라 효과적인 담체를 선택할 수 있다.

PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제는 국소 크림 및 겔, 경점막 스프레이 및 에어로졸, 경피 패치 및 붕대, 주사, 정맥내 및 세척 제제 및 특히 위산 및 효소에 저항하도록 제제화된 경구 투여 액체 및 환제를 포함하여 공지된 투여 경로에 의해 전달될 수 있다. 특정 제제, 투여량 및 투여 경로는 의사가 결정할 것이고, 각각의 특정 상황에 따라 상이할 것이다.

이러한 투여 결정은 치료되는 질환, 치료 대상인 포유동물의 종, 투여되는 화합물 및 특정 화합물의 약동학적 프로필과 같은 많은 변수를 고려하여 이루어진다. 고려할 수 있는 다른 인자는 환자의 질병 상태 (예를 들어 심도), 연령, 체중, 성별, 섭생 상태, 투여 시간, 약물 배합, 반응 감수성 및 요법에 대한 허용성/반응을 포함한다. 장기간 작용하는 치료 화합물 제제는 (예를 들어 리포좀에 봉입된 PRO317 또는 PEG화된 PRO317 또는 PRO317 중합체 마이크로스피어, 예를 들어 폴리락트산계 마이크로스피어)는 특정 치료 화합물의 반감기 및 소실 속도에 따라 3 내지 4일마다, 매주 또는 2주에 1회 투여될 수 있다.

일반적인 투여량은 투여 경로에 따라 포유동물의 체중 1 kg당 약 10 ng 내지 100 mg, 바람직하게는 약 1 ㎍/kg/일 내지 10 mg/kg/일일 수 있다. 특정 투여량 및 전달 방법에 대한 지침은 문헌, 예를 들어 미국 특허 제4,657,760호, 제5,206,344호 또는 제5,225,212호에 제시되어 있다. 다른 치료 화합물 및 다른 질환에 대해서는 다른 제제가 효과적일 수 있고, 예를 들어 자궁을 표적으로 하는 투여시에는 다른 기관 또는 조직, 예를 들어 심장 조직에 대한 것과는 상이한 방식으로 투여할 것이 필요할 수 있다.

PRO317의 서방성 투여가 PRO317의 투여를 필요로 하는 질병 또는 질환의 치료에 적합한 방출 특성을 갖는 제제에 요구되는 경우, PRO317의 마이크로캡슐화가 고려된다. 지연 방출을 위한 재조합 단백질의 마이크로캡슐화는 사람 성장 호르몬 (rhGH), 인터페론 (rhIFN), 인터페론-2 및 MN rgp120을 사용하여 성공적으로 수행되었다 (Johnson et al., Nat. Med., 2:795-799 (1996); Yasuda, Biomed. Ther., 27:1221-1223(1993); Hora et al., Bio/Technology, 8:755-758(1990); Cleland, "Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polyactide Polyglycolide Microsphere Systems," in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach, Powell and Newman, eds, (Plenum Press: New York, 1995), pp. 439-462: WO 97/03692, WO 96/40072, WO 96/07399 및 미국 특허 제5,654,010).

상기 단백질의 서방성 제제는 생체적합성 및 광범위한 생분해성을 갖는 폴리-락트산-co-글리콜산 (PLGA) 중합체를 사용하여 개발되었다. PLGA의 분해 산물인 락트산 및 글리콜산은 사람 체내에서 신속하게 소실될 수 있다. 또한, 상기 중합체의 분해가능성은 그의 분자량 및 조성에 따라 수개월 내지 몇년으로 조정될 수 있다 (Lewis, "Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer," in: M. Chasin and R. Langer (Eds.), Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems (Marcel Dekker: New York, 1990), pp. 1-41).

예를 들어, 최대 체중이 85 kg인 포유동물에 약 80 g/kg/일의 투여량을 제공할 수 있는 제제의 경우, 최대 투여량은 약 6.8 mg PRO317/일일 것이다. 상기 투여 수준을 달성하기 위해서, 가능한 최저 초기 버스트 (<20%)와 함께 가능한 최대 단백질 함량 (15 내지 20% w/w PRO317)을 포함하는 서방성 제제가 필요하다. 1 내지 2주 동안 미립자로부터 PRO317의 연속(0차순) 방출도 바람직하다. 또한, 방출되는 캡슐화된 단백질은 그 통합성 및 안정성을 그 방출 기간 내에 유지하여야 한다.

자궁, 자궁내막 조직 또는 다른 생식 조직 또는 심장 조직의 질환 또는 질병은 상기 질병 상태에서 PRO317 발현이 저하되는 경우에는 PRO317 또는 PRO317 작용제로, 또는 상기 질병 상태에서 PRO317 발현이 증가되는 경우에는 PRO317에 대한 항체 또는 다른 PRO317 길항제로 치료되는 손상을 촉진시킬 것으로 생각된다. 상기 질환 또는 질병은 기관의 기능에 영향을 주는 생리학적 및 병리학적 문제에 대한 상기한 바와 같은 프로빙 시험에 의해 특이적으로 진단될 수 있다.

PRO317, PRO317 작용제 또는 PRO317 길항제는 다른 생물학적 활성 제제와 함께 공통되는 증상을 치료하기 위해 별개로 또는 동일 제제로서 포유동물에 투여될 수 있다. 예를 들어, PRO317은 동일한 정성적 생물학적 활성을 보이는 증상에 대해 EBAF-1과 함께 투여될 수 있다. 별법으로, 반대 효과를 갖는 경우에는 EBAF-1은 PRO317에 대한 길항제, 예를 들어 항-PRO317 항체와 함께 투여될 수 있다. 또한, PRO317은 관상동맥 허혈증에 대해서는 VEGF와 함께, 암에 대해서는 항-VEGF와 함께 투여될 수 있고, 반대로, PRO317에 대한 길항제는 관상동맥 허혈증에 대해서는 VEGF와 함께, 암을 치료하기 위해서는 항-VEGF와 함께 투여될 수 있다. 이러한 투여는 상기 질환의 치료를 위한 유효량으로 투여될 것이다.

천연 PRO301 (서열 119)는 A33 항원 전구체인 A33_HUMAN과 도 44의 잔기 24 내지 282에서 30%의 상동성 및 246의 Blast 스코어를 갖는다. 발명의 배경에서 설명한 A33 항원 전구체는 종양 특이적 항원이고, 결장암의 진단 및 치료를 위한 인식 마커 및 치료 표적이다. 종양 특이적 항원의 발현은 종종 신생 조직 질환의 진행과 관련된다. 천연 PRO301 (서열 119) 및 A33_HUMAN은 또한 A33_HUMAN과 도 44의 잔기 21 내지 282에서 30%의 상동성 및 245의 Blast 스코어를 보이고, 여기서 변이는 비교 서열에 공간이 얼마나 삽입되었는지에 따라 변이가 결정된다. 천연 PRO301 (서열 119)는 또한 사람 콕새키 및 아데노바이러스 수용체 단백질인 HS46KDA_1과 도 44의 잔기 60 내지 255에서 30%의 상동성 및 165의 Blast 스코어를 갖는다. 또한, PRO301의 상기 영역은 HSU90716_1과 유사한 Blast 스코어 및 상동성을 보인다. 상기 단백질의 발현은 대체로 바이러스 감염에 관련되고 따라서 상기 감염 예방용 치료제를 개발할 수 있다. 발명의 배경에서 설명한 바와 같이, 바이러스 수용체의 발현은 종종 신생 종양과 관련된다.

본 발명의 PRO234 폴리펩티드의 치료 용도는 백혈구 회귀 또는 염증 반응 동안의 백혈구와 내피세포 사이의 상호작용과 관련된 치료를 포함한다. 그 예에는 천식, 류마티스성 관절염, 건선 및 다발성 동맥경화증이 포함된다.

PRO231 폴리펩티드 및 이를 코딩하는 핵산은 추정되는 산 포스파타제 및 이를 코딩하는 핵산과 상동성을 갖기 때문에, PRO231 뉴클레오티드 서열을 기초로 한 프로브를 사용하여 다른 신규한 포스파타제 단백질을 확인할 수 있다. PRO231 폴리펩티드의 가용성 형태는 시험관 내 및 생체내 모두에서 멤브레인 결합 PRO231 활성의 길항제로서 사용될 수 있따. PRO231 폴리펩티드는 통상의 세포형 또는 생화학적 결합 분석 형태를 갖는, 천연 PRO231 폴리펩티드의 작용제 또는 길항제를 확인하도록 고안된 스크리닝 분석에 사용할 수 있다. 또한, PRO231 폴리펩티드는 이 폴리펩티드가 특이적으로 발현되는 조직에 대한 분자 마커로서 작용할 수 있다.

PRO229 폴리펩티드는 융합 단백질이 목적 펩티드보다 증가된 반감기를 갖는지를 결정하기 위해 목적 펩티드와 융합될 수 있다. PRO229 폴리펩티드는 목적 폴리펩티드의 반감기를 증가시키기 위해 사용할 수 있다. 반감기를 증가시키는 PRO229의 단편은 본 발명의 일 실시태양이다.

PRO238은 산소 및 Acetyl-CoA를 포함하여 기질을 환원시키는 능력, 특히 산소 자유 라디칼을 생성시키는 능력을 결정하는 분석에 사용될 수 있다. PRO328은 추가로 그 환원능을 차단, 감소 또는 역전시키는 물질의 분석에 사용될 수 있다. 이것은 PRO238 및 환원 기질을 포함하는 한 분석에는 후보 물질을 첨가하고, 동일하지만 후보 물질이 없는 다른 분석에는 후보 물질을 첨가하지 않는 단계적 분석을 수행함으로써 실시된다.

리덕타제와 상동성을 갖는 PRO233 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다른 용도로도 유용할 수 있다. 신규 리덕타제 단백질 및 관련 분자의 확인은 염증성 질병, 기관 부전, 아테롬성 동맥경화증, 심장 손상, 불임, 출산 결함, 조로증, AIDS, 암, 당뇨 합병증 및 돌연변이와 같은 많은 사람 질병에 관련될 수 있다. 산소 자유 라디칼 및 항산화제는 많은 질병 과정에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 보이기 때문에, 신규 리덕타제 단백질 및 리덕타제 유사 분자의 확인은 이들 단백질이 다양한 상이한 인체 질환에 대한 잠재적인 치료제로서 기능할 수 있다는 점에서 특히 중요하다. 상기 펩티드는 또한 생물공학 및 의학 연구 및 다양한 산업적 용도에서 중요하게 사용될 수 있다. 그 결과, PRO233과 같은 신규 분자는 학술적 및 의료적 측면에서 특히 중요하다.

세린 카르복시펩티다제 활성을 보이는 본 발명의 PRO223 폴리펩티드는 시험관내 뿐만 아니라 치료 목적으로서 생체내에 사용될 수 있다. 당업계의 숙련가는 상기 용도로 PRO223 폴리펩티드를 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

세포 부착에 관여할 수 있는 PRO235 및 그의 단편은 시험관내 사용 뿐만 아니라 생체내 치료를 위해 유용하다. 또한, PRO235 폴리펩티드 및 그의 단편은 세포 부착에 관련된 질병 상태에 대한 치료적 용도를 가질 수 있다. 생체내 세포 부착 메카니즘의 생리학적 중요성 때문에, 세포 부착에 관련된 신규한 천연 단백질을 확인하기 위한 노력이 경주되고 있다. 따라서, 플렉신에 대해 상동성을 갖는 펩티드는 학술적 및 의학 분야에 특히 중요하다.

본원에 개시된 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드는 다양한 공지의 베타-갈락토시다제 단백질에 상동성이기 때문에, 본원에서 개시된 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드는 갈락토실화 전구약물로부터 활성 약물의 생성 (예를 들어 전구약물 베타-D-갈락토실-5-플루오로우리딘의 생성)에 의한 종양 세포의 특이적 치사 작용을 위한 모노클로날 항체 및 폴리펩티드의 컨쥬게이트에 사용할 수 있다.

또한, 본원에 개시된 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드는 베타-갈락토시다제 단백질이 현재 사용되는 용도와 유사하거나 동일한 생체내 및 시험관내 모두에서 다양한 용도로 사용될 수 있다. 당업계의 숙련가는 상기 용도로 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드를 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

덴신과 상동성을 갖는 PRO239 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다른 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. PRO239 폴리펩티드 및 그의 단편은 시냅스 메카니즘, 재생 또는 세포 부착과 관련된 질병 상태에 대한 치료 용도를 가질 수 있다. 시냅스 과정, 생체내 재생 및 세포 부착 메카니즘의 생리학적 중요성을 고려할 때, 시냅스 기구, 생체내 재생 및 세포 부착 메카니즘에 관여하는 신규한 천연 단백질을 확인하기 위한 노력이 경주되고 있다. 따라서, 덴신에 대해 상동성을 갖는 펩티드는 학술적 및 의료적 측면에서 특히 중요하다.

본원에서 개시된 PRO260 폴리펩티드는 푸코시다제에 대한 그의 관계를 정하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 특히, PRO260 폴리펩티드는 프로테오글리칸으로부터 푸코스 또는 다른 당 잔기를 제거하는 능력을 측정하기 위한 분석에 사용될 수 있다. PRO260 폴리펩티드는 이들이 푸코시다제와 기능적 또는 위치 유사성을 갖는지를 조사하기 위해 분석될 수 있다. PRO 260 폴리펩티드는 이들이 통합되는 시스템을 조절하기 위해 사용될 수 있다.

PRO263은 CD44의 활성과 비교하여 PRO263 활성을 측정하기 위해 CD44 항원이 일반적으로 사용되는 분석에 사용될 수 있다.

환원-산화 (레독스) 상태를 야기하는 PRO270 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다양한 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. 보다 구체적으로, PRO270 폴리펩티드는 AIDS, 암, 아테롬성 동맥경화증, 당뇨병 합병증 및 산화 스트레스에 관련된 병리학적 상태, 예를 들어 발작 및 염증에 관여하는 것으로 생각되는 매우 다양한 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있다. 또한, PRO270 폴리펩티드 및 그의 단편은 아폽토시스에서 기능하는 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 티오레독신에 대해 상동성을 갖는 펩티드는 학술적 및 의료적 측면에서 특히 중요하다.

칼슘에 결합하는 능력을 갖는 PRO272 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다양한 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. 따라서, 레티큘로칼빈에 상동성을 보이는 펩티드가 특히 바람직하다. 당업계의 숙련가는 상기 용도로 PRO272 폴리펩티드를 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

콜라겐에 상동성을 보이는 PRO294 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다양한 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. 신규 콜라겐 및 콜라겐 유사 분자의 확인은 많은 인체 질환에 관련될 수 있다. 따라서, 신규 콜라겐 및 콜라겐 유사 분자의 확인은 이들 단백질이 다양한 인체 질환의 효능있는 치료제로서 작용할 수 있기 때문에 특히 중요하다. 또한, 상기 폴리펩티드는 생물공학 및 의학 연구 뿐만 아니라 다양한 산업적 용도에서 중요하게 사용될 수 있다. 콜라겐의 매우 많은 용도를 고려할 때, 콜라겐 분자에 상동성을 보이는 폴리펩티드는 상당히 중요하다.

인테그린에 상동성을 보이는 PRO295 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다양한 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. 신규 인테그린 및 인테그린 유사 분자의 확인은 면역 시스템의 세포 결합 및 활성의 조절과 같은 많은 인체 질환에 관련될 수 있다. 따라서, 신규 인테그린 및 인테그린 유사 분자의 확인은 이들 단백질이 다양한 인체 질환의 효능있는 치료제로서 작용할 수 있기 때문에 특히 중요하다. 또한, 상기 폴리펩티드는 생물공학 및 의학 연구 뿐만 아니라 다양한 산업적 용도에서 중요하게 사용될 수 있다. 그 결과, PRO295와 같은 신규 분자가 학술적 및 의료적 측면에서 특히 중요하다.

PRO293 폴리펩티드는 분명히 루이신 풍부 반복 폴리펩티드 상동체이기 때문에, 이 펩티드는 공지의 NLRR-1 및 NLRR-2 폴리펩티드가 사용되는 모든 분야에 사용될 수 있다. 이들 펩티드 사이의 활성을 비교하여 그에 따라 이들 펩티드를 사용할 수 있다.

본원에서 개시된 PRO247 폴리펩티드는 덴신 또는 다른 단백질에 비교하여 PRO247의 활성을 측정하기 위해 덴신이 사용되는 분석에 사용될 수 있다. 그 결과에 따라, PRO247을 진단 및(또는) 치료 용도로 사용할 수 있다.

프로테아제 활성을 보이는 본 발명의 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드는 시험관내 뿐만 아니라 치료 목적으로서 생체내에 사용될 수 있다. 당업계의 숙련가는 본 발명의 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343 폴리펩티드를 상기 용도로 사용하는 방법을 잘 알 것이다.

GLIP 및 CRISP에 상동성을 보이는 PRO328 폴리펩티드 및 그의 단편은 생체내 치료 목적뿐만 아니라 다양한 시험관내 용도로도 유용할 수 있다. 신규 GLIP 및 CRISP 유사 분자의 확인은 전사 조절에 관련되거나 사람 종양에서 과다발현되는 많은 사람 질환에 관련될 수 있다. 따라서, 신규 GLIP 및 CRISP 유사 분자의 확인은 이들 단백질이 다양한 사람 질환의 효능있는 치료제로서 작용할 수 있기 때문에 특히 중요하다. 또한, 상기 폴리펩티드는 생물공학 및 의학 연구 뿐만 아니라 다양한 산업적 용도에서 중요하게 사용될 수 있다. 그 결과, PRO328과 같은 신규 분자가 학술적 및 의료적 측면에서 특히 중요하다.

PRO335, PRO331 또는 PRO326는 상대적 활성을 조사하기 위해 LIG-1, ALS 및 데코린을 사용한 경쟁 분석에서 사용할 수 있다. 그 결과에 따라서, 상기 폴리펩티드를 사용할 수 있다. PRO335, PRO331 또는 PRO326은 또한 동일한 효과를 발생시키는지를 조사하기 위해 LIG-1이 사용되는 분석에 사용될 수 있다.

PRO332는 도 108 (서열 309)에 나타낸 아미노산 위치 625-628에 GAG 반복부 (GKEK)를 포함한다. 상기 반복부의 편차는 인체 질병에 관련될 수 있다. 따라서, PRO332는 유전자 요법, 예를 들어 맞는 GKEK 서열 모티브를 포함하는 유전자를 도입함으로써 상기 질병의 치료에 유용할 수 있다.

PRO334의 다른 용도는 피브릴린 또는 피불린에 대한 PRO334의 상대 활성을 조사하기 위해 피브릴린 또는 피불린이 사용되는 분석에 사용하는 것을 포함한다. 따라서, PRO332는 표피 성장 인자 반복부에 의해 부여되는 메카니즘을 필요로 하는 분석에 사용될 수 있다.

천연 PRO346 (서열 319)은 암배 항원 cgm6 전구체인 CGM6_HUMAN의 잔기 35 내지 1040과 아미노산 잔기 21 내지 343에서 27%의 상동성에 대응하는 230의 Blast 스코어를 갖는다. 이 상동성 영역은 몇개의 막횡단 잔기 (340-343) 외에 PRO346의 잔기 148 내지 339에서 면역글로불린 슈퍼패밀리 상동성을 포함하여 거의 모든 2개의 N말단 세포외 도메인 잔기를 포함한다. 발명의 배경에서 설명한 바와 같이 암배 항원 전구체는 종양 특이적 항원이고, 결장암의 잔단 및 치료를 위한 인식 마커 및 치료 표적이다. 종양 특이적 항원의 발현은 종종 신생 조직 질환의 진행에 관여한다. 천연 PRO346 (서열 319) 및 P_W06874 사람 암배 항원 CEA-d는 각각 2 내지 343 및 67 내지 342 사이에서 28%의 상동성 및 224의 Blast 스코어를 갖는다. 이러한 상동성은 개시 메티오닌을 제외한 전체 세포외 도메인 잔기 (잔기 2 내지 18) 및 몇개의 막횡단 잔기 (340-343)을 포함한다.

단백질 디술피드 이성질화효소 활성을 갖는 PRO268 폴리펩티드는 예를 들어 적정하게 폴딩된 단백질의 생산량을 증가시키기 위해 재조합 생산된 단백질에 적절한 디술피드 결합 형성을 촉진하기 위한 용도를 포함하여 단백질 디술피드 이성질화효소 활성이 바람직한 많은 용도에 유용할 것이다. 당업계의 숙련가는 상기 PRO268 폴리펩티드를 상기 용도로 사용하는 방법을 용이하게 알 것이다.

프롤릴 4-히드록실라제 알파 서브유닛 단백질의 활성에 곤련된 생물학적 활성을 갖는 본 발명의 PRO330 폴리펩티드는 생체내 및 시험관내 치료 목적 용도로 사용할 수 있다. 당업계의 숙련가는 상기 본 발명의 PRO330 폴리펩티드를 상기 용도로 사용하는 방법을 용이하게 알 것이다.

55. 항-PRO 폴리펩티드 항체

본 발명은 추가로 항-PRO 폴리펩티드 항체를 제공한다. 항체의 예는 폴리클로날, 모노클로날, 인간화, 이중특이적 및 이종접합(heteroconjugate) 항체를 포함한다.

A. 폴리클로날 항체

항-PRO 폴리펩티드 항체는 폴리클로날 항체를 포함할 수 있다. 폴리클로날 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 폴리클로날 항체는 예를 들어 면역화제 및 필요한 경우 보조제를 1회 이상 주사함으로써 포유동물에서 생성시킬 수 있다. 일반적으로, 면역화제 및(또는) 보조제는 피하 또는 복강내 주사에 의해 포유동물에 주사될 것이다. 면역화제는 PRO 폴리펩티드 또는 그의 융합 단편을 포함할 수 있다. 면역처리되는 포유동물에서 면역원성인 것을 공지된 단백질에 면역화제를 접합시키는 것이 유용할 수 있다. 상기 면역원성 단백질의 예로는 키홀 삿갓조개 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린 및 대두 트립신 억제제를 들 수 있다. 사용될 수 있는 보조제의 예는 프로인드 완전 보조제 및 MPL-TDM 보조제 (모노포스포릴 지질 A, 합성 트레할로스 디코리노미콜레이트)를 포함한다. 면역처리 방법은 당업계의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

B. 모노클로날 항체

항-PRO 폴리펩티드 항체는 별법으로 모노클로날 항체일 수 있다. 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975)]에 기재되 바와 같은 하이브리도마 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 생쥐, 햄스터 또는 다른 적절한 숙주 동물을 면역화제로 면역처리되어 면역화제에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 임파구를 생성시킨다. 별법으로, 임파구는 시험관 내에서 면역처리될 수 있다.

면역화제는 일반적으로 목적하는 PRO 폴리펩티드 또는 그의 융합 단백질을 포함한다. 일반적으로, 말초 혈액 임파구("PBL")는 인체 기원의 세포가 바람직한 경우 사용되거나, 비인간 포유동물 세포가 요구되는 경우에는 비장 세포 또는 임프절 세포가 사용된다. 이어서, 임파구는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 융합제를 사용하여 미엘로마 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성시킨다 [고딩 (Goding), Monoclonal Antibodies: Principle and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]. 미엘로마 세포주는 대체로 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소 및 인체 기원의 골수종 세포이다. 하이브리도마 세포는 바람직하게는 비융합된 미엘로마 세포의 성장 또는 생존을 억제시키는 1종 이상의 물질을 함유하는 적합한 배지 중에 접종하고 배양시킨다. 예를 들면, 모세포가 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT) 효소가 결핍된 경우, 하이브리도마용 배지는 전형적으로 하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘 (HAT 배지)을 포함할 것이며, 이들 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 억제시킨다.

바람직한 미엘로마 세포주는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 높은 수준의 안정한 생산을 지지하며, HAT 배지와 같은 배지에 감수성이 있는 것이다. 이들 중, 바람직한 미엘로마 세포주는 솔크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터 (Salk Institute Cell Distribution Center, 미국 캘리포니아주 샌디에고) 및 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 (American Type Culture Collection, 미국 매릴랜드주 록빌)으로부터 입수가능한 쥐 골수종 세포주이다. 사람 골수종 세포주 및 생쥐-사람 헤테로골수종 세포주가 또한 사람 모노클로날 항체의 생산에 대해 기술되었다 [코즈보르 (Kozbor), J. Immunol., 133: 3001 (1984); 및 브로듀어 (Brodeur) 등, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)].

하이브리도마 세포가 성장하는 배지를 항원에 대해 유도된 모노클로날 항체의 생산에 대해 분석하였다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성을 면역침강법에 의해, 또는 방사성면역분석법 (RIA) 또는 효소 결합 면역 흡수 분석법 (ELISA)과 같은 시험관내 결합 분석에 의해 측정하였다. 이러한 기술 및 분석은 당업계에 공지되어 있다. 모노클로날 항체의 결합 친화도는 예를 들어 Scatchard 분석 (Munson and Pollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980))에 의해 결정할 수 있다.

원하는 특이성, 친화도 및/(또는) 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 제한 희석 절차에 의해 클론을 서브클로닝시키고 표준 방법 [고딩, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]으로 배양시켰다. 이러한 목적에 적합한 배지는 예를 들면, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수종양으로서 생체내 배양시킬 수 있다.

서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는 예를 들면, 단백질 A-세파로스 (Sepharose), 히드록시아파티트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화도 크로마토그래피와 같은 통상의 면역글로불린 정제 절차에 의해 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 적합하게 분리시킨다.

또한, 모노클로날 항체는 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 것과 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조할 수도 있다. 모노클로날 항체를 코딩하는 DNA는 통상의 절차 (예를 들면, 쥐 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써)를 이용하여 쉽게 분리되고 서열결정된다. 하이브리도마 세포는 그러한 DNA의 바람직한 기원으로서 작용한다. 일단 분리되면, DNA는 발현 백터 내로 넣을 수 있고, 이어서, 그렇지 않으면 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 이. 콜리(E. coli) 세포, 원숭이 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 내로 형질감염시켜 재조합 숙주 세포에서 모노클로날 항체를 합성시킨다. DNA는 또한 예를 들어 상동성 쥐 서열 대신에 사람 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환함으로써 (미국 특허 제4,816,567호; 모리슨 (Morrison) 등의 상기 문헌), 또는 비면역글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전체 또는 일부를 면역글로불린 코딩 서열에 공유 결합시킴으로써 변형시킬 수 있다. 전형적으로 그러한 비면역글로불린 폴리펩티드는 항체의 불변 도메인에 대해 치환되거나, 항체의 한 항체-결합 부위의 가변 도메인에 대해 치환되어 항원에 특이성을 갖는 하나의 항체-결합 부위 및 상이한 항원에 특이성을 갖는 다른 항원-결합 부위를 포함하는 키메라 2가 항체를 생성시킨다.

항체는 1가 항체일 수 있다. 1가 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 한 방법은 면역글로불린 경쇄 및 변형 중쇄의 재조합 발현을 포함한다. 중쇄는 중쇄 가교결합을 방지하기 위해서 Fc 영역의 임의의 지점에서 일반적으로 말단이 절단된다. 별법으로, 관련 시스테인 잔기는 가교결합을 방지하기 위해서 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 결실된다.

또한, 시험관내 방법도 1가 항체의 제조에 적합하다. 항체의 단편, 특히 Fab 단편을 제조하기 위한 항체의 분해는 당업계에 통상적인 방법으로 수행될 수 있다.

C. 인간화 항체

본 발명의 항-PRO 폴리펩티드 항체는 추가로 인간화 항체 또는 인간 항체를 포함할 수 있다. 비사람(예를 들어 쥐) 항체의 인간화 형태는 키메라 면역글로불린, 비인간 면역글로불린으로부터 유래한 최소 서열을 포함하는 면역글로불린 사슬 또는 그의 단편 (예를 들어 Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 항체의 다른 항원 결합 서열)이다. 인간화 항체는 수용체의 상보성 결정 영역 (CDR)의 잔기를 목적 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 생쥐, 쥐 또는 토끼와 같은 비인간종 (공여 항체)의 CDR의 잔기로 치환시킨 사람 면역글로불린 (수용 항체)를 포함한다. 몇몇 경우에, 사람 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 대응하는 비인간 잔기로 치환된다. 또한, 인간화 항체는 수용 항체 또는 도입되는 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수도 있다. 인간화 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역이 비인간 면역글로불린에 대응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 사람 면역글로불린 컨센서스 서열의 영역인 하나 이상, 일반적으로 둘 이상의 가변

도메인을 실질적으로 포함할 것이다. 또한, 인간화 항체는 면역글로불린 불변 영역 (Fc), 일반적으로 사람 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다 [존스 (Jones) 등, Nature, 321: 522-525 (1986); 리치만 (Riechmann) 등, Nature, 332: 323-327 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)].

비인간 항체의 인간화 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 인간화 항체는 비인체 기원으로부터의 그에 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비사람 아미노산 잔기는 종종 "임포트(import)" 잔기로 부르며, 전형적으로 "임포트" 가변 도메인으로부터 취한다. 인간화는 사람 항체의 상응하는 서열 대신 설치류 CDRs 또는 CDR 서열로 치환함으로써 본질적으로 윈터 (Winter) 등의 방법 [존스 (Jones) 등, Nature, 321: 522-525 (1986); 리치만 (Riechmann) 등, Nature, 332: 323-327 (1988); 베르호옌 (Verhoeyen) 등, Science, 239: 1534-1536 (1988)]에 따라 수행할 수 있다. 따라서, 그러한 "인간화" 항체는 실질적으로 보다 적은 무손상 사람 가변 도메인이 비사람 종으로부터 상응하는 서열에 의해 치환된 키메라 항체 (미국 특허 제4,816,567호)이다. 실제, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기를 설치류 항체에서 유사한 부위로부터의 잔기로 치환시킨 사람 항체이다.

사람 항체는 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하여 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수도 있다 [후겐붐 (Hoogenboom) 등, J. Mol. Biol., 227: 381 (1991); 막스 등, J. Mol. Bio., 222: 581-597 (1991)]. 코울 등 및 보에르너 등의 기술도 사람 모노클로날 항체의 제조에 사용할 수 있다 (Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985) and Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)].

D. 이중특이적 항체

이중특이적 항체는 2개 이상의 상이한 항원에 대해 결합 특이성을 갖는 모노클로날, 바람직하게는 사람 또는 인간화 항체이다. 이 경우에, 결합 특이성 중의 하나는 PRO 폴리펩티드에 대한 것이고, 다른 하나는 다른 항원, 바람직하게는 세포 표면 단백질 또는 수용체 또는 수용체 서브유닛에 대한 것이다.

이중특이적 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이중 특이적 항체의 재조합 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄/경쇄-중쇄 쌍의 동시발현에 기초하며, 여기에서, 2개의 사슬은 상이한 특이성을 갖는다 [밀스타인 (Millstein) 등, Nature, 305: 537-539 (1983)]. 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분배로 인해, 이들 하이브리도마 (쿠아드로마)는 10개의 상이한 항체 분자의 가능한 혼합물을 생산하며, 이중 하나만이 정확한 이중특이적 구조를 갖는다. 정확한 분자의 정제는 친화도 크로마토그래피 단계로 수행된다. 유사한 절차가 국제 특허 공개 제WO 93/08829호 및 문헌[트라우네커(Traunecker) 등, EMBO J., 10: 3655-3659 (1991)]에 기재되어 있다.

원하는 결합 특이성(항체-항원 결합 부위)을 갖는 항체의 가변 도메인을 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합시킨다. 융합은 바람직하게는 힌지, CH2의 적어도 일부 및 CH3 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 사용한다. 경쇄 결합을 위해 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (CH1)이 융합물의 적어도 하나에 존재하는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합물, 및 원하는 경우 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 DNA를 별개의 발현 벡터에 삽입하고, 적당한 숙주 유기체로 동시형질감염시킨다. 이중특이적 항체를 생산하기 위한 보다 상세한 내용은 예를 들면, 문헌[수레쉬 (Suresh) 등, Methods in Enzymmology, 121: 210(1986)] 참조.

E. 이종접합 항체

이종접합 항체도 본 발명의 범위에 포함된다. 이종접합 항체는 2개의 공유결합된 항체로 구성된다. 이러한 항체는 예를 들어 면역계 세포를 원하지 않는 세포에 표적화시키기 위해 (미국 특허 제4,676,980호), 및 HIV 감염의 치료를 위해 (국제 특허 공개 제WO 91/00360호, 동 제WO 92/200373호, 및 유럽특허 제EP03089호) 제안되었다. 이종접합 항체는 가교결합제를 사용하는 방법을 포함하여 합성 단백질 화학에 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 면역독소는 디술피드 교환 반응 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써 제조할 수 있다. 상기 목적에 적합한 시약은 이미노티올레이트 및 메틸-4-메르캅토부티르이미데이트 및 미국 특허 제4,676,980호에 개시된 것을 포함한다.

56. 항-PRO 폴리펩티드 항체의 용도

본 발명의 항-PRO 폴리펩티드 항체는 다양한 유용성을 갖는다. 예를 들어, 항-PRO 폴리펩티드 항체는 PRO 폴리펩티드에 대한 진단 분석, 예를 들어 특정 세포, 조직 또는 혈청에서의 그의 발현의 검출에 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 다양한 방법, 예를 들어 이종상 또는 동종상에서 수행되는 경쟁 결합 분석, 직접 또는 간접 샌드위치 분석 및 면역침전 분석 [Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987) pp. 147-158]을 사용할 수 있다. 진단 분석에 사용되는 항체는 검출가능한 잔기로 표지될 수 있다. 검출가능한 잔기는 직간접적으로 검출가능한 시그날을 생성시킬 수 있어야 한다. 예를 들어, 검출가능한 잔기는 방사성 동위 원소, 예를 들어 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S 또는 ^{125}I, 형광 또는 화학발광 화합물, 예를 들어 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린, 또는 효소, 예를 들어 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 양고추냉이 퍼옥시다제일 수 있다. 문헌 [Hunter et al, Nature, 144:945(1962); David et al., Biochemistry, 13:1014 (1974); Pain et al., J. Immunol. Meth., 40:219 (1981); 및 Nygren, J. Histochem. and Cytochem., 30:407 (1982)]에 기재된 방법을 포함하여 항체를 검출가능한 잔기에 결합시키기 위한 당업계에 공지된 방법을 사용할 수 있다.

또한, 항-PRO 폴리펩티드 항체는 재조합 세포 배양액 또는 천연 공급원으로부터 PRO 폴리펩티드의 친화도 정제에 유용하다. 이 과정에서, PRO 폴리펩티드에 대한 항체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 세파덱스 수지 또는 여과지에 적합한 지지체에 고정된다. 고정된 항체는 정제될 PRO 폴리펩티드를 함유하는 시료와 접촉된 후, 고정된 항체에 결합한 PRO 폴리펩티드를 제외하고 시료 내의 모든 물질을 실질적으로 제거하기 위해 적합한 용매로 세척한다. 최종적으로, 지지체는 다른 적합한 용매로 세척하여 PRO 폴리펩티드를 항체로부터 방출시킨다.

PRO211 및 PRO217에 있어서, 치료 증상은 위장 점막의 보존 및 유지 및 급성 및 만성 점막 병변의 회복에 관련된 질환(예를 들어 장염, 졸링거-엘리슨 증후군, 위궤양 및 선천성 미융모 위축증), 비정상적 각질세포 분화에 관련된 피부 질환(예를 들어 건선, 폐 편평세포암, 외음부 표피암 및 신경교종을 포함한다.

항-PRO187 폴리펩티드 항체의 경우, FGF-8은 사지 형성 동안 나타나는 패터닝을 포함하여 세포 분화 및 배발생에 관여한다. FGF-8 및 본 발명의 PRO187 분자는 따라서 세포 성장 및 발생에 대해 잠재적인 효과를 가질 가능성이 있다. 따라서, 세포 성장 및 분화에 관련된 질병은 FGF-8에 유사한 기능을 기초로 한 적합한 치료 표적이다. 그 예는 파킨슨병, 알쯔하이머병, ALS, 신경장해를 포함하여 신경 세포의 성장 또는 생존에 관련된 질병이다. 추가로, 비조절된 세포 성장에 관련된 질병, 예를 들어 암도 치료 표적으로 예상된다.

천연 PRO533은 잔기 1-22가 시그날 서열인 216개의 아미노산으로 이루어진 폴리펩티드이다. 3 내지 216 잔기는 섬유아세포 성장 인자 (FGF)와 53%의 아미노산 서열 동일성 및 509의 Blast 스코어를 보인다. 뉴클레오티드 수준에서, 전장 DNA49435-1219를 단리하기 위해 그로부터 PCR 올리고뉴클레오티드가 생성된 EST인 DNA47412는 11p15에 맵핑되는 것으로 관찰되었다. 11p15 로커에 대한 서열 상동성은 PRO533이 어셔 (Usher) 증후군 또는 원형 위축증의 치료에 유용성을 가질 수 있다.

상기한 바와 같이, 섬유아세포 성장 인자는 유사분열촉진 및 비유사분열촉진 방식으로 세포에 대해 작용할 수 있다. 이들 인자는 과립막 세포, 부신피질 세포, 크론드로사이트, 근모세포, 각막 및 혈관 내피 세포 (소 또는 사람), 혈관 평활근 세포, 수정체, 망막 및 전립선 상피 세포, 희돌기교세포, 성상세포, 크론도사이트, 근모세포 및 골아세포를 포함하여 다양한 정상 이배체 중배엽 유래 및 신경릉 유래 세포에 대한 유사분열 촉진인자이다.

섬유아세포 성장 인자의 비유사분열촉진 작용은 상처 부위로의 세포 이동의 촉진 (화학주성), 신규 혈관 형성의 개시 (혈관형성), 신경 재생 및 생존의 조절 (신경영양성), 내분비 기능의 조절, 및 특이적 세포 단백질 발현, 세포외 기질 생성 및 세포 생존의 자극 또는 억제를 포함한다 (Baird, A. & Bohlen, P., Handbook of Exp. Pharmacol. 9591):369-418(1990)). 이러한 특성은 상처 치료, 신경 회복, 부행 혈관 형성 등을 촉진하기 위한 치료법에 섬유아세포 성장 인자를 사용하기 위한 기초를 제공한다. 예를 들어, 섬유아세포 성장 인자는 심장 질병 및 수술에서의 심근 손상을 최소화한다고 제시되었다 (미국 특허 제4,378,437호). 이들 인자에 대한 항체는 상기 효과를 조절하기 위해 생성될 수 있다.

PRO214에 대한 치료 증상은 위장 점막의 보존 및 유지 및 급성 및 만성 점막 병변의 회복에 관련된 질환(예를 들어 장염, 졸링거-엘리슨 증후군, 위궤양 및 선천성 미융모 위축증), 비정상적 각질세포 분화에 관련된 피부 질환(예를 들어 건선, 폐 편평세포암, 외음부 표피암 및 신경교종을 포함한다.

항-PRO317 항체는 이들이 혈관형성 억제성인 경우에는 항종양 증상에서 또는 이들이 혈관형성원성인 경우에는 관상동맥 허혈 증상에 유용하다.

천연 PRO301 (서열 119)가 도 44의 잔기 24 내지 282에서 A33 항원 전구체인 A33_HUMAN과 30% 상동성 및 246의 BLAST 스코어를 갖는다. 발명의 배경에서 설명한 바와 같이, A33 항원 전구체는 종양 특이적 항원이고, 결장암의 진단 및 치료를 위한 인식 마커 및 치료 표적이다. 종양 특이적 항원의 발현은 종종 신생 조직 질환의 진행에 관련된다. 천연 PRO301 (서열 119) 및 A33_HUMAN은 또한 A33_HUMAN과 도 44의 잔기 21 내지 282에서 30%의 상동성 및 245의 Blast 스코어를 보이고, 여기서 변이는 비교 서열에 공간이 얼마나 삽입되었는지에 따라 변이가 결정된다. 천연 PRO301 (서열 119)는 또한 사람 콕새키 및 아데노바이러스 수용체 단백질인 HS46KDA_1과 도 44의 잔기 60 내지 255에서 30%의 상동성 및 165의 Blast 스코어를 갖는다. 또한, PRO301의 상기 영역은 HSU90716_1과 유사한 Blast 스코어 및 상동성을 보인다. 상기 단백질의 발현은 대체로 바이러스 감염에 관련되고 따라서 상기 감염 억제용 치료제를 개발할 수 있다. 따라서, 상기 확인된 항원 및 수용체에 대한 항체는 진단 및 치료 기술로서 효능을 갖는다.

본 발명의 PRO234 폴리펩티드의 치료 용도는 백혈구 회귀 또는 염증 반응 동안의 백혈구와 내피세포 사이의 상호작용과 관련된 치료를 포함한다. 그 예에는 천식, 류마티스성 관절염, 건선 및 다발성 동맥경화증이 포함된다.

암관련 또는 암 특이적 항원은 상기 종양 항원에 특이적인 종양 또는 암 특이적 모노클로날 항체(mAb)를 생성시킬 수 있다. 정상세포와 암세포를 구별할 수 있는 상기 mAb는 질병의 진단, 예후 및 치료에 유용하다.

종양 항원에 특이적인 종양 또는 암 특이적 모노클로날 항체(mAb): 정상세포와 암세포를 구별할 수 있는 상기 mAb는 질병의 진단, 예후 및 치료에 유용하다.특정 항원은 결장직장암 및 유방암과 관련된 것을 공지되었다. 결장암은 흔한 질병이기 때문에, 조기 진단 및 치료는 중요한 의학적 목표이다. 암의 진단 및 치료는 형광성, 핵자기 또는 방사성 태그를 갖는 암에 특이적인 모노클로날 항체 (mAb)를 사용하여 실시할 수 있다. 방사성 유전자, 독소 및(또는) 약물 태그가 부가된 mAb를 최소 환자 처방으로서 세포내 치료를 위해 사용할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 한 것으로 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하지 않는다.

본원에서 언급된 모든 특허 및 참고 문헌은 그 전체가 참고로 포함되었다.

실시예

실시예에서 언급한 시판 시약들은 달리 지시하지 않는 한 제조업자의 지시에 따라 사용하였다. 하기 실시예와 명세서 전반에서 ATCC 기탁 번호로 확인되는 세포들의 입수원은 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection, 메릴랜드주 록빌)이다.

실시예 1: 신규 폴리펩티드 및 그를 코딩하는 cDNA를 확인하기 위한 세포외 도메인 상동성 스크리닝

스위스-프롯(Swiss-Prot) 공용 데이타베이스로부터 약 950개의 공지된 분비형 단백질로부터의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (존재하는 경우 분비 신호 서열 포함)을 사용하여 EST 데이타베이스를 조사하였다. EST 데이타베이스는 공용 데이타베이스 (예를 들면, 데이호프(Dayhoff), 젠뱅크(GenBank))와 독점 데이타베이스 (예를 들면, LIFESEQ™ (인사이트 파마슈티칼스(Incyte Pharmaceuticals, 캘리포니아주 팔로 알토))를 포함한다. 조사는 EST 서열의 6개 프레임 번역에 대한 ECD 단백질 서열의 비교로서 컴퓨터 프로그램 BLAST 또는 BLAST2 [앨츠슐(Altschul) 및 기쉬(Gish), Methods in Enzymology 266: 460-80 (1996); http://blast.wustl/ edu/blast/README.html]를 이용하여 수행하였다. 공지된 단백질을 코딩하지 않는 70 (또는 몇몇 경우 90) 이상의 블라스트(Blast) 스코어를 갖는 비교물을 클러스터시키고, 프로그램 "phrap" (필 그린(Phil Green), University of Washington (워싱턴주 시애틀); http://bozeman.mbt.washington.edu/phrap.docs/phrap.html)를 사용하여 컨센서스 DNA 서열로 조립하였다.

본 세포외 도메인 상동성 스크린을 이용하여, 컨센서스 DNA 서열을 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였다. 또한, 수득한 컨센서스 DNA 서열을 종종 (항상은 아니지만) 가능한 한 상기 논의한 EST 서열원을 사용하여 컨센서스 서열을 신장시키기 위해 BLAST와 phrap의 반복 사이클을 이용하여 신장시켰다.

이어서, 상기한 바와 같이 수득한 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여, PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하기 위해 사용하고 PRO 폴리펩티드에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다. 전방향(.f) 및 역방향(.r) PCR 프라이머는 일반적으로 20 내지 30개 뉴클레오티드 범위이고, 종종 약 100 내지 1000 bp 길이의 PCR 산물을 제공하기 위해 고안된다. 프로브(.p) 서열은 대개 40 내지 55 bp 길이이다. 몇몇 경우, 컨센서스 서열이 약 1 내지 1.5 kbp보다 큰 경우 추가의 올리고뉴클레오티드가 합성된다. 전장 클론을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 아우수벨(Ausubel) 등[Current Protocols in Molecular Biology]에 따라 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 프라이머 쌍들 중 하나를 이용하는 관심있는 유전자를 코딩하는 클론을 단리시켰다.

cDNA 클론을 단리시키기 위한 cDNA 라이브러리는 인비트로겐(Invitrogen, 캘리포니아주 샌디에고)으로부터의 시약들과 같은 시판 시약을 사용하여 표준 방법으로 제작하였다. cDNA를 NotI 부위를 갖는 올리고 dT로 프라이밍시키고, 블런트 (blunt)를 사용하여 SalI 반분해된 어뎁터(adaptor)에 연결시키고, NotI로 절단하고, 겔 전기영동에 의해 적절하게 크기 분류하고, 적당한 클로닝 벡터 (예를 들면, pRKB 또는 pRKD; pRK5B는 SfiI 부위를 포함하지 않는 pRK5D의 전구체임; 문헌[홀름스(Holmes) 등, Science, 253: 1278-1280 (1991)] 참조) 내로 특이 XhoI 및 NotI 부위에서 규정 방향으로 클로닝시켰다.

실시예 2: PRO211 및 PRO217을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 조립하고, 각각 DNA28730 및 DNA28760으로 지정하였다. 이들 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여, PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하기 위해 사용하고 PRO211 및 PRO217 폴리펩티드에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위해 프로브로서 사용하였다. DNA32292-1131 및 DNA33094-1131을 단리시키기 위해 사용된 라이브러리는 태아 폐 라이브러리였다.

cDNA 클론들을 전체를 서열분석하였다. PRO211 (DNA32292-1131; UNQ185)과 PRO217 (UNQ191; DNA33094-1131)의 전체 뉴클레오티드 서열을 각각 도 1 (서열 1)과 도 3 (서열 3)에 도시하였다. 예측된 폴리펩티드는 각각 353 및 379개 아미노산 길이이고, 각각의 분자량은 약 38,190 및 41,520 달톤이다.

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열은 다음과 같다:

28730.p (OLI 516) (서열 5)

5'-AGGGAGCACGGACAGTGTGCAGATGTGGACGAGTGCTCACTAGCA-3'

28730.f (OLI 517) (서열 6)

5'-AGAGTGTATCTCTGGCTACGC-3'

28730.r (OLI 518) (서열 7)

5'-TAAGTCCGGCACATTACAGGTC-3'

28760.p (OLI 617) (서열 8)

5'-CCCACGATGTATGAATGGTGGACTTTGTGTGACTCCTGGTTTCTGCATC-3'

28760.f (OLI 618) (서열 9)

5'-AAAGACGCATCTGCGAGTGTCC-3'

28760.r (OLI 619) (서열 10)

5'-TGCTGATTTCACACTGCTCTCCC-3'

실시예 3: 사람 PRO230을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 DNA30857로 지정하였다. 컨센서스 조립에서 제넨테크(Genentech)에 독점권이 있는 EST를 사용하였다. EST는 DNA20088로 지정되었고 도 7에 도시한 바와 같은 서열 (서열 13)을 갖는다.

DNA30857 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고 PRO233에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머 (전방향 및 역방향)를 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TTCGAGGCCTCTGAGAAGTGGCCC-3' (서열 14)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGCGGTATCTCTCTGGCCTCCC-3' (서열 15)

부가적으로, 컨센서스 DNA30857 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-TTCTCCACAGCAGCTGTGGCATCCGATCGTGTCTCAATCCATTCTCTGGG-3' (서열 16)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PRT 프라이머 쌍들 중 하나를 이용하여 PRO230 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO230에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ204 (DNA33223-1136)로 지정함] 및 PRO230에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ204 (DNA33223-1136)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 5 (서열 11)에 도시하였다. 클론 UNQ204 (DNA33223-1136)는 뉴클레오티드 위치 100-103에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1501-1503의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 5; 서열 11). 예측된 폴리펩티드 전구체는 467개 아미노산 길이이다 (도 6).

실시예 4: 사람 PRO232를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 DNA30935로 지정하였다. DNA30935 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고 PRO232에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머 (전방향 및 역방향)를 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TGCTGTGCTACTCCTGCAAAGCCC-3' (서열 19)

역방향 PCR 프라이머 5'-TGCACAAGTCGGTGTCACAGCACG-3' (서열 20)

부가적으로, 컨센서스 DNA30935 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-AGCAACGAGGACTGCCTGCAGGTGGAGAACTGCACCCAGCTGGG-3' (서열 21)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO232 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO232에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ206 (DNA34435-1140)으로 지정함] 및 PRO232에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ206 (DNA34435-1140)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 8 (서열 17)에 도시하였다. 클론 UNQ206 (DNA34435-1140)은 뉴클레오티드 위치 17-19에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 359-361의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 8; 서열 17). 예측된 폴리펩티드 전구체는 114개 아미노산 길이이다 (도 9). 클론 UNQ206 (DNA34435-1140)은 1997년 9월 16일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209250으로 지정되었다.

전장 PRO232의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 멧닭(Gallus gallus)으로부터의 간(幹)세포 표면 항원과 35% 서열 동일성을 갖는 것을 제시한다.

실시예 5: PRO187을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

독점권이 있는 발현형 서열 태그(tag) (EST) DNA 데이타베이스 (LIFESEQ™, 인사이트 파마슈티칼스 (캘리포니아주 팔로 알토)를 조사하였고, 안드로겐 유도 성장 인자로서 또한 알려져 있는 섬유아세포 성장 인자(FGF-8)와 상동성을 보여주는 EST (#843193)를 확인하였다. 인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고)으로부터의 시약 및 프로토콜 (Fast Track 2)을 사용하여 사람 태아 폐 조직으로부터 mRNA를 단리하였다. cDNA 클론을 단리시키기 위해 사용된 cDNA 라이브러리는 시판 시약들 (예를 들면, 인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고), 라이프 테크놀로지스 (Life Technologies (메릴랜드주 개터스버그))을 사용하여 표준 방법으로 제작하였다. cDNA를 NotI 부위를 갖는 올리고 dT로 프라이밍시키고, 블런트를 사용하여 SalI 반분해된 어뎁터에 연결시키고, NotI로 절단하고, 겔 전기영동에 의해 적절하게 크기 분류하고, 라이프 테크놀로지스 (메릴랜드주 개터스버그)로부터의 시약 및 프로토콜 (Super Script Plasmid System)을 사용하여 클로닝 벡터 pRK5D 내로 규정 방향으로 클로닝시켰다. 이중쇄 cDNA를 1000 bp보다 크도록 크기 분류하고, SalI/NotI 연결된 cDNA를 XhoI/NotI 절단된 벡터 내로 클로닝시켰다. pRK5D는 XhoI/NotI cDNA 클로닝 부위에 앞선 SfiI 제한 효소 부위가 뒤에 오는 sp6 전사 개시 부위를 갖는 클로닝 벡터이다.

각종 조직 기원으로부터 몇몇 라이브러리를 다음 올리고뉴클레오티드 프로브들을 사용하는 PCR 증폭에 의해 스크리닝시켰다:

IN843193.f (OLI 315) (서열 24)

5'-CAGTACGTGAGGGACCAGGGCGCCATGA-3'

IN843193.r (OLI 317) (서열 25)

5'-CCGGTGACCTGCACGTGCTTGCCA-3'

이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 상기 올리고뉴클레오티드들 및 하기 올리고뉴클레오티드 프로브 중 하나를 이용하여 PRO187 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다:

IN843193.p (OLI 316) (서열 26)

5'-GCGGATCTGCCGCCTGCTCANCTGGTCGGTCATGGCGCCCT-3'

cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. PRO187 (DNA27864-1155)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 10 (서열 22)에 도시하였다. 클론 DNA27864-1155는 뉴클레오티드 위치 1에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 갖는다 (도 10; 서열 22). 예측된 폴리펩티드 전구체는 205개 아미노산 길이이다. 클론 DNA27864-1155는 ATCC에 기탁되었고 (지정: DNA27864-1155), ATCC 기탁 번호 ATCC 209375로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석 (ALIGN 컴퓨터 프로그램 이용)에 기준하여, PRO187 폴리펩티드는 사람 섬유아세포 성장 인자-8 (안드로겐 유도 성장 인자)에 74% 아미노산 서열 상동성 (Blast 스코어 310)을 보인다.

실시예 6: PRO265를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA33679로 지정하였다. DNA33679 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO265에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (2개의 전방향 및 하나의 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 A: 5'-CGGTCTACCTGTATGGCAACC-3' (서열 29)

전방향 PCR 프라이머 B: 5'-GCAGGACAACCAGATAAACCAC-3' (서열 30)

역방향 PCR 프라이머 5'-ACGCAGATTTGAGAAGGCTGTC-3' (서열 31)

부가적으로, 컨센서스 DNA33679 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-TTCACGGGCTGCTCTTGCCCAGCTCTTGAAGCTTGAAGAGCTGCAC-3' (서열 32)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO265 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 라이브러리로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO265에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ232 (DNA36350-1158)로 지정함] (서열 27) 및 PRO265에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ232 (DNA36350-1158)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 12 (서열 27)에 도시하였다. 클론 UNQ232 (DNA36350-1158)는 뉴클레오티드 위치 352-354에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 위치 2332-2334의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 12). 예측된 폴리펩티드 전구체는 660개 아미노산 길이이다 (도 13). 클론 UNQ232 (DNA36350-1158)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209378로 지정되었다.

전장 PRO265 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 피브로모듈린 및 피르보모듈린 전구체와 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO265가 특히 피브로모듈린에 관련된 루이신 풍부 반복 패밀리의 신규한 구성원일 수 있음을 나타낸다.

실시예 7: 사람 PRO219를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28729로 지정하였다. DNA28729 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO219에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GTGACCCTGGTTGTGAATACTCC-3' (서열 35)

역방향 PCR 프라이머 5'-ACAGCCATGGTCTATAGCTTGG-3' (서열 36)

부가적으로, 컨센서스 DNA28729 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GCCTGTCAGTGTCCTGAGGGACACGTGCTCCGCAGCGATGGGAAG-3' (서열 37)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO219 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO219에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ193 (DNA32290-1164)로 지정함] (서열 33) 및 PRO219에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ193 (DNA32290-1164)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 14A 및 14B (서열 33)에 도시하였다. 클론 UNQ193 (DNA32290-1164)은 뉴클레오티드 위치 204-206에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2949-2951의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 14A 및 14B). 예측된 폴리펩티드 전구체는 915개 아미노산 길이이다 (도 15). 클론 UNQ193 (DNA32290-1164)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209384로 지정되었다.

전장 PRO219 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 생쥐 및 사람 마트릴린-2 전구체 폴리펩티드와 상당한 상동성을 갖는 것을 제시한다.

실시예 8: 사람 PRO246을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30955로 지정하였다. DNA30955 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO246에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-AGGGTCTCCAGGAGAAAGACTC-3' (서열 40)

역방향 PCR 프라이머 5'-ATTGTGGGCCTTGCAGACATAGAC-3' (서열 41)

부가적으로, 컨센서스 DNA30955 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGCCACAGCATCAAAACCTTAGAACTCAATGTACTGGTTCCTCCAGCTCC-3' (서열 42)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO246 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO246에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ220 (DNA35639-1172)로 지정함] (서열 38) 및 PRO246에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ220 (DNA35639-1172)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 16 (서열 38)에 도시하였다. 클론 UNQ220 (DNA35639-1172)은 뉴클레오티드 위치 126-128에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1296-1298의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 16). 예측된 폴리펩티드 전구체는 390개 아미노산 길이이다 (도 17). 클론 UNQ220 (DNA35639-1172)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209396으로 지정되었다.

전장 PRO246 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 사람 세포 표면 단백질 HCAR과 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO246이 신규한 세포 표면 바이러스 수용체일 수 있음을 나타낸다.

실시예 9: 사람 PRO228을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28758로 지정하였다. 컨센서스 조립에서 제넨테크에 독점권이 있는 EST를 사용하였다. 이 EST는 도 20 (서열 50)에 도시하였고, 본원에서 DNA21951로 지정하였다.

DNA28758 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO228에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GGTAATGAGCTCCATTACAG-3' (서열 51)

전방향 PCR 프라이머 5'-GGAGTAGAAAGCGCATGG-3' (서열 52)

전방향 PCR 프라이머 5'-CACCTGATACCATGAATGGCAG-3' (서열 53)

역방향 PCR 프라이머 5'-CGAGCTCGAATTAATTCG-3' (서열 54)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGATCTCCTGAGCTCAGG-3' (서열 55)

역방향 PCR 프라이머 5'-CCTAGTTGAGTGATCCTTGTAAG-3' (서열 56)

부가적으로, 컨센서스 DNA28758 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-ATGAGACCCACACCTCATGCCGCTGTAATCACCTGACACATTTTGCAATT-3' (서열 57)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO228 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO228에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ202 (DNA33092-1202)로 지정함] (서열 48) 및 PRO228에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ202 (DNA33092-1202)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 18 (서열 48)에 도시하였다. 클론 UNQ202 (DNA33092-1202)는 서열 48의 뉴클레오티드 위치 24-26에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 서열 48의 뉴클레오티드 위치 2093 이후의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 예측된 폴리펩티드 전구체는 690개 아미노산 길이이다 (도 19). 클론 UNQ202 (DNA33092-1202)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209420으로 지정되었다.

전장 PRO228 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 시크리틴 관련 단백질 CD97 및 EMR1 뿐만 아니라 시크리틴 구성원인 라트로필린과 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO228이 시크리틴 관련 단백질의 신규한 구성원일 수 있음을 나타낸다.

실시예 10: 사람 PRO533을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

EST 서열 기탁 번호 AF007268 (쥐 섬유아세포 성장 인자 (FGF-15))을 사용하여 각종 공용 EST 데이타베이스 (예를 들면, 젠뱅크, 데이호프 등)를 조사하였다. 조사는 EST 서열의 6개 프레임 번역에 대한 ECD 단백질 서열의 비교물로서 컴퓨터 프로그램 BLAST 또는 BLAST2 [앨츠슐 등, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996); http://blast.wustl/edu/blast/README.html]를 이용하여 수행하였다. 조사 결과는 젠뱅크 EST AA220994와 일치하였고, 이는 스트라타젠 NT2 뉴런 전구체 937230으로서 확인되었다.

젠뱅크 EST AA220994 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다. 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들은 20 내지 30개 뉴클레오티드 (대개 약 24개) 범위일 수 있고, 100 내지 1000 bp 길이의 PCR 산물을 제공하기 위해 고안되었다. 프로브 서열은 대개 40 내지 55 bp (대개 약 50) 길이이다. 전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 아우수벨 등[Current Protocols in Molecular Biology]에 따라 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하는 관심있는 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하는 PRO533 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 망막으로부터 단리하였다. cDNA 클론을 단리하기 위해 사용된 cDNA 라이브러리는 시판 시약 (예를 들면, 인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고); 클론테크(Clontech) 등)을 사용하여 표준 방법으로 제작하였다. cDNA를 NotI 부위를 갖는 올리고 dT로 프라이밍시키고, 블런트를 사용하여 SalI 반분해된 어뎁터에 연결시키고, NotI로 절단하고, 겔 전기영동에 의해 적절하게 크기 분류하고, 적당한 클로닝 벡터 (예를 들면, pRKB 또는 pRKD; pRK5B는 SfiI 부위를 포함하지 않는 pRK5D의 전구체임; 문헌[홀름스 등, Science, 253: 1278-1280 (1991)] 참조) 내로 특이 XhoI 및 NotI 부위에서 규정 방향으로 클로닝시켰다.

cDNA를 전체를 서열분석하였다. PRO533의 전장 뉴클레오티드 서열을 도 21 (서열 58)에 도시하였다. 클론 DNA49435-1219는 뉴클레오티드 위치 459-461에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 21; 서열 58). 예측된 폴리펩티드 전구체는 216개 아미노산 길이이다. 클론 DNA47412-1219는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209480으로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST-2 및 FastA 서열 배열 분석을 기준으로, PRO533은 섬유아세포 성장 인자와 아미노산 서열 동일성 (53%)을 보인다.

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열은 다음과 같다:

FGF15.전방향: 5'-ATCCGCCCAGATGGCTACAATGTGTA-3' (서열 60)

FGF15.프로브: 5'-GCCTCCCGGTCTCCCTGAGCAGTGCCAAACAGCGGCAGTGTA-3' (서열 61)

FGF15.역방향: 5'-CCAGTCCGGTGACAAGCCCAAA-3' (서열 62)

실시예 11: 사람 PRO245를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30954로 지정하였다.

DNA30954 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO245에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-ATCGTTGTGAAGTTAGTGCCCC-3' (서열 65)

역방향 PCR 프라이머 5'-ACCTGCGATATCCAACAGAATTG-3' (서열 66)

부가적으로, 컨센서스 DNA30954 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGAAGAGGATACAGTCACTCTGGAAGTATTAGTGGCTCCAGCAGTTCC-3' (서열 67)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO245 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO245에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ219 (DNA35638-1141)로 지정함] 및 PRO245에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ219 (DNA35638-1141)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 23 (서열 63)에 도시하였다. 클론 UNQ219 (DNA35638-1141)은 뉴클레오티드 위치 89-91에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1025-1027의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 23; 서열 63). 예측된 폴리펩티드 전구체는 312개 아미노산 길이이다 (도 24). 클론 UNQ219 (DNA35638-1141)은 1997년 9월 16일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209265로 지정되었다.

전장 PRO245의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 사람 c-myb 단백질과 60% 아미노산 동일성을 갖고, 따라서, 막투과 단백질 수용체 티로신 키나제 패밀리의 신규한 구성원일 수 있음을 제시한다.

실시예 12: 사람 PRO220, PRO221 및 PRO227을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

(a) PRO220

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28749로 지정하였다. DNA28749 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO220에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TCACCTGGAGCCTTTATTGGCC-3' (서열 74)

역방향 PCR 프라이머 5'-ATACCAGCTATAACCAGGCTGCG-3' (서열 75)

부가적으로, 컨센서스 DNA28749 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CAACAGTAAGTGGTTTGATGCTCTTCCAAATCTAGAGATTCTGATGATTGGG-3' (서열 76)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO220 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO220에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ194 (DNA32298-1132)로 지정함] 및 PRO220에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ194 (DNA32298-1132)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 25 (서열 68)에 도시하였다. 클론 UNQ194 (DNA32298-1132)는 뉴클레오티드 위치 480-482에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2604-2606의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 25). 예측된 폴리펩티드 전구체는 708개 아미노산 길이이다 (도 26). 클론 UNQ194 (DNA32298-1132)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209257로 지정되었다.

전장 PRO220의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 루이신 풍부 반복 단백질과 뉴런 루이신 풍부 반복 단백질 1을 포함한 루이신 풍부 반복 단백질 슈퍼패밀리의 구성원과 상동성을 갖는 것을 보여준다.

(b) PRO221

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28756으로 지정하였다. DNA28756 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO221에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CCATGTGTCTCCTCCTACAAAG-3' (서열 77)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGGAATAGATGTGATCTGATTGG-3' (서열 78)

부가적으로, 컨센서스 DNA28756 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CACCTGTAGCAATGCAAATCTCAAGGAAATACCTAGAGATCTTCCTCCTG-3' (서열 79)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO221 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO221에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ195 (DNA33089-1132)로 지정함] 및 PRO221에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ195 (DNA33089-1132)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 27 (서열 70)에 도시하였다. 클론 UNQ195 (DNA33089-1132)는 뉴클레오티드 위치 179-181에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 956-958의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 27). 예측된 폴리펩티드 전구체는 259개 아미노산 길이이다 (도 28). PRO221은 아미노산 206-225에서 막통과 부위를 갖는 것으로 생각된다. 클론 UNQ195 (DNA33089-1132)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209262로 지정되었다.

전장 PRO221의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 SLIT 단백질을 포함한 루이신 풍부 반복 단백질 슈퍼패밀리의 구성원과 상동성을 갖는 것을 보여준다.

(c) PRO227

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28740으로 지정하였다. DNA28740 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO227에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-AGCAACCGCCTGAAGCTCATCC-3' (서열 80)

역방향 PCR 프라이머 5'-AAGGCGCGGTGAAAGATGTAGACG-3' (서열 81)

부가적으로, 컨센서스 DNA28740 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GACTACATGTTTCAGGACCTGTACAACCTCAAGTCACTGGAGGTTGGCGA-3' (서열 82)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO227 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO227에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ201 (DNA33786-1132)로 지정함] 및 PRO227에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ201 (DNA33786-1132)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 29 (서열 72)에 도시하였다. 클론 UNQ201 (DNA33786-1132)은 뉴클레오티드 위치 117-119에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1977-1979의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 29). 예측된 폴리펩티드 전구체는 620개 아미노산 길이이다 (도 30). PRO227은 막통과 부위를 갖는 것으로 생각된다. 클론 UNQ201 (DNA33786-1132)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209253으로 지정되었다.

전장 PRO227의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 혈소판 당단백질 V 전구체 및 사람 당단백질 V를 포함한 루이신 풍부 반복 단백질 슈퍼패밀리의 구성원과 상동성을 갖는 것을 보여준다.

실시예 13: 사람 PRO258을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28746으로 지정하였다.

DNA28746 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO258에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GCTAGGAATTCCACAGAAGCCC-3' (서열 85)

역방향 PCR 프라이머 5'-AACCTGGAATGTCACCGAGCTG-3' (서열 86)

역방향 PCR 프라이머 5'-CCTAGCACAGTGACGAGGGACTTGGC-3' (서열 87)

부가적으로, 컨센서스 DNA28746 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브들을 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-AAGACACAGCCACCCTAAACTGTCAGTCTTCTGGGAGCAAGCCTGCAGCC-3' (서열 88)

5'-GCCCTGGCAGACGAGGGCGAGTACACCTGCTCAATCTTCACTATGCCTGT-3' (서열 89)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO258 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO258에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ225 (DNA35918-1174)로 지정함] (서열 83) 및 PRO258에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ225 (DNA35918-1174)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 31 (서열 83)에 도시하였다. 클론 UNQ225 (DNA35918-1174)는 서열 83의 뉴클레오티드 위치 147-149에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 서열 83의 뉴클레오티드 위치 1340 이후의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 31). 예측된 폴리펩티드 전구체는 398개 아미노산 길이이다 (도 32). 클론 UNQ225 (DNA35918-1174)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209402로 지정되었다.

전장 PRO258 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 CRTAM 및 폴리오바이러스 수용체와 상당한 상동성을 갖고 Ig 도메인을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO258이 Ig 슈퍼패밀리의 신규한 구성원임을 나타낸다.

실시예 14: 사람 PRO266을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

발현형 서열 태그 데이타베이스를 SLIT에 대한 상동성을 갖는 EST에 대해 조사하였고, 본원에서 T73996으로 지정한 단일 EST 서열을 확인하였다. T73996 EST 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO266에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GTTGGATCTGGGCAACAATAAC-3' (서열 92)

역방향 PCR 프라이머 5'-ATTGTTGTGCAGGCTGAGTTTAAG-3' (서열 93)

부가적으로, 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGTGGCTATACATGGATAGCAATTACCTGGACACGCTGTCCCGGG-3' (서열 94)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO266 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO266에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ233 (DNA37150-1178)로 지정함] (서열 90) 및 PRO266에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ233 (DNA37150-1178)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 33 (서열 90)에 도시하였다. 클론 UNQ233 (DNA37150-1178)은 서열 90의 뉴클레오티드 위치 167-169에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2254 이후의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다. 예측된 폴리펩티드 전구체는 696개 아미노산 길이이다 (도 34). 클론 UNQ233 (DNA37150-1178)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209401로 지정되었다.

전장 PRO266 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 SLIT 단백질과 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO266이 신규한 루이신 풍부 반복 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 15: 사람 PRO269를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35705로 지정하였다. DNA35705 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO269에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머(.f1) 5'-TGGAAGGAGATGCGATGCCACCTG-3' (서열 97)

전방향 PCR 프라이머(.f2) 5'-TGACCAGTGGGGAAGGACAG-3' (서열 98)

전방향 PCR 프라이머(.f3) 5'-ACAGAGCAGAGGGTGCCTTG-3' (서열 99)

역방향 PCR 프라이머(.r1) 5'-TCAGGGACAAGTGGTGTCTCTCCC-3' (서열 100)

역방향 PCR 프라이머(.r2) 5'-TCAGGGAAGGAGTGTGCAGTTCTG-3' (서열 101)

부가적으로, 컨센서스 DNA35705 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-ACAGCTCCCGATCTCAGTTACTTGCATCGCGGACGAAATCGGCGCTCGCT-3' (서열 102)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO269 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO269에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ236 (DNA38260-1180)으로 지정함] (서열 95) 및 PRO269에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ236 (DNA38260-1180)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 35 (서열 95)에 도시하였다. 클론 UNQ236 (DNA38260-1180)은 뉴클레오티드 위치 314-316에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1784-1786의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 35; 서열 95). 예측된 폴리펩티드 전구체는 490개 아미노산 길이이다 (도 36). 클론 UNQ236 (DNA38260-1180)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209397로 지정되었다.

전장 PRO269 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 사람 트롬보모듈린 단백질과 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO269이 하나 이상의 트롬보모듈린 유사 도메인을 가질 수 있음을 나타낸다.

실시예 16: 사람 PRO287을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

PRO287을 코딩하는 컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28728로 지정하였다. DNA28728 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO287에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CCGATTCATAGACCTCGAGAGT-3' (서열 105)

역방향 PCR 프라이머 5'-GTCAAGGAGTCCTCCACAATAC-3' (서열 106)

부가적으로, 컨센서스 DNA28728 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GTGTACAATGGCCATGCCAATGGCCAGCGCATTGGCCGCTTCTGT-3' (서열 107)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO287 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO287에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ250 (DNA39969-1185)로 지정함, 서열 103] 및 PRO287에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ250 (DNA39969-1185)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 37 (서열 103)에 도시하였다. 클론 UNQ250 (DNA39969-1185)은 뉴클레오티드 위치 307-309에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1552-1554의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 37; 서열 103). 예측된 폴리펩티드 전구체는 415개 아미노산 길이이다 (도 38). 클론 UNQ250 (DNA39969-1185)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209400으로 지정되었다.

전장 PRO287의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 하나 이상의 프로콜라겐 C-프로테이나제 인헨서 단백질 전구체 또는 프로콜라겐 C-프로테이나제 인헨서 단백질 유사 도메인을 가질 수 있음을 제시한다. 전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO287은 프로콜라겐 C-프로테이나제 인헨서 단백질 전구체 및 프로콜라겐 C-프로테이나제 인헨서 단백질에 핵산 서열 동일성을 보인다 (각각 47 및 54%).

실시예 17: 사람 PRO214를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 조립하였다. 이 컨센서스 DNA 서열을 본원에서 DNA28744로 지정하였다. 이 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO214 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. DNA32286-1191의 전장 뉴클레오티드 서열을 도 39 (서열 108)에 도시하였다. DNA32286-1191은 뉴클레오티드 위치 103에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 39; 서열 108). 예측된 폴리펩티드 전구체는 420개 아미노산 길이이다 (서열 109).

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO214 폴리펩티드는 HT 단백질 및(또는) 피불린과 아미노산 서열 동일성을 보인다 (각각 49% 및 38%).

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열은 다음과 같다:

28744.p (OLI555)

5'-CCTGGCTATCAGCAGGTGGGCTCCAAGTGTCTCGATGTGGATGAGTGTGA-3' (서열 110)

28744.f (OLI556)

5'-ATTCTGCGTGAACACTGAGGGC-3' (서열 111)

28744.r (OLI557)

5'-ATCTGCTTGTAGCCCTCGGCAC-3' (서열 112)

실시예 18: 사람 PRO317을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28722로 지정하였다. 이 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다. 이러한 목적을 위해 합성된 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들은 각각 다음과 같다:

5'-AGGACTGCCATAACTTGCCTG (OLI489) (서열 115)

5'-ATAGGAGTTGAAGCAGCGCTGC (OLI490) (서열 116)

이러한 목적을 위해 합성된 프로브는 다음과 같다:

5'-TGTGTGGACATAGACGAGTGCCGCTACCGCTACTGCCAGCACCGC (OLI488) (서열 117)

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 mRNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 아우수벨 등[Current Protocols in Molecular Biology (1989)]에 따라 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 상기 확인된 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO317 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. DNA33461-1199 (PRO317을 코딩함)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 41 (서열 113)에 도시하였다. 클론 DNA33461-1199는 뉴클레오티드 위치 68-70에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 41; 서열 113). 예측된 폴리펩티드 전구체는 366개 아미노산 길이이다. 예측된 신호 서열은 도 42 (서열 114)의 1-18의 아미노산들이다. 아미노산 잔기 160에 하나의 예측된 N-연결된 글리코실화 부위가 있다. 클론 DNA33461-1199는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209367로 지정되었다.

전장 PRO317 서열의 BLAST™ 및 FastA™ 서열 배열 분석 (ALIGN™ 컴퓨터 프로그램 사용)에 기준하여, PRO317은 EBAF-1와 대부분의 아미노산 서열 동일성을 보인다 (92%). 결과는 또한 사람 PRO317과 생쥐 LEFTY 단백질 사이의 상당한 상동성을 증명한다. PRO317 단백질의 C 말단 단부는 TGF-슈퍼패밀리의 구성원의 예측되는 패턴과 일치하는 많은 보존 서열을 포함한다.

하기한 바와 같이 수행된 사람 조직에서의 계내(in situ) 발현 분석은 췌장 조직에서 PRO317 폴리펩티드의 뚜렷이 강한 발현이 있음을 증명한다.

실시예 19: 사람 PRO301을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

본원에서 DNA35936으로 지정한 컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 조립하였다. 이 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCT 프라이머들 중 하나를 이용하는 PRO301 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장으로부터 단리하였다.

cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. 천연 서열 PRO301의 전장 뉴클레오티드 서열을 도 43 (서열 118)에 도시하였다. 클론 DNA40628-1216은 뉴클레오티드 위치 52-54에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 43; 서열 118). 예측된 폴리펩티드 전구체는 299개 아미노산 길이이고 32,583 달톤의 예측 분자량과 8.29의 pI를 갖는다. 클론 DNA40628-1216은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209432로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO301은 A33 항원 전구체 (30%) 및 콕사키 및 아데노바이러스 수용체 단백질 (29%)과 아미노산 서열 동일성을 보인다.

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열들은 다음과 같다:

OLI2162 (35936.f1) 5'-TCGCGGAGCTGTGTTCTGTTTCCC-3' (서열 120)

OLI2163 (35936.p1)

5'-TGATCGCGATGGGGACAAAGGCGCAAGCTCGAGAGGAAACTGTTGTGCCT-3' (서열 121)

OLI2164 (35936.f2) 5'-ACACCTGGTTCAAAGATGGG-3' (서열 122)

OLI2165 (35936.r1) 5'-TAGGAAGAGTTGCTGAAGGCACGG-3' (서열 123)

OLI2166 (35936.f3) 5'-TTGCCTTACTCAGGTGCTAC-3' (서열 124)

OLI2167 (35936.r2) 5'-ACTCAGCAGTGGTAGGAAAG-3' (서열 125)

실시예 20: 사람 PRO224를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30845로 지정하였다. DNA30845 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO224에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-AAGTTCCAGTGCCGCACCAGTGGC-3' (서열 128)

역방향 PCR 프라이머 5'-TTGGTTCCACAGCCGAGCTCGTCG-3' (서열 129)

부가적으로, 컨센서스 DNA30845 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GAGGAGGAGTGCAGGATTGAGCCATGTACCCAGAAAGGGCAATGCCCACC-3' (서열 130)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO224 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO224에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ198 (DNA33221-1133)로 지정함] 및 PRO224에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ198 (DNA33221-1133)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 45 (서열 126)에 도시하였다. 클론 UNQ198 (DNA33221-1133)은 뉴클레오티드 위치 96-98에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 942-944의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 45; 서열 126). 막통과 부분의 출발은 뉴클레오티드 위치 777에서 시작한다. 예측된 폴리펩티드 전구체는 282개 아미노산 길이이다 (도 46). 클론 UNQ198 (DNA33221-1133)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209263으로 지정되었다.

전장 PRO224의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 초저밀도 리포단백질 수용체, 아포리포단백질 E 수용체 및 닭 난모세포 수용체 P95와 상동성을 갖는 것을 제시한다. 전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO224는 이들 단백질의 일부와 28% 내지 45% 범위의 아미노산 동일성을 갖고, 이들 단백질과 33% 내지 39%의 전체 동일성을 갖는다.

실시예 21: 사람 PRO222를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28771로 지정하였다. DNA28771 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO222에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-ATCTCCTATCGCTGCTTTCCCGG-3' (서열 133)

역방향 PCR 프라이머 5'-AGCCAGGATCGCAGTAAAACTCC-3' (서열 134)

부가적으로, 컨센서스 DNA28771 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-ATTTAAACTTGATGGGTCTGCGTATCTTGAGTGCTTACAAAACCTTATCT-3' (서열 135)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO222 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO222에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ196 (DNA33107-1135)로 지정함] 및 PRO222에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ196 (DNA33107-1135)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 47 (서열 131)에 도시하였다. 클론 UNQ196 (DNA33107-1135)은 뉴클레오티드 위치 159-161에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1629-1631의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 47; 서열 131). 예측된 폴리펩티드 전구체는 490개 아미노산 길이이다 (도 48). 클론 UNQ196 (DNA33107-1135)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209251로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO222는 생쥐 보체 인자 h 전구체 (25-26%), 보체 수용체 (27-29%), 생쥐 보체 C3b 수용체 2형 긴 형태 전구체 (25-47%) 및 사람 추정 단백질 kiaa0247 (40%)에 아미노산 서열 동일성을 보인다.

실시예 22: 사람 PRO234를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 조립하였다 (DNA30926). 이 컨센서스 서열에 기준하여 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 표준 단리 프로토콜, 예를 들면, 아우수벨 등[Current Protocols in Molecular Biology]을 이용하여 조직 또는 세포주 공급원으로부터 단리하거나, 또는 상업 공급처 (예를 들면, 클론테크)로부터 구입하였다. cDNA 클론을 단리하기 위해 사용되는 cDNA 라이브러리는 시판 시약들 (예를 들면, 인비트로겐)을 사용하여 표준 방법 (예를 들면, 아우수벨 등)으로 제작하였다. 이 라이브러리는 22주 태아 뇌 조직에서 유래되었다.

cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. PRO234의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 49 (서열 136)에 도시하였다. 예측된 폴리펩티드 전구체는 382개 아미노산 길이이고,약 43.1 kDa의 계산된 분자량을 갖는다.

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열은 다음과 같다:

30926.p (OLI826)

5'-GTTCATTGAAAACCTCTTGCCATCTGATGGTGACTTCTGGATTGGGCTCA-3' (서열 138)

30926.f (OLI827) 5'-AAGCCAAAGAAGCCTGCAGGAGGG-3' (서열 139)

30926.r (OLI828) 5'-CAGTCCAAGCATAAAGGTCCTGGC-3' (서열 140)

실시예 23: 사람 PRO231을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하였고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30933으로 지정하였다. DNA30933 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO231에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

3개의 PCR 프라이머들 (2개의 전방향 및 1개의 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-CCAACTACCAAAGCTGCTGGAGCC-3' (서열 143)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-GCAGCTCTATTACCACGGGAAGGA-3' (서열 144)

역방향 PCR 프라이머 5'-TCCTTCCCGTGGTAATAGAGCTGC-3' (서열 145)

부가적으로, 컨센서스 DNA30933 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGCAGAGAACCAGAGGCCGGAGGAGACTGCCTCTTTACAGCCAGG-3' (서열 146)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO231 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO231에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ205 (DNA34434-1139)로 지정함] 및 PRO231에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ205 (DNA34434-1139)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 51 (서열 141)에 도시하였다. 클론 UNQ205 (DNA34434-1139)는 뉴클레오티드 위치 173-175에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1457-1459의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 51; 서열 141). 예측된 폴리펩티드 전구체는 428개 아미노산 길이이다 (도 52). 클론 UNQ205 (DNA34434-1139)은 1997년 9월 16일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209252로 지정되었다.

전장 PRO231의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 사람 및 쥐의 전립선 산성 포스파타제 전구체 단백질과 각각 30% 및 31% 아미노산 동일성을 갖는 것을 제시한다.

실시예 24: 사람 PRO229를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28762로 지정하였다. DNA28762 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO229에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TTCAGCTCATCACCTTCACCTGCC-3' (서열 149)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGCTCATACAAAATACCACTAGGG-3' (서열 150)

부가적으로, 컨센서스 DNA28762 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGGCCTCCACCGCTGTGAAGGGCGGGTGGAGGTGGAACAGAAAGGCCAGT-3' (서열 151)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO229 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO229에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ203 (DNA33100-1159)로 지정함] (서열 147) 및 PRO229에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ203 (DNA33100-1159)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 53 (서열 147)에 도시하였다. 클론 UNQ203 (DNA33100-1159)는 뉴클레오티드 위치 98-100에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1139-1141의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 53). 예측된 폴리펩티드 전구체는 347개 아미노산 길이이다 (도 54). 클론 UNQ203 (DNA33100-1159)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209377로 지정되었다.

전장 PRO229 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 항원 wc1.1, M130 및 CD6에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시한다.

실시예 25: 사람 PRO238을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30908로 지정하였다. DNA30908 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO238에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-GGTGCTAAACTGGTGCTCTGTGGC-3' (서열 154)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-CAGGGCAAGATGAGCATTCC-3' (서열 155)

역방향 PCR 프라이머 5'-TCATACTGTTCCATCTCGGCACGC-3' (서열 156)

부가적으로, 컨센서스 DNA30908 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-AATGGTGGGGCCCTAGAAGAGCTCATCAGAGAACTCACCGCTTCTCATGC-3' (서열 157)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO238 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO238에 대한 전장 DNA 서열 및 PRO238에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

DNA35600-1162의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 55 (서열 152)에 도시하였다. 클론 DNA35600-1162는 뉴클레오티드 위치 134-136에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1064-1066의 정지 코돈 이전에 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 55). 예측된 폴리펩티드 전구체는 310개 아미노산 길이이다 (도 56). 클론 DNA35600-1162는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209370으로 지정되었다.

전장 PRO238 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 리덕타제, 특히, 옥시도리덕타제에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO238이 신규한 리덕타제일 수 있음을 나타낸다.

실시예 26: 사람 PRO233을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

스위스-프롯 공용 단백질 데이타베이스로부터 약 950개의 공지된 분비형 단백질로부터의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (존재하는 경우 분비 신호 포함)을 사용하여 발현형 서열 태그 (EST) 데이타베이스를 조사하였다. EST 데이타베이스는 공용 EST 데이타베이스 (예를 들면, 젠뱅크)와 독점 EST DNA 데이타베이스 (LIFESEQ™, 인사이트 파마슈티칼스 (캘리포니아주 팔로 알토))를 포함한다. 조사는 EST 서열의 6개 프레임 번역에 대한 ECD 단백질 서열의 비교로서 컴퓨터 프로그램 BLAST 또는 BLAST2 [앨츠슐 등, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)]를 이용하여 수행하였다. 공지된 단백질을 코딩하지 않는 70 (또는 몇몇 경우 90) 이상의 블라스트 스코어를 나타낸 비교물을 클러스터시키고, 프로그램 "phrap" (필 그린, University of Washington (워싱턴주 시애틀); http://bozeman.mbt .washington.edu/phrap.docs/phrap.html)를 사용하여 컨센서스 DNA 서열로 조립하였다.

발현형 서열 태그 (EST)를 EST 데이타베이스 조사에 의해 확인하고, 컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30945로 지정하였다. DNA30945 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO233에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GGTGAAGGCAGAAATTGGAGATG-3' (서열 160)

역방향 PCR 프라이머 5'-ATCCCATGCATCAGCCTGTTTACC-3' (서열 161)

부가적으로, 컨센서스 DNA30945 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GCTGGTGTAGTCTATACATCAGATTTGTTTGCTACACAAGATCCTCAG-3' (서열 162)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드를 이용하여 PRO233 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO233에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ207 (DNA34436-1238)로 지정함](서열 158) 및 PRO233에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ207 (DNA34436-1238)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 57 (서열 158)에 도시하였다. 클론 UNQ207 (DNA34436-1238)은 뉴클레오티드 위치 101-103에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1001-1003의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 57). 예측된 폴리펩티드 전구체는 300개 아미노산 길이이다 (도 58). 도 58에 도시된 전장 PRO233 단백질은 약 32,964 달톤의 추정 분자량 및 약 9.52의 pI를 갖는다. 클론 UNQ207 (DNA34436-1238)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209523으로 지정되었다.

전장 PRO233 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 리덕타제 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO233이 신규한 리덕타제일 수 있음을 나타낸다.

실시예 27: 사람 PRO223을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30836으로 지정하였다. DNA30836 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO223에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머 쌍들 (1개의 전방향 및 2개의 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TTCCATGCCACCTAAGGGAGACTC-3' (서열 165)

역방향 PCR 프라이머 1 5'-TGGATGAGGTGTGCAATGGCTGGC-3' (서열 166)

역방향 PCR 프라이머 2 5'-AGCTCTCAGAGGCTGGTCATAGGG-3' (서열 167)

부가적으로, 컨센서스 DNA30836 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GTCGGCCCTTTCCCAGGACTGAACATGAAGAGTTATGCCGGCTTCCTCAC-3' (서열 168)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO223 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO223에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ197 (DNA33206-1165)로 지정함](서열 163) 및 PRO223에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ197 (DNA33206-1165)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 59 (서열 163)에 도시하였다. 클론 UNQ197 (DNA33206-1165)은 뉴클레오티드 위치 97-99에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1525-1527의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 59). 예측된 폴리펩티드 전구체는 476개 아미노산 길이이다 (도 60). 클론 UNQ197 (DNA33206-1165)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209372로 지정되었다.

전장 PRO223 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 다양한 세린 카르복시펩티다제 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO223이 신규한 세린 카르복시펩티다제일 수 있음을 나타낸다.

실시예 28: 사람 PRO235를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 "DNA30927"로 지정하였다. DNA30927 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO235에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TGGAATACCGCCTCCTGCAG-3' (서열 171)

역방향 PCR 프라이머 5'-CTTCTGCCCTTTGGAGAAGATGGC-3' (서열 172)

부가적으로, 컨센서스 DNA30927 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGACTCACTGGCCCAGGCCTTCAATATCACCAGCCAGGACGAT-3' (서열 173)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO235 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO235에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ209 (DNA35558-1167)로 지정함](서열 169) 및 PRO235에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ209 (DNA35558-1167)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 61 (서열 169)에 도시하였다. 클론 UNQ209 (DNA35558-1167)는 뉴클레오티드 위치 667-669에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2323-2325의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 61). 예측된 폴리펩티드 전구체는 552개 아미노산 길이이다 (도 62). 클론 UNQ209 (DNA35558-1167)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209374로 지정되었다.

전장 PRO235 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 사람, 생쥐 및 두꺼비(Xenopus) 플렉신 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO235이 신규한 플렉신 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 29: 사람 PRO236 및 사람 PRO262를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이들 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30901 및 DNA30847로 지정하였다. DNA30901 및 DNA30847 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 각각 PRO236 및 PRO262에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

DNA30901 컨센서스 서열을 기준으로, 한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TGGCTACTCCAAGACCCTGGCATG-3' (서열 178)

역방향 PCR 프라이머 5'-TGGACAAATCCCCTTGCTCAGCCC-3' (서열 179)

부가적으로, 컨센서스 DNA30901 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGGCTTCACCGAAGCAGTGGACCTTTATTTTGACCACCTGATGTCCAGGG-3' (서열 180)

DNA30847 컨센서스 서열을 기준으로, 한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CCAGCTATGACTATGATGCACC-3' (서열 181)

역방향 PCR 프라이머 5'-TGGCACCCAGAATGGTGTTGGCTC-3' (서열 182)

부가적으로, 컨센서스 DNA30847 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CGAGATGTCATCAGCAAGTTCCAGGAAGTTCCTTTGGGACCTTTACCTCC-3' (서열 183)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO236 및 PRO262 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 PRO236에 대해 사람 태아 폐 조직 및 PRO 262에 대해 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO236에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ210 (DNA35599-1168)로 지정함] (서열 174), PRO236에 대한 유도된 단백질 서열, PRO262에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ229 (DNA36992-1168)로 지정함] (서열 176) 및 PRO262에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ210 (DNA35599-1168)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 63 (서열 174)에 도시하였다. 클론 UNQ210 (DNA35599-1168)는 뉴클레오티드 위치 69-71에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1977-1979의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 63). 예측된 폴리펩티드 전구체는 636개 아미노산 길이이다 (도 64). 클론 UNQ210 (DNA35599-1168)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209373으로 지정되었다.

UNQ229 (DNA36992-1168)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 65 (서열 176)에 도시하였다. 클론 UNQ229 (DNA36992-1168)는 뉴클레오티드 위치 240-242에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2202-2204의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 65). 예측된 폴리펩티드 전구체는 654개 아미노산 길이이다 (도 66). 클론 UNQ229 (DNA36992-1168)는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209382로 지정되었다.

전장 PRO236 및 PRO262 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 각종 기원으로부터 유래된 β-갈락토시다제 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO236 및 PRO262이 신규한 β-갈락토시다제 상동물일 수 있음을 나타낸다.

실시예 30: 사람 PRO239를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30909로 지정하였다. DNA30909 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO239에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CCTCCCTCTATTACCCATGTC-3' (서열 186)

역방향 PCR 프라이머 5'-GACCAACTTTCTCTGGGAGTGAGG-3' (서열 187)

부가적으로, 컨센서스 DNA30909 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GTCACTTTATTTCTCTAACAACAAGCTCGAATCCTTACCAGTGGCAG-3' (서열 188)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO239 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO239에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ213 (DNA34407-1169)로 지정함] (서열 184) 및 PRO239에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ213 (DNA34407-1169)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 67 (서열 184)에 도시하였다. 클론 UNQ213 (DNA34407-1169)은 뉴클레오티드 위치 72-74에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1575-1577의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 67). 예측된 폴리펩티드 전구체는 501개 아미노산 길이이다 (도 68). 클론 UNQ213 (DNA34407-1169)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209383으로 지정되었다.

전장 PRO239 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 데신 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO239가 데신 패밀리의 신규한 분자일 수 있음을 나타낸다.

실시예 31: 사람 PRO257을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA28731로 지정하였다. DNA28731 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO257에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TCTCTATTCCAAACTGTGGCG-3' (서열 191)

역방향 PCR 프라이머 5'-TTTGATGACGATTCGAAGGTGG-3' (서열 192)

부가적으로, 컨센서스 DNA28731 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GGAAGGATCCTTCACCAGCCCCAATTACCCAAAGCCGCATCCTGAGC-3' (서열 193)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO257 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO257에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ224 (DNA35841-1173)로 지정함] (서열 189) 및 PRO257에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ224 (DNA35841-1173)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 69 (서열 189)에 도시하였다. 클론 UNQ224 (DNA35841-1173)은 뉴클레오티드 위치 964-966에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2785-2787의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 69). 예측된 폴리펩티드 전구체는 607개 아미노산 길이이다 (도 70). 클론 UNQ224 (DNA35841-1173)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209403으로 지정되었다.

전장 PRO257 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 엡네린 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO257가 엡네린 단백질에 관련된 신규한 단백질 구성원일 수 있음을 나타낸다.

실시예 32: 사람 PRO260을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30834로 지정하였다. DNA30834 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO260에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (전방향 및 2개의 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TGGTTTGACCAGGCCAAGTTCGG-3' (서열 196)

역방향 PCR 프라이머 A: 5'-GGATTCATCCTCAAGGAAGAGCGG-3' (서열 197)

역방향 PCR 프라이머 B: 5'-AACTTGCAGCATCAGCCACTCTGC-3' (서열 198)

부가적으로, 컨센서스 DNA30834 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-TTCCGTGCCCAGCTTCGGTAGCGAGTGGTTCTGGTGGTATTGGCA-3' (서열 199)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO260 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO260에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ227 (DNA33470-1175)로 지정함] (서열 194) 및 PRO260에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ227 (DNA33470-1175)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 71 (서열 194)에 도시하였다. 클론 UNQ227 (DNA33470-1175)은 뉴클레오티드 위치 67-69에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1468-1470의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 71). 예측된 폴리펩티드 전구체는 467개 아미노산 길이이다 (도 72). 클론 UNQ227 (DNA33470-1175)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209398로 지정되었다.

전장 PRO260 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 알파-1-푸코시다제 전구체에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO260이 신규한 푸코시다제일 수 있음을 나타낸다.

실시예 33: 사람 PRO263을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA30914로 지정하였다. DNA30914 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO263에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (2개의 전방향 및 1개의 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1: 5'-GAGCTTTCCATCCAGGTGTCATGC-3' (서열 202)

전방향 PCR 프라이머 2: 5'-GTCAGTGACAGTACCTACTCGG-3' (서열 203)

역방향 PCR 프라이머: 5'-TGGAGCAGGAGGAGTAGTAGTAGG-3' (서열 204)

부가적으로, 컨센서스 DNA30914 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-AGGAGGCCTGTAGGCTGCTGGGACTAAGTTTGGCCGGCAAGGACCAAGTT-3' (서열 205)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO263 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO263에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ230 (DNA34431-1177)로 지정함] (서열 200) 및 PRO263에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ230 (DNA34431-1177)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 73 (서열 200)에 도시하였다. 클론 UNQ230 (DNA34431-1177)은 서열 200의 뉴클레오티드 위치 160-162에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 서열 200의 뉴클레오티드 위치 1126-1128 이후의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 73). 예측된 폴리펩티드 전구체는 322개 아미노산 길이이다 (도 74). 클론 UNQ230 (DNA34431-1177)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209399로 지정되었다.

전장 PRO263 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 CD44 항원에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO263이 신규한 세포 표면 부착 분자일 수 있음을 나타낸다.

실시예 34: 사람 PRO270을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 확인된 EST 서열에 대해 조립하고, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35712로 지정하였다. DNA35712 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO270에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머(.f1) 5'-GCTTGGATATTCGCATGGGCCTAC-3' (서열 208)

전방향 PCR 프라이머(.f2) 5'-TGGAGACAATATCCCTGAGG-3' (서열 209)

역방향 PCR 프라이머(.r1) 5'-AACAGTTGGCCACAGCATGGCAGG-3' (서열 210)

부가적으로, 컨센서스 DNA35712 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CCATTGATGAGGAACTAGAACGGGACAAGAGGGTCACTTGGATTGTGGAG-3' (서열 211)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO270 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO270에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ237 (DNA39510-1181)로 지정함] (서열 206) 및 PRO270에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ237 (DNA39510-1181)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 75 (서열 206)에 도시하였다. 클론 UNQ237 (DNA39510-1181)은 뉴클레오티드 위치 3-5에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 891-893의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 75; 서열 206). 예측된 폴리펩티드 전구체는 296개 아미노산 길이이다 (도 76). 클론 UNQ237 (DNA39510-1181)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209392로 지정되었다.

전장 PRO270의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 티오레독신-단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO270 단백질이 티오레독신 패밀리의 신규한 구성원일 수 있음을 나타낸다.

실시예 35: 사람 PRO271을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35737로 지정하였다. DNA35737 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO271에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-TGCTTCGCTACTGCCCTC-3' (서열 214)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-TTCCCTTGTGGGTTGGAG-3' (서열 215)

전방향 PCR 프라이머 3 5'-AGGGCTGGAAGCCAGTTC-3' (서열 216)

역방향 PCR 프라이머 1 5'-AGCCAGTGAGGAAATGCG-3' (서열 217)

역방향 PCR 프라이머 2 5'-TGTCCAAAGTACACACACCTGAGG-3' (서열 218)

부가적으로, 컨센서스 DNA35737 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GATGCCACGATCGCCAAGGTGGGACAGCTCTTTGCCGCCTGGAAG-3' (서열 219)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO271 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO271에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ238 (DNA39423-1182)로 지정함] (서열 212) 및 PRO271에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ238 (DNA39423-1182)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 77 (서열 212)에 도시하였다. 클론 UNQ238 (DNA39423-1182)은 뉴클레오티드 위치 101-103에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1181-1183의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 77). 예측된 폴리펩티드 전구체는 360개 아미노산 길이이다 (도 78). 클론 UNQ238 (DNA39423-1182)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209387로 지정되었다.

전장 PRO271 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 프로테오글리칸 연결 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO271이 연결 단백질 상동물일 수 있음을 나타낸다.

실시예 36: 사람 PRO272를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA36460으로 지정하였다. DNA36460 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO272에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머(.f1) 5'-CGCAGGCCCTCATGGCCAGG-3' (서열 222)

전방향 PCR 프라이머(.f2) 5'-GAAATCCTGGGTAATTGG-3' (서열 223)

역방향 PCR 프라이머 5'-GTGCGCGGTGCTCACAGCTCATC-3' (서열 224)

부가적으로, 컨센서스 DNA36460 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CCCCCCTGAGCGACGCTCCCCCATGATGACGCCCACGGGAACTTC-3' (서열 225)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO272 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO272에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ239 (DNA40620-1183)로 지정함] (서열 220) 및 PRO272에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ239 (DNA40620-1183)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 79 (서열 220)에 도시하였다. 클론 UNQ239 (DNA40620-1183)은 뉴클레오티드 위치 35-37에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1019-1021의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 79). 예측된 폴리펩티드 전구체는 328개 아미노산 길이이다 (도 80). 클론 UNQ239 (DNA40620-1183)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209388로 지정되었다.

전장 PRO272 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 사람 및 생쥐 레티큘로칼빈 단백질에 각각 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO272가 신규한 레티큘로칼빈 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 37: 사람 PRO294를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35731로 지정하였다. DNA35731 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO294에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머(.f1) 5'-TGGTCTCGCACACCGATC-3' (서열 228)

전방향 PCR 프라이머(.f2) 5'-CTGCTGTCCACAGGGGAG-3' (서열 229)

전방향 PCR 프라이머(.f3) 5'-CCTTGAAGCATACTGCTC-3' (서열 230)

전방향 PCR 프라이머(.f4) 5'-GAGATAGCAATTTCCGCC-3' (서열 231)

역방향 PCR 프라이머(.r1) 5'-TTCCTCAAGAGGGCAGCC-3' (서열 232)

역방향 PCR 프라이머(.r2) 5'-CTTGGCACCAATGTCCGAGATTTC-3' (서열 233)

부가적으로, 컨센서스 DNA35731 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-GCTCTGAGGAAGGTGACGCGCGGGGCCTCCGAACCCTTGGCCTTG-3' (서열 234)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 이용하여 PRO294 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO294에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ257 (DNA40604-1187)로 지정함] (서열 226) 및 PRO294에 대한 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ257 (DNA40604-1187)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 81 (서열 226)에 도시하였다. 클론 UNQ257 (DNA40604-1187)은 뉴클레오티드 위치 396-398에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2046-2048의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 81). 예측된 폴리펩티드 전구체는 550개 아미노산 길이이다 (도 82). 클론 UNQ257 (DNA40604-1187)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209394로 지정되었다.

전장 PRO294 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 각종 콜라겐 단백질의 일부에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO294가 콜라겐 유사 분자일 수 있음을 나타낸다.

실시예 38: 사람 PRO295를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35814로 지정하였다. DNA35814 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO295에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머(.f1) 5'-GCAGAGCGGAGATGCAGCGGCTTG-3' (서열 237)

전방향 PCR 프라이머(.f2) 5'-CCCAGCATGTACTGCCAG-3' (서열 238)

전방향 PCR 프라이머(.f3) 5'-TTGGCAGCTTCATGGAGG-3' (서열 239)

전방향 PCR 프라이머(.f4) 5'-CCTGGGCAAAAATGCAAC-3' (서열 240)

역방향 PCR 프라이머(.r1) 5'-CTCCAGCTCCTGGCGCACCTCCTC-3' (서열 241)

부가적으로, 컨센서스 DNA35814 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GGCTCTCAGCTACCGCGCAGGAGCGAGGCCACCCTCAATGAGATG-3' (서열 242)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO295 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO295에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ258 (DNA38268-1188)로 지정함] (서열 235) 및 PRO295에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ258 (DNA38268-1188)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 83 (서열 235)에 도시하였다. 클론 UNQ258 (DNA38268-1188)은 뉴클레오티드 위치 153-155에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1202-1204의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 83). 예측된 폴리펩티드 전구체는 350개 아미노산 길이이다 (도 84). 클론 UNQ258 (DNA38268-1188)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 209421로 지정되었다.

전장 PRO295 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 인테그린 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO295가 신규한 인테그린일 수 있음을 나타낸다.

실시예 39: 사람 PRO293을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

스위스-프롯 공용 단백질 데이타베이스로부터 약 950개의 공지된 분비형 단백질로부터의 세포외 도메인 (ECD) 서열 (존재하는 경우 분비 신호 포함)을 사용하여 발현형 서열 태그 (EST) 데이타베이스를 조사하였다. EST 데이타베이스는 공용 EST 데이타베이스 (예를 들면, 젠뱅크)와 독점 EST DNA 데이타베이스 (LIFESEQ™, 인사이트 파마슈티칼스 (캘리

포니아주 팔로 알토))를 포함한다. 조사는 EST 서열의 6개 프레임 번역에 대한 ECD 단백질 서열의 비교로서 컴퓨터 프로그램 BLAST 또는 BLAST2 [앨츠슐 등, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)]를 이용하여 수행하였다. 공지된 단백질을 코딩하지 않는 70 (또는 몇몇 경우 90) 이상의 블라스트 스코어를 나타낸 비교물을 클러스터시키고, 프로그램 "phrap" (필 그린, University of Washington (워싱턴주 시애틀); http://bozeman.mbt. washington.edu/phrap.docs/phrap.html)를 사용하여 컨센서스 DNA 서열로 조립하였다.

상기 분석에서 확인된 T08294로 본원에서 지정된 발현형 태그 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO293에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-AACAAGGTAAGATGCCATCCTG-3' (서열 245)

역방향 PCR 프라이머 5'-AAACTTGTCGATGGAGACCAGCTC-3' (서열 246)

부가적으로, 발현형 서열 태그로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-AGGGGCTGCAAAGCCTGGAGAGCCTCTCCTTCTATGACAACCAGC-3' (서열 247)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO293 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO293에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ256 (DNA37151-1193)로 지정함] (서열 243) 및 PRO293에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ256 (DNA37151-1193)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 85a-b (서열 243)에 도시하였다. 클론 UNQ256 (DNA37151-1193)은 뉴클레오티드 위치 881-883에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 서열 243의 뉴클레오티드 위치 3019 이후의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 85a-b). 예측된 폴리펩티드 전구체는 713개 아미노산 길이이다 (도 86). 클론 UNQ256 (DNA37151-1193)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209393으로 지정되었다.

전장 PRO293 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 NLRR 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO293이 신규한 NLRR 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 40: 사람 PRO247을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA33480으로 지정하였다. DNA33480 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO247에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CAACAATGAGGGCACCAAGC-3' (서열 250)

역방향 PCR 프라이머 5'-GATGGCTAGGTTCTGGAGGTTCTG-3' (서열 251)

부가적으로, DNA33480 발현 서열 태그로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-CAACCTGCAGGAGATTGACCTCAAGGACAACAACCTCAAGACCATCG-3' (서열 252)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO247 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 뇌 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO247에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ221 (DNA35673-1201)로 지정함] (서열 248) 및 PRO247에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ221 (DNA35673-1201)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 87a-b (서열 248)에 도시하였다. 클론 UNQ221 (DNA35673-1201)은 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 서열 248의 뉴클레오티드 위치 80-82에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 서열 249의 뉴클레오티드 위치 1717 이후의 정지 코돈에서 끝나는 (도 87a-b). 예측된 폴리펩티드 전구체는 546개 아미노산 길이이다 (도 88). 클론 UNQ221 (DNA35673-1201)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 209418로 지정되었다.

전장 PRO247 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 덴신 분자 및 KIAA0231에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO247이 신규한 루이신 풍부 반복 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 41: 사람 PRO302, PRO303, PRO304, PRO307 및 PRO343을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열들을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이들 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35953, DNA35955, DNA35958, DNA37160 및 DNA30895로 지정하였다. DNA35953 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO302에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-GTCCGCAAGGATGCCTACATGTTC-3' (서열 263)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-GCAGAGGTGTCTAAGGTTG-3' (서열 264)

역방향 PCR 프라이머 5'-AGCTCTAGACCAATGCCAGCTTCC-3' (서열 265)

또한, 컨센서스 DNA35953 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GCCACCAACTCCTGCAAGAACTTCTCAGAACTGCCCCTGGTCATG-3' (서열 266)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO302 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직 (LIB228)으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO302에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ265 (DNA40370-1217)로 지정함] (서열 253) 및 PRO302에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ265 (DNA40370-1217)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 89 (서열 253)에 도시하였다. 클론 UNQ265 (DNA40370-1217)은 뉴클레오티드 위치 34-36에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1390-1392의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 89). 예측된 폴리펩티드 전구체는 452개 아미노산 길이이다 (도 90). PRO302 단백질의 다양한 독특한 면을 도 90에 도시하였다. 클론 UNQ265 (DNA40370-1217)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209485로 지정되었다.

DNA35955 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO303에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GGGGAATTCACCCTATGACATTGCC-3' (서열 267)

역방향 PCR 프라이머 5'-GAATGCCCTGCAAGCATCAACTGG-3' (서열 268)

부가적으로, 컨센서스 DNA35955 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다:

혼성화 프로브

5'-GCACCTGTCACCTACACTAAACACATCCAGCCCATCTGTCTCCAGGCCTC-3' (서열 269)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO303 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직 (LIB25)으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO303에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ266 (DNA42551-1217)로 지정함] (서열 255) 및 PRO303에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ266 (DNA42551-1217)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 91 (서열 255)에 도시하였다. 클론 UNQ266 (DNA42551-1217)은 뉴클레오티드 위치 20-22에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 962-964의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 91). 예측된 폴리펩티드 전구체는 314개 아미노산 길이이다 (도 92). PRO303 단백질의 다양한 독특한 면을 도 92에 도시하였다. 클론 UNQ266 (DNA42551-1217)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209483로 지정되었다.

DNA35958 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO304에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머 쌍들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-GCGGAAGGGCAGAATGGGACTCCAAG-3' (서열 270)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-CAGCCCTGCCACATGTGC-3' (서열 271)

전방향 PCR 프라이머 3 5'-TACTGGGTGGTCAGCAAC-3' (서열 272)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGCGAAGAGCAGGGTGAGACCCCG-3' (서열 273)

부가적으로, 컨센서스 DNA35958 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GCCCTCATCCTCTCTGGCAAATGCAGTTACAGCCCGGAGCCCGAC-3' (서열 274)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO304 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 22주 사람 태아 뇌 조직 (LIB153)으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO304에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ267 (DNA39520-1217)로 지정함] (서열 257) 및 PRO304에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ267 (DNA39520-1217)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 93 (서열 257)에 도시하였다. 클론 UNQ267 (DNA39520-1217)은 뉴클레오티드 위치 34-36에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1702-1704의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 93). 예측된 폴리펩티드 전구체는 556개 아미노산 길이이다 (도 94). PRO304 단백질의 다양한 독특한 면을 도 94에 도시하였다. 클론 UNQ267 (DNA39520-1217)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209482로 지정되었다.

DNA37160 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO307에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PCR 프라이머 쌍들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-GGGCAGGGATTCCAGGGCTCC-3' (서열 275)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-GGCTATGACAGCAGGTTC-3' (서열 276)

전방향 PCR 프라이머 3 5'-TGACAATGACCGACCAGG-3' (서열 277)

역방향 PCR 프라이머 5'-GCATCGCATTGCTGGTAGAGCAAG-3' (서열 278)

부가적으로, 컨센서스 DNA37160 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-TTACAGTGCCCCCTGGAAACCCACTTGGCCTGCATACCGCCTCCC-3' (서열 279)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO307 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직 (LIB229)으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO307에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ270 (DNA41225-1217)로 지정함] (서열 259) 및 PRO307에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ270 (DNA41225-1217)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 95 (서열 259)에 도시하였다. 클론 UNQ270 (DNA41225-1217)은 뉴클레오티드 위치 92-94에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1241-1243의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 95). 예측된 폴리펩티드 전구체는 383개 아미노산 길이이다 (도 96). PRO307 단백질의 다양한 독특한 면을 도 96에 도시하였다. 클론 UNQ270 (DNA41225-1217)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209491로 지정되었다.

DNA30895 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO343에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-CGTCTCGAGCGCTCCATACAGTTCCCTTGCCCCA-3' (서열 280)

역방향 PCR 프라이머

5'-TGGAGGGGGAGCGGGATGCTTGTCTGGGCGACTCCGGGGGCCCCCTCATGTGCCAGGTGGA-3'

(서열 281)

부가적으로, 컨센서스 DNA30895 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-
CCCTCAGACCCTGCAGAAGCTGAAGGTTCCTATCATCGACTCGGAAGTCTGCAGCCATCTGTACTGGCGGGG
AGCAGGACAGGGACCCATCACTGAGGACATGCTGTGTGCCGGCTACT-3' (서열 282)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO343 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직 (LIB26)으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO343에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ302 (DNA43318-1217)로 지정함] (서열 261) 및 PRO343에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ302 (DNA43318-1217)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 97 (서열 261)에 도시하였다. 클론 UNQ302 (DNA43318-1217)은 뉴클레오티드 위치 53-55에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1004-1006의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 97). 예측된 폴리펩티드 전구체는 317개 아미노산 길이이다 (도 98). PRO343 단백질의 다양한 독특한 면을 도 98에 도시하였다. 클론 UNQ302 (DNA43318-1217)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209481로 지정되었다.

실시예 42: 사람 PRO328을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35615로 지정하였다. DNA35615 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO328에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-TCCTGCAGTTTCCTGATGC-3' (서열 285)

역방향 PCR 프라이머 5'-CTCATATTGCACACCAGTAATTCG-3' (서열 286)

부가적으로, 컨센서스 DNA35615 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-ATGAGGAGAAACGTTTGATGGTGGAGCTGCACAACCTCTACCGGG-3' (서열 287)

전장 클론의 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO328 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직으로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO328에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ289 (DNA40587-1231)로 지정함] (서열 283) 및 PRO328에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ289 (DNA40587-1231)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 99 (서열 283)에 도시하였다. 클론 UNQ289 (DNA40587-1231)은 뉴클레오티드 위치 15-17에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1404-1406의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 99). 예측된 폴리펩티드 전구체는 463개 아미노산 길이이다 (도 100). 클론 UNQ289 (DNA40587-1231)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209438로 지정되었다.

전장 PRO328 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 사람 신경교아세포종 단백질 및 시스테인 풍부 분비 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO328이 신규한 신경교아세포종 단백질 또는 시스테인 풍부 분비 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 43: 사람 PRO335, PRO331 또는 PRO326을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA36685로 지정하였다. DNA36685 컨센서스 서열 및 인사이트 EST 서열 번호 2228990에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO335, PRO331 또는 PRO326에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PRO335의 결정을 위하여 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GGAACCGAATCTCAGCTA-3' (서열 294)

전방향 PCR 프라이머 5'-CCTAAACTGAACTGGACCA-3' (서열 295)

전방향 PCR 프라이머 5'-GGCTGGAGACACTGAACCT-3' (서열 296)

전방향 PCR 프라이머 5'-ACAGCTGCACAGCTCAGAACAGTG-3' (서열 297)

역방향 PCR 프라이머 5'-CATTCCCAGTATAAAAATTTTC-3' (서열 298)

역방향 PCR 프라이머 5'-GGGTCTTGGTGAATGAGG-3' (서열 299)

역방향 PCR 프라이머 5'-GTGCCTCTCGGTTACCACCAATGG-3' (서열 300)

부가적으로, PRO335의 결정을 위하여 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GCGGCCACTGTTGGACCGAACTGTAACCAAGGGAGAAACAGCCGTCCTAC-3' (서열 301)

PRO331의 결정을 위하여 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GCCTTTGACAACCTTCAGTCACTAGTGG-3' (서열 302)

역방향 PCR 프라이머 5'-CCCCATGTGTCCATGACTGTTCCC-3' (서열 303)

부가적으로, PRO331의 결정을 위하여 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-TACTGCCTCATGACCTCTTCACTCCCTTGCATCATCTTAGAGCGG-3' (서열 304)

PRO326의 결정을 위하여 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-ACTCCAAGGAAATCGGATCCGTTC-3' (서열 305)

역방향 PCR 프라이머 5'-TTAGCAGCTGAGGATGGGCACAAC-3' (서열 306)

부가적으로, PRO331의 결정을 위하여 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GCCTTCACTGGTTTGGATGCATTGGAGCATCTAGACCTGAGTGACAACGC-3' (서열 307)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO335, PRO331 또는 PRO326 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 조직 (PRO335 및 PRO326) 및 사람 태아 뇌 (PRO331)로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO335, PRO331 또는 PRO326에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 각각 서열 288, 290 및 292로 지정함; 각각 도 101a-b, 도 103 및 도 105a-b 참조] 및 PRO335, PRO331 또는 PRO326에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다 (각각 도 102, 도 104 및 도 106 참조; 각각 서열: 289, 291 및 293).

전체 뉴클레오티드 서열들을 도 101a-b, 도 103 및 도 105a-b에 도시하였고, 각각 1998년 6월 2일, 1997년 11월 7일 및 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁하였다.

전장 PRO335, PRO331 또는 PRO326 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 LIG-1 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO335, PRO331 및 PRO326이 신규한 LIG-1-관련 단백질일 수 있음을 나타낸다.

실시예 44: 사람 PRO332를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 수행한 ECD 상동성 조사를 기준으로, 본원에서 DNA36688로 지정한 컨센서스 DNA 서열을 조립하였다. DNA36688 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드들을 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO332에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

5'-GCATTGGCCGCGAGACTTTGCC-3' (서열 310)

5'-GCGGCCACGGTCCTTGGAAATG-3' (서열 311)

프로브를 또한 합성하였다:

5'-TGGAGGAGCTCAACCTCAGCTACAACCGCATCACCAGCCCACAGG-3' (서열 312)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO332 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 라이브러리 (LIB229)로부터 단리하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 DNA40982-1235에 대한 전장 DNA 서열 및 PRO332에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

DNA40982-1235의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 107a-b (서열 308)에 도시하였다. 클론 DNA40982-1235은 단일 오픈 리딩 프레임 (도 107a-b에 나타낸 바와 같이, 뉴클레오티드 위치 342-344에서 겉보기 번역 개시 부위를 가짐)을 포함한다. 예측된 폴리펩티드 전구체는 642개 아미노산 길이이고, 72,067의 계산된 분자량을 갖는다 (pI: 6.60). 클론 DNA40982-1235는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209433으로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO332는 예를 들면, 다양한 기원의 피브로모듈린 및 피브로모듈린 전구체 서열 (FMOD_BOVIN, FMOD_CHICK, FMOD_RAT, FMOD_MOUSE, FMOD_HUMAN, P_R36773), 오스테오모듈린 서열 (AB000114_1, AB007848_1), 데코린 서열 (CFU83141_1, OCU03394_1, P_R42266, P_R42267, P_R42260, P_R89439), 케라탄 황산염 프로테오글리칸 (BTU48360_1, AF022890_1), 각막 프로테오글리칸 (AF022256_1) 및 뼈/연골 프로테오글리칸과 프로테오글리칸 전구체 (PGS1_BOVIN, PGS2_MOUSE, PGS2_HUMAN)를 포함하는 일련의 공지된 프로테오글리칸 서열과 약 30-40% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

실시예 45: 사람 PRO334를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO334에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

PRO334의 결정을 위하여 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 5'-GATGGTTCCTGCTCAAGTGCCCTG-3' (서열 315)

역방향 PCR 프라이머 5'-TTGCACTTGTAGGACCCACGTACG-3' (서열 316)

부가적으로, PRO334의 결정을 위하여 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-CTGATGGGAGGACCTGTGTAGATGTTGATGAATGTGCTACAGGAAGAGCC-3' (서열 317)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO334 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 클론을 단리하기 위해 사용된 사람 태아 신장 cDNA 라이브러리는 인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고)으로부터의 시약들과 같은 시판 시약들을 사용하여 표준 방법으로 제작하였다.

상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO334에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 DNA41379-1236으로 지정함] (서열 313) 및 PRO334에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

DNA41379-1236 (또한 UNQ295로도 칭함)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 109 (서열 313)에 도시하였다. 클론 DNA41379-1236은 뉴클레오티드 위치 203-205에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1730-1732의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 109). 예측된 폴리펩티드 전구체는 509개 아미노산 길이이다 (도 110). 클론 DNA41379-1236은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209488로 지정되었다.

전장 PRO334 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 피불린 및 피브릴린 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO334가 EGF 단백질 패밀리의 신규한 구성원일 수 있음을 나타낸다.

실시예 46: 사람 PRO346을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

A 컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 확인하였다. 구체적으로, 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA38240으로 지정하였다. DNA38240 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) 전장 PRO346 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간으로부터 단리하였다. cDNA 클론을 단리시키기 위해 사용된 cDNA 라이브러리는 시판 시약들 (예를 들면, 인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고); 클론테크 등)을 사용하여 표준 방법으로 제작하였다. cDNA를 NotI 부위를 갖는 올리고 dT로 프라이밍시키고, 블런트를 사용하여 SalI 반분해된 어뎁터에 연결시키고, NotI로 절단하고, 겔 전기영동에 의해 적절하게 크기 분류하고, 적당한 클로닝 벡터 (예를 들면, pRKB 또는 pRKD; pRK5B는 SfiI 부위를 포함하지 않는 pRK5D의 전구체임; 문헌[홀름스 등, Science, 253: 1278-1280 (1991)] 참조) 내로 특이 XhoI 및 NotI 부위에서 규정 방향으로 클로닝시켰다.

cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. DNA44167-1243의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 111 (서열 318)에 도시하였다. 클론 DNA44167-1243은 뉴클레오티드 위치 64-66에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 113; 서열 318). 예측된 폴리펩티드 전구체는 450개 아미노산 길이이다. 클론 DNA44167-1243은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209434 (지정 DNA44167-1243)로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST, BLAST-2 및 FastA 서열 배열 분석 (ALIGN 컴퓨터 프로그램 사용)을 기준으로, PRO346은 태아 성암 항원에 아미노산 서열 동일성 (28%)을 보인다.

상기 절차에서 사용된 올리고뉴클레오티드 서열은 다음과 같다:

OLI2691 (38240.f1) 5'-GATCCTGTCACAAAGCCAGTGGTGC-3' (서열 320)

OLI2693 (38240.r1) 5'-CACTGACAGGGTTCCTCACCCAGG-3' (서열 321)

OLI2692 (38240.p1)

5'-CTCCCTCTGGGCTGTGGAGTATGTGGGGAACATGACCCTGACATG-3' (서열 322)

실시예 47: 사람 PRO268을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35698로 지정하였다. DNA35698 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO268에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-TGAGGTGGGCAAGCGGCGAAATG-3' (서열 325)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-TATGTGGATCAGGACGTGCC-3' (서열 326)

전방향 PCR 프라이머 3 5'-TGCAGGGTTCAGTCTAGATTG-3' (서열 327)

역방향 PCR 프라이머 5'-TTGAAGGACAAAGGCAATCTGCCAC-3' (서열 328)

부가적으로, 컨센서스 DNA35698 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GGAGTCTTGCAGTTCCCCTGGCAGTCCTGGTGCTGTTGCTTTGGG-3' (서열 329)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO268 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 폐 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO268에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ235 (DNA39427-1179)로 지정함] (서열 323) 및 PRO268에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ235 (DNA39427-1179)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 113 (서열 323)에 도시하였다. 클론 UNQ235 (DNA39427-1179)은 뉴클레오티드 위치 13-15에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 853-855의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 113). 예측된 폴리펩티드 전구체는 280개 아미노산 길이이다 (도 114). 클론 UNQ235 (DNA39427-1179)은 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209395로 지정되었다.

전장 PRO268 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그가 단백질 디술피드 이성질화효소에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO268이 신규한 단백질 디술피드 이성질화효소일 수 있음을 나타낸다.

실시예 48: 사람 PRO330을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA35730으로 지정하였다. DNA35730 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO330에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-CCAGGCACAATTTCCAGA-3' (서열 332)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-GGACCCTTCTGTGTGCCAG-3' (서열 333)

역방향 PCR 프라이머 1 5'-GGTCTCAAGAACTCCTGTC-3' (서열 334)

역방향 PCR 프라이머 2 5'-ACACTCAGCATTGCCTGGTACTTG-3' (서열 335)

부가적으로, 컨센서스 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GGGCACATGACTGACCTGATTTATGCAGAGAAAGAGCTGGTGCAG-3' (서열 336)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO330 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO330에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 UNQ290 (DNA40603-1232)로 지정함] (서열 330) 및 PRO330에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

UNQ290 (DNA40603-1232)의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 115 (서열 330)에 도시하였다. 클론 UNQ290 (DNA40603-1232)은 뉴클레오티드 위치 167-169에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1766-1768의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 115). 예측된 폴리펩티드 전구체는 533개 아미노산 길이이다 (도 116). 클론 UNQ290 (DNA40603-1232)은 1997년 11월 21일에 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209486으로 지정되었다.

전장 PRO330 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 생쥐 프롤릴 4-히드록실라제 알파 서브유닛 단백질에 상당한 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO330이 신규한 프롤릴 4-히드록실라제 알파 서브유닛 폴리펩티드일 수 있음을 나타낸다.

실시예 49: 사람 PRO310을 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열을 본원에서 DNA40553으로 지정하였다. DNA40553 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드를 합성하여 1) PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, 2) PRO310에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-TCCCCAAGCCGTTCTAGACGCGG-3' (서열 341)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-CTGGTTCTTCCTTGCACG-3' (서열 342)

역방향 PCR 프라이머 5'-GCCCAAATGCCCTAAGGCGGTATACCCC-3' (서열 343)

부가적으로, 컨센서스 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다

혼성화 프로브

5'-GGGTGTGATGCTTGGAAGCATTTTCTGTGCTTTGATCACTATGCTAGGAC-3' (서열 344)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO310 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 PRO310에 대한 전장 DNA 서열 [본원에서 DNA43046-1225로 지정함] (서열 339) 및 PRO310에 대해 유도된 단백질 서열 (서열 340)을 제공한다.

DNA43046-1225의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 119 (서열 339)에 도시하였다. 클론 DNA43046-1225은 뉴클레오티드 위치 81-83에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 1035-1037의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 119). 예측된 폴리펩티드 전구체는 318개 아미노산 길이이고 (도 120), 약 36,382 달톤의 계산된 분자량을 갖는다. 클론 DNA43046-1225는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209484로 지정되었다.

전장 PRO310 폴리펩티드의 아미노산 서열을 분석하면, 그의 일부가 씨. 엘레간스(*C. elegans)* 단백질 및 프린지(fringe)에 상동성을 갖는 것을 제시하고, 이는 PRO310이 발생에 관여할 수 있음을 나타낸다.

실시예 50: 사람 PRO339를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

발현형 서열 태그 (EST) DNA 데이타베이스 (LIFESEQ^{TM}, 인사이트 파마슈티칼스(캘리포니아주 팔로 알토))를 조사하고, EST들을 확인하였다. 인사이트 클론 및 컨센서스 서열의 조립물을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 형성하였다.

조립 생성된 컨센서스 서열에 기준하여 전방향 및 역방향 PCR 프라이머들을 합성하였다:

전방향 PCR 프라이머 1 5'-GGGATGCAGGTGGTGTCTCATGGGG-3' (서열 345)

전방향 PCR 프라이머 2 5'-CCCTCATGTACCGGCTCC-3' (서열 346)

전방향 PCR 프라이머 3 5'-GTGTGACACAGCGTGGGC-3' (서열 43)

전방향 PCR 프라이머 4 5'-GACCGGCAGGCTTCTGCG-3' (서열 44)

역방향 PCR 프라이머 1 5'-CAGCAGCTTCAGCCACCAGGAGTGG-3' (서열 45)

역방향 PCR 프라이머 2 5'-CTGAGCCGTGGGCTGCAGTCTCGC-3' (서열 46)

부가적으로, 컨센서스 서열로부터 하기 뉴클레오티드 서열을 갖는 합성 올리고뉴클레오티드 혼성화 프로브를 제작하였다.

혼성화 프로브

5'-CCGACTACGACTGGTTCTTCATCATGCAGGATGACACATATGTGC-3' (서열 47)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍들을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO339 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 간 조직으로부터 단리하였다. cDNA 클론을 전체를 서열분석하였다. DNA43466-1225의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 117 (서열 337)에 도시하였다. 클론 DNA43466-1225은 뉴클레오티드 위치 333-335에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖고 뉴클레오티드 위치 2649-2651의 정지 코돈에서 끝나는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 117; 서열 337). 예측된 폴리펩티드 전구체는 772개 아미노산 길이이고, 약 86,226 달톤의 계산된 분자량을 갖는다. 클론 DNA43466-1225는 ATCC에 기탁되었고, ATCC 기탁 번호 ATCC 209490으로 지정되었다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석 (ALIGN 컴퓨터 프로그램 이용)에 기준하여, PRO339는 씨. 엘레간스 단백질 및 콜라겐 유사 폴리머 서열 뿐만 아니라 프린지에 상동성을 갖고, 이는 PRO339이 발생 또는 조직 성장에 관여할 수 있음을 나타낸다.

실시예 51: 사람 PRO244를 코딩하는 cDNA 클론의 단리

컨센서스 DNA 서열을 phrap를 사용하여 상기 실시예 1에 기술한 바와 같이 다른 EST 서열에 대해 조립하였다. 이 컨센서스 서열에 기준하여, 올리고뉴클레오티드들을 합성하여 PCR에 의해 관심있는 서열을 포함하는 cDNA 라이브러리를 확인하고, PRO244에 대한 전장 코딩 서열의 클론을 단리시키기 위한 프로브로서 사용하였다.

한쌍의 PCR 프라이머들 (전방향 및 역방향)을 합성하였다:

5'-TTCAGCTTCTGGGATGTAGGG-3' (30923.f1) (서열 377)

5'-TATTCCTACCATTTCACAAATCCG-3' (30923.r1) (서열 378)

프로브를 또한 합성하였다:

5'-GGAGGACTGTGCCACCATGAGAGACTCTTCAAACCCAAGGCAAAATTGG-3' (30923.p1) (서열 379)

전장 클론의 공급원을 위한 몇몇 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 이들 라이브러리로부터의 DNA를 상기 확인된 PCR 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 증폭에 의해 스크리닝하였다. 이어서, 포지티브 라이브러리를 사용하여 프로브 올리고뉴클레오티드 및 PCR 프라이머들 중 하나를 사용하여 PRO244 유전자를 코딩하는 클론을 단리하였다.

cDNA 라이브러리의 제작을 위한 RNA는 사람 태아 신장 라이브러리로부터 단리하였다. 상기한 바와 같이 단리한 클론을 DNA 서열분석하면 전장 DNA 서열 및 PRO244에 대해 유도된 단백질 서열을 제공한다.

PRO244의 전체 뉴클레오티드 서열을 도 121 (서열 375)에 도시하였다. 클론 DNA35668-1171은 뉴클레오티드 위치 106-108에서 겉보기 번역 개시 부위를 갖는 단일 오픈 리딩 프레임을 포함한다 (도 121). 예측된 폴리펩티드 전구체는 219개 아미노산 길이이다. 클론 DNA35668-1171은 ATCC에 기탁되었고 (DNA35663-1171로 지정), ATCC 기탁 번호 ATCC209371로 지정되었다. 단백질은 세포질 도메인 (aa 1-20), 막통과 도메인 (aa 21-46), 및 aa 55-206에서 C-렉틴 도메인을 갖는 세포외 도메인 (aa 47-219)을 갖는다.

전장 서열의 BLAST 및 FastA 서열 배열 분석에 기준하여, PRO244는 간 렉틴 멧닭 (43%), HIC hp120-결합 C-타입 렉틴 (42%), 마크로파지 렉틴 2(HUMHML2-1, 41%) 및 서열 PR32188 (44%)에 뚜렷한 아미노산 서열 동일성을 보인다.

실시예 52: PRO 폴리펩티드-코딩 핵산의 혼성화 프로브로서의 용도

다음 방법은 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 혼성화 프로브로서의 용도를 기술한다.

본원에 기술한 바와 같이 관심있는 PRO 폴리펩티드의 코딩 서열을 포함하는 DNA를 프로브로서 이용할 수 있거나, 또는 사람 조직 cDNA 라이브러리 또는 사람 조직 게놈 라이브러리에서 상동성 DNA (예를 들면, PRO 폴리펩티드의 천연 변종을 코딩하는 것)를 스크리닝하기 위해 프로브를 제조하기 위한 기초로서 사용할 수 있다.

이들 라이브러리 DNA를 포함하는 필터의 혼성화 및 세척을 다음 고엄격 조건 하에 수행한다. 방사선표지된 PRO 폴리펩티드-코딩 핵산-유도 프로브를 필터에 혼성화시키는 것은 50% 포름아미드, 5×SSC, 0.1% SDS, 0.1% 피로인산나트륨, 50 mM 인산나트륨, pH 6.8, 2×덴하르트(Denhardt's) 용액 및 10% 덱스트란 황산염의 용액 중에서 42℃에서 20시간 동안 수행하였다. 필터의 세척은 0.1×SSC 및 0.1% SDS의 수용액 중에서 42℃에서 수행하였다.

이어서, 전장 천연 서열 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA와 원하는 서열 동일성을 갖는 DNA를 당업계에 공지된 표준 방법으로 확인하였다.

실시예 53: 이. 콜라이에서 PRO 폴리펩티드의 발현

본 실시예는 이. 콜라이에서 재조합 발현에 의한 원하는 PRO 폴리펩티드의 비글리코실화 형태의 제조를 예시한다.

처음에, 원하는 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 서열을 선택된 PCR 프라이머를 사용하여 증폭시켰다. 프라이머는 선택된 발현 벡터 상의 제한 효소 부위에 상응하는 제한 효소 부위를 포함하여야 한다. 다양한 발현 벡터를 사용할 수 있다. 적합한 벡터의 한 예는 암피실린 및 테트라사이클린 내성을 위한 유전자를 포함하는 pBR322 (이. 콜라이에서 유래; 문헌[볼리바르(Bolivar) 등, Gene, 2:95 (1977)] 참조)이다. 벡터를 제한 효소로 절단시키고 탈포스포릴화시켰다. 이어서, PCR 증폭된 서열을 벡터 내로 결찰시켰다. 벡터는 바람직하게는 항생제 내성 유전자, trp 프로모터, polyhis 리더(leader) (제1 6개 STII 코돈, polyhis 서열 및 엔테로키나제 절단 부위 포함), 특이적 PRO 폴리펩티드 코딩 영역, 람다(lambda) 전사 터미네이터 및 argU 유전자를 코딩하는 서열을 포함할 것이다.

이어서, 결찰 혼합물을 사용하여 문헌[샘브룩(Sambrook) 등, 상동]에 기술된 방법을 이용하여 선택된 이. 콜라이 균주를 형질전환시켰다. 형질전환체를 LB 평판 상에서 성장하는 그들의 능력에 의해 확인한 다음, 항생제 내성 콜로니를 선별하였다. 플라스미드 DNA를 단리시키고 제한 분석 및 DNA 서열분석에 의해 확정할 수 있다.

선별된 클론을 항생제를 보충한 LB 브로쓰와 같은 액체 배양 배지에서 밤새 배양할 수 있다. 철야 배양은 후속적으로 보다 대규모 배양물을 접종하기 위해 사용할 수 있다. 이어서, 세포를 원하는 광학 밀도로 성장시키고, 이 동안 발현 프로모터가 작동된다.

수시간 더 세포를 배양한 후, 세포를 원심분리에 의해 회수할 수 있다. 원심분리에 의해 수득한 세포 펠렛을 당업계에 공지된 다양한 시약을 사용하여 가용화시킬 수 있고, 이어서, 가용화된 PRO 폴리펩티드를 단백질의 밀접한 결합을 허용하는 조건 하에 금속 킬레이팅 칼럼을 사용하여 정제할 수 있다.

PRO187, PRO317, PRO301, PRO224 및 PRO238을 다음 절차를 이용하여 poly-His 태그된 형태로 이. 콜라이에서 성공적으로 발현시켰다. 처음에, PRO187, PRO317, PRO301, PRO224 또는 PRO238을 코딩하는 DNA를 선택된 PCR 프라이머를 사용하여 증폭시켰다. 프라이머들은 선택된 발현 벡터 상의 제한 효소 부위에 상응하는 제한 효소 부위 및 효율적이고 신뢰할 만한 번역 개시, 금속 킬레이팅 칼럼 상에서의 신속한 정제와 엔테로키나제를 사용한 단백분해적 제거를 제공하는 다른 유용한 서열들을 포함하였다. 이어서, PCR-증폭된, poly-His 태그된 서열을 발현 벡터 내로 결찰시키고, 이를 사용하여 균주 52에 기준한 이. 콜라이 숙주 (W3110 fuhA(tonA) lon galE rpoHts(htpRts) clpP(lacIq))를 형질전환시켰다. 먼저, 형질전환체를 50 ㎍/㎖ 카르베니실린을 함유하는 LB에서 30℃에서 3-5의 O.D.600에 도달할 때까지 진탕하면서 배양하였다. 이어서, 배양물을 CRAP 배지 (3.57 g $(NH_4)_2SO_4$, 0.71 g 시트르산나트륨·$2H_2O$, 1.07 g KCl, 5.36 g

Difco 효모 추출물, 500 ㎖ 물 중 5.36 g 세필드(Sheffield) 하이카제 SF 뿐만 아니라, 110 mM MPOS, pH 7.3, 0.55%(w/v) 글루코스 및 7 mM $MgSO_4$를 혼합시킴으로써 제조함) 중에 50 내지 100배 희석시키고, 30℃에서 진탕하면서 약 20-30시간 동안 배양시켰다. 샘플을 취하여 SDS-PAGE 분석에 의해 발현을 증명하고, 벌크 배양물을 원심분리시켜 세포를 펠렛화시켰다. 세포 펠렛을 정제 및 리폴딩(refolding) 전까지 동결시켰다.

0.5 내지 1 L 발효물로부터의 이. 콜라이 페이스트 (6-10 g 펠렛)를 7 M 구아니딘, 20 mM 트리스(Tris, pH 8 완충액 중에 10 부피(w/v)로 재현탁시켰다. 고상 아황산나트륨과 4티온산나트륨을 첨가하여 각각 0.1 M 및 0.02 M의 최종 농도를 만들고, 용액을 4℃에서 밤새 교반하였다. 이 단계에서 모든 시스테인 잔기가 아황산염화에 의해 차단된 변성 단백질이 생성된다. 용액을 베크만 울트라센티퓨지 (Beckman Ultracentifuge)에서 40,000 rpm에서 30분간 원심분리시켰다. 상청액을 3-5 부피의 금속 킬레이트 칼럼 완충액 (6 M 구아니딘, 20 mM 트리스, pH 7.4)으로 희석하고, 0.22 미크론 필터를 통해 여과하여 청정화시켰다. 청정화 추출물을 금속 킬레이트 칼럼 완충액 중에 평형화시킨 5 ㎖ 콰이아겐(Qiagen) Ni-NTA 금속 킬레이트 칼럼 상에 로딩시켰다. 칼럼을 50 mM 이미다졸 (칼바이오켐(Calbiochem), Utrol 등급)을 함유하는 추가의 완충액 (pH 7.4)으로 세척하였다. 단백질을 250 mM 이미다졸을 함유하는 완충액으로 용출시켰다. 원하는 단백질을 함유하는 분획을 모으고 4℃에서 저장하였다. 단백질 농도를 그의 아미노산 서열을 기준으로 계산된 흡광 계수를 사용하여 280 ㎚에서 그의 흡광도에 의해 평가하였다.

샘플을 20 mM 트리스, pH 8.6, 0.3 M NaCl, 2.5 M 요소, 5 mM 시스테인, 20 mM 글리신 및 1 mM EDTA로 이루어진 새로 제조한 리폴딩 완충액 중에 서서히 희석시킴으로써 단백질을 리폴딩시켰다. 리폴딩 부피는 최종 단백질 농도가 50 내지 100 ㎍/㎖이 되도록 선택한다. 리폴딩 용액을 4℃에서 12-36시간 동안 부드럽게 교반하였다. TFA를 0.4% (pH 약 3)의 최종 농도로 첨가하여 리폴딩 반응을 켄칭시켰다. 단백질을 추가로 정제하기 전에, 용액을 0.22 미크론 필터를 통해 여과시키고, 아세토니트릴을 210% 최종 농도로 첨가하였다. 리폴딩된 단백질을 0.1% TFA 이동 완충액을 사용하는 Poros R1/H 역상 칼럼 상에서 10 내지 80%의 아세토니트릴 구배로 용출시키면서 크로마토그래피시켰다. A280 흡광도를 갖는 분획들의 분취액을 SDS 폴리아크릴아미드겔 상에서 분석하고, 상동성 리폴딩된 단백질을 포함하는 분획들을 모았다. 일반적으로, 대부분의 단백질의 적절하게 리폴딩된 종류는 이들 종류가 그들의 소수성 내부가 역상 수지와의 상호작용으로부터 차폐되도록 가장 치밀하므로 최저 농도의 아세토니트릴에서 용출된다. 응집된 종류는 보통 보다 높은 아세토니트릴 농도에서 용출된다. 원하는 형태로부터 단백질의 미스폴딩된 형태를 분해시키는 것 이외에, 역상 단계는 또한 샘플로부터 엔도톡신을 제거한다.

원하는 폴딩된 PRO187, PRO317, PRO301, PRO224 및 PRO238 단백질을 각각 함유하는 분획들을 모으고, 용액에 질소 기류를 느리게 흘려 아세토니트릴을 제거하였다. 단백질을 0.14 M 염화나트륨 및 4% 만니톨을 갖는 20 mM Hepes, pH 6.8 중에, 제형화 완충액에 평형화시킨 G25 Superfine (파마시아(Pharmacia)) 수지를 사용한 겔 여과 또는 투석에 의해 제형화시키고 멸균 여과하였다.

실시예 54: 포유동물 세포에서 PRO 폴리펩티드의 발현

본 실시예는 포유동물 세포에서 재조합 발현에 의한 원하는 PRO 폴리펩티드의 글리코실화 형태의 제조를 예시한다.

벡터 pRK5 (EP 307,247 (1989.3.15. 공개) 참조)를 발현 벡터로서 사용하였다. 임의로, PRO 폴리펩티드-코딩 DNA를 문헌[샘브룩 등, 상동]에 기술된 바와 같은 결찰법을 이용하여 PRO 폴리펩티드 DNA를 삽입시킬 수 있는 선택된 제한 효소를 사용하여 pRK5 내로 결찰시켰다. 생성된 벡터를 pRK5-PRO 폴리펩티드로 부른다.

일 실시태양에서, 선택된 숙주 세포는 293 세포일 수 있다. 사람 293 세포 (ATCC CCL 1573)를 조직 배양 평판에서 태송아지 혈청과 임의로 영양 성분 및(또는) 항생제를 보충한 DMEM과 같은 배지 중에서 컨플루언스(confluence)로 배양하였다. 약 10 ㎍의 pRK5-PRO 폴리펩티드 DNA를 약 1 ㎍의 VA RNA 유전자를 코딩하는 DNA [팀마파야(Thimmappaya), Cell, 31:543 (1982)]와 혼합하고, 500 ㎕의 1 mM 트리스-HCl, 0.1 mM EDTA, 0.227 M $CaCl_2$에 용해시켰다. 이 혼합물에 500 ㎕의 50 mM HEPES (pH 7.35), 280 mM NaCl, 1.5 mM $NaPO_4$를 적가하고, 25℃에서 10분간 침전물을 형성시켰다. 침전물을 현탁시키고, 293 세포에 첨가하여, 37℃에서 약 4시간 동안 정치시켰다. 배양 배지를 흡인 제거하고, PBS 중 20% 글리세롤 2 ㎖을 30초 동안 첨가하였다. 이어서, 293 세포를 무혈청 배지로 세척하고, 신선한 배지를 첨가하고, 세포를 약 5일 동안 인큐베이팅시켰다.

형질감염 약 24시간 후, 배양 배지를 제거하고, 배양 배지 (단독) 또는 200 μCi/㎖ ^{35}S-시스테인 및 200 μCi/㎖ ^{35}S-메티오닌을 포함하는 배양 배지로 교체하였다. 12시간 인큐베이팅시킨 후, 조건화된 배지를 모으고, 회전 필터 상에서 농축시키고, 15% SDS 겔 상에 로딩시켰다. 전개된 겔을 건조시키고, PRO 폴리펩티드의 존재를 밝히기에 충분한 시간동안 필름에 노출시킬 수 있다. 형질감염된 세포를 포함하는 배양물을 추가로 인큐베이팅할 수 있고 (무혈청 배지 중에서), 배지를 선택된 생물검사로 시험하였다.

별도 기법으로, PRO 폴리펩티드를 문헌[솜파리락(Somparyrac) 등, Proc. Natl. Acad. Sci., 12:7575 (1981)]에 기술된 덱스트란 황산염 방법을 이용하여 293 세포 내에 일시적으로 도입시킬 수 있다. 293 세포를 스피너(spinner) 플라스크에서 최대 밀도로 배양하고, 700 ㎍ pRK5-PRO 폴리펩티드 DNA를 첨가하였다. 먼저, 스피너 플라스크로부터 세포를 원심분리에 의해 농축시키고 PBS로 세척하였다. DNA-덱스트란 침전물을 4시간 동안 세포 펠렛 상에서 인큐베이팅시켰다. 세포를 90초 동안 20% 글리세롤로 처리하고, 조직 배양 배지로 세척하고, 조직 배양 배지, 5 ㎍/㎖ 소 인슐린 및 0.1 ㎍/㎖ 소 트랜스페린을 포함하는 스피너 플라스크에 재도입시켰다. 약 4일 후, 조건화된 배지를 원심분리시키고 여과하여 세포 및 데브리스를 제거하였다. 이어서, 발현된 PRO 폴리펩티드를 함유하는 샘플을 농축시키고 투석 및(또는) 칼럼 크로마토그래피와 같은 임의의 선택된 방법으로 정제할 수 있다.

다른 실시태양에서, PRO 폴리펩티드들을 CHO 세포에서 발현시킬 수 있다. pRK5-PRO 폴리펩티드를 $CaPO_4$ 또는 DEAE-덱스트란과 같은 공지된 시약을 사용하여 CHO 세포 내로 형질감염시킬 수 있다. 상기한 바와 같이, 세포 배양물을 배양할 수 있고, 배지를 배양 배지 (단독) 또는 ^{35}S-메티오닌과 같은 방사선표지를 포함하는 배지로 교체할 수 있다. PRO

폴리펩티드의 존재를 측정한 후, 배양 배지를 무혈청 배지로 교체할 수 있다. 바람직하게는, 배양물을 약 6일 동안 인큐베이팅시킨 다음, 조건화된 배지를 회수한다. 이어서, 발현된 PRO 폴리펩티드를 포함하는 배지를 농축시키고 임의의 선택된 방법으로 정제할 수 있다.

에피톱-태그된 PRO 폴리펩티드를 또한 숙주 CHO 세포에서 발현시킬 수 있다. PRO 폴리펩티드를 pRK5 벡터로부터 서브클로닝시킬 수 있다. 서브클론 인서트를 PCR시켜 poly-his 태그와 같은 선택된 에피톱 태그를 갖는 프레임으로 바큘로바이러스 발현 벡터 내로 융합시킬 수 있다. 이어서, poly-his 태그된 PRO 폴리펩티드 인서트를 안정한 클론의 선택을 위한 DHFR과 같은 선택 마커를 포함하는 SV40 구동(driven) 벡터 내로 서브클로닝시킬 수 있다. 마지막으로, SV40 구동 벡터를 사용하여 CHO 세포를 (상기한 바와 같이) 형질감염시킬 수 있다. 발현을 증명하기 위해, 상기한 바와 같이 라벨링을 수행할 수도 있다. 이어서, 발현된 poly-His 태그된 PRO 폴리펩티드를 포함하는 배양 배지를 원심분리시키고, Ni^{2+}-킬레이트 친화성 크로마토그래피와 같은 임의의 선택된 방법으로 정제할 수 있다.

PRO211, PRO217, PRO230, PRO219, PRO245, PRO221, PRO258, PRO301, PRO224, PRO222, PRO234, PRO229, PRO223, PRO328 및 PRO332를 CHO 세포 중에서 일시적 발현 및 안정한 발현 절차 모두에 의해 성공적으로 발현시켰다. 또한, PRO232, PRO265, PRO246, PRO228, PRO227, PRO220, PRO266, PRO269, PRO287, PRO214, PRO231, PRO233, PRO238, PRO244, PRO235, PRO236, PRO262, PRO239, PRO257, PRO260, PRO263, PRO270, PRO271, PRO272, PRO294, PRO295, PRO293, PRO247, PRO303 및 PRO268을 CHO 세포 중에서 성공적으로 일시적 발현시켰다.

CHO 세포 중에서의 안정한 발현은 다음 절차를 이용하여 수행하였다. 단백질을 IgG 구조물 (이뮤노어드헤신)로서 발현시켰고, 여기에서, 각각의 단백질의 가용성 형태 (예를 들면, 세포외 도메인)에 대한 코딩 서열이 힌지, CH2 및 CH2 도메인들을 포함하는 IgG1 불변부(constant region) 서열에 융합되고(되거나) poly-His 태그된 형태이다.

PCR 증폭 이후, 각각의 DNA를 문헌[아우수벨 등, Current Protocols of Molecular Biology, Unit 3.16, John Wiley and Sons (1997)]에 기술된 바와 같은 표준 기법을 이용하여 CHO 발현 벡터 내로 서브클로닝시켰다. CHO 발현 벡터를 cDNA의 간편한 셔틀링(shuttling)을 허용하기 위해 관심있는 DNA의 상보적인 제한 효소 부위 5' 및 3'를 갖도록 제작하였다. CHO 세포에서의 발현에 사용된 벡터는 문헌[루카스(Lucas) 등, Nucl. Acids Res. 24: 9 (1774-1779) (1996)]에 기술된 바와 같고, 관심있는 cDNA와 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR)의 발현을 구동시키는 SV40 초기 프로모터/인헨서를 사용한다. DHFR 발현은 형질감염 이후 플라스미드의 안정한 유지를 위한 선택을 허용한다.

12 ㎍의 원하는 플라스미드 DNA를 시판되는 형질감염 시약 Superfect® (Quiagen), Dosper® 또는 Fugene® (Boehringer Mannheim)를 사용하여 약 천만개의 CHO 세포 내로 도입시켰다. 세포를 문헌[루카스 등, 상동]에 기술된 바와 같이 성장시켰다. 약 3×10^{-7}개의 세포를 하기하는 바와 같은 추가의 성장 및 생산을 위해 앰플 중에 동결시켰다.

플라스미드 DNA를 포함하는 앰플을 수조 내에 넣어 해동시키고, 볼텍싱시켜 혼합하였다. 내용물을 10 ㎖의 배지를 포함하는 원심분리관 내에 피펫팅시키고 1000 rpm에서 5분간 원심분리시켰다. 상청액을 흡인시키고, 세포를 10 ㎖의 선택 배지 (5% 0.2 ㎛ 투석여과된 태송아지 혈청을 갖는 0.2 ㎛ 여과된 PS20)에 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 90 ㎖의 선택 배지를 포함하는 100 ㎖ 스피너 내로 분취하였다. 1-2일 후, 세포를 150 ㎖의 선택 성장 배지를 채운 250 ㎖ 스피너로 옮기고 37℃에서 배양하였다. 추가로 2-3일 후, 250 ㎖, 500 ㎖ 및 2000 ㎖의 스피너에 3×10^{5} 세포/㎖로 접종하였다. 세포 배지를 원심분리 및 생산 배지로의 재현탁에 의해 신선한 배지로 교체하였다. 임의의 적합한 CHO 배지를 사용할 수 있지만, 실제로는 미국 특허 제5,122,469호 (1992. 6. 16.)에 기술된 생산 배지를 사용하였다. 3L 생산 스피너에 1.2×10^{6} 세포/㎖로 접종하였다. 제0일에 세포수와 pH를 측정하였다. 제1일에 스피너를 샘플링하고, 여과시킨 공기로 스파징하기 시작하였다. 제2일에 스피너를 샘플링하고, 온도를 33℃로 옮기고, 30 ㎖의 500 g/L 글루코스 및 0.6 ㎖의 10% 소포제 (예를 들면, 35% 폴리디메틸실록산 유액, 다우 코닝(Dow Corning) 365 의학 등급 유액)를 첨가하였다. 전체 생산기 동안, pH를 약 7.2로 유지해야 한다. 10일 후 또는 생활율이 70% 미만으로 떨어질 때, 세포 배양물을 원심분리하고 0.22 ㎛ 필터로 여과함으로써 회수하였다. 여액을 4℃에서 저장하거나 또는 정제를 위해 칼럼에 즉시 로딩시켰다.

poly-His 태그된 구조물에 대해, 단백질을 Ni-NTA 칼럼 (콰이아겐)을 사용하여 정제하였다. 정제하기 전, 조건화된 배지에 이미다졸을 5 mM 농도로 첨가하였다. 조건화된 배지를 4℃에서 0.3 M NaCl과 5 mM 이미다졸을 포함하는 20 mM Hepes, pH 7.4 완충액에 평형화시킨 6 ㎖ Ni-NTA 칼럼 상에 4-5 ㎖/분의 유속으로 펌핑하였다. 로딩시킨 후, 칼럼을 추가의 평형 완충액으로 세척하고, 단백질을 0.25 M 이미다졸을 포함하는 평형 완충액으로 용출시켰다. 고도로 정제한 단백질을 후속적으로 25 ㎖ G25 Superfine (파마시아) 칼럼을 사용하여 10 mM Hepes, 0.14 M NaCl 및 4% 만니톨을 포함하는 저장 완충액 (pH 6.8) 내로 탈염시키고, -80℃에서 저장하였다.

단백질의 이뮤노어드헤신 (Fc 함유) 구조물을 조건화된 배지로부터 다음과 같이 정제하였다. 조건화된 배지를 20 mM Na 인산염 완충액, pH 6.8로 평형화시킨 5 ㎖ Protein A 칼럼 (파마시아) 상으로 펌핑시켰다. 로딩시킨 후, 칼럼을 평형 완충액으로 강하게 세척한 후, 100 mM 시트르산, pH 3.5로 용출시켰다. 1 ㎖ 분획을 275 ㎕의 1 M 트리스 완충액, pH 9를 포함하는 시험관 내에 모음으로써 용출된 단백질을 즉시 중화시켰다. 후속적으로 고도로 정제된 단백질을 poly-His 태그된 단백질에 대해 상기한 바와 같이 저장 완충액 중으로 탈염시켰다. 상동성을 SDS 폴리아크릴아미드겔 및 에드만 (Edman) 분해에 의한 N-말단 아미노산 서열분석에 의해 평가하였다.

PRO211, PRO217, PRO230, PRO232, PRO187, PRO265, PRO219, PRO246, PRO228, PRO533, PRO245, PRO221, PRO227, PRO220, PRO258, PRO266, PRO269, PRO287, PRO214, PRO317, PRO301, PRO224, PRO222, PRO234, PRO231, PRO229, PRO233, PRO238, PRO223, PRO235, PRO236, PRO262, PRO239, PRO257, PRO260, PRO263, PRO270, PRO271, PRO272, PRO294, PRO295, PRO293, PRO247, PRO304, PRO302, PRO307, PRO303, PRO343, PRO328, PRO326, PRO331, PRO332, PRO334, PRO346, PRO268, PRO330, PRO310 및 PRO339를 또한 COS 세포 내에서 성공적으로 일시적 발현시켰다.

실시예 55: 효모에서 PRO 폴리펩티드의 발현

다음 방법은 효모에서 원하는 PRO 폴리펩티드의 재조합 발현을 설명한다.

먼저, ADH2/GAPDH 프로모터로부터 PRO 폴리펩티드의 세포내 생산 또는 분비를 위한 효모 발현 벡터를 제작하였다. 원하는 PRO 폴리펩티드, 선택된 신호 펩티드 및 프로모터를 코딩하는 DNA를 PRO 폴리펩티드의 세포내 발현을 지시하는 선택된 플라스미드 내의 적합한 제한 효소 부위에 삽입하였다. 분비를 위해, PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 선택된 플라스미드 내로, ADH2/GAPDH 프로모터를 코딩하는 DNA, 효모 알파-팩터 분비 신호/리더 서열 및 PRO 폴리펩티드의 발현을 위한 링커 서열 (필요한 경우)과 함께 클로닝시킬 수 있다.

이어서, 효모 균주 AB110과 같은 효모 세포를 상기한 바와 같은 발현 플라스미드로 형질전환시키고, 선택된 발효 배지 중에서 배양하였다. 형질전환된 효모 상청액을 10% 트리클로로아세트산으로 침전시키고, SDS-PAGE로 분리시킨 다음, 겔을 쿠마지(Coomassie) 블루 염색으로 염색함으로써 분석할 수 있다.

재조합 PRO 폴리펩티드를 원심분리에 의해 발효 배지로부터 효모 세포를 제거한 후, 선택된 카트리지 필터를 사용하여 배지를 농축시킴으로써 후속적으로 단리하고 정제할 수 있다. PRO 폴리펩티드를 포함하는 농축물을 선택된 칼럼 크로마토그래피 수지를 사용하여 더욱 정제할 수 있다.

실시예 56: 바큘로바이러스 감염된 곤충 세포에서 PRO 폴리펩티드의 발현

하기 방법은 바큘로바이러스-감염된 곤충 세포에서 PRO 폴리펩티드의 재조합 발현을 설명한다.

원하는 PRO 폴리펩티드를 바큘로바이러스 발현 벡터에 포함된 에피톱 태그의 업스트림에 융합시켰다. 이러한 에피톱 태그는 poly-his 태그와 면역글로불린 태그 (예를 들면, IgG의 Fc 영역)를 포함한다. pVL1393 (Novagen)과 같은 시판되는 플라스미드로부터 유래된 플라스미드를 포함하는 다양한 플라스미드를 사용할 수 있다. 간략하게, PRO 폴리펩티드 또는 PRO 폴리펩티드의 원하는 부분 (예를 들면, 막통과 단백질의 세포외 도메인을 코딩하는 서열)을 5' 및 3' 영역에 상보적인 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 증폭시켰다. 5' 프라이머는 플랭킹(flanking) (선택된) 제한 효소 부위를 포함할 수 있다. 이어서, 생성물을 선택된 제한 효소로 소화시키고, 발현 벡터 내로 서브클로닝시켰다.

재조합 바큘로바이러스는 상기 플라스미드와 BaculoGold™ 바이러스 DNA (Pharmingen)를 리포펙틴 (GIBCO-BRL로부터 입수가능함)을 사용하여 스포돕테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) ("Sf9") 세포 (ATCC CRL 1711) 내로 동시형질감염시킴으로써 생성된다. 28℃에서 인큐베이팅시킨지 4-5일 후, 방출된 바이러스를 회수하고 추가로 증폭시키기 위해 사용하였다. 바이러스 감염과 단백질 발현은 문헌[오레일리(O'Reilley) 등, Baculovirus expression vectors: A laboratory Manual, Oxford: Oxford University Press (1994)]에 기술된 바와 같이 수행한다.

이어서, 발현된 poly-his 태그된 PRO 폴리펩티드를 예를 들면, Ni^{2+}-킬레이트 친화성 크로마토그래피로 다음과 같이 정제할 수 있다. 추출물을 문헌[루퍼트 (Rupert) 등, Nature, 362:175-179 (1993)]에 기술된 바와 같이 재조합 바이러스-감염된 Sf9 세포로부터 제조하였다. 간략하게, Sf9 세포를 세척하고, 초음파분해 완충액 (25 ㎖ Hepes, pH 7.9; 12.5 mM $MgCl_2$; 0.1 mM EDTA; 10% 글리세롤; 0.1% NP-40; 0.4 M KCl) 중에 재현탁시키고, 얼음 상에서 20초 동안 2회 초음파분해시켰다. 초음파분해물을 원심분리에 의해 청정화시키고, 상청액을 로딩 완충액 (50 mM 인산염, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, pH 7.8)에 50배 희석하고, 0.45 ㎛ 필터를 통해 여과하였다. Ni^{2+}-NTA 아가로스 칼럼 (콰이아겐에서 시판)을 5 ㎖의 층 부피로 준비하고, 25 ㎖의 물로 세척하고, 25 ㎖의 로딩 완충액으로 평형화시켰다. 여과된 세포 추출물을 칼럼 상에 0.5 ㎖/분으로 로딩하였다. 칼럼을 로딩 완충액으로 기저선 A_{280}으로 세척하였고, 이 시점에서 분획 수집을 시작하였다. 이어서, 칼럼을 제2 세척 완충액 (50 mM 인산염; 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, pH 6.0)으로 세척하였고, 이는 비특이적으로 결합된 단백질을 용출시킨다. A_{280} 기저선에 다시 도달한 후, 칼럼을 제2 세척 완충액 중에 0 내지 500 mM 이미다졸 구배로 전개시켰다. 1 ㎖ 분획들을 모으고, SDS-PAGE와 은 염색 또는 알칼리성 포스파나제에 융합된 Ni^{2+}-NTA (콰이아겐)를 사용하는 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 용출된 His_{10}-태그된 PRO 폴리펩티드를 포함하는 분획들을 모으고, 로딩 완충액에 대해 투석하였다.

별법으로, IgG 태그된 (또는 Fc 태그된) PRO 폴리펩티드의 정제를 예를 들면, Protein A 또는 Protein G 칼럼 크로마토그래피를 포함한 공지된 크로마토그래피 기법을 이용하여 수행할 수 있다.

PRO211, PRO217, PRO230, PRO187, PRO265, PRO246, PRO228, PRO533, PRO245, PRO221, PRO220, PRO258, PRO266, PRO269, PRO287, PRO214, PRO301, PRO224, PRO222, PRO234, PRO231, PRO229, PRO235, PRO239, PRO257, PRO272, PRO294, PRO295, PRO328, PRO326, PRO331, PRO334, PRO346 및 PRO310을 바큘로바이러스 감염된 Sf9 또는 high5 곤충 세포에서 성공적으로 발현시켰다. 발현은 실제 0.5-2 L 규모로 수행하였지만, 이는 보다 큰 (예를 들면, 8 L) 제조를 위해 쉽게 대규모화할 수 있다. 단백질을 IgG 구조물 (이뮤노어드헤신)로서 발현시켰고, 여기에서, 단백질 세포외 영역은 힌지, CH2 및 CH3 도메인들을 갖는 IgG1 불변부 서열에 융합되고(되거나) poly-His 태그된 형태로 존재한다.

PCR 증폭시킨 후, 각각의 코딩 서열을 바큘로바이러스 발현 벡터 (IgG 융합에 대해 pb.PH.IgG와 poly-His 태그된 단백질에 대해 pb.PH.His.c) 내로 서브클로닝시키고, 벡터와 Baculogold® 바큘로바이러스 DNA (Pharmingen)를 리포펙틴 (Gibco BRL)을 사용하여 105 스포돕테라 프루기페르다 ("Sf9") 세포 (ATCC CRL 1711) 내로 동시형질감염시켰다. pb.PH.IgG와 pb.PH.His는 His 또는 Fc 태그 서열을 포함하는 변형된 폴리링커 영역을 갖는, 시판되는 바큘로바이러스 발현 벡터 pVL1393 (Pharmingen)의 변형물이다. 세포를 10% FBS (Hyclone)를 보충한 힝크 (Hink's) TNM-FH 배지에서 성장시켰다. 세포를 28℃에서 5일 동안 인큐베이팅시켰다. 상청액을 회수하고, 후속적으로 10% FBS를 보충한 힝크 TNM-FH 배지에서 약 10의 감염 배수 (MOI)로 Sf9 세포를 감염시킴으로써 제1 바이러스 증폭을 위해 사용하였다. 세포를 3일 동안 28℃에서 인큐베이팅시켰다. 상청액을 회수하고, 바큘로바이러스 발현 벡터 내의 구조물의 발현을 1 ㎖의 상

청액을 히스티딘 태그된 단백질에 대해 25 ㎖의 Ni-NTA 비드 (콰이아겐) 또는 IgG 태그된 단백질에 대해 단백질 A 세파로즈 CL-4B 비드 (파마시아)에 배치 결합시킨 다음, 쿠마지 블루 염색으로 공지 농도의 단백질 표준품과 비교하는 SDS-PAGE 분석함으로써 측정하였다.

제1 바이러스 증폭 상청액을 사용하여 ESF-921 배지 (Expression Systems LLC)에서 성장시킨 Sf9 세포의 스피너 배양물 (500 ㎖)을 약 0.1의 MOI로 감염시켰다. 세포를 28℃에서 3일 동안 인큐베이팅시켰다. 상청액을 회수하고 여과하였다. 필요한 경우 스피너 배양물의 발현이 확정될 때까지 배치 결합과 SDS-PAGE 분석을 반복하였다.

형질감염된 세포로부터의 조건화된 배지 (0.5 내지 3 L)를 원심분리에 의해 세포를 제거하여 회수하고, 0.22 미크론 필터를 통해 여과하였다. poly-His 태그된 구조물에 대해, 단백질 구조물을 Ni-NTA 칼럼 (콰이아겐)을 사용하여 정제하였다. 정제하기 전, 이미다졸을 조건화된 배지에 5 mM 농도로 첨가하였다. 조건화된 배지를 0.3 M NaCl 및 5 mM 이미다졸을 함유하는 20 mM Hepes, pH 7.4 완충액에 평형화시킨 6 ㎖ Ni-NTA 칼럼 상으로 4℃에서 4-5 ㎖/분의 유속으로 펌핑시켰다. 로딩한 후, 칼럼을 추가의 평형 완충액으로 세척하고, 단백질을 0.25 M 이미다졸을 함유하는 평형 완충액으로 용출시켰다. 고도로 정제된 단백질을 후속적으로 25 ㎖ G25 Superfine (파마시아) 칼럼을 사용하여 10 mM Hepes, 0.14 M NaCl 및 4% 만니톨, pH 6.8을 포함하는 저장 완충액 중으로 탈염시키고, -80℃에서 저장하였다.

단백질의 이뮤노어드헤신 (Fc 함유) 구조물을 조건화된 배지로부터 다음과 같이 정제하였다. 조건화된 배지를 20 mM Na 인산염 완충액, pH 6.8에 평형화시킨 5 ㎖ Protein A 칼럼 (파마시아) 상으로 펌핑시켰다. 로딩한 후, 칼럼을 평형 완충액으로 강하게 세척한 후, 100 mM 시트르산, pH 3.5로 용출시켰다. 용출된 단백질을 1 ㎖ 분획을 275 ㎖의 1M 트리스 완충액, pH 9을 포함하는 시험관 내로 모음으로서 즉시 중화시켰다. 고도로 정제된 단백질을 poly-His 태그된 단백질에 대해 상기한 바와 같이 후속적으로 저장 완충액 중으로 탈염시켰다. 단백질의 상동성을 SDS 폴리아크릴아미드겔 (PEG) 전기영동 및 에드만 분해에 의한 N-말단 아미노산 서열분석에 의해 증명하였다.

실시예 57: PRO 폴리펩티드에 결합하는 항체의 제조

본 실시예는 PRO 폴리펩티드에 특이적으로 결합할 수 있는 모노클로날 항체의 제조를 예시한다.

모노클로날 항체 생산 기법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[고딩(Goding), 상동]에 기술되어 있다. 사용할 수 있는 이뮤노겐은 정제 PRO 폴리펩티드, PRO 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질 및 세포 표면에서 재조합 PRO 폴리펩티드를 발현하는 세포를 포함한다. 이뮤노겐의 선택은 과도한 실험을 하지 않고 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

Balb/c와 같은 생쥐를 완전 프로인트(Freund's) 보조액에 유화시키고 1-100 ㎍의 양으로 피하 또는 복강내 주사한 PRO 폴리펩티드 이뮤노겐으로 면역화시켰다. 별법으로, 이뮤노겐를 MPL-TDM 보조액 (Ribi Immunochemical Research, 몬타나주 해밀턴)에 유화시키고 동물의 뒷발바닥에 주사하였다. 이어서, 면역화시킨 생쥐를 10 내지 12일 후 선택된 보조액에 유화시킨 추가의 이뮤노겐으로 부스팅시켰다. 그 후, 수주 동안, 생쥐를 또한 추가의 면역화 주사로 부스팅시킬 수 있다. 항-PRO 폴리펩티드 항체를 검출하기 위해 ELISA 분석으로 시험하기 위하여 레트로-오비탈(retro-orbital) 출혈에 의해 생쥐로부터 혈청 샘플을 주기적으로 취할 수 있다.

적당한 항체 역가를 검출한 후, 항체에 대하여 "포지티브"인 동물에게 PRO 폴리펩티드의 최종 정맥내 주사를 주사할 수 있다. 3 내지 4일 후, 생쥐를 희생시키고 비장 세포를 취하였다. 이어서, 비장 세포를 ATCC 번호 CRL 1597로 입수가능한 P3X63AgU.1과 같은 선택된 쥐 골수종 세포주에 융합시켰다 (35% 폴리에틸렌 글리콜 사용). 융합 생성 하이브리도마 세포를 비융합 세포, 골수종 하이브리드 및 비장 세포 하이브리드의 증식을 억제시키기 위해 HAT (하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘) 배지를 포함한 96웰 조직 배양 평판에 플레이팅시켰다.

하이브리도마 세포를 PRO 폴리펩티드에 대한 반응성에 대해 ELISA로 스크리닝할 것이다. PRO 폴리펩티드에 대한 원하는 모노클로날 항체를 분비하는 "포지티브" 하이브리도마 세포의 결정은 당업자의 기술 범위 내에 있다.

포지티브 하이브리도마 세포를 동계 Balb/c 생쥐에 복강내 주사하여 항-PRO 폴리펩티드 모노클로날 항체를 함유하는 복수(腹水)를 생산할 수 있다. 별법으로, 하이브리도마 세포를 조직 배양 플라스크 또는 롤러 병에서 성장시킬 수 있다. 복수에서 생산된 모노클로날 항체의 정제는 황산암모늄 침전을 이용한 후 겔 배재 크로마토그래피시킴으로써 수행할 수 있다. 별법으로, Protein A 또는 Protein G에 대한 항체의 결합에 기초하는 친화성 크로마토그래피를 사용할 수 있다.

실시예 58: 키메릭 PRO 폴리펩티드

PRO 폴리펩티드를 단백질 정제를 촉진하기 위해 첨가된 1종 이상의 추가의 폴리펩티드 도메인을 갖는 키메릭 단백질로서 발현시킬 수 있다. 이러한 정제 촉진 도메인은 고정된 금속 상에서 정제를 허용하는 히스티딘-트립토판 모듈과 같은 금속 킬레이팅 펩티드, 고정된 면역글로불린 상에서 정제를 허용하는 Protein A 도메인 및 FLAGS™ 신장/친화성 정제 시스템 (임뮤넥스 코오퍼레이션(Immunex Corp., 워싱턴주 시애틀))에서 이용되는 도메인을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 정제 도메인과 PRO 폴리펩티드 서열 사이에 인자 XA 또는 엔테로키나제 (인비트로겐 (캘리포니아주 샌디에고))와 같은 절단가능한 링커 서열을 포함시키는 것이 PRO 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 발현을 촉진시키기 위해 유용할 수 있다.

실시예 59: 특이적 항체를 사용한 PRO 폴리펩티드의 정제

천연 또는 재조합 PRO 폴리펩티드를 단백질 정제 분야의 다양한 표준 기법으로 정제할 수 있다. 예를 들면, 프로(pro)-PRO 폴리펩티드, 성숙 PRO 폴리펩티드 또는 프리(pre)-PRO 폴리펩티드를 관심있는 PRO 폴리펩티드에 특이적인 항체를 사용하는 면역친화성 크로마토그래피로 정제한다. 일반적으로, 면역친화성 칼럼은 항-PRO 폴리펩티드 항체를 활성화된 크로마토그래피 수지에 공유결합적으로 커플링시킴으로써 제작한다.

폴리클론 면역글로불린은 면역 혈청으로부터 황산암모늄으로 침전시키거나, 고정화 Protein A (Pharmacia LKB Biotechnology (뉴저지주 피츠카타웨이) 상에서 정제하여 제조하였다. 유사하게, 모노클로날 항체는 생쥐 복수액으로부터 황산암모늄 침전법 또는 고정화 Protein A 상의 크로마토그래피에 의해 제조하였다. 부분적으로 정제된 면역글로불린을 CnBr-활성화 SEPHAROSE™ (Pharmacia LKB Biotechnology)와 같은 크로마토그래피 수지에 공유적으로 부착시켰다. 항체를 수지에 커플링시키고, 수지를 블록킹시키고, 유도된 수지를 제조업자의 지시에 따라 세척하였다.

이러한 면역친화성 칼럼은 PRO 폴리펩티드를 가용성 형태로 포함하는 세포로부터 분획을 제조함으로써 PRO 폴리펩티드의 정제에 이용된다. 이 제제는 세제 첨가에 의해 또는 당업계에 잘 알려져 있는 다른 방법에 의한 전세포의 가용화 또는 차등 원심분리를 통해 수득한 세포하 분획의 가용화에 의해 유도된다. 별법으로, 신호 서열을 포함하는 가용형 PRO 폴리펩티드가 유용한 양으로 세포가 성장하는 배지 내로 분비될 수 있다.

가용형 PRO 폴리펩티드 함유 제제를 면역친화성 칼럼 상으로 통과시키고, 칼럼을 PRO 폴리펩티드의 차별적인 흡수를 허용하는 조건 (예를 들면, 세제의 존재 하에 고이온 농도 완충액) 하에 세척하였다. 이어서, 칼럼을 항체/PRO 폴리펩티드 결합을 파괴시키는 조건 (예를 들면, 약 pH 2-3과 같은 저 pH 완충액 또는 고농도의, 요소 또는 티오시아네이트 이온과 같은 카오트로프(chaotrope)) 하에 용출시키고, PRO 폴리펩티드를 모았다.

실시예 60: 약물 스크리닝

본 발명은 PRO 폴리펩티드 또는 그의 결합 단편을 사용하여 임의의 다양한 약물 스크리닝 기법으로 화합물을 스크리닝하기 위해 특히 유용하다. 이러한 시험에 사용된 PRO 폴리펩티드 또는 단편은 용액 중에 유리되어 있거나, 고상 지지체에 고착되거나, 세포 표면에서 유지되거나, 세포내에 위치할 수 있다. 약물 스크리닝의 한 방법에서는 PRO 폴리펩티드 또는 단편을 발현하는 재조합 핵산을 사용하여 안정하게 형질전환된 진핵 또는 원핵 숙주 세포를 이용한다. 약물을 경쟁적 결합 분석으로 그러한 형질전환된 세포에 대해 스크리닝하였다. 생존형 또는 고정형의 그러한 세포는 표준 결합 분석을 위해 사용할 수 있다. 예를 들면, PRO 폴리펩티드 또는 단편과 시험되는 활성제 사이의 복합체 형성을 측정할 수 있다. 별법으로, 시험되는 활성제의 의해 유발된 PRO 폴리펩티드와 그의 표적 세포 또는 표적 수용체 사이의 복합체 형성의 감소를 검사할 수 있다.

따라서, 본 발명은 PRO 폴리펩티드-관련 질환 또는 장애에 영향을 끼칠 수 있는 약물 또는 임의의 다른 활성제를 스크리닝하기 위한 방법을 제공한다. 이들 방법은 그러한 활성제를 PRO 폴리펩티드 또는 그의 단편과 접촉시키고, 당업계에 잘 알려진 방법으로 (i) 활성제와 PRO 폴리펩티드 또는 단편 사이의 복합체의 존재 또는 (ii) PRO 폴리펩티드 또는 단편과 세포 사이의 복합체의 존재에 대해 분석하는 것을 포함한다. 이러한 경쟁적 결합 분석에서, PRO 폴리펩티드 또는 단편은 대개 라벨링시킨다. 적합하게 인큐베이팅한 후, 유리 PRO 폴리펩티드 또는 단편을 결합형으로 존재하는 것으로부터 분리시키며, 유리 또는 비복합된 라벨의 양은 특정 활성제의 PRO 폴리펩티드에 결합하는 능력 또는 PRO 폴리펩티드/세포 복합체를 저해하는 능력의 척도이다.

또다른 약물 스크리닝 기법은 폴리펩티드에 적합한 결합 친화도를 갖는 화합물에 대한 고처리량 스크리닝을 제공하고, WO84/03564 (1984. 9. 13일자 공개)에 상세히 기재되어 있다. 간단히 서술하면, 다수의 상이한 작은 펩티드 시험 화합물을 플라스틱 핀 또는 몇몇 다른 표면과 같은 고상 기질 상에 합성한다. PRO 폴리펩티드에 적용시켜, 펩티드 시험 화합물을 PRO 폴리펩티드와 반응시키고 세척한다. 결합된 PRO 폴리펩티드는 당업계에 잘 공지된 방법으로 검출한다. 정제된 PRO 폴리펩티드는 또한 상기 언급한 약물 스크리닝 기법에 사용하기 위해 평판 상에 직접 코팅할 수 있다. 또한, 비중화 항체를 사용하여 펩티드를 포획하여 이를 고상 지지체 상에 고정시킬 수 있다.

본 발명은 또한 PRO 폴리펩티드에 결합할 수 있는 중화 항체가 PRO 폴리펩티드 또는 그의 단편에 결합하는데 있어서 시험 화합물과 특이적으로 경쟁하는 경쟁적 약물 스크리닝 분석의 이용을 고려한다. 이러한 방식으로, 항체를 PRO 폴리펩티드와 하나 이상의 항원 결정자를 공유하는 임의의 펩티드의 존재를 검출하기 위해 사용할 수 있다.

실시예 61: 합리적(rational) 약물 디자인

합리적 약물 디자인의 목표는 관심있는 생물 활성 폴리펩티드 (즉, PRO 폴리펩티드) 또는 이들이 상호작용하는 작은 분자, 예를 들면, 효능제, 길항제 또는 억제제의 구조적 동족체를 생산하는 것이다. 이들 예 중 임의의 것들을 PRO 폴리펩티드의 보다 활성 또는 보다 안정한 형태인 약물, 또는 생체내 PRO 폴리펩티드의 기능을 강화하거나 저해하는 약물을 형성하기 위해 이용할 수 있다 (문헌[호드슨 (Hodgson), Bio/Technology, 9: 1921 (1991)] 참조).

한 연구에서, PRO 폴리펩티드 또는 PRO 폴리펩티드-억제제 복합체의 3차원 구조를 x-선 결정학, 컴퓨터 모델링 또는 가장 전형적으로 상기 두 방법의 조합에 의해 결정한다. 분자의 구조를 밝히고 활성 부위(들)을 결정하기 위해 PRO 폴리펩티드의 형태와 전하 모두를 확인해야 한다. 덜 빈번하지만, PRO 폴리펩티드의 구조에 관한 유용한 정보는 상동성 단백질의 구조를 기준으로 모델링함으로써 얻을 수 있다. 두 경우 모두, 관련 구조 정보를 동족 PRO 폴리펩티드 유사 분자를 디자인하거나 유효한 억제제를 확인하기 위해 사용한다. 합리적 약물 디자인의 유용한 예는 문헌[블락스톤(Braxton) 및 웰스(Wells), Biochemistry, 31:7796-7801 (1992)]에 나타낸 바와 같이 활성 또는 안정성을 증진시킨 분자, 또는 문헌[아타우다(Athauda) 등, J. Biochem., 113:742-746 (1993)]에 나타낸 바와 같이 천연 펩티드의 억제제, 효능제 또는 길항제로서 작용하는 분자를 포함할 수 있다.

표적-특이적 항체를 단리하고, 상기한 바와 같이 기능 분석에 의해 선택한 다음, 그의 결정 구조를 해석하는 것도 가능하다. 이 방법으로 원칙적으로 후속적인 약물 디자인이 기준이 될 수 있는 파마코어(pharmacore)를 얻는다. 단백질 결정학 기능성 약리 활성 항체에 대한 항-유전형 항체 (항-id)를 생산함으로써 단백질 결정학을 모두 회피하는 것도 가능하다. 거울상의 거울상으로서, 항-id의 결합 부위는 원래 수용체의 동족체일 것으로 기대될 것이다. 이어서, 항-id를 사용하여 화학적 또는 생물학적으로 생산된 펩티드 뱅크로부터 펩티드를 확인하고 단리시킬 수 있을 것이다. 이어서, 단리된 펩티드는 파마코어로서 작용할 것이다.

본 발명에 의해, x-선 결정학과 같은 분석적 연구를 수행하기 위해 충분한 양의 PRO 폴리펩티드를 이용가능하게 할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 PRO 폴리펩티드 아미노산 서열 지식은 x-선 결정학 대신 또는 그에 덧붙여 컴퓨터 모델링 기법을 이용하는데 지침을 제공할 것이다.

실시예 62: PRO317 폴리펩티드-특이 항체를 사용한 진단 시험

특정 항-PRO317 폴리펩티드 항체는 PRO317의 양 또는 분포의 차이를 특징으로 하는, 발병전 상태 및 부인과 질환 또는 허혈성 질환과 같은 급만성 질환의 진단에 유용하다. PRO317은 사람 신장에서 발현되는 것으로 밝혀졌고, 따라서, 이 장기에 해를 끼치는 이상 또는 병리학과 관련있을 것이다. 또한, 이는 EBAF-1과 밀접하게 연관되므로, 자궁내막 및 다른 생식 조직에 해를 끼칠 것이다. 또한, 특정 EST의 라이브러리 공급원 때문에, PRO317은 또한 혈관 형성에 관여할 수 있어서, 혈관신생의 모듈레이터인 것으로 보인다.

PRO317에 대한 진단 시험은 사람 체액, 조직 또는 이러한 조직의 추출물에서 PRO317을 검출하기 위해 항체 및 라벨을 이용하는 방법을 포함한다. 본 발명의 폴리펩티드 및 항체는 변형하거나 변형하지 않고 사용할 수 있다. 종종, 폴리펩티드 및 항체는 이들을 검출가능한 신호를 제공하는 물질과 함께 공유적 또는 비공유적으로 연결시킴으로써 라벨링할 것이다. 매우 다양한 라벨 및 접합 기술이 알려져 있고, 학술 문헌과 특허 문헌 모두에 광범위하게 보고되어 있다. 적합한 라벨은 방사성핵종, 효소, 기질, 보조인자, 억제제, 형광제, 화학발광제, 자성 입자 등을 포함한다. 이러한 라벨의 사용을 교시하는 특허는 미국 특허 제3,817,837호; 동 제3,850,752호; 동 제3,939,350호; 동 제3,996,345호; 동 제4,277,437호; 동 제4,275,149호 및 동 제4,366,241호를 포함한다. 또한, 재조합 면역글로불린을 미국 특허 제4,816,567호에 나타낸 바와 같이 생산할 수 있다.

PRO317에 특이적인 폴리클론 또는 모노클로날 항체를 사용하여 가용형 또는 막결합형 PRO317을 측정하기 위한 다양한 프로토콜이 당업계에 공지되어 있다. 그예로는 효소결합 면역흡착 분석 (ELISA), 방사선면역분석 (RIA), 방사선수용체 분석 (RRA) 및 형광 활성화 세포 소팅 (FACS)을 포함한다. PRO317 상의 2개의 비저해 에피톱에 반응성인 모노클로날 항체를 이용하는 2부위(two-site) 모노클로날-기재 면역분석이 바람직하지만, 경쟁적 결합 분석을 이용할 수도 있다. 이들 분석법은 특히 문헌[Maddox 등, J Exp. Med., 158: 1211 (1983)]에 기술되어 있다.

실시예 63: PRO317 수용체의 확인

정제된 PRO317은 특이 세포 표면 수용체 및 다른 결합 분자의 특성화 및 정제에 유용하다. 대사적 변화 또는 다른 특이적 반응에 의해 PRO317에 반응하는 세포는 PRO317에 대한 수용체를 발현할 것이다. 이러한 수용체는 티로신 및 세린/트레오닌 키나제와 연합되고 그에 의해 활성화되는 수용체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. TGF-슈퍼패밀리에 대해 공지된 수용체의 리뷰를 위해 문헌[콜로지에치크(Kolodziejczyk) 및 홀(Hall), 상동]을 참조하시오. 이 슈퍼패밀리에 대한 후보 수용체는 I형 및 II형 수용체로 불리는 2가지 주요 군으로 나뉜다. 두 유형은 세린/트레오닌 키나제이다. 적절한 리간드에 의해 활성화시키면, I형 및 II형 수용체는 물리적으로 상호작용하여 헤테로-올리고머를 형성하고 후속적으로 세포내 신호전달 케스케이드를 활성화시켜, 궁극적으로 유전자 전사와 발현을 조절한다. 또한, TGF-는 제3 수용체 종류인 (III형) 신호 전달 분자의 특징인 키나제 활성이 없는 막-부착 프로테오글리칸에 결합한다.

PRO317 수용체 또는 다른 PRO317-결합 분자를 방사선표지된 PRO317과의 상호작용에 의해 확인할 수 있다. 방사능 라벨을 당업계에 공지된 다양한 방법으로 PRO317 내로 포함시킬 수 있다. 바람직한 실시태양은 PRO317 내의 1급 아미노기를 ^{125}I Bolton-Hunter 시약으로 라벨링하는 것이고 [볼튼(Bolton) 및 헌터(Hunter), Biochem. J., 133: 529 (1973)], 이는 생물 활성의 동시 손실 없이 다른 폴리펩티드를 라벨링하기 위해 사용되었다 [허버트(Hebert) 등, J. Biol. Chem., 266: 18989 (1991); 맥콜(McColl) 등, J. Immunol., 150: 4550-4555 (1993)]. 수용체함유 세포를 라벨링된 PRO317과 함께 인큐베이팅시킨다. 이어서, 세포를 세척하여 비결합 PRO317을 제거하고, 수용체-결합 PRO317을 정량한다. 상이한 농도의 PRO317을 사용하여 얻은 데이타를 이용하여 수용체의 수 및 친화도 값을 계산한다.

라벨링된 PRO317은 그의 특이적 수용체 정제용 시약으로 유용하다. 친화성 정제의 일 실시태양에서, PRO317을 크로마토그래피 칼럼에 공유적으로 커플링시킨다. 수용체함유 세포를 추출하고 추출물을 칼럼 상으로 통과시킨다. 수용체는 PRO317에 대한 그의 생물학적 친화도 때문에 칼럼에 결합한다. 수용체를 칼럼으로부터 회수하여 N-말단 단백질 서열분석시킨다. 이어서, 이 아미노산 서열을 사용하여 수용체 유전자를 클로닝하는 변성 올리고뉴클레오티드 프로브를 디자인한다.

별법으로, 수용체함유 세포로부터 mRNA를 수득하여, cDNA 라이브러리로 제조한다. 이 라이브러리를 세포 집단 내로 형질감염시키고, 형광 라벨링된 PRO317을 사용하여 수용체를 발현하는 세포를 선별한다. 수용체는 고도로 라벨링된 세포로부터 재조합 DNA를 회수하여 서열분석함으로써 확인한다.

다른 별법으로, 수용체함유 세포의 표면에 대해 항체, 특히 모노클로날 항체를 유발시킨다. 모노클로날 항체를 스크리닝하여 라벨링된 PRO317의 결합을 억제하는 것을 확인한다. 이어서, 이들 모노클로날 항체를 수용체의 친화성 정제 또는 발현 클로닝에 사용한다.

가용성 수용체 또는 다른 가용성 결합 분자를 유사한 방식으로 확인한다. 라벨링된 PRO317을 추출물 또는 자궁으로부터 유래된 다른 적절한 재료와 함께 인큐베이팅시킨다. 인큐베이팅시킨 후, 정제 PRO317보다 크기가 더 큰 PRO317 복합체를 크기-배제 크로마토그래피 또는 밀도 구배 원심분리와 같은 크기분류법으로 확인하고 당업계에 공지된 방법으로 정제한다. 가용성 수용체 또는 결합 단백질(들)을 N-말단 서열분석시켜, 가용성 단백질이 공지되어 있는 경우 데이타베이스 확인을 위해, 또는 가용성 단백질이 공지되어 있지 않은 경우 클로닝을 위해 충분한 정보를 얻는다.

실시예 64: PRO317-유발 세포 반응의 측정

PRO317의 생물 활성은 예를 들면, PRO317 수용체에 대한 본 발명의 PRO317의 결합에 의해 측정한다. 시험 화합물을 길항제로서 PRO317이 수용체에 결합하는 것을 차단하는 그의 능력에 대해 스크리닝한다. 시험 화합물은 PRO317의 효능제로서 PRO317 수용체에 결합하고 PRO317와 동일한 생리학적 사건에 영향을 미치는 그의 능력에 대해, 예를 들면, 수용체 티로신 키나제의 활성화를 활성화된 수용체의 면역포획과 리간드-유발된 포스포릴화 수준의 정량에 의해 모니터하는 문헌[사딕 (Sadick) 등, Analytical Biochemistry, 235: 207-214 (1996)]에 기술된 KIRA-ELISA 분석을 이용하여 스크리닝한다. 분석은 활성화된 수용체를 포획하기 위해 PRO317 수용체-특이적 항체를 사용하여 PRO317-유발 수용체 활성화를 모니터하기 위해 채택될 수 있다. 이들 기법은 또한 본원에 기술된 다른 PRO 폴리펩티드들에도 적용가능하다.

실시예 65: 화합물을 스크리닝하기 위한 PRO224의 용도

PRO224를 막 단백질이 제거된, PRO224를 발현할 수 있는 세포에서 발현시켰다. 검출가능한 표지를 갖는 저밀도 리포단백질을 세포에 첨가하고, 세포내흡수 (endocytosis)에 충분한 시간 동안 인큐베이팅시켰다. 세포를 세척하였다. 이어서, 세포를 막에 결합된 라벨 및 세포 용해 후 세포 내에 존재하는 라벨에 대해 분석하였다. 세포 내 저밀도 리포단백질의 검출은 PRO224가 저밀도 리포단백질 수용체 단백질의 패밀리 내에 있음을 단정한다. 이어서, 이 패밀리 중에 발견된 구성원들을 사용하여 이들 수용체 및 특히 이들 수용체를 통한 콜레스테롤 흡수에 영향을 미치는 화합물을 스크리닝한다.

실시예 66: PRO 폴리펩티드의 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)로 자극된 내피 세포 성장 증식을 억제하는 능력

VEGF 자극된 내피 세포 증식을 억제하는 다양한 PRO 폴리펩티드의 능력을 시험하였다. 구체적으로, 소 부신 피질 모세관 내피 (ACE) 세포 (일차 배양물로부터, 최대 12-14회 통과)를 96-웰 미세적정 평판 (Amersham Life Science) 상에 3 ng/㎖ VEGF 보충한, 저글루코스 DMEM, 10% 송아지 혈청, 2 mM 글루타민, 1×pen/strept 및 펑기존 100 ㎕마다 500 세포/웰의 밀도로 플레이팅시켰다. 대조군은 일부가 VEGF를 포함하지 않는 것을 제외하고는 동일한 방식으로 플레이팅시켰다. 관심있는 PRO 폴리펩티드의 시험 샘플을 100 ㎕ 부피에 200 ㎕의 최종 부피로 첨가하였다. 세포를 37℃에서 6-7일 동안 인큐베이팅시켰다. 배지를 흡인시키고, 세포를 PBS로 1회 세척하였다. 산성 포스파타제 반응 혼합물 (100 ㎕, 0.1M 아세트산나트륨, pH 5.5, 0.1% Triton-100, 10 mM p-니트로페닐 인산염)을 첨가하였다. 37℃에서 2시간 동안 인큐베이팅시킨 후, 10 ㎕ 1N NaOH를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 미세적정 평판 판독기 상에서 405 ㎚에서 OD를 측정하였다. 대조군은 세포 없음, 세포 단독, 세포 + FGF (5 ng/㎖), 세포 + VEGF (3 ng/㎖), 세포 + VEGF (3 ng/㎖) + TGF-β (1 ng/㎖) 및 세포 + VEGF (3ng/㎖) + LIF (5 ng/㎖)이었다. (TGF-β는 1 ng/㎖ 농도에서 VEGF 자극된 세포 증식을 70-90% 차단하는 것으로 알려져 있다.)

결과를 산성 포스파타제 활성을 OD405㎚에서 (1) 자극이 없는 세포에 상대적으로 및 (2) VEGF 자극된 활성의 참조 TGF-β 억제에 상대적으로 측정함으로써 결정된, VEGF (3 ng/㎖) 자극된 세포 증식의 억제%를 계산함으로써 평가하였다. 하기 표 2에 나타낸 결과는 항암 치료 및 특히 종양 혈관신생을 억제하는데 있어서 PRO 폴리펩티드의 효용을 지시한다. 표 2에 나타낸 값 (상대적 억제)은 자극이 없는 세포에 상대적인 PRO 폴리펩티드에 의한 VEGF 자극된 증식의 억제%를 계산한 다음, 이 %값을 VEGF 자극된 세포 증식을 70-90% 차단하는 것으로 알려진 1 ng/㎖의 TGF-β에 의해 얻은 억제%로 나누어 결정하였다.

표 2.

PRO 명칭	PRO 농도	상대적 억제
PRO211	0.01%	99.0
PRO211	0.01%	1.09
PRO211	0.1%	0.95
PRO211	0.1%	67.0
PRO211	1.0%	0.27
PRO211	1.0%	20.0
PRO217	0.01%	1.06
PRO217	0.1%	0.84
PRO217	1.0%	0.39
PRO217	2.5 μM	0.2
PRO217	25 nM	0.88
PRO217	250 nM	0.58
PRO187	0.01%	0.91
PRO187	0.1%	0.82
PRO187	1.0%	0.44
PRO219	5.7 μM	0.61
PRO219	57 nM	1.09
PRO219	570 nM	0.97
PRO246	0.01%	1.04
PRO246	0.1%	1.0
PRO246	1.0%	0.49
PRO228	0.01%	0.99
PRO228	0.1%	0.93
PRO228	1.0%	0.57
PRO228	0.01%	0.95

PR0228	0.01%	0.98
PR0228	0.1%	0.77
PR0228	0.1%	0.88
PR0228	1.0%	0.16
PR0228	1.0%	0.48
PR0245	0.01%	0.76
PR0245	0.1%	0.35
PR0245	1.0%	0.11
PR0245	0.48 nM	1.03
PR0245	4.8 nM	0.95
PR0245	48 nM	0.49
PR0221	0.01%	1.03
PR0221	0.01%	1.06
PR0221	0.1%	0.82
PR0221	0.1%	0.93
PR0221	1.0%	0.31
PR0221	1.0%	0.43
PR0258	0.01%	0.98
PR0258	0.01%	1.06
PR0258	0.1%	0.95
PR0258	0.1%	1.02
PR0258	1.0%	0.6
PR0258	1.0%	0.69

표 2a.

PRO 명칭	PRO 농도	상대적 억제
PR0301	7.0 μM	1.02
PR0301	70 μM	0.88
PR0301	700 μM	0.44
PR0301	0.01%	0.92
PR0301	0.1%	0.85
PR0301	1.0%	0.68
PR0224	0.01%	101.0
PR0224	0.1%	65.0
PR0224	1.0%	23.0
PR0272	0.01%	0.95
PR0272	0.1%	0.57
PR0272	1.0%	0.18
PR0328	0.01%	0.98
PR0328	0.1%	0.96
PR0328	1.0%	0.6
PR0331	0.01%	0.88
PR0331	0.1%	0.82
PR0331	1.0%	0.56

실시예 67: 망막 뉴런 생존

본 실시예는 PRO220 폴리펩티드가 망막 뉴런 세포의 생존을 강화시키는데 효능이 있음을 증명한다.

생후 7일의 스프라그 다울리 쥐 새끼 (혼합 집단: 신경교 및 망막 신경 유형)를 CO_2 마취시킨 후 목을 베어 죽이고 무균 조건 하에 눈을 제거하였다. 망막 신경을 색소 상피와 다른 안 조직으로부터 절개해 낸 다음, Ca^{2+},Mg^{2+}가 없는 PBS 중 0.25% 트립신을 사용하여 단세포 현탁액으로 분리시켰다. 망막을 37℃에서 7-10분 동안 인큐베이팅시킨 후, 1 ㎖의 대두 트립신 억제제를 첨가하여 트립신을 불활성화시켰다. 세포를 96웰 평판에 웰 당 100,000 세포로 N2를 보충한, 특이 시험 PRO 폴리펩티드를 갖거나 갖지 않는 DMEM/F12 중에 플레이팅시켰다. 모든 실험을 위한 세포는 37℃에서 5% CO_2의 수포화 분위기에서 성장시켰다. 2-3일 동안 배양한 후, 세포를 칼세인 AM으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드를 사용하여 고정시키고, 전체 세포수를 측정하기 위해 DAPI로 염색하였다. 전체 세포 (형광)를 20X 대물 배율에서 매킨토시용 CCD 카메라 및 NIH 화상 소프트웨어를 사용하여 정량하였다. 웰 중의 필드는 무작위로 선택하였다.

다양한 농도의 PRO220 폴리펩티드의 효과를 하기 표 3에 기록하였고, 여기에서, 생존%는 배양 2-3일의 칼세인 AM 포지티브 세포의 총수를 배양 2-3일의 DAPI-표지된 세포의 총수로 나누어 계산하였다. 30% 생존율을 넘는 것을 포지티브로 간주한다.

표 3.

PRO 명칭	PRO 농도	생존율
PRO220	0.01%	2.4%
PRO220	0.01%	4.1%
PRO220	0.1%	3.0%
PRO220	0.1%	3.1%
PRO220	1.0%	72.4%
PRO220	1.0%	42.1%

실시예 68: 간상체 광수용체 생존

본 실시예는 PRO220 폴리펩티드가 간상체 광수용체 세포의 생존을 강화시키는데 효능이 있음을 증명한다.

생후 7일의 스프라그 다울리 쥐 새끼 (혼합 집단: 신경교 및 망막 신경 세포 유형)를 CO_2 마취시킨 후 목을 베어 죽이고 무균 조건 하에 눈을 제거하였다. 망막 신경을 색소 상피와 다른 안 조직으로부터 절개해 낸 다음, Ca^{2+},Mg^{2+}가 없는 PBS 중 0.25% 트립신을 사용하여 단세포 현탁액으로 분리시켰다. 망막을 37℃에서 7-10분 동안 인큐베이팅시킨 후, 1 ㎖의 대두 트립신 억제제를 첨가하여 트립신을 불활성화시켰다. 세포를 96웰 평판에 웰 당 100,000 세포로 N2를 보충한, 특이 시험 PRO 폴리펩티드를 갖거나 갖지 않는 DMEM/F12 중에 플레이팅시켰다. 모든 실험을 위한 세포는 37℃에서 5% CO_2의 수 포화 분위기에서 성장시켰다. 2-3일 동안 배양한 후, 세포를 4% 파라포름알데히드를 사용하여 고정시킨 다음, 셀트랙커 그린 (CellTracker Green) CMFDA를 사용하여 염색하였다. 시색소 로돕신에 대한 모노클로날 항체인 Rho 4D2 (복수 또는 IgG 1:100)를 사용하여 간접 면역형광에 의해 간상체 광수용체 세포를 검출하였다. 결과를 생존%로서 기록하였다: 배양 2-3일에서 칼세인/셀트랙커 로돕신 포지티브 세포의 총수를 배양 2-3일에서 로돕신 포지티브 세포의 총수로 나눈 값. 전체 세포 (형광)를 20×대물 배율에서 매킨토시 (MacIntosh)용 CCD 카메라 및 NIH 화상 소프트웨어를 사용하여 정량하였다. 웰 중의 필드는 무작위로 선택하였다.

다양한 농도의 PRO220 폴리펩티드의 효과를 하기 표 4에 기록하였다. 10% 생존율을 넘는 것을 포지티브로 간주한다.

표 4.

PRO 명칭	PRO 농도	생존%
PRO220	0.01%	0.0%
PRO220	0.1%	0.0%
PRO220	2.0%	0.0%
PRO220	10%	0.0%
PRO220	20%	66.9%
PRO220	1.0%	56.9%

실시예 69: 내피 세포 아폽토시스(apoptosis)의 유도

PRO228 폴리펩티드의 내피 세포에서 아폽토시스를 유도하는 능력을 사람 정맥 태정맥 내피 세포 (HUVEC, Cell Systems)에서 100 ng/㎖ VEGF를 보충한 0% 혈청 배지 중에서 96-웰 포맷(format)을 사용하여 시험하였다. (HUVEC 세포는 플레이팅 표면으로부터 쉽게 이탈되므로, 웰로의 모든 피펫팅은 실시가능할 정도로 부드럽게 수행하여야 한다.)

배지를 흡인시키고, 세포를 PBS로 1회 세척하였다. T-175 플라스크 내에서 5 ㎖의 1×트립신을 세포에 첨가하고, 세포를 이들이 평판으로부터 방출될 때까지 (약 5-10분) 정치시켰다. 5 ㎖의 성장 배지를 첨가하여 트립신처리를 중단시켰다. 세포를 4℃에서 1000 rpm에서 5분간 회전시켰다. 배지를 흡인시키고, 세포를 10 ㎖의 10% 혈청 보충 배지 (Cell Systems) (1×penn/strep.)에 재현탁시켰다.

세포를 96-웰 미세적정 평판 (Amersham Life Science, cytostar-T 신틸레이팅 마이크로평판, RPNQ160, 무균, 조직-배양물을 처리하고 개별적으로 포장함) 상에 10% 혈청 (CSG-배지, Cell Systems) 중에 100 ㎕의 총 부피로 웰 당 2×10^4 세포 밀도로 플레이팅시켰다. PRO228 폴리펩티드를 1%, 0.33% 및 0.11%의 희석액으로 3개씩 첨가하였다. 세포를 포함하지 않는 웰을 블랭크로 사용하고, 세포만을 포함하는 웰을 네가티브 대조군으로 사용하였다. 포지티브 대조군으로서, 스타우로스포린의 3×원액 50 ㎕의 1:3 계열 희석액을 사용하였다. PRO228 폴리펩티드의 아폽토시스를 유도하는 능력을 아폽토시스를 검출하기 위해 칼슘 및 인지질 결합 단백질의 일원인 Annexin V를 사용하여 측정하였다.

Annexin V-비오틴 원액 (100 ㎍/㎖) 0.2 ㎖을 2×Ca^{2+} 결합 완충액 및 2.5% BSA 4.6 ㎖ 중에 희석시켰다 (1:25 희석). 희석된 Annexin V-비오틴 용액 50 ㎕을 각각의 웰 (대조군 제외)에 1.0 ㎍/㎖의 최종 농도로 첨가하였다. 샘플을 Annexin-비오틴과 함께 10-15분 동안 인큐베이팅시킨 다음, ^{35}S-스트렙타비딘을 직접 첨가하였다. ^{35}S-스트렙타비딘

을 2×Ca^{2+} 결합 완충액, 2.5% BSA 중에 희석시키고, 모든 웰에 3×10^4 cpm/웰의 최종 농도로 첨가하였다. 이어서, 평판을 밀폐하고, 1000 rpm에서 15분 동안 원심분리시키고, 2시간 동안 오비탈 진탕기 상에 놓았다. 분석은 1450 Microbeta Trilux (Wallac) 상에서 수행하였다. 결과를 하기 표 5에 나타냈고, 여기에서, 배경 초과%는 네가티브 대조군을 초과하는 분당 계수 (cpm)의 %양을 나타낸다. 배경보다 30% 이상인 퍼센트를 포지티브로 간주한다.

표 5.

PRO 명칭	PRO 농도	배경 초과%
PR0228	0.11%	0.7%
PR0228	0.11%	47.6%
PR0228	0.33%	92.2%
PR0228	0.33%	123.7%
PR0228	1.0%	51.4%
PR0228	1.0%	95.3%

실시예 70: PDB12 세포 억제

본 실시예는 각종 PRO 폴리펩티드가 PDB12 췌관 세포에 의한 단백질 생산을 억제하는데 효능이 있음을 증명한다.

PDB12 췌관 세포를 피브로넥틴 코팅 96웰 평판 상에 웰 당 1.5×10^3 세포로 100 ㎕/180 ㎕의 성장 배지 중에 플레이팅시켰다. 이어서, PRO 폴리펩티드 시험 샘플을 갖는 성장 배지 또는 PRO 폴리펩티드가 없는 네가티브 대조군 100 ㎕을 웰에 200 ㎕의 최종 부피로 첨가하였다. 대조군은 본 분석에 불활성으로 나타난 단백질을 함유하는 성장 배지를 포함한다. 세포를 37℃에서 4일 동안 인큐베이팅시켰다. 이어서, Alamar Blue Dye (AB) 20 ㎕를 각각의 웰에 첨가하고, AB 첨가 4시간 후 미세적정 평판 판독기 상에서 530 nm 흡광과 590 nm 발광에서 형광 판독값을 측정하였다. 사용된 표준품은 소 뇌하수체 추출물 (BPE)을 갖지 않거나 다양한 농도의 BPE를 갖는 세포이다. 비공지물로부터의 완충액 또는 CM 대조군을 각각의 96웰 평판 상에서 2회 수행하였다.

이들 분석의 결과를 하기 표 6에 나타냈고, 여기에서 단백질 생산 감소%는 PRO 폴리펩티드-처리된 세포에 의해 생산된 Alamar Blue Dye 계산된 단백질 농도를 네가티브 대조군 세포에 의해 생산된 Alamar Blue Dye 계산된 단백질 농도와 비교하여 계산하였다. 네가티브 대조군 세포에 비해 25% 이상의 단백질 생산 감소%를 포지티브로 간주한다.

표 6.

PRO 명칭	PRO 농도	단백질 생산 감소%
PR0211	0.1%	0.0%
PR0211	0.01%	0.6%
PR0211	1.0%	59.7%
PR0287	2.0%	22.3%
PR0287	10%	18.2%
PR0287	50%	67.5%
PR0287	2.0%	45.53%
PR0287	10%	57.3%
PR0287	50%	52.24%
PR0301	2.0%	0.0%
PR0301	10%	59.8%
PR0301	50%	65.6%
PR0293	2.0%	0.0%
PR0293	10%	40.4%
PR0293	50%	56.7%

실시예 71: 성인 심장 비대증의 자극

본 분석은 다양한 PRO 폴리펩티드의 성인 심장 비대증을 자극하는 능력을 측정하기 위해 고안되었다.

성체 (250g) 스프라그 다울리 쥐로부터 새로 단리시킨 심실 근세포를 2000 세포/웰로 180 ㎕ 부피로 플레이팅시켰다. 제1일에 세포를 단리하여 플레이팅시키고, 제2일에 PRO 폴리펩티드-함유 시험 샘플 또는 성장 배지만 (네가티브 대조군) (20 ㎕ 부피)을 첨가한 다음, 제5일에 세포를 고정시키고 염색하였다. 염색한 후, 세포 크기를 가시화하였고, 이때, 대조군 세포에 비해 성장 증진을 보이지 않는 세포를 0.0 값으로 하고, 대조군 세포에 비해 약간 내지 중정도 성장 증진을 보이는 세포를 1.0 값으로 하고, 대조군 세포에 비해 큰 성장 증강을 보이는 세포를 2.0 값으로 하였다. 네가티브 대조군 세포에 비해 일정 정도의 성장 증진을 분석에 대한 포지티브로 간주한다. 결과를 하기 표 7에 나타냈다.

표 7.

PRO 명칭	PRO 농도	성장 증진 스코어
PR0287	20%	1.0
PR0287	20%	1.0
PR0301	20%	1.0
PR0301	20%	1.0
PR0293	20%	1.0
PR0293	20%	1.0
PR0303	20%	1.0
PR0303	20%	1.0

실시예 72: PDB12 세포 증식

본 실시예는 각종 PRO 폴리펩티드가 PDB12 췌관 세포의 증식을 유발시키는데 효능이 있음을 증명한다.

PDB12 췌관 세포를 피브로넥틴 코팅 96웰 평판 상에 웰 당 1.5×10^3 세포로 100 ㎕/180 ㎕의 성장 배지 중에 플레이팅시켰다. 이어서, PRO 폴리펩티드 시험 샘플을 갖는 성장 배지 또는 PRO 폴리펩티드가 없는 네가티브 대조군 100 ㎕을 웰에 200 ㎕의 최종 부피로 첨가하였다. 대조군은 본 분석에 불활성으로 나타난 단백질을 함유하는 성장 배지를 포함한다. 세포를 37℃에서 4일 동안 인큐베이팅시켰다. 이어서, Alamar Blue Dye (AB) 20 ㎕를 각각의 웰에 첨가하고, AB 첨가 4시간 후 미세적정 평판 판독기 상에서 530 ㎚ 흡광과 590 ㎚ 발광에서 형광 판독값을 측정하였다. 사용된 표준품은 소 뇌하수체 추출물 (BPE)을 갖지 않거나 다양한 농도의 BPE를 갖는 세포이다. 비공지물로부터의 완충액 또는 성장 배지만의 대조군을 각각의 96웰 평판 상에서 2회 수행하였다.

이들 분석의 결과를 하기 표 8에 나타냈고, 여기에서 단백질 생산 증가 %는 PRO 폴리펩티드-처리된 세포에 의해 생산된 Alamar Blue Dye 계산된 단백질 농도를 네가티브 대조군 세포에 의해 생산된 Alamar Blue Dye 계산된 단백질 농도와 비교함으로써 계산하였다. 네가티브 대조군 세포에 비해 25% 이상의 단백질 생산 증가%를 포지티브로 간주한다.

표 8.

PRO 명칭	PRO 농도	단백질 생산 증가%
PR0301	2.0%	44.0%
PR0301	10%	67.4%
PR0301	50%	185.8%
PR0303	2.0%	27.9%
PR0303	10%	174.9%
PR0303	50%	193.1%

실시예 73: PRO224에 의해 유도된 신생아 심장 비대증의 증진

본 분석은 PRO224 폴리펩티드의 신생아 심장 비대증을 자극하는 능력을 측정하기 위해 고안되었다.

1일 할란(Harlan) 스프라그 다울리 쥐로부터 심근세포를 얻었다. 제1일에 세포 (7.5×10^4/㎖의 180 ㎕, 혈청 <0.1%, 새로 단리함)를 DMEM/F12 + 4% FCS로 미리 코팅시킨 96-웰 평판에 첨가하였다. 제1일에 시험 PRO224 폴리펩티드 또는 성장 배지만 (네가티브 대조군) (20 ㎕/웰)을 포함하는 시험 샘플을 웰에 직접 첨가하였다. 이어서, 제2일에 PGF (20 ㎕/웰)를 10^{-6} M의 최종 농도로 첨가하였다. 이어서, 제4일에 세포를 염색하고 제5일에 시각적으로 스코어링하였고, 이때 네가티브 대조군에 비해 크기가 증가하지 않은 세포를 0.0으로 스코어링하고, 네가티브 대조군에 비해 크기가 약간 내지 중정도로 증가한 세포를 1.0으로 스코어링하고, 네가티브 대조군에 비해 크기가 많이 증가한 세포를 2.0으로 스코어링하였다. 결과를 하기 표 9에 나타냈다.

표 9.

PRO 명칭	PRO 농도	성장 증진 스코어
PR0224	0.01%	0.0
PR0224	0.1%	0.0
PR0224	1.0%	1.0

실시예 74: 계내 혼성화

계내 혼성화는 세포 또는 조직 제제 내의 핵산 서열의 검출과 위치측정을 위한 유력한 다목적 기법이다. 예를 들면, 이는 유전자 발현의 부위를 확인하고, 전사의 조직 분포를 분석하고, 바이러스 감염을 확인하고 위치측정하며, 특이 mRNA 합성에서 변화를 추적하고, 크로모좀 맵핑을 돕는데 유용할 것이다.

계내 혼성화를 PCR-생산된 ^{33}P-표지된 리보프로브를 사용하여 문헌[루(Lu) 및 질레트(Gillett), Cell Vision 1: 169-176 (1994)]의 프로토콜의 최적 버전에 따라 수행하였다. 간단히, 포르말린으로 고정시키고 파라핀에 묻힌 사람 조직을 절편시키고, 파라핀 제거하고, 37℃에서 프로테이나제 K (20 g/㎖) 중에서 15분 동안 단백질 제거하고, 문헌[루 및 질레트, 상동]에 기술된 바와 같이 계내 혼성화를 위해 더욱 처리하였다. [^{33}-P] UTP-표지된 안티센스 리보프로브를 PCR 생성물로부터 생산하고 55℃에서 밤새 혼성화시켰다. 슬라이드를 Kodak NTB2 핵 트랙 유액에 침액시키고 4주 동안 노출시켰다.

^{33} P-리보프로브 합성

^{33}P-UTP (Amersham BF 1002, SA<2000 Ci/mmol) 6.0 ㎕ (125 mCi)를 고속 진공 건조시켰다. 건조된 ^{33}P-UTP를 함유하는 각 시험관에 다음 성분들을 첨가하였다:

2.0 ㎕ 5× 전사 완충액

1.0 ㎕ DTT (100 mM)

2.0 ㎕ NTP 믹스 (2.5 mM: 10μ; 각각 10 mM GTP, CTP & ATP + 10 ㎕ H_2O)

1.0 ㎕ UTP (50 μM)

1.0 ㎕ Rnasin

1.0 ㎕ DNA 템플레이트 (1 ㎍)

1.0 ㎕ H_2O

1.0 ㎕ RNA 폴리머라제 (PCR 생성물에 대해 보통 T3 = AS, T7 = S)

시험관을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이팅시켰다. 1.0 ㎕ RQ1 DNase를 첨가한 후, 37℃에서 15분 동안 인큐베이팅시켰다. 90 ㎕ TE (10 mM 트리스 pH 7.6/1mM EDTA pH 8.0)를 첨가하고, 혼합물을 DE81 페이퍼 상에 피펫팅하였다. 남은 용액을 Microcon-50 한외여과 유닛에 로딩시키고, 프로그램 10을 사용하여 회전시켰다 (6분). 여과 단위를 제2 시험관 상에 뒤집고, 프로그램 2를 사용하여 회전시켰다 (3분). 최종 회수 회전 후, 100 ㎕ TE를 첨가하였다. 1 ㎕의 최종 생성물을 DE81 페이퍼 상에 피펫팅하고 6 ㎖의 Biofluor II 내에서 계수하였다.

프로브를 TBE/요소 겔 상에 전개시켰다. 1-3 ㎕의 프로브 또는 5 ㎕의 RNA Mrk III을 3 ㎕의 로딩 완충액에 첨가하였다. 95℃ 가열 블록 상에서 3분 동안 가열한 후, 겔을 즉시 얼음 상에 놓았다. 겔의 웰을 플러싱시키고, 샘플을 로딩시키고, 180-250 볼트에서 45분 동안 전개시켰다. 겔을 사란(saran) 랩으로 싸고, -70℃ 동결기에서 1시간 내지 밤새 강하게 스크리닝하여 XAR 필름에 노출시켰다.

^{33} P-혼성화

A. 동결된 절편의 예비처리

슬라이드를 동결기로부터 꺼내어, 알루미늄 트레이 상에 놓고, 실온에서 5분 동안 해동시켰다. 축합을 감소시키기 위해 트레이를 55℃ 인큐베이터에 5분 동안 놓았다. 증기 후드 내에서 슬라이드를 얼음 상에서 4% 파라포름알데히드 중에서 10분간 고정시키고, 실온에서 0.5×SSC로 5분간 세척하였다 (25 ㎖ 20×SSC + 975 ㎖ SQ H_2O). 37℃에서 0.5 ㎍/㎖ 프로테이나제 K 중에서 10분간 단백질 제거한 후 (250 ㎖ 예비가온한 RNase가 없는 RNAse 완충액 중 10 ㎎/㎖ 원액 12.5 ㎕), 절편을 실온에서 0.5×SSC로 10분간 세척하였다. 절편을 70%, 95%, 100% 에탄올 중에서 각각 2분간 탈수시켰다.

B. 파라핀에 묻힌 절편의 예비처리

슬라이드를 파라핀 제거하고, SQ H_2O에 넣고, 실온에서 2×SSC로 각각 5분 동안 2회 세정하였다. 절편을 20 ㎍/㎖ 프로테이나제 K (250 ㎖ RNase-없는 RNase 완충액 중 10 ㎎/㎖의 500 ㎕; 37℃, 15분 - 사람 태아) 또는 8×프로테이나제 K (250 ㎖ Rnase 완충액 중 100 ㎕, 37℃, 30분 - 포르말린 조직) 중에서 단백질 제거하였다. 후속의 0.5×SSC에서의 세정과 탈수는 상기한 바와 같이 수행하였다.

C. 예비혼성화

슬라이드를 박스 완충액 (4×SSC, 50% 포름아미드)으로 포화시킨 필터 페이퍼를 정렬시킨 플라스틱 박스에 놓았다. 조직을 50 ㎕의 혼성화 완충액 (3.75g 덱스트란 황산염 + 6 ㎖ SQ H_2O)으로 덮고, 볼텍싱시키고, 덮개를 느슨하게 하여 2분 동안 마이크로파로 가열하였다. 얼음 상에서 냉각시킨 후, 18.75 ㎖ 포름아미드, 3.75 ㎖ 20×SSC 및 9 ㎖ SQ H_2O를 첨가하고, 조직을 잘 볼텍싱시키고, 42℃에서 1-4 시간 동안 인큐베이팅시켰다.

D. 혼성화

슬라이드마다 1.0×10^6 cpm 프로브 및 1.0 ㎕ tRNA (50 ㎎/㎖ 원액)를 95℃에서 3분 동안 가열하였다. 슬라이드를 얼음 상에서 냉각시키고, 48 ㎕의 혼성화 완충액을 슬라이드마다 첨가하였다. 볼텍싱한 후, 50 ㎕ ^{33}P 믹스를 슬라이드 상에서 50 ㎕ 예비혼성화물에 첨가하였다. 슬라이드를 55℃에서 밤새 인큐베이팅하였다.

E. 세척

실온에서 2×SSC, EDTA를 사용하여 2×10분 동안 세척을 수행한 후 (400 ㎖ 20×SSC + 16 ㎖ 0.25M EDTA, V_f=4L), 37℃에서 30분 동안 RNaseA 처리하였다 (250 ㎖ Rnase 완충액 중 10 ㎎/㎖의 500 ㎕ = 20 ㎍/㎖), 슬라이드를 실온에서 2×SSC, EDTA를 사용하여 2×10분 동안 세척하였다. 엄격한 세척 조건은 다음과 같다: 55℃에서 2시간, 0.1×SSC, EDTA (20 ㎖ 20×SSC + 16 ㎖ EDTA, V_f=4L).

F. 올리고뉴클레오티드

본원에 기술한 다양한 DNA 서열에 대해 계내 분석을 수행하였다. 이들 분석을 위해 사용된 올리고뉴클레오티드는 다음과 같다.

(1) DNA33094-1131 (PRO217)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCTCAGAAAAGCGCAACAGAGAA-3' (서열 347)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGATGTCTTCCATGCCAACCTTC-3' (서열 348)

(2) DNA33223-1136 (PRO230)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCGGCGATGTCCACTGGGGCTAC-3' (서열 349)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGACGAGGAAGATGGGCGGATGGT-3' (서열 350)

(3) DNA34435-1140 (PRO232)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCACCCACGCGTCCGGCTGCTT-3' (서열 351)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGACGGGGGACACCACGGACCAGA-3' (서열 352)

(4) DNA35639-1172 (PRO246)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCTTGCTGCGGTTTTTGTTCCTG-3' (서열 353)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGCTGCCGATCCCACTGGTATT-3' (서열 354)

(5) DNA49435-1219 (PRO533)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCGGATCCTGGCCGGCCTCTG-3' (서열 355)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGCCCGGGCATGGTCTCAGTTA-3' (서열 356)

(6) DNA35638-1141 (PRO245)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCGGGAAGATGGCGAGGAGGAG-3' (서열 357)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGACCAAGGCCACAAACGGAAATC-3' (서열 358)

(7) DNA33089-1132 (PRO221)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCTGTGCTTTCATTCTGCCAGTA-3' (서열 359)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGGGTACAATTAAGGGGTGGAT-3' (서열 360)

(8) DNA35918-1174 (PRO258)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCCGCCTCGCTCCTGCTCCTG-3' (서열 361)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGGATTGCCGCGACCCTCACAG-3' (서열 362)

(9) DNA32286-1191 (PRO214)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCCCTCCTGCCTTCCCTGTCC-3' (서열 363)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGTGGTGGCCGCGATTATCTGC-3' (서열 364)

(10) DNA33221-1133 (PRO224)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCGCAGCGATGGCAGCGATGAGG-3' (서열 365)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGACAGACGGGGCAGAGGGAGTG-3' (서열 366)

(11) DNA35557-1137 (PRO234)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCAGGAGGCGTGAGGAGAAAC-3' (서열 367)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAAAGACATGTCATCGGGAGTGG-3' (서열 368)

(12) DNA33100-1159 (PRO229)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCGGGTGGAGGTGGAACAGAAA-3' (서열 369)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGACACAGACAGAGCCCCATACGC-3' (서열 370)

(13) DNA34431-1177 (PRO263)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCAGGGAAATCCGGATGTCTC-3' (서열 371)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGAGTAAGGGGATGCCACCGAGTA-3' (서열 372)

(14) DNA38268-1188 (PRO295)

p1 5'-GGATTCTAATACGACTCACTATAGGGCCAGCTACCCGCAGGAGGAGG-3' (서열 373)

p2 5'-CTATGAAATTAACCCTCACTAAAGGGATCCCAGGTGATGAGGTCCAGA-3' (서열 374)

G. 결과

본원에 기술한 다양한 DNA 서열에 대해 계내 분석을 수행하였다. 이들 분석으로부터의 결과는 다음과 같다.

(1) DNA33094-1131 (PRO217)

매우 특색있는 발현 패턴이 있었으며, 이는 명백한 생물학적 기능을 지시하지는 않는다. 사람 배아에서는, GI관의 외부 평활근층, 호흡 연골, 기관지 상피, 조골세포, 건, 생식선, 시신경 헤드 및 발생 진피에서 발현되었다. 성체에서, 발현은 침샘 관지 혀의 표피 혓바늘, 전립선 및 방광의 기저 상피/근상피 세포에서 관찰되었다. 성인 폐의 폐포 라이닝 세포, 음경의 발기 조직에 병렬된 간엽 세포 및 대뇌 피질 (아마도 신경교 세포)에서 또한 발현되었다. 신장에서, 발현은 질환시, 갑상선처리 요세관을 둘러싼 세포에서만 나타났다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 쓸개, 췌장, 폐, 피부, 눈 (망막 포함), 전립선, 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

(a) 침팬지 조직: 타액선, 위, 갑상선, 부갑상선, 피부, 흉선, 난소, 림프절.

(b) 붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마, 소뇌, 음경.

(2) DNA33223-1136 (PRO230)

절편은 태아에서 동맥 및 정맥 혈관과 관련된 강한 신호을 나타냈다. 동맥에서, 신호는 평활근/세포주위 세포에 한정된 것으로 보였다. 신호는 또한 모세혈관과 사구체에서도 나타났다. 내피 세포가 이 mRNA를 발현하는지 아닌지는 불명료하다. 발현은 또한 태아 수정체(lens)의 상피 세포에서 관찰되었다. 태반 영양배엽 융모 내의 세포에서 또한 강한 발현이 나타났으며, 이들 세포는 HGF를 발현하는 섬유아세포 유사 세포와 영양배엽 사이에 존재한다 - 불확실한 조직형성. 성인에서, 발현의 증거는 없었고, 대동맥벽과 대부분의 혈관은 네가티브인 것으로 보였다. 그러나, 정상 전립선의 혈관 채널 상에서 및 쓸개 내면의 상피에서 발현이 나타났다. 보다 확실한 발현이 연조직 육종과 신장세포암의 혈관에서 나타났다. 요약하면, 이는 태아 뿐만 아니라 몇몇 성인 장기에서 비교적 특이적 혈관 발현을 나타내는 분자이다. 태아 수정체와 성인 쓸개에서 또한 발현이 관찰되었다.

제2 스크리닝에서, 혈관 발현이 상기 관찰된 바와 유사하게 태아 블록에서 나타난 것으로 관찰되었다. 내피보다 혈관 평활근에 발현이 있었다. 발생 식도의 평활근에서 발현이 또한 나타났으므로, 이미 보고된 바와 같이, 이 분자는 혈관 비특이적이다. 4개 폐암종과 4개 유방암종에서 발현을 검사하였다. 적어도 3/4 폐암과 2/4 유방암의 혈관 평활근에서 실질적인 발현이 나타났다. 또한, 1개 유방암종에서, 불확실한 조직형성의 종양주변 기질 세포 (아마도 근섬유아세포)에서 발현이 관찰되었다. 본 연구에서 내피 세포 발현은 관찰되지 않았다.

(3) DNA34435-1140 (PRO232)

전립선 상피와 방광 상피에서 강한 발현이 있었고, 기관지 상피에서 보다 낮은 수준의 발현이 있었다. 특히, 뼈, 혈액, 연골육종, 성인 심장 및 태아 간을 포함한 많은 위치에서 높은 배경/낮은 수준의 발현이 나타났다. 부분적으로 이 수준의 신호가 혈액 상에서 관찰되었으므로, 이 수준의 신호는 배경을 나타내는 것으로 인지된다. 다른 모든 조직은 네가티브이다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반, 고환 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 눈 (망막 포함), 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 부신

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마

제2 스크리닝에서, 전립선의 상피, 방광의 요도내피의 외면층, 신우 내면의 요도내피 및 수뇨관의 요도내피에서 발현이 관찰되었다 (2 실험 중 1). 붉은털원숭이의 요도는 네가티브였다; 이것이 요도에 의한 발현이 실제로 없는 것인지 또는 프로브가 붉은털원숭이 조직과 교차 반응하지 못한 결과인지는 불명료하다. 전립선과 방광에서의 발견은 동위체 검출 기법을 사용하여 이미 기술한 바와 유사하다. 이 항원에 대한 mRNA의 발현은 전립선 상피 특이적이 아니다. 항원은 요도내피 유래 조직의 유용한 마커로서 기능을 할 수 있다. 요관 상피의 표면의 유사분열후 세포에서의 발현은 또한 그가 특이적 간(杆)세포 마커를 나타낼 것 같지 않음을 제시하며, 이는 그가 기저 상피에서 특이적으로 발현되는 것으로 기대될 것이기 때문이다.

(4) DNA35639-1172 (PRO246)

CNS의 조직을 포함하여, 태아 혈관 내피에서 강하게 발현되었다. 발현 in CNS를 포함한 성인 혈관에서는 보다 낮은 수준의 발현이 있었다. 보다 고수준에서 종양 혈관 내피에서 명백하게 발현되지 않았다. 뼈 매트릭스와 성인 비장에서, 명백하게 세포 연관되지 않은, 아마도 이들 부위에서 비특이적 배경과 관련된 신호가 또한 나타났다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반, 고환 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 눈 (망막 포함), 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 부신

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마

(5) DNA49435-1219 (PRO533)

태아 뇌에서 피질 뉴런 상에서 중정도 발현이 있었다. 태아 망막의 내측면 상에서 발현이 있었고, 발생 수정체에서 발현이 가능하다. 태아 피부, 연골, 소장, 태반 융모 및 탯줄 상에서 발현이 있었다. 성인 조직에서는, 쓸개 상피 상에서 매우 높은 수준의 발현이 있었다. 성인 신장, 위 및 대장 상피 상에서 중정도 발현이 있었다. 많은 조직에서 많은 세포 유형 상에서 낮은 수준의 발현이 관찰되었고, 이는 프로브의 점착성와 관련될 수 있으므로, 이들 데이타는 어느 정도로 주의하여 해석해야 한다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반, 고환 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 눈 (망막 포함), 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 부신

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마, 소뇌.

(6) DNA35638-1141 (PRO245)

태아와 태반 혈관의 서브셋(subset) 내면의 내피에서 발현이 관찰되었다. 내피 발현은 이들 조직 블록에 한정되었다. 태반의 중간 영양배엽 세포 상에서 또한 발현이 관찰되었다. 다른 모든 조직은 네가티브이다.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성체 조직: 간, 신장, 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 피부, 대뇌 피질 (rm), 해마 (rm), 소뇌 (rm), 음경, 눈, 방광, 위, 위암, 대장, 대장암, 갑상선 (침팬지), 부갑상선 (침팬지), 난소 (침팬지) 및 연골육종. 아세토미노펜 유발 간 손상 및 간경화.

(7) DNA33089-1132 (PRO221)

태아 대뇌 백질과 회백질 상에서 뿐만 아니라 척추 뉴런 상에서 특이적 발현이 있었다. 프로브는 쥐와 교차 반응하는 것으로 보인다. 성체 붉은털원숭이 뇌의 소뇌 뉴런 상에서 낮은 수준의 발현이 있었다. 다른 모든 조직은 네가티브이다.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성체 조직: 간, 신장, 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 피부, 대뇌 피질 (rm), 해마 (rm), 소뇌 (rm), 음경, 눈, 방광, 위, 위암, 대장, 대장암 및 연골육종. 아세토미노펜 유발 간 손상 및 간경화.

(8) DNA35918-1174 (PRO258)

신경계에서 강한 발현이 있었다. 붉은털원숭이 뇌에서 피질, 해마 및 소뇌 뉴런에서 발현이 관찰되었다. 태아 척추의 척수 뉴런, 발생 뇌 및 태아 망막의 내측면 상에서 발현이 있었다. 발생 배근과 자율 신경절 뿐만 아니라 내장 신경 상에서 발현이 있었다. 성인 전립선에서 신경절 세포 상에서 발현이 관찰되었다. 쥐에서 발생 후뇌와 척추 상에서 강한 발현이 있었다. 태반 융모에서 간질 세포 상에서 강한 발현이 있었다. 다른 모든 조직은 네가티브였다.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성체 조직: 간, 신장, 신세포 암종, 부신, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 심근, 피부, 대뇌 피질 (rm), 해마 (rm), 소뇌 (rm), 방광, 전립선, 위, 위암, 대장, 대장암, 갑상선 (침팬지), 부갑상선 (침팬지), 난소 (침팬지) 및 연골육종. 아세토미노펜 유발 간 손상 및 간경화.

(9) DNA32286-1191 (PRO214)

태아 조직: 간엽 전체에서 낮은 수준의 발현이 있었다. 태반 기질 세포, 막 조직 및 갑상선에서 중정도 발현이 있었다. 피질 뉴런에서 낮은 수준의 발현이 있었다. 성인 조직: 모두 네가티브.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직은: 간, 신장, 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐 및 피부를 포함한다.

(10) DNA33221-1133 (PRO224)

발현은 태아 비장, 성인 비장, 태아 간, 성인 갑상선 및 성체 림프절 (침팬지)에서 혈관 내피에 제한되었다. 추가의 발현 부위는 발생 척추 신경절이었다. 다른 모든 조직은 네가티브였다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 피부, 눈 (망막 포함), 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 타액선, 위, 갑상선, 부갑상선, 피부, 흉선, 난소, 림프절.

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마, 소뇌, 음경.

(11) DNA35557-1137 (PRO234)

태아 척추의 복측면 (이는 척추의 전각으로 발생할 것임)에서 발생 운동 뉴런 상에서 특이적 발현이 있었다. 다른 모든 조직은 네가티브였다. 척추 운동 뉴런의 성장, 분화 및(또는) 발생에서 역할이 가능하다.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성체 조직: 간, 신장, 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 피부, 대뇌 피질 (rm), 해마 (rm), 소뇌 (rm), 음경, 눈, 방광, 위, 위암, 대장, 대장암 및 연골육종. 아세토미노펜 유발 간 손상 및 간경화.

(12) DNA33100-1159 (PRO229)

태아 및 성인 비장, 간, 림프절 및 성인 흉선의 단핵 식세포 (마크로파지)에서 뚜렷한 발현이 있었다 (염증체 마크로파지에서). 비장에서 가장 높은 발현이 있었다. 다른 모든 조직은 네가티브였다. 위치측정 및 상동성은 세망내피계의 세포에 대한 스캐빈저 수용체로서의 역활과 전적으로 일치한다. 태반 단핵 세포에서 또한 발현이 관찰되었다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 심근, 대동맥, 비장, 림프절, 쓸개, 췌장, 폐, 피부, 눈 (망막 포함), 전립선, 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 타액선, 위, 갑상선, 부갑상선, 피부, 흉선, 난소, 림프절.

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마, 소뇌, 음경.

(13) DNA34431-1177 (PRO263)

사람 태아 조직 및 태반에서 단핵 세포, 아마도 마크로파지+/-림프구 상에서 광범위한 발현이 있었다. 세포 분포는 많은 조직에서 혈관주위 패턴을 따른다. 태아 부신 피질의 내피 세포에서 또한 강한 발현이 나타났다. 모든 성인 조직은 네가티브였다.

검사된 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 심장, 큰 혈관, 식도, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 간, 신장, 부신, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 피부, 대뇌 피질 (rm), 해마 (rm), 소뇌 (rm), 방광, 위, 대장 및 대장암. 아세토미노펜 유발 간 손상 및 간경화.

제2 스크리닝은 스트로마 단핵 세포, 아마도 histiocytes 상에서 발현을 증명하였다.

(14) DNA38268-1188 (PRO295)

사람 태아 척추 신경절의 신경절 세포 상에서 및 발생 척추의 전각에서 대부분의 뉴런 상에서 높은 발현이 있었다. 성체에서, 침팬지 부신 수질 (신경), 붉은털원숭이 뇌의 뉴런 (해마[+++] 및 대뇌 피질) 및 정상 성인 전립선 (신경절 세포를 포함하는 절편에서만, 즉, 이러한 세포 유형에서의 발현은 전립선에 한정되는 것으로 생각되지 않는다)에서 신경절의 뉴런에서 발현이 있었다. 다른 모든 조직은 네가티브였다.

검사된 사람 태아 조직 (E12-E16주)은: 태반, 탯줄, 간, 신장, 부신, 갑상선, 폐, 큰 혈관, 위, 소장, 비장, 흉선, 췌장, 뇌, 눈, 척추, 체벽, 골반, 고환 및 하지를 포함한다.

검사된 성인 조직: 신장 (정상 및 말기), 부신, 비장, 림프절, 췌장, 폐, 눈 (망막 포함), 방광, 간 (정상, 경화성, 급성 부전성).

검사된 비인간 영장류 조직:

침팬지 조직: 부신

붉은털원숭이 조직: 대뇌 피질, 해마, 소뇌.

재료의 기탁

다음 재료들을 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (미국 메릴랜드주 록빌 파크론 드라이브 12301) (ATCC)에 기탁하였다:

재료 ATCC 기탁 번호 기탁일

DNA32292-1131 ATCC 209258 1997. 9. 16.

DNA33094-1131 ATCC 209256 1997. 9. 16.

DNA33223-1136 ATCC 209264 1997. 9. 16.

DNA34435-1140 ATCC 209250 1997. 9. 16.

DNA27864-1155 ATCC 209375 1997. 10. 16.

DNA36350-1158 ATCC 209378 1997. 10. 16.

DNA32290-1164 ATCC 209384 1997. 10. 16.

DNA35639-1172 ATCC 209396 1997. 10. 17.

DNA33092-1202 ATCC 209420 1997. 10. 28.

DNA49435-1219 ATCC 209480 1997. 11. 21.

DNA35638-1141 ATCC 209265 1997. 9. 16.

DNA32298-1132 ATCC 209257 1997. 9. 16.

DNA33089-1132 ATCC 209262 1997. 9. 16.

DNA33786-1132 ATCC 209253 1997. 9. 16.

DNA35918-1174 ATCC 209402 1997. 10. 17.

DNA37150-1178 ATCC 209401 1997. 10. 17.

DNA38260-1180 ATCC 209397 1997. 10. 17.

DNA39969-1185 ATCC 209400 1997. 10. 17.

DNA32286-1191 ATCC 209385 1997. 10. 16.

DNA33461-1199 ATCC 209367 1997. 10. 15.

DNA40628-1216 ATCC 209432 1997. 11. 7.

DNA33221-1133 ATCC 209263 1997. 9. 16.

DNA33107-1135 ATCC 209251 1997. 9. 16.

DNA35557-1137 ATCC 209255 1997. 9. 16.

DNA34434-1139 ATCC 209252 1997. 9. 16.

DNA33100-1159 ATCC 209377 1997. 10. 16.

DNA35600-1162 ATCC 209370 1997. 10. 16.

DNA34436-1238 ATCC 209523 1997. 12. 10.

DNA33206-1165 ATCC 209372 1997. 10. 16.

DNA35558-1167 ATCC 209374 1997. 10. 16.

DNA35599-1168 ATCC 209373 1997. 10. 16.

DNA36992-1168 ATCC 209382 1997. 10. 16.

DNA34407-1169 ATCC 209383 1997. 10. 16.

DNA35841-1173 ATCC 209403 1997. 10. 17.

DNA33470-1175 ATCC 209398 1997. 10. 17.

DNA34431-1177 ATCC 209399 1997. 10. 17.

DNA39510-1181 ATCC 209392 1997. 10. 17.

DNA39423-1182 ATCC 209387 1997. 10. 17.

DNA40620-1183 ATCC 209388 1997. 10. 17.

DNA40604-1187 ATCC 209394 1997. 10. 17.

DNA38268-1188 ATCC 209421 1997. 10. 28.

DNA37151-1193 ATCC 209393 1997. 10. 17.

DNA35673-1201 ATCC 209418 1997. 10. 28.

DNA40370-1217 ATCC 209485 1997. 11. 21.

DNA42551-1217 ATCC 209483 1997. 11. 21.

DNA39520-1217 ATCC 209482 1997. 11. 21.

DNA41225-1217 ATCC 209491 1997. 11. 21.

DNA43318-1217 ATCC 209481 1997. 11. 21.

DNA40587-1231 ATCC 209438 1997. 11. 7.

DNA41338-1234 ATCC 209927 1998. 6. 2.

DNA40981-1234 ATCC 209439 1997. 11. 7.

DNA37140-1234 ATCC 209489 1997. 11. 21.

DNA40982-1235 ATCC 209433 1997. 11. 7.

DNA41379-1236 ATCC 209488 1997. 11. 21.

DNA44167-1243 ATCC 209434 1997. 11. 7.

DNA39427-1179 ATCC 209395 1997. 10. 17.

DNA40603-1232 ATCC 209486 1997. 11. 21.

DNA43466-1225 ATCC 209490 1997. 11. 21.

DNA43046-1225 ATCC 209484 1997. 11. 21.

DNA35668-1171 ATCC 209371 1997. 10. 16.

이들 기탁은 특허 절차상 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약 및 그의 규칙 (부다페스트 조약 (Budapest Treaty))의 규정 하에 이루어졌다. 이는 기탁일로부터 30년 동안 기탁물의 생존 배양물의 유지를 보장한다. 기탁물은 부다페스트 조약의 협약 하에 ATCC로부터 제넨테크 인크와 ATCC 사이 협정에 따라 분양될 것이며, 이는 관련 미국 특허의 허여시 또는 미국 또는 외국 특허 출원의 공개시 (이 중 먼저인 때) 공공에 대한 기탁물의 배양 프로제니의 영구적이고 비제한적인 분양을 보장하고, 미국 특허 및 상표청장에 의해 35 USC §122 및 그에 따른 미국 특허 및 상표청장의 규칙 (37 CFR §1.14 포함, 특히 886 OG 638 참조)에 따라 권리가 있는 것으로 결정한 이에게 프로제니의 분양을 보장한다.

본 출원의 양수인은 적합한 조건 하에 배양할 때 기탁 물질의 배양물이 사멸하거나 손실되거나 파손된 경우, 그 통지시 물질을 다른 동일한 물질로 즉시 교체할 것임을 동의하였다. 기탁 물질의 분양은 각국 정부의 권한으로 그 특허법에 따라 승인된 권리에 위배하여 본 발명을 실시하도록 허가하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

앞서 기술한 명세서는 당업계의 숙련인이 본 발명을 실시할 수 있도록 하기에 충분한 것으로 생각된다. 본 발명은 기탁된 실시태양은 본 발명의 특정 측면의 한 예시로서 의도되는 것이므로 기탁된 구조물의 범위에 제한되지 않고, 기능적으로 동등한 임의의 구조물은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에서 물질의 기탁은 본원에 포함된 기재 내용이 본 발명의 최선의 양식을 포함한 임의의 측면을 실시하기에 부적절하다는 것을 의미하지는 않으며, 특허 청구 범위의 범위를 명세서에서 나타내는 구체적인 설명에 제한하려는 것으로 해석되어서는 안된다. 실제로, 앞서의 상세한 설명으로부터 본원에 나타내고 기술된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 당업계의 숙련인에게는 명백하고, 이는 첨부된 특허 청구의 범위 내에 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

도 19 (서열 49)에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과의 서열 동일성이 95 % 이상이고 내피 세포 성장을 억제하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열이 도 18 (서열 48)에 나타낸 서열 또는 그의 상보체로 구성된 군에서 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열이 도 18 (서열 48)에 나타낸 서열의 전장 코딩 서열 또는 그의 상보체로 구성된 군에서 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 4.

기탁 번호 ATCC 209420로 기탁된 DNA의 전장 코딩 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 5.

제1항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 6.

제5항에 있어서, 형질전환될 숙주 세포에 의해 인식되는 조절 서열에 작동가능하게 연결된 벡터.

청구항 7.

제5항의 벡터를 포함하는 비인간 숙주 세포.

청구항 8.

제7항에 있어서, CHO 세포인 숙주 세포.

청구항 9.

제7항에 있어서, 대장균(*E. coli.*)인 숙주 세포.

청구항 10.

제7항에 있어서, 효모 세포인 숙주 세포.

청구항 11.

제7항의 숙주 세포를 PRO 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건에서 배양하고 이 세포 배양물로부터 PRO 폴리펩티드를 회수하는 것을 포함하는 PRO 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 12.

도 19 (서열 49)에 나타낸 아미노산 서열과의 서열 동일성이 95 % 이상이고 내피 세포 성장을 억제하는 단리된 천연 서열 PRO 폴리펩티드.

청구항 13.

기탁번호 ATCC 209420으로 기탁된 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열과의 서열 동일성이 95% 이상이고 내피 세포 성장을 억제하는 단리된 PRO 폴리펩티드.

청구항 14.

이종 아미노산 서열에 융합된 제12항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 이종 아미노산 서열이 에피토프 태그 서열인 키메라 분자.

청구항 16.

제14항에 있어서, 상기 이종 아미노산 서열이 면역글로불린의 Fc 영역인 키메라 분자.

청구항 17.

제12항에 따른 PRO 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체.

청구항 18.

제17항에 있어서, 모노클로날인 항체.

청구항 19.

도 19 (서열 49)의 아미노산 잔기 1 내지 690을 갖는 PRO228 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과의 서열 동일성이 95 % 이상이고 내피 세포 성장을 억제하는 단백질을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열이 도 18 (서열 48)의 뉴클레오티드 서열 또는 그의 상보체를 포함하는 것인 핵산.

청구항 21.

제19항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열이 도 18 (서열 48)의 뉴클레오티드 24-2093 또는 그의 상보체를 포함하는 것인 핵산.

청구항 22.

기탁 번호 ATCC 209420로 기탁된 클론 UNQ202 (DNA33092-1202)의 전장 코딩 서열의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 23.

PRO228 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 24.

제19 내지 23항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 25.

제24항에 있어서, 형질전환될 숙주 세포에 의해 인식되는 조절 서열에 작동가능하게 연결된 벡터.

청구항 26.

제24항의 벡터를 포함하는 비인간 숙주 세포.

청구항 27.

제26항에 있어서, CHO 세포인 숙주 세포.

청구항 28.

제26항에 있어서, 대장균인 숙주 세포.

청구항 29.

제26항에 있어서, 효모 세포인 숙주 세포.

청구항 30.

제26항의 숙주 세포를 PRO228 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건에서 배양하고 이 세포 배양물로부터 PRO228 폴리펩티드를 회수하는 것을 포함하는 PRO228 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 31.

도 19 (서열 49)의 아미노산 잔기 1 내지 690을 포함하는 단리된 천연 서열 PRO228 폴리펩티드.

청구항 32.

PRO228 폴리펩티드의 단리된 세포외 도메인.

청구항 33.

이종 아미노산 서열에 융합된 PRO228 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 이종 아미노산 서열이 에피토프 태그 서열인 키메라 분자.

청구항 35.

제33항에 있어서, 이종 아미노산 서열이 면역글로불린의 Fc 영역인 키메라 분자.

청구항 36.

PRO228 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체.

청구항 37.

제36항에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

청구항 38.

종양 세포에 PRO228 폴리펩티드의 아폽토시스 유발량을 접촉시켜서 아폽토시스를 유발하는 것을 포함하는 사람 이외의 개체의 종양 세포의 아폽토시스 유발 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 상기 접촉이 생체내에서 이루어지는 방법.

청구항 40.

PRO228 폴리펩티드 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 암 치료에 유용한 제약 조성물.

청구항 41.

제40항에 있어서, 상기 치료가 생체내에서 이루어지는 것인 제약 조성물.

도면

도면1

GGCCGGAGCAGCACGGCCGCAGGACCTGGAGCTCCGGCTGCGTCTTCCCGCAGCGCTACCCG
CCATGCGCCTGCCGCGCCGGGCCGCGCTGGGGCTCCTGCCGCTTCTGCTGCTGCTGCCGCCC
GCGCCGGAGGCCGCCAAGAAGCCGACGCCCTGCCACCGGTGCCGGGGGCTGGTGGACAAGTT
TAACCAGGGGATGGTGGACACCGCAAAGAAGAACTTTGGCGGCGGGAACACGGCTTGGGAGG
AAAAGACGCTGTCCAAGTACGAGTCCAGCGAGATTCGCCTGCTGGAGATCCTGGAGGGGCTG
TGCGAGAGCAGCGACTTCGAATGCAATCAGATGCTAGAGGCGCAGGAGGAGCACCTGGAGGC
CTGGTGGCTGCAGCTGAAGAGCGAATATCCTGACTTATTCGAGTGGTTTTGTGTGAAGACAC
TGAAAGTGTGCTGCTCTCCAGGAACCTACGGTCCCGACTGTCTCGCATGCCAGGGCGGATCC
CAGAGGCCCTGCAGCGGGAATGGCCACTGCAGCGGAGATGGGAGCAGACAGGGCGACGGGTC
CTGCCGGTGCCACATGGGGTACCAGGGCCCGCTGTGCACTGACTGCATGGACGGCTACTTCA
GCTCGCTCCGGAACGAGACCCACAGCATCTGCACAGCCTGTGACGAGTCCTGCAAGACGTGC
TCGGGCCTGACCAACAGAGACTGCGGCGAGTGTGAAGTGGGCTGGGTGCTGGACGAGGGCGC
CTGTGTGGATGTGGACGAGTGTGCGGCCGAGCCGCCTCCCTGCAGCGCTGCGCAGT
TCTGTAAGAACGCCAACGGCTCCTACACGTGCGAAGAGTGTGACTCCAGCTGTGTGGGCTGC
ACAGGGGAAGGCCCAGGAAACTGTAAAGAGTGTATCTCTGGCTACGCGAGGGAGCACGGACA
GTGTGCAGATGTGGACGAGTGCTCACTAGCAGAAAAAACCTGTGTGAGGAAAAACGAAAACT
GCTACAATACTCCAGGGAGCTACGTCTGTGTGTGTCCTGACGGCTTCGAAGAAACGGAAGAT
GCCTGTGTGCCGCCGGCAGAGGCTGAAGCCACAGAAGGAGAAAGCCCGACACAGCTGCCCTC
CCGCGAAGACCTGTAATGTGCCGGACTTACCCTTTAAATTATTCAGAAGGATGTCCCGTGGA
AAATGTGGCCCTGAGGATGCCGTCTCCTGCAGTGGACAGCGGCGGGGAGAGGCTGCCTGCTC
TCTAACGGTTGATTCTCATTTGTCCCTTAAACAGCTGCATTTCTTGGTTGTTCTTAAACAGA
CTTGTATATTTTGATACAGTTCTTTGTAATAAAATTGACCATTGTAGGTAATCAGGAGGAAA
AAAAAA

도면2

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu
Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His
Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr
Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr
Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu
Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala
Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr
Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys
Ser Pro Gly Thr Tyr Gly Pro Asp Cys Leu Ala Cys Gln Gly Gly Ser
Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg
Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu
Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr
His Ser Ile Cys Thr Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser Gly
Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu Asp
Glu Gly Ala Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Ala Glu Pro Pro Pro
Cys Ser Ala Ala Gln Phe Cys Lys Asn Ala Asn Gly Ser Tyr Thr Cys
Glu Glu Cys Asp Ser Ser Cys Val Gly Cys Thr Gly Glu Gly Pro Gly
Asn Cys Lys Glu Cys Ile Ser Gly Tyr Ala Arg Glu His Gly Gln Cys
Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Leu Ala Glu Lys Thr Cys Val Arg Lys
Asn Glu Asn Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Val Cys Val Cys Pro
Asp Gly Phe Glu Glu Thr Glu Asp Ala Cys Val Pro Pro Ala Glu Ala
Glu Ala Thr Glu Gly Glu Ser Pro Thr Gln Leu Pro Ser Arg Glu Asp
Leu

도면3

CCAGGCCGGGAGGCGACGCGCCCAGCCGTCTAAACGGGAACAGCCCTGGCTGAGGGAGCTGC
AGCGCAGCAGAGTATCTGACGGCGCCAGGTTGCGTAGGTGCGGCACGAGGAGTTTTCCCGGC
AGCGAGGAGGTCCTGAGCAGCATGGCCCGGAGGAGCGCCTTCCCTGCCGCCGCGCTCTGGCT
CTGGAGCATCCTCCTGTGCCTGCTGGCACTGCGGGCGGAGGCCGGGCCGCCGCAGGAGGAGA
GCCTGTACCTATGGATCGATGCTCACCAGGCAAGAGTACTCATAGGATTTGAAGAAGATATC
CTGATTGTTTCAGAGGGGAAAATGGCACCTTTTACACATGATTTCAGAAAAGCGCAACAGAG
AATGCCAGCTATTCCTGTCAATATCCATTCCATGAATTTTACCTGGCAAGCTGCAGGGCAGG
CAGAATACTTCTATGAATTCCTGTCCTTGCGCTCCCTGGATAAAGGCATCATGGCAGATCCA
ACCGTCAATGTCCCTCTGCTGGGAACAGTGCCTCACAAGGCATCAGTTGTTCAAGTTGGTTT
CCCATGTCTTGGAAAACAGGATGGGGTGGCAGCATTTGAAGTGGATGTGATTGTTATGAATT
CTGAAGGCAACACCATTCTCCAAACACCTCAAAATGCTATCTTCTTTAAAACATGTCAACAA
GCTGAGTGCCCAGGCGGGTGCCGAAATGGAGGCTTTTGTAATGAAAGACGCATCTGCGAGTG
TCCTGATGGGTTCCACGGACCTCACTGTGAGAAAGCCCTTTGTACCCCACGATGTATGAATG
GTGGACTTTGTGTGACTCCTGGTTTCTGCATCTGCCCACCTGGATTCTATGGAGTGAACTGT
GACAAAGCAAACTGCTCAACCACCTGCTTTAATGGAGGGACCTGTTTCTACCCTGGAAAATG
TATTTGCCCTCCAGGACTAGAGGGAGAGCAGTGTGAAATCAGCAAATGCCCACAACCCTGTC
GAAATGGAGGTAAATGCATTGGTAAAAGCAAATGTAAGTGTTCCAAAGGTTACCAGGGAGAC
CTCTGTTCAAAGCCTGTCTGCGAGCCTGGCTGTGGTGCACATGGAACCTGCCATGAACCCAA
CAAATGCCAATGTCAAGAAGGTTGGCATGGAAGACACTGCAATAAAAGGTACGAAGCCAGCC
TCATACATGCCCTGAGGCCAGCAGGCGCCCAGCTCAGGCAGCACACGCCTTCACTTAAAAAG
GCCGAGGAGCGGCGGGATCCACCTGAATCCAATTACATCTGGTGAACTCCGACATCTGAAAC
GTTTTAAGTTACACCAAGTTCATAGCCTTTGTTAACCTTTCATGTGTTGAATGTTCAAATAA
TGTTCATTACACTTAAGAATACTGGCCTGAATTTTATTAGCTTCATTATAAATCACTGAGCT
GATATTTACTCTTCCTTTTAAGTTTTCTAAGTACGTCTGTAGCATGATGGTATAGATTTTCT
TGTTTCAGTGCTTTGGGACAGATTTTATATTATGTCAATTGATCAGGTTAAAATTTTCAGTG
TGTAGTTGGCAGATATTTTCAAAATTACAATGCATTTATGGTGTCTGGGGGCAGGGGAACAT
CAGAAAGGTTAAATTGGGCAAAAATGCGTAAGTCACAAGAATTTGGATGGTGCAGTTAATGT
TGAAGTTACAGCATTTCAGATTTTATTGTCAGATATTTAGATGTTTGTTACATTTTTAAAAA
TTGCTCTTAATTTTTAAACTCTCAATACAATATATTTTGACCTTACCATTATTCCAGAGATT
CAGTATTAAAAAAAAAAAAATTACACTGTGGTAGTGGCATTTAAACAATATAATATATTCTA
AACACAATGAAATAGGGAATATAATGTATGAACTTTTTGCATTGGCTTGAAGCAATATAATA
TATTGTAAACAAAACACAGCTCTTACCTAATAAACATTTTATACTGTTTGTATGTATAAAAT
AAAGGTGCTGCTTTAGTTTTTTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면4

Met Ala Arg Arg Ser Ala Phe Pro Ala Ala Ala Leu Trp Leu Trp Ser
Ile Leu Leu Cys Leu Leu Ala Leu Arg Ala Glu Ala Gly ProPro Gln
Glu Glu Ser Leu Tyr Leu Trp Ile Asp Ala His Gln Ala Arg Val Leu
Ile Gly Phe Glu Glu Asp Ile Leu Ile Val Ser Glu Gly Lys Met Ala
Pro Phe Thr His Asp Phe Arg Lys Ala Gln Gln Arg Met Pro Ala Ile
Pro Val Asn Ile His Ser Met Asn Phe Thr Trp Gln Ala Ala Gly Gln
Ala Glu Tyr Phe Tyr Glu Phe Leu Ser Leu Arg Ser Leu Asp Lys Gly
Ile Met Ala Asp Pro Thr Val Asn Val Pro Leu Leu Gly Thr Val Pro
His Lys Ala Ser Val Val Gln Val Gly Phe Pro Cys Leu Gly Lys Gln
Asp Gly Val Ala Ala Phe Glu Val Asp Val Ile Val Met Asn Ser Glu
Gly Asn Thr Ile Leu Gln Thr Pro Gln Asn Ala Ile Phe Phe Lys Thr
Cys Gln Gln Ala Glu Cys Pro Gly Gly Cys Arg Asn Gly Gly Phe Cys
Asn Glu Arg Arg Ile Cys Glu Cys Pro Asp Gly Phe His Gly Pro His
Cys Glu Lys Ala Leu Cys Thr Pro Arg Cys Met Asn Gly Gly Leu Cys
Val Thr Pro Gly Phe Cys Ile Cys Pro Pro Gly Phe Tyr Gly Val Asn
Cys Asp Lys Ala Asn Cys Ser Thr Thr Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys
Phe Tyr Pro Gly Lys Cys Ile Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Glu Gln
Cys Glu Ile Ser Lys Cys Pro Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Lys Cys
Ile Gly Lys Ser Lys Cys Lys Cys Ser Lys Gly Tyr Gln Gly Asp Leu
Cys Ser Lys Pro Val Cys Glu Pro Gly Cys Gly Ala His Gly Thr Cys
His Glu Pro Asn Lys Cys Gln Cys Gln Glu Gly Trp His Gly Arg His
Cys Asn Lys Arg Tyr Glu Ala Ser Leu Ile His Ala Leu Arg Pro Ala
Gly Ala Gln Leu Arg Gln His Thr Pro Ser Leu Lys Lys Ala Glu Glu
Arg Arg Asp Pro Pro Glu Ser Asn Tyr Ile Trp

도면5

CGGACGCGTGGGCGTCCGGCGGTCGCAGAGCCAGGAGGCGGAGGCGCGCGGGCCAGCCTGGG
CCCCAGCCCACACCTTCACCAGGGCCCAGGAGCCACCATGTGGCGATGTCCACTGGGGCTAC
TGCTGTTGCTGCCGCTGGCTGGCCACTTGGCTCTGGGTGCCCAGCAGGGTCGTGGGCGCCGG
GAGCTAGCACCGGGTCTGCACCTGCGGGGCATCCGGGACGCGGGAGGCCGGTACTGCCAGGA
GCAGGACCTGTGCTGCCGCGGCCGTGCCGACGACTGTGCCCTGCCCTACCTGGGCGCCATCT
GTTACTGTGACCTCTTCTGCAACCGCACGGTCTCCGACTGCTGCCCTGACTTCTGGGACTTC
TGCCTCGGCGTGCCACCCCCTTTTCCCCCGATCCAAGGATGTATGCATGGAGGTCGTATCTA
TCCAGTCTTGGGAACGTACTGGGACAACTGTAACCGTTGCACCTGCCAGGAGAACAGGCAGT
GGCAGTGTGACCAAGAACCATGCCTGGTGGATCCAGACATGATCAAAGCCATCAACCAGGGC
AACTATGGCTGGCAGGCTGGGAACCACAGCGCCTTCTGGGGCATGACCCTGGATGAGGGCAT
TCGCTACCGCCTGGGCACCATCCGCCCATCTTCCTCGGTCATGAACATGCATGAAATTTATA
CAGTGCTGAACCCAGGGGAGGTGCTTCCCACAGCCTTCGAGGCCTCTGAGAAGTGGCCCAAC
CTGATTCATGAGCCTCTTGACCAAGGCAACTGTGCAGGCTCCTGGGCCTTCTCCACAGCAGC
TGTGGCATCCGATCGTGTCTCAATCCATTCTCTGGGACACATGACGCCTGTCCTGTCGCCCC
AGAACCTGCTGTCTTGTGACACCCACCAGCAGCAGGGCTGCCGCGGTGGGCGTCTCGATGGT
GCCTGGTGGTTCCTGCGTCGCCGAGGGGTGGTGTCTGACCACTGCTACCCCTTCTCGGGCCG
TGAACGAGACGAGGCTGGCCCTGCGCCCCCCTGTATGATGCACAGCCGAGCCATGGGTCGGG
GCAAGCGCCAGGCCACTGCCCACTGCCCCAACAGCTATGTTAATAACAATGACATCTACCAGGTC
ACTCCTGTCTACCGCCTCGGCTCCAACGACAAGGAGATCATGAAGGAGCTGATGGAGAATGG
CCCTGTCCAAGCCCTCATGGAGGTGCATGAGGACTTCTTCCTATACAAGGGAGGCATCTACA
GCCACACGCCAGTGAGCCTTGGGAGGCCAGAGAGATACCGCCGGCATGGGACCCACTCAGTC
AAGATCACAGGATGGGGAGAGGAGACGCTGCCAGATGGAAGGACGCTCAAATACTGGACTGC
GGCCAACTCCTGGGGCCCAGCCTGGGGCGAGAGGGGCCACTTCCGCATCGTGCGCGGCGTCA
ATGAGTGCGACATCGAGAGCTTCGTGCTGGGCGTCTGGGGCCGCGTGGGCATGGAGGACATG
GGTCATCACTGAGGCTGCGGGCACCACGCGGGGTCCGGCCTGGGATCCAGGCTAAGGGCCGG
CGGAAGAGGCCCCAATGGGGCGGTGACCCCAGCCTCGCCCGACAGAGCCCGGGGCGCAGGCG
GGCGCCAGGGCGCTAATCCCGGCGCGGGTTCCGCTGACGCAGCGCCCCGCCTGGGAGCCGCG
GGCAGGCGAGACTGGCGGAGCCCCCAGACCTCCCAGTGGGGACGGGGCAGGGCCTGGCCTGG
GAAGAGCACAGCTGCAGATCCCAGGCCTCTGGCGCCCCCACTCAAGACTACCAAAGCCAGGA
CACCTCAAGTCTCCAGCCCCAATACCCCACCCCAATCCCGTATTCTTTTTTTTTTTTTTTAGAC
AGGGTCTTGCTCCGTTGCCCAGGTTGGAGTGCAGTGGCCCATCAGGGCTCACTGTAACCTCC
GACTCCTGGGTTCAAGTGACCCTCCCACCTCAGCCTCTCAAGTAGCTGGGACTACAGGTGCA
CCACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTGTAAAGAGGGGGGTCTCACTGTGTTGCCCAG
GCTGGTTTCGAACTCCTGGGCTCAAGCGGTCCACCTGCCTCCGCCTCCCAAAGTGCTGGGAT
TGCAGGCATGAGCCACTGCACCCAGCCCTGTATTCTTATTCTTCAGATATTTATTTTTCTTT
TCACTGTTTTAAAATAAAACCAAAGTATTGATAAAAAAAAA

도면6

><ss.DNA33223

><1의 1 서브유닛, 467 aa, 1 종결

><MW: 52387, pI: 6.95, NX(S/T): 2

MWRCPLGLLLLLPLAGHLALGAQQGRGRRELAPGLHLRGIRDAGGRYCQEQDLCCRGRAD
DCALPYLGAICYCDLFCNRTVSDCCPDFWDFCLGVPPPFPPIQGCMHGGRIYPVLGTYWD
NCNRCTCQENRQWQCDQEPCLVDPDMIKAINQGNYGWQAGNHSAFWGMTLDEGIRYRLGT
IRPSSSVMNMHEIYTVLNPGEVLPTAFEASEKWPNLIHEPLDQGNCAGSWAFSTAAVASD
RVSIHSLGHMTPVLSPQNLLSCDTHQQQGCRGGRLDGAWWFLRRRGVVSDHCYPFSGRER
DEAGPAPPCMMHSRAMGRGKRQATAHCPNSYVNNNDIYQVTPVYRLGSNDKEIMKELMEN
GPVQALMEVHEDFFLYKGGIYSHTPVSLGRPERYRRHGTHSVKITGWGEETLPDGRTLKY
WTAANSWGPAWGERGHFRIVRGVNECDIESFVLGVWGRVGMEDMGHH

도면7

AGGCTCCTTGGCCCTTTTTCCACAGCAAGCTTNTGCNATCCCGATTCGTTGTCTCAAATC
CAATTCTCTTGGGACACATNACGCCTGTCCTTTNGCCCCAGAACCTGCTGTCTTGTACAC
CCACCAGCAGCAGGGCTGCCGCGNTGGGCGTCTCGATGGTGCCTGGTGGTTCCTGCGTCG
CCGAGGGNTGGTGTCTGACCACTGCTACCCCTTCTCGGGCCGTGAACGAGACGAGGCTGG
CCCTGCGCCCCCCTGTATGATGCACAGCCGAGCCATGGGTCGGGGCAAGCGCCAGGCCAC
TGCCCACTGCCCCAACAGCTATGTTAATAACAATGACATCTACCAGGTCACTCCTGTCTA
CCGCCTCGGCTCCAACGACAAGGAGATCATGAAGGAGCTGATGGAGAATGGCCCTGTCCA
AGCCCTCATGGAGGTGCATGAGGACTTCTTCCTATACAAGGGAGGCATCTACAGCCACAC
GCCAGTGAGCCTTGGGAGGCCAGAGAGATACCGCCGGCATGGGACCCACTCAG

도면8

GCTGCTTGCCCTGTTGATGGCAGGCTTGGCCCTGCAGCCAGGCACTGCCCTGCTGTGCTACT
CCTGCAAAGCCCAGGTGAGCAACGAGGACTGCCTGCAGGTGGAGAACTGCACCCAGCTGGGG
GAGCAGTGCTGGACCGCGCGCATCCGCGCAGTTGGCCTCCTGACCGTCATCAGCAAAGGCTG
CAGCTTGAACTGCGTGGATGACTCACAGGACTACTACGTGGGCAAGAAGAACATCACGTGCT
GTGACACCGACTTGTGCAACGCCAGCGGGGCCCATGCCCTGCAGCCGGCTGCCGCCATCCTT
GCGCTGCTCCCTGCACTCGGCCTGCTGCTCTGGGGACCCGGCCAGCTATAGGCTCTGGGGGG
CCCCGCTGCAGCCCACACTGGGTGTGGTGCCCCAGGCCTCTGTGCCACTCCTCACAGACCTG
GCCCAGTGGGAGCCTGTCCTGGTTCCTGAGGCACATCCTAACGCAAGTCTGACCATGTATGT
CTGCACCCCTGTCCCCCACCCTGACCCTCCCATGGCCCTCTCCAGGACTCCCACCCGGCAGA
TCAGCTCTAGTGACACAGATCCGCCTGCAGATGGCCCCTCCAACCCTCTCTGCTGCTGTTTCCAT
GGCCCAGCATTCTCCACCCTTAACCCTGTGCTCAGGCACCTCTTCCCCCAGGAAGCCTTCCC
TGCCCACCCCATCTATGACTTGAGCCAGGTCTGGTCCGTGGTGTCCCCCGCACCCAGCAGGG
GACAGGCACTCAGGAGGGCCCAGTAAAGGCTGAGATGAAGTGGACTGAGTAGAACTGGAGGA
CAAGAGTCGACGTGAGTTCCTGGGAGTCTCCAGAGATGGGGCCTGGAGGCCTGGAGGAAGGG
GCCAGGCCTCACATTCGTGGGGCTCCCTGAATGGCAGCCTGAGCACAGCGTAGGCCCTTAAT
AAACACCTGTTGGATAAGCCAAAAAAA

도면9

MAGLALQPGTALLCYSCKAQVSNEDCLQVENCTQLGEQCWTARIRAVGLLTVISKGCSLNCV
DDSQDYYVGKKNITCCDTDLCNASGAHALQPAAAILALLPALGLLLWGPGQL

도면10

ATGGGAGCCGCCCGCCTGCTGCCCAACCTCACTCTGTGCTTACAGCTGCTGATTCTCTGCTG
TCAAACTCAGTACGTGAGGGACCAGGGCGCCATGACCGACCAGCTGAGCAGGCGGCAGATCC
GCGAGTACCAACTCTACAGCAGGACCAGTGGCAAGCACGTGCAGGTCACCGGGCGTCGCATC
TCCGCCACCGCCGAGGACGGCAACAAGTTTGCCAAGCTCATAGTGGAGACGGACACGTTTGG
CAGCCGGGTTCGCATCAAAGGGGCTGAGAGTGAGAAGTACATCTGTATGAACAAGAGGGGCA
AGCTCATCGGGAAGCCCAGCGGGAAGAGCAAAGACTGCGTGTTCACGGAGATCGTGCTGGAG
AACAACTATACGGCCTTCCAGAACGCCCGGCACGAGGGCTGGTTCATGGCCTTCACGCGGCA
GGGGCGGCCCCGCCAGGCTTCCCGCAGCCGCCAGAACCAGCGCGAGGCCCACTTCATCAAGC
GCCTCTACCAAGGCCAGCTGCCCTTCCCCAACCACGCCGAGAAGCAGAAGCAGTTCGAGTTT
GTGGGCTCCGCCCCCACCCGCCGGACCAAGCGCACACGGCGGCCCCAGCCCCTCACGTAGTC
TGGGAGGCAGGGGGCAGCAGCCCCTGGGCCGCCTCCCCACCCCTTTCCCTTCTTAATCCAAG
GACTGGGCTGGGGTGGCGGGAGGGGAGCCAGATCCCCGAGGGAGGACCCTGAGGGCCGCGAA
GCATCCGAGCCCCCAGCTGGGAAGGGGCAGGCCGGTGCCCCAGGGGCGGCTGGCACAGTGCC
CCCTTCCCGGACGGGTGGCAGGCCCTGGAGAGGAACTGAGTGTCACCCTGATCTCAGGCCAC
CAGCCTTTGCCGGCCTCCCAGCCGGGCTCCTGAAGCCCGCTGAAAGGTCAGCGACTGAAGGC
CTTGCAGACAACCGTCTGGAGGTGGCTGTCCTCAAAATCTGCTTCTCGGATCTCCCTCAGTC
TGCCCCCAGCCCCCAAACTCCTCCTGGCTAGACTGTAGGAAGGGACTTTTGTTTGTTTGTTT
GTTTCAGGAAAAAAGAAAGGGAGAGAGAGGAAAATAGAGGGTTGTCCACTCCTCACATTCCA
CGACCCAGGCCTGCACCCCACCCCCAACTCCCAGCCCCGGAATAAAACCATTTTCCTGC

도면11

Met Gly Ala Ala Arg Leu Leu Pro Asn Leu Thr Leu Cys Leu Gln
Leu Leu Ile Leu Cys Cys Gln Thr Gln Tyr Val Arg Asp Gln Gly
Ala Met Thr Asp Gln Leu Ser Arg Arg Gln Ile Arg Glu Tyr Gln
Leu Tyr Ser Arg Thr Ser Gly Lys His Val Gln Val Thr Gly Arg
Arg Ile Ser Ala Thr Ala Glu Asp Gly Asn Lys Phe Ala Lys Leu
Ile Val Glu Thr Asp Thr Phe Gly Ser Arg Val Arg Ile Lys Gly
Ala Glu Ser Glu Lys Tyr Ile Cys Met Asn Lys Arg Gly Lys Leu
Ile Gly Lys Pro Ser Gly Lys Ser Lys Asp Cys Val Phe Thr Glu
Ile Val Leu Glu Asn Asn Tyr Thr Ala Phe Gln Asn Ala Arg His
Glu Gly Trp Phe Met Ala Phe Thr Arg Gln Gly Arg Pro Arg Gln
Ala Ser Arg Ser Arg Gln Asn Gln Arg Glu Ala His Phe Ile Lys
Arg Leu Tyr Gln Gly Gln Leu Pro Phe Pro Asn His Ala Glu Lys
Gln Lys Gln Phe Glu Phe Val Gly Ser Ala Pro Thr Arg Arg Thr
Lys Arg Thr Arg Arg Pro Gln Pro Leu Thr

도면12

ACTTGCCATCACCTGTTGCCAGTGTGGAAAAATTCTCCCTGTTGAATTTTTTGCACATGGAG
GACAGCAGCAAAGAGGGCAACACAGGCTGATAAGACCAGAGACAGCAGGGAGATTATTTTAC
CATACGCCCTCAGGACGTTCCCTCTAGCTGGAGTTCTGGACTTCAACAGAACCCCATCCAGT
CATTTTGATTTTGCTGTTTATTTTTTTTTCTTTTTCTTTTTCCCACCACATTGTATTTTAT
TTCCGTACTTCAGAAATGGGCCTACAGACCACAAAGTGGCCCAGCCATGGGGCTTTTTTCCT
GAAGTCTTGGCTTATCATTTCCCTGGGGCTCTACTCACAGGTGTCCAAACTCCTGGCCTGCC
CTAGTGTGTGCCGCTGCGACAGGAACTTTGTCTACTGTAATGAGCGAAGCTTGACCTCAGTG
CCTCTTGGGATCCCGGAGGGCGTAACCGTACTCTACCTCCACAACAACCAAATTAATAATGC
TGGATTTCCTGCAGAACTGCACAATGTACAGTCGGTGCACACGGTCTACCTGTATGGCAACC
AACTGGACGAATTCCCCATGAACCTTCCCAAGAATGTCAGAGTTCTCCATTTGCAGGAAAACAAT
ATTCAGACCATTTCACGGGCTGCTCTTGCCCAGCTCTTGAAGCTTGAAGAGCTGCACCTGGA
TGACAACTCCATATCCACAGTGGGGGTGGAAGACGGGGCCTTCCGGGAGGCTATTAGCCTCA
AATTGTTGTTTTTGTCTAAGAATCACCTGAGCAGTGTGCCTGTTGGGCTTCCTGTGGACTTG
CAAGAGCTGAGAGTGGATGAAAATCGAATTGCTGTCATATCCGACATGGCCTTCCAGAATCT
CACGAGCTTGGAGCGTCTTATTGTGGACGGGAACCTCCTGACCAACAAGGGTATCGCCGAGG
GCACCTTCAGCCATCTCACCAAGCTCAAGGAATTTTCAATTGTACGTAATTCGCTGTCCCAC
CCTCCTCCCGATCTCCCAGGTACGCATCTGATCAGGCTCTATTTGCAGGACAACCAGATAAA
CCACATTCCTTTGACAGCCTTCTCAAATCTGCGTAAGCTGGAACGGCTGGATATATCCAACA
ACCAACTGCGGATGCTGACTCAAGGGGTTTTTGATAATCTCTCCAACCTGAAGCAGCTCACT
GCTCGGAATAACCCTTGGTTTTGTGACTGCAGTATTAAATGGGTCACAGAATGGCTCAAATA
TATCCCTTCATCTCTCAACGTGCGGGGTTTCATGTGCCAAGGTCCTGAACAAGTCCGGGGGA
TGGCCGTCAGGGAATTAAATATGAATCTTTTGTCCTGTCCCACCACGACCCCCGGCCTGCCT
CTCTTCACCCCAGCCCCAAGTACAGCTTCTCCGACCACTCAGCCTCCCACCCTCTCTATTCC
AAACCCTAGCAGAAGCTACACGCCTCCAACTCCTACCACATCGAAACTTCCCACGATTCCTG
ACTGGGATGGCAGAGAAAGAGTGACCCCACCTATTTCTGAACGGATCCAGCTCTCTATCCAT
TTTGTGAATGATACTTCCATTCAAGTCAGCTGGCTCTCTCTCTTCACCGTGATGGCATACAA
ACTCACATGGGTGAAAATGGGCCACAGTTTAGTAGGGGGCATCGTTCAGGAGCGCATAGTCA
GCGGTGAGAAGCAACACCTGAGCCTGGTTAACTTAGAGCCCCGATCCACCTATCGGATTTGT
TTAGTGCCACTGGATGCTTTTAACTACCGCGCGGTAGAAGACACCATTTGTTCAGAGGCCAC
CACCCATGCCTCCTATCTGAACAACGGCAGCAACACAGCGTCCAGCCATGAGCAGACGACGT
CCCACAGCATGGGCTCCCCCTTTCTGCTGGCGGGCTTGATCGGGGGCGCGGTGATATTTGTG
CTGGTGGTCTTGCTCAGCGTCTTTTGCTGGCATATGCACAAAAAGGGGCGCTACACCTCCCA
GAAGTGGAAATACAACCGGGGCCGGCGGAAAGATGATTATTGCGAGGCAGGCACCAAGAAGG
ACAACTCCATCCTGGAGATGACAGAAACCAGTTTTCAGATCGTCTCCTTAAATAACGATCAA
CTCCTTAAAGGAGATTTCAGACTGCAGCCCATTTACACCCCAAATGGGGGCATTAATTACAC
AGACTGCCATATCCCCAACAACATGCGATACTGCAACAGCAGCGTGCCAGACCTGGAGCACT
GCCATACGTGACAGCCAGAGGCCCAGCGTTATCAAGGCGGACAATTAGACTCTTGAGAACAC
ACTCGTGTGTGCACATAAAGACACGCAGATTACATTTGATAAATGTTACACAGATGCATTTG
TGCATTTGAATACTCTGTAATTTATACGGTGTACTATATAATGGGATTTAAAAAAAGTGCTA
TCTTTTCTATTTCAAGTTAATTACAAACAGTTTTGTAACTCTTTGCTTTTTAAATCTT

도면13

><1158/ss.DNA36350

><1의 1 서브유닛, 660 aa, 1 종결

><MW: 74049, pI: 8.09, NX(S/T): 7

MGLQTTKWPSHGAFFLKSWLIISLGLYSQVSKLLACPSVCRCDRNFVYCNERSLTSVPLG
IPEGVTVLYLHNNQINNAGFPAELHNVQSVHTVYLYGNQLDEFPMNLPKNVRVLHLQENN
IQTISRAALAQLLKLEELHLDDNSISTVGVEDGAFREAISLKLLFLSKNHLSSVPVGLPV
DLQELRVDENRIAVISDMAFQNLTSLERLIVDGNLLTNKGIAEGTFSHLTKLKEFSIVRN
SLSHPPPDLPGTHLIRLYLQDNQINHIPLTAFSNLRKLERLDISNNQLRMLTQGVFDNLS
NLKQLTARNNPWFCDCSIKWVTEWLKYIPSSLNVRGFMCQGPEQVRGMAVRELNMNLLSC
PTTTPGLPLFTPAPSTASPTTQPPTLSIPNPSRSYTPPTPTTSKLPTIPDWDGRERVTPP
ISERIQLSIHFVNDTSIQVSWLSLFTVMAYKLTWVKMGHSLVGGIVQERIVSGEKQHLSL
VNLEPRSTYRICLVPLDAFNYRAVEDTICSEATTHASYLNNGSNTASSHEQTTSHSMGSP
FLLAGLIGGAVIFVLVVLLSVFCWHMHKKGRYTSQKWKYNRGRRKDDYCEAGTKKDNSIL
EMTETSFQIVSLNNDQLLKGDFRLQPIYTPNGGINYTDCHIPNNMRYCNSSVPDLEHCHT

도면14a

ACTTGGAGCAAGCGGCGGCGGCGGAGACAGAGGCAGAGGCAGAAGCTGGGGCTCCGTCCTCG
CCTCCCACGAGCGATCCCCGAGGAGAGCCGCGGCCCTCGGCGAGGCGAAGAGGCCGACGAGG
AAGACCCGGGTGGCTGCGCCCCTGCCTCGCTTCCCAGGCGCCGGCGGCTGCAGCCTTGCCCC
TCTTGCTCGCCTTGAAAATGGAAAAGATGCTCGCAGGCTGCTTTCTGCTGATCCTCGGACAG
ATCGTCCTCCTCCCTGCCGAGGCCAGGGAGCGGTCACGTGGGAGGTCCATCTCTAGGGGCAG
ACACGCTCGGACCCACCCGCAGACGGCCCTTCTGGAGAGTTCCTGTGAGAACAAGCGGGCAG
ACCTGGTTTTCATCATTGACAGCTCTCGCAGTGTCAACACCCATGACTATGCAAAGGTCAAG
GAGTTCATCGTGGACATCTTGCAATTCTTGGACATTGGTCCTGATGTCACCCGAGTGGGCCT
GCTCCAATATGGCAGCACTGTCAAGAATGAGTTCTCCCTCAAGACCTTCAAGAGGAAGTCCG
AGGTGGAGCGTGCTGTCAAGAGGATGCGGCATCTGTCCACGGGCACCATGACTGGGCTGGCC
ATCCAGTATGCCCTGAACATCGCATTCTCAGAAGCAGAGGGGGCCCGGCCCCTGAGGGAGAA
TGTGCCACGGGTCATAATGATCGTGACAGATGGGAGACCTCAGGACTCCGTGGCCGAGGTGG
CTGCTAAGGCACGGGACACGGGCATCCTAATCTTTGCCATTGGTGTGGGCCAGGTAGACTTC
AACACCTTGAAGTCCATTGGGAGTGAGCCCCATGAGGACCATGTCTTCCTTGTGGCCAATTT
CAGCCAGATTGAGACGCTGACCTCCGTGTTCCAGAAGAAGTTGTGCACGGCCCACATGTGCA
GCACCCTGGAGCATAACTGTGCCCACTTCTGCATCAACATCCCTGGCTCATACGTCTGCAGG
TGCAAACAAGGCTACATTCTCAACTCGGATCAGACGACTTGCAGAATCCAGGATCTGTGTGC
CATGGAGGACCACAACTGTGAGCAGCTCTGTGTGAATGTGCCGGGCTCCTTCGTCTGCCAGT
GCTACAGTGGCTACGCCCTGGCTGAGGATGGGAAGAGGTGTGTGGCTGTGGACTACTGTGCC
TCAGAAAACCACGGATGTGAACATGAGTGTGTAAATGCTGATGGCTCCTACCTTTGCCAGTG
CCATGAAGGATTTGCTCTTAACCCAGATGAAAAAACGTGCACAAGGATCAACTACTGTGCAC
TGAACAAACCGGGCTGTGAGCATGAGTGCGTCAACATGGAGGAGAGCTACTACTGCCGCTGC
CACCGTGGCTACACTCTGGACCCCAATGGCAAAACCTGCAGCCGAGTGGACCACTGTGCACA
GCAGGACCATGGCTGTGAGCAGCTGTGTCTGAACACGGAGGATTCCTTCGTCTGCCAGTGCT
CAGAAGGCTTCCTCATCAACGAGGACCTCAAGACCTGCTCCCGGGTGGATTACTGCCTGCTG
AGTGACCATGGTTGTGAATACTCCTGTGTCAACATGGACAGATCCTTTGCCTGTCAGTGTCC
TGAGGGACACGTGCTCCGCAGCGATGGGAAGACGTGTGCAAAATTGGACTCTTGTGCTCTGG
GGGACCACGGTTGTGAACATTCGTGTGTAAGCAGTGAAGATTCGTTTGTGTGCCAGTGCTTT
GAAGGTTATATACTCCGTGAAGATGGAAAAACCTGCAGAAGGAAAGATGTCTGCCAAGCTAT
AGACCATGGCTGTGAACACATTTGTGTGAACAGTGACGACTCATACACGTGCGAGTGCTTGG
AGGGATTCCGGCTCGCTGAGGATGGGAAACGCTGCCGAAGGAAGGATGTCTGCAAATCAACC
CACCATGGCTGCGAACACATTTGTGTTAATAATGGGAATTCCTACATCTGCAAATGCTCAGA
GGGATTTGTTCTAGCTGAGGACGGAAGACGGTGCAAGAAATGCACTGAAGGCCCAATTGACC
TGGTCTTTGTGATCGATGGATCCAAGAGTCTTGGAGAAGAGAATTTTGAGGTCGTGAAGCAG
TTTGTCACTGGAATTATAGATTCCTTGACAATTTCCCCCAAAGCCGCTCGAGTGGGGCTGCT
CCAGTATTCCACACAGGTCCACACAGAGTTCACTCTGAGAAACTTCAACTCAGCCAAAGACA
TGAAAAAAGCCGTGGCCCACATGAAATACATGGGAAAGGGCTCTATGACTGGGCTGGCCCTG
AAACACATGTTTGAGAGAAGTTTTACCCAAGGAGAAGGGGCCAGGCCCCTTTCCACAAGGGT
GCCCAGAGCAGCCATTGTGTTCACCGACGGACGGGCTCAGGATGACGTCTCCGAGTGGGCCA
GTAAAGCCAAGGCCAATGGTATCACTATGTATGCTGTTGGGGTAGGAAAAGCCATTGAGGAG
GAACTACAAGAGATTGCCTCTGAGCCCACAAACAAGCATCTCTTCTATGCCGAAGACTTCAG
CACAATGGATGAGATAAGTGAAAAACTCAAGAAAGGCATCTGTGAAGCTCTAGAAGACTCCG
ATGGAAGACAGGACTCTCCAGCAGGGGAACTGCCAAAAACGGTCCAACAGCCAACAGAATCT
GAGCCAGTCACCATAAATATCCAAGACCTACTTTCCTGTTCTAATTTTGCAGTGCAACACAG
ATATCTGTTTGAAGAAGACAATCTTTTACGGTCTACACAAAAGCTTTCCCATTCAACAAAAC
CTTCAGGAAGCCCTTTGGAAGAAAAACACGATCAATGCAAATGTGAAAACCTTATAATGTTC
CAGAACCTTGCAAACGAAGAAGTAAGAAAATTAACACAGCGCTTAGAAGAAATGACACAGAG
AATGGAAGCCCTGGAAAATCGCCTGAGATACAGATGAAGATTAGAAATCGCGACACATTTGT
AGTCATTGTATCACGGATTACAATGAACGCAGTGCAGAGCCCCAAAGCTCAGGCTATTGTTA
AATCAATAATGTTGTGAAGTAAAACAATCAGTACTGAGAAACCTGGTTTGCCACAGAACAAA
GACAAGAAGTATACACTAACTTGTATAAATTTATCTAGGAAAAAAATCCTTCAGAATTCTAA
GATGAATTTACCAGGTGAGAATGAATAAGCTATGCAAGGTATTTTGTAATATACTGTGGACA
CAACTTGCTTCTGCCTCATCCTGCCTTAGTGTGCAATCTCATTTGACTATACGATAAAGTTT

도면14b

GCACAGTCTTACTTCTGTAGAACACTGGCCATAGGAAATGCTGTTTTTTTGTACTGGACTTT
ACCTTGATATATGTATATGGATGTATGCATAAAATCATAGGACATATGTACTTGTGGAACAA
GTTGGATTTTTTATACAATATTAAAATTCACCACTTCAG

도면15

><1164/ss.DNA32290
><1의 1 서브유닛, 915 aa, 1 종결
><MW: 102233, pI: 6.02, NX(S/T): 1
MEKMLAGCFLLILGQIVLLPAEARERSRGRSISRGRHARTHPQTALLESSCENKRADLVF
IIDSSRSVNTHDYAKVKEFIVDILQFLDIGPDVTRVGLLQYGSTVKNEFSLKTFKRKSEV
ERAVKRMRHLSTGTMTGLAIQYALNIAFSEAEGARPLRENVPRVIMIVTDGRPQDSVAEV
AAKARDTGILIFAIGVGQVDFNTLKSIGSEPHEDHVFLVANFSQIETLTSVFQKKLCTAH
MCSTLEHNCAHFCINIPGSYVCRCKQGYILNSDQTTCRIQDLCAMEDHNCEQLCVNVPGS
FVCQCYSGYALAEDGKRCVAVDYCASENHGCEHECVNADGSYLCQCHEGFALNPDEKTCT
RINYCALNKPGCEHECVNMEESYYCRCHRGYTLDPNGKTCSRVDHCAQQDHGCEQLCLNT
EDSFVCQCSEGFLINEDLKTCSRVDYCLLSDHGCEYSCVNMDRSFACQCPEGHVLRSDGK
TCAKLDSCALGDHGCEHSCVSSEDSFVCQCFEGYILREDGKTCRRKDVCQAIDHGCEHIC
VNSDDSYTCECLEGFRLAEDGKRCRRKDVCKSTHHGCEHICVNNGNSYICKCSEGFVLAE
DGRRCKKCTEGPIDLVFVIDGSKSLGEENFEVVKQFVTGIIDSLTISPKAARVGLLQYST
QVHTEFTLRNFNSAKDMKKAVAHMKYMGKGSMTGLALKHMFERSFTQGEGARPLSTRVPR
AAIVFTDGRAQDDVSEWASKAKANGITMYAVGVGKAIEEELQEIASEPTNKHLFYAEDFS
TMDEISEKLKKGICEALEDSDGRQDSPAGELPKTVQQPTESEPVTINIQDLLSCSNFAVQ
HRYLFEEDNLLRSTQKLSHSTKPSGSPLEEKHDQCKCENLIMFQNLANEEVRKLTQRLEE
MTQRMEALENRLRYR

도면16

GGAGCCGCCCTGGGTGTCAGCGGCTCGGCTCCCGCGCACGCTCCGGCCGTCGCGCAGCCTCG
GCACCTGCAGGTCCGTGCGTCCCGCGGCTGGCGCCCCTGACTCCGTCCCGGCCAGGGAGGGC
CATGATTTCCCTCCCGGGGCCCCTGGTGACCAACTTGCTGCGGTTTTTGTTCCTGGGGCTGA
GTGCCCTCGCGCCCCCCTCGCGGGCCCAGCTGCAACTGCACTTGCCCGCCAACCGGTTGCAG
GCGGTGGAGGGAGGGGAAGTGGTGCTTCCAGCGTGGTACACCTTGCACGGGGAGGTGTCTTC
ATCCCAGCCATGGGAGGTGCCCTTTGTGATGTGGTTCTTCAAACAGAAAGAAAAGGAGGATC
AGGTGTTGTCCTACATCAATGGGGTCACAACAAGCAAACCTGGAGTATCCTTGGTCTACTCC
ATGCCCTCCCGGAACCTGTCCCTGCGGCTGGAGGGTCTCCAGGAGAAAGACTCTGGCCCCTA
CAGCTGCTCCGTGAATGTGCAAGACAAACAAGGCAAATCTAGGGGCCACAGCATCAAAACCT
TAGAACTCAATGTACTGGTTCCTCCAGCTCCTCCATCCTGCCGTCTCCAGGGTGTGCCCCAT
GTGGGGGCAAACGTGACCCTGAGCTGCCAGTCTCCAAGGAGTAAGCCCGCTGTCCAATACCA
GTGGGATCGGCAGCTTCCATCCTTCCAGACTTTCTTTGCACCAGCATTAGATGTCATCCGTG
GGTCTTTAAGCCTCACCAACCTTTCGTCTTCCATGGCTGGAGTCTATGTCTGCAAGGCCCAC
AATGAGGTGGGCACTGCCCAATGTAATGTGACGCTGGAAGTGAGCACAGGGCCTGGAGCTGC
AGTGGTTGCTGGAGCTGTTGTGGGTACCCTGGTTGGACTGGGGTTGCTGGCTGGGCTGGTCC
TCTTGTACCACCGCCGGGGCAAGGCCCTGGAGGAGCCAGCCAATGATATCAAGGAGGATGCC
ATTGCTCCCCGGACCCTGCCCTGGCCCAAGAGCTCAGACACAATCTCCAAGAATGGGACCCT
TTCCTCTGTCACCTCCGCACGAGCCCTCCGGCCACCCCATGGCCCTCCCAGGCCTGGTGCAT
TGACCCCCACGCCCAGTCTCTCCAGCCAGGCCCTGCCCTCACCAAGACTGCCCACGACAGAT
GGGGCCCACCCTCAACCAATATCCCCCATCCCTGGTGGGGTTTCTTCCTCTGGCTTGAGCCG
CATGGGTGCTGTGCCTGTGATGGTGCCTGCCCAGAGTCAAGCTGGCTCTCTGGTATGATGAC
CCCACCACTCATTGGCTAAAGGATTTGGGGTCTCTCCTTCCTATAAGGGTCACCTCTAGCAC
AGAGGCCTGAGTCATGGGAAAGAGTCACACTCCTGACCCTTAGTACTCTGCCCCCACCTCTC
TTTACTGTGGGAAAACCATCTCAGTAAGACCTAAGTGTCCAGGAGACAGAAGGAGAAGAGGA
AGTGGATCTGGAATTGGGAGGAGCCTCCACCCACCCCTGACTCCTCCTTATGAAGCCAGCTG
CTGAAATTAGCTACTCACCAAGAGTGAGGGGCAGAGACTTCCAGTCACTGAGTCTCCCAGGC
CCCCTTGATCTGTACCCCACCCCTATCTAACACCACCCTTGGCTCCCACTCCAGCTCCCTGT
ATTGATATAACCTGTCAGGCTGGCTTGGTTAGGTTTTACTGGGGCAGAGGATAGGGAATCTC
TTATTAAAACTAACATGAAATATGTGTTGTTTTCATTTGCAAATTTAAATAAAGATACATAA
TGTTTGTATGAAAAA

도면17

><1172/ss.DNA35639
><1의 1 서브유닛, 390 aa, 1 종결
><MW: 41176, pI: 9.61, NX(S/T): 5
MISLPGPLVTNLLRFLFLGLSALAPPSRAQLQLHLPANRLQAVEGGEVVLPAWYTLHGEV
SSSQPWEVPFVMWFFKQKEKEDQVLSYINGVTTSKPGVSLVYSMPSRNLSLRLEGLQEKD
SGPYSCSVNVQDKQGKSRGHSIKTLELNVLVPPAPPSCRLQGVPHVGANVTLSCQSPRSK
PAVQYQWDRQLPSFQTFFAPALDVIRGSLSLTNLSSSMAGVYVCKAHNEVGTAQCNVTLE
VSTGPGAAVVAGAVVGTLVGLGLLAGLVLLYHRRGKALEEPANDIKEDAIAPRTLPWPKS
SDTISKNGTLSSVTSARALRPPHGPPRPGALTPTPSLSSQALPSPRLPTTDGAHPQPISP
IPGGVSSSGLSRMGAVPVMVPAQSQAGSLV

도면18

CGCCACCACTGCGGCCACCGCCA
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}>
ATGAAACGCCTCCCGCTCCTAGTGGTTTTTTCCACTTTGTTGAATTGTTCCTATACTCAA
AATTGCACCAAGACACCTTGTCTCCCAAATGCAAAATGTGAAATACGCAATGGAATTGAA
GCCTGCTATTGCAACATGGGATTTTCAGGAAATGGTGTCACAATTTGTGAAGATGATAAT
GAATGTGGAAATTTAACTCAGTCCTGTGGCGAAAATGCTAATTGCACTAACACAGAAGGA
AGTTATTATTGTATGTGTGTACCTGGCTTCAGATCCAGCAGTAACCAAGACAGGTTTATC
ACTAATGATGGAACCGTCTGTATAGAAAATGTGAATGCAAACTGCCATTTAGATAATGTC
TGTATAGCTGCAAATATTAATAAAACTTTAACAAAAATCAGATCCATAAAAGAACCTGTG
GCTTTGCTACAAGAAGTCTATAGAAATTCTGTGACAGATCTTTCACCAACAGATATAATT
ACATATATAGAAATATTAGCTGAATCATCTTCATTACTAGGTTACAAGAACAACACTATC
TCAGCCAAGGACACCCTTTCTAACTCAACTCTTACTGAATTTGTAAAAACCGTGAATAAT
TTTGTTCAAAGGGATACATTTGTAGTTTGGGACAAGTTATCTGTGAATCATAGGAGAACA
CATCTTACAAAACTCATGCACACTGTTGAACAAGCTACTTTAAGGATATCCCAGAGCTTC
CAAAAGACCACAGAGTTTGATACAAATTCAACGGATATAGCTCTCAAAGTTTTCTTTTTT
GATTCATATAACATGAAACATATTCATCCTCATATGAATATGGATGGAGACTACATAAAT
ATATTTCCAAAGAGAAAAGCTGCATATGATTCAAATGGCAATGTTGCAGTTGCATTTTTA
TATTATAAGAGTATTGGTCCTTTGCTTTCATCATCTGACAACTTCTTATTGAAACCTCAA
AATTATGATAATTCTGAAGAGGAGGAAAGAGTCATATCTTCAGTAATTTCAGTCTCAATG
AGCTCAAACCCACCCACATTATATGAACTTGAAAAAATAACATTTACATTAAGTCATCGA
AAGGTCACAGATAGGTATAGGAGTCTATGTGCATTTTGGAATTACTCACCTGATACCATG
AATGGCAGCTGGTCTTCAGAGGGCTGTGAGCTGACATACTCAAATGAGACCCACACCTCA
TGCCGCTGTAATCACCTGACACATTTTGCAATTTTGATGTCCTCTGGTCCTTCCATTGGT
ATTAAAGATTATAATATTCTTACAAGGATCACTCAACTAGGAATAATTATTTCACTGATT
TGTCTTGCCATATGCATTTTTACCTTCTGGTTCTTCAGTGAAATTCAAAGCACCAGGACA
ACAATTCACAAAAATCTTTGCTGTAGCCTATTTCTTGCTGAACTTGTTTTTCTTGTTGGG
ATCAATACAAATACTAATAAGCTCTTCTGTTCAATCATTGCCGGACTGCTACACTACTTC
TTTTTAGCTGCTTTTGCATGGATGTGCATTGAAGGCATACATCTCTATCTCATTGTTGTG
GGTGTCATCTACAACAAGGGATTTTTGCACAAGAATTTTTATATCTTTGGCTATCTAAGC
CCAGCCGTGGTAGTTGGATTTTCGGCAGCACTAGGATACAGATATTATGGCACAACCAAA
GTATGTTGGCTTAGCACCGAAAACAACTTTATTTGGAGTTTTATAGGACCAGCATGCCTA
ATCATTCTTGTTAATCTCTTGGCTTTTGGAGTCATCATATACAAAGTTTTTCGTCACACT
GCAGGGTTGAAACCAGAAGTTAGTTGCTTTGAGAACATAAGGTCTTGTGCAAGAGGAGCC
CTCGCTCTTCTGTTCCTTCTCGGCACCACCTGGATCTTTGGGGTTCTCCATGTTGTGCAC
GCATCAGTGGTTACAGCTTACCTCTTCACAGTCAGCAATGCTTTCCAGGGGATGTTCATT
TTTTTATTCCTGTGTGTTTTATCTAGAAAGATTCAAGAAGAATATTACAGATTGTTCAAA
AATGTCCCCTGTTGTTTTGGATGTTTAAGGTAAACATAGAGAATGGTGGATAATTACAAC
TGCACAAAAATAAAAATTCCAAGCTGTGGATGACCAATGTATAAAAATGACTCATCAAAT
TATCCAATTATTAACTACTAGACAAAAAGTATTTTAAATCAGTTTTTCTGTTTATGCTAT
AGGAACTGTAGATAATAAGGTAAAATTATGTATCATATAGATATACTATGTTTTTCTATG
TGAAATAGTTCTGTCAAAAATAGTATTGCAGATATTTGGAAAGTAATTGGTTTCTCAGGA
GTGATATCACTGCACCCAAGGAAAGATTTTCTTTCTAACACGAGAAGTATATGAATGTCC
TGAAGGAAACCACTGGCTTGATATTTCTGTGACTCGTGTTGCCTTTGAAACTAGTCCCCT
ACCACCTCGGTAATGAGCTCCATTACAGAAAGTGGAACATAAGAGAATGAAGGGGCAGAA
TATCAAACAGTGAAAAGGGAATGATAAGATGTATTTTGAATGAACTGTTTTTTCTGTAGA
CTAGCTGAGAAATTGTTGACATAAAATAAAGAATTGAAGAAACACATTTTACCATTTTGT
GAATTGTTCTGAACTTAAATGTCCACTAAAACAACTTAGACTTCTGTTTGCTAAATCTGT
TTCTTTTTCTAATATTCTAAAAAAAAAAAAAAAGGTTTACCTCCACAAATTGAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면19

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA33092
><1의 1 서브유닛, 690 aa, 0 종결
><MW: 77825, pI: 7.96, NX(S/T): 11
MKRLPLLVVFSTLLNCSYTQNCTKTPCLPNAKCEIRNGIEACYCNMGFSGNGVTICEDDN
ECGNLTQSCGENANCTNTEGSYYCMCVPGFRSSSNQDRFITNDGTVCIENVNANCHLDNV
CIAANINKTLTKIRSIKEPVALLQEVYRNSVTDLSPTDIITYIEILAESSSLLGYKNNTI
SAKDTLSNSTLTEFVKTVNNFVQRDTFVVWDKLSVNHRRTHLTKLMHTVEQATLRISQSF
QKTTEFDTNSTDIALKVFFFDSYNMKHIHPHMNMDGDYINIFPKRKAAYDSNGNVAVAFL
YYKSIGPLLSSSDNFLLKPQNYDNSEEEERVISSVISVSMSSNPPTLYELEKITFTLSHR
KVTDRYRSLCAFWNYSPDTMNGSWSSEGCELTYSNETHTSCRCNHLTHFAILMSSGPSIG
IKDYNILTRITQLGIIISLICLAICIFTFWFFSEIQSTRTTIHKNLCCSLFLAELVFLVG
INTNTNKLFCSIIAGLLHYFFLAAFAWMCIEGIHLYLIVVGVIYNKGFLHKNFYIFGYLS
PAVVVGFSAALGYRYYGTTKVCWLSTENNFIWSFIGPACLIILVNLLAFGVIIYKVFRHT
AGLKPEVSCFENIRSCARGALALLFLLGTTWIFGVLHVVHASVVTAYLFTVSNAFQGMFI
FLFLCVLSRKIQEEYYRLFKNVPCCFGCLR

도면20

ATAGGAGTCTATGTGGCATTTTGGAATACTCACCTGATACCATGAATGGCAGCTGGTCTTCA
GAGGGCTGTGAGCTGACATACTCAAATGAGACCCACACCTCATGCCGCTGTAATCACCTGAC
ACATTTTGCAATTTTGATGTCCTCTGGTCCTTCCATTGGTATTAAAGATTATAATATTCTTA
CAAGGATCACTCAACTAGGAATAATTATTTCACTGATTTGTCTTGCCATATGCATTTTTACC
TTCTGGTTCTTCAGTGAAATTCAAAGCACCAGGA

도면21

CTCCCAGCCAAGAACCTCGGGGCCGCTGCGCGGTGGGGAGGAGTTCCCCGAAACCCGGCCGC
TAAGCGAGGCCTCCTCCTCCCGCAGATCCGAACGGCCTGGGCGGGGTCACCCCGGCTGGGAC
AAGAAGCCGCCGCCTGCCTGCCCGGGCCCGGGGAGGGGGCTGGGGCTGGGGCCGGAGGCGGG
GTGTGAGTGGGTGTGTGCGGGGGGCGGAGGCTTGATGCAGTCCCGATAAGAAATGCTCGGGT
GTCTTGGGCACCTACCCGTGGGGGCCGTAAGGCGCTACTATATAACGCTGCCGGCCCTGAGC
CGCCGAGCCGTCCGAGCAGGAGCGCTGCGTCCAGGATCTAGGGCACGACCATCCCAACCCGG
CATTCACAGCCCCGCAGCGCATCCGGTCGCCGGCCAGCTTCCGCACCCCATCGCCGGAGCTG
CGCCGAGAGCCCCAGGGAGGTGCCATGCGGAGCGGGTGTGTGGTGGTCCACGTATGGATCCT
GGCCGGCCTCTGGCTGGCCGTGGCCGGGCGCCCCCTCGCCTTCTCGGACGCGGGGCCCCACG
TGCACTACGGCTGGGGCGACCCCATCCGCCTGCGGCACCTGTACACCTCCGGCCCCCACGGG
CTCTCCAGCTGCTTCCTGCGCATCCGTGCCGACGGCGTCGTGGACTGCGCGCGGGGCCAGAG
CGCGCACAGTTTGCTGGAGATCAAGGCAGTCGCTCTGCGGACCGTGGCCATCAAGGGCGTGC
ACAGCGTGCGGTACCTCTGCATGGGCGCCGACGGCAAGATGCAGGGGCTGCTTCAGTACTCG
GAGGAAGACTGTGCTTTCGAGGAGGAGATCCGCCCAGATGGCTACAATGTGTACCGATCCGA
GAAGCACCGCCTCCCGGTCTCCCTGAGCAGTGCCAAACAGCGGCAGCTGTACAAGAACAGAG
GCTTTCTTCCACTCTCTCATTTCCTGCCCATGCTGCCCATGGTCCCAGAGGAGCCTGAGGAC
CTCAGGGGCCACTTGGAATCTGACATGTTCTCTTCGCCCCTGGAGACCGACAGCATGGACCC
ATTTGGGCTTGTCACCGGACTGGAGGCCGTGAGGAGTCCCAGCTTTGAGAAGTAACTGAGAC
CATGCCCGGGCCTCTTCACTGCTGCCAGGGGCTGTGGTACCTGCAGCGTGGGGGACGTGCTT
CTACAAGAACAGTCCTGAGTCCACGTTCTGTTTAGCTTTAGGAAGAAACATCTAGAAGTTGT
ACATATTCAGAGTTTTCCATTGGCAGTGCCAGTTTCTAGCCAATAGACTTGTCTGATCATAA
CATTGGAAGCCTTGTACTTGGCCCAGCTGTTGCCTGGGCCCCCCATTCTGCTCCCTCGAGGT
TGCTGGACAAGCTGCTGCACTGTCTCAGTTCTGCTTGAATACCTCCATCGATGGGGAACTCA
CTTCCTTTGGAAAAATTCTTATGTCAAGCTGAAATTCTCTAATTTTTCTCATCACTTCCCCA
GGAGCAGCCAGAAGACAGGCAGTAGTTTTAATTTCAGGAACAGGTGATCCACTCTGTAAAAC
AGCAGGTAAATTTCACTCAACCCCATGTGGGAATTGATCTATATCTCTACTTCCAGGGACCA
TTTGCCCTTCCCAAATCCCTCCAGGCCAGAACTGACTGGAGCAGGCATGGCCCACCAGGCTT
CAGAAGTAGGGGAAGCCTGGAGCCCCACTCCAGCCCTGGGACAACTTGAGAATTCCCCCTGA
GGCCAGTTCTGTCATGGATGCTGTCCTGAGAATAACTTGCTGTCCCGGTGTCACCTGCTTCC
ATCTCCCAGCCCACCAGCCCTCTGCCCACCTCACATGCCTCCCCATGGATTGGGGCCTCCCA
GGCCCCCCACCTTATGTCAACCTGCACTTCTTGTTCAAAAATCAGGAAAAGAAAAGATTTGA
AGACCCCAAGTCTTGTCAATAACTTGCTGTGTGGAAGCAGCGGGGGAAGACCTAGAACCCTT
TCCCCAGCACTTGGTTTTCCAACATGATATTTATGAGTAATTTATTTTGATATGTACATCTC
TTATTTTCTTACATTATTTATGCCCCCAAATTATATTTATGTATGTAAGTGAGGTTTGTTTT
GTATATTAAAATGGAGTTTGTTTGT

도면22

Met Arg Ser Gly Cys Val Val Val His Val Trp Ile Leu Ala Gly
Leu Trp Leu Ala Val Ala Gly Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala
Gly Pro His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg
His Leu Tyr Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu
Arg Ile Arg Ala Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser
Ala His Ser Leu Leu Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val
Ala Ile Lys Gly Val His Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala
Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys
Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg
Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser Leu Ser Ser Ala Lys Gln
Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu Pro Leu Ser His Phe
Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro Glu Asp Leu Arg
Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu Glu Thr Asp
Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala Val Arg
Ser Pro Ser Phe Glu Lys

도면23

CCCAGAAGTTCAAGGGCCCCCGGCCTCCTGCGCTCCTGCCGCCGGGACCCTCGACCTCCTCA
GAGCAGCCGGCTGCCGCCCCGGGAAGATGGCGAGGAGGAGCCGCCACCGCCTCCTCCTGCTG
CTGCTGCGCTACCTGGTGGTCGCCCTGGGCTATCATAAGGCCTATGGGTTTTCTGCCCCAAA
AGACCAACAAGTAGTCACAGCAGTAGAGTACCAAGAGGCTATTTTAGCCTGCAAAACCCCAA
AGAAGACTGTTTCCTCCAGATTAGAGTGGAAGAAACTGGGTCGGAGTGTCTCCTTTGTCTAC
TATCAACAGACTCTTCAAGGTGATTTTAAAAATCGAGCTGAGATGATAGATTTCAATATCCG
GATCAAAAATGTGACAAGAAGTGATGCGGGGAAATATCGTTGTGAAGTTAGTGCCCCATCTG
AGCAAGGCCAAAACCTGGAAGAGGATACAGTCACTCTGGAAGTATTAGTGGCTCCAGCAGTT
CCATCATGTGAAGTACCCTCTTCTGCTCTGAGTGGAACTGTGGTAGAGCTACGATGTCAAGA
CAAAGAAGGGAATCCAGCTCCTGAATACACATGGTTTAAGGATGGCATCCGTTTGCTAGAAA
ATCCCAGACTTGGCTCCCAAAGCACCAACAGCTCATACACAATGAATACAAAAACTGGAACT
CTGCAATTTAATACTGTTTCCAAACTGGACACTGGAGAATATTCCTGTGAAGCCCGCAATTC
TGTTGGATATCGCAGGTGTCCTGGGAAACGAATGCAAGTAGATGATCTCAACATAAGTGGCA
TCATAGCAGCCGTAGTAGTTGTGGCCTTAGTGATTTCCGTTTGTGGCCTTGGTGTATGCTAT
GCTCAGAGGAAAGGCTACTTTTCAAAAGAAACCTCCTTCCAGAAGAGTAATTCTTCATCTAA
AGCCACGACAATGAGTGAAAATGTGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAGG
CCGCGGCGGGCGGATCACGAGGTCAGGAGTTCTAGACCAGTCTGGCCAATATGGTGAAACCC
CATCTCTACTAAAATACAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCATGTGCCTGCAGTTCCAGCTGC
TTGGGAGACAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCACGC
CACTGCAGTCCAGCCTGGGTAACAGAGCAAGATTCCATCTCAAAAAATAAAATAAATAAATA
AATAAATACTGGTTTTTACCTGTAGAATTCTTACAATAAATATAGCTTGATATTC

도면24

><ss.DNA35638
><1의 1 서브유닛, 312 aa, 1 종결
><MW: 34554, pI: 9.39, NX(S/T): 4
MARRSRHRLLLLLLRYLVVALGYHKAYGFSAPKDQQVVTAVEYQEAILACKTPKKTVSSR
LEWKKLGRSVSFVYYQQTLQGDFKNRAEMIDFNIRIKNVTRSDAGKYRCEVSAPSEQGQN
LEEDTVTLEVLVAPAVPSCEVPSSALSGTVVELRCQDKEGNPAPEYTWFKDGIRLLENPR
LGSQSTNSSYTMNTKTGTLQFNTVSKLDTGEYSCEARNSVGYRRCPGKRMQVDDLNISGI
IAAVVVVALVISVCGLGVCYAQRKGYFSKETSFQKSNSSSKATTMSENVQWLTPVIPALW
KAAAGGSRGQEF

도면25

GACATCGGAGGTGGGCTAGCACTGAAACTGCTTTTCAAGACGAGGAAGAGGAGGAGAAAGAG
AAAGAAGAGGAAGATGTTGGGCAACATTTATTTAACATGCTCCACAGCCCGGACCCTGGCAT
CATGCTGCTATTCCTGCAAATACTGAAGAAGCATGGGATTTAAATATTTTACTTCTAAATAA
ATGAATTACTCAATCTCCTATGACCATCTATACATACTCCACCTTCAAAAAGTACATCAATA
TTATATCATTAAGGAAATAGTAACCTTCTCTTCTCCAATATGCATGACATTTTTGGACAATG
CAATTGTGGCACTGGCACTTATTTCAGTGAAGAAAAACTTTGTGGTTCTATGGCATTCATCA
TTTGACAAATGCAAGCATCTTCCTTATCAATCAGCTCCTATTGAACTTACTAGCACTGACTG
TGGAATCCTTAAGGGCCCATTACATTTCTGAAGAAGAAAGCTAAGATGAAGGACATGCCACT
CCGAATTCATGTGCTACTTGGCCTAGCTATCACTACACTAGTACAAGCTGTAGATAAAAAAG
TGGATTGTCCACGGTTATGTACGTGTGAAATCAGGCCTTGGTTTACACCCAGATCCATTTAT
ATGGAAGCATCTACAGTGGATTGTAATGATTTAGGTCTTTTAACTTTCCCAGCCAGATTGCC
AGCTAACACACAGATTCTTCTCCTACAGACTAACAATATTGCAAAAATTGAATACTCCACAG
ACTTTCCAGTAAACCTTACTGGCCTGGATTTATCTCAAAACAATTTATCTTCAGTCACCAAT
ATTAATGTAAAAAAGATGCCTCAGCTCCTTTCTGTGTACCTAGAGGAAAACAAACTTACTGA
ACTGCCTGAAAAATGTCTGTCCGAACTGAGCAACTTACAAGAACTCTATATTAATCACAACT
TGCTTTCTACAATTTCACCTGGAGCCTTTATTGGCCTACATAATCTTCTTCGACTTCATCTC
AATTCAAATAGATTGCAGATGATCAACAGTAAGTGGTTTGATGCTCTTCCAAATCTAGAGAT
TCTGATGATTGGGGAAAATCCAATTATCAGAATCAAAGACATGAACTTTAAGCCTCTTATCA
ATCTTCGCAGCCTGGTTATAGCTGGTATAAACCTCACAGAAATACCAGATAACGCCTTGGTT
GGACTGGAAAACTTAGAAAGCATCTCTTTTTACGATAACAGGCTTATTAAAGTACCCCATGT
TGCTCTTCAAAAAGTTGTAAATCTCAAATTTTTGGATCTAAATAAAAATCCTATTAATAGAA
TACGAAGGGGTGATTTTAGCAATATGCTACACTTAAAAGAGTTGGGGATAAATAATATGCCT
GAGCTGATTTCCATCGATAGTCTTGCTGTGGATAACCTGCCAGATTTAAGAAAAATAGAAGC
TACTAACAACCCTAGATTGTCTTACATTCACCCCAATGCATTTTTCAGACTCCCCAAGCTGG
AATCACTCATGCTGAACAGCAATGCTCTCAGTGCCCTGTACCATGGTACCATTGAGTCTCTG
CCAAACCTCAAGGAAATCAGCATACACAGTAACCCCATCAGGTGTGACTGTGTCATCCGTTG
GATGAACATGAACAAAACCAACATTCGATTCATGGAGCCAGATTCACTGTTTTGCGTGGACC
CACCTGAATTCCAAGGTCAGAATGTTCGGCAAGTGCATTTCAGGGACATGATGGAAATTTGT
CTCCCTCTTATAGCTCCTGAGAGCTTTCCTTCTAATCTAAATGTAGAAGCTGGGAGCTATGT
TTCCTTTCACTGTAGAGCTACTGCAGAACCACAGCCTGAAATCTACTGGATAACACCTTCTG
GTCAAAAACTCTTGCCTAATACCCTGACAGACAAGTTCTATGTCCATTCTGAGGGAACACTA
GATATAAATGGCGTAACTCCCAAAGAAGGGGGTTTATATACTTGTATAGCAACTAACCTAGT
TGGCGCTGACTTGAAGTCTGTTATGATCAAAGTGGATGGATCTTTTCCACAAGATAACAATG
GCTCTTTGAATATTAAAATAAGAGATATTCAGGCCAATTCAGTTTTGGTGTCCTGGAAAGCA
AGTTCTAAAATTCTCAAATCTAGTGTTAAATGGACAGCCTTTGTCAAGACTGAAAATTCTCA
TGCTGCGCAAAGTGCTCGAATACCATCTGATGTCAAGGTATATAATCTTACTCATCTGAATC
CATCAACTGAGTATAAAATTTGTATTGATATTCCCACCATCTATCAGAAAAACAGAAAAAAA
TGTGTAAATGTCACCACCAAAGGTTTGCACCCTGATCAAAAAGAGTATGAAAAGAATAATAC
CACAACACTTATGGCCTGTCTTGGAGGCCTTCTGGGGATTATTGGTGTGATATGTCTTATCA
GCTGCCTCTCTCCAGAAATGAACTGTGATGGTGGACACAGCTATGTGAGGAATTACTTACAG
AAACCAACCTTTGCATTAGGTGAGCTTTATCCTCCTCTGATAAATCTCTGGGAAGCAGGAAA
AGAAAAAAGTACATCACTGAAAGTAAAAGCAACTGTTATAGGTTTACCAACAAATATGTCCTAA
AAACCACCAAGGAAACCTACTCCAAAAATGAAC

도면26

MKDMPLRIHVLLGLAITTLVQAVDKKVDCPRLCTCEIRPWFTPRSIYMEASTVDCNDLG
LLTFPARLPANTQILLLQTNNIAKIEYSTDFPVNLTGLDLSQNNLSSVTNINVKKMPQL
LSVYLEENKLTELPEKCLSELSNLQELYINHNLLSTISPGAFIGLHNLLRLHLNSNRLQ
MINSKWFDALPNLEILMIGENPIIRIKDMNFKPLINLRSLVIAGINLTEIPDNALVGLE
NLESISFYDNRLIKVPHVALQKVVNLKFLDLNKNPINRIRRGDFSNMLHLKELGINNMP
ELISIDSLAVDNLPDLRKIEATNNPRLSYIHPNAFFRLPKLESLMLNSNALSALYHGTI
ESLPNLKEISIHSNPIRCDCVIRWMNMNKTNIRFMEPDSLFCVDPPEFQGQNVRQVHFR
DMMEICLPLIAPESFPSNLNVEAGSYVSFHCRATAEPQPEIYWITPSGQKLLPNTLTDK
FYVHSEGTLDINGVTPKEGGLYTCIATNLVGADLKSVMIKVDGSFPQDNNGSLNIKIRD
IQANSVLVSWKASSKILKSSVKWTAFVKTENSHAAQSARIPSDVKVYNLTHLNPSTEYK
ICIDIPTIYQKNRKKCVNVTTKGLHPDQKEYEKNNTTTLMACLGGLLGIIGVICLISCL
SPEMNCDGGHSYVRNYLQKPTFALGELYPPLINLWEAGKEKSTSLKVKATVIGLPTNMS

도면27

GCCCGGGACTGGCGCAAGGTGCCCAAGCAAGGAAAGAAATAATGAAGAGACACATGTGTTAG
CTGCAGCCTTTTGAAACACGCAAGAAGGAAATCAATAGTGTGGACAGGGCTGGAACCTTTAC
CACGCTTGTTGGAGTAGATGAGGAATGGGCTCGTGATTATGCTGACATTCCAGCATGAATCT
GGTAGACCTGTGGTTAACCCGTTCCCTCTCCATGTGTCTCCTCCTACAAAGTTTTGTTCTTA
TGATACTGTGCTTTCATTCTGCCAGTATGTGTCCCAAGGGCTGTCTTTGTTCTTCCTCTGGG
GGTTTAAATGTCACCTGTAGCAATGCAAATCTCAAGGAAATACCTAGAGATCTTCCTCCTGA
AACAGTCTTACTGTATCTGGACTCCAATCAGATCACATCTATTCCCAATGAAATTTTTAAGG
ACCTCCATCAACTGAGAGTTCTCAACCTGTCCAAAAATGGCATTGAGTTTATCGATGAGCAT
GCCTTCAAAGGAGTAGCTGAAACCTTGCAGACTCTGGACTTGTCCGACAATCGGATTCAAAG
TGTGCACAAAAATGCCTTCAATAACCTGAAGGCCAGGGCCAGAATTGCCAACAACCCCTGGC
ACTGCGACTGTACTCTACAGCAAGTTCTGAGGAGCATGGCGTCCAATCATGAGACAGCCCAC
AACGTGATCTGTAAAACGTCCGTGTTGGATGAACATGCTGGCAGACCATTCCTCAATGCTGC
CAACGACGCTGACCTTTGTAACCTCCCTAAAAAAACTACCGATTATGCCATGCTGGTCACCA
TGTTTGGCTGGTTCACTATGGTGATCTCATATGTGGTATATTATGTGAGGCAAAATCAGGAG
GATGCCCGGAGACACCTCGAATACTTGAAATCCCTGCCAAGCAGGCAGAAGAAAGCAGATGA
ACCTGATGATATTAGCACTGTGGTATAGTGTCCAAACTGACTGTCATTGAGAAAGAAAGAAA
GTAGTTTGCGATTGCAGTAGAAATAAGTGGTTTACTTCTCCCATCCATTGTAAACATTTGAA
ACTTTGTATTTCAGTTTTTTTTGAATTATGCCACTGCTGAACTTTTAACAAACACTACAACA
TAAATAATTTGAGTTTAGGTGATCCACCCCTTAATTGTACCCCCGATGGTATATTTCTGAGT
AAGCTACTATCTGAACATTAGTTAGATCCATCTCACTATTTAATAATGAAATTTATTTTTTT
AATTTAAAAGCAAATAAAAGCTTAACTTTGAACCATGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACA

도면28

><ss.DNA33089
><1의 1 서브유닛, 259 aa, 1 종결
><MW: 29275, pI: 6.92, NX(S/T): 2
MNLVDLWLTRSLSMCLLLQSFVLMILCFHSASMCPKGCLCSSSGGLNVTCSNANLKEIPR
DLPPETVLLYLDSNQITSIPNEIFKDLHQLRVLNLSKNGIEFIDEHAFKGVAETLQTLDL
SDNRIQSVHKNAFNNLKARARIANNPWHCDCTLQQVLRSMASNHETAHNVICKTSVLDEH
AGRPFLNAANDADLCNLPKKTTDYAMLVTMFGWFTMVISYVVYYVRQNQEDARRHLEYLK
SLPSRQKKADEPDDISTVV

도면29

ACCGAGCCGAGCGGACCGAAGGCGCGCCCGAGATGCAGGTGAGCAAGAGGATGCTGGCGGGG
GGCGTGAGGAGCATGCCCAGCCCCCTCCTGGCCTGCTGGCAGCCCATCCTCCTGCTGGTGCT
GGGCTCAGTGCTGTCAGGCTCGGCCACGGGCTGCCCGCCCCGCTGCGAGTGCTCCGCCCAGG
ACCGCGCTGTGCTGTGCCACCGCAAGTGCTTTGTGGCAGTCCCCGAGGGCATCCCCACCGAG
ACGCGCCTGCTGGACCTAGGCAAGAACCGCATCAAAACGCTCAACCAGGACGAGTTCGCCAG
CTTCCCGCACCTGGAGGAGCTGGAGCTCAACGAGAACATCGTGAGCGCCGTGGAGCCCGGCG
CCTTCAACAACCTCTTCAACCTCCGGACGCTGGGTCTCCGCAGCAACCGCCTGAAGCTCATC
CCGCTAGGCGTCTTCACTGGCCTCAGCAACCTGACCAAGCAGGACATCAGCGAGAACAAGAT
CGTTATCCTACTGGACTACATGTTTCAGGACCTGTACAACCTCAAGTCACTGGAGGTTGGCG
ACAATGACCTCGTCTACATCTCTCACCGCGCCTTCAGCGGCCTCAACAGCCTGGAGCAGCTG
ACGCTGGAGAAATGCAACCTGACCTCCATCCCCACCGAGGCGCTGTCCCACCTGCACGGCCT
CATCGTCCTGAGGCTCCGGCACCTCAACATCAATGCCATCCGGGACTACTCCTTCAAGAGGC
TGTACCGACTCAAGGTCTTGGAGATCTCCCACTGGCCCTACTTGGACACCATGACACCCAAC
TGCCTCTACGGCCTCAACCTGACGTCCCTGTCCATCACACACTGCAATCTGACCGCTGTGCC
CTACCTGGCCGTCCGCCACCTAGTCTATCTCCGCTTCCTCAACCTCTCCTACAACCCCATCA
GCACCATTGAGGGCTCCATGTTGCATGAGCTGCTCCGGCTGCAGGAGATCCAGCTGGTGGGC
GGGCAGCTGGCCGTGGTGGAGCCCTATGCCTTCCGCGGCCTCAACTACCTGCGCGTGCTCAA
TGTCTCTGGCAACCAGCTGACCACACTGGAGGAATCAGTCTTCCACTCGGTGGGCAACCTGG
AGACACTCATCCTGGACTCCAACCCGCTGGCCTGCGACTGTCGGCTCCTGTGGGTGTTCCGG
CGCCGCTGGCGGCTCAACTTCAACCGGCAGCAGCCCACGTGCGCCACGCCCGAGTTTGTCCA
GGGCAAGGAGTTCAAGGACTTCCCTGATGTGCTACTGCCCAACTACTTCACCTGCCGCCGCG
CCCGCATCCGGGACCGCAAGGCCCAGCAGGTGTTTGTGGACGAGGGCCACACGGTGCAGTTT
GTGTGCCGGGCCGATGGCGACCCGCCGCCCGCCATCCTCTGGCTCTCACCCCGAAAGCACCT
GGTCTCAGCCAAGAGCAATGGGCGGCTCACAGTCTTCCCTGATGGCACGCTGGAGGTGCGCT
ACGCCCAGGTACAGGACAACGGCACGTACCTGTGCATCGCGGCCAACGCGGGCGGCAACGAC
TCCATGCCCGCCCACCTGCATGTGCGCAGCTACTCGCCCGACTGGCCCCATCAGCCCAACAA
GACCTTCGCTTTCATCTCCAACCAGCCGGGCGAGGGAGAGGCCAACAGCACCCGCGCCACTG
TGCCTTTCCCCTTCGACATCAAGACCCTCATCATCGCCACCACCATGGGCTTCATCTCTTTC
CTGGGCGTCGTCCTCTTCTGCCTGGTGCTGCTGTTTCTCTGGAGCCGGGGCAAGGGCAACAC
AAAGCACAACATCGAGATCGAGTATGTGCCCCGAAAGTCGGACGCAGGCATCAGCTCCGCCG
ACGCGCCCCGCAAGTTCAACATGAAGATGATATGAGGCCGGGGCGGGGGGCAGGGACCCCCG
GGCGGCCGGGCAGGGGAAGGGGCCTGGTCGCCACCTGCTCACTCTCCAGTCCTTCCCACCTC
CTCCCTACCCTTCTACACACGTTCTCTTTCTCCCTCCCGCCTCCGTCCCCTGCTGCCCCCCG
CCAGCCCTCACCACCTGCCCTCCTTCTACCAGGACCTCAGAAGCCCAGACCTGGGGACCCCA
CCTACACAGGGGCATTGACAGACTGGAGTTGAAAGCCGACGAACCGACACGCGGCAGAGTCA
ATAATTCAATAAAAAAGTTACGAACTTTCTCTGTAACTTGGGTTTCAATAATTATGGATTTT
TATGAAAACTTGAAATAATAAAAAGAGAAAAAAACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면30

><ss.DNA33786

><1의 1 서브유닛, 620 aa, 1 종결

><MW: 69838, pI: 8.84, NX(S/T): 10

MQVSKRMLAGGVRSMPSPLLACWQPILLLVLGSVLSGSATGCPPRCECSAQDRAVLCHRK
CFVAVPEGIPTETRLLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEELELNENIVSAVEPGAFNNLFN
LRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNLTKQDISENKIVILLDYMFQDLYNLKSLEVGDNDLV
YISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGLIVLRLRHLNINAIRDYSFKRLYR
LKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVPYLAVRHLVYLRFLNLSYNPIS
TIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRVLNVSGNQLTTLEESVFHSVGN
LETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATPEFVQGKEFKDFPDVLLPNYFT
CRRARIRDRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWLSPRKHLVSAKSNGRLTVFPDG
TLEVRYAQVQDNGTYLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSPDWPHQPNKTFAFISNQPGEGE
ANSTRATVPFPFDIKTLIIATTMGFISFLGVVLFCLVLLFLWSRGKGNTKHNIEIEYVPR
KSDAGISSADAPRKFNMKMI

도면31

CCCACGCGTCCGCACCTCGGCCCCGGGCTCCGAAGCGGCTCGGGGGCGCCCTTTCGGTCAAC
ATCGTAGTCCACCCCCTCCCCATCCCCAGCCCCCGGGGATTCAGGCTCGCCAGCGCCCAGCC
AGGGAGCCGGCCGGGAAGCGCGATGGGGGCCCCAGCCGCCTCGCTCCTGCTCCTGCTCCTGC
TGTTCGCCTGCTGCTGGGCGCCCGGCGGGGCCAACCTCTCCCAGGACGACAGCCAGCCCTGG
ACATCTGATGAAACAGTGGTGGCTGGTGGCACCGTGGTGCTCAAGTGCCAAGTGAAAGATCA
CGAGGACTCATCCCTGCAATGGTCTAACCCTGCTCAGCAGACTCTCTACTTTGGGGAGAAGA
GAGCCCTTCGAGATAATCGAATTCAGCTGGTTACCTCTACGCCCCACGAGCTCAGCATCAGC
ATCAGCAATGTGGCCCTGGCAGACGAGGGCGAGTACACCTGCTCAATCTTCACTATGCCTGT
GCGAACTGCCAAGTCCCTCGTCACTGTGCTAGGAATTCCACAGAAGCCCATCATCACTGGTT
ATAAATCTTCATTACGGGAAAAAGACACAGCCACCCTAAACTGTCAGTCTTCTGGGAGCAAG
CCTGCAGCCCGGCTCACCTGGAGAAAGGGTGACCAAGAACTCCACGGAGAACCAACCCGCAT
ACAGGAAGATCCCAATGGTAAAACCTTCACTGTCAGCAGCTCGGTGACATTCCAGGTTACCC
GGGAGGATGATGGGGCGAGCATCGTGTGCTCTGTGAACCATGAATCTCTAAAGGGAGCTGAC
AGATCCACCTCTCAACGCATTGAAGTTTTATACACACCAACTGCGATGATTAGGCCAGACCC
TCCCCATCCTCGTGAGGGCCAGAAGCTGTTGCTACACTGTGAGGGTCGCGGCAATCCAGTCC
CCCAGCAGTACCTATGGGAGAAGGAGGGCAGTGTGCCACCCCTGAAGATGACCCAGGAGAGT
GCCCTGATCTTCCCTTTCCTCAACAAGAGTGACAGTGGCACCTACGGCTGCACAGCCACCAG
CAACATGGGCAGCTACAAGGCCTACTACACCCTCAATGTTAATGACCCCAGTCCGGTGCCCT
CCTCCTCCAGCACCTACCACGCCATCATCGGTGGGATCGTGGCTTTCATTGTCTTCCTGCTG
CTCATCATGCTCATCTTCCTTGGCCACTACTTGATCCGGCACAAAGGAACCTACCTGACACA
TGAGGCAAAAGGCTCCGACGATGCTCCAGACGCGGACACGGCCATCATCAATGCAGAAGGCG
GGCAGTCAGGAGGGGACGACAAGAAGGAATATTTCATCTAGAGGCGCCTGCCCACTTCCTGC
GCCCCCCAGGGGCCCTGTGGGGACTGCTGGGGCCGTCACCAACCCGGACTTGTACAGAGCAA
CCGCAGGGCCGCCCCTCCCGCTTGCTCCCCAGCCCACCCACCCCCCTGTACAGAATGTCTGC
TTTGGGTGCGGTTTTGTACTCGGTTTGGAATGGGGAGGGAGGAGGGCGGGGGGAGGGGAGGG
TTGCCCTCAGCCCTTTCCGTGGCTTCTCTGCATTTGGGTTATTATTATTTTTGTAACAATCC
CAAATCAAATCTGTCTCCAGGCTGGAGAGGCAGGAGCCCTGGGGTGAGAAAAGCAAAAAACA
AACAAAAAACA

도면32

MGAPAASLLLLLLLFACCWAPGGANLSQDDSQPWTSDETVVAGGTVVLKCQVKDHEDSS
LQWSNPAQQTLYFGEKRALRDNRIQLVTSTPHELSISISNVALADEGEYTCSIFTMPVR
TAKSLVTVLGIPQKPIITGYKSSLREKDTATLNCQSSGSKPAARLTWRKGDQELHGEPT
RIQEDPNGKTFTVSSSVTFQVTREDDGASIVCSVNHESLKGADRSTSQRIEVLYTPTAM
IRPDPPHPREGQKLLLHCEGRGNPVPQQYLWEKEGSVPPLKMTQESALIFPFLNKSDSG
TYGCTATSNMGSYKAYYTLNVNDPSPVPSSSSTYHAIIGGIVAFIVFLLLIMLIFLGHY
LIRHKGTYLTHEAKGSDDAPDADTAIINAEGGQSGGDDKKEYFI

도면33

GGGGGTTAGGGAGGAAGGAATCCACCCCCACCCCCCCAAACCCTTTTCTTCTCCTTTCCTGG
CTTCGGACATTGGAGCACTAAATGAACTTGAATTGTGTCTGTGGCGAGCAGGATGGTCGCTG
TTACTTTGTGATGAGATCGGGGATGAATTGCTCGCTTTAAAAATGCTGCTTTGGATTCTGTT
GCTGGAGACGTCTCTTTGTTTTGCCGCTGGAAACGTTACAGGGGACGTTTGCAAAGAGAAGA
TCTGTTCCTGCAATGAGATAGAAGGGGACCTACACGTAGACTGTGAAAAAAAGGGCTTCACA
AGTCTGCAGCGTTTCACTGCCCCGACTTCCCAGTTTTACCATTTATTTCTGCATGGCAATTC
CCTCACTCGACTTTTCCCTAATGAGTTCGCTAACTTTTATAATGCGGTTAGTTTGCACATGG
AAAACAATGGCTTGCATGAAATCGTTCCGGGGGCTTTTCTGGGGCTGCAGCTGGTGAAAAGG
CTGCACATCAACAACAACAAGATCAAGTCTTTTCGAAAGCAGACTTTTCTGGGGCTGGACGA
TCTGGAATATCTCCAGGCTGATTTTAATTTATTACGAGATATAGACCCGGGGGCCTTCCAGG
ACTTGAACAAGCTGGAGGTGCTCATTTTAAATGACAATCTCATCAGCACCCTACCTGCCAAC
GTGTTCCAGTATGTGCCCATCACCCACCTCGACCTCCGGGGTAACAGGCTGAAAACGCTGCC
CTATGAGGAGGTCTTGGAGCAAATCCCTGGTATTGCGGAGATCCTGCTAGAGGATAACCCTT
GGGACTGCACCTGTGATCTGCTCTCCCTGAAAGAATGGCTGGAAAACATTCCCAAGAATGCC
CTGATCGGCCGAGTGGTCTGCGAAGCCCCCACCAGACTGCAGGGTAAAGACCTCAATGAAAC
CACCGAACAGGACTTGTGTCCTTTGAAAAACCGAGTGGATTCTAGTCTCCCGGCGCCCCCTG
CCCAAGAAGAGACCTTTGCTCCTGGACCCCTGCCAACTCCTTTCAAGACAAATGGGCAAGAG
GATCATGCCACACCAGGGTCTGCTCCAAACGGAGGTACAAAGATCCCAGGCAACTGGCAGAT
CAAAATCAGACCCACAGCAGCGATAGCGACGGGTAGCTCCAGGAACAAACCCTTAGCTAACA
GTTTACCCTGCCCTGGGGGCTGCAGCTGCGACCACATCCCAGGGTCGGGTTTAAAGATGAAC
TGCAACAACAGGAACGTGAGCAGCTTGGCTGATTTGAAGCCCAAGCTCTCTAACGTGCAGGA
GCTTTTCCTACGAGATAACAAGATCCACAGCATCCGAAAATCGCACTTTGTGGATTACAAGA
ACCTCATTCTGTTGGATCTGGGCAACAATAACATCGCTACTGTAGAGAACAACACTTTCAAG
AACCTTTTGGACCTCAGGTGGCTATACATGGATAGCAATTACCTGGACACGCTGTCCCGGGA
GAAATTCGCGGGGCTGCAAAACCTAGAGTACCTGAACGTGGAGTACAACGCTATCCAGCTCA
TCCTCCCGGGCACTTTCAATGCCATGCCCAAACTGAGGATCCTCATTCTCAACAACAACCTG
CTGAGGTCCCTGCCTGTGGACGTGTTCGCTGGGGTCTCGCTCTCTAAACTCAGCCTGCACAA
CAATTACTTCATGTACCTCCCGGTGGCAGGGGTGCTGGACCAGTTAACCTCCATCATCCAGA
TAGACCTCCACGGAAACCCCTGGGAGTGCTCCTGCACAATTGTGCCTTTCAAGCAGTGGGCA
GAACGCTTGGGTTCCGAAGTGCTGATGAGCGACCTCAAGTGTGAGACGCCGGTGAACTTCTT
TAGAAAGGATTTCATGCTCCTCTCCAATGACGAGATCTGCCCTCAGCTGTACGCTAGGATCT
CGCCCACGTTAACTTCGCACAGTAAAAACAGCACTGGGTTGGCGGAGACCGGGACGCACTCC
AACTCCTACCTAGACACCAGCAGGGTGTCCATCTCGGTGTTGGTCCCGGGACTGCTGCTGGT
GTTTGTCACCTCCGCCTTCACCGTGGTGGGCATGCTCGTGTTTATCCTGAGGAACCGAAAGC
GGTCCAAGAGACGAGATGCCAACTCCTCCGCGTCCGAGATTAATTCCCTACAGACAGTCTGT
GACTCTTCCTACTGGCACAATGGGCCTTACAACGCAGATGGGGCCCACAGAGTGTATGACTG
TGGCTCTCACTCGCTCTCAGACTAAGACCCCAACCCCAATAGGGGAGGGCAGAGGGAAGGCG
ATACATCCTTCCCCACCGCAGGCACCCCGGGGGCTGGAGGGGCGTGTACCCAAATCCCCGCG
CCATCAGCCTGGATGGGCATAAGTAGATAAATAACTGTGAGCTCGCACAACCGAAAGGGCCT
GACCCCTTACTTAGCTCCCTCCTTGAAACAAAGAGCAGACTGTGGAGAGCTGGGAGAGCGCA
GCCAGCTCGCTCTTTGCTGAGAGCCCCTTTTGACAGAAAGCCCAGCACGACCCTGCTGGAAG
AACTGACAGTGCCCTCGCCCTCGGCCCCGGGGCCTGTGGGGTTGGATGCCGCGGTTCTATAC
ATATATACATATATCCACATCTATATAGAGAGATAGATATCTATTTTTCCCCTGTGGATTAG
CCCCGTGATGGCTCCCTGTTGGCTACGCAGGGATGGGCAGTTGCACGAAGGCATGAATGTAT
TGTAAATAAGTAACTTTGACTTCTGAC

도면34

MLLWILLLETSLCFAAGNVTGDVCKEKICSCNEIEGDLHVDCEKKGFTSLQRFTAPTSQ
FYHLFLHGNSLTRLFPNEFANFYNAVSLHMENNGLHEIVPGAFLGLQLVKRLHINNNKI
KSFRKQTFLGLDDLEYLQADFNLLRDIDPGAFQDLNKLEVLILNDNLISTLPANVFQYV
PITHLDLRGNRLKTLPYEEVLEQIPGIAEILLEDNPWDCTCDLLSLKEWLENIPKNALI
GRVVCEAPTRLQGKDLNETTEQDLCPLKNRVDSSLPAPPAQEETFAPGPLPTPFKTNGQ
EDHATPGSAPNGGTKIPGNWQIKIRPTAAIATGSSRNKPLANSLPCPGGCSCDHIPGSG
LKMNCNNRNVSSLADLKPKLSNVQELFLRDNKIHSIRKSHFVDYKNLILLDLGNNNIAT
VENNTFKNLLDLRWLYMDSNYLDTLSREKFAGLQNLEYLNVEYNAIQLILPGTFNAMPK
LRILILNNNLLRSLPVDVFAGVSLSKLSLHNNYFMYLPVAGVLDQLTSIIQIDLHGNPW
ECSCTIVPFKQWAERLGSEVLMSDLKCETPVNFFRKDFMLLSNDEICPQLYARISPTLT
SHSKNSTGLAETGTHSNSYLDTSRVSISVLVPGLLLVFVTSAFTVVGMLVFILRNRKRS
KRRDANSSASEINSLQTVCDSSYWHNGPYNADGAHRVYDCGSHSLSD

도면35

AGTCGACTGCGTCCCCTGTACCCGGCGCCAGCTGTGTTCCTGACCCCAGAATAACTCAGG
GCTGCACCGGGCCTGGCAGCGCTCCGCACACATTTCCTGTCGCGGCCTAAGGGAAACTGT
TGGCCGCTGGGCCCGCGGGGGGATTCTTGGCAGTTGGGGGGTCCGTCGGGAGCGAGGGCG
GAGGGGAAGGGAGGGGGAACCGGGTTGGGGAAGCCAGCTGTAGAGGGCGGTGACCGCGCT
CCAGACACAGCTCTGCGTCCTCGAGCGGGACAGATCCAAGTTGGGAGCAGCTCTGCGTGC
GGGGCCTCAGAGA
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGAGGCCGGCGTTCGCCCTGTGCCTCCTCTGGCAGGCGCTCTGGCCCGGGCCGGGCGGC
GGCGAACACCCCACTGCCGACCGTGCTGGCTGCTCGGCCTCGGGGGCCTGCTACAGCCTG
CACCACGCTACCATGAAGCGGCAGGCGGCCGAGGAGGCCTGCATCCTGCGAGGTGGGGCG
CTCAGCACCGTGCGTGCGGGCGCCGAGCTGCGCGCTGTGCTCGCGCTCCTGCGGGCAGGC
CCAGGGCCCGGAGGGGGCTCCAAAGACCTGCTGTTCTGGGTCGCACTGGAGCGCAGGCGT
TCCCACTGCACCCTGGAGAACGAGCCTTTGCGGGGTTTCTCCTGGCTGTCCTCCGACCCC
GGCGGTCTCGAAAGCGACACGCTGCAGTGGGTGGAGGAGCCCCAACGCTCCTGCACCGCG
CGGAGATGCGCGGTACTCCAGGCCACCGGTGGGGTCGAGCCCGCAGGCTGGAAGGAGATG
CGATGCCACCTGCGCGCCAACGGCTACCTGTGCAAGTACCAGTTTGAGGTCTTGTGTCCT
GCGCCGCGCCCCGGGGCCGCCTCTAACTTGAGCTATCGCGCGCCCTTCCAGCTGCACAGC
GCCGCTCTGGACTTCAGTCCACCTGGGACCGAGGTGAGTGCGCTCTGCCGGGGACAGCTC
CCGATCTCAGTTACTTGCATCGCGGACGAAATCGGCGCTCGCTGGGACAAACTCTCGGGC
GATGTGTTGTGTCCCTGCCCCGGGAGGTACCTCCGTGCTGGCAAATGCGCAGAGCTCCCT
AACTGCCTAGACGACTTGGGAGGCTTTGCCTGCGAATGTGCTACGGGCTTCGAGCTGGGG
AAGGACGGCCGCTCTTGTGTGACCAGTGGGGAAGGACAGCCGACCCTTGGGGGGACCGGG
GTGCCCACCAGGCGCCCGCCGGCCACTGCAACCAGCCCCGTGCCGCAGAGAACATGGCCA
ATCAGGGTCGACGAGAAGCTGGGAGAGACACCACTTGTCCCTGAACAAGACAATTCAGTA
ACATCTATTCCTGAGATTCCTCGATGGGGATCACAGAGCACGATGTCTACCCTTCAAATG
TCCCTTCAAGCCGAGTCAAAGGCCACTATCACCCCATCAGGGAGCGTGATTTCCAAGTTT
AATTCTACGACTTCCTCTGCCACTCCTCAGGCTTTCGACTCCTCCTCTGCCGTGGTCTTC
ATATTTGTGAGCACAGCAGTAGTAGTGTTGGTGATCTTGACCATGACAGTACTGGGGCTT
GTCAAGCTCTGCTTTCACGAAAGCCCCTCTTCCCAGCCAAGGAAGGAGTCTATGGGCCCG
CCGGGCCTGGAGAGTGATCCTGAGCCCGCTGCTTTGGGCTCCAGTTCTGCACATTGCACA
AACAATGGGGTGAAAGTCGGGGACTGTGATCTGCGGGACAGAGCAGAGGGTGCCTTGCTG
GCGGAGTCCCCTCTTGGCTCTAGTGATGCATAGGGAAACAGGGGACATGGGCACTCCTGT
GAACAGTTTTTCACTTTTGATGAAACGGGGAACCAAGAGGAACTTACTTGTGTAACTGAC
AATTTCTGCAGAAATCCCCCTTCCTCTAAATTCCCTTTACTCCACTGAGGAGCTAAATCA
GAACTGCACACTCCTTCCCTGATGATAGAGGAAGTGGAAGTGCCTTTAGGATGGTGATAC
TGGGGGACCGGGTAGTGCTGGGGAGAGATATTTTCTTATGTTTATTCGGAGAATTTGGAG
AAGTGATTGAACTTTTCAAGACATTGGAAACAAATAGAACACAATATAATTTACATTAAA
AAATAATTTCTACCAAAATGGAAAGGAAATGTTCTATGTTGTTCAGGCTAGGAGTATATT
GGTTCGAAATCCCAGGGAAAAAAATAAAAATAAAAAATTAAAGGATTGTTGAT

도면36

MRPAFALCLLWQALWPGPGGGEHPTADRAGCSASGACYSLHHATMKRQAAEEACILRGGA
LSTVRAGAELRAVLALLRAGPGPGGGSKDLLFWVALERRRSHCTLENEPLRGFSWLSSDP
GGLESDTLQWVEEPQRSCTARRCAVLQATGGVEPAGWKEMRCHLRANGYLCKYQFEVLCP
APRPGAASNLSYRAPFQLHSAALDFSPPGTEVSALCRGQLPISVTCIADEIGARWDKLSG
DVLCPCPGRYLRAGKCAELPNCLDDLGGFACECATGFELGKDGRSCVTSGEGQPTLGGTG
VPTRRPPATATSPVPQRTWPIRVDEKLGETPLVPEQDNSVTSIPEIPRWGSQSTMSTLQM
SLQAESKATITPSGSVISKFNSTTSSATPQAFDSSSAVVFIFVSTAVVVLVILTMTVLGL
VKLCFHESPSSQPRKESMGPPGLESDPEPAALGSSSAHCTNNGVKVGDCDLRDRAEGALL
AESPLGSSDA

도면37

CGGACGCGTGGGATTCAGCAGTGGCCTGTGGCTGCCAGAGCAGCTCCTCAGGGGAAACTA
AGCGTCGAGTCAGACGGCACCATAATCGCCTTTAAAAGTGCCTCCGCCCTGCCGGCCGCG
TATCCCCCGGCTACCTGGGCCGCCCCGCGGCGGTGCGCGCGTGAGAGGGAGCGCGCGGGC
AGCCGAGCGCCGGTGTGAGCCAGCGCTGCTGCCAGTGTGAGCGGCGGTGTGAGCGCGGTG
GGTGCGGAGGGGCGTGTGTGCCGGCGCGCGCGCCGTGGGGTGCAAACCCCGAGCGTCTAC
GCTGCC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGAGGGGCGCGAACGCCTGGGCGCCACTCTGCCTGCTGCTGGCTGCCGCCACCCAGCTC
TCGCGGCAGCAGTCCCCAGAGAGACCTGTTTTCACATGTGGTGGCATTCTTACTGGAGAG
TCTGGATTTATTGGCAGTGAAGGTTTTCCTGGAGTGTACCCTCCAAATAGCAAATGTACT
TGGAAAATCACAGTTCCCGAAGGAAAAGTAGTCGTTCTCAATTTCCGATTCATAGACCTC
GAGAGTGACAACCTGTGCCGCTATGACTTTGTGGATGTGTACAATGGCCATGCCAATGGC
CAGCGCATTGGCCGCTTCTGTGGCACTTTCCGGCCTGGAGCCCTTGTGTCCAGTGGCAAC
AAGATGATGGTGCAGATGATTTCTGATGCCAACACAGCTGGCAATGGCTTCATGGCCATG
TTCTCCGCTGCTGAACCAAACGAAAGAGGGGATCAGTATTGTGGAGGACTCCTTGACAGA
CCTTCCGGCTCTTTTAAAACCCCCAACTGGCCAGACCGGGATTACCCTGCAGGAGTCACT
TGTGTGTGGCACATTGTAGCCCCAAAGAATCAGCTTATAGAATTAAAGTTTGAGAAGTTT
GATGTGGAGCGAGATAACTACTGCCGATATGATTATGTGGCTGTGTTTAATGGCGGGGAA
GTCAACGATGCTAGAAGAATTGGAAAGTATTGTGGTGATAGTCCACCTGCGCCAATTGTG
TCTGAGAGAAATGAACTTCTTATTCAGTTTTTATCAGACTTAAGTTTAACTGCAGATGGG
TTTATTGGTCACTACATATTCAGGCCAAAAAAACTGCCTACAACTACAGAACAGCCTGTC
ACCACCACATTCCCTGTAACCACGGGTTTAAAACCCACCGTGGCCTTGTGTCAACAAAAG
TGTAGACGGACGGGGACTCTGGAGGGCAATTATTGTTCAAGTGACTTTGTATTAGCCGGC
ACTGTTATCACAACCATCACTCGCGATGGGAGTTTGCACGCCACAGTCTCGATCATCAAC
ATCTACAAAGAGGGAAATTTGGCGATTCAGCAGGCGGGCAAGAACATGAGTGCCAGGCTG
ACTGTCGTCTGCAAGCAGTGCCCTCTCCTCAGAAGAGGTCTAAATTACATTATTATGGGC
CAAGTAGGTGAAGATGGGCGAGGCAAAATCATGCCAAACAGCTTTATCATGATGTTCAAG
ACCAAGAATCAGAAGCTCCTGGATGCCTTAAAAAATAAGCAATGTTAACAGTGAACTGTG
TCCATTTAAGCTGTATTCTGCCATTGCCTTTGAAAGATCTATGTTCTCTCAGTAGAAAAA
AAAATACTTATAAAATTACATATTCTGAAAGAGGATTCCGAAAGATGGGACTGGTTGACT
CTTCACATGATGGAGGTATGAGGCCTCCGAGATAGCTGAGGGAAGTTCTTTGCCTGCTGT
CAGAGGAGCAGCTATCTGATTGGAAACCTGCCGACTTAGTGCGGTGATAGGAAGCTAAAA
GTGTCAAGCGTTGACAGCTTGGAAGCGTTTATTTATACATCTCTGTAAAAGGATATTTTA
GAATTGAGTTGTGTGAAGATGTCAAAAAAAGATTTTAGAAGTGCAATATTTATAGTGTTA
TTTGTTTCACCTTCAAGCCTTTGCCCTGAGGTGTTACAATCTTGTCTTGCGTTTTCTAAA
TCAATGCTTAATAAAATATTTTTAAAGGAAAAAAAAAAAA

도면38

MRGANAWAPLCLLLAAATQLSRQQSPERPVFTCGGILTGESGFIGSEGFPGVYPPNSKCT
WKITVPEGKVVVLNFRFIDLESDNLCRYDFVDVYNGHANGQRIGRFCGTFRPGALVSSGN
KMMVQMISDANTAGNGFMAMFSAAEPNERGDQYCGGLLDRPSGSFKTPNWPDRDYPAGVT
CVWHIVAPKNQLIELKFEKFDVERDNYCRYDYVAVFNGGEVNDARRIGKYCGDSPPAPIV
SERNELLIQFLSDLSLTADGFIGHYIFRPKKLPTTTEQPVTTTFPVTTGLKPTVALCQQK
CRRTGTLEGNYCSSDFVLAGTVITTITRDGSLHATVSIINIYKEGNLAIQQAGKNMSARL
TVVCKQCPLLRRGLNYIIMGQVGEDGRGKIMPNSFIMMFKTKNQKLLDALKNKQC

도면39

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCGGCCCACGGCGCCCGCGGGCTGGGGCGGTCGCTTCTT
CCTTCTCCGTGGCCTACGAGGGTCCCCAGCCTGGGTAAAGATGGCCCCATGGCCCCCGAAGG
GCCTAGTCCCAGCTGTGCTCTGGGGCCTCAGCCTCTTCCTCAACCTCCCAGGACCTATCTGG
CTCCAGCCCTCTCCACCTCCCCAGTCTTCTCCCCCGCCTCAGCCCCATCCGTGTCATACCTG
CCGGGGACTGGTTGACAGCTTTAACAAGGGCCTGGAGAGAACCATCCGGGACAACTTTGGAG
GTGGAAACACTGCCTGGGAGGAAGAGAATTTGTCCAAATACAAAGACAGTGAGACCCGCCTG
GTAGAGGTGCTGGAGGGTGTGTGCAGCAAGTCAGACTTCGAGTGCCACCGCCTGCTGGAGCT
GAGTGAGGAGCTGGTGGAGAGCTGGTGGTTTCACAAGCAGCAGGAGGCCCCGGACCTCTTCC
AGTGGCTGTGCTCAGATTCCCTGAAGCTCTGCTGCCCCGCAGGCACCTTCGGGCCCTCCTGC
CTTCCCTGTCCTGGGGGAACAGAGAGGCCCTGCGGTGGCTACGGGCAGTGTGAAGGAGAAGG
GACACGAGGGGGCAGCGGGCACTGTGACTGCCAAGCCGGCTACGGGGGTGAGGCCTGTGGCC
AGTGTGGCCTTGGCTACTTTGAGGCAGAACGCAACGCCAGCCATCTGGTATGTTCGGCTTGT
TTTGGCCCCTGTGCCCGATGCTCAGGACCTGAGGAATCAAACTGTTTGCAATGCAAGAAGGG
CTGGGCCCTGCATCACCTCAAGTGTGTAGACATTGATGAGTGTGGCACAGAGGGAGCCAACT
GTGGAGCTGACCAATTCTGCGTGAACACTGAGGGCTCCTATGAGTGCCGAGACTGTGCCAAG
GCCTGCCTAGGCTGCATGGGGGCAGGGCCAGGTCGCTGTAAGAAGTGTAGCCCTGGCTATCA
GCAGGTGGGCTCCAAGTGTCTCGATGTGGATGAGTGTGAGACAGAGGTGTGTCCGGGAGAGA
ACAAGCAGTGTGAAAACACCGAGGGCGGTTATCGCTGCATCTGTGCCGAGGGCTACAAGCAG
ATGGAAGGCATCTGTGTGAAGGAGCAGATCCCAGAGTCAGCAGGCTTCTTCTCAGAGATGAC
AGAAGACGAGTTGGTGGTGCTGCAGCAGATGTTCTTTGGCATCATCATCTGTGCACTGGCCA
CGCTGGCTGCTAAGGGCGACTTGGTGTTCACCGCCATCTTCATTGGGGCTGTGGCGGCCATG
ACTGGCTACTGGTTGTCAGAGCGCAGTGACCGTGTGCTGGAGGGCTTCATCAAGGGCAGATA
ATCGCGGCCACCACCTGTAGGACCTCCTCCCACCCACGCTGCCCCCAGAGCTTGGGCTGCCC
TCCTGCTGGACACTCAGGACAGCTTGGTTTATTTTTGAGAGTGGGGTAAGCACCCCTACCTG
CCTTACAGAGCAGCCCAGGTACCCAGGCCCGGGCAGACAAGGCCCCTGGGGTAAAAAGTAGC
CCTGAAGGTGGATACCATGAGCTCTTCACCTGGCGGGGACTGGCAGGCTTCACAATGTGTGA
ATTTCAAAAGTTTTTCCTTAATGGTGGCTGCTAGAGCTTTGGCCCCTGCTTAGGATTAGGTG
GTCCTCACAGGGGTGGGGCCATCACAGCTCCCTCCTGCCAGCTGCATGCTGCCAGTTCCTGT
TCTGTGTTCACCACATCCCCACACCCCATTGCCACTTATTTATTCATCTCAGGAAATAAAGA
AAGGTCTTGGAAAGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면40

Met Ala Pro Trp Pro Pro Lys Gly Leu Val Pro Ala Val Leu Trp Gly
Leu Ser Leu Phe Leu Asn Leu Pro Gly Pro Ile Trp Leu Gln Pro Ser
Pro Pro Pro Gln Ser Ser Pro Pro Pro Gln Pro His Pro Cys His Thr
Cys Arg Gly Leu Val Asp Ser Phe Asn Lys Gly Leu Glu Arg Thr Ile
Arg Asp Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Glu Asn Leu
Ser Lys Tyr Lys Asp Ser Glu Thr Arg Leu Val Glu Val Leu Glu Gly
Val Cys Ser Lys Ser Asp Phe Glu Cys His Arg Leu Leu Glu Leu Ser
Glu Glu Leu Val Glu Ser Trp Trp Phe His Lys Gln Gln Glu Ala Pro
Asp Leu Phe Gln Trp Leu Cys Ser Asp Ser Leu Lys Leu Cys Cys Pro
Ala Gly Thr Phe Gly Pro Ser Cys Leu Pro Cys Pro Gly Gly Thr Glu
Arg Pro Cys Gly Gly Tyr Gly Gln Cys Glu Gly Glu Gly Thr Arg Gly
Gly Ser Gly His Cys Asp Cys Gln Ala Gly Tyr Gly Gly Glu Ala Cys
Gly Gln Cys Gly Leu Gly Tyr Phe Glu Ala Glu Arg Asn Ala Ser His
Leu Val Cys Ser Ala Cys Phe Gly Pro Cys Ala Arg Cys Ser Gly Pro
Glu Glu Ser Asn Cys Leu Gln Cys Lys Lys Gly Trp Ala Leu His His
Leu Lys Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Gly Thr Glu Gly Ala Asn Cys
Gly Ala Asp Gln Phe Cys Val Asn Thr Glu Gly Ser Tyr Glu Cys Arg
Asp Cys Ala Lys Ala Cys Leu Gly Cys Met Gly Ala Gly Pro Gly Arg
Cys Lys Lys Cys Ser Pro Gly Tyr Gln Gln Val Gly Ser Lys Cys Leu
Asp Val Asp Glu Cys Glu Thr Glu Val Cys Pro Gly Glu Asn Lys Gln
Cys Glu Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Arg Cys Ile Cys Ala Glu Gly Tyr
Lys Gln Met Glu Gly Ile Cys Val Lys Glu Gln Ile Pro Glu Ser Ala
Gly Phe Phe Ser Glu Met Thr Glu Asp Glu Leu Val Val Leu Gln Gln
Met Phe Phe Gly Ile Ile Ile Cys Ala Leu Ala Thr Leu Ala Ala Lys
Gly Asp Leu Val Phe Thr Ala Ile Phe Ile Gly Ala Val Ala Ala Met
Thr Gly Tyr Trp Leu Ser Glu Arg Ser Asp Arg Val Leu Glu Gly Phe
Ile Lys Gly Arg

도면41

TGAGACCCTCCTGCAGCCTTCTCAAGGGACAGCCCCACTCTGCCTCTTGCTCCTCCAGGG
CAGCACC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGCAGCCCCTGTGGCTCTGCTGGGCACTCTGGGTGTTGCCCCTGGCCAGCCCCGGGGCC
GCCCTGACCGGGGAGCAGCTCCTGGGCAGCCTGCTGCGGCAGCTGCAGCTCAAAGAGGTG
CCCACCCTGGACAGGGCCGACATGGAGGAGCTGGTCATCCCCACCCACGTGAGGGCCCAG
TACGTGGCCCTGCTGCAGCGCAGCCACGGGGACCGCTCCCGCGGAAAGAGGTTCAGCCAG
AGCTTCCGAGAGGTGGCCGGCAGGTTCCTGGCGTTGGAGGCCAGCACACACCTGCTGGTG
TTCGGCATGGAGCAGCGGCTGCCGCCCAACAGCGAGCTGGTGCAGGCCGTGCTGCGGCTC
TTCCAGGAGCCGGTCCCCAAGGCCGCGCTGCACAGGCACGGGCGGCTGTCCCCGCGCAGC
GCCCGGGCCCGGGTGACCGTCGAGTGGCTGCGCGTCCGCGACGACGGCTCCAACCGCACC
TCCCTCATCGACTCCAGGCTGGTGTCCGTCCACGAGAGCGGCTGGAAGGCCTTCGACGTG
ACCGAGGCCGTGAACTTCTGGCAGCAGCTGAGCCGGCCCCGGCAGCCGCTGCTGCTACAG
GTGTCGGTGCAGAGGGAGCATCTGGGCCCGCTGGCGTCCGGCGCCCACAAGCTGGTCCGC
TTTGCCTCGCAGGGGGCGCCAGCCGGGCTTGGGGAGCCCCAGCTGGAGCTGCACACCCTG
GACCTTGGGGACTATGGAGCTCAGGGCGACTGTGACCCTGAAGCACCAATGACCGAGGGC
ACCCGCTGCTGCCGCCAGGAGATGTACATTGACCTGCAGGGGATGAAGTGGGCCGAGAAC
TGGGTGCTGGAGCCCCCGGGCTTCCTGGCTTATGAGTGTGTGGGCACCTGCCGGCAGCCC
CCGGAGGCCCTGGCCTTCAAGTGGCCGTTTCTGGGGCCTCGACAGTGCATCGCCTCGGAG
ACTGACTCGCTGCCCATGATCGTCAGCATCAAGGAGGGAGGCAGGACCAGGCCCCAGGTG
GTCAGCCTGCCCAACATGAGGGTGCAGAAGTGCAGCTGTGCCTCGGATGGTGCGCTCGTG
CCAAGGAGGCTCCAGCCATAGGCGCCTAGTGTAGCCATCGAGGGACTTGACTTGTGTGTG
TTTCTGAAGTGTTCGAGGGTACCAGGAGAGCTGGCGATGACTGAACTGCTGATGGACAAA
TGCTCTGTGCTCTCTAGTGAGCCCTGAATTTGCTTCCTCTGACAAGTTACCTCACCTAAT
TTTTGCTTCTCAGGAATGAGAATCTTTGGCCACTGGAGAGCCCTTGCTCAGTTTTCTCTA
TTCTTATTATTCACTGCACTATATTCTAAGCACTTACATGTGGAGATACTGTAACCTGAG
GGCAGAAAGCCCANTGTGTCATTGTTTACTTGTCCTGTCACTGGATCTGGGCTAAAGTCC
TCCACCACCACTCTGGACCTAAGACCTGGGGTTAAGTGTGGGTTGTGCATCCCCAATCCA
GATAATAAAGACTTTGTAAAACATGAATAAAACACATTTTATTCTAAAA

도면42

MQPLWLCWALWVLPLASPGAALTGEQLLGSLLRQLQLKEVPTLDRADMEELVIPTHVRAQ
YVALLQRSHGDRSRGKRFSQSFREVAGRFLALEASTHLLVFGMEQRLPPNSELVQAVLRL
FQEPVPKAALHRHGRLSPRSARARVTVEWLRVRDDGSNRTSLIDSRLVSVHESGWKAFDV
TEAVNFWQQLSRPRQPLLLQVSVQREHLGPLASGAHKLVRFASQGAPAGLGEPQLELHTL
DLGDYGAQGDCDPEAPMTEGTRCCRQEMYIDLQGMKWAENWVLEPPGFLAYECVGTCRQP
PEALAFKWPFLGPRQCIASETDSLPMIVSIKEGGRTRPQVVSLPNMRVQKCSCASDGALV
PRRLQP

도면43

GTCTGTTCCCAGGAGTCCTTCGGCGGCTGTTGTGTCAGTGGCCTGATCGCGATGGGGACAAA
GGCGCAAGTCGAGAGGAAACTGTTGTGCCTCTTCATATTGGCGATCCTGTTGTGCTCCCTGG
CATTGGGCAGTGTTACAGTGCACTCTTCTGAACCTGAAGTCAGAATTCCTGAGAATAATCCT
GTGAAGTTGTCCTGTGCCTACTCGGGCTTTTCTTCTCCCCGTGTGGAGTGGAAGTTTGACCA
AGGAGACACCACCAGACTCGTTTGCTATAATAACAAGATCACAGCTTCCTATGAGGACCGGG
TGACCTTCTTGCCAACTGGTATCACCTTCAAGTCCGTGACACGGGAAGACACTGGGACATAC
ACTTGTATGGTCTCTGAGGAAGGCGGCAACAGCTATGGGGAGGTCAAGGTCAAGCTCATCGT
GCTTGTGCCTCCATCCAAGCCTACAGTTAACATCCCCTCCTCTGCCACCATTGGGAACCGGG
CAGTGCTGACATGCTCAGAACAAGATGGTTCCCCACCTTCTGAATACACCTGGTTCAAAGAT
GGGATAGTGATGCCTACGAATCCCAAAAGCACCCGTGCCTTCAGCAACTCTTCCTATGTCCT
GAATCCCACAACAGGAGAGCTGGTCTTTGATCCCCTGTCAGCCTCTGATACTGGAGAATACA
GCTGTGAGGCACGGAATGGGTATGGGACACCCATGACTTCAAATGCTGTGCGCATGGAAGCT
GTGGAGCGGAATGTGGGGGTCATCGTGGCAGCCGTCCTTGTAACCCTGATTCTCCTGGGAAT
CTTGGTTTTTGGCATCTGGTTTGCCTATAGCCGAGGCCACTTTGACAGAACAAAGAAAGGGA
CTTCGAGTAAGAAGGTGATTTACAGCCAGCCTAGTGCCCGAAGTGAAGGAGAATTCAAACAG
ACCTCGTCATTCCTGGTGTGAGCCTGGTCGGCTCACCGCCTATCATCTGCATTTGCCTTACT
CAGGTGCTACCGGACTCTGGCCCCTGATGTCTGTAGTTTCACAGGATGCCTTATTTGTCTTC
TACACCCCACAGGGCCCCCTACTTCTTCGGATGTGTTTTTAATAATGTCAGCTATGTGCCCC
ATCCTCCTTCATGCCCTCCCTCCCTTTCCTACCACTGCTGAGTGGCCTGGAACTTGTTTAAA
GTGTTTATTCCCCATTTCTTTGAGGGATCAGGAAGGAATCCTGGGTATGCCATTGACTTCCC
TTCTAAGTAGACAGCAAAAATGGCGGGGGTCGCAGGAATCTGCACTCAACTGCCCACCTGGC
TGGCAGGGATCTTTGAATAGGTATCTTGAGCTTGGTTCTGGGCTCTTTCCTTGTGTACTGAC
GACCAGGGCCAGCTGTTCTAGAGCGGGAATTAGAGGCTAGAGCGGCTGAAATGGTTGTTTGG
TGATGACACTGGGGTCCTTCCATCTCTGGGGCCCACTCTCTTCTGTCTTCCCATGGGAAGTG
CCACTGGGATCCCTCTGCCCTGTCCTCCTGAATACAAGCTGACTGACATTGACTGTGTCTGT
GGAAAATGGGAGCTCTTGTTGTGGAGAGCATAGTAAATTTTCAGAGAACTTGAAGCCAAAAG
GATTTAAAACCGCTGCTCTAAAGAAAAGAAAACTGGAGGCTGGGCGCAGTGGCTCACGCCTG
TAATCCCAGAGGCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCGGGAGTTCGGGATCAGCCTGACCA
ACATGGAGAAACCCTACTGGAAATACAAAGTTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGCCTGTAGTC
CCAGCTGCTCAGGAGCCTGGCAACAAGAGCAAAACTCCAGCTCA

도면44

Met Gly Thr Lys Ala Gln Val Glu Arg Lys Leu Leu Cys Leu Phe Ile
Leu Ala Ile Leu Leu Cys Ser Leu Ala Leu Gly Ser Val Thr Val His
Ser Ser Glu Pro Glu Val Arg Ile Pro Glu Asn Asn Pro Val Lys Leu
Ser Cys Ala Tyr Ser Gly Phe Ser Ser Pro Arg Val Glu Trp Lys Phe
Asp Gln Gly Asp Thr Thr Arg Leu Val Cys Tyr Asn Asn Lys Ile Thr
Ala Ser Tyr Glu Asp Arg Val Thr Phe Leu Pro Thr Gly Ile Thr Phe
Lys Ser Val Thr Arg Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Thr Cys Met Val Ser
Glu Glu Gly Gly Asn Ser Tyr Gly Glu Val Lys Val Lys Leu Ile Val
Leu Val Pro Pro Ser Lys Pro Thr Val Asn Ile Pro Ser Ser Ala Thr
Ile Gly Asn Arg Ala Val Leu Thr Cys Ser Glu Gln Asp Gly Ser Pro
Pro Ser Glu Tyr Thr Trp Phe Lys Asp Gly Ile Val Met Pro Thr Asn
Pro Lys Ser Thr Arg Ala Phe Ser Asn Ser Ser Tyr Val Leu Asn Pro
Thr Thr Gly Glu Leu Val Phe Asp Pro Leu Ser Ala Ser Asp Thr Gly
Glu Tyr Ser Cys Glu Ala Arg Asn Gly Tyr Gly Thr Pro Met Thr Ser
Asn Ala Val Arg Met Glu Ala Val Glu Arg Asn Val Gly Val Ile Val
Ala Ala Val Leu Val Thr Leu Ile Leu Leu Gly Ile Leu Val Phe Gly
Ile Trp Phe Ala Tyr Ser Arg Gly His Phe Asp Arg Thr Lys Lys Gly
Thr Ser Ser Lys Lys Val Ile Tyr Ser Gln Pro Ser Ala Arg Ser Glu
Gly Glu Phe Lys Gln Thr Ser Ser Phe Leu Val

도면45

CAGCGCGTGGCCGGCGCCGCTGTGGGGACAGCATGAGCGGCGGTTGGATGGCGCAGGTTGGA
GCGTGGCGAACAGGGGCTCTGGGCCTGGCGCTGCTGCTGCTGCTCGGCCTCGGACTAGGCCT
GGAGGCCGCCGCGAGCCCGCTTTCCACCCCGACCTCTGCCCAGGCCGCAGGCCCCAGCTCAG
GCTCGTGCCCACCCACCAAGTTCCAGTGCCGCACCAGTGGCTTATGCGTGCCCCTCACCTGG
CGCTGCGACAGGGACTTGGACTGCAGCGATGGCAGCGATGAGGAGGAGTGCAGGATTGAGCC
ATGTACCCAGAAAGGGCAATGCCCACCGCCCCCTGGCCTCCCCTGCCCCTGCACCGGCGTCA
GTGACTGCTCTGGGGGAACTGACAAGAAACTGCGCAACTGCAGCCGCCTGGCCTGCCTAGCA
GGCGAGCTCCGTTGCACGCTGAGCGATGACTGCATTCCACTCACGTGGCGCTGCGACGGCCA
CCCAGACTGTCCCGACTCCAGCGACGAGCTCGGCTGTGGAACCAATGAGATCCTCCCGGAAG
GGGATGCCACAACCATGGGGCCCCCCTGTGACCCTGGAGAGTGTCACCTCTCTCAGGAATGCC
ACAACCATGGGGCCCCCCTGTGACCCTGGAGAGTGTCCCCTCTGTCGGGAATGCCACATCCTC
CTCTGCCGGAGACCAGTCTGGAAGCCCAACTGCCTATGGGGTTATTGCAGCTGCTGCGGTGC
TCAGTGCAAGCCTGGTCACCGCCACCCTCCTCCTTTTGTCCTGGCTCCGAGCCCAGGAGCGC
CTCCGCCCACTGGGGTTACTGGTGGCCATGAAGGAGTCCCTGCTGCTGTCAGAACAGAAGAC
CTCGCTGCCCTGAGGACAAGCACTTGCCACCACCGTCACTCAGCCCTGGGCGTAGCCGGACA
GGAGGAGAGCAGTGATGCGGATGGGTACCCGGGCACACCAGCCCTCAGAGACCTGAGTTCTT
CTGGCCACGTGGAACCTCGAACCCGAGCTCCTGCAGAAGTGGCCCTGGAGATTGAGGGTCCC
TGGACACTCCCTATGGAGATCCGGGGAGCTAGGATGGGGAACCTGCCACAGCCAGAACTGAG
GGGCTGGCCCCAGGCAGCTCCCAGGGGGTAGAACGGCCCTGTGCTTAAGACACTCCCTGCTG
CCCCGTCTGAGGGTGGCGATTAAAGTTGCTTC

도면46

><ss.DNA33221
><1의 1 서브유닛, 282 aa, 1 종결
><MW: 28991, pI: 4.62, NX(S/T): 3
MSGGWMAQVGAWRTGALGLALLLLLGLGLGLEAAASPLSTPTSAQAAGPSSGSCPPTKFQ
CRTSGLCVPLTWRCDRDLDCSDGSDEEECRIEPCTQKGQCPPPPGLPCPCTGVSDCSGGT
DKKLRNCSRLACLAGELRCTLSDDCIPLTWRCDGHPDCPDSSDELGCGTNEILPEGDATT
MGPPVTLESVTSLRNATTMGPPVTLESVPSVGNATSSSAGDQSGSPTAYGVIAAAAVLSA
SLVTATLLLLSWLRAQERLRPLGLLVAMKESLLLSEQKTSLP

도면47

CCCACGCGTCCGGTCTCGCTCGCTCGCGCAGCGGCGGCAGCAGAGGTCGCGCACAGATGCGG
GTTAGACTGGCGGGGGGAGGAGGCGGAGGAGGGAAGGAAGCTGCATGCATGAGACCCACAGA
CTCTTGCAAGCTGGATGCCCTCTGTGGATGAAAGATGTATCATGGAATGAACCCGAGCAATG
GAGATGGATTTCTAGAGCAGCAGCAGCAGCAGCAACCTCAGTCCCCCCAGAGACTCTTG
GCCGTGATCCTGTGGTTTCAGCTGGCGCTGTGCTTCGGCCCTGCACAGCTCACGGGCGGGTT
CGATGACCTTCAAGTGTGTGCTGACCCCGGCATTCCCGAGAATGGCTTCAGGACCCCCAGCG
GAGGGGTTTTCTTTGAAGGCTCTGTAGCCCGATTTCACTGCCAAGACGGATTCAAGCTGAAG
GGCGCTACAAAGAGACTGTGTTTGAAGCATTTTAATGGAACCCTAGGCTGGATCCCAAGTGA
TAATTCCATCTGTGTGCAAGAAGATTGCCGTATCCCTCAAATCGAAGATGCTGAGATTCATA
ACAAGACATATAGACATGGAGAGAAGCTAATCATCACTTGTCATGAAGGATTCAAGATCCGG
TACCCCGACCTACACAATATGGTTTCATTATGTCGCGATGATGGAACGTGGAATAATCTGCC
CATCTGTCAAGGCTGCCTGAGACCTCTAGCCTCTTCTAATGGCTATGTAAACATCTCTGAGC
TCCAGACCTCCTTCCCGGTGGGGACTGTGATCTCCTATCGCTGCTTTCCCGGATTTAAACTT
GATGGGTCTGCGTATCTTGAGTGCTTACAAAACCTTATCTGGTCGTCCAGCCCACCCCGGTG
CCTTGCTCTGGAAGCCCAAGTCTGTCCACTACCTCCAATGGTGAGTCACGGAGATTTCGTCT
GCCACCCGCGGCCTTGTGAGCGCTACAACCACGGAACTGTGGTGGAGTTTTACTGCGATCCT
GGCTACAGCCTCACCAGCGACTACAAGTACATCACCTGCCAGTATGGAGAGTGGTTTCCTTC
TTATCAAGTCTACTGCATCAAATCAGAGCAAACGTGGCCCAGCACCCATGAGACCCTCCTGA
CCACGTGGAAGATTGTGGCGTTCACGGCAACCAGTGTGCTGCTGGTGCTGCTGCTCGTCATC
CTGGCCAGGATGTTCCAGACCAAGTTCAAGGCCCACTTTCCCCCCAGGGGGCCTCCCCGGAG
TTCCAGCAGTGACCCTGACTTTGTGGTGGTAGACGGCGTGCCCGTCATGCTCCCGTCCTATG
ACGAAGCTGTGAGTGGCGGCTTGAGTGCCTTAGGCCCCGGGTACATGGCCTCTGTGGGCCAG
GGCTGCCCCTTACCCGTGGACGACCAGAGCCCCCCAGCATACCCCGGCTCAGGGGACACGGA
CACAGGCCCAGGGGAGTCAGAAACCTGTGACAGCGTCTCAGGCTCTTCTGAGCTGCTCCAAA
GTCTGTATTCACCTCCCAGGTGCCAAGAGAGCACCCACCCTGCTTCGGACAACCCTGACATA
ATTGCCAGCACGGCAGAGGAGGTGGCATCCACCAGCCCAGGCATCCATCATGCCCACTGGGT
GTTGTTCCTAAGAAACTGATTGATTAAAAAATTTCCCAAAGTGTCCTGAAGTGTCTCTTCAA
ATACATGTTGATCTGTGGAGTTGATTCCTTTCCTTCTCTTGGTTTTAGACAAATGTAAACAA
AGCTCTGATCCTTAAAATTGCTATGCTGATAGAGTGGTGAGGGCTGGAAGCTTGATCAAGTC
CTGTTTCTTCTTGACACAGACTGATTAAAAATTAAAAGNAAAAAA

도면48

><ss.DNA33107
><1의 1 서브유닛, 490 aa, 1 종결
><MW: 53920, pI: 5.41, NX(S/T): 4
MYHGMNPSNGDGFLEQQQQQQQPQSPQRLLAVILWFQLALCFGPAQLTGGFDDLQVCADP
GIPENGFRTPSGGVFFEGSVARFHCQDGFKLKGATKRLCLKHFNGTLGWIPSDNSICVQE
DCRIPQIEDAEIHNKTYRHGEKLIITCHEGFKIRYPDLHNMVSLCRDDGTWNNLPICQGC
LRPLASSNGYVNISELQTSFPVGTVISYRCFPGFKLDGSAYLECLQNLIWSSSPPRCLAL
EAQVCPLPPMVSHGDFVCHPRPCERYNHGTVVEFYCDPGYSLTSDYKYITCQYGEWFPSY
QVYCIKSEQTWPSTHETLLTTWKIVAFTATSVLLVLLLVILARMFQTKFKAHFPPRGPPR
SSSSDPDFVVVDGVPVMLPSYDEAVSGGLSALGPGYMASVGQGCPLPVDDQSPPAYPGSG
DTDTGPGESETCDSVSGSSELLQSLYSPPRCQESTHPASDNPDIIASTAEEVASTSPGIH
HAHWVLFLRN

도면49

CCCACGCGTCCGCTCCGCGCCCTCCCCCCCGCCTCCCGTGCGGTCCGTCGGTGGCCTAGAGA
TGCTGCTGCCGCGGTTGCAGTTGTCGCGCACGCCTCTGCCCGCCAGCCCGCTCCACCGCCGT
AGCGCCCGAGTGTCGGGGGGCGCACCCGAGTCGGGCCATGAGGCCGGGAACCGCGCTACAGG
CCGTGCTGCTGGCCGTGCTGCTGGTGGGGCTGCGGGCCGCGACGGGTCGCCTGCTGAGTGCC
TCGGATTTGGACCTCAGAGGAGGGCAGCCAGTCTGCCGGGGAGGGACACAGAGGCCTTGTTA
TAAAGTCATTTACTTCCATGATACTTCTCGAAGACTGAACTTTGAGGAAGCCAAAGAAGCCT
GCAGGAGGGATGGAGGCCAGCTAGTCAGCATCGAGTCTGAAGATGAACAGAAACTGATAGAA
AAGTTCATTGAAAACCTCTTGCCATCTGATGGTGACTTCTGGATTGGGCTCAGGAGGCGTGA
GGAGAAACAAAGCAATAGCACAGCCTGCCAGGACCTTTATGCTTGGACTGATGGCAGCATAT
CACAATTTAGGAACTGGTATGTGGATGAGCCGTCCTGCGGCAGCGAGGTCTGCGTGGTCATG
TACCATCAGCCATCGGCACCCGCTGGCATCGGAGGCCCCTACATGTTCCAGTGGAATGATGA
CCGGTGCAACATGAAGAACAATTTCATTTGCAAATATTCTGATGAGAAACCAGCAGTTCCTT
CTAGAGAAGCTGAAGGTGAGGAAACAGAGCTGACAACACCTGTACTTCCAGAAGAAACACAG
GAAGAAGATGCCAAAAAAACATTTAAAGAAAGTAGAGAAGCTGCCTTGAATCTGGCCTACAT
CCTAATCCCCAGCATTCCCCTTCTCCTCCTCCTTGTGGTCACCACAGTTGTATGTTGGGTTT
GGATCTGTAGAAAAAGAAAACGGGAGCAGCCAGACCCTAGCACAAAGAAGCAACACACCATC
TGGCCCTCTCCTCACCAGGGAAACAGCCCGGACCTAGAGGTCTACAATGTCATAAGAAAACA
AAGCGAAGCTGACTTAGCTGAGACCCGGCCAGACCTGAAGAATATTTCATTCCGAGTGTGTT
CGGGAGAAGCCACTCCCGATGACATGTCTTGTGACTATGACAACATGGCTGTGAACCCATCA
GAAAGTGGGTTTGTGACTCTGGTGAGCGTGGAGAGTGGATTTGTGACCAATGACATTTATGA
GTTCTCCCCAGACCAAATGGGGAGGAGTAAGGAGTCTGGATGGGTGGAAAATGAAATATATG
GTTATTAGGACATATAAAAAACTGAAACTGACAACAATGGAAAAGAAATGATAAGCAAAATC
CTCTTATTTTCTATAAGGAAAATACACAGAAGGTCTATGAACAAGCTTAGATCAGGTCCTGT
GGATGAGCATGTGGTCCCCACGACCTCCTGTTGGACCCCCACGTTTTGGCTGTATCCTTTAT
CCCAGCCAGTCATCCAGCTCGACCTTATGAGAAGGTACCTTGCCCAGGTCTGGCACATAGTA
GAGTCTCAATAAATGTCACTTGGTTGGTTGTATCTAACTTTTAAGGGACAGAGCTTTACCTG
GCAGTGATAAAGATGGGCTGTGGAGCTTGGAAAACCACCTCTGTTTTCCTTGCTCTATACAG
CAGCACATATTATCATACAGACAGAAAATCCAGAATCTTTTCAAAGCCCACATATGGTAGCA
CAGGTTGGCCTGTGCATCGGCAATTCTCATATCTGTTTTTTTCAAAGAATAAAATCAAATAA
AGAGCAGGAAAAAAAAA

도면50

Met Arg Pro Gly Thr Ala Leu Gln Ala Val Leu Leu Ala Val Leu Leu
Val Gly Leu Arg Ala Ala Thr Gly Arg Leu Leu Ser Ala Ser Asp Leu
Asp Leu Arg Gly Gly Gln Pro Val Cys Arg Gly Gly Thr Gln Arg Pro
Cys Tyr Lys Val Ile Tyr Phe His Asp Thr Ser Arg Arg Leu Asn Phe
Glu Glu Ala Lys Glu Ala Cys Arg Arg Asp Gly Gly Gln Leu Val Ser
Ile Glu Ser Glu Asp Glu Gln Lys Leu Ile Glu Lys Phe Ile Glu Asn
Leu Leu Pro Ser Asp Gly Asp Phe Trp Ile Gly Leu Arg Arg Arg Glu
Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Ala Cys Gln Asp Leu Tyr Ala Trp Thr
Asp Gly Ser Ile Ser Gln Phe Arg Asn Trp Tyr Val Asp Glu Pro Ser
Cys Gly Ser Glu Val Cys Val Val Met Tyr His Gln Pro Ser Ala Pro
Ala Gly Ile Gly Gly Pro Tyr Met Phe Gln Trp Asn Asp Asp Arg Cys
Asn Met Lys Asn Asn Phe Ile Cys Lys Tyr Ser Asp Glu Lys Pro Ala
Val Pro Ser Arg Glu Ala Glu Gly Glu Glu Thr Glu Leu Thr Thr Pro
Val Leu Pro Glu Glu Thr Gln Glu Glu Asp Ala Lys Lys Thr Phe Lys
Glu Ser Arg Glu Ala Ala Leu Asn Leu Ala Tyr Ile Leu Ile Pro Ser
Ile Pro Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Val Val Cys Trp Val
Trp Ile Cys Arg Lys Arg Lys Arg Glu Gln Pro Asp Pro Ser Thr Lys
Lys Gln His Thr Ile Trp Pro Ser Pro His Gln Gly Asn Ser Pro Asp
Leu Glu Val Tyr Asn Val Ile Arg Lys Gln Ser Glu Ala Asp Leu Ala
Glu Thr Arg Pro Asp Leu Lys Asn Ile Ser Phe Arg Val Cys Ser Gly
Glu Ala Thr Pro Asp Asp Met Ser Cys Asp Tyr Asp Asn Met Ala Val
Asn Pro Ser Glu Ser Gly Phe Val Thr Leu Val Ser Val Glu Ser Gly
Phe Val Thr Asn Asp Ile Tyr Glu Phe Ser Pro Asp Gln Met Gly Arg
Ser Lys Glu Ser Gly Trp Val Glu Asn Glu Ile Tyr Gly Tyr

도면51

GGGGTCTCCCTCAGGGCCGGGAGGCACAGCGGTCCCTGCTTGCTGAAGGGCTGGATGTACGC
ATCCGCAGGTTCCCGCGGACTTGGGGGCGCCCGCTGAGCCCCGGCGCCCGCAGAAGACTTGT
GTTTGCCTCCTGCAGCCTCAACCCGGAGGGCAGCGAGGGCCTACCACCATGATCACTGGTGT
GTTCAGCATGCGCTTGTGGACCCCAGTGGGCGTCCTGACCTCGCTGGCGTACTGCCTGCACC
AGCGGCGGGTGGCCCTGGCCGAGCTGCAGGAGGCCGATGGCCAGTGTCCGGTCGACCGCAGC
CTGCTGAAGTTGAAAATGGTGCAGGTCGTGTTTCGACACGGGGCTCGGAGTCCTCTCAAGCC
GCTCCCGCTGGAGGAGCAGGTAGAGTGGAACCCCCAGCTATTAGAGGTCCCACCCCAAACTC
AGTTTGATTACACAGTCACCAATCTAGCTGGTGGTCCGAAACCATATTCTCCTTACGACTCT
CAATACCATGAGACCACCCTGAAGGGGGGCATGTTTGCTGGGCAGCTGACCAAGGTGGGCAT
GCAGCAAATGTTTGCCTTGGGAGAGAGACTGAGGAAGAACTATGTGGAAGACATTCCCTTTC
TTTCACCAACCTTCAACCCACAGGAGGTCTTTATTCGTTCCACTAACATTTTTCGGAATCTG
GAGTCCACCCGTTGTTTGCTGGCTGGGCTTTTCCAGTGTCAGAAAGAAGGACCCATCATCAT
CCACACTGATGAAGCAGATTCAGAAGTCTTGTATCCCAACTACCAAAGCTGCTGGAGCCTGA
GGCAGAGAACCAGAGGCCGGAGGCAGACTGCCTCTTTACAGCCAGGAATCTCAGAGGATTTG
AAAAAGGTGAAGGACAGGATGGGCATTGACAGTAGTGATAAAGTGGACTTCTTCATCCTCCT
GGACAACGTGGCTGCCGAGCAGGCACACAACCTCCCAAGCTGCCCCATGCTGAAGAGATTTG
CACGGATGATCGAACAGAGAGCTGTGGACACATCCTTGTACATACTGCCCAAGGAAGACAGG
GAAAGTCTTCAGATGGCAGTAGGCCCATTCCTCCACATCCTAGAGAGCAACCTGCTGAAAGC
CATGGACTCTGCCACTGCCCCCGACAAGATCAGAAAGCTGTATCTCTATGCGGCTCATGATG
TGACCTTCATACCGCTCTTAATGACCCTGGGGATTTTTGACCACAAATGGCCACCGTTTGCT
GTTGACCTGACCATGGAACTTTACCAGCACCTGGAATCTAAGGAGTGGTTTGTGCAGCTCTA
TTACCACGGGAAGGAGCAGGTGCCGAGAGGTTGCCCTGATGGGCTCTGCCCGCTGGACATGT
TCTTGAATGCCATGTCAGTTTATACCTTAAGCCCAGAAAAATACCATGCACTCTGCTCTCAA
ACTCAGGTGATGGAAGTTGGAAATGAAGAGTAACTGATTTATAAAAGCAGGATGTGTTGATT
TTAAAATAAAGTGCCTTTATACAATG

도면52

><ss.DNA34434
><1의 1 서브유닛, 428 aa, 1 종결
><MW: 48886, pI: 6.39, NX(S/T): 0
MITGVFSMRLWTPVGVLTSLAYCLHQRRVALAELQEADGQCPVDRSLLKLKMVQVVFRHG
ARSPLKPLPLEEQVEWNPQLLEVPPQTQFDYTVTNLAGGPKPYSPYDSQYHETTLKGGMF
AGQLTKVGMQQMFALGERLRKNYVEDIPFLSPTFNPQEVFIRSTNIFRNLESTRCLLAGL
FQCQKEGPIIIHTDEADSEVLYPNYQSCWSLRQRTRGRRQTASLQPGISEDLKKVKDRMG
IDSSDKVDFFILLDNVAAEQAHNLPSCPMLKRFARMIEQRAVDTSLYILPKEDRESLQMA
VGPFLHILESNLLKAMDSATAPDKIRKLYLYAAHDVTFIPLLMTLGIFDHKWPPFAVDLT
MELYQHLESKEWFVQLYYHGKEQVPRGCPDGLCPLDMFLNAMSVYTLSPEKYHALCSQTQ
VMEVGNEE

도면53

CTCCTCTTAACATACTTGCAGCTAAAACTAAATATTGCTGCTTGGGGACCTCCTTCTAGCCT
TAAATTTCAGCTCATCACCTTCACCTGCCTTGGTCATGGCTCTGCTATTCTCCTTGATCCTT
GCCATTTGCACCAGACCTGGATTCCTAGCGTCTCCATCTGGAGTGCGGCTGGTGGGGGGCCT
CCACCGCTGTGAAGGGCGGGTGGAGGTGGAACAGAAAGGCCAGTGGGGCACCGTGTGTGATG
ACGGCTGGGACATTAAGGACGTGGCTGTGTTGTGCCGGGAGCTGGGCTGTGGAGCTGCCAGC
GGAACCCCTAGTGGTATTTTGTATGAGCCACCAGCAGAAAAAGAGCAAAAGGTCCTCATCCA
ATCAGTCAGTTGCACAGGAACAGAAGATACATTGGCTCAGTGTGAGCAAGAAGAAGTTTATG
ATTGTTCACATGATGAAGATGCTGGGGCATCGTGTGAGAACCCAGAGAGCTCTTTCTCCCCA
GTCCCAGAGGGTGTCAGGCTGGCTGACGGCCCTGGGCATTGCAAGGGACGCGTGGAAGTGAA
GCACCAGAACCAGTGGTATACCGTGTGCCAGACAGGCTGGAGCCTCCGGGCCGCAAAGGTGG
TGTGCCGGCAGCTGGGATGTGGGAGGGCTGTACTGACTCAAAAACGCTGCAACAAGCATGCC
TATGGCCGAAAACCCATCTGGCTGAGCCAGATGTCATGCTCAGGACGAGAAGCAACCCTTCA
GGATTGCCCTTCTGGGCCTTGGGGGAAGAACACCTGCAACCATGATGAAGACACGTGGGTCG
AATGTGAAGATCCCTTTGACTTGAGACTAGTAGGAGGAGACAACCTCTGCTCTGGGCGACTG
GAGGTGCTGCACAAGGGCGTATGGGGCTCTGTCTGTGATGACAACTGGGGAGAAAAGGAGGA
CCAGGTGGTATGCAAGCAACTGGGCTGTGGGAAGTCCCTCTCTCCCTCCTTCAGAGACCGGA
AATGCTATGGCCCTGGGGTTGGCCGCATCTGGCTGGATAATGTTCGTTGCTCAGGGGAGGAG
CAGTCCCTGGAGCAGTGCCAGCACAGATTTTGGGGGTTTCACGACTGCACCCACCAGGAAGA
TGTGGCTGTCATCTGCTCAGTGTAGGTGGGCATCATCTAATCTGTTGAGTGCCTGAATAGAA
GAAAAACACAGAAGAAGGGAGCATTTACTGTCTACATGACTGCATGGGATGAACACTGATCT
TCTTCTGCCCTTGGACTGGGACTTATACTTGGTGCCCCTGATTCTCAGGCCTTCAGAGTTGG
ATCAGAACTTACAACATCAGGTCTAGTTCTCAGGCCATCAGACATAGTTTGGAACTACATCA
CCACCTTTCCTATGTCTCCACATTGCACACAGCAGATTCCCAGCCTCCATAATTGTGTGTAT
CAACTACTTAAATACATTCTCACACACACACACACACACACACACACACACACACACACATA
CACCATTTGTCCTGTTTCTCTGAAGAACTCTGACAAAATACAGATTTTGGTACTGAAAGAGA
TTCTAGAGGAACGGAATTTTAAGGATAAATTTTCTGAATTGGTTATGGGGTTTCTGAAATTG
GCTCTATAATCTAATTAGATATAAAATTCTGGTAACTTTATTTACAATAATAAAGATAGCAC
TATGTGTTCAAA

도면54

><ss.DNA33100
><1의 1 서브유닛, 347 aa, 1 종결
><MW: 38130, pI: 5.40, NX(S/T): 0
MALLFSLILAICTRPGFLASPSGVRLVGGLHRCEGRVEVEQKGQWGTVCDDGWDIKDVAV
LCRELGCGAASGTPSGILYEPPAEKEQKVLIQSVSCTGTEDTLAQCEQEEVYDCSHDEDA
GASCENPESSFSPVPEGVRLADGPGHCKGRVEVKHQNQWYTVCQTGWSLRAAKVVCRQLG
CGRAVLTQKRCNKHAYGRKPIWLSQMSCSGREATLQDCPSGPWGKNTCNHDEDTWVECED
PFDLRLVGGDNLCSGRLEVLHKGVWGSVCDDNWGEKEDQVVCKQLGCGKSLSPSFRDRKC
YGPGVGRIWLDNVRCSGEEQSLEQCQHRFWGFHDCTHQEDVAVICSV

도면55

ACTGCACTCGGTTCTATCGATTGAATTCCCCGGGGATCCTCTAGAGATCCCTCGACCTCGAC
CCACGCGTCCGCGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCCGGCTACCAGGAAGAGTCTGCCGAAG
GTGAAGGCCATGGACTTCATCACCTCCACAGCCATCCTGCCCCTGCTGTTCGGCTGCCTGGG
CGTCTTCGGCCTCTTCCGGCTGCTGCAGTGGGTGCGCGGGAAGGCCTACCTGCGGAATGCTG
TGGTGGTGATCACAGGCGCCACCTCAGGGCTGGGCAAAGAATGTGCAAAAGTCTTCTATGCT
GCGGGTGCTAAACTGGTGCTCTGTGGCCGGAATGGTGGGGCCCTAGAAGAGCTCATCAGAGA
ACTTACCGCTTCTCATGCCACCAAGGTGCAGACACACAAGCCTTACTTGGTGACCTTCGACC
TCACAGACTCTGGGGGCCATAGTTGCAGCAGCAGCTGAGATCCTGCAGTGCTTTGGCTATGTC
GACATACTTGTCAACAATGCTGGGATCAGCTACCGTGGTACCATCATGGACACCACAGTGGA
TGTGGACAAGAGGGTCATGGAGACAAACTACTTTGGCCCAGTTGCTCTAACGAAAGCACTCC
TGCCCTCCATGATCAAGAGGAGGCAAGGCCACATTGTCGCCATCAGCAGCATCCAGGGCAAG
ATGAGCATTCCTTTTCGATCAGCATATGCAGCCTCCAAGCACGCAACCCAGGCTTTCTTTGA
CTGTCTGCGTGCCGAGATGGAACAGTATGAAATTGAGGTGACCGTCATCAGCCCCGGCTACA
TCCACACCAACCTCTCTGTAAATGCCATCACCGCGGATGGATCTAGGTATGGAGTTATGGAC
ACCACCACAGCCCAGGGCCGAAGCCCTGTGGAGGTGGCCCAGGATGTTCTTGCTGCTGTGGG
GAAGAAGAAGAAAGATGTGATCCTGGCTGACTTACTGCCTTCCTTGGCTGTTTATCTTCGAA
CTCTGGCTCCTGGGCTCTTCTTCAGCCTCATGGCCTCCAGGGCCAGAAAAGAGCGGAAATCC
AAGAACTCCTAGTACTCTGACCAGCCAGGGCCAGGGCAGAGAAGCAGCACTCTTAGGCTTGC
TTACTCTACAAGGGACAGTTGCATTTGTTGAGACTTTAATGGAGATTTGTCTCACAAGTGGG
AAAGACTGAAGAAACACATCTCGTGCAGATCTGCTGGCAGAGGACAATCAAAAACGACAACA
AGCTTCTTCCCAGGGTGAGGGGAAACACTTAAGGAATAAATATGGAGCTGGGGTTTAACACT
AAAAACTAGAAATAAACATCTCAAACAGTAAAAAAAAAAAAAAAAGGGCGGCCGCGACTCTAG
AGTCGACCTGCAGAAGCTTGGCCGCCATGGCCCAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTAC

도면56

><ss.DNA35600
><1의 1 서브유닛, 310 aa, 1 종결
><MW: 33524, pI: 9.55, NX(S/T): 1
MDFITSTAILPLLFGCLGVFGLFRLLQWVRGKAYLRNAVVVITGATSGLGKECAKVFYAA
GAKLVLCGRNGGALEELIRELTASHATKVQTHKPYLVTFDLTDSGAIVAAAAEILQCFGY
VDILVNNAGISYRGTIMDTTVDVDKRVMETNYFGPVALTKALLPSMIKRRQGHIVAISSI
QGKMSIPFRSAYAASKHATQAFFDCLRAEMEQYEIEVTVISPGYIHTNLSVNAITADGSR
YGVMDTTTAQGRSPVEVAQDVLAAVGKKKKDVILADLLPSLAVYLRTLAPGLFFSLMASR
ARKERKSKNS

도면57

CCCACGCGTCCGCTGGTGTTAGATCGAGCAACCCTCTAAAAGCAGTTTAGAGTGGTAAAAAA
AAAAAAAAACACACCAAACGCTCGCAGCCACAAAAGGG
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}>
ATGAAATTTCTTCTGGACATCCTCCTGCTTCTCCCGTTACTGATCGTCTGCTCCCTAGAGTC
CTTCGTGAAGCTTTTTATTCCTAAGAGGAGAAAATCAGTCACCGGCGAAATCGTGCTGATTA
CAGGAGCTGGGCATGGAATTGGGAGACTGACTGCCTATGAATTTGCTAAACTTAAAAGCAAG
CTGGTTCTCTGGGATATAAATAAGCATGGACTGGAGGAAACAGCTGCCAAATGCAAGGGACT
GGGTGCCAAGGTTCATACCTTTGTGGTAGACTGCAGCAACCGAGAAGATATTTACAGCTCTG
CAAAGAAGGTGAAGGCAGAAATTGGAGATGTTAGTATTTTAGTAAATAATGCTGGTGTAGTC
TATACATCAGATTTGTTTGCTACACAAGATCCTCAGATTGAAAAGACTTTTGAAGTTAATGT
ACTTGCACATTTCTGGACTACAAAGGCATTTCTTCCTGCAATGACGAAGAATAACCATGGCC
ATATTGTCACTGTGGCTTCGGCAGCTGGACATGTCTCGGTCCCCTTCTTACTGGCTTACTGT
TCAAGCAAGTTTGCTGCTGTTGGATTTCATAAAACTTTGACAGATGAACTGGCTGCCTTACA
AATAACTGGAGTCAAAACAACATGTCTGTGTCCTAATTTCGTAAACACTGGCTTCATCAAAA
ATCCAAGTACAAGTTTGGGACCCACTCTGGAACCTGAGGAAGTGGTAAACAGGCTGATGCAT
GGGATTCTGACTGAGCAGAAGATGATTTTTATTCCATCTTCTATAGCTTTTTTAACAACATT
GGAAAGGATCCTTCCTGAGCGTTTCCTGGCAGTTTTAAAACGAAAAATCAGTGTTAAGTTTG
ATGCAGTTATTGGATATAAAATGAAAGCGCAATAAGCACCTAGTTTTCTGAAAACTGATTTA
CCAGGTTTAGGTTGATGTCATCTAATAGTGCCAGAATTTTAATGTTTGAACTTCTGTTTTTT
CTAATTATCCCCATTTCTTCAATATCATTTTTGAGGCTTTGGCAGTCTTCATTTACTACCAC
TTGTTCTTTAGCCAAAAGCTGATTACATATGATATAAACAGAGAAATACCTTTAGAGGTGAC
TTTAAGGAAAATGAAGAAAAAGAACCAAAATGACTTTATTAAAATAATTTCCAAGATTATTT
GTGGCTCACCTGAAGGCTTTGCAAAATTTGTACCATAACCGTTTATTTAACATATATTTTTA
TTTTTGATTGCACTTAAATTTTGTATAATTTGTGTTTCTTTTTCTGTTCTACATAAAATCAG
AAACTTCAAGCTCTCTAAATAAAATGAAGGACTATATCTAGTGGTATTTCACAATGAATATC
ATGAACTCTCAATGGGTAGGTTTCATCCTACCCATTGCCACTCTGTTTCCTGAGAGATACCT
CACATTCCAATGCCAAACATTTCTGCACAGGGAAGCTAGAGGTGGATACACGTGTTGCAAGT
ATAAAAGCATCACTGGGATTTAAGGAGAATTGAGAGAATGTACCCACAAATGGCAGCAATAA
TAAATGGATCACACTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면58

>><1의 1 서브유닛, 300 aa, 1 종결

>><MW: 32964, pI: 9.52

><신호 펩티드>

MKFLLDILLLLPLLIVCSL

><성숙 단백질 시작>

ESFVKLFIPKRRKSVTGEIVLITGAGHGIGRLTAYEFAKLKSKLVLWDINKHGLEETAAK

CKGLGAKVHTFVVDCSNREDIYSSAKKVKAEIGDVSILVNNAGVVYTSDLFATQDPQIEK

TFEVNVLAHFWTTKAFLPAMTKNNHGHIVTVASAAGHVSVPFLLA

><추정 옥시도리덕타제 활성 부위, Y00P_MYCTU 및 BUDC_KLETE와 유사>

YCSSKFAAVGFHKTLTDELAALQITGVKTTCLCPNFVNTGFIKNPSTSLGPTLEPEEVVN

RLMHGILTEQKMIFIPSSIAFLTTLERILPERFLAVLKRKISVKFDAVIGYKMKAQ

도면59

CCCACGCGTCCGCGGACGCGTGGGTCGACTAGTTCTAGATCGCGAGCGGCCGCCCGCGGCTC
AGGGAGGAGCACCGACTGCGCCGCACCCTGAGAGATGGTTGGTGCCATGTGGAAGGTGATTG
TTTCGCTGGTCCTGTTGATGCCTGGCCCCTGTGATGGGCTGTTTCGCTCCCTATACAGAAGT
GTTTCCATGCCACCTAAGGGAGACTCAGGACAGCCATTATTTCTCACCCCTTACATTGAAGC
TGGGAAGATCCAAAAAGGAAGAGAATTGAGTTTGGTCGGCCCTTTCCCAGGACTGAACATGA
AGAGTTATGCCGGCTTCCTCACCGTGAATAAGACTTACAACAGCAACCTCTTCTTCTGGTTC
TTCCCAGCTCAGATACAGCCAGAAGATGCCCCAGTAGTTCTCTGGCTACAGGGTGGGCCGGG
AGGTTCATCCATGTTTGGACTCTTTGTGGAACATGGGCCTTATGTTGTCACAAGTAACATGA
CCTTGCGTGACAGAGACTTCCCCTGGACCACAACGCTCTCCATGCTTTACATTGACAATCCA
GTGGGCACAGGCTTCAGTTTTACTGATGATACCCACGGATATGCAGTCAATGAGGACGATGT
AGCACGGGATTTATACAGTGCACTAATTCAGTTTTTCCAGATATTTCCTGAATATAAAAATA
ATGACTTTTATGTCACTGGGGAGTCTTATGCAGGGAAATATGTGCCAGCCATTGCACACCTC
ATCCATTCCCTCAACCCTGTGAGAGAGGTGAAGATCAACCTGAACGGAATTGCTATTGGAGA
TGGATATTCTGATCCCGAATCAATTATAGGGGGCTATGCAGAATTCCTGTACCAAATTGGCT
TGTTGGATGAGAAGCAAAAAAAGTACTTCCAGAAGCAGTGCCATGAATGCATAGAACACATC
AGGAAGCAGAACTGGTTTGAGGCCTTTGAAATACTGGATAAACTACTAGATGGCGACTTAAC
AAGTGATCCTTCTTACTTCCAGAATGTTACAGGATGTAGTAATTACTATAACTTTTTGCGGT
GCACGGAACCTGAGGATCAGCTTTACTATGTGAAATTTTTGTCACTCCCAGAGGTGAGACAA
GCCATCCACGTGGGGAATCAGACTTTTAATGATGGAACTATAGTTGAAAAGTACTTGCGAGA
AGATACAGTACAGTCAGTTAAGCCATGGTTAACTGAAATCATGAATAATTATAAGGTTCTGA
TCTACAATGGCCAACTGGACATCATCGTGGCAGCTGCCCTGACAGAGCGCTCCTTGATGGGC
ATGGACTGGAAAGGATCCCAGGAATACAAGAAGGCAGAAAAAAAAAGTTTGGAAGATCTTTAA
ATCTGACAGTGAAGTGGCTGGTTACATCCGGCAAGCGGGTGACTTCCATCAGGTAATTATTC
GAGGTGGAGGACATATTTTACCCTATGACCAGCCTCTGAGAGCTTTTGACATGATTAATCGA
TTCATTTATGGAAAAGGATGGGATCCTTATGTTGGATAAACTACCTTCCCAAAAGAGAACAT
CAGAGGTTTTCATTGCTGAAAAGAAAATCGTAAAAACAGAAAATGTCATAGGAATAAAAAAA
TTATCTTTTCATATCTGCAAGATTTTTTTCATCAATAAAAATTATCCTTGAAACAAGTGAGC
TTTTGTTTTTGGGGGGAGATGTTTACTACAAAATTAACATGAGTACATGAGTAAGAATTACA
TTATTTAACTTAAAGGATGAAAGGTATGGATGATGTGACACTGAGACAAGATGTATAAATGA
AATTTTAGGGTCTTGAATAGGAAGTTTTAATTTCTTCTAAGAGTAAGTGAAAAGTGCAGTTG
TAACAAACAAAGCTGTAACATCTTTTTCTGCCAATAACAGAAGTTTGGCATGCCGTGAAGGT
GTTTGGAAATATTATTGGATAAGAATAGCTCAATTATCCCAAATAAATGGATGAAGCTATAA
TAGTTTTGGGGAAAAGATTCTCAAATGTATAAAGTCTTAGAACAAAAGAATTCTTTGAAATA
AAAATATTATATATAAAAGTAAAAAAAAAA

도면60

><ss.DNA33206
><1의 1 서브유닛, 476 aa, 1 종결
><MW: 54164, pI: 5.52, NX(S/T): 4
MVGAMWKVIVSLVLLMPGPCDGLFRSLYRSVSMPPKGDSGQPLFLTPYIEAGKIQKGREL
SLVGPFPGLNMKSYAGFLTVNKTYNSNLFFWFFPAQIQPEDAPVVLWLQGGPGGSSMFGL
FVEHGPYVVTSNMTLRDRDFPWTTTLSMLYIDNPVGTGFSFTDDTHGYAVNEDDVARDLY
SALIQFFQIFPEYKNNDFYVTGESYAGKYVPAIAHLIHSLNPVREVKINLNGIAIGDGYS
DPESIIGGYAEFLYQIGLLDEKQKKYFQKQCHECIEHIRKQNWFEAFEILDKLLDGDLTS
DPSYFQNVTGCSNYYNFLRCTEPEDQLYYVKFLSLPEVRQAIHVGNQTFNDGTIVEKYLR
EDTVQSVKPWLTEIMNNYKVLIYNGQLDIIVAAALTERSLMGMDWKGSQEYKKAEKKVWK
IFKSDSEVAGYIRQAGDFHQVIIRGGGHILPYDQPLRAFDMINRFIYGKGWDPYVG

도면61

CGAGGGCTTTTCCGGCTCCGGAATGGCACATGTGGGAATCCCAGTCTTGTTGGCTACAACAT
TTTTCCCTTTCCTAACAAGTTCTAACAGCTGTTCTAACAGCTAGTGATCAGGGGTTCTTCTT
GCTGGAGAAGAAAGGGCTGAGGGCAGAGCAGGGCACTCTCACTCAGGGTGACCAGCTCCTTG
CCTCTCTGTGGATAACAGAGCATGAGAAAGTGAAGAGATGCAGCGGAGTGAGGTGATGGAAG
TCTAAAATAGGAAGGAATTTTGTGTGCAATATCAGACTCTGGGAGCAGTTGACCTGGAGAGC
CTGGGGGAGGGCCTGCCTAACAAGCTTTCAAAAAACAGGAGCGACTTCCACTGGGCTGGGAT
AAGACGTGCCGGTAGGATAGGGAAGACTGGGTTTAGTCCTAATATCAAATTGACTGGCTGGG
TGAACTTCAACAGCCTTTTAACCTCTCTGGGAGATGAAAACGATGGCTTAAGGGGCCAGAAA
TAGAGATGCTTTGTAAAATAAAATTTTAAAAAAAGCAAGTATTTTATAGCATAAAGGCTAGA
GACCAAAATAGATAACAGGATTCCCTGAACATTCCTAAGAGGGAGAAAGTATGTTAAAAATA
GAAAAACCAAAATGCAGAAGGAGGAGACTCACAGAGCTAAACCAGGATGGGGACCCTGGGTC
AGGCCAGCCTCTTTGCTCCTCCCGGAAATTATTTTTGGTCTGACCACTCTGCCTTGTGTTTT
GCAGAATCATGTGAGGGCCAACCGGGGAAGGTGGAGCAGATGAGCACACACAGGAGCCGTCT
CCTCACCGCCGCCCCTCTCAGCATGGAACAGAGGCAGCCCTGGCCCCGGGCCCTGGAGGTGG
ACAGCCGCTCTGTGGTCCTGCTCTCAGTGGTCTGGGTGCTGCTGGCCCCCCCAGCAGCCGGC
ATGCCTCAGTTCAGCACCTTCCACTCTGAGAATCGTGACTGGACCTTCAACCACTTGACCGT
CCACCAAGGGACGGGGGCCGTCTATGTGGGGGCCATCAACCGGGTCTATAAGCTGACAGGCA
ACCTGACCATCCAGGTGGCTCATAAGACAGGGCCAGAAGAGGACAACAAGTCTCGTTACCCG
CCCCTCATCGTGCAGCCCTGCAGCGAAGTGCTCACCCTCACCAACAATGTCAACAAGCTGCT
CATCATTGACTACTCTGAGAACCGCCTGCTGGCCTGTGGGAGCCTCTACCAGGGGGTCTGCA
AGCTGCTGCGGCTGGATGACCTCTTCATCCTGGTGGAGCCATCCCACAAGAAGGAGCACTAC
CTGTCCAGTGTCAACAAGACGGGCACCATGTACGGGGTGATTGTGCGCTCTGAGGGTGAGGA
TGGCAAGCTCTTCATCGGCACGGCTGTGGATGGGAAGCAGGATTACTTCCCGACCCTGTCCA
GCCGGAAGCTGCCCCGAGACCCTGAGTCCTCAGCCATGCTCGACTATGAGCTACACAGCGAT
TTTGTCTCCTCTCTCATCAAGATCCCTTCAGACACCCTGGCCCTGGTCTCCCACTTTGACAT
CTTCTACATCTACGGCTTTGCTAGTGGGGGCTTTGTCTACTTTCTCACTGTCCAGCCCGAGA
CCCCTGAGGGTGTGGCCATCAACTCCGCTGGAGACCTCTTCTACACCTCACGCATCGTGCGG
CTCTGCAAGGATGACCCCAAGTTCCACTCATACGTGTCCCTGCCCTTCGGCTGCACCCGGGC
CGGGGTGGAATACCGCCTCCTGCAGGCTGCTTACCTGGCCAAGCCTGGGGACTCACTGGCCC
AGGCCTTCAATATCACCAGCCAGGACGATGTACTCTTTGCCATCTTCTCCAAAGGGCAGAAG
CAGTATCACCACCCGCCCGATGACTCTGCCCTGTGTGCCTTCCCTATCCGGGCCATCAACTT
GCAGATCAAGGAGCGCCTGCAGTCCTGCTACCAGGGCGAGGGCAACCTGGAGCTCAACTGGC
TGCTGGGGAAGGACGTCCAGTGCACGAAGGCGCCTGTCCCCATCGATGATAACTTCTGTGGA
CTGGACATCAACCAGCCCCTGGGAGGCTCAACTCCAGTGGAGGGCCTGACCCTGTACACCAC
CAGCAGGGACCGCATGACCTCTGTGGCCTCCTACGTTTACAACGGCTACAGCGTGGTTTTTG
TGGGGACTAAGAGTGGCAAGCTGAAAAAGGTAAGAGTCTATGAGTTCAGATGCTCCAATGCC
ATTCACCTCCTCAGCAAAGAGTCCCTCTTGGAAGGTAGCTATTGGTGGAGATTTAACTATAG
GCAACTTTATTTTCTTGGGGAACAAAGGTGAAATGGGGAGGTAAGAAGGGGTTAATTTTGTG
ACTTAGCTTCTAGCTACTTCCTCCAGCCATCAGTCATTGGGTATGTAAGGAATGCAAGCGTA
TTTCAATATTTCCCAAACTTTAAGAAAAAACTTTAAGAAGGTACATCTGCAAAAGCAAA

도면62

><ss.DNA35558

><1의 1 서브유닛, 552 aa, 1 종결

><MW: 61674, pI: 6.95, NX(S/T): 4

MGTLGQASLFAPPGNYFWSDHSALCFAESCEGQPGKVEQMSTHRSRLLTAAPLSMEQRQP
WPRALEVDSRSVVLLSVVWVLLAPPAAGMPQFSTFHSENRDWTFNHLTVHQGTGAVYVGA
INRVYKLTGNLTIQVAHKTGPEEDNKSRYPPLIVQPCSEVLTLTNNVNKLLIIDYSENRL
LACGSLYQGVCKLLRLDDLFILVEPSHKKEHYLSSVNKTGTMYGVIVRSEGEDGKLFIGT
AVDGKQDYFPTLSSRKLPRDPESSAMLDYELHSDFVSSLIKIPSDTLALVSHFDIFYIYG
FASGGFVYFLTVQPETPEGVAINSAGDLFYTSRIVRLCKDDPKFHSYVSLPFGCTRAGVE
YRLLQAAYLAKPGDSLAQAFNITSQDDVLFAIFSKGQKQYHHPPDDSALCAFPIRAINLQ
IKERLQSCYQGEGNLELNWLLGKDVQCTKAPVPIDDNFCGLDINQPLGGSTPVEGLTLYT
TSRDRMTSVASYVYNGYSVVFVGTKSGKLKKVRVYEFRCSNAIHLLSKESLLEGSYWWRF
NYRQLYFLGEQR

도면63

AGGCTCCCGCGCGCGGCTGAGTGCGGACTGGAGTGGGAACCCGGGTCCCCGCGCTTAGAGAA
CACGCGATGACCACGTGGAGCCTCCGGCGGAGGCCGGCCCGCACGCTGGGACTCCTGCTGCT
GGTCGTCTTGGGCTTCCTGGTGCTCCGCAGGCTGGACTGGAGCACCCTGGTCCCTCTGCGGC
TCCGCCATCGACAGCTGGGGCTGCAGGCCAAGGGCTGGAACTTCATGCTGGAGGATTCCACC
TTCTGGATCTTCGGGGGCTCCATCCACTATTTCCGTGTGCCCAGGGAGTACTGGAGGGACCG
CCTGCTGAAGATGAAGGCCTGTGGCTTGAACACCCTCACCACCTATGTTCCGTGGAACCTGC
ATGAGCCAGAAAGAGGCAAATTTGACTTCTCTGGGAACCTGGACCTGGAGGCCTTCGTCCTG
ATGGCCGCAGAGATCGGGCTGTGGGTGATTCTGCGTCCAGGCCCCTACATCTGCAGTGAGAT
GGACCTCGGGGGCTTGCCCAGCTGGCTACTCCAAGACCCTGGCATGAGGCTGAGGACAACTT
ACAAGGGCTTCACCGAAGCAGTGGACCTTTATTTTGACCACCTGATGTCCAGGGTGGTGCCA
CTCCAGTACAAGCGTGGGGGACCTATCATTGCCGTGCAGGTGGAGAATGAATATGGTTCCTA
TAATAAAGACCCCGCATACATGCCCTACGTCAAGAAGGCACTGGAGGACCGTGGCATTGTGG
AACTGCTCCTGACTTCAGACAACAAGGATGGGCTGAGCAAGGGGATTGTCCAGGGAGTCTTG
GCCACCATCAACTTGCAGTCAACACACGAGCTGCAGCTACTGACCACCTTTCTCTTCAACGT
CCAGGGGACTCAGCCCAAGATGGTGATGGAGTACTGGACGGGGTGGTTTGACTCGTGGGGAG
GCCCTCACAATATCTTGGATTCTTCTGAGGTTTTGAAAACCGTGTCTGCCATTGTGGACGCC
GGCTCCTCCATCAACCTCTACATGTTCCACGGAGGCACCAACTTTGGCTTCATGAATGGAGC
CATGCACTTCCATGACTACAAGTCAGATGTCACCAGCTATGACTATGATGCTGTGCTGACAG
AAGCCGGCGATTACACGGCCAAGTACATGAAGCTTCGAGACTTCTTCGGCTCCATCTCAGGC
ATCCCTCTCCCTCCCCCACCTGACCTTCTTCCCAAGATGCCGTATGAGCCCTTAACGCCAGT
CTTGTACCTGTCTCTGTGGGACGCCCTCAAGTACCTGGGGGAGCCAATCAAGTCTGAAAAGC
CCATCAACATGGAGAACCTGCCAGTCAATGGGGGAAATGGACAGTCCTTCGGGTACATTCTC
TATGAGACCAGCATCACCTCGTCTGGCATCCTCAGTGGCCACGTGCATGATCGGGGGCAGGT
GTTTGTGAACACAGTATCCATAGGATTCTTGGACTACAAGACAACGAAGATTGCTGTCCCCC
TGATCCAGGGTTACACCGTGCTGAGGATCTTGGTGGAGAATCGTGGGCGAGTCAACTATGGG
GAGAATATTGATGACCAGCGCAAAGGCTTAATTGGAAATCTCTATCTGAATGATTCACCCCT
GAAAAACTTCAGAATCTATAGCCTGGATATGAAGAAGAGCTTCTTTCAGAGGTTCGGCCTGG
ACAAATGGNGTTCCCTCCCAGAAACACCCACATTACCTGCTTTCTTCTTGGGTAGCTTGTCC
ATCAGCTCCACGCCTTGTGACACCTTTCTGAAGCTGGAGGGCTGGGAGAAGGGGGTTGTATT
CATCAATGGCCAGAACCTTGGACGTTACTGGAACATTGGACCCCAGAAGACGCTTTACCTCC
CAGGTCCCTGGTTGAGCAGCGGAATCAACCAGGTCATCGTTTTTGAGGAGACGATGGCGGGC
CCTGCATTACAGTTCACGGAAACCCCCCACCTGGGCAGGAACCAGTACATTAAGTGAGCGGT
GGCACCCCCTCCTGCTGGTGCCAGTGGGAGACTGCCGCCTCCTCTTGACCTGAAGCCTGGTG
GCTGCTGCCCCACCCCTCACTGCAAAAGCATCTCCTTAAGTAGCAACCTCAGGGACTGGGGG
CTACAGTCTGCCCCCTGTCTCAGCTCAAAACCCTAAGCCTGCAGGGAAAGGTGGGATGGCTCT
GGGCCTGGCTTTGTTGATGATGGCTTTCCTACAGCCCTGCTCTTGTGCCGAGGCTGTCGGGC
TGTCTCTAGGGTGGGAGCAGCTAATCAGATCGCCCAGCCTTTGGCCCTCAGAAAAAGTGCTG
AAACGTGCCCTTGCACCGGACGTCACAGCCCTGCGAGCATCTGCTGGACTCAGGCGTGCTCT
TTGCTGGTTCCTGGGAGGCTTGGCCACATCCCTCATGGCCCCATTTTATCCCCGAAATCCTG
GGTGTGTCACCAGTGTAGAGGGTGGGGAAGGGGTGTCTCACCTGAGCTGACTTTGTTCTTCC
TTCACAACCTTCTGAGCCTTCTTTGGGATTCTGGAAGGAACTCGGCGTGAGAAACATGTGAC
TTCCCCTTTCCCTTCCCACTCGCTGCTTCCCACAGGGTGACAGGCTGGGCTGGAGAAACAGA
AATCCTCACCCTGCGTCTTCCCAAGTTAGCAGGTGTCTCTGGTGTTCAGTGAGGAGGACATG
TGAGTCCTGGCAGAAGCCATGGCCCATGTCTGCACATCCAGGGAGGAGGACAGAAGGCCCAG
CTCACATGTGAGTCCTGGCAGAAGCCATGGCCCATGTCTGCACATCCAGGGAGGAGGACAGA
AGGCCCAGCTCACATGTGAGTCCTGGCAGAAGCCATGGCCCATGTCTGCACATCCAGGGAGG
AGGACAGAAGGCCCAGCTCACATGTGAGTCCTGGCAGAAGCCATGGCCCATGTCTGCACATC
CAGGGAGGAGGACAGAAGGCCCAGCTCAGTGGCCCCCGCTCCCCACCCCCCACGCCCGAACA
GCAGGGGCAGAGCAGCCCTCCTTCGAAGTGTGTCCAAGTCCGCATTTGAGCCTTGTTCTGGG
GCCCAGCCCAACACCTGGCTTGGGCTCACTGTCCTGAGTTGCAGTAAAGCTATAACCTTGAA
TCACAA

도면64

MTTWSLRRRPARTLGLLLLVVLGFLVLRRLDWSTLVPLRLRHRQLGLQAKGWNFMLEDS
TFWIFGGSIHYFRVPREYWRDRLLKMKACGLNTLTTYVPWNLHEPERGKFDFSGNLDLE
AFVLMAAEIGLWVILRPGPYICSEMDLGGLPSWLLQDPGMRLRTTYKGFTEAVDLYFDH
LMSRVVPLQYKRGGPIIAVQVENEYGSYNKDPAYMPYVKKALEDRGIVELLLTSDNKDG
LSKGIVQGVLATINLQSTHELQLLTTFLFNVQGTQPKMVMEYWTGWFDSWGGPHNILDS
SEVLKTVSAIVDAGSSINLYMFHGGTNFGFMNGAMHFHDYKSDVTSYDYDAVLTEAGDY
TAKYMKLRDFFGSISGIPLPPPPDLLPKMPYEPLTPVLYLSLWDALKYLGEPIKSEKPI
NMENLPVNGGNGQSFGYILYETSITSSGILSGHVHDRGQVFVNTVSIGFLDYKTTKIAV
PLIQGYTVLRILVENRGRVNYGENIDDQRKGLIGNLYLNDSPLKNFRIYSLDMKKSFFQ
RFGLDKWXSLPETPTLPAFFLGSLSISSTPCDTFLKLEGWEKGVVFINGQNLGRYWNIG
PQKTLYLPGPWLSSGINQVIVFEETMAGPALQFTETPHLGRNQYIK

도면65

GGGGACGCGGAGCTGAGAGGCTCCGGGCTAGCTAGGTGTAGGGGTGGACGGGTCCCAGGACC
CTGGTGAGGGTTCTCTACTTGGCCTTCGGTGGGGGTCAAGACGCAGGCACCTACGCCAAAGG
GGAGCAAAGCCGGGCTCGGCCCGAGGCCCCCAGGACCTCCATCTCCCAATGTTGGAGGAATC
CGACACGTGACGGTCTGTCCGCCGTCTCAGACTAGAGGAGCGCTGTAAACGCCATGGCTCCC
AAGAAGCTGTCCTGCCTTCGTTCCCTGCTGCTGCCGCTCAGCCTGACGCTACTGCTGCCCCA
GGCAGACACTCGGTCGTTCGTAGTGGATAGGGGTCATGACCGGTTTCTCCTAGACGGGGCCC
CGTTCCGCTATGTGTCTGGCAGCCTGCACTACTTTCGGGTACCGCGGGTGCTTTGGGCCGAC
CGGCTTTTGAAGATGCGATGGAGCGGCCTCAACGCCATACAGTTTTATGTGCCCTGGAACTA
CCACGAGCCACAGCCTGGGGTCTATAACTTTAATGGCAGCCGGGACCTCATTGCCTTTCTGA
ATGAGGCAGCTCTAGCGAACCTGTTGGTCATACTGAGACCAGGACCTTACATCTGTGCAGAG
TGGGAGATGGGGGGTCTCCCATCCTGGTTGCTTCGAAAACCTGAAATTCATCTAAGAACCTC
AGATCCAGACTTCCTTGCCGCAGTGGACTCCTGGTTCAAGGTCTTGCTGCCCAAGATATATC
CATGGCTTTATCACAATGGGGGCAACATCATTAGCATTCAGGTGGAGAATGAATATGGTAGC
TACAGAGCCTGTGACTTCAGCTACATGAGGCACTTGGCTGGGCTCTTCCGTGCACTGCTAGG
AGAAAAGATCTTGCTCTTCACCACAGATGGGCCTGAAGGACTCAAGTGTGGCTCCCTCCGGG
GACTCTATACCACTGTAGATTTTGGCCCAGCTGACAACATGACCAAAATCTTTACCCTGCTT
CGGAAGTATGAACCCCATGGGCCATTGGTAAACTCTGAGTACTACACAGGCTGGCTGGATTA
CTGGGGCCAGAATCACTCCACACGGTCTGTGTCAGCTGTAACCAAAGGACTAGAGAACATGC
TCAAGTTGGGAGCCAGTGTGAACATGTACATGTTCCATGGAGGTACCAACTTTGGATATTGG
AATGGTGCCGATAAGAAGGGACGCTTCCTTCCGATTACTACCAGCTATGACTATGATGCACC
TATATCTGAAGCAGGGGACCCCACACCTAAGCTTTTTGCTCTTCGAGATGTCATCAGCAAGT
TCCAGGAAGTTCCTTTGGGACCTTTACCTCCCCCGAGCCCCAAGATGATGCTTGGACCTGTG
ACTCTGCACCTGGTTGGGCATTTACTGGCTTTCCTAGACTTGCTTTGCCCCCGTGGGCCCAT
TCATTCAATCTTGCCAATGACCTTTGAGGCTGTCAAGCAGGACCATGGCTTCATGTTGTACC
GAACCTATATGACCCATACCATTTTTGAGCCAACACCATTCTGGGTGCCAAATAATGGAGTC
CATGACCGTGCCTATGTGATGGTGGATGGGGTGTTCCAGGGTGTTGTGGAGCGAAATATGAG
AGACAAACTATTTTTGACGGGGAAACTGGGGTCCAAACTGGATATCTTGGTGGAGAACATGG
GGAGGCTCAGCTTTGGGTCTAACAGCAGTGACTTCAAGGGCCTGTTGAAGCCACCAATTCTG
GGGCAAACAATCCTTACCCAGTGGATGATGTTCCCTCTGAAAATTGATAACCTTGTGAAGTG
GTGGTTTCCCCTCCAGTTGCCAAAATGGCCATATCCTCAAGCTCCTTCTGGCCCCACATTCT
ACTCCAAAACATTTCCAATTTTAGGCTCAGTTGGGGACACATTTCTATATCTACCTGGATGG
ACCAAGGGCCAAGTCTGGATCAATGGGTTTAACTTGGGCCGGTACTGGACAAAGCAGGGGCC
ACAACAGACCCTCTACGTGCCAAGATTCCTGCTGTTTCCTAGGGGAGCCCTCAACAAAATTA
CATTGCTGGAACTAGAAGATGTACCTCTCCAGCCCCAAGTCCAATTTTTGGATAAGCCTATC
CTCAATAGCACTAGTACTTTGCACAGGACACATATCAATTCCCTTTCAGCTGATACACTGAG
TGCCTCTGAACCAATGGAGTTAAGTGGGCACTGAAAGGTAGGCCGGGCATGGTGGCTCATGC
CTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGACGGGTGGATTACCTGAGGTCAGGACTTCAAGA
CCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCCACTAAAAATACAAAAATTAGCCGGGCGTG
ATGGTGGGCACCTCTAATCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGGCAGGAGAATTGCTTGAATCC
AGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGTGGAGGTTGTACCACTGCACTCCAGCCTGGCTGACAGTGA
GACACTCCATCTCAAAAAAAAAAAA

도면66

MRWSGLNAIQFYVPWNYHEPQPGVYNFNGSRDLIAFLNEAALANLLVILRPGPYICAEW
EMGGLPSWLLRKPEIHLRTSDPDFLAAVDSWFKVLLPKIYPWLYHNGGNIISIQVENEY
GSYRACDFSYMRHLAGLFRALLGEKILLFTTDGPEGLKCGSLRGLYTTVDFGPADNMTK
IFTLLRKYEPHGPLVNSEYYTGWLDYWGQNHSTRSVSAVTKGLENMLKLGASVNMYMFH
GGTNFGYWNGADKKGRFLPITTSYDYDAPISEAGDPTPKLFALRDVISKFQEVPLGPLP
PPSPKMMLGPVTLHLVGHLLAFLDLLCPRGPIHSILPMTFEAVKQDHGFMLYRTYMTHT
IFEPTPFWVPNNGVHDRAYVMVDGVFQGVVERNMRDKLFLTGKLGSKLDILVENMGRLS
FGSNSSDFKGLLKPPILGQTILTQWMMFPLKIDNLVKWWFPLQLPKWPYPQAPSGPTFY
SKTFPILGSVGDTFLYLPGWTKGQVWINGFNLGRYWTKQGPQQTLYVPRFLLFPRGALN
KITLLELEDVPLQPQVQFLDKPILNSTSTLHRTHINSLSADTLSASEPMELSGH

도면67

GCTTTGAACACGTCTGCAAGCCCAAAGTTGAGCATCTGATTGGTTATGAGGTATTTGAGTGC
ACCCACAATATGGCTTACATGTTGAAAAAGCTTCTCATCAGTTACATATCCATTATTTGTGT
TTATGGCTTTATCTGCCTCTACACTCTCTTCTGGTTATTCAGGATACCTTTGAAGGAATATT
CTTTCGAAAAAGTCAGAGAAGAGAGCAGTTTTAGTGACATTCCAGATGTCAAAAACGATTTT
GCGTTCCTTCTTCACATGGTAGACCAGTATGACCAGCTATATTCCAAGCGTTTTGGTGTGTT
CTTGTCAGAAGTTAGTGAAAATAAACTTAGGGAAATTAGTTTGAACCATGAGTGGACATTTG
AAAAACTCAGGCAGCACATTTCACGCAACGCCCAGGACAAGCAGGAGTTGCATCTGTTCATG
CTGTCGGGGGTGCCCGATGCTGTCTTTGACCTCACAGACCTGGATGTGCTAAAGCTTGAACT
AATTCCAGAAGCTAAAATTCCTGCTAAGATTTCTCAAATGACTAACCTCCAAGAGCTCCACC
TCTGCCACTGCCCTGCAAAAGTTGAACAGACTGCTTTTAGCTTTCTTCGCGATCACTTGAGA
TGCCTTCACGTGAAGTTCACTGATGTGGCTGAAATTCCTGCCTGGGTGTATTTGCTCAAAAA
CCTTCGAGAGTTGTACTTAATAGGCAATTTGAACTCTGAAAACAATAAGATGATAGGACTTG
AATCTCTCCGAGAGTTGCGGCACCTTAAGATTCTCCACGTGAAGAGCAATTTGACCAAAGTT
CCCTCCAACATTACAGATGTGGCTCCACATCTTACAAAGTTAGTCATTCATAATGACGGCAC
TAAACTCTTGGTACTGAACAGCCTTAAGAAAATGATGAATGTCGCTGAGCTGGAACTCCAGA
ACTGTGAGCTAGAGAGAATCCCACATGCTATTTTCAGCCTCTCTAATTTACAGGAACTGGAT
TTAAAGTCCAATAACATTCGCACAATTGAGGAAATCATCAGTTTCCAGCATTTAAAACGACT
GACTTGTTTAAAATTATGGCATAACAAAATTGTTACTATTCCTCCCTCTATTACCCATGTCA
AAAACTTGGAGTCACTTTATTTCTCTAACAACAAGCTCGAATCCTTACCAGTGGCAGTATTT
AGTTTACAGAAACTCAGATGCTTAGATGTGAGCTACAACAACATTTCAATGATTCCAATAGA
AATAGGATTGCTTCAGAACCTGCAGCATTTGCATATCACTGGGAACAAAGTGGACATTCTGC
CAAAACAATTGTTTAAATGCATAAAGTTGAGGACTTTGAATCTGGGACAGAACTGCATCACC
TCACTCCCAGAGAAAGTTGGTCAGCTCTCCCAGCTCACTCAGCTGGAGCTGAAGGGGAACTG
CTTGGACCGCCTGCCAGCCCAGCTGGGCCAGTGTCGGATGCTCAAGAAAAGCGGGCTTGTTG
TGGAAGATCACCTTTTTTGATACCCTGCCACTCGAAGTCAAAGAGGCATTGAATCAAGACATA
AATATTCCCTTTGCAAATGGGATTTAAACTAAGATAATATATGCACAGTGATGTGCAGGAAC
AACTTCCTAGATTGCAAGTGCTCACGTACAAGTTATTACAAGATAATGCATTTTAGGAGTAG
ATACATCTTTTAAAATAAAACAGAGAGGATGCATAGAAGGCTGATAGAAGACATAACTGAAT
GTTCAATGTTTGTAGGGTTTTAAGTCATTCATTTCCAAATCATTTTTTTTTTTCTTTTGGGG
AAAGGGAAGGAAAAATTATAATCACTAATCTTGGTTCTTTTTAAATTGTTTGTAACTTGGAT
GCTGCCGCTACTGAATGTTTACAAATTGCTTGCCTGCTAAAGTAAATGATTAAATTGACATT
TTCTTACTAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면68

><ss.DNA34407
><1의 1 서브유닛, 501 aa, 1 종결
><MW: 57819, pI: 8.15, NX(S/T): 3
MAYMLKKLLISYISIICVYGFICLYTLFWLFRIPLKEYSFEKVREESSFSDIPDVKNDFA
FLLHMVDQYDQLYSKRFGVFLSEVSENKLREISLNHEWTFEKLRQHISRNAQDKQELHLF
MLSGVPDAVFDLTDLDVLKLELIPEAKIPAKISQMTNLQELHLCHCPAKVEQTAFSFLRD
HLRCLHVKFTDVAEIPAWVYLLKNLRELYLIGNLNSENNKMIGLESLRELRHLKILHVKS
NLTKVPSNITDVAPHLTKLVIHNDGTKLLVLNSLKKMMNVAELELQNCELERIPHAIFSL
SNLQELDLKSNNIRTIEEIISFQHLKRLTCLKLWHNKIVTIPPSITHVKNLESLYFSNNK
LESLPVAVFSLQKLRCLDVSYNNISMIPIEIGLLQNLQHLHITGNKVDILPKQLFKCIKL
RTLNLGQNCITSLPEKVGQLSQLTQLELKGNCLDRLPAQLGQCRMLKKSGLVVEDHLFDT
LPLEVKEALNQDINIPFANGI

도면69

CCCACGCGTCCGGCCTTCTCTCTGGACTTTGCATTTCCATTCCTTTTCATTGACAAACTGAC
TTTTTTTATTTCTTTTTTTCCATCTCTGGGCCAGCTTGGGATCCTAGGCCGCCCTGGGAAGA
CATTTGTGTTTTACACACATAAGGATCTGTGTTTGGGGTTTCTTCTTCCTCCCCTGACATTG
GCATTGCTTAGTGGTTGTGTGGGGAGGGAGACCACGTGGGCTCAGTGCTTGCTTGCACTTAT
CTGCCTAGGTACATCGAAGTCTTTTGACCTCCATACAGTGATTATGCCTGTCATCGCTGGTG
GTATCCTGGCGGCCTTGCTCCTGCTGATAGTTGTCGTGCTCTGTCTTTACTTCAAAATACAC
AACGCGCTAAAAGCTGCAAAGGAACCTGAAGCTGTGGCTGTAAAAAATCACAACCCAGACAA
GGTGTGGTGGGCCAAGAACAGCCAGGCCAAAACCATTGCCACGGAGTCTTGTCCTGCCCTGC
AGTGCTGTGAAGGATATAGAATGTGTGCCAGTTTTGATTCCCTGCCACCTTGCTGTTGCGAC
ATAAATGAGGGCCTCTGAGTTAGGAAAGGCTCCCTTCTCAAAGCAGAGCCCTGAAGACTTCA
ATGATGTCAATGAGGCCACCTGTTTGTGATGTGCAGGCACAGAAGAAAGGCACAGCTCCCCA
TCAGTTTCATGGAAAATAACTCAGTGCCTGCTGGGAACCAGCTGCTGGAGATCCCTACAGAG
AGCTTCCACTGGGGGCAACCCTTCCAGGAAGGAGTTGGGGAGAGAGAACCCTCACTGTGGGG
AATGCTGATAAACCAGTCACACAGCTGCTCTATTCTCACACAAATCTACCCCTTGCGTGGCT
GGAACTGACGTTTCCCTGGAGGTGTCCAGAAAGCTGATGTAACACAGAGCCTATAAAAGCTG
TCGGTCCTTAAGGCTGCCCAGCGCCTTGCCAAAATGGAGCTTGTAAGAAGGCTCATGCCATT
GACCCTCTTAATTCTCTCCTGTTTGGCGGAGCTGACAATGGCGGAGGCTGAAGGCAATGCAA
GCTGCACAGTCAGTCTAGGGGGTGCCAATATGGCAGAGACCCACAAAGCCATGATCCTGCAA
CTCAATCCCAGTGAGAACTGCACCTGGACAATAGAAAGACCAGAAAACAAAAGCATCAGAAT
TATCTTTTCCTATGTCCAGCTTGATCCAGATGGAAGCTGTGAAAGTGAAAACATTAAAGTCT
TTGACGGAACCTCCAGCAATGGGCCTCTGCTAGGGCAAGTCTGCAGTAAAAACGACTATGTT
CCTGTATTTGAATCATCATCCAGTACATTGACGTTTCAAATAGTTACTGACTCAGCAAGAAT
TCAAAGAACTGTCTTTGTCTTCTACTACTTCTTCTCTCCTAACATCTCTATTCCAAACTGTG
GCGGTTACCTGGATACCTTGGAAGGATCCTTCACCAGCCCCAATTACCCAAAGCCGCATCCT
GAGCTGGCTTATTGTGTGTGGCACATACAAGTGGAGAAAGATTACAAGATAAAACTAAACTT
CAAAGAGATTTTCCTAGAAATAGACAAACAGTGCAAATTTGATTTTCTTGCCATCTATGATG
GCCCCTCCACCAACTCTGGCCTGATTGGACAAGTCTGTGGCCGTGTGACTCCCACCTTCGAA
TCGTCATCAAACTCTCTGACTGTCGTGTTGTCTACAGATTATGCCAATTCTTACCGGGGATT
TTCTGCTTCCTACACCTCAATTTATGCAGAAAACATCAACACTACATCTTTAACTTGCTCTT
CTGACAGGATGAGAGTTATTATAAGCAAATCCTACCTAGAGGCTTTTAACTCTAATGGGAAT
AACTTGCAACTAAAAGACCCAACTTGCAGACCAAAATTATCAAATGTTGTGGAATTTTCTGT
CCCTCTTAATGGATGTGGTACAATCAGAAAGGTAGAAGATCAGTCAATTACTTACACCAATA
TAATCACCTTTTCTGCATCCTCAACTTCTGAAGTGATCACCCGTCAGAAACAACTCCAGATT
ATTGTGAAGTGTGAAATGGGACATAATTCTACAGTGGAGATAATATACATAACAGAAGATGA
TGTAATACAAAGTCAAAATGCACTGGGCAAATATAACACCAGCATGGCTCTTTTTGAATCCA
ATTCATTTGAAAAGACTATACTTGAATCACCATATTATGTGGATTTGAACCAAACTCTTTTT
GTTCAAGTTAGTCTGCACACCTCAGATCCAAATTTGGTGGTGTTTCTTGATACCTGTAGAGC
CTCTCCCACCTCTGACTTTGCATCTCCAACCTACGACCTAATCAAGAGTGGATGTAGTCGAG
ATGAAACTTGTAAGGTGTATCCCTTATTTGGACACTATGGGAGATTCCAGTTTAATGCCTTT
AAATTCTTGAGAAGTATGAGCTCTGTGTATCTGCAGTGTAAAGTTTTGATATGTGATAGCAG
TGACCACCAGTCTCGCTGCAATCAAGGTTGTGTCTCCAGAAGCAAACGAGACATTTCTTCAT
ATAAATGGAAAACAGATTCCATCATAGGACCCATTCGTCTGAAAAGGGATCGAAGTGCAAGT
GGCAATTCAGGATTTCAGCATGAAACACATGCGGAAGAAACTCCAAACCAGCCTTTCAACAG
TGTGCATCTGTTTTCCTTCATGGTTCTAGCTCTGAATGTGGTGACTGTAGCGACAATCACAG
TGAGGCATTTTGTAAATCAACGGGCAGACTACAAATACCAGAAGCTGCAGAACTATTAACTA
ACAGGTCCAACCCTAAGTGAGACATGTTTCTCCAGGATGCCAAAGGAAATGCTACCTCGTGG
CTACACATATTATGAATAAATGAGGAAGGGCCTGAAAGTGACACACAGGCCTGCATGTAAAAAAA

도면70

><ss.DNA35841

><1의 1 서브유닛, 607 aa, 1 종결

><MW: 68153, pI: 6.39, NX(S/T): 9

MELVRRLMPLTLLILSCLAELTMAEAEGNASCTVSLGGANMAETHKAMILQLNPSENCTW
TIERPENKSIRIIFSYVQLDPDGSCESENIKVFDGTSSNGPLLGQVCSKNDYVPVFESSS
STLTFQIVTDSARIQRTVFVFYYFFSPNISIPNCGGYLDTLEGSFTSPNYPKPHPELAYC
VWHIQVEKDYKIKLNFKEIFLEIDKQCKFDFLAIYDGPSTNSGLIGQVCGRVTPTFESSS
NSLTVVLSTDYANSYRGFSASYTSIYAENINTTSLTCSSDRMRVIISKSYLEAFNSNGNN
LQLKDPTCRPKLSNVVEFSVPLNGCGTIRKVEDQSITYTNIITFSASSTSEVITRQKQLQ
IIVKCEMGHNSTVEIIYITEDDVIQSQNALGKYNTSMALFESNSFEKTILESPYYVDLNQ
TLFVQVSLHTSDPNLVVFLDTCRASPTSDFASPTYDLIKSGCSRDETCKVYPLFGHYGRF
QFNAFKFLRSMSSVYLQCKVLICDSSDHQSRCNQGCVSRSKRDISSYKWKTDSIIGPIRL
KRDRSASGNSGFQHETHAEETPNQPFNSVHLFSFMVLALNVVTVATITVRHFVNQRADYK
YQKLQNY

도면71

GACGGAAGAACAGCGCTCCCGAGGCCGCGGGAGCCTGCAGAGAGGACAGCCGGCCTGCGCCG
GGACATGCGGCCCCAGGAGCTCCCCAGGCTCGCGTTCCCGTTGCTGCTGTTGCTGTTGCTGC
TGCTGCCGCCGCCGCCGTGCCCTGCCCACAGCGCCACGCGCTTCGACCCCACCTGGGAGTCC
CTGGACGCCCGCCAGCTGCCCGCGTGGTTTGACCAGGCCAAGTTCGGCATCTTCATCCACTG
GGGAGTGTTTTCCGTGCCCAGCTTCGGTAGCGAGTGGTTCTGGTGGTATTGGCAAAAGGAAA
AGATACCGAAGTATGTGGAATTTATGAAAGATAATTACCCTCCTAGTTTCAAATATGAAGAT
TTTGGACCACTATTTACAGCAAAATTTTTTAATGCCAACCAGTGGGCAGATATTTTTCAGGC
CTCTGGTGCCAAATACATTGTCTTAACTTCCAAACATCATGAAGGCTTTACCTTGTGGGGGT
CAGAATATTCGTGGAACTGGAATGCCATAGATGAGGGGCCCAAGAGGGACATTGTCAAGGAA
CTTGAGGTAGCCATTAGGAACAGAACTGACCTGCGTTTTGGACTGTACTATTCCCTTTTTGA
ATGGTTTCATCCGCTCTTCCTTGAGGATGAATCCAGTTCATTCCATAAGCGGCAATTTCCAG
TTTCTAAGACATTGCCAGAGCTCTATGAGTTAGTGAACAACTATCAGCCTGAGGTTCTGTGG
TCGGATGGTGACGGAGGAGCACCGGATCAATACTGGAACAGCACAGGCTTCTTGGCCTGGTT
ATATAATGAAAGCCCAGTTCGGGGCACAGTAGTCACCAATGATCGTTGGGGAGCTGGTAGCA
TCTGTAAGCATGGTGGCTTCTATACCTGCAGTGATCGTTATAACCCAGGACATCTTTTGCCA
CATAAATGGGAAAACTGCATGACAATAGACAAACTGTCCTGGGGCTATAGGAGGGAAGCTGG
AATCTCTGACTATCTTACAATTGAAGAATTGGTGAAGCAACTTGTAGAGACAGTTTCATGTG
GAGGAAATCTTTTGATGAATATTGGGCCCACACTAGATGGCACCATTTCTGTAGTTTTTGAG
GAGCGACTGAGGCAAGTGGGGTCCTGGCTAAAAGTCAATGGAGAAGCTATTTATGAAACCTA
TACCTGGCGATCCCAGAATGACACTGTCACCCCAGATGTGTGGTACACATCCAAGCCTAAAG
AAAAATTAGTCTATGCCATTTTTCTTAAATGGCCCACATCAGGACAGCTGTTCCTTGGCCAT
CCCAAAGCTATTCTGGGGGCAACAGAGGTGAAACTACTGGGCCATGGACAGCCACTTAACTG
GATTTCTTTGGAGCAAAATGGCATTATGGTAGAACTGCCACAGCTAACCATTCATCAGATGC
CGTGTAAATGGGGCTGGGCTCTAGCCCTAACTAATGTGATCTAAAGTGCAGCAGAGTGGCTG
ATGCTGCAAGTTATGTCTAAGGCTAGGAACTATCAGGTGTCTATAATTGTAGCACATGGAGA
AAGCAATGTAAACTGGATAAGAAAATTATTTGGCAGTTCAGCCCTTTCCCTTTTTCCCACTA
AATTTTTCTTAAATTACCCATGTAACCATTTTAACTCTCCAGTGCACTTTGCCATTAAAGTC
TCTTCACATTGATTTGTTTCCATGTGTGACTCAGAGGTGAGAATTTTTTCACATTATAGTAG
CAAGGAATTGGTGGTATTATGGACCGAACTGAAAATTTTATGTTGAAGCCATATCCCCCATG
ATTATATAGTTATGCATCACTTAATATGGGGATATTTTCTGGGAAATGCATTGCTAGTCAAT
TTTTTTTTGTGCCAACATCATAGAGTGTATTTACAAAATCCTAGATGGCATAGCCTACTACA
CACCTAATGTGTATGGTATAGACTGTTGCTCCTAGGCTACAGACATATACAGCATGTTACTG
AATACTGTAGGCAATAGTAACAGTGGTATTTGTATATCGAAACATATGGAAACATAGAGAAG
GTACAGTAAAAATACTGTAAAATAAATGGTGCACCTGTATAGGGCACTTACCACGAATGGAG
CTTACAGGACTGGAAGTTGCTCTGGGTGAGTCAGTGAGTGAATGTGAAGGCCTAGGACATTA
TTGAACACTGCCAGACGTTATAAATACTGTATGCTTAGGCTACACTACATTTATAAAAAAAA
GTTTTTCTTTCTTCAATTATAAATTAACATAAGTGTACTGTAACTTTACAAACGTTTTAATT
TTTAAAACCTTTTTGGCTCTTTTGTAATAACACTTAGCTTAAAACATAAACTCATTGTGCAA
ATGTAA

도면72

MRPQELPRLAFPLLLLLLLLLPPPPCPAHSATRFDPTWESLDARQLPAWFDQAKFGIFI
HWGVFSVPSFGSEWFWWYWQKEKIPKYVEFMKDNYPPSFKYEDFGPLFTAKFFNANQWA
DIFQASGAKYIVLTSKHHEGFTLWGSEYSWNWNAIDEGPKRDIVKELEVAIRNRTDLRF
GLYYSLFEWFHPLFLEDESSSFHKRQFPVSKTLPELYELVNNYQPEVLWSDGDGGAPDQ
YWNSTGFLAWLYNESPVRGTVVTNDRWGAGSICKHGGFYTCSDRYNPGHLLPHKWENCM
TIDKLSWGYRREAGISDYLTIEELVKQLVETVSCGGNLLMNIGPTLDGTISVVFEERLR
QVGSWLKVNGEAIYETYTWRSQNDTVTPDVWYTSKPKEKLVYAIFLKWPTSGQLFLGHP
KAILGATEVKLLGHGQPLNWISLEQNGIMVELPQLTIHQMPCKWGWALALTNVI

도면73

AGCAGGGAAATCCGGATGTCTCGGTTATGAAGTGGAGCAGTGAGTGTGAGCCTCAACATAGT
TCCAGAACTCTCCATCCGGACTAGTTATTGAGCATCTGCCTCTCATATCACCAGTGGCCATC
TGAGGTGTTTCCCTGGCTCTGAAGGGGTAGGCACGATGGCCAGGTGCTTCAGCCTGGTGTTG
CTTCTCACTTCCATCTGGACCACGAGGCTCCTGGTCCAAGGCTCTTTGCGTGCAGAAGAGCT
TTCCATCCAGGTGTCATGCAGAATTATGGGGATCACCCTTGTGAGCAAAAAGGCGAACCAGC
AGCTGAATTTCACAGAAGCTAAGGAGGCCTGTAGGCTGCTGGGACTAAGTTTGGCCGGCAAG
GACCAAGTTGAAACAGCCTTGAAAGCTAGCTTTGAAACTTGCAGCTATGGCTGGGTTGGAGA
TGGATTCGTGGTCATCTCTAGGATTAGCCCAAACCCCAAGTGTGGGAAAAATGGGGTGGGTG
TCCTGATTTGGAAGGTTCCAGTGAGCCGACAGTTTGCAGCCTATTGTTACAACTCATCTGAT
ACTTGGACTAACTCGTGCATTCCAGAAATTATCACCACCAAAGATCCCATATTCAACACTCA
AACTGCAACACAAACAACAGAATTTATTGTCAGTGACAGTACCTACTCGGTGGCATCCCCTT
ACTCTACAATACCTGCCCCTACTACTACTCCTCCTGCTCCAGCTTCCACTTCTATTCCACGG
AGAAAAAAATTGATTTGTGTCACAGAAGTTTTTATGGAAACTAGCACCATGTCTACAGAAAC
TGAACCATTTGTTGAAAATAAAGCAGCATTCAAGAATGAAGCTGCTGGGTTTGGAGGTGTCC
CCACGGCTCTGCTAGTGCTTGCTCTCCTCTTCTTTGGTGCTGCAGCTGGTCTTGGATTTTGC
TATGTCAAAAGGTATGTGAAGGCCTTCCCTTTTACAAACAAGAATCAGCAGAAGGAAATGAT
CGAAACCAAAGTAGTAAAGGAGGAGAAGGCCAATGATAGCAACCCTAATGAGGAATCAAAGA
AAACTGATAAAAACCCAGAAGAGTCCAAGAGTCCAAGCAAAACTACCGTGCGATGCCTGGAA
GCTGAAGTTTAGATGAGACAGAAATGAGGAGACACACCTGAGGCTGGTTTCTTTCATGCTCC
TTACCCTGCCCCAGCTGGGGAAATCAAAAGGGCCAAAGAACCAAAGAAGAAAGTCCACCCTT
GGTTCCTAACTGGAATCAGCTCAGGACTGCCATTGGACTATGGAGTGCACCAAAGAGAATGC
CCTTCTCCTTATTGTAACCCTGTCTGGATCCTATCCTCCTACCTCCAAAGCTTCCCACGGCC
TTTCTAGCCTGGCTATGTCCTAATAATATCCCACTGGGAGAAAGGAGTTTTGCAAAGTGCAA
GGACCTAAAACATCTCATCAGTATCCAGTGGTAAAAAGGCCTCCTGGCTGTCTGAGGCTAGG
TGGGTTGAAAGCCAAGGAGTCACTGAGACCAAGGCTTTCTCTACTGATTCCGCAGCTCAGAC
CCTTTCTTCAGCTCTGAAAGAGAAACACGTATCCCACCTGACATGTCCTTCTGAGCCCGGTA
AGAGCAAAAGAATGGCAGAAAAGTTTAGCCCCTGAAAGCCATGGAGATTCTCATAACTTGAG
ACCTAATCTCTGTAAAGCTAAAATAAAGAAATAGAACAAGGCTGAGGATACGACAGTACACT
GTCAGCAGGGACTGTAAACACAGACAGGGTCAAAGTGTTTTCTCTGAACACATTGAGTTGGA
ATCACTGTTTAGAACACACACACTTACTTTTTCTGGTCTCTACCACTGCTGATATTTTCTCT
AGGAAATATACTTTTACAAGTAACAAAAATAAAAACTCTTATAAATTTCTATTTTTATCTGA
GTTACAGAAATGATTACTAAGGAAGATTACTCAGTAATTTGTTTAAAAAGTAATAAAATTCA
ACAAACATTTGCTGAATAGCTACTATATGTCAAGTGCTGTGCAAGGTATTACACTCTGTAAT
TGAATATTATTCCTCAAAAAATTGCACATAGTAGAACGCTATCTGGGAAGCTATTTTTTTCA
GTTTTGATATTTCTAGCTTATCTACTTCCAAACTAATTTTTATTTTTGCTGAGACTAATCTT
ATTCATTTTCTCTAATATGGCAACCATTATAACCTTAATTTATTATTAACATACCTAAGAAG
TACATTGTTACCTCTATATACCAAAGCACATTTTAAAAGTGCCATTAACAAATGTATCACTA
GCCCTCCTTTTTCCAACAAGAAGGGACTGAGAGATGCAGAAATATTTGTGACAAAAAATTAA
AGCATTTAGAAAACTT

도면74

><ss.DNA34431

><1의 1 서브유닛, 322 aa, 1 종결

><MW: 35213, pI: 8.71, NX(S/T): 3

MARCFSLVLLLTSIWTTRLLVQGSLRAEELSIQVSCRIMGITLVSKKANQQLNFTEAKEA
CRLLGLSLAGKDQVETALKASFETCSYGWVGDGFVVISRISPNPKCGKNGVGVLIWKVPV
SRQFAAYCYNSSDTWTNSCIPEIITTKDPIFNTQTATQTTEFIVSDSTYSVASPYSTIPA
PTTTPPAPASTSIPRRKKLICVTEVFMETSTMSTETEPFVENKAAFKNEAAGFGGVPTAL
LVLALLFFGAAAGLGFCYVKRYVKAFPFTNKNQQKEMIETKVVKEEKANDSNPNEESKKT
DKNPEESKSPSKTTVRCLEAEV

도면75

AG
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}>
ATGGCGGTCTTGGCACCTCTAATTGCTCTCGTGTATTCGGTGCCGCGACTTTCACGATGG
CTCGCCCAACCTTACTACCTTCTGTCGGCCCTGCTCTCTGCTGCCTTCCTACTCGTGAGG
AAACTGCCGCCGCTCTGCCACGGTCTGCCCACCCAACGCGAAGACGGTAACCCGTGTGAC
TTTGACTGGAGAGAAGTGGAGATCCTGATGTTTCTCAGTGCCATTGTGATGATGAAGAAC
CGCAGATCCATCACTGTGGAGCAACATATAGGCAACATTTTCATGTTTAGTAAAGTGGCC
AACACAATTCTTTTCTTCCGCTTGGATATTCGCATGGGCCTACTTTACATCACACTCTGC
ATAGTGTTCCTGATGACGTGCAAACCCCCCCTATATATGGGCCCTGAGTATATCAAGTAC
TTCAATGATAAAACCATTGATGAGGAACTAGAACGGGACAAGAGGGTCACTTGGATTGTG
GAGTTCTTTGCCAATTGGTCTAATGACTGCCAATCATTTGCCCCTATCTATGCTGACCTC
TCCCTTAAATACAACTGTACAGGGCTAAATTTTGGGAAGGTGGATGTTGGACGCTATACT
GATGTTAGTACGCGGTACAAAGTGAGCACATCACCCCTCACCAAGCAACTCCCTACCCTG
ATCCTGTTCCAAGGTGGCAAGGAGGCAATGCGGCGGCCACAGATTGACAAGAAAGGACGG
GCTGTCTCATGGACCTTCTCTGAGGAGAATGTGATCCGAGAATTTAACTTAAATGAGCTA
TACCAGCGGGCCAAGAAACTATCAAAGGCTGGAGACAATATCCCTGAGGAGCAGCCTGTG
GCTTCAACCCCCACCACAGTGTCAGATGGGGAAAACAAGAAGGATAAATAAGATCCTCAC
TTTGGCAGTGCTTCCTCTCCTGTCAATTCCAGGCTCTTTCCATAACCACAAGCCTGAGGC
TGCAGCCTTTNATTNATGTTTTCCCTTTGGCTGNGACTGGNTGGGGCAGCATGCAGCTTC
TGATTTTAAAGAGGCATCTAGGGAATTGTCAGGCACCCTACAGGAAGGCCTGCCATGCTG
TGGCCAACTGTTTCACTGGAGCAAGAAAGAGATCTCATAGGACGGAGGGGGAAATGGTTT
CCCTCCAAGCTTGGGTCAGTGTGTTAACTGCTTATCAGCTATTCAGACATCTCCATGGTT
TCTCCATGAAACTCTGTGGTTTCATCATTCCTTCTTAGTTGACCTGCACAGCTTGGTTAG
ACCTAGATTTAACCCTAAGGTAAGATGCTGGGGTATAGAACGCTAAGAATTTTCCCCCAA
GGACTCTTGCTTCCTTAAGCCCTTCTGGCTTCGTTTATGGTCTTCATTAAAAGTATAAGC
CTAACTTTGTCGCTAGTCCTAAGGAGAAACCTTTAACCACAAAGTTTTTATCATTGAAGA
CAATATTGAACAACCCCCTATTTTGTGGGGATTGAGAAGGGGTGAATAGAGGCTTGAGAC
TTTCCTTTGTGTGGTAGGACTTGGAGGAGAAATCCCCTGGACTTTCACTAACCCTCTGAC
ATACTCCCCACACCCAGTTGATGGCTTTCCGTAATAAAAAGATTGGGATTTCCTTTTG

도면76

MAVLAPLIALVYSVPRLSRWLAQPYYLLSALLSAAFLLVRKLPPLCHGLPTQREDGNPCD
FDWREVEILMFLSAIVMMKNRRSITVEQHIGNIFMFSKVANTILFFRLDIRMGLLYITLC
IVFLMTCKPPLYMGPEYIKYFNDKTIDEELERDKRVTWIVEFFANWSNDCQSFAPIYADL
SLKYNCTGLNFGKVDVGRYTDVSTRYKVSTSPLTKQLPTLILFQGGKEAMRRPQIDKKGR
AVSWTFSEENVIREFNLNELYQRAKKLSKAGDNIPEEQPVASTPTTVSDGENKKDK

도면77

GGACAGCTCGCGGCCCCCGAGAGCTCTAGCCGTCGAGGAGCTGCCTGGGGACGTTTGCCCTG
GGGCCCCAGCCTGGCCCGGGTCACCCTGGCATGAGGAGATGGGCCTGTTGCTCCTGGTCCCA
TTGCTCCTGCTGCCCGGCTCCTACGGACTGCCCTTCTACAACGGCTTCTACTACTCCAACAG
CGCCAACGACCAGAACCTAGGCAACGGTCATGGCAAAGACCTCCTTAATGGAGTGAAGCTGG
TGGTGGAGACACCCGAGGAGACCCTGTTCACCTACCAAGGGGCCAGTGTGATCCTGCCCTGC
CGCTACCGCTACGAGCCGGCCCTGGTCTCCCCGCGGCGTGTGCGTGTCAAATGGTGGAAGCT
GTCGGAGAACGGGGCCCCAGAGAAGGACGTGCTGGTGGCCATCGGGCTGAGGCACCGCTCCT
TTGGGGACTACCAAGGCCGCGTGCACCTGCGGCAGGACAAAGAGCATGACGTCTCGCTGGAG
ATCCAGGATCTGCGGCTGGAGGACTATGGGCGTTACCGCTGTGAGGTCATTGACGGGCTGGA
GGATGAAAGCGGTCTGGTGGAGCTGGAGCTGCGGGGTGTGGTCTTTCCTTACCAGTCCCCCA
ACGGGCGCTACCAGTTCAACTTCCACGAGGGCCAGCAGGTCTGTGCAGAGCAGGCTGCGGTG
GTGGCCTCCTTTGAGCAGCTCTTCCGGGCCTGGGAGGAGGGCCTGGACTGGTGCAACGCGGG
CTGGCTGCAGGATGCTACGGTGCAGTACCCCATCATGTTGCCCCGGCAGCCCTGCGGTGGCC
CAGGCCTGGCACCTGGCGTGCGAAGCTACGGCCCCCGCCACCGCCGCCTGCACCGCTATGAT
GTATTCTGCTTCGCTACTGCCCTCAAGGGGCGGGTGTACTACCTGGAGCACCCTGAGAAGCT
GACGCTGACAGAGGCAAGGGAGGCCTGCCAGGAAGATGATGCCACGATCGCCAAGGTGGGAC
AGCTCTTTGCCGCCTGGAAGTTCCATGGCCTGGACCGCTGCGACGCTGGCTGGCTGGCAGAT
GGCAGCGTCCGCTACCCTGTGGTTCACCCGCATCCTAACTGTGGGCCCCCAGAGCCTGGGGT
CCGAAGCTTTGGCTTCCCCGACCCGCAGAGCCGCTTGTACGGTGTTTACTGCTACCGCCAGC
ACTAGGACCTGGGGCCCTCCCCTGCCGCATTCCCTCACTGGCTGTGTATTTATTGAGTGGTT
CGTTTTCCCTTGTGGGTTGGAGCCATTTTAACTGTTTTTATACTTCTCAATTTAAATTTTCT
TTAAACATTTTTTTACTATTTTTTGTAAAGCAAACAGAACCCAATGCCTCCCTTTGCTCCTG
GATGCCCCACTCCAGGAATCATGCTTGCTCCCCTGGGCCATTTGCGGTTTTGTGGGCTTCTG
GAGGGTTCCCCGCCATCCAGGCTGGTCTCCCTCCCTTAAGGAGGTTGGTGCCCAGAGTGGGC
GGTGGCCTGTCTAGAATGCCGCCGGGAGTCCGGGCATGGTGGGCACAGTTCTCCCTGCCCCT
CAGCCTGGGGGAAGAAGAGGGCCTCGGGGGCCTCCGGAGCTGGGCTTTGGGCCTCTCCTGCC
CACCTCTACTTCTCTGTGAAGCCGCTGACCCCAGTCTGCCCACTGAGGGGCTAGGGCTGGAA
GCCAGTTCTAGGCTTCCAGGCGAAATCTGAGGGAAGGAAGAAACTCCCCTCCCCGTTCCCCT
TCCCCTCTCGGTTCCAAAGAATCTGTTTTGTTGTCATTTGTTTCTCCTGTTTCCCTGTGTGG
GGAGGGGCCCTCAGGTGTGTGTACTTTGGACAATAAATGGTGCTATGACTGCCTTCCGCCAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면78

><ss.DNA39423
><1의 1 서브유닛, 360 aa, 1 종결
><MW: 40894, pI: 6.44, NX(S/T): 0
MGLLLLVPLLLLPGSYGLPFYNGFYYSNSANDQNLGNGHGKDLLNGVKLVVETPEETLFT
YQGASVILPCRYRYEPALVSPRRVRVKWWKLSENGAPEKDVLVAIGLRHRSFGDYQGRVH
LRQDKEHDVSLEIQDLRLEDYGRYRCEVIDGLEDESGLVELELRGVVFPYQSPNGRYQFN
FHEGQQVCAEQAAVVASFEQLFRAWEEGLDWCNAGWLQDATVQYPIMLPRQPCGGPGLAP
GVRSYGPRHRRLHRYDVFCFATALKGRVYYLEHPEKLTLTEAREACQEDDATIAKVGQLF
AAWKFHGLDRCDAGWLADGSVRYPVVHPHPNCGPPEPGVRSFGFPDPQSRLYGVYCYRQH

도면79

GGAGAGCGGAGCGAAGCTGGATAACAGGGGACCG
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGATGTGGCGACCATCAGTTCTGCTGCTTCTGTTGCTACTGAGGCACGGGGCCCAGGGG
AAGCCATCCCCAGACGCAGGCCCTCATGGCCAGGGGAGGGTGCACCAGGCGGCCCCCCTG
AGCGACGCTCCCCATGATGACGCCCACGGGAACTTCCAGTACGACCATGAGGCTTTCCTG
GGACGGGAAGTGGCCAAGGAATTCGACCAACTCACCCCAGAGGAAAGCCAGGCCCGTCTG
GGGCGGATCGTGGACCGCATGGACCGCGCGGGGGACGGCGACGGCTGGGTGTCGCTGGCC
GAGCTTCGCGCGTGGATCGCGCACACGCAGCAGCGGCACATACGGGACTCGGTGAGCGCG
GCCTGGGACACGTACGACACGGACCGCGACGGGCGTGTGGGTTGGGAGGAGCTGCGCAAC
GCCACCTATGGCCACTACGCGCCCGGTGAAGAATTTCATGACGTGGAGGATGCAGAGACC
TACAAAAAGATGCTGGCTCGGGACGAGCGGCGTTTCCGGGTGGCCGACCAGGATGGGGAC
TCGATGGCCACTCGAGAGGAGCTGACAGCCTTCCTGCACCCCGAGGAGTTCCCTCACATG
CGGGACATCGTGATTGCTGAAACCCTGGAGGACCTGGACAGAAACAAAGATGGCTATGTC
CAGGTGGAGGAGTACATCGCGGATCTGTACTCAGCCGAGCCTGGGGAGGAGGAGCCGGCG
TGGGTGCAGACGGAGAGGCAGCAGTTCCGGGACTTCCGGGATCTGAACAAGGATGGGCAC
CTGGATGGGAGTGAGGTGGGCCACTGGGTGCTGCCCCCTGCCCAGGACCAGCCCCTGGTG
GAAGCCAACCACCTGCTGCACGAGAGCGACACGGACAAGGATGGGCGGCTGAGCAAAGCG
GAAATCCTGGGTAATTGGAACATGTTTGTGGGCAGTCAGGCCACCAACTATGGCGAGGAC
CTGACCCGGCACCACGATGAGCTGTGAGCACCGCGCACCTGCCACAGCCTCAGAGGCCCG
CACAATGACCGGAGGAGGGGCCGCTGTGGTCTGGCCCCCTCCCTGTCCAGGCCCCGCAGG
AGGCAGATGCAGTCCCAGGCATCCTCCTGCCCCTGGGCTCTCAGGGACCCCCTGGGTCGG
CTTCTGTCCCTGTCACACCCCCAACCCCAGGGAGGGGCTGTCATAGTCCCAGAGGATAAG
CAATACCTATTTCTGACTGAGTCTCCCAGCCCAGACCCAGGGACCCTTGGCCCCAAGCTC
AGCTCTAAGAACCGCCCCAACCCCTCCAGCTCCAAATCTGAGCCTCCACCACATAGACTG
AAACTCCCCTGGCCCCAGCCCTCTCCTGCCTGGCCTGGCCTGGGACACCTCCTCTCTGCC
AGGAGGCAATAAAAGCCAGCGCCGGGACCTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면80

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA40620
><1의 1 서브유닛, 328 aa, 0 종결
><MW: 37493, pI: 4.77, NX(S/T): 1
MMWRPSVLLLLLLLLRHGAQGKPSPDAGPHGQGRVHQAAPLSDAPHDDAHGNFQYDHEAFL
GREVAKEFDQLTPEESQARLGRIVDRMDRAGDGDGWVSLAELRAWIAHTQQRHIRDSVSA
AWDTYDTDRDGRVGWEELRNATYGHYAPGEEFHDVEDAETYKKMLARDERRFRVADQDGD
SMATREELTAFLHPEEFPHMRDIVIAETLEDLDRNKDGYVQVEEYIADLYSAEPGEEEPA
WVQTERQQFRDFRDLNKDGHLDGSEVGHWVLPPAQDQPLVEANHLLHESDTDKDGRLSKA
EILGNWNMFVGSQATNYGEDLTRHHDEL

도면81

```
GGGGCCTTGCCTTCCGCACTCGGGCGCAGCCGGGTGGATCTCGAGCAGGTGCGGAGCCCC
GGGCGGCGGGCGCGGGTGCGAGGGATCCCTGACGCCTCTGTCCCTGTTTCTTTGTCGCTC
CCAGCCTGTCTGTCGTCGTTTTGGCGCCCCCGCCTCCCCGCGGTGCGGGGTTGCACACCG
ATCCTGGGCTTCGCTCGATTTGCCGCCGAGGCGCCTCCCAGACCTAGAGGGGCGCTGGCC
TGGAGCAGCGGGTCGTCTGTGTCCTCTCTCCTCTGCGCCGCGCCCGGGGATCCGAAGGGT
GCGGGGCTCTGAGGAGGTGACGCGCGGGGCCTCCCGCACCCTGGCCTTGCCCGCATTCTC
CCTCTCTCCCAGGTGTGAGCAGCCTATCAGTCACC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGTCCGCAGCCTGGATCCCGGCTCTCGGCCTCGGTGTGTGTCTGCTGCTGCTGCCGGGG
CCCGCGGGCAGCGAGGGAGCCGCTCCCATTGCTATCACATGTTTTACCAGAGGCTTGGAC
ATCAGGAAAGAGAAAGCAGATGTCCTCTGCCCAGGGGGCTGCCCTCTTGAGGAATTCTCT
GTGTATGGGAACATAGTATATGCTTCTGTATCGAGCATATGTGGGGCTGCTGTCCACAGG
GGAGTAATCAGCAACTCAGGGGGACCTGTACGAGTCTATAGCCTACCTGGTCGAGAAAAC
TATTCCTCAGTAGATGCCAATGGCATCCAGTCTCAAATGCTTTCTAGATGGTCTGCTTCT
TTCACAGTAACTAAAGGCAAAAGTAGTACACAGGAGGCCACAGGACAAGCAGTGTCCACA
GCACATCCACCAACAGGTAAACGACTAAAGAAAACACCCGAGAAGAAAACTGGCAATAAA
GATTGTAAAGCAGACATTGCATTTCTGATTGATGGAAGCTTTAATATTGGGCAGCGCCGA
TTTAATTTACAGAAGAATTTTGTTGGAAAAGTGGCTCTAATGTTGGGAATTGGAACAGAA
GGACCACATGTGGGCCTTGTTCAAGCCAGTGAACATCCCAAAATAGAATTTTACTTGAAA
AACTTTACATCAGCCAAAGATGTTTTGTTTGCCATAAAGGAAGTAGGTTTCAGAGGGGGT
AATTCCAATACAGGAAAAGCCTTGAAGCATACTGCTCAGAAATTCTTCACGGTAGATGCT
GGAGTAAGAAAAGGGATCCCCAAAGTGGTGGTGGTATTTATTGATGGTTGGCCTTCTGAT
GACATCGAGGAAGCAGGCATTGTGGCCAGAGAGTTTGGTGTCAATGTATTTATAGTTTCT
GTGGCCAAGCCTATCCCTGAAGAACTGGGGATGGTTCAGGATGTCACATTTGTTGACAAG
GCTGTCTGTCGGAATAATGGCTTCTTCTCTTACCACATGCCCAACTGGTTTGGCACCACA
AAATACGTAAAGCCTCTGGTACAGAAGCTGTGCACTCATGAACAAATGATGTGCAGCAAG
ACCTGTTATAACTCAGTGAACATTGCCTTTCTAATTGATGGCTCCAGCAGTGTTGGAGAT
AGCAATTTCCGCCTCATGCTTGAATTTGTTTCCAACATAGCCAAGACTTTTGAAATCTCG
GACATTGGTGCCAAGATAGCTGCTGTACAGTTTACTTATGATCAGCGCACGGAGTTCAGT
TTCACTGACTATAGCACCAAAGAGAATGTCCTAGCTGTCATCAGAAACATCCGCTATATG
AGTGGTGGAACAGCTACTGGTGATGCCATTTCCTTCACTGTTAGAAATGTGTTTGGCCCT
ATAAGGGAGAGCCCCAACAAGAACTTCCTAGTAATTGTCACAGATGGGCAGTCCTATGAT
GATGTCCAAGGCCCTGCAGCTGCTGCACATGATGCAGGAATCACTATCTTCTCTGTTGGT
GTGGCTTGGGCACCTCTGGATGACCTGAAAGATATGGCTTCTAAACCGAAGGAGTCTCAC
GCTTTCTTCACAAGAGAGTTCACAGGATTAGAACCAATTGTTTCTGATGTCATCAGAGGC
ATTTGTAGAGATTTCTTAGAATCCCAGCAATAATGGTAACATTTTGACAACTGAAAGAAA
AAGTACAAGGGGATCCAGTGTGTAAATTGTATTCTCATAATACTGAAATGCTTTAGCATA
CTAGAATCAGATACAAAACTATTAAGTATGTCAACAGCCATTTAGGCAAATAAGCACTCC
TTTAAAGCCGCTGCCTTCTGGTTACAATTTACAGTGTACTTTGTTAAAAACACTGCTGAG
GCTTCATAATCATGGCTCTTAGAAACTCAGGAAAGAGGAGATAATGTGGATTAAAACCTT
AAGAGTTCTAACCATGCCTACTAAATGTACAGATATGCAAATTCCATAGCTCAATAAAAG
AATCTGATACTTAGACCAAAAAAAAAAA
```

도면82

```
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA40604
><1의 1 서브유닛, 550 aa, 0 종결
><MW: 59483, pI: 8.34, NX(S/T): 2
MSAAWIPALGLGVCLLLLPGPAGSEGAAPIAITCFTRGLDIRKEKADVLCPGGCPLEEFS
VYGNIVYASVSSICGAAVHRGVISNSGGPVRVYSLPGRENYSSVDANGIQSQMLSRWSAS
FTVTKGKSSTQEATGQAVSTAHPPTGKRLKKTPEKKTGNKDCKADIAFLIDGSFNIGQRR
FNLQKNFVGKVALMLGIGTEGPHVGLVQASEHPKIEFYLKNFTSAKDVLFAIKEVGFRGG
NSNTGKALKHTAQKFFTVDAGVRKGIPKVVVVFIDGWPSDDIEEAGIVAREFGVNVFIVS
VAKPIPEELGMVQDVTFVDKAVCRNNGFFSYHMPNWFGTTKYVKPLVQKLCTHEQMMCSK
TCYNSVNIAFLIDGSSSVGDSNFRLMLEFVSNIAKTFEISDIGAKIAAVQFTYDQRTEFS
FTDYSTKENVLAVIRNIRYMSGGTATGDAISFTVRNVFGPIRESPNKNFLVIVTDGQSYD
DVQGPAAAAHDAGITIFSVGVAWAPLDDLKDMASKPKESHAFFTREFTGLEPIVSDVIRG
ICRDFLESQQ
```

도면83

```
CGCCGCGCTCCCGCACCCGCGGCCCGCCCACCGCGCCGCTCCCGCATCTGCACCCGCAGC
CCGGCGGCCTCCCGGCGGGAGCGAGCAGATCCAGTCCGGCCCGCAGCGCAACTCGGTCCA
GTCGGGGCGGCGGCTGCGGGCGCAGAGCGGAG
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGCAGCGGCTTGGGGCCACCCTGCTGTGCCTGCTGCTGGCGGCGGCGGTCCCCACGGCC
CCCGCGCCCGCTCCGACGGCGACCTCGGCTCCAGTCAAGCCCGGCCCGGCTCTCAGCTAC
CCGCAGGAGGAGGCCACCCTCAATGAGATGTTCCGCGAGGTTGAGGAACTGATGGAGGAC
ACGCAGCACAAATTGCGCAGCGCGGTGGAAGAGATGGAGGCAGAAGAAGCTGCTGCTAAA
GCATCATCAGAAGTGAACCTGGCAAACTTACCTCCCAGCTATCACAATGAGACCAACACA
GACACGAAGGTTGGAAATAATACCATCCATGTGCACCGAGAAATTCACAAGATAACCAAC
AACCAGACTGGACAAATGGTCTTTTCAGAGACAGTTATCACATCTGTGGGAGACGAAGAA
GGCAGAAGGAGCCACGAGTGCATCATCGACGAGGACTGTGGGCCCAGCATGTACTGCCAG
TTTGCCAGCTTCCAGTACACCTGCCAGCCATGCCGGGGCCAGAGGATGCTCTGCACCCGG
GACAGTGAGTGCTGTGGAGACCAGCTGTGTGTCTGGGGTCACTGCACCAAAATGGCCACC
AGGGGCAGCAATGGGACCATCTGTGACAACCAGAGGGACTGCCAGCCGGGGCTGTGCTGT
GCCTTCCAGAGAGGCCTGCTGTTCCCTGTGTGCACACCCCTGCCCGTGGAGGGCGAGCTT
TGCCATGACCCCGCCAGCCGGCTTCTGGACCTCATCACCTGGGAGCTAGAGCCTGATGGA
GCCTTGGACCGATGCCCTTGTGCCAGTGGCCTCCTCTGCCAGCCCCACAGCCACAGCCTG
GTGTATGTGTGCAAGCCGACCTTCGTGGGGAGCCGTGACCAAGATGGGGAGATCCTGCTG
CCCAGAGAGGTCCCCGATGAGTATGAAGTTGGCAGCTTCATGGAGGAGGTGCGCCAGGAG
CTGGAGGACCTGGAGAGGAGCCTGACTGAAGAGATGGCGCTGGGGGAGCCTGCGGCTGCC
GCCGCTGCACTGCTGGGAGGGGAAGAGATTTAGATCTGGACCAGGCTGTGGGTAGATGTG
CAATAGAAATAGCTAATTTATTTCCCCAGGTGTGTGCTTTAGGCGTGGGCTGACCAGGCT
TCTTCCTACATCTTCTTCCCAGTAAGTTTCCCCTCTGGCTTGACAGCATGAGGTGTTGTG
CATTTGTTCAGCTCCCCCAGGCTGTTCTCCAGGCTTCACAGTCTGGTGCTTGGGAGAGTC
AGGCAGGGTTAAACTGCAGGAGCAGTTTGCCACCCCTGTCCAGATTATTGGCTGCTTTGC
CTCTACCAGTTGGCAGACAGCCGTTTGTTCTACATGGCTTTGATAATTGTTTGAGGGGAG
GAGATGGAAACAATGTGGAGTCTCCCTCTGATTGGTTTTGGGGAAATGTGGAGAAGAGTG
CCCTGCTTTGCAAACATCAACCTGGCAAAAATGCAACAAATGAATTTTCCACGCAGTTCT
TTCCATGGGCATAGGTAAGCTGTGCCTTCAGCTGTTGCAGATGAAATGTTCTGTTCACCC
TGCATTACATGTGTTTATTCATCCAGCAGTGTTGCTCAGCTCCTACCTCTGTGCCAGGGC
AGCATTTTCATATCCAAGATCAATTCCCTCTCTCAGCACAGCCTGGGGAGGGGGTCATTG
TTCTCCTCGTCCATCAGGGATCTCAGAGGCTCAGAGACTGCAAGCTGCTTGCCCAAGTCA
CACAGCTAGTGAAGACCAGAGCAGTTTCATCTGGTTGTGACTCTAAGCTCAGTGCTCTCT
CCACTACCCCACACCAGCCTTGGTGCCACCAAAAGTGCTCCCCAAAAGGAAGGAGAATGG
GATTTTTCTTGAGGCATGCACATCTGGAATTAAGGTCAAACTAATTCTCACATCCCTCTA
AAAGTAAACTACTGTTAGGAACAGCAGTGTTCTCACAGTGTGGGGCAGCCGTCCTTCTAA
TGAAGACAATGATATTGACACTGTCCCTCTTTGGCAGTTGCATTAGTAACTTTGAAAGGT
ATATGACTGAGCGTAGCATACAGGTTAACCTGCAGAAACAGTACTTAGGTAATTGTAGGG
CGAGGATTATAAATGAAATTTGCAAAATCACTTAGCAGCAACTGAAGACAATTATCAACC
ACGTGGAGAAAATCAAACCGAGCAGGGCTGTGTGAAACATGGTTGTAATATGCGACTGCG
AACACTGAACTCTACGCCACTCCACAAATGATGTTTTCAGGTGTCATGGACTGTTGCCAC
CATGTATTCATCCAGAGTTCTTAAAGTTTAAAGTTGCACATGATTGTATAAGCATGCTTT
CTTTGAGTTTTAAATTATGTATAAACATAAGTTGCATTTAGAAATCAAGCATAAATCACT
TCAACTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
```

도면84

```
MQRLGATLLCLLLAAAVPTAPAPAPTATSAPVKPGPALSYPQEEATLNEMFREVEELMED
TQHKLRSAVEEMEAEEAAAKASSEVNLANLPPSYHNETNTDTKVGNNTIHVHREIHKITN
NQTGQMVFSETVITSVGDEEGRRSHECIIDEDCGPSMYCQFASFQYTCQPCRGQRMLCTR
DSECCGDQLCVWGHCTKMATRGSNGTICDNQRDCQPGLCCAFQRGLLFPVCTPLPVEGEL
CHDPASRLLDLITWELEPDGALDRCPCASGLLCQPHSHSLVYVCKPTFVGSRDQDGEILL
PREVPDEYEVGSFMEEVRQELEDLERSLTEEMALGEPAAAAAALLGGEEI
```

도면85a

AAGGAGGCTGGGAGGAAAGAGGTAAGAAAGGTTAGAGAACCTACCTCACATCTCTCTGGGCT
CAGAAGGACTCTGAAGATAACAATAATTTCAGCCCATCCACTCTCCTTCCCTCCCAAACACA
CATGTGCATGTACACACACACATACACACACATACACCTTCCTCTCCTTCACTGAAGACTCA
CAGTCACTCACTCTGTGAGCAGGTCATAGAAAAGGACACTAAAGCCTTAAGGACAGGCCTGG
CCATTACCTCTGCAGCTCCTTTGGCTTGTTGAGTCAAAAAACATGGGAGGGGCCAGGCACGG
TGACTCACACCTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGACCGAGGTGAGCAGATCACTTGAGGTCAG
GAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGAGAAACCCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATT
AGCCAGGAGTGGTGGCAGGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGTGGCTGAGCCAGGAGAATC
GCTTGAATCCAGGAGGCGGAGGATGCAGTCAGCTGAGTGCACCGCTGCACTCCAGCCTGGGT
GACAGAATGAGACTCTGTCTCAAACAAACAAACACGGGAGGAGGGGTAGATACTGCTTCTCT
GCAACCTCCTTAACTCTGCATCCTCTTCTTCCAGGGCTGCCCCTGATGGGGCCTGGCAATGA
CTGAGCAGGCCCAGCCCCAGAGGACAAGGAAGAGAAGGCATATTGAGGAGGGCAAGAAGTGA
CGCCCGGTGTAGAATGACTGCCCTGGGAGGGTGGTTCCTTGGGCCCTGGCAGGGTTGCTGAC
CCTTACCCTGCAAAACACAAAGAGCAGGACTCCAGACTCTCCTTGTGAATGGTCCCCTGCCC
TGCAGCTCCACCATGAGGCTTCTCGTGGCCCCACTCTTGCTAGCTTGGGTGGCTGGTGCCAC
TGCCACTGTGCCCGTGGTACCCTGGCATGTTCCCTGCCCCCCTCAGTGTGCCTGCCAGATCC
GGCCCTGGTATACGCCCCGCTCGTCCTACCGCGAGGCTACCACTGTGGACTGCAATGACCTA
TTCCTGACGGCAGTCCCCCCGGCACTCCCCGCAGGCACACAGACCCTGCTCCTGCAGAGCAA
CAGCATTGTCCGTGTGGACCAGAGTGAGCTGGGCTACCTGGCCAATCTCACAGAGCTGGACC
TGTCCCAGAACAGCTTTTCGGATGCCCGAGACTGTGATTTCCATGCCCTGCCCCAGCTGCTG
AGCCTGCACCTAGAGGAGAACCAGCTGACCCGGCTGGAGGACCACAGCTTTGCAGGGCTGGC
CAGCCTACAGGAACTCTATCTCAACCACAACCAGCTCTACCGCATCGCCCCCAGGGCCTTTT
CTGGCCTCAGCAACTTGCTGCGGCTGCACCTCAACTCCAACCTCCTGAGGGCCATTGACAGC
CGCTGGTTTGAAATGCTGCCCAACTTGGAGATACTCATGATTGGCGGCAACAAGGTAGATGC
CATCCTGGACATGAACTTCCGGCCCCTGGCCAACCTGCGTAGCCTGGTGCTAGCAGGCATGA
ACCTGCGGGAGATCTCCGACTATGCCCTGGAGGGGCTGCAAAGCCTGGAGAGCCTCTCCTTC
TATGACAACCAGCTGGCCCGGGTGCCCAGGCGGGCACTGGAACAGGTGCCCGGGCTCAAGTT
CCTAGACCTCAACAAGAACCCGCTCCAGCGGGTAGGGCCGGGGGACTTTGCCAACATGCTGC
ACCTTAAGGAGCTGGGACTGAACAACATGGAGGAGCTGGTCTCCATCGACAAGTTTGCCCTG
GTGAACCTCCCCGAGCTGACCAAGCTGGACATCACCAATAACCCACGGCTGTCCTTCATCCA
CCCCCGCGCCTTCCACCACCTGCCCCAGATGGAGACCCTCATGCTCAACAACAACGCTCTCA
GTGCCTTGCACCAGCAGACGGTGGAGTCCCTGCCCAACCTGCAGGAGGTAGGTCTCCACGGC
AACCCCATCCGCTGTGACTGTGTCATCCGCTGGGCCAATGCCACGGGCACCCGTGTCCGCTT
CATCGAGCCGCAATCCACCCTGTGTGCGGAGCCTCCGGACCTCCAGCGCCTCCCGGTCCGTG
AGGTGCCCTTCCGGGAGATGACGGACCACTGTTTGCCCCTCATCTCCCCACGAAGCTTCCCC
CCAAGCCTCCAGGTAGCCAGTGGAGAGAGCATGGTGCTGCATTGCCGGGCACTGGCCGAACC
CGAACCCGAGATCTACTGGGTCACTCCAGCTGGGCTTCGACTGACACCTGCCCATGCAGGCA
GGAGGTACCGGGTGTACCCCGAGGGGACCCTGGAGCTGCGGAGGGTGACAGCAGAAGAGGCA
GGGCTATACACCTGTGTGGCCCAGAACCTGGTGGGGGCTGACACTAAGACGGTTAGTGTGGT
TGTGGGCCGTGCTCTCCTCCAGCCAGGCAGGGACGAAGGACAGGGGCTGGAGCTCCGGGTGC
AGGAGACCCACCCCTATCACATCCTGCTATCTTGGGTCACCCCACCCAACACAGTGTCCACC
AACCTCACCTGGTCCAGTGCCTCCTCCCTCCGGGGCCAGGGGGCCACAGCTCTGGCCCGCCT
GCCTCGGGGAACCCACAGCTACAACATTACCCGCCTCCTTCAGGCCACGGAGTACTGGGCCT
GCCTGCAAGTGGCCTTTGCTGATGCCCACACCCAGTTGGCTTGTGTATGGGCCAGGACCAAA
GAGGCCACTTCTTGCCACAGAGCCTTAGGGGATCGTCCTGGGCTCATTGCCATCCTGGCTCT
CGCTGTCCTTCTCCTGGCAGCTGGGCTAGCGGCCCACCTTGGCACAGGCCAACCCAGGAAGG
GTGTGGGTGGGAGGCGGCCTCTCCCTCCAGCCTGGGCTTTCTGGGGCTGGAGTGCCCCTTCT
GTCCGGGTTGTGTCTGCTCCCCTCGTCCTGCCCTGGAATCCAGGGAGGAAGCTGCCCAGATC
CTCAGAAGGGGAGACACTGTTGCCACCATTGTCTCAAAATTCTTGAAGCTCAGCCTGTTCTC
AGCAGTAGAGAAATCACTAGGACTACTTTTTACCAAAAGAGAAGCAGTCTGGGCCAGATGCC
CTGCCAGGAAAGGGACATGGACCCACGTGCTTGAGGCCTGGCAGCTGGGCCAAGACAGATGG
GGCTTTGTGGCCCTGGGGGTGCTTCTGCAGCCTTGAAAAAGTTGCCCTTACCTCCTAGGGTC
ACCTCTGCTGCCATTCTGAGGAACATCTCCAAGGAACAGGAGGGACTTTGGCTAGAGCCTCC

도면85b

TGCCTCCCCATCTTCTCTCTGCCCAGAGGCTCCTGGGCCTGGCTTGGCTGTCCCCTACCTGT
GTCCCCGGGCTGCACCCCTTCCTCTTCTCTTTCTCTGTACAGTCTCAGTTGCTTGCTCTTGT
GCCTCCTGGGCAAGGGCTGAAGGAGGCCACTCCATCTCACCTCGGGGGGCTGCCCTCAATGT
GGGAGTGACCCCAGCCAGATCTGAAGGACATTTGGGAGAGGGATGCCCAGGAACGCCTCATC
TCAGCAGCCTGGGCTCGGCATTCCGAAGCTGACTTTCTATAGGCAATTTTGTACCTTTGTGG
AGAAATGTGTCACCTCCCCCAACCCGATTCACTCTTTTCTCCTGTTTTGTAAAAAATAAAAA
TAAATAATAACAATAAAAAAA

도면86

MRLLVAPLLLAWVAGATATVPVVPWHVPCPPQCACQIRPWYTPRSSYREATTVDCNDLF
LTAVPPALPAGTQTLLLQSNSIVRVDQSELGYLANLTELDLSQNSFSDARDCDFHALPQ
LLSLHLEENQLTRLEDHSFAGLASLQELYLNHNQLYRIAPRAFSGLSNLLRLHLNSNLL
RAIDSRWFEMLPNLEILMIGGNKVDAILDMNFRPLANLRSLVLAGMNLREISDYALEGL
QSLESLSFYDNQLARVPRRALEQVPGLKFLDLNKNPLQRVGPGDFANMLHLKELGLNNM
EELVSIDKFALVNLPELTKLDITNNPRLSFIHPRAFHHLPQMETLMLNNNALSALHQQT
VESLPNLQEVGLHGNPIRCDCVIRWANATGTRVRFIEPQSTLCAEPPDLQRLPVREVPF
REMTDHCLPLISPRSFPPSLQVASGESMVLHCRALAEPEPEIYWVTPAGLRLTPAHAGR
RYRVYPEGTLELRRVTAEEAGLYTCVAQNLVGADTKTVSVVVGRALLQPGRDEGQGLEL
RVQETHPYHILLSWVTPPNTVSTNLTWSSASSLRGQGATALARLPRGTHSYNITRLLQA
TEYWACLQVAFADAHTQLACVWARTKEATSCHRALGDRPGLIAILALAVLLLAAGLAAH
LGTGQPRKGVGGRRPLPPAWAFWGWSAPSVRVVSAPLVLPWNPGRKLPRSSEGETLLPP
LSQNS

도면87a

GCAAGCCAAGGCGCTGTTTGAGAAGGTGAAGAAGTTCCGGACCCATGTGGAGGAGGGGGA
CATTGTGTACCGCCTCTAC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}>
ATGCGGCAGACCATCATCAAGGTGATCAAGTTCATCCTCATCATCTGCTACACCGTCTAC
TACGTGCACAACATCAAGTTCGACGTGGACTGCACCGTGGACATTGAGAGCCTGACGGGC
TACCGCACCTACCGCTGTGCCCACCCCCTGGCCACACTCTTCAAGATCCTGGCGTCCTTC
TACATCAGCCTAGTCATCTTCTACGGCCTCATCTGCATGTACACACTGTGGTGGATGCTA
CGGCGCTCCCTCAAGAAGTACTCGTTTGAGTCGATCCGTGAGGAGAGCAGCTACAGCGAC
ATCCCCGACGTCAAGAACGACTTCGCCTTCATGCTGCACCTCATTGACCAATACGACCCG
CTCTACTCCAAGCGCTTCGCCGTCTTCCTGTCGGAGGTGAGTGAGAACAAGCTGCGGCAG
CTGAACCTCAACAACGAGTGGACGCTGGACAAGCTCCGGCAGCGGCTCACCAAGAACGCG
CAGGACAAGCTGGAGCTGCACCTGTTCATGCTCAGTGGCATCCCTGACACTGTGTTTGAC
CTGGTGGAGCTGGAGGTCCTCAAGCTGGAGCTGATCCCCGACGTGACCATCCCGCCCAGC
ATTGCCCAGCTCACGGGCCTCAAGGAGCTGTGGCTCTACCACACAGCGGCCAAGATTGAA
GCGCCTGCGCTGGCCTTCCTGCGCGAGAACCTGCGGGCGCTGCACATCAAGTTCACCGAC
ATCAAGGAGATCCCGCTGTGGATCTATAGCCTGAAGACACTGGAGGAGCTGCACCTGACG
GGCAACCTGAGCGCGGAGAACAACCGCTACATCGTCATCGACGGGCTGCGGGAGCTCAAA
CGCCTCAAGGTGCTGCGGCTCAAGAGCAACCTAAGCAAGCTGCCACAGGTGGTCACAGAT
GTGGGCGTGCACCTGCAGAAGCTGTCCATCAACAATGAGGGCACCAAGCTCATCGTCCTC
AACAGCCTCAAGAAGATGGCGAACCTGACTGAGCTGGAGCTGATCCGCTGCGACCTGGAG
CGCATCCCCCACTCCATCTTCAGCCTCCACAACCTGCAGGAGATTGACCTCAAGGACAAC
AACCTCAAGACCATCGAGGAGATCATCAGCTTCCAGCACCTGCACCGCCTCACCTGCCTT
AAGCTGTGGTACAACCACATCGCCTACATCCCCATCCAGATCGGCAACCTCACCAACCTG
GAGCGCCTCTACCTGAACCGCAACAAGATCGAGAAGATCCCCCACCCAGCTCTTCTACTGC
CGCAAGCTGCGCTACCTGGACCTCAGCCACAACAACCTGACCTTCCTCCCTGCCGACATC
GGCCTCCTGCAGAACCTCCAGAACCTAGCCATCACGGCCAACCGGATCGAGACGCTCCCT
CCGGAGCTCTTCCAGTGCCGGAAGCTGCGGGCCCTGCACCTGGGCAACAACGTGCTGCAG
TCACTGCCCTCCAGGGTGGGCGAGCTGACCAACCTGACGCAGATCGAGCTGCGGGGCAAC
CGGCTGGAGTGCCTGCCTGTGGAGCTGGGCGAGTGCCCACTGCTCAAGCGCAGCGGCTTG
GTGGTGGAGGAGGACCTGTTCAACACACTGCCACCCGAGGTGAAGGAGCGGCTGTGGAGG
GCTGACAAGGAGCAGGCCTGAGCGAGGCCGGCCCAGCACAGCAAGCAGCAGGACCGCTGC
CCAGTCCTCAGGCCCGGAGGGGCAGGCCTAGCTTCTCCCAGAACTCCCGGACAGCCAGGA
CAGCCTCGCGGCTGGGCAGGAGCCTGGGGCCGCTTGTGAGTCAGGCCAGAGCGAGAGGAC
AGTATCTGTGGGGCTGGCCCCTTTTCTCCCTCTGAGACTCACGTCCCCCAGGGCAAGTGC
TTGTGGAGGAGAGCAAGTCTCAAGAGCGCAGTATTTGGATAATCAGGGTCTCCTCCCTGG
AGGCCAGCTCTGCCCCAGGGGCTGAGCTGCCACCAGAGGTCCTGGGACCCTCACTTTAGT
TCTTGGTATTTATTTTTCTCCATCTCCCACCTCCTTCATCCAGATAACTTATACATTCCC
AAGAAAGTTCAGCCCAGATGGAAGGTGTTCAGGGAAAGGTGGGCTGCCTTTTCCCCTTGT
CCTTATTTAGCGATGCCGCCGGGCATTTAACACCCACCTGGACTTCAGCAGAGTGGTCCG
GGGCGAACCAGCCATGGGACGGTCACCCAGCAGTGCCGGGCTGGGCTCTGCGGTGCGGTC
CACGGGAGAGCAGGCCTCCAGCTGGAAAGGCCAGGCCTGGAGCTTGCCTCTTCAGTTTTT
GTGGCAGTTTTAGTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTTAATCAAAAAACAATTTTTTTTAAAAA
AAAGCTTTGAAAATGGATGGTTTGGGTATTAAAAAGAAAAAAAAAACTTAAAAAAAAAAA
GACACTAACGGCCAGTGAGTTGGAGTCTCAGGGCAGGGTGGCAGTTTCCCTTGAGCAAAG
CAGCCAGACGTTGAACTGTGTTTCCTTTCCCTGGGCGCAGGGTGCAGGGTGTCTTCCGGA
TCTGGTGTGACCTTGGTCCAGGAGTTCTATTTGTTCCTGGGGAGGGAGGTTTTTTTGTTT
GTTTTTTGGGTTTTTTTGGTGTCTTGTTTTCTTTCTCCTCCATGTGTCTTGGCAGGCACT
CATTTCTGTGGCTGTCGGCCAGAGGGAATGTTCTGGAGCTGCCAAGGAGGGAGGAGACTC
GGGTTGGCTAATCCCCGGATGAACGGTGCTCCATTCGCACCTCCCCTCCTCGTGCCTGCC
CTGCCTCTCCACGCACAGTGTTAAGGAGCCAAGAGGAGCCACTTCGCCCAGACTTTGTTT
CCCCACCTCCTGCGGCATGGGTGTGTCCAGTGCCACCGCTGGCCTCCGCTGCTTCCATCA
GCCCTGTCGCCACCTGGTCCTTCATGAAGAGCAGACACTTAGAGGCTGGTCGGGAATGGG
GAGGTCGCCCCTGGGAGGGCAGGCGTTGGTTCCAAGCCGGTTCCCGTCCCTGGCGCCTGG

도면87b

AGTGCACACAGCCCAGTCGGCACCTGGTGGCTGGAAGCCAACCTGCTTTAGATCACTCGG
GTCCCCACCTTAGAAGGGTCCCCGCCTTAGATCAATCACGTGGACACTAAGGCACGTTTT
AGAGTCTCTTGTCTTAATGATTATGTCCATCCGTCTGTCCGTCCATTTGTGTTTTCTGCG
TCGTGTCATTGGATATAATCCTCAGAAATAATGCACACTAGCCTCTGACAACCATGAAGC
AAAAATCCGTTACATGTGGGTCTGAACTTGTAGACTCGGTCACAGTATCAAATAAAATCT
ATAACAGAAAAAAAAAAAAAAA

도면88

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA35673
><1의 1 서브유닛, 546 aa, 0 종결
><MW: 63742, pI: 8.62, NX(S/T): 6
MRQTIIKVIKFILIICYTVYYVHNIKFDVDCTVDIESLTGYRTYRCAHPLATLFKILASF
YISLVIFYGLICMYTLWWMLRRSLKKYSFESIREESSYSDIPDVKNDFAFMLHLIDQYDP
LYSKRFAVFLSEVSENKLRQLNLNNEWTLDKLRQRLTKNAQDKLELHLFMLSGIPDTVFD
LVELEVLKLELIPDVTIPPSIAQLTGLKELWLYHTAAKIEAPALAFLRENLRALHIKFTD
IKEIPLWIYSLKTLEELHLTGNLSAENNRYIVIDGLRELKRLKVLRLKSNLSKLPQVVTD
VGVHLQKLSINNEGTKLIVLNSLKKMANLTELELIRCDLERIPHSIFSLHNLQEIDLKDN
NLKTIEEIISFQHLHRLTCLKLWYNHIAYIPIQIGNLTNLERLYLNRNKIEKIPTQLFYC
RKLRYLDLSHNNLTFLPADIGLLQNLQNLAITANRIETLPPELFQCRKLRALHLGNNVLQ
SLPSRVGELTNLTQIELRGNRLECLPVELGECPLLKRSGLVVEEDLFNTLPPEVKERLWR
ADKEQA

도면89

GCCTGTTGCTGATGCTGCCGTGCGGTACTTGTC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGGAGCTGGCACTGCGGCGCTCTCCCGTCCCGCGGTGGTTGCTGCTGCTGCCGCTGCTG
CTGGGCCTGAACGCAGGAGCTGTCATTGACTGGCCCACAGAGGAGGGCAAGGAAGTATGG
GATTATGTGACGGTCCGCAAGGATGCCTACATGTTCTGGTGGCTCTATTATGCCACCAAC
TCCTGCAAGAACTTCTCAGAACTGCCCCTGGTCATGTGGCTTCAGGGCGGTCCAGGCGGT
TCTAGCACTGGATTTGGAAACTTTGAGGAAATTGGGCCCCTTGACAGTGATCTCAAACCA
CGGAAAACCACCTGGCTCCAGGCTGCCAGTCTCCTATTTGTGGATAATCCCGTGGGCACT
GGGTTCAGTTATGTGAATGGTAGTGGTGCCTATGCCAAGGACCTGGCTATGGTGGCTTCA
GACATGATGGTTCTCCTGAAGACCTTCTTCAGTTGCCACAAAGAATTCCAGACAGTTCCA
TTCTACATTTTCTCAGAGTCCTATGGAGGAAAAATGGCAGCTGGCATTGGTCTAGAGCTT
TATAAGGCCATTCAGCGAGGGACCATCAAGTGCAACTTTGCGGGGGTTGCCTTGGGTGAT
TCCTGGATCTCCCCTGTTGATTCGGTGCTCTCCTGGGGACCTTACCTGTACAGCATGTCT
CTTCTCGAAGACAAAGGTCTGGCAGAGGTGTCTAAGGTTGCAGAGCAAGTACTGAATGCC
GTAAATAAGGGGCTCTACAGAGAGGCCACAGAGCTGTGGGGGAAAGCAGAAATGATCATT
GAACAGAACACAGATGGGGTGAACTTCTATAACATCTTAACTAAAAGCACTCCCACGTCT
ACAATGGAGTCGAGTCTAGAATTCACACAGAGCCACCTAGTTTGTCTTTGTCAGCGCCAC
GTGAGACACCTACAACGAGATGCCTTAAGCCAGCTCATGAATGGCCCCATCAGAAAGAAG
CTCAAAATTATTCCTGAGGATCAATCCTGGGGAGGCCAGGCTACCAACGTCTTTGTGAAC
ATGGAGGAGGACTTCATGAAGCCAGTCATTAGCATTGTGGACGAGTTGCTGGAGGCAGGG
ATCAACGTGACGGTGTATAATGGACAGCTGGATCTCATCGTAGATACCATGGGTCAGGAG
GCCTGGGTGCGGAAACTGAAGTGGCCAGAACTGCCTAAATTCAGTCAGCTGAAGTGGAAG
GCCCTGTACAGTGACCCTAAATCTTTGGAAACATCTGCTTTTGTCAAGTCCTACAAGAAC
CTTGCTTTCTACTGGATTCTGAAAGCTGGTCATATGGTTCCTTCTGACCAAGGGGACATG
GCTCTGAAGATGATGAGACTGGTGACTCAGCAAGAATAGGATGGATGGGGCTGGAGATGA
GCTGGTTTGGCCTTGGGGCACAGAGCTGAGCTGAGGCCGCTGAAGCTGTAGGAAGCGCCA
TTCTTCCCTGTATCTAACTGGGGCTGTGATCAAGAAGGTTCTGACCAGCTTCTGCAGAGG
ATAAAATCATTGTCTCTGGAGGCAATTTGGAAATTATTTCTGCTTCTTAAAAAAACCTAA
GATTTTTTAAAAAATTGATTTGTTTTGATCAAAATAAAGGATGATAATAGATATTAA

도면90

><신호 펩티드>

MELALRRSPVPRWLLLLPLLLGLNA

><성숙 단백질 시작>

GAVIDWPTEEGKEVW

><펩티다제 40-말단에 대한 상동성>

DYVTVRKDAYMFWWLYYATNSCK

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NFSELPLVMWLQGGPGGSSTGFGNFEEIGPLDSDLKPRKTTWLQAASLLFVDNPVGT
GFSYV

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NGSGAYAKDLAMVASDMMVLLKTFFSCHKEFQTVPFYIFSESYGGKMAAGIGLELY
KAIQRGTIKCNFAGVALGDSWISPVDSVLSWGPYLYSMSLLEDKGLAEVSKVAEQVL
NAVNKGLYREATELWGKAEMIIEQNTDGVNFYNILTKSTPTSTMESSLEFTQSHLVCL
CQRHVRHLQRDALSQLMNGPIRKKLKIIPEDQSWGGQATNVFVNMEEDFMKPVISIV
DELLEAGI

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NVTVYNGQLDLIVDTMGQEAWVRKLKWPELPKFSQLKWKALYSDPKSLETSAFVKS
YKNLAFYWILKAGHMVPSDQGDMALKMMRLVTQQE

도면91

GGCCGCGGGAGAGGAGGCC

><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}

ATGGGCGCGCGCGGGGCGCTGCTGCTGGCGCTGCTGCTGGCTCGGGCTGGACTCAGGAAG
CCGGAGTCGCAGGAGGCGGCGCCGTTATCAGGACCATGCGGCCGACGGGTCATCACGTCG
CGCATCGTGGGTGGAGAGGACGCCGAACTCGGGCGTTGGCCGTGGCAGGGGAGCCTGCGC
CTGTGGGATTCCCACGTATGCGGAGTGAGCCTGCTCAGCCACCGCTGGGCACTCACGGCG
GCGCACTGCTTTGAAACCTATAGTGACCTTAGTGATCCCTCCGGGTGGATGGTCCAGTTT
GGCCAGCTGACTTCCATGCCATCCTTCTGGAGCCTGCAGGCCTACTACACCCGTTACTTC
GTATCGAATATCTATCTGAGCCCTCGCTACCTGGGGAATTCACCCTATGACATTGCCTTG
GTGAAGCTGTCTGCACCTGTCACCTACACTAAACACATCCAGCCCATCTGTCTCCAGGCC
TCCACATTTGAGTTTGAGAACCGGACAGACTGCTGGGTGACTGGCTGGGGGTACATCAAA
GAGGATGAGGCACTGCCATCTCCCCACACCCTCCAGGAAGTTCAGGTCGCCATCATAAAC
AACTCTATGTGCAACCACCTCTTCCTCAAGTACAGTTTCCGCAAGGACATCTTTGGAGAC
ATGGTTTGTGCTGGCAACGCCCAAGGCGGGAAGGATGCCTGCTTCGGTGACTCAGGTGGA
CCCTTGGCCTGTAACAAGAATGGACTGTGGTATCAGATTGGAGTCGTGAGCTGGGGAGTG
GGCTGTGGTCGGCCCAATCGGCCCGGTGTCTACACCAATATCAGCCACCACTTTGAGTGG
ATCCAGAAGCTGATGGCCCAGAGTGGCATGTCCCAGCCAGACCCCTCCTGGCCACTACTC
TTTTTCCCTCTTCTCTGGGCTCTCCCACTCCTGGGGCCGGTCTGAGCCTACCTGAGCCCA
TGCAGCCTGGGGCCACTGCCAAGTCAGGCCCTGGTTCTCTTCTGTCTTGTTTGGTAATAA
ACACATTCCAGTTGATGCCTTGCAGGGCATTCTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
A

도면92

><신호 펩티드>

MGARGALLLALLLARAGL

><성숙 단백질 시작>

RKPESQEAAPLSGPCGRRVITSRIVGGEDAELGRWPWQGSLRLWDSHVCGVSLLSHRWA

><세린 프로테아제, 트립신족, 히스티딘 활성 부위 'LTAAHC'>

LTAAHCFETYSDLSDPSGWMVQFGQLTSMPSFWSLQAYYTRYFVSNIYLSPRYLGNS

PYDIALVKLSAPVTYTKHIQPICLQASTFEFE

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NRTDCWVTGWGYIKEDEALPSPHTLQEVQVAII

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NNSMCNHLFLKYSFRKDIFGDMVCAGNAQGGKDACFGDSGGPLACNKNGLWYQIG

VVSWGVGCGRPNRPGVYT

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NISHHFEWIQKLMAQSGMSQPDPSWPLLFFPLLWALPLLGPV

도면93

CCCACGCGTCCGCGGACGCGTGGGAAGGGCAGA
<MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGGGACTCCAAGCCTGCCTCCTAGGGCTCTTTGCCCTCATCCTCTCTGGCAAATGCAGT
TACAGCCCGGAGCCCGACCAGCGGAGGACGCTGCCCCCAGGCTGGGTGTCCCTGGGCCGT
GCGGACCCTGAGGAAGAGCTGAGTCTCACCTTTGCCCTGAGACAGCAGAATGTGGAAAGA
CTCTCGGAGCTGGTGCAGGCTGTGTCGGATCCCAGCTCTCCTCAATACGGAAAATACCTG
ACCCTAGAGAATGTGGCTGATCTGGTGAGGCCATCCCCACTGACCCTCCACACGGTGCAA
AAATGGCTCTTGGCAGCCGGAGCCCAGAAGTGCCATTCTGTGATCACACAGGACTTTCTG
ACTTGCTGGCTGAGCATCCGACAAGCAGAGCTGCTGCTCCCTGGGGCTGAGTTTCATCAC
TATGTGGGAGGACCTACGGAAACCCATGTTGTAAGGTCCCCACATCCCTACCAGCTTCCA
CAGGCCTTGGCCCCCCATGTGGACTTTGTGGGGGGACTGCACCGTTTTCCCCCAACATCA
TCCCTGAGGCAACGTCCTGAGCCGCAGGTGACAGGGACTGTAGGCCTGCATCTGGGGGTA
ACCCCCTCTGTGATCCGTAAGCGATACAACTTGACCTCACAAGACGTGGGCTCTGGCACC
AGCAATAACAGCCAAGCCTGTGCCCAGTTCCTGGAGCAGTATTTCCATGACTCAGACCTG
GCTCAGTTCATGCGCCTCTTCGGTGGCAACTTTGCACATCAGGCATCAGTAGCCCGTGTG
GTTGGACAACAGGGCCGGGGCCGGGCCGGGATTGAGGCCAGTCTAGATGTGCAGTACCTG
ATGAGTGCTGGTGCCAACATCTCCACCTGGGTCTACAGTAGCCCTGGCCGGCATGAGGGA
CAGGAGCCCTTCCTGCAGTGGCTCATGCTGCTCAGTAATGAGTCAGCCCTGCCACATGTG
CATACTGTGAGCTATGGAGATGATGAGGACTCCCTCAGCAGCGCCTACATCCAGCGGGTC
AACACTGAGCTCATGAAGGCTGCCGCTCGGGGTCTCACCCTGCTCTTCGCCTCAGGTGAC
AGTGGGGCCGGGTGTTGGTCTGTCTCTGGAAGACACCAGTTCCGCCCTACCTTCCCTGCC
TCCAGCCCCTATGTCACCACAGTGGGAGGCACATCCTTCCAGGAACCTTTCCTCATCACA
AATGAAATTGTTGACTATATCAGTGGTGGTGGCTTCAGCAATGTGTTCCCACGGCCTTCA
TACCAGGAGGAAGCTGTAACGAAGTTCCTGAGCTCTAGCCCCCACCTGCCACCATCCAGT
TACTTCAATGCCAGTGGCCGTGCCTACCCAGATGTGGCTGCACTTTCTGATGGCTACTGG
GTGGTCAGCAACAGAGTGCCCATTCCATGGGTGTCCGGAACCTCGGCCTCTACTCCAGTG
TTTGGGGGGATCCTATCCTTGATCAATGAGCACAGGATCCTTAGTGGCCGCCCCCCTCTT
GGCTTTCTCAACCCAAGGCTCTACCAGCAGCATGGGGCAGGTCTCTTTGATGTAACCCGT
GGCTGCCATGAGTCCTGTCTGGATGAAGAGGTAGAGGGCCAGGGTTTCTGCTCTGGTCCT
GGCTGGGATCCTGTAACAGGCTGGGGAACACCAACTTCCCAGCTTTGCTGAAGACTCTAC
TCAACCCCTGACCCTTTCCTATCAGGAGAGATGGCTTGTCCCCTGCCCTGAAGCTGGCAG
TTCAGTCCCTTATTCTGCCCTGTTGGAAGCCCTGCTGAACCCTCAACTATTGACTGCTGC
AGACAGCTTATCTCCCTAACCCTGAAATGCTGTGAGCTTGACTTGACTCCCAACCCTACC
ATGCTCCATCATACTCAGGTCTCCCTACTCCTGCCTTAGATTCCTCAATAAGATGCTGTA
ACTAGCATTTTTTGAATGCCTCTCCCTCCGCATCTCATCTTTCTCTTTTCAATCAGGCTT
TTCCAAAGGGTTGTATACAGACTCTGTGCACTATTTCACTTGATATTCATTCCCCAATTC
ACTGCAAGGAGACCTCTACTGTCACCGTTTACTCTTTCCTACCCTGACATCCAGAAACAA
TGGCCTCCAGTGCATACTTCTCAATCTTTGCTTTATGGCCTTTCCATCATAGTTGCCCAC
TCCCTCTCCTTACTTAGCTTCCAGGTCTTAACTTCTCTGACTACTCTTGTCTTCCTCTCT
CATCAATTTCTGCTTCTTCATGGAATGCTGACCTTCATTGCTCCATTTGTAGATTTTTGC
TCTTCTCAGTTTACTCATTGTCCCCTGGAACAAATCACTGACATCTACAACCATTACCAT
CTCACTAAATAAGACTTTCTATCCAATAATGATTGATACCTCAAATGTAAAAAA

도면94

><신호 펩티드>

MGLQACLLGLFALILS

><성숙 단백질 시작>

GKCSYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQNVERLSELVQAVSDPSSP
QYGKYLTLENVADLVRPSPLTLHTVQKWLLAAGAQKCHSVITQDFLTCWLSIRQAEL
LLPGAEFHHYVGGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGLHRFPPTSSLRQRPEPQ
VTGTVGLHLGVTPSVIRKRY

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NLTSQDVGSGTS

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NNSQACAQFLEQYFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLDV
QYLMSAGA

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLS

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NESALPHVHTVSYGDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGAGCWSVS
GRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISGGGFSNVFPRPSYQEEAVTKF
LSSSPHLPPSSYF

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NASGRAYPDVAALSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPL
GFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWDPVTGWGTPTSQLC

도면95

GCCGCGCGCTCTCTCCCGGCGCCCACACCTGTCTGAGCGGCGCAGCGAGCCGCGGCCCGG
GCGGGCTGCTCGGCGCGGAACAGTGCTCGGC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}>
ATGGCAGGGATTCCAGGGCTCCTCTTCCTTCTCTTCTTTCTGCTCTGTGCTGTTGGGCAA
GTGAGCCCTTACAGTGCCCCCTGGAAACCCACTTGGCCTGCATACCGCCTCCCTGTCGTC
TTGCCCCAGTCTACCCTCAATTTAGCCAAGCCAGACTTTGGAGCCGAAGCCAAATTAGAA
GTATCTTCTTCATGTGGACCCCAGTGTCATAAGGGAACTCCACTGCCCACTTACGAAGAG
GCCAAGCAATATCTGTCTTATGAAACGCTCTATGCCAATGGCAGCCGCACAGAGACGCAG
GTGGGCATCTACATCCTCAGCAGTAGTGGAGATGGGGCCCAACACCGAGACTCAGGGTCT
TCAGGAAAGTCTCGAAGGAAGCGGCAGATTTATGGCTATGACAGCAGGTTCAGCATTTTT
GGGAAGGACTTCCTGCTCAACTACCCTTTCTCAACATCAGTGAAGTTATCCACGGGCTGC
ACCGGCACCCTGGTGGCAGAGAAGCATGTCCTCACAGCTGCCCACTGCATACACGATGGA
AAAACCTATGTGAAAGGAACCCAGAAGCTTCGAGTGGGCTTCCTAAAGCCCAAGTTTAAA
GATGGTGGTCGAGGGGCCAACGACTCCACTTCAGCCATGCCCGAGCAGATGAAATTTCAG
TGGATCCGGGTGAAACGCACCCATGTGCCCAAGGGTTGGATCAAGGGCAATGCCAATGAC
ATCGGCATGGATTATGATTATGCCCTCCTGGAACTCAAAAAGCCCCACAAGAGAAAATTT
ATGAAGATTGGGGTGAGCCCTCCTGCTAAGCAGCTGCCAGGGGGCAGAATTCACTTCTCT
GGTTATGACAATGACCGACCAGGCAATTTGGTGTATCGCTTCTGTGACGTCAAAGACGAG
ACCTATGACTTGCTCTACCAGCAATGCGATGCCCAGCCAGGGGCCAGCGGGTCTGGGGTC
TATGTGAGGATGTGGAAGAGACAGCAGCAGAAGTGGGAGCGAAAAATTATTGGCATTTTT
TCAGGGCACCAGTGGGTGGACATGAATGGTTCCCCACAGGATTTCAACGTGGCTGTCAGA
ATCACTCCTCTCAAATATGCCCAGATTTGCTATTGGATTAAAGGAAACTACCTGGATTGT
AGGGAGGGGTGACACAGTGTTCCCTCCTGGCAGCAATTAAGGGTCTTCATGTTCTTATTT
TAGGAGAGGCCAAATTGTTTTTTGTCATTGGCGTGCACACGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTAAGGTGTCTTATAATCTTTTACCTATTTCTTACAATTGCAAGATGACTGGCTTT
ACTATTTGAAAACTGGTTTGTGTATCATATCATATATCATTTAAGCAGTTTGAAGGCATA
CTTTTGCATAGAAATAAAAAAAAATACTGATTTGGGGCAATGAGGAATATTTGACAATTAA
GTTAATCTTCACGTTTTTGCAAACTTTGATTTTTATTTCATCTGAACTTGTTTCAAAGAT
TTATATTAAATATTTGGCATACAAGAGATATGAAAAAAAAAAAAAAA

도면96

><신호 펩티드>

MAGIPGLLFLLFFLLCAVG

><성숙 단백질 시작>

QVSPYSAPWKPTWPAYRLPVVLPQSTLNLAKPDFGAEAKLEVSSSCGPQCHKGTPLP
TYEEAKQYLSYETLYA

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NGSRTETQVGIYILSSSGDGAQHRDSGSSGKSRRKRQIYGYDSRFSIFGKDFLLNYPFS
TSVKLSTGCTGTLVAEKHV

><세린 프로테아제, 트립신족, 히스티딘 활성 부위 'LTAAHC'>

LTAAHCIHDGKTYVKGTQKLRVGFLKPKFKDGGRGA

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NDSTSAMPEQMKFQWIRVKRTHVPKGWIKGNANDIGMDYDYALLELKKPHKRKFM
KIGVSPPAKQLPGGRIHFSGYDNDRPGNLVYRFCDVKDETYDLLYQQCDAQPGASGS
GVYVRMWKRQQQKWERKIIGIFSGHQWVDMNGSPQDFNVAVRITPLKYAQICYWIK
GNYLDCREG

도면97

GCATCGCCCTGGGTCTCTCGAGCCTGCTGCCTGCTCCCCCGCCCCACCAGCC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGGTGGTTTCTGGAGCGCCCCCAGCCCTGGGTGGGGGCTGTCTCGGCACCTTCACCTCC
CTGCTGCTGCTGGCGTCGACAGCCATCCTCAATGCGGCCAGGATACCTGTTCCCCCAGCC
TGTGGGAAGCCCCAGCAGCTGAACCGGGTTGTGGGCGGCGAGGACAGCACTGACAGCGAG
TGGCCCTGGATCGTGAGCATCCAGAAGAATGGGACCCACCACTGCGCAGGTTCTCTGCTC
ACCAGCCGCTGGGTGATCACTGCTGCCCACTGTTTCAAGGACAACCTGAACAAACCATAC
CTGTTCTCTGTGCTGCTGGGGGCCTGGCAGCTGGGGAACCCTGGCTCTCGGTCCCAGAAG
GTGGGTGTTGCCTGGGTGGAGCCCCACCCTGTGTATTCCTGGAAGGAAGGTGCCTGTGCA
GACATTGCCCTGGTGCGTCTCGAGCGCTCCATACAGTTCTCAGAGCGGGTCCTGCCCATC
TGCCTACCTGATGCCTCTATCCACCTCCCTCCAAACACCCACTGCTGGATCTCAGGCTGG
GGGAGCATCCAAGATGGAGTTCCCTTGCCCCACCCTCAGACCCTGCAGAAGCTGAAGGTT
CCTATCATCGACTCGGAAGTCTGCAGCCATCTGTACTGGCGGGGAGCAGGACAGGGACCC
ATCACTGAGGACATGCTGTGTGCCGGCTACTTGGAGGGGGAGCGGGATGCTTGTCTGGGC
GACTCCGGGGGCCCCCTCATGTGCCAGGTGGACGGCGCCTGGCTGCTGGCCGGCATCATC
AGCTGGGGCGAGGGCTGTGCCGAGCGCAACAGGCCCGGGGTCTACATCAGCCTCTCTGCG
CACCGCTCCTGGGTGGAGAAGATCGTGCAAGGGGTGCAGCTCCGCGGGCGCGCTCAGGGG
GGTGGGGCCCTCAGGGCACCGAGCCAGGGCTCTGGGGCCGCCGCGCGCTCCTAGGGCGCA
GCGGGACGCGGGGCTCGGATCTGAAAGGCGGCCAGATCCACATCTGGATCTGGATCTGCG
GCGGCCTCGGGCGGTTTCCCCCGCCGTAAATAGGCTCATCTACCTCTACCTCTGGGGGCC
CGGACGGCTGCTGCGGAAAGGAAACCCCCTCCCCGACCCGCCCGACGGCCTCAGGCCCCC
CTCCAAGGCATCAGGCCCCGCCCAACGGCCTCATGTCCCCGCCCCCACGACTTCCGGCCC
CGCCCCCGGGCCCCAGCGCTTTTGTGTATATAAATGTTAATGATTTTTATAGGTATTTGT
AACCCTGCCCACATATCTTATTTATTCCTCCAATTTCAATAAATTATTTATTCTCCAAAA
AAAAAA

도면98

><신호 펩티드>
MVVSGAPPALGGGCLGTFTSLLLLASTAILNA
><성숙 펩티드의 시작 >
ARIPVPPACGKPQQLNRVVGGEDSTDSEWPWIVSIQK
><잠재적인 N-글리코실화 위치>
NGTHHCAGSLLTSRWV
><세린 프로테아제 활성 부위 ITAAHC>
ITAAHCFKDNLNKPYLFSVLLGAWQLGNPGSRSQKVGVAWVEPHPVYSWKEGACA
DIALVRLERSIQFSERVLPICLPDASIHLPPNTHCWISGWGSIQDGVPLPHPQTLQKLKV
PIIDSEVCSHLYWRGAGQGPITEDMLCAGYLEGERDACLGDSGGPLMCQVDGAWLL
AGIISWGEGCAERNRPGVYISLSAHRSWVEKIVQGVQLRGRAQGGGALRAPSQGSGA
AARS

도면99

GACGGCTGGCCACC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGCACGGCTCCTGCAGTTTCCTGATGCTTCTGCTGCCGCTACTGCTACTGCTGGTGGCC
ACCACAGGCCCCGTTGGAGCCCTCACAGATGAGGAGAAACGTTTGATGGTGGAGCTGCAC
AACCTCTACCGGGCCCAGGTATCCCCGACGGCCTCAGACATGCTGCACATGAGATGGGAC
GAGGAGCTGGCCGCCTTCGCCAAGGCCTACGCACGGCAGTGCGTGTGGGGCCACAACAAG
GAGCGCGGGCGCCGCGGCGAGAATCTGTTCGCCATCACAGACGAGGGCATGGACGTGCCG
CTGGCCATGGAGGAGTGGCACCACGAGCGTGAGCACTACAACCTCAGCGCCGCCACCTGC
AGCCCAGGCCAGATGTGCGGCCACTACACGCAGGTGGTATGGGCCAAGACAGAGAGGATC
GGCTGTGGTTCCCACTTCTGTGAGAAGCTCCAGGGTGTTGAGGAGACCAACATCGAATTA
CTGGTGTGCAACTATGAGCCTCCGGGGAACGTGAAGGGGAAACGGCCCTACCAGGAGGGG
ACTCCGTGCTCCCAATGTCCCTCTGGCTACCACTGCAAGAACTCCCTCTGTGAACCCATC
GGAAGCCCGGAAGATGCTCAGGATTTGCCTTACCTGGTAACTGAGGCCCCATCCTTCCGG
GCGACTGAAGCATCAGACTCTAGGAAAATGGGTACTCCTTCTTCCCTAGCAACGGGGATT
CCGGCTTTCTTGGTAACAGAGGTCTCAGGCTCCCTGGCAACCAAGGCTCTGCCTGCTGTG
GAAACCCAGGCCCCAACTTCCTTAGCAACGAAAGACCCGCCCTCCATGGCAACAGAGGCT
CCACCTTGCGTAACAACTGAGGTCCCTTCCATTTTGGCAGCTCACAGCCTGCCCTCCTTG
GATGAGGAGCCAGTTACCTTCCCCAAATCGACCCATGTTCCTATCCCAAAATCAGCAGAC
AAAGTGACAGACAAAACAAAAGTGCCCTCTAGGAGCCCAGAGAACTCTCTGGACCCCAAG
ATGTCCCTGACAGGGGCAAGGGAACTCCTACCCCATGCCCAGGAGGAGGCTGAGGCTGAG
GCTGAGTTGCCTCCTTCCAGTGAGGTCTTGGCCTCAGTTTTTCCAGCCCAGGACAAGCCA
GGTGAGCTGCAGGCCACACTGGACCACACGGGGCACACCTCCTCCAAGTCCCTGCCCAAT
TTCCCCAATACCTCTGCCACCGCTAATGCCACGGGTGGGCGTGCCCTGGCTCTGCAGTCG
TCCTTGCCAGGTGCAGAGGGCCCTGACAAGCCTAGCGTTGTGTCAGGGCTGAACTCGGGC
CCTGGTCATGTGTGGGGCCCTCTCCTGGGACTACTGCTCCTGCCTCCTCTGGTGTTGGCT
GGAATCTTCTGAATGGGATACCACTCAAAGGGTGAAGAGGTCAGCTGTCCTCCTGTCATC
TTCCCCACCCTGTCCCCAGCCCCTAAACAAGATACTTCTTGGTTAAGGCCCTCCGGAAGG
GAAAGGCTACGGGGCATGTGCCTCATCACACCATCCATCCTGGAGGCACAAGGCCTGGCT
GGCTGCGAGCTCAGGAGGCCGCCTGAGGACTGCACACCGGGCCCACACCTCTCCTGCCCC
TCCCTCCTGAGTCCTGGGGGTGGGAGGATTTGAGGGAGCTCACTGCCTACCTGGCCTGGG
GCTGTCTGCCCACACAGCATGTGCGCTCTCCCTGAGTGCCTGTGTAGCTGGGGATGGGGA
TTCCTAGGGGCAGATGAAGGACAAGCCCCACTGGAGTGGGGTTCTTTGAGTGGGGGAGGC
AGGGACGAGGGAAGGAAAGTAACTCCTGACTCTCCAATAAAAACCTGTCCAACCTGTGAA
A

도면100

><신호 펩티드>

MHGSCSFLMLLLPLLLLLVATT

><성숙 펩티드의 시작, 세포외 도메인>

GPVGALTDEEKRLMVELHNLYRAQVSPTASDMLHMRWDEELAAFAKAYARQCVW

GHNKERGRRGENLFAITDEGMDVPLAMEEWHHEREHY

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NLSAATCSPGQMC

><GHYTQVVWAKT 세포외 단백질 SCP/Tpx-1/Ag5/PR-1/Sc7 시그너쳐 1 - CRISP 시그너쳐>

GHYTQVVWAKTERIGCGSHFCEKLQGVEETNIEL

><LLVCNYEPPGNV 세포외 단백질 SCP/Tpx-1/Ag5/PR-1/Sc7 시그너쳐 2 -CRISP 시그너쳐>

LVCNYEPPGNVKGKRPYQEGTPCSQCPSGYHCKNSLCEPIGSPEDAQDLPYLVTEAPSFR

ATEASDSRKMGTPSSLATGIPAFLVTEVSGSLATKALPAVETQAPTSLATKDPPSMATEA

PPCVTTEVPSILAAHSLPSLDEEPVTFPKSTHVPIPKSADKVTDKTKVPSRSPENSLDPK

MSLTGARELLPHAQEEAEAEAELPPSSEVLASVFPAQDKPGELQATLDHTGHTSSKSLPN

FP

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NTSATA

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NATGGRALALQSSLPGAEGPDKPSVVSGLNS

><잠재적인 글리코실포스파티딜이노시톨 부착 위치>

GPGHVWGPLLGLLLLPPLVLAGIF

도면101a

GTAACTGAAGTCAGGCTTTTCATTTGGGAAGCCCCCTCAACAGAATTCGGTCATTCTCCA
AGTT
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGGTGGACGTACTTCTGTTGTTCTCCCTCTGCTTGCTTTTTTCACATTAGCAGACCGGAC
TTAAGTCACAACAGATTATCTTTCATCAAGGCAAGTTCCATGAGCCACCTTCAAAGCCTT
CGAGAAGTGAAACTGAACAACAATGAATTGGAGACCATTCCAAATCTGGGACCAGTCTCG
GCAAATATTACACTTCTCTCCTTGGCTGGAAACAGGATTGTTGAAATACTCCCTGAACAT
CTGAAAGAGTTTCAGTCCCTTGAAACTTTGGACCTTAGCAGCAACAATATTTCAGAGCTC
CAAACTGCATTTCCAGCCCTACAGCTCAAATATCTGTATCTCAACAGCAACCGAGTCACA
TCAATGGAACCTGGGTATTTTGACAATTTGGCCAACACACTCCTTGTGTTAAAGCTGAAC
AGGAACCGAATCTCAGCTATCCCACCCAAGATGTTTAAACTGCCCCAACTGCAACATCTC
GAATTGAACCGAAACAAGATTAAAAATGTAGATGGACTGACATTCCAAGGCCTTGGTGCT
CTGAAGTCTCTGAAAATGCAAAGAAATGGAGTAACGAAACTTATGGATGGAGCTTTTTGG
GGGCTGAGCAACATGGAAATTTTGCAGCTGGACCATAACAACCTAACAGAGATTACCAAA
GGCTGGCTTTACGGCTTGCTGATGCTGCAGGAACTTCATCTCAGCCAAAATGCCATCAAC
AGGATCAGCCCTGATGCCTGGGAGTTCTGCCAGAAGCTCAGTGAGCTGGACCTAACTTTC
AATCACTTATCAAGGTTAGATGATTCAAGCTTCCTTGGCCTAAGCTTACTAAATACACTG
CACATTGGGAACAACAGAGTCAGCTACATTGCTGATTGTGCCTTCCGGGGGCTTTCCAGT
TTAAAGACTTTGGATCTGAAGAACAATGAAATTTCCTGGACTATTGAAGACATGAATGGT
GCTTTCTCTGGGCTTGACAAACTGAGGCGACTGATACTCCAAGGAAATCGGATCCGTTCT
ATTACTAAAAAAGCCTTCACTGGTTTGGATGCATTGGAGCATCTAGACCTGAGTGACAAC
GCAATCATGTCTTTACAAGGCAATGCATTTTCACAAATGAAGAAACTGCAACAATTGCAT
TTAAATACATCAAGCCTTTTGTGCGATTGCCAGCTAAAATGGCTCCCACAGTGGGTGGCG
GAAAACAACTTTCAGAGCTTTGTAAATGCCAGTTGTGCCCATCCTCAGCTGCTAAAAGGA
AGAAGCATTTTTGCTGTTAGCCCAGATGGCTTTGTGTGTGATGATTTTCCCAAACCCCAG
ATCACGGTTCAGCCAGAAACACAGTCGGCAATAAAAGGTTCCAATTTGAGTTTCATCTGC
TCAGCTGCCAGCAGCAGTGATTCCCCAATGACTTTTGCTTGGAAAAAAGACAATGAACTA
CTGCATGATGCTGAAATGGAAAATTATGCACACCTCCGGGCCCAAGGTGGCGAGGTGATG
GAGTATACCACCATCCTTCGGCTGCGCGAGGTGGAATTTGCCAGTGAGGGGAAATATCAG
TGTGTCATCTCCAATCACTTTGGTTCATCCTACTCTGTCAAAGCCAAGCTTACAGTAAAT
ATGCTTCCCTCATTCACCAAGACCCCCATGGATCTCACCATCCGAGCTGGGGCCATGGCA
CGCTTGGAGTGTGCTGCTGTGGGGCACCCAGCCCCCCAGATAGCCTGGCAGAAGGATGGG
GGCACAGACTTCCCAGCTGCACGGGAGAGACGCATGCATGTGATGCCCGAGGATGACGTG
TTCTTTATCGTGGATGTGAAGATAGAGGACATTGGGGTATACAGCTGCACAGCTCAGAAC
AGTGCAGGAAGTATTTCAGCAAATGCAACTCTGACTGTCCTAGAAACACCATCATTTTTG
CGGCCACTGTTGGACCGAACTGTAACCAAGGGAGAAACAGCCGTCCTACAGTGCATTGCT
GGAGGAAGCCCTCCCCCTAAACTGAACTGGACCAAAGATGATAGCCCATTGGTGGTAACC
GAGAGGCACTTTTTTGCAGCAGGCAATCAGCTTCTGATTATTGTGGACTCAGATGTCAGT
GATGCTGGGAAATACACATGTGAGATGTCTAACACCCTTGGCACTGAGAGAGGAAACGTG
CGCCTCAGTGTGATCCCCACTCCAACCTGCGACTCCCCTCAGATGACAGCCCCATCGTTA
GACGATGACGGATGGGCCACTGTGGGTGTCGTGATCATAGCCGTGGTTTGCTGTGTGGTG
GGCACGTCACTCGTGTGGGTGGTCATCATATACCACACAAGGCGGAGGAATGAAGATTGC
AGCATTACCAACACAGATGAGACCAACTTGCCAGCAGATATTCCTAGTTATTTGTCATCT
CAGGGAACGTTAGCTGACAGGCAGGATGGGTACGTGTCTTCAGAAAGTGGAAGCCACCAC
CAGTTTGTCACATCTTCAGGTGCTGGATTTTTCTTACCACAACATGACAGTAGTGGGACC
TGCCATATTGACAATAGCAGTGAAGCTGATGTGGAAGCTGCCACAGATCTGTTCCTTTGT
CCGTTTTTGGGATCCACAGGCCCTATGTATTTGAAGGGAAATGTGTATGGCTCAGATCCT
TTTGAAACATATCATACAGGTTGCAGTCCTGACCCAAGAACAGTTTTAATGGACCACTAT
GAGCCCAGTTACATAAAGAAAAAGGAGTGCTACCCATGTTCTCATCCTTCAGAAGAATCC
TGCGAACGGAGCTTCAGTAATATATCGTGGCCTTCACATGTGAGGAAGCTACTTAACACT
AGTTACTCTCACAATGAAGGACCTGGAATGAAAAATCTGTGTCTAAACAAGTCCTCTTTA
GATTTTAGTGCAAATCCAGAGCCAGCGTCGGTTGCCTCGAGTAATTCTTTCATGGGTACC
TTTGGAAAAGCTCTCAGGAGACCTCACCTAGATGCCTATTCAAGCTTTGGACAGCCATCA

도면101b

GATTGTCAGCCAAGAGCCTTTTATTTGAAAGCTCATTCTTCCCCAGACTTGGACTCTGGG
TCAGAGGAAGATGGGAAAGAAAGGACAGATTTTCAGGAAGAAAATCACATTTGTACCTTT
AAACAGACTTTAGAAAACTACAGGACTCCAAATTTTCAGTCTTATGACTTGGACACATAG
ACTGAATGAGACCAAAGGAAAAGCTTAACATACTACCTCAAGTGAACTTTTATTTAAAAG
AGAGAGAATCTTATGTTTTTTAAATGGAGTTATGAATTTTAAAAGGATAAAAATGCTTTA
TTTATACAGATGAACCAAAATTACAAAAAGTTATGAAAATTTTTATACTGGGAATGATGC
TCATATAAGAATACCTTTTTAAACTATTTTTTAACTTTGTTTTATGCAAAAAAGTATCTT
ACGTAAATTAATGATATAAATCATGATTATTTTATGTATTTTTATAATGCCAGATTTCTT
TTTATGGAAAATGAGTTACTAAAGCATTTTAAATAATACCTGCCTTGTACCATTTTTTAA
ATAGAAGTTACTTCATTATATTTTGCACATTATATTTAATAAAATGTGTCAATTTGAA

도면102

MVDVLLLFSLCLLFHISRPDLSHNRLSFIKASSMSHLQSLREVKLNNNELETIPNLGPVS
ANITLLSLAGNRIVEILPEHLKEFQSLETLDLSSNNISELQTAFPALQLKYLYLNSNRVT
SMEPGYFDNLANTLLVLKLNRNRISAIPPKMFKLPQLQHLELNRNKIKNVDGLTFQGLGA
LKSLKMQRNGVTKLMDGAFWGLSNMEILQLDHNNLTEITKGWLYGLLMLQELHLSQNAIN
RISPDAWEFCQKLSELDLTFNHLSRLDDSSFLGLSLLNTLHIGNNRVSYIADCAFRGLSS
LKTLDLKNNEISWTIEDMNGAFSGLDKLRRLILQGNRIRSITKKAFTGLDALEHLDLSDN
AIMSLQGNAFSQMKKLQQLHLNTSSLLCDCQLKWLPQWVAENNFQSFVNASCAHPQLLKG
RSIFAVSPDGFVCDDFPKPQITVQPETQSAIKGSNLSFICSAASSSDSPMTFAWKKDNEL
LHDAEMENYAHLRAQGGEVMEYTTILRLREVEFASEGKYQCVISNHFGSSYSVKAKLTVN
MLPSFTKTPMDLTIRAGAMARLECAAVGHPAPQIAWQKDGGTDFPAARERRMHVMPEDDV
FFIVDVKIEDIGVYSCTAQNSAGSISANATLTVLETPSFLRPLLDRTVTKGETAVLQCIA
GGSPPPKLNWTKDDSPLVVTERHFFAAGNQLLIIVDSDVSDAGKYTCEMSNTLGTERGNV
RLSVIPTPTCDSPQMTAPSLDDDGWATVGVVIIAVVCCVVGTSLVWVVIIYHTRRRNEDC
SITNTDETNLPADIPSYLSSQGTLADRQDGYVSSESGSHHQFVTSSGAGFFLPQHDSSGT
CHIDNSSEADVEAATDLFLCPFLGSTGPMYLKGNVYGSDPFETYHTGCSPDPRTVLMDHY
EPSYIKKKECYPCSHPSEESCERSFSNISWPSHVRKLLNTSYSHNEGPGMKNLCLNKSSL
DFSANPEPASVASSNSFMGTFGKALRRPHLDAYSSFGQPSDCQPRAFYLKAHSSPDLDSG
SEEDGKERTDFQEENHICTFKQTLENYRTPNFQSYDLDT

도면103

GGGGAGAGGAATTGACCATGTAAAAGGAGACTTTTTTTTTTGGTGGTGGTGGCTGTTGGG
TGCCTTGCAAAAATGAAGGATGCAGGACGCAGCTTTCTCCTGGAACCGAACGCAATGGAT
AAACTGATTGTGCAAGAGAGAAGGAAGAACGAAGCTTTTTCTTGTGAGCCCTGGATCTTA
ACACAAATGTGTATATGTGCACACAGGGAGCATTCAAGAATGAAATAAACCAGAGTTAGA
CCCGCGGGGGTTGGTGTGTTCTGACATAAATAAATAATCTTAAAGCAGCTGTTCCCCTCC
CCACCCCCAAAAAAAAGGATGATTGGAAATGAAGAACCGAGGATTCACAAAGAAAAAAGT
ATGTTCATTTTTCTCTATAAAGGAGAAAGTGAGCCAAGGAGATATTTTTGGAATGAAAAG
TTTGGGGCTTTTTTAGTAAAGTAAAGAACTGGTGTGGTGGTGTTTTCCTTTCTTTTTGAA
TTTCCCACAAGAGGAGAGGAAATTAATAATACATCTGCAAAGAAATTTCAGAGAAGAAAA
GTTGACCGCGGCAGATTGAGGCATTGATTGGGGGAGAGAAACCAGCAGAGCACAGTTGGA
TTTGTGCCTATGTTGACTAAAATTGACGGATAATTGCAGTTGGATTTTTCTTCATCAACC
TCCTTTTTTTTAAATTTTTATTCCTTTTGGTATCAAGATCATGCGTTTTCTCTTGTTCTT
AACCACCTGGATTTCCATCTGGATGTTGCTGTGATCAGTCTGAAATACAACTGTTTGAAT
TCCAGAAGGACCAACACCAGATAAATTATGA
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGTTGAACAAGATGACCTTACATCCACAGCAGATAATGATAGGTCCTAGGTTTAACAGG
GCCCTATTTGACCCCCTGCTTGTGGTGCTGCTGGCTCTTCAACTTCTTGTGGTGGCTGGT
CTGGTGCGGGCTCAGACCTGCCCTTCTGTGTGCTCCTGCAGCAACCAGTTCAGCAAGGTG
ATTTGTGTTCGGAAAAACCTGCGTGAGGTTCCGGATGGCATCTCCACCAACACACGGCTG
CTGAACCTCCATGAGAACCAAATCCAGATCATCAAAGTGAACAGCTTCAAGCACTTGAGG
CACTTGGAAATCCTACAGTTGAGTAGGAACCATATCAGAACCATTGAAATTGGGGCTTTC
AATGGTCTGGCGAACCTCAACACTCTGGAACTCTTTGACAATCGTCTTACTACCATCCCG
AATGGAGCTTTTGTATACTTGTCTAAACTGAAGGAGCTCTGGTTGCGAAACAACCCCATT
GAAAGCATCCCTTCTTATGCTTTTAACAGAATTCCTTCTTTGCGCCGACTAGACTTAGGG
GAATTGAAAAGACTTTCATACATCTCAGAAGGTGCCTTTGAAGGTCTGTCCAACTTGAGG
TATTTGAACCTTGCCATGTGCAACCTTCGGGAAATCCCTAACCTCACACCGCTCATAAAA
CTAGATGAGCTGGATCTTTCTGGGAATCATTTATCTGCCATCAGGCCTGGCTCTTTCCAG
GGTTTGATGCACCTTCAAAAACTGTGGATGATACAGTCCCAGATTCAAGTGATTGAACGG
AATGCCTTTGACAACCTTCAGTCACTAGTGGAGATCAACCTGGCACACAATAATCTAACA
TTACTGCCTCATGACCTCTTCACTCCCTTGCATCATCTAGAGCGGATACATTTACATCAC
AACCCTTGGAACTGTAACTGTGACATACTGTGGCTCAGCTGGTGGATAAAAGACATGGCC
CCCTCGAACACAGCTTGTTGTGCCCGGTGTAACACTCCTCCCAATCTAAAGGGGAGGTAC
ATTGGAGAGCTCGACCAGAATTACTTCACATGCTATGCTCCGGTGATTGTGGAGCCCCCT
GCAGACCTCAATGTCACTGAAGGCATGGCAGCTGAGCTGAAATGTCGGGCCTCCACATCC
CTGACATCTGTATCTTGGATTACTCCAAATGGAACAGTCATGACACATGGGGCGTACAAA
GTGCGGATAGCTGTGCTCAGTGATGGTACGTTAAATTTCACAAATGTAACTGTGCAAGAT
ACAGGCATGTACACATGTATGGTGAGTAATTCCGTTGGGAATACTACTGCTTCAGCCACC
CTGAATGTTACTGCAGCAACCACTACTCCTTTCTCTTACTTTTCAACCGTCACAGTAGAG
ACTATGGAACCGTCTCAGGATGAGGCACGGACCACAGATAACAATGTGGGTCCCACTCCA
GTGGTCGACTGGGAGACCACCAATGTGACCACCTCTCTCACACCACAGAGCACAAGGTCG
ACAGAGAAAACCTTCACCATCCCAGTGACTGATATAAACAGTGGGATCCCAGGAATTGAT
GAGGTCATGAAGACTACCAAAATCATCATTGGGTGTTTTGTGGCCATCACACTCATGGCT
GCAGTGATGCTGGTCATTTTCTACAAGATGAGGAAGCAGCACCATCGGCAAAACCATCAC
GCCCCAACAAGGACTGTTGAAATTATTAATGTGGATGATGAGATTACGGGAGACACACCC
ATGGAAAGCCACCTGCCCATGCCTGCTATCGAGCATGAGCACCTAAATCACTATAACTCA
TACAAATCTCCCTTCAACCACACAACAACAGTTAACACAATAAATTCAATACACAGTTCA
GTGCATGAACCGTTATTGATCCGAATGAACTCTAAAGACAATGTACAAGAGACTCAAATC
TAAAACATTTACAGAGTTACAAAAAACAAACAATCAAAAAAAAAGACAGTTTATTAAAAA
TGACACAAATGACTGGGCTAAATCTACTGTTTCAAAAAAGTGTCTTTACAAAAAAACAAA
AAAGAAAAGAAATTTATTTATTAAAAATTCTATTGTGATCTAAAGCAGACAAAAA

도면104

><신호 펩티드>

MLNKMTLHPQQIMIGPRFNRALFDPLLVVLLALQLLVVAGLVRA

><성숙 펩티드의 시작, 세포외 도메인>

QTCPSVCSCSNQFSKVICVRKNLREVPDGISTNTRL

><루이신 풍부 반복 도메인 시작>

LNLHENQIQIIKVNSFKHLRHLEILQLSRNHIRTIEIGAFNGLANLNTLELFDNRLTTIPN

GAFVYLSKLKELWLRNNPIESIPSYAFNRIPSLRRLDLGELKRLSYISEGAFEGLSNLRY

LNLAMCNLREIPNLTPLIKLDELDLSGNHLSAIRPGSFQGLMHLQKLWMIQSQIQVIER

NAFDNLQSLVEINLAHNNLTLLPHDLFTPLHHLERIHLHHNPWNCNCDILWLSWWIK

DMAPSNTACCARCNTPPNLKGRYIGELDQNYFTCYAPVIVEPPADLNVTEGMAAELK

CRASTSLTSVSWITPNGTVMTHGAYKVRIAVLSDGTLNFTNVTVQDTGMYTCMVSN

SVGNTTASATLNVTAATTTPFSYFSTVTVETMEPSQDEARTTDNNVGPTPVVDWE

>< 루이신 풍부 반복 도메인 종결>

TTNVTTSLTPQSTRSTEKTFTIPVTDINSGIPGIDE

><막횡단 도메인 시작>

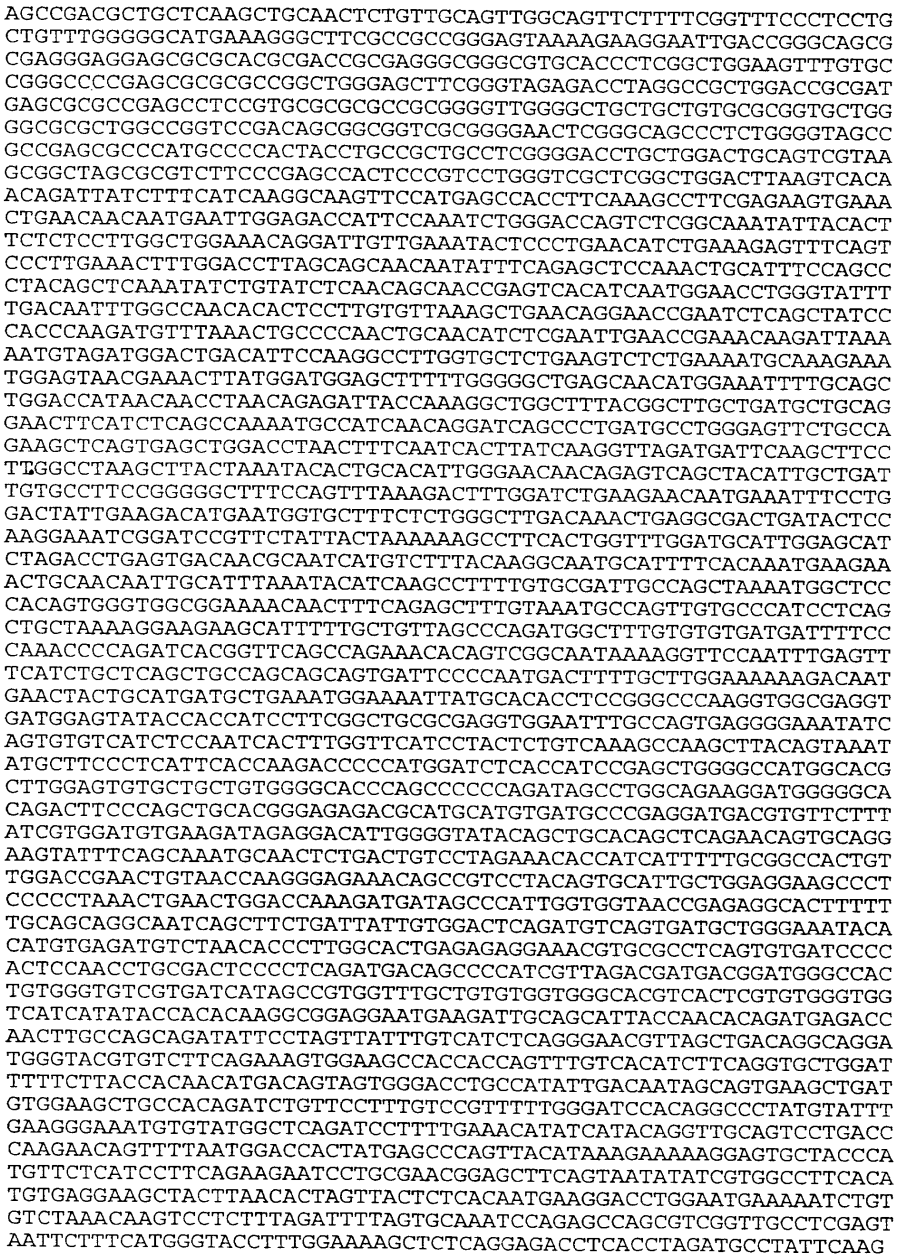
VMKTTKIIIGCFVAITLMAAVMLVI

><세포내 도메인 시작>

FYKMRKQHHRQNHHAPTRTVEIINVDDEITGDTPMESHLPMPAIEHEHLNHYNSYKS

PFNHTTTVNTINSIHSSVHEPLLIRMNSKDNVQETQI

도면105a



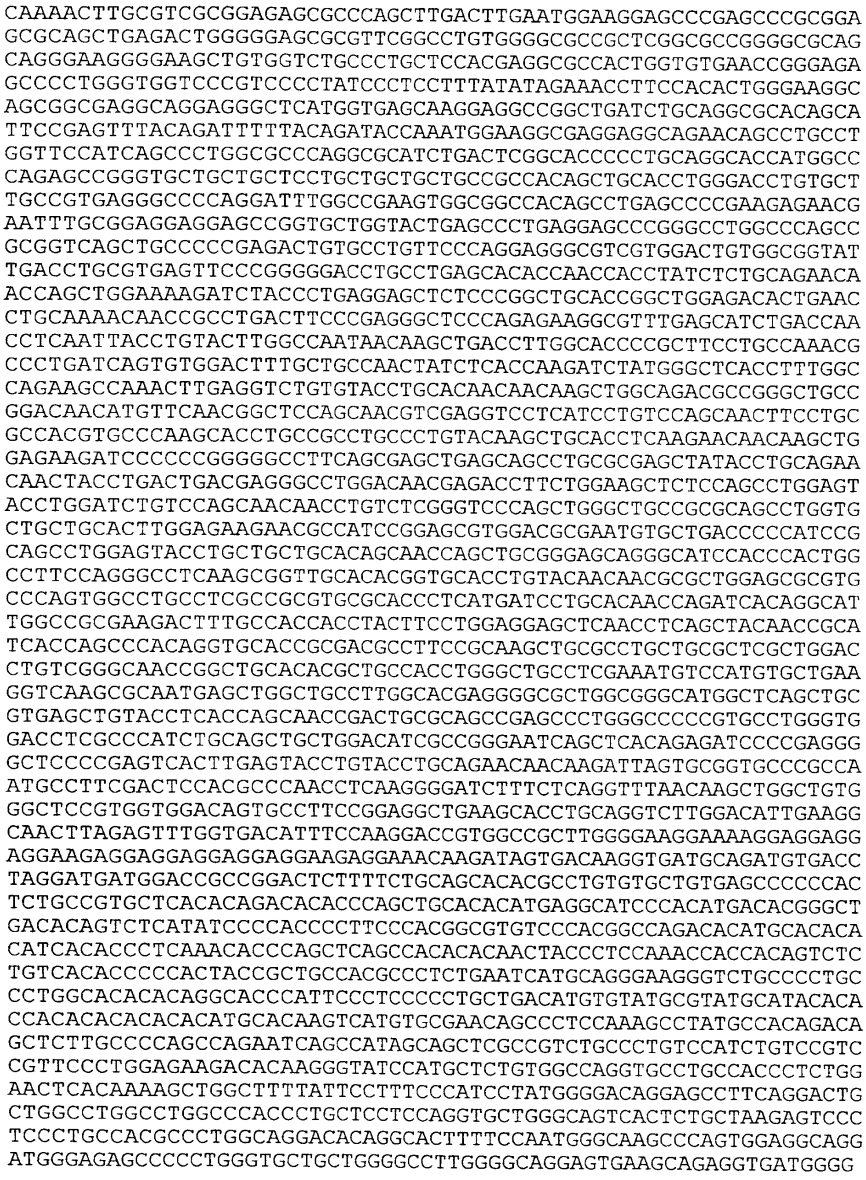
도면105b



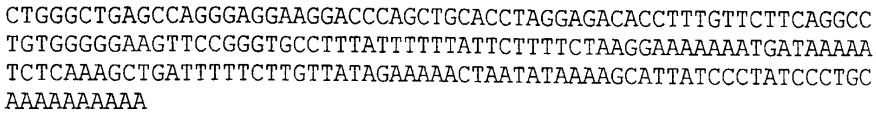
도면106

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA37140
><1의 1 서브유닛, 1119 aa, 1 종결
><MW: 123434, pI: 6.09, NX(S/T): 12
MSAPSLRARAAGLGLLLCAVLGRAGRSDSGGRGELGQPSGVAAERPCPTTCRCLGDLLDC
SRKRLARLPEPLPSWVARLDLSHNRLSFIKASSMSHLQSLREVKLNNNELETIPNLGPVS
ANITLLSLAGNRIVEILPEHLKEFQSLETLDLSSNNISELQTAFPALQLKYLYLNSNRVT
SMEPGYFDNLANTLLVLKLNRNRISAIPPKMFKLPQLQHLELNRNKIKNVDGLTFQGLGA
LKSLKMQRNGVTKLMDGAFWGLSNMEILQLDHNNLTEITKGWLYGLLMLQELHLSQNAIN
RISPDAWEFCQKLSELDLTFNHLSRLDDSSFLGLSLLNTLHIGNNRVSYIADCAFRGLSS
LKTLDLKNNEISWTIEDMNGAFSGLDKLRRLILQGNRIRSITKKAFTGLDALEHLDLSDN
AIMSLQGNAFSQMKKLQQLHLNTSSLLCDCQLKWLPQWVAENNFQSFVNASCAHPQLLKG
RSIFAVSPDGFVCDDFPKPQITVQPETQSAIKGSNLSFICSAASSSDSPMTFAWKKDNEL
LHDAEMENYAHLRAQGGEVMEYTTILRLREVEFASEGKYQCVISNHFGSSYSVKAKLTVN
MLPSFTKTPMDLTIRAGAMARLECAAVGHPAPQIAWQKDGGTDFPAARERRMHVMPEDDV
FFIVDVKIEDIGVYSCTAQNSAGSISANATLTVLETPSFLRPLLDRTVTKGETAVLQCIA
GGSPPPKLNWTKDDSPLVVTERHFFAAGNQLLIIVDSDVSDAGKYTCEMSNTLGTERGNV
RLSVIPTPTCDSPQMTAPSLDDDGWATVGVVIIAVVCCVVGTSLVWVVIIYHTRRRNEDC
SITNTDETNLPADIPSYLSSQGTLADRQDGYVSSESGSHHQFVTSSGAGFFLPQHDSSGT
CHIDNSSEADVEAATDLFLCPFLGSTGPMYLKGNVYGSDPFETYHTGCSPDPRTVLMDHY
EPSYIKKKECYPCSHPSEESCERSFSNISWPSHVRKLLNTSYSHNEGPGMKNLCLNKSSL
DFSANPEPASVASSNSFMGTFGKALRRPHLDAYSSFGQPSDCQPRAFYLKAHSSPDLDSG
SEEDGKERTDFQEENHICTFKQTLENYRTPNFQSYDLDT

도면107a



도면107b



도면108

Met Glu Gly Glu Glu Ala Glu Gln Pro Ala Trp Phe His Gln Pro Trp
Arg Pro Gly Ala Ser Asp Ser Ala Pro Pro Ala Gly Thr Met Ala Gln
Ser Arg Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Gln Leu His Leu
Gly Pro Val Leu Ala Val Arg Ala Pro Gly Phe Gly Arg Ser Gly Gly
His Ser Leu Ser Pro Glu Glu Asn Glu Phe Ala Glu Glu Glu Pro Val
Leu Val Leu Ser Pro Glu Glu Pro Gly Pro Gly Pro Ala Ala Val Ser
Cys Pro Arg Asp Cys Ala Cys Ser Gln Glu Gly Val Val Asp Cys Gly
Gly Ile Asp Leu Arg Glu Phe Pro Gly Asp Leu Pro Glu His Thr Asn
His Leu Ser Leu Gln Asn Asn Gln Leu Glu Lys Ile Tyr Pro Glu Glu
Leu Ser Arg Leu His Arg Leu Glu Thr Leu Asn Leu Gln Asn Asn Arg
Leu Thr Ser Arg Gly Leu Pro Glu Lys Ala Phe Glu His Leu Thr Asn
Leu Asn Tyr Leu Tyr Leu Ala Asn Asn Lys Leu Thr Leu Ala Pro Arg
Phe Leu Pro Asn Ala Leu Ile Ser Val Asp Phe Ala Ala Asn Tyr Leu
Thr Lys Ile Tyr Gly Leu Thr Phe Gly Gln Lys Pro Asn Leu Arg Ser
Val Tyr Leu His Asn Asn Lys Leu Ala Asp Ala Gly Leu Pro Asp Asn
Met Phe Asn Gly Ser Ser Asn Val Glu Val Leu Ile Leu Ser Ser Asn
Phe Leu Arg His Val Pro Lys His Leu Pro Pro Ala Leu Tyr Lys Leu
His Leu Lys Asn Asn Lys Leu Glu Lys Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Gln Asn Asn Tyr Leu Thr
Asp Glu Gly Leu Asp Asn Glu Thr Phe Trp Lys Leu Ser Ser Leu Glu
Tyr Leu Asp Leu Ser Ser Asn Asn Leu Ser Arg Val Pro Ala Gly Leu
Pro Arg Ser Leu Val Leu Leu His Leu Glu Lys Asn Ala Ile Arg Ser
Val Asp Ala Asn Val Leu Thr Pro Ile Arg Ser Leu Glu Tyr Leu Leu
Leu His Ser Asn Gln Leu Arg Glu Gln Gly Ile His Pro Leu Ala Phe
Gln Gly Leu Lys Arg Leu His Thr Val His Leu Tyr Asn Asn Ala Leu
Glu Arg Val Pro Ser Gly Leu Pro Arg Arg Val Arg Thr Leu Met Ile
Leu His Asn Gln Ile Thr Gly Ile Gly Arg Glu Asp Phe Ala Thr Thr
Tyr Phe Leu Glu Glu Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ser Pro
Gln Val His Arg Asp Ala Phe Arg Lys Leu Arg Leu Leu Arg Ser Leu
Asp Leu Ser Gly Asn Arg Leu His Thr Leu Pro Pro Gly Leu Pro Arg
Asn Val His Val Leu Lys Val Lys Arg Asn Glu Leu Ala Ala Leu Ala
Arg Gly Ala Leu Ala Gly Met Ala Gln Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Thr
Ser Asn Arg Leu Arg Ser Arg Ala Leu Gly Pro Arg Ala Trp Val Asp
Leu Ala His Leu Gln Leu Leu Asp Ile Ala Gly Asn Gln Leu Thr Glu
Ile Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr Leu Gln Asn
Asn Lys Ile Ser Ala Val Pro Ala Asn Ala Phe Asp Ser Thr Pro Asn
Leu Lys Gly Ile Phe Leu Arg Phe Asn Lys Leu Ala Val Gly Ser Val
Val Asp Ser Ala Phe Arg Arg Leu Lys His Leu Gln Val Leu Asp Ile
Glu Gly Asn Leu Glu Phe Gly Asp Ile Ser Lys Asp Arg Gly Arg Leu
Gly Lys Glu Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
Thr Arg

도면109

GGGAGGGGGCTCCGGGCGCCGCGCAGCAGACCTGCTCCGGCCGCGCGCCTCGCCGCTGTC
CTCCGGGAGCGGCAGCAGTAGCCCGGGCGGCGAGGGCTGGGGGTTCCTCGAGACTCTCAG
AGGGGCGCCTCCCATCGGCGCCCACCACCCCAACCTGTTCCTCGCGCGCCACTGCGCTGC
GCCCCAGGACCCGCTGCCCAACATGGATTTTCTCCTGGCGCTGGTGCTGGTATCCTCGCT
CTACCTGCAGGCGGCCGCCGAGTTCGACGGGAGGTGGCCCAGGCAAATAGTGTCATCGAT
TGGCCTATGTCGTTATGGTGGGAGGATTGACTGCTGCTGGGGCTGGGCTCGCCAGTCTTG
GGGACAGTGTCAGCCTGTGTGCCAACCACGATGCAAACATGGTGAATGTATCGGGCCAAA
CAAGTGCAAGTGTCATCCTGGTTATGCTGGAAAAACCTGTAATCAAGATCTAAATGAGTG
TGGCCTGAAGCCCCGGCCCTGTAAGCACAGGTGCATGAACACTTACGGCAGCTACAAGTG
CTACTGTCTCAACGGATATATGCTCATGCCGGATGGTTCCTGCTCAAGTGCCCTGACCTG
CTCCATGGCAAACTGTCAGTATGGCTGTGATGTTGTTAAAGGACAAATACGGTGCCAGTG
CCCATCCCCTGGCCTGCACCTGGCTCCTGATGGGAGGACCTGTGTAGATGTTGATGAATG
TGCTACAGGAAGAGCCTCCTGCCCTAGATTTAGGCAATGTGTCAACACTTTTGGGAGCTA
CATCTGCAAGTGTCATAAAGGCTTCGATCTCATGTATATTGGAGGCAAATATCAATGTCA
TGACATAGACGAATGCTCACTTGGTCAGTATCAGTGCAGCAGCTTTGCTCGATGTTATAA
CGTACGTGGGTCCTACAAGTGCAAATGTAAAGAAGGATACCAGGGTGATGGACTGACTTG
TGTGTATATCCCAAAAGTTATGATTGAACCTTCAGGTCCAATTCATGTACCAAAGGGAAA
TGGTACCATTTTAAAGGGTGACACAGGAAATAATAATTGGATTCCTGATGTTGGAAGTAC
TTGGTGGCCTCCGAAGACACCATATATTCCTCCTATCATTACCAACAGGCCTACTTCTAA
GCCAACAACAAGACCTACACCAAAGCCAACACCAATTCCTACTCCACCACCACCACCACC
CCTGCCAACAGAGCTCAGAACACCTCTACCACCTACAACCCCAGAAAGGCCAACCACCGG
ACTGACAACTATAGCACCAGCTGCCAGTACACCTCCAGGAGGGATTACAGTTGACAACAG
GGTACAGACAGACCCTCAGAAACCCAGAGGAGATGTGTTCAGTGTTCTGGTACACAGTTG
TAATTTTGACCATGGACTTTGTGGATGGATCAGGGAGAAAGACAATGACTTGCACTGGGA
ACCAATCAGGGACCCAGCAGGTGGACAATATCTGACAGTGTCGGCAGCCAAAGCCCCAGG
GGGAAAAGCTGCACGCTTGGTGCTACCTCTCGGCCGCCTCATGCATTCAGGGGACCTGTG
CCTGTCATTCAGGCACAAGGTGACGGGGCTGCACTCTGGCACACTCCAGGTGTTTGTGAG
AAAACACGGTGCCCACGGAGCAGCCCTGTGGGGAAGAAATGGTGGCCATGGCTGGAGGCA
AACACAGATCACCTTGCGAGGGGCTGACATCAAGAGCGAATCACAAAGATGATTAAAGGG
TTGGAAAAAAAAGATCTATGATGGAAAATTAAAGGAACTGGGATTATTGAGCCTGGAGAAG
AGAAGACTGAGGGGCAAACCATTGATGGTTTTCAAGTATATGAAGGGTTGGCACAGAGAG
GGTGGCGACCAGCTGTTCTCCATATGCACTAAGAATAGAACAAGAGGAAACTGGCTTAGA
CTAGAGTATAAGGGAGCATTTCTTGGCAGGGGCCATTGTTAGAATACTTCATAAAAAAAG
AAGTGTGAAAATCTCAGTATCTCTCTCTCTTTCTAAAAAATTAGATAAAAATTTGTCTAT
TTAAGATGGTTAAAGATGTTCTTACCCAAGGAAAAGTAACAAATTATAGAATTTCCCAAA
AGATGTTTTGATCCTACTAGTAGTATGCAGTGAAAATCTTTAGAACTAAATAATTTGGAC
AAGGCTTAATTTAGGCATTTCCCTCTTGACCTCCTAATGGAGAGGGATTGAAAGGGGAAG
AGCCCACCAAATGCTGAGCTCACTGAAATATCTCTCCCTTATGGCAATCCTAGCAGTATT
AAAGAAAAAAGGAAACTATTTATTCCAAATGAGAGTATGATGGACAGATATTTTAGTATC
TCAGTAATGTCCTAGTGTGGCGGTGGTTTTCAATGTTTCTTCATGGTAAAGGTATAAGCC
TTTCATTTGTTCAATGGATGATGTTTCAGATTTTTTTTTTTTTAAGAGATCCTTCAAGGA
ACACAGTTCAGAGAGATTTTCATCGGGTGCATTCTCTCTGCTTCGTGTGTGACAAGTTAT
CTTGGCTGCTGAGAAAGAGTGCCCTGCCCCACACCGGCAGACCTTTCCTTCACCTCATCA
GTATGATTCAGTTTCTCTTATCAATTGGACTCTCCCAGGTTCCACAGAACAGTAATATTT
TTTGAACAATAGGTACAATAGAAGGTCTTCTGTCATTTAACCTGGTAAAGGCAGGGCTGG
AGGGGGAAAATAAATCATTAAGCCTTTGAGTAACGGCAGAATATATGGCTGTAGATCCAT
TTTTAATGGTTCATTTCCTTTATGGTCATATAACTGCACAGCTGAAGATGAAAGGGGAAA
ATAAATGAAAATTTTACTTTTCGATGCCAATGATACATTGCACTAAACTGATGGAAGAAG
TTATCCAAAGTACTGTATAACATCTTGTTTATTATTTAATGTTTTCTAAAATAAAAAATG
TTAGTGGTTTTCCAAATGGCCTAATAAAAACAATTATTTGTAAATAAAAACACTGTTAGT
AAT

도면110

><신호 펩티드>

MDFLLALVLVSSLYLQA

><성숙 단백질 시작>

AAEFDGRWPRQIVSSIGLCRYGGRIDCCWGWARQSWGQCQPV

><EGF-유사 반복부, 60-253>

CQPRCKHGECIGPNKCKCHPGYAGKTCNQDLNECGLKPRPCKHRCMNTYGSYKCYCLNGYML

MPDGSCSSALTCSMANCQYGCDVVKGQIRCQCPSPGLHLAPDGRTCVDVDECATGRASCPRF

RQCVNTFGSYICKCHKGFDLMYIGGKYQCHDIDECSLGQYQCSSFARCYNVRGSYKCKCKEG

YQGDGLTCVYIPKVMIEPSGPIHVPKG

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NGTILKGDTGNNNWIPDVGSTWWPPKTPYIPPIITNRPTSKPTTRPTPKPTPIPTPPPPPPL

PTELRTPLPPTTPERPTTGLTTIAPAASTPPGGITVDNRVQTDPQKPRGDVFSVLVHSCNFD

HGLCGWIREKDNDLHWEPIRDPAGGQYLTVSAAKAPGGKAARLVLPLGRLMHSGDLCLSFRH

KVTGLHSGTLQVFVRKHGAHGAALWGRNGGHGWRQTQITLRGADIKSESQR

도면111

CTTCTTTGAAAAGGATTATCACCTGATCAGGTTCTCTCTGCATTTGCCCCTTTAGATTGTGA
AATGTGGCTCAAGGTCTTCACAACTTTCCTTTCCTTTGCAACAGGTGCTTGCTCGGGGCTGA
AGGTGACAGTGCCATCACACACTGTCCATGGCGTCAGAGGTCAGGCCCTCTACCTACCCGTC
CACTATGGCTTCCACACTCCAGCATCAGACATCCAGATCATATGGCTATTTGAGAGACCCCA
CACAATGCCCAAATACTTACTGGGCTCTGTGAATAAGTCTGTGGTTCCTGACTTGGAATACC
AACACAAGTTCACCATGATGCCACCCAATGCATCTCTGCTTATCAACCCACTGCAGTTCCCT
GATGAAGGCAATTACATCGTGAAGGTCAACATTCAGGGAAATGGAACTCTATCTGCCAGTCA
GAAGATACAAGTCACGGTTGATGATCCTGTCACAAAGCCAGTGGTGCAGATTCATCCTCCCT
CTGGGGCTGTGGAGTATGTGGGGAACATGACCCTGACATGCCATGTGGAAGGGGGCACTCGG
CTAGCTTACCAATGGCTAAAAAATGGGAGACCTGTCCACACCAGCTCCACCTACTCCTTTTC
TCCCCAAAACAATACCCTTCATATTGCTCCAGTAACCAAGGAAGACATTGGGAATTACAGCT
GCCTGGTGAGGAACCCTGTCAGTGAAATGGAAAGTGATATCATTATGCCCATCATATATTAT
GGACCTTATGGACTTCAAGTGAATTCTGATAAAGGGCTAAAAGTAGGGGAAGTGTTTACTGT
TGACCTTGGAGAGGCCATCCTATTTGATTGTTCTGCTGATTCTCATCCCCCCAACACCTACT
CCTGGATTAGGAGGACTGACAATACTACATATATCATTAAGCATGGGCCTCGCTTAGAAGTT
GCATCTGAGAAAGTAGCCCAGAAGACAATGGACTATGTGTGCTGTGCTTACAACAACATAAC
CGGCAGGCAAGATGAAACTCATTTCACAGTTATCATCACTTCCGTAGGACTGGAGAAGCTTG
CACAGAAAGGAAAATCATTGTCACCTTTAGCAAGTATAACTGGAATATCACTATTTTTGATT
ATATCCATGTGTCTTCTCTTCCTATGGAAAAAATATCAACCCTACAAAGTTATAAAACAGAA
ACTAGAAGGCAGGCCAGAAACAGAATACAGGAAAGCTCAAACATTTTCAGGCCATGAAGATG
CTCTGGATGACTTCGGAATATATGAATTTGTTGCTTTTCCAGATGTTTCTGGTGTTTCCAGG
ATTCCAAGCAGGTCTGTTCCAGCCTCTGATTGTGTATCGGGGCAAGATTTGCACAGTACAGT
GTATGAAGTTATTCAGCACATCCCTGCCCAGCAGCAAGACCATCCAGAGTGAACTTTCATGG
GCTAAACAGTACATTCGAGTGAAATTCTGAAGAAACATTTTAAGGAAAAACAGTGGAAAAGT
ATATTAATCTGGAATCAGTGAAGAAACCAGGACCAACACCTCTTACTCATTATTCCTTTACA
TGCAGAATAGAGGCATTTATGCAAATTGAACTGCAGGTTTTTCAGCATATACACAATGTCTT
GTGCAACAGAAAAACATGTTGGGGAAATATTCCTCAGTGGAGAGTCGTTCTCATGCTGACGG
GGAGAACGAAAGTGACAGGGGTTTCCTCATAAGTTTTGTATGAAATATCTCTACAAACCTCA
ATTAGTTCTACTCTACACTTTCACTATCATCAACACTGAGACTATCCTGTCTCACCTACAAA
TGTGGAAACTTTACATTGTTCGATTTTTCAGCAGACTTTGTTTTATTAAATTTTTATTAGTG
TTAAGAATGCTAAATTTATGTTTCAATTTTATTTCCAAATTTCTATCTTGTTATTTGTACAA
CAAAGTAATAAGGATGGTTGTCACAAAAACAAAACTATGCCTTCTCTTTTTTTTCAATCACC
AGTAGTATTTTTTGAGAAGACTTGTGAACACTTAAGGAAATGACTATTAAAGTCTTATTTTTA
TTTTTTTCAAGGAAAGATGGATTCAAATAAATTATTCTGTTTTTGCTTTTAAAAAAAAAAAAA

도면112

Met Trp Leu Lys Val Phe Thr Thr Phe Leu Ser Phe Ala Thr Gly Ala
Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
Lys Val Gly Glu Val Phe Thr Val Asp Leu Gly Glu Ala Ile Leu Phe
Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
Gln Thr Phe Ser Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr
Glu Phe Val Ala Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Ile Pro Ser
Arg Ser Val Pro Ala Ser Asp Cys Val Ser Gly Gln Asp Leu His Ser
Thr Val Tyr Glu Val Ile Gln His Ile Pro Ala Gln Gln Gln Asp His
Pro Glu

도면113

GCAAGCGGCGAA
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGGCGCCCTCCGGGAGTCTTGCAGTTCCCCTGGCAGTCCTGGTGCTGTTGCTTTGGGGT
GCTCCCTGGACGCACGGGCGGCGGAGCAACGTTCGCGTCATCACGGACGAGAACTGGAGA
GAACTGCTGGAAGGAGACTGGATGATAGAATTTTATGCCCCGTGGTGCCCTGCTTGTCAA
AATCTTCAACCGGAATGGGAAAGTTTTGCTGAATGGGGAGAAGATCTTGAGGTTAATATT
GCGAAAGTAGATGTCACAGAGCAGCCAGGACTGAGTGGACGGTTTATCATAACTGCTCTT
CCTACTATTTATCATTGTAAAGATGGTGAATTTAGGCGCTATCAGGGTCCAAGGACTAAG
AAGGACTTCATAAACTTTATAAGTGATAAAGAGTGGAAGAGTATTGAGCCCGTTTCATCA
TGGTTTGGTCCAGGTTCTGTTCTGATGAGTAGTATGTCAGCACTCTTTCAGCTATCTATG
TGGATCAGGACGTGCCATAACTACTTTATTGAAGACCTTGGATTGCCAGTGTGGGGATCA
TATACTGTTTTTGCTTTAGCAACTCTGTTTTCCGGACTGTTATTAGGACTCTGTATGATA
TTTGTGGCAGATTGCCTTTGTCCTTCAAAAAGGCGCAGACCACAGCCATACCCATACCCT
TCAAAAAAATTATTATCAGAATCTGCACAACCTTTGAAAAAAGTGGAGGAGGAACAAGAG
GCGGATGAAGAAGATGTTTCAGAAGAAGAAGCTGAAAGTAAAGAAGGAACAAACAAAGAC
TTTCCACAGAATGCCATAAGACAACGCTCTCTGGGTCCATCATTGGCCACAGATAAATCC
TAGTTAAATTTTATAGTTATCTTAATATTATGATTTTGATAAAAACAGAAGATTGATCAT
TTTGTTTGGTTTGAAGTGAACTGTGACTTTTTTGAATATTGCAGGGTTCAGTCTAGATTG
TCATTAAATTGAAGAGTCTACATTCAGAACATAAAAGCACTAGGTATACAAGTTTGAAAT
ATGATTTAAGCACAGTATGATGGTTTAAATAGTTCTCTAATTTTTGAAAAATCGTGCCAA
GCAATAAGATTTATGTATATTTGTTTAATAATAACCTATTTCAAGTCTGAGTTTTGAAAA
TTTACATTTCCCAAGTATTGCATTATTGAGGTATTTAAGAAGATTATTTTAGAGAAAAAT
ATTTCTCATTTGATATAATTTTTCTCTGTTTCACTGTGTGAAAAAAAGAAGATATTTCCC
ATAAATGGGAAGTTTGCCCATTGTCTCAAGAAATGTGTATTTCAGTGACAATTTCGTGGT
CTTTTTAGAGGTATATTCCAAAATTTCCTTGTATTTTTAGGTTATGCAACTAATAAAAAC
TACCTTACATTAATTAATTACAGTTTTCTACACATGGTAATACAGGATATGCTACTGATT
TAGGAAGTTTTTAAGTTCATGGTATTCTCTTGATTCCAACAAAGTTTGATTTTCTCTTGT
ATTTTTCTTACTTACTATGGGTTACATTTTTTATTTTTCAAATTGGATGATAATTTCTTG
GAAACATTTTTTATGTTTTAGTAAACAGTATTTTTTTGTTGTTTCAAACTGAAGTTTACT
GAGAGATCCATCAAATTGAACAATCTGTTGTAATTTAAAATTTTGGCCACTTTTTTCAGA
TTTTACATCATTCTTGCTGAACTTCAACTTGAAATTGTTTTTTTTTTCCTTTTGGATGTG
AAGGTGAACATTCCTGATTTTTGTCTGATGTGAAAAAGCCTTGGTATTTTACATTTTGAA
AATTCAAAGAAGCTTAATATAAAAGTTTGCATTCTACTCAGGAAAAAGCATCTTCTTGTA
TATGTCTTAAATGTATTTTTGTCCTCATATACAGAAAGTTCTTAATTGATTTTACAGTCT
GTAATGCTTGATGTTTTAAAATAATAACATTTTTATATTTTTTAAAAGACAAACTTCATA
TTATCCTGTGTTCTTTCCTGACTGGTAATATTGTGTGGGATTTCACAGGTAAAAGTCAGT
AGGATGGAACATTTTAGTGTATTTTTACTCCTTAAAGAGCTAGAATACATAGTTTTCACC
TTAAAAGAAGGGGGAAAATCATAAATACAATGAATCAACTGACCATTACGTAGTAGACAA
TTTCTGTAATGTCCCCTTCTTTCTAGGCTCTGTTGCTGTGTGAATCCATTAGATTTACAG
TATCGTAATATACAAGTTTTCTTTAAAGCCCTCTCCTTTAGAATTTAAAATATTGTACCA
TTAAAGAGTTTGGATGTGTAACTTGTGATGCCTTAGAAAAATATCCTAAGCACAAAATAA
ACCTTTCTAACCACTTCATTAAAGCTGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면114

MAPSGSLAVPLAVLVLLLWGAPWTHGRRSNVRVITDENWRELLEGDWMIEFYAPWCPACQ
NLQPEWESFAEWGEDLEVNIAKVDVTEQPGLSGRFIITALPTIYHCKDGEFRRYQGPRTK
KDFINFISDKEWKSIEPVSSWFGPGSVLMSSMSALFQLSMWIRTCHNYFIEDLGLPVWGS
YTVFALATLFSGLLLGLCMIFVADCLCPSKRRRPQPYPYPSKKLLSESAQPLKKVEEEQE
ADEEDVSEEEAESKEGTNKDFPQNAIRQRSLGPSLATDKS

도면115

GCGAGTGTCCAGCTGCGGAGACCCGTGATAATTCGTTAACTAATTCAACAAACGGGACCC
TTCTGTGTGCCAGAAACCGCAAGCAGTTGCTAACCCAGTGGGACAGGCGGATTGGAAGAG
CGGGAAGGTCCTGGCCCAGAGCAGTGTGACACTTCCCTCTGTGACC
><MET {trans=1-s, dir=f, res=1}
ATGAAACTCTGGGTGTCTGCATTGCTGATGGCCTGGTTTGGTGTCCTGAGCTGTGTGCAG
GCCGAATTCTTCACCTCTATTGGGCACATGACTGACCTGATTTATGCAGAGAAAGAGCTG
GTGCAGTCTCTGAAAGAGTACATCCTTGTGGAGGAAGCCAAGCTTTCCAAGATTAAGAGC
TGGGCCAACAAAATGGAAGCCTTGACTAGCAAGTCAGCTGCTGATGCTGAGGGCTACCTG
GCTCACCCTGTGAATGCCTACAAACTGGTGAAGCGGCTAAACACAGACTGGCCTGCGCTG
GAGGACCTTGTCCTGCAGGACTCAGCTGCAGGTTTTATCGCCAACCTCTCTGTGCAGCGG
CAGTTCTTCCCCACTGATGAGGACGAGATAGGAGCTGCCAAAGCCCTGATGAGACTTCAG
GACACATACAGGCTGGACCCAGGCACAATTTCCAGAGGGGAACTTCCAGGAACCAAGTAC
CAGGCAATGCTGAGTGTGGATGACTGCTTTGGGATGGGCCGCTCGGCCTACAATGAAGGG
GACTATTATCATACGGTGTTGTGGATGGAGCAGGTGCTAAAGCAGCTTGATGCCGGGGAG
GAGGCCACCACAACCAAGTCACAGGTGCTGGACTACCTCAGCTATGCTGTCTTCCAGTTG
GGTGATCTGCACCGTGCCCTGGAGCTCACCCGCCGCCTGCTCTCCCTTGACCCAAGCCAC
GAACGAGCTGGAGGGAATCTGCGGTACTTTGAGCAGTTATTGGAGGAAGAGAGAGAAAAA
ACGTTAACAAATCAGACAGAAGCTGAGCTAGCAACCCCAGAAGGCATCTATGAGAGGCCT
GTGGACTACCTGCCTGAGAGGGATGTTTACGAGAGCCTCTGTCGTGGGGAGGGTGTCAAA
CTGACACCCCGTAGACAGAAGAGGCTTTTCTGTAGGTACCACCATGGCAACAGGGCCCCA
CAGCTGCTCATTGCCCCCTTCAAAGAGGAGGACGAGTGGGACAGCCCGCACATCGTCAGG
TACTACGATGTCATGTCTGATGAGGAAATCGAGAGGATCAAGGAGATCGCAAAACCTAAA
CTTGCACGAGCCACCGTTCGTGATCCCAAGACAGGAGTCCTCACTGTCGCCAGCTACCGG
GTTTCCAAAAGCTCCTGGCTAGAGGAAGATGATGACCCTGTTGTGGCCCGAGTAAATCGT
CGGATGCAGCATATCACAGGGTTAACAGTAAAGACTGCAGAATTGTTACAGGTTGCAAAT
TATGGAGTGGGAGGACAGTATGAACCGCACTTCGACTTCTCTAGGCGACCTTTTGACAGC
GGCCTCAAAACAGAGGGGAATAGGTTAGCGACGTTTCTTAACTACATGAGTGATGTAGAA
GCTGGTGGTGCCACCGTCTTCCCTGATCTGGGGGCTGCAATTTGGCCTAAGAAGGGTACA
GCTGTGTTCTGGTACAACCTCTTGCGGAGCGGGGAAGGTGACTACCGAACAAGACATGCT
GCCTGCCCTGTGCTTGTGGGCTGCAAGTGGGTCTCCAATAAGTGGTTCCATGAACGAGGA
CAGGAGTTCTTGAGACCTTGTGGATCAACAGAAGTTGACTGACATCCTTTTCTGTCCTTC
CCCTTCCTGGTCCTTCAGCCCATGTCAACGTGACAGACACCTTTGTATGTTCCTTTGTAT
GTTCCTATCAGGCTGATTTTTGGAGAAATGAATGTTTGTCTGGAGCAGAGGGAGACCATA
CTAGGGCGACTCCTGTGTGACTGAAGTCCCAGCCCTTCCATTCAGCCTGTGCCATCCCTG
GCCCCAAGGCTAGGATCAAAGTGGCTGCAGCAGAGTTAGCTGTCTAGCGCCTAGCAAGGT
GCCTTTGTACCTCAGGTGTTTTAGGTGTGAGATGTTTCAGTGAACCAAAGTTCTGATACC
TTGTTTACATGTTTGTTTTTTATGGCATTTCTATCTATTGTGGCTTTACCAAAAAATAAAA
TGTCCCTACCAGAAAAAAAAAA

도면116

><신호 펩티드>

MKLWVSALLMAWFGVLS

><성숙 단백질 시작>

CVQAEFFTSIGHMTDLIYAEKELVQSLKEYILVEEAKLSKIKSWANKMEALTSKSAADAE

GYLAHPVNAYKLVKRLNTDWPALEDLVLQDSAAGFIA

><N-글리코실화 위치.>

NLSVQRQFFPTDEDEIGAAKALMRLQDTYRLDPGTISRGELPGTKYQAMLSVDDCF

GMGRSAYNEGDYYHTVLWMEQVLKQLDAGEEATTTKSQVLDY

><잠재적인 루이신 지퍼 213-234>

LSYAVFQLGDLHRALELTRRLLSLDPSHERAGGNLRYFEQLLEEEREKTLT

><N-글리코실화 위치.>

NQTEAELATPEGIYERPVDYLPERDVYESLCRGEGVKLTPRRQKRLFCRYHHGNRAP

QLLIAPFKEEDEWDSPHIVRYYDVMSDEEIERIKEIAKPKLARATVRDPKTGVLTVAS

YRVSKSSWLEEDDDPVVARVNRRMQHITGLTVKTAELLQVANYGVGGQYEPHFDFS

RRPFDSGLKTEGNRLATFLNYMSDVEAGGATVFPDLGAAIWPKKGTAVFWYNLLRS

GEGDYRTRHAACPVLVGCKWVSNKWFHERGQEFLRPCGSTEVD

도면117

GCAGTATTGAGTTTTACTTCCTCCTCTTTTTAGTGGAAGACAGACCATAATCCCAGTGTGAG
TGAAATTGATTGTTTCATTTATTACCGTTTTGGCTGGGGGTTAGTTCCGACACCTTCACAGT
TGAAGAGCAGGCAGAAGGAGTTGTGAAGACAGGACAATCTTCTTGGGGATGCTGGTCCTGGA
AGCCAGCGGGCCTTGCTCTGTCTTTGGCCTCATTGACCCCAGGTTCTCTGGTTAAAACTGAA
AGCCTACTACTGGCCTGGTGCCCATCAATCCATTGATCCTTGAGGCTGTGCCCCTGGGGCAC
CCACCTGGCAGGGCCTACCACCATGCGACTGAGCTCCCTGTTGGCTCTGCTGCGGCCAGCGC
TTCCCCTCATCTTAGGGCTGTCTCTGGGGTGCAGCCTGAGCCTCCTGCGGGTTTCCTGGATC
CAGGGGGAGGGAGAAGATCCCTGTGTCGAGGCTGTAGGGGAGCGAGGAGGGCCACAGAATCC
AGATTCGAGAGCTCGGCTAGACCAAAGTGATGAAGACTTCAAACCCCGGATTGTCCCCTACT
ACAGGGACCCCAACAAGCCCTACAAGAAGGTGCTCAGGACTCGGTACATCCAGACAGAGCTG
GGCTCCCGTGAGCGGTTGCTGGTGGCTGTCCTGACCTCCCGAGCTACACTGTCCACTTTGGC
CGTGGCTGTGAACCGTACGGTGGCCCATCACTTCCCTCGGTTACTCTACTTCACTGGGCAGC
GGGGGGCCCCGGGCTCCAGCAGGGATGCAGGTGGTGTCTCATGGGGATGAGCGGCCCGCCTGG
CTCATGTCAGAGACCCTGCGCCACCTTCACACACACTTTGGGGCCGACTACGACTGGTTCTT
CATCATGCAGGATGACACATATGTGCAGGCCCCCCGCCTGGCAGCCCTTGCTGGCCACCTCA
GCATCAACCAAGACCTGTACTTAGGCCGGGCAGAGGAGTTCATTGGCGCAGGCGAGCAGGCC
CGGTACTGTCATGGGGGCTTTGGCTACCTGTTGTCACGGAGTCTCCTGCTTCGTCTGCGGCC
ACATCTGGATGGCTGCCGAGGAGACATTCTCAGTGCCCGTCCTGACGAGTGGCTTGGACGCT
GCCTCATTGACTCTCTGGGCGTCGGCTGTGTCTCACAGCACCAGGGGCAGCAGTATCGCTCA
TTTGAACTGGCCAAAAATAGGGACCCTGAGAAGGAAGGGAGCTCGGCTTTCCTGAGTGCCTT
CGCCGTGCACCCTGTCTCCGAAGGTACCCTCATGTACCGGCTCCACAAACGCTTCAGCGCTC
TGGAGTTGGAGCGGGCTTACAGTGAAATAGAACAACTGCAGGCTCAGATCCGGAACCTGACC
GTGCTGACCCCCGAAGGGGAGGCAGGGCTGAGCTGGCCCGTTGGGCTCCCTGCTCCTTTCAC
ACCACACTCTCGCTTTGAGGTGCTGGGCTGGGACTACTTCACAGAGCAGCACACCTTCTCCT
GTGCAGATGGGGCTCCCAAGTGCCCACTACAGGGGGCTAGCAGGGCGGACGTGGGTGATGCG
TTGGAGACTGCCCTGGAGCAGCTCAATCGGCGCTATCAGCCCCGCCTGCGCTTCCAGAAGCA
GCGACTGCTCAACGGCTATCGGCGCTTCGACCCAGCACGGGGCATGGAGTACACCCTGGACC
TGCTGTTGGAATGTGTGACACAGCGTGGGCACCGGCGGGCCCTGGCTCGCAGGGTCAGCCTG
CTGCGGCCACTGAGCCGGGTGGAAATCCTACCTATGCCCTATGTCACTGAGGCCACCCGAGT
GCAGCTGGTGCTGCCACTCCTGGTGGCTGAAGCTGCTGCAGCCCCGGCTTTCCTCGAGGCGT
TTGCAGCCAATGTCCTGGAGCCACGAGAACATGCATTGCTCACCCTGTTGCTGGTCTACGGG
CCACGAGAAGGTGGCCGTGGAGCTCCAGACCCATTTCTTGGGGTGAAGGCTGCAGCAGCGGA
GTTAGAGCGACGGTACCCTGGGACGAGGCTGGCCTGGCTCGCTGTGCGAGCAGAGGCCCCTT
CCCAGGTGCGACTCATGGACGTGGTCTCGAAGAAGCACCCTGTGGACACTCTCTTCTTCCTT
ACCACCGTGTGGACAAGGCCTGGGCCCGAAGTCCTCAACCGCTGTCGCATGAATGCCATCTC
TGGCTGGCAGGCCTTCTTTCCAGTCCATTTCCAGGAGTTCAATCCTGCCCTGTCACCACAGA
GATCACCCCCAGGGCCCCCGGGGGCTGGCCCTGACCCCCCCTCCCCTCCTGGTGCTGACCCC
TCCCGGGGGGCTCCTATAGGGGGGAGATTTGACCGGCAGGCTTCTGCGGAGGGCTGCTTCTA
CAACGCTGACTACCTGGCGGCCCGAGCCCGGCTGGCAGGTGAACTGGCAGGCCAGGAAGAGG
AGGAAGCCCTGGAGGGGCTGGAGGTGATGGATGTTTTCCTCCGGTTCTCAGGGCTCCACCTC
TTTCGGGCCGTAGAGCCAGGGCTGGTGCAGAAGTTCTCCCTGCGAGACTGCAGCCCACGGCT
CAGTGAAGAACTCTACCACCGCTGCCGCCTCAGCAACCTGGAGGGGCTAGGGGGCCGTGCCC
AGCTGGCTATGGCTCTCTTTGAGCAGGAGCAGGCCAATAGCACTTAGCCCGCCTGGGGGCCC
TAACCTCATTACCTTTCCTTTGTCTGCCTCAGCCCCAGGAAGGGCAAGGCAAGATGGTGGAC
AGATAGAGAATTGTTGCTGTATTTTTTAAATATGAAAATGTTATTAAACATGTCTTCTGCC

도면118

><신호 펩티드>

MRLSSLLALLRPALP

><성숙 단백질 시작>

LILGLSLGCSLSLLRVSWIQGEGEDPCVEAVGERGGPQNPDSRARLDQSDEDFKPRIVPY

YRDPNKPYKKVLRTRYIQTELGSRERLLVAVLTSRATLSTLAVAV

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NRTVAHHFPRLLYFTGQRGARAPAGMQVVSHGDERPAWLMSETLRHLHTHFGADYD

><라디칼 프린지 -177-241에 대한 상동성>

WFFIMQDDTYVQAPRLAALAGHLSINQDLYLGRAEEFIGAGEQARYCHGGFGYLLSRSLLLR

LRPHLDGCRGDILSARPDEWLGRCLIDSLGVGCVSQHQGQQYRSFELAKNRDPEKEGSSAFL

SAFAVHPVSEGTLMYRLHKRFSALELERAYSEIEQLQAQIR

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NLTVLTPEGEAGLSWPVGLPAPFTPHSRFEVLGWDYFTEQHTFSCADGAPKCPLQGASRADV

GDALETALEQLNRRYQPRLRFQKQRLLNGYRRFDPARGMEYTLDLLLECVTQRGHRRALARR

VSLLRPLSRVEILPMPYVTEATRVQLVLPLLVAEAAAAPAFLEAFAANVLEPREHALLTLLL

VYGPREGGRGAPDPFLGVKAAAAELERRYPGTRLAWLAVRAEAPSQVRLMDVVSKKHPVDTL

FFLTTVWTRPGPEVLNRCRMNAISGWQAFFPVHFQEFNPALSPQRSPPGPPGAGPDPPSPPG

ADPSRGAPIGGRFDRQASAEGCFYNADYLAARARLAVNWQARKRRKPLEGLEVMDVFLRFSG

LHLFRAVEPGLVQKFSLRDCSPRLSEELYHRCRLSNLEGLGGRAQLAMALFEQEQANST

도면119

CGGAGTGGTGCGCCAACGTGAGAGGAAACCCGTGCGCGGCTGCGCTTTCCTGTCCCCAAGCC

GTTCTAGACGCGGGAAAAATGCTTTCTGAAAGCAGCTCCTTTTTGAAGGGTGTGATGCTTGG

AAGCATTTTCTGTGCTTTGATCACTATGCTAGGACACATTAGGATTGGTCATGGAAATAGAA

TGCACCACCATGAGCATCATCACCTACAAGCTCCTAACAAAGAAGATATCTTGAAAATTTCA

GAGGATGAGCGCATGGAGCTCAGTAAGAGCTTTCGAGTATACTGTATTATCCTTGTAAAACC

CAAAGATGTGAGTCTTTGGGCTGCAGTAAAGGAGACTTGGACCAAACACTGTGACAAAGCAG

AGTTCTTCAGTTCTGAAAATGTTAAAGTGTTTGAGTCAATTAATATGGACACAAATGACATG

TGGTTAATGATGAGAAAAGCTTACAAATACGCCTTTGATAAGTATAGAGACCAATACAACTG

GTTCTTCCTTGCACGCCCCACTACGTTTGCTATCATTGAAAACCTAAAGTATTTTTTGTTAA

AAAAGGATCCATCACAGCCTTTCTATCTAGGCCACACTATAAAATCTGGAGACCTTGAATAT

GTGGGTATGGAAGGAGGAATTGTCTTAAGTGTAGAATCAATGAAAAGACTTAACAGCCTTCT

CAATATCCCAGAAAAGTGTCCTGAACAGGGAGGGATGATTTGGAAGATATCTGAAGATAAAC

AGCTAGCAGTTTGCCTGAAATATGCTGGAGTATTTGCAGAAAATGCAGAAGATGCTGATGGA

AAAGATGTATTTAATACCAAATCTGTTGGGCTTTCTATTAAAGAGGCAATGACTTATCACCC

CAACCAGGTAGTAGAAGGCTGTTGTTCAGATATGGCTGTTACTTTTAATGGACTGACTCCAA

ATCAGATGCATGTGATGATGTATGGGGTATACCGCCTTAGGGCATTTGGGCATATTTTCAAT

GATGCATTGGTTTTCTTACCTCCAAATGGTTCTGACAATGACTGAGAAGTGGTAGAAAAGCG

TGAATATGATCTTTGTATAGGACGTGTGTTGTCATTATTTGTAGTAGTAACTACATATCCAA

TACAGCTGTATGTTTCTTTTTCTTTTCTAATTTGGTGGCACTGGTATAACCACACATTAAAG

TCAGTAGTACATTTTTAAATGAGGGTGGTTTTTTTCTTTAAAACACATGAACATTGTAAATG

TGTTGGAAAGAAGTGTTTTAAGAATAATAATTTTGCAAATAAACTATTAATAAATATTATAT

GTGATAAATTCTAAATTATGAACATTAGAAATCTGTGGGGCACATATTTTTGCTGATTGGTT

AAAAAATTTTAACAGGTCTTTAGCGTTCTAAGATATGCAAATGATATCTCTAGTTGTGAATT

TGTGATTAAAGTAAAACTTTTAGCTGTGTGTTCCCTTTACTTCTAATACTGATTTATGTTCT

AAGCCTCCCCAAGTTCCAATGGATTTGCCTTCTCAAAATGTACAACTAAGCAACTAAAGAAA

ATTAAAGTGAAAGTTGAAAAAT

도면120

><신호 펩티드>

MLSESSSFLKGVMLGSIFCALITMLGHIRIGHG

><성숙 단백질 시작>

NRMHHHEHHHLQAPNKEDILKISEDERMELSKSFRVYCIILVKPKDVSLWAAVKETW
TKHCDKAEFFSSENVKVFESINMDTNDMWLMMRKAYKYAFDKYRDQYNWFFLARP
TTFAIIENLKYFLLKKDPSQPFYLGHTIKSGDLEYVGMEGGIVLSVESMKRLNSLLNIP
EKCPEQGGMIWKISEDKQLAVCLKYAGVFAENAEDADGKDVFNTKSVGLSIKEAMT
YHPNQVVEGCCSDMAVTFNGLTPNQMHVMMYGVYRLRAFGHIFNDALVFLPP

><잠재적인 N-글리코실화 위치>

NGSDND

도면121

CCCACGCGTCCGATCTTACCAACAAAACACTCCTGAGGAGAAAGAAAGAGAGGGAGGGAGAG
AAAAAGAGAGAGAGAGAAACAAAAAACCAAAGAGAGAGAAAAAATGAATTCATCTAAATCAT
CTGAAACACAATGCACAGAGAGAGGATGCTTCTCTTCCCAAATGTTCTTATGGACTGTTGCT
GGGATCCCCATCCTATTTCTCAGTGCCTGTTTCATCACCAGATGTGTTGTGACATTTCGCAT
CTTTCAAACCTGTGATGAGAAAAAGTTTCAGCTACCTGAGAATTTCACAGAGCTCTCCTGCT
ACAATTATGGATCAGGTTCAGTCAAGAATTGTTGTCCATTGAACTGGGAATATTTTCAATCC
AGCTGCTACTTCTTTTCTACTGACACCATTTCCTGGGCGTTAAGTTTAAAGAACTGCTCAGC
CATGGGGGCTCACCTGGTGGTTATCAACTCACAGGAGGAGCAGGAATTCCTTTCCTACAAGA
AACCTAAAATGAGAGAGTTTTTTATTGGACTGTCAGACCAGGTTGTCGAGGGTCAGTGGCAA
TGGGTGGACGGCACACCTTTGACAAAGTCTCTGAGCTTCTGGGATGTAGGGGAGCCCAACAA
CATAGCTACCCTGGAGGACTGTGCCACCATGAGAGACTCTTCAAACCCAAGGCAAAATTGGA
ATGATGTAACCTGTTTCCTCAATTATTTTCGGATTTGTGAAATGGTAGGAATAAATCCTTTG
AACAAAGGAAAATCTCTTTAAGAACAGAAGGCACAACTCAAATGTGTAAAGAAGGAAGAGCA
AGAACATGGCCACACCCACCGCCCCACACGAGAAATTTGTGCGCTGAACTTCAAAGGACTTC
ATAAGTATTTGTTACTCTGATACAAATAAAAATAAGTAGTTTTAAATGTTAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAA

도면122

><1의 1 서브유닛, 219 aa, 0 종결

><MW: 25072, pI: 5.16, NX(S/T): 3

MNSSKSSETQCTERGCFSSQMFLWTVAGIPILFLSACFITRCVVTFRIFQTCDEKKFQLPEN
FTELSCYNYGSGSVKNCCPLNWEYFQSSCYFFSTDTISWALSLKNCSAMGAHLVVINSQEEQ
EFLSYKKPKMREFFIGLSDQVVEGQWQWVDGTPLTKSLSFWDVGEPNNIATLEDCATMRDSS
NPRQNWNDVTCFLNYFRICEMVGINPLNKGKSL

<110> Genentech, Inc.
<120> Secreted and Transmembrane Polypeptides and Nucleic Acid Encoding the Same
<130> PC001761
<150> US 60/059,115

<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,184
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,122
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,117
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,113
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,121
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,119
<151> 1997-09-17
<150> US 60/059,263
<151> 1997-09-18
<150> US 60/059,266
<151> 1997-09-18
<150> US 60/062,125
<151> 1997-10-15
<150> US 60/062,287
<151> 1997-10-17
<150> US 60/062,285
<151> 1997-10-17
<150> US 60/063,486
<151> 1997-10-21
<150> US 60/062,816
<151> 1997-10-24
<150> US 60/062,814
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,127
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,120
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,121
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,045
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,128
<151> 1997-10-24
<150> US 60/063,329
<151> 1997-10-27
<150> US 60/063,327
<151> 1997-10-27
<150> US 60/063,549
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,541
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,550
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,542
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,544
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,564
<151> 1997-10-28
<150> US 60/063,734
<151> 1997-10-29
<150> US 60/063,738

<151> 1997-10-29
<150> US 60/063,704
<151> 1997-10-29
<150> US 60/063,435
<151> 1997-10-29
<150> US 60/064,215
<151> 1997-10-29
<150> US 60/063,735
<151> 1997-10-29
<150> US 60/063,732
<151> 1997-10-29
<150> US 60/064,103
<151> 1997-10-31
<150> US 60/063,870
<151> 1997-10-31
<150> US 60/064,248
<151> 1997-11-03
<150> US 60/064,809
<151> 1997-11-07
<150> US 60/065,186
<151> 1997-11-12
<150> US 60/065,846
<151> 1997-11-17
<150> US 60/065,693
<151> 1997-11-18
<150> US 60/066,120
<151> 1997-11-21
<150> US 60/066,364
<151> 1997-11-21
<150> US 60/066,772
<151> 1997-11-24
<150> US 60/066,466
<151> 1997-11-24
<150> US 60/066,770
<151> 1997-11-24
<150> US 60/066,511
<151> 1997-11-24
<150> US 60/066,453
<151> 1997-11-24
<150> US 60/066,840
<151> 1997-11-25
<160> 379
<170> KopatentIn 1.71
<210> 1
<211> 1364
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1
ggccggagca gcacggccgc aggacctgga gctccggctg cgtcttcccg cagcgctacc 60
cgccatgcgc ctgccgcgcc gggccgcgct ggggctcctg ccgcttctgc tgctgctgcc 120
gcccgcgccg gaggccgcca agaagccgac gccctgccac cggtgccggg ggctggtgga 180
caagtttaac caggggatgg tggacaccgc aaagaagaac tttggcggcg ggaacacggc 240
ttgggaggaa aagacgctgt ccaagtacga gtccagcgag attcgcctgc tggagatcct 300
ggaggggctg tgcgagagca gcgacttcga atgcaatcag atgctagagg cgcaggagga 360
gcacctggag gcctggtggc tgcagctgaa gagcgaatat cctgacttat tcgagtggtt 420
ttgtgtgaag acactgaaag tgtgctgctc tccaggaacc tacggtcccg actgtctcgc 480
atgccagggc ggatcccaga ggccctgcag cgggaatggc cactgcagcg gagatgggag 540
cagacagggc gacgggtcct gccggtgcca catggggtac cagggcccgc tgtgcactga 600

ctgcatggac ggctacttca gctcgctccg gaacgagacc cacagcatct gcacagcctg 660
tgacgagtcc tgcaagacgt gctcgggcct gaccaacaga gactgcggcg agtgtgaagt 720
gggctgggtg ctggacgagg gcgcctgtgt ggatgtggac gagtgtgcgg ccgagccgcc 780
tccctgcagc gctgcgcagt tctgtaagaa cgccaacggc tcctacacgt gcgaagagtg 840
tgactccagc tgtgtgggct gcacagggga aggcccagga aactgtaaag agtgtatctc 900
tggctacgcg agggagcacg gacagtgtgc agatgtggac gagtgctcac tagcagaaaa 960
aacctgtgtg aggaaaaacg aaaactgcta caatactcca gggagctacg tctgtgtgtg 1020
tcctgacggc ttcgaagaaa cggaagatgc ctgtgtgccg ccggcagagg ctgaagccac 1080
agaaggagaa agcccgacac agctgccctc ccgcgaagac ctgtaatgtg ccggacttac 1140
cctttaaatt attcagaagg atgtcccgtg gaaaatgtgg ccctgaggat gccgtctcct 1200
gcagtggaca gcggcgggga gaggctgcct gctctctaac ggttgattct catttgtccc 1260
ttaaacagct gcatttcttg gttgttctta aacagacttg tatattttga tacagttctt 1320
tgtaataaaa ttgaccattg taggtaatca ggaggaaaaa aaaa 1364

<210> 2
<211> 353
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Met Arg Leu Pro Arg Arg Ala Ala Leu Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Pro Pro Ala Pro Glu Ala Ala Lys Lys Pro Thr Pro Cys His
20 25 30
Arg Cys Arg Gly Leu Val Asp Lys Phe Asn Gln Gly Met Val Asp Thr
35 40 45
Ala Lys Lys Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Lys Thr
50 55 60
Leu Ser Lys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Arg Leu Leu Glu Ile Leu Glu
65 70 75 80
Gly Leu Cys Glu Ser Ser Asp Phe Glu Cys Asn Gln Met Leu Glu Ala
85 90 95
Gln Glu Glu His Leu Glu Ala Trp Trp Leu Gln Leu Lys Ser Glu Tyr
100 105 110
Pro Asp Leu Phe Glu Trp Phe Cys Val Lys Thr Leu Lys Val Cys Cys
115 120 125
Ser Pro Gly Thr Tyr Gly Pro Asp Cys Leu Ala Cys Gln Gly Gly Ser
130 135 140
Gln Arg Pro Cys Ser Gly Asn Gly His Cys Ser Gly Asp Gly Ser Arg
145 150 155 160
Gln Gly Asp Gly Ser Cys Arg Cys His Met Gly Tyr Gln Gly Pro Leu
165 170 175
Cys Thr Asp Cys Met Asp Gly Tyr Phe Ser Ser Leu Arg Asn Glu Thr
180 185 190
His Ser Ile Cys Thr Ala Cys Asp Glu Ser Cys Lys Thr Cys Ser Gly
195 200 205
Leu Thr Asn Arg Asp Cys Gly Glu Cys Glu Val Gly Trp Val Leu Asp
210 215 220
Glu Gly Ala Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Ala Glu Pro Pro Pro
225 230 235 240
Cys Ser Ala Ala Gln Phe Cys Lys Asn Ala Asn Gly Ser Tyr Thr Cys
245 250 255
Glu Glu Cys Asp Ser Ser Cys Val Gly Cys Thr Gly Glu Gly Pro Gly
260 265 270
Asn Cys Lys Glu Cys Ile Ser Gly Tyr Ala Arg Glu His Gly Gln Cys
275 280 285
Ala Asp Val Asp Glu Cys Ser Leu Ala Glu Lys Thr Cys Val Arg Lys
290 295 300
Asn Glu Asn Cys Tyr Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Val Cys Val Cys Pro
305 310 315 320

Asp Gly Phe Glu Glu Thr Glu Asp Ala Cys Val Pro Pro Ala Glu Ala
325 330 335
Glu Ala Thr Glu Gly Glu Ser Pro Thr Gln Leu Pro Ser Arg Glu Asp
340 345 350
Leu

<210> 3
<211> 2033
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 3

ccaggccggg aggcgacgcg cccagccgtc taaacgggaa cagccctggc tgagggagct 60
gcagcgcagc agagtatctg acggcgccag gttgcgtagg tgcggcacga ggagttttcc 120
cggcagcgag gaggtcctga gcagcatggc ccggaggagc gccttccctg ccgccgcgct 180
ctggctctgg agcatcctcc tgtgcctgct ggcactgcgg gcggaggccg ggccgccgca 240
ggaggagagc ctgtacctat ggatcgatgc tcaccaggca agagtactca taggatttga 300
agaagatatc ctgattgttt cagaggggaa aatggcacct tttacacatg atttcagaaa 360
agcgcaacag agaatgccag ctattcctgt caatatccat tccatgaatt ttacctggca 420
agctgcaggg caggcagaat acttctatga attcctgtcc ttgcgctccc tggataaagg 480
catcatggca gatccaaccg tcaatgtccc tctgctggga acagtgcctc acaaggcatc 540
agttgttcaa gttggtttcc catgtcttgg aaaacaggat ggggtggcag catttgaagt 600
ggatgtgatt gttatgaatt ctgaaggcaa caccattctc caaacacctc aaaatgctat 660
cttctttaaa acatgtcaac aagctgagtg cccaggcggg tgccgaaatg gaggcttttg 720
taatgaaaga cgcatctgcg agtgtcctga tgggttccac ggacctcact gtgagaaagc 780
cctttgtacc ccacgatgta tgaatggtgg actttgtgtg actcctggtt tctgcatctg 840
cccacctgga ttctatggag tgaactgtga caaagcaaac tgctcaacca cctgctttaa 900
tggagggacc tgtttctacc ctggaaaatg tatttgccct ccaggactag agggagagca 960
gtgtgaaatc agcaaatgcc cacaaccctg tcgaaatgga ggtaaatgca ttggtaaaag 1020
caaatgtaag tgttccaaag gttaccaggg agacctctgt tcaaagcctg tctgcgagcc 1080
tggctgtggt gcacatggaa cctgccatga acccaacaaa tgccaatgtc aagaaggttg 1140
gcatggaaga cactgcaata aaaggtacga agccagcctc atacatgccc tgaggccagc 1200
aggcgcccag ctcaggcagc acacgccttc acttaaaaag gccgaggagc ggcgggatcc 1260
acctgaatcc aattacatct ggtgaactcc gacatctgaa acgttttaag ttacaccaag 1320
ttcatagcct ttgttaacct ttcatgtgtt gaatgttcaa ataatgttca ttacacttaa 1380
gaatactggc ctgaatttta ttagcttcat tataaatcac tgagctgata tttactcttc 1440
cttttaagtt ttctaagtac gtctgtagca tgatggtata gattttcttg tttcagtgct 1500
ttgggacaga ttttatatta tgtcaattga tcaggttaaa attttcagtg tgtagttggc 1560
agatattttc aaaattacaa tgcatttatg gtgtctgggg gcaggggaac atcagaaagg 1620
ttaaattggg caaaaatgcg taagtcacaa gaatttggat ggtgcagtta atgttgaagt 1680
tacagcattt cagattttat tgtcagatat ttagatgttt gttacatttt taaaaattgc 1740
tcttaatttt taaactctca atacaatata ttttgacctt accattattc cagagattca 1800
gtattaaaaa aaaaaaaatt acactgtggt agtggcattt aaacaatata atatattcta 1860
aacacaatga aatagggaat ataatgtatg aacttttgc attggcttga agcaatataa 1920
tatattgtaa acaaaacaca gctcttacct aataaacatt ttatactgtt tgtatgtata 1980
aaataaaggt gctgctttag ttttttggaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2033

<210> 4
<211> 379
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

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

```
 65                  70                  75                  80
Pro Val Asn Ile His Ser Met Asn Phe Thr Trp Gln Ala Ala Gly Gln
                 85                  90                  95
Ala Glu Tyr Phe Tyr Glu Phe Leu Ser Leu Arg Ser Leu Asp Lys Gly
            100                 105                 110
Ile Met Ala Asp Pro Thr Val Asn Val Pro Leu Leu Gly Thr Val Pro
        115                 120                 125
His Lys Ala Ser Val Val Gln Val Gly Phe Pro Cys Leu Gly Lys Gln
    130                 135                 140
Asp Gly Val Ala Ala Phe Glu Val Asp Val Ile Val Met Asn Ser Glu
145                 150                 155                 160
Gly Asn Thr Ile Leu Gln Thr Pro Gln Asn Ala Ile Phe Phe Lys Thr
                165                 170                 175
Cys Gln Gln Ala Glu Cys Pro Gly Gly Cys Arg Asn Gly Gly Phe Cys
            180                 185                 190
Asn Glu Arg Arg Ile Cys Glu Cys Pro Asp Gly Phe His Gly Pro His
        195                 200                 205
Cys Glu Lys Ala Leu Cys Thr Pro Arg Cys Met Asn Gly Gly Leu Cys
    210                 215                 220
Val Thr Pro Gly Phe Cys Ile Cys Pro Pro Gly Phe Tyr Gly Val Asn
225                 230                 235                 240
Cys Asp Lys Ala Asn Cys Ser Thr Thr Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys
                245                 250                 255
Phe Tyr Pro Gly Lys Cys Ile Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Glu Gln
            260                 265                 270
Cys Glu Ile Ser Lys Cys Pro Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Lys Cys
        275                 280                 285
Ile Gly Lys Ser Lys Cys Lys Cys Ser Lys Gly Tyr Gln Gly Asp Leu
    290                 295                 300
Cys Ser Lys Pro Val Cys Glu Pro Gly Cys Gly Ala His Gly Thr Cys
305                 310                 315                 320
His Glu Pro Asn Lys Cys Gln Cys Gln Glu Gly Trp His Gly Arg His
                325                 330                 335
Cys Asn Lys Arg Tyr Glu Ala Ser Leu Ile His Ala Leu Arg Pro Ala
            340                 345                 350
Gly Ala Gln Leu Arg Gln His Thr Pro Ser Leu Lys Lys Ala Glu Glu
        355                 360                 365
Arg Arg Asp Pro Pro Glu Ser Asn Tyr Ile Trp
    370                 375
<210>    5
<211>    45
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    5
agggagcacg gacagtgtgc agatgtggac gagtgctcac tagca                      45
<210>    6
<211>    21
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    6
agagtgtatc tctggctacg c                                                21
<210>    7
<211>    22
<212>    DNA
```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 7
taagtccggc acattacagg tc 22
<210> 8
<211> 49
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 8
cccacgatgt atgaatggtg gactttgtgt gactcctggt ttctgcatc 49
<210> 9
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 9
aaagacgcat ctgcgagtgt cc 22
<210> 10
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 10
tgctgatttc acactgctct ccc 23
<210> 11
<211> 2217
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 11
cggacgcgtg ggcgtccggc ggtcgcagag ccaggaggcg gaggcgcgcg ggccagcctg 60
ggccccagcc cacaccttca ccagggccca ggagccacca tgtggcgatg tccactgggg 120
ctactgctgt tgctgccgct ggctggccac ttggctctgg gtgcccagca gggtcgtggg 180
cgccgggagc tagcaccggg tctgcacctg cggggcatcc gggacgcggg aggccggtac 240
tgccaggagc aggacctgtg ctgccgcggc cgtgccgacg actgtgccct gccctacctg 300
ggcgccatct gttactgtga cctcttctgc aaccgcacgg tctccgactg ctgccctgac 360
ttctgggact tctgcctcgg cgtgccaccc ccttttcccc cgatccaagg atgtatgcat 420
ggaggtcgta tctatccagt cttgggaacg tactgggaca actgtaaccg ttgcacctgc 480
caggagaaca ggcagtggca gtgtgaccaa gaaccatgcc tggtggatcc agacatgatc 540
aaagccatca accagggcaa ctatggctgg caggctggga accacagcgc cttctggggc 600
atgaccctgg atgagggcat tcgctaccgc ctgggcacca tccgcccatc ttcctcggtc 660
atgaacatgc atgaaattta tacagtgctg aacccagggg aggtgcttcc cacagccttc 720
gaggcctctg agaagtggcc caacctgatt catgagcctc ttgaccaagg caactgtgca 780
ggctcctggg ccttctccac agcagctgtg gcatccgatc gtgtctcaat ccattctctg 840
ggacacatga cgcctgtcct gtcgccccag aacctgctgt cttgtgacac ccaccagcag 900
cagggctgcc gcggtgggcg tctcgatggt gcctggtggt tcctgcgtcg ccgaggggtg 960
gtgtctgacc actgctaccc cttctcgggc cgtgaacgag acgaggctgg ccctgcgccc 1020
ccctgtatga tgcacagccg agccatgggt cggggcaagc gccaggccac tgcccactgc 1080
cccaacagct atgttaataa caatgacatc taccaggtca ctcctgtcta ccgcctcggc 1140
tccaacgaca aggagatcat gaaggagctg atggagaatg gccctgtcca agccctcatg 1200
gaggtgcatg aggacttctt cctatacaag ggaggcatct acagccacac gccagtgagc 1260
cttgggaggc cagagagata ccgccggcat gggacccact cagtcaagat cacaggatgg 1320
ggagaggaga cgctgccaga tggaaggacg ctcaaatact ggactgcggc caactcctgg 1380
ggcccagcct ggggcgagag gggccacttc cgcatcgtgc gcggcgtcaa tgagtgcgac 1440

atcgagagct tcgtgctggg cgtctggggc cgcgtgggca tggaggacat gggtcatcac 1500
tgaggctgcg ggcaccacgc ggggtccggc ctgggatcca ggctaagggc cggcggaaga 1560
ggccccaatg gggcggtgac cccagcctcg cccgacagag cccggggcgc aggcgggcgc 1620
cagggcgcta atcccggcgc gggttccgct gacgcagcgc cccgcctggg agccgcgggc 1680
aggcgagact ggcggagccc ccagacctcc cagtggggac ggggcagggc ctggcctggg 1740
aagagcacag ctgcagatcc caggcctctg gcgcccccac tcaagactac caaagccagg 1800
acacctcaag tctccagccc caatacccca ccccaatccc gtattctttt ttttttttt 1860
ttagacaggg tcttgctccg ttgcccaggt tggagtgcag tggcccatca gggctcactg 1920
taacctccga ctcctgggtt caagtgaccc tcccacctca gcctctcaag tagctgggac 1980
tacaggtgca ccaccacacc tggctaattt ttgtattttt tgtaaagagg ggggtctcac 2040
tgtgttgccc aggctggttt cgaactcctg ggctcaagcg gtccacctgc ctccgcctcc 2100
caaagtgctg ggattgcagg catgagccac tgcacccagc cctgtattct tattcttcag 2160
atatttattt ttctttttcac tgttttaaaa taaaaccaaa gtattgataa aaaaaaa 2217

<210> 12
<211> 467
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 12

Met Trp Arg Cys Pro Leu Gly Leu Leu Leu Leu Pro Leu Ala Gly
1 5 10 15
His Leu Ala Leu Gly Ala Gln Gln Gly Arg Gly Arg Arg Glu Leu Ala
20 25 30
Pro Gly Leu His Leu Arg Gly Ile Arg Asp Ala Gly Gly Arg Tyr Cys
35 40 45
Gln Glu Gln Asp Leu Cys Cys Arg Gly Arg Ala Asp Asp Cys Ala Leu
50 55 60
Pro Tyr Leu Gly Ala Ile Cys Tyr Cys Asp Leu Phe Cys Asn Arg Thr
65 70 75 80
Val Ser Asp Cys Cys Pro Asp Phe Trp Asp Phe Cys Leu Gly Val Pro
85 90 95
Pro Pro Phe Pro Pro Ile Gln Gly Cys Met His Gly Gly Arg Ile Tyr
100 105 110
Pro Val Leu Gly Thr Tyr Trp Asp Asn Cys Asn Arg Cys Thr Cys Gln
115 120 125
Glu Asn Arg Gln Trp Gln Cys Asp Gln Glu Pro Cys Leu Val Asp Pro
130 135 140
Asp Met Ile Lys Ala Ile Asn Gln Gly Asn Tyr Gly Trp Gln Ala Gly
145 150 155 160
Asn His Ser Ala Phe Trp Gly Met Thr Leu Asp Glu Gly Ile Arg Tyr
165 170 175
Arg Leu Gly Thr Ile Arg Pro Ser Ser Ser Val Met Asn Met His Glu
180 185 190
Ile Tyr Thr Val Leu Asn Pro Gly Glu Val Leu Pro Thr Ala Phe Glu
195 200 205
Ala Ser Glu Lys Trp Pro Asn Leu Ile His Glu Pro Leu Asp Gln Gly
210 215 220
Asn Cys Ala Gly Ser Trp Ala Phe Ser Thr Ala Ala Val Ala Ser Asp
225 230 235 240
Arg Val Ser Ile His Ser Leu Gly His Met Thr Pro Val Leu Ser Pro
245 250 255
Gln Asn Leu Leu Ser Cys Asp Thr His Gln Gln Gln Gly Cys Arg Gly
260 265 270
Gly Arg Leu Asp Gly Ala Trp Trp Phe Leu Arg Arg Arg Gly Val Val
275 280 285
Ser Asp His Cys Tyr Pro Phe Ser Gly Arg Glu Arg Asp Glu Ala Gly
290 295 300
Pro Ala Pro Pro Cys Met Met His Ser Arg Ala Met Gly Arg Gly Lys
305 310 315 320

Arg Gln Ala Thr Ala His Cys Pro Asn Ser Tyr Val Asn Asn Asn Asp
325 330 335
Ile Tyr Gln Val Thr Pro Val Tyr Arg Leu Gly Ser Asn Asp Lys Glu
340 345 350
Ile Met Lys Glu Leu Met Glu Asn Gly Pro Val Gln Ala Leu Met Glu
355 360 365
Val His Glu Asp Phe Phe Leu Tyr Lys Gly Gly Ile Tyr Ser His Thr
370 375 380
Pro Val Ser Leu Gly Arg Pro Glu Arg Tyr Arg Arg His Gly Thr His
385 390 395 400
Ser Val Lys Ile Thr Gly Trp Gly Glu Glu Thr Leu Pro Asp Gly Arg
405 410 415
Thr Leu Lys Tyr Trp Thr Ala Ala Asn Ser Trp Gly Pro Ala Trp Gly
420 425 430
Glu Arg Gly His Phe Arg Ile Val Arg Gly Val Asn Glu Cys Asp Ile
435 440 445
Glu Ser Phe Val Leu Gly Val Trp Gly Arg Val Gly Met Glu Asp Met
450 455 460
Gly His His
465

<210> 13
<211> 533
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 13
aggctccttg gccctttttc cacagcaagc ttntgcnatc ccgattcgtt gtctcaaatc 60
caattctctt gggacacatn acgcctgtcc tttngcccca gaacctgctg tcttgtacac 120
ccaccagcag cagggctgcc gcgntgggcg tctcgatggt gcctggtggt tcctgcgtcg 180
ccgagggntg gtgtctgacc actgctaccc cttctcgggc cgtgaacgag acgaggctgg 240
ccctgcgccc ccctgtatga tgcacagccg agccatgggt cggggcaagc gccaggccac 300
tgcccactgc cccaacagct atgttaataa caatgacatc taccaggtca ctcctgtcta 360
ccgcctcggc tccaacgaca aggagatcat gaaggagctg atggagaatg gccctgtcca 420
agccctcatg gaggtgcatg aggacttctt cctatacaag ggaggcatct acagccacac 480
gccagtgagc cttgggaggc cagagagata ccgccggcat gggacccact cag 533

<210> 14
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 14
ttcgaggcct ctgagaagtg gccc 24

<210> 15
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 15
ggcggtatct ctctggcctc cc 22

<210> 16
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 16
ttctccacag cagctgtggc atccgatcgt gtctcaatcc attctctggg 50

<210> 17
<211> 960
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 17
gctgcttgcc ctgttgatgg caggcttggc cctgcagcca ggcactgccc tgctgtgcta 60
ctcctgcaaa gcccaggtga gcaacgagga ctgcctgcag gtggagaact gcacccagct 120
gggggagcag tgctggaccg cgcgcatccg cgcagttggc ctcctgaccg tcatcagcaa 180
aggctgcagc ttgaactgcg tggatgactc acaggactac tacgtgggca agaagaacat 240
cacgtgctgt gacaccgact tgtgcaacgc cagcggggcc catgccctgc agccggctgc 300
cgccatcctt gcgctgctcc ctgcactcgg cctgctgctc tggggacccg gccagctata 360
ggctctgggg ggccccgctg cagcccacac tgggtgtggt gccccaggcc tctgtgccac 420
tcctcacaga cctggcccag tgggagcctg tcctggttcc tgaggcacat cctaacgcaa 480
gtctgaccat gtatgtctgc acccctgtcc cccaccctga ccctcccatg gccctctcca 540
ggactcccac ccggcagatc agctctagtg acacagatcc gcctgcagat ggcccctcca 600
accctctctg ctgctgtttc catggcccag cattctccac ccttaaccct gtgctcaggc 660
acctcttccc ccaggaagcc ttccctgccc accccatcta tgacttgagc caggtctggt 720
ccgtggtgtc ccccgcaccc agcaggggac aggcactcag gagggcccag taaaggctga 780
gatgaagtgg actgagtaga actggaggac aagagtcgac gtgagttcct gggagtctcc 840
agagatgggg cctggaggcc tggaggaagg ggccaggcct cacattcgtg gggctccctg 900
aatggcagcc tgagcacagc gtaggccctt aataaacacc tgttggataa gccaaaaaaa 960
960

<210> 18
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18
Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser
1 5 10 15
Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys
20 25 30
Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly
35 40 45
Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp
50 55 60
Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp Thr
65 70 75 80
Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala
85 90 95
Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly
100 105 110
Gln Leu
<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 19
tgctgtgcta ctcctgcaaa gccc 24
<210> 20
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 20
tgcacaagtc ggtgtcacag cacg 24

<210> 21
<211> 44
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 21
agcaacgagg actgcctgca ggtggagaac tgcacccagc tggg 44
<210> 22
<211> 1175
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 22
atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
tgtcaaactc agtacgtgag ggaccagggc gccatgaccg accagctgag caggcggcag 120
atccgcgagt accaactcta cagcaggacc agtggcaagc acgtgcaggt caccgggcgt 180
cgcatctccg ccaccgccga ggacggcaac aagtttgcca agctcatagt ggagacggac 240
acgtttggca gccgggttcg catcaaaggg gctgagagtg agaagtacat ctgtatgaac 300
aagaggggca agctcatcgg gaagcccagc gggaagagca aagactgcgt gttcacggag 360
atcgtgctgg agaacaacta tacggccttc cagaacgccc ggcacgaggg ctggttcatg 420
gccttcacgc ggcaggggcg gccccgccag gcttcccgca gccgccagaa ccagcgcgag 480
gcccacttca tcaagcgcct ctaccaaggc cagctgccct tccccaacca cgccgagaag 540
cagaagcagt tcgagtttgt gggctccgcc cccacccgcc ggaccaagcg cacacggcgg 600
ccccagcccc tcacgtagtc tgggaggcag ggggcagcag cccctgggcc gcctccccac 660
ccctttccct tcttaatcca aggactgggc tggggtggcg ggaggggagc cagatccccg 720
agggaggacc ctgagggccg cgaagcatcc gagcccccag ctgggaaggg gcaggccggt 780
gccccagggg cggctggcac agtgcccccc tcccggacgg gtggcaggcc ctggagagga 840
actgagtgtc accctgatct caggccacca gcctttgccg gcctcccagc cgggctcctg 900
aagcccgctg aaaggtcagc gactgaaggc cttgcagaca accgtctgga ggtggctgtc 960
ctcaaaatct gcttctcgga tctccctcag tctgccccca gcccccaaac tcctcctggc 1020
tagactgtag gaagggactt ttgtttgttt gtttgtttca ggaaaaaaga aagggagaga 1080
gaggaaaata gagggttgtc cactcctcac attccacgac ccaggcctgc accccacccc 1140
caactcccag ccccggaata aaaccatttt cctgc 1175
<210> 23
<211> 205
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23
Met Gly Ala Ala Arg Leu Leu Pro Asn Leu Thr Leu Cys Leu Gln Leu
1 5 10 15
Leu Ile Leu Cys Cys Gln Thr Gln Tyr Val Arg Asp Gln Gly Ala Met
20 25 30
Thr Asp Gln Leu Ser Arg Arg Gln Ile Arg Glu Tyr Gln Leu Tyr Ser
35 40 45
Arg Thr Ser Gly Lys His Val Gln Val Thr Gly Arg Arg Ile Ser Ala
50 55 60
Thr Ala Glu Asp Gly Asn Lys Phe Ala Lys Leu Ile Val Glu Thr Asp
65 70 75 80
Thr Phe Gly Ser Arg Val Arg Ile Lys Gly Ala Glu Ser Glu Lys Tyr
85 90 95
Ile Cys Met Asn Lys Arg Gly Lys Leu Ile Gly Lys Pro Ser Gly Lys
100 105 110
Ser Lys Asp Cys Val Phe Thr Glu Ile Val Leu Glu Asn Asn Tyr Thr
115 120 125
Ala Phe Gln Asn Ala Arg His Glu Gly Trp Phe Met Ala Phe Thr Arg
130 135 140
Gln Gly Arg Pro Arg Gln Ala Ser Arg Ser Arg Gln Asn Gln Arg Glu
145 150 155 160

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

<210> 24
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 24
cagtacgtga gggaccaggg cgccatga 28

<210> 25
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 25
ccggtgacct gcacgtgctt gcca 24

<210> 26
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 26
gcggatctgc cgcctgctca nctggtcggt catggcgccc t 41

<210> 27
<211> 2479
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 27
acttgccatc acctgttgcc agtgtggaaa aattctccct gttgaatttt ttgcacatgg 60
aggacagcag caaagagggc aacacaggct gataagacca gagacagcag ggagattatt 120
ttaccatacg ccctcaggac gttccctcta gctggagttc tggacttcaa cagaacccca 180
tccagtcatt ttgattttgc tgtttatttt ttttttcttt ttctttttcc caccacattg 240
tattttattt ccgtacttca gaaatgggcc tacagaccac aaagtggccc agccatgggg 300
ctttttttcct gaagtcttgg cttatcattt ccctggggct ctactcacag gtgtccaaac 360
tcctggcctg ccctagtgtg tgccgctgcg acaggaactt tgtctactgt aatgagcgaa 420
gcttgacctc agtgcctctt gggatcccgg agggcgtaac cgtactctac ctccacaaca 480
accaaattaa taatgctgga tttcctgcag aactgcacaa tgtacagtcg gtgcacacgg 540
tctacctgta tggcaaccaa ctggacgaat tccccatgaa ccttcccaag aatgtcagag 600
ttctccattt gcaggaaaac aatattcaga ccatttcacg ggctgctctt gcccagctct 660
tgaagcttga agagctgcac ctggatgaca actccatatc cacagtgggg gtggaagacg 720
gggccttccg ggaggctatt agcctcaaat tgttgttttt gtctaagaat cacctgagca 780
gtgtgcctgt tgggcttcct gtggacttgc aagagctgag agtggatgaa aatcgaattg 840
ctgtcatatc cgacatggcc ttccagaatc tcacgagctt ggagcgtctt attgtggacg 900
ggaacctcct gaccaacaag ggtatcgccg agggcacctt cagccatctc accaagctca 960
aggaattttc aattgtacgt aattcgctgt cccaccctcc tcccgatctc ccaggtacgc 1020
atctgatcag gctctatttg caggacaacc agataaacca cattcctttg acagccttct 1080
caaatctgcg taagctggaa cggctggata tatccaacaa ccaactgcgg atgctgactc 1140
aaggggtttt tgataatctc tccaacctga agcagctcac tgctcggaat aacccttggt 1200
tttgtgactg cagtattaaa tgggtcacag aatggctcaa atatatccct tcatctctca 1260
acgtgcgggg tttcatgtgc caaggtcctg aacaagtccg ggggatggcc gtcagggaat 1320
taaatatgaa tcttttgtcc tgtcccacca cgacccccgg cctgcctctc ttcaccccag 1380

ccccaagtac agcttctccg accactcagc ctcccaccct ctctattcca aaccctagca 1440
gaagctacac gcctccaact cctaccacat cgaaacttcc cacgattcct gactgggatg 1500
gcagagaaag agtgacccca cctatttctg aacggatcca gctctctatc cattttgtga 1560
atgatacttc cattcaagtc agctggctct ctctcttcac cgtgatggca tacaaactca 1620
catgggtgaa aatgggccac agtttagtag ggggcatcgt tcaggagcgc atagtcagcg 1680
gtgagaagca acacctgagc ctggttaact tagagccccg atccacctat cggatttgtt 1740
tagtgccact ggatgctttt aactaccgcg cggtagaaga caccatttgt tcagaggcca 1800
ccacccatgc ctcctatctg aacaacggca gcaacacagc gtccagccat gagcagacga 1860
cgtcccacag catgggctcc ccctttctgc tggcgggctt gatcgggggc gcggtgatat 1920
ttgtgctggt ggtcttgctc agcgtctttt gctggcatat gcacaaaaag gggcgctaca 1980
cctcccagaa gtggaaatac aaccggggcc ggcggaaaga tgattattgc gaggcaggca 2040
ccaagaagga caactccatc ctggagatga cagaaaccag ttttcagatc gtctccttaa 2100
ataacgatca actccttaaa ggagatttca gactgcagcc catttacacc ccaaatgggg 2160
gcattaatta cacagactgc catatcccca acaacatgcg atactgcaac agcagcgtgc 2220
cagacctgga gcactgccat acgtgacagc cagaggccca gcgttatcaa ggcggacaat 2280
tagactcttg agaacacact cgtgtgtgca cataaagaca cgcagattac atttgataaa 2340
tgttacacag atgcatttgt gcatttgaat actctgtaat ttatacggtg tactatataa 2400
tgggatttaa aaaaagtgct atcttttcta tttcaagtta attacaaaca gttttgtaac 2460
tctttgcttt ttaaatctt 2479

<210> 28
<211> 660
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 28

```
Met Gly Leu Gln Thr Thr Lys Trp Pro Ser His Gly Ala Phe Phe Leu
  1               5                  10                  15
Lys Ser Trp Leu Ile Ile Ser Leu Gly Leu Tyr Ser Gln Val Ser Lys
             20                  25                  30
Leu Leu Ala Cys Pro Ser Val Cys Arg Cys Asp Arg Asn Phe Val Tyr
         35                  40                  45
Cys Asn Glu Arg Ser Leu Thr Ser Val Pro Leu Gly Ile Pro Glu Gly
     50                  55                  60
Val Thr Val Leu Tyr Leu His Asn Asn Gln Ile Asn Asn Ala Gly Phe
 65                  70                  75                  80
Pro Ala Glu Leu His Asn Val Gln Ser Val His Thr Val Tyr Leu Tyr
                 85                  90                  95
Gly Asn Gln Leu Asp Glu Phe Pro Met Asn Leu Pro Lys Asn Val Arg
            100                 105                 110
Val Leu His Leu Gln Glu Asn Asn Ile Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
        115                 120                 125
Leu Ala Gln Leu Leu Lys Leu Glu Glu Leu His Leu Asp Asp Asn Ser
    130                 135                 140
Ile Ser Thr Val Gly Val Glu Asp Gly Ala Phe Arg Glu Ala Ile Ser
145                 150                 155                 160
Leu Lys Leu Leu Phe Leu Ser Lys Asn His Leu Ser Ser Val Pro Val
                165                 170                 175
Gly Leu Pro Val Asp Leu Gln Glu Leu Arg Val Asp Glu Asn Arg Ile
            180                 185                 190
Ala Val Ile Ser Asp Met Ala Phe Gln Asn Leu Thr Ser Leu Glu Arg
        195                 200                 205
Leu Ile Val Asp Gly Asn Leu Leu Thr Asn Lys Gly Ile Ala Glu Gly
    210                 215                 220
Thr Phe Ser His Leu Thr Lys Leu Lys Glu Phe Ser Ile Val Arg Asn
225                 230                 235                 240
Ser Leu Ser His Pro Pro Pro Asp Leu Pro Gly Thr His Leu Ile Arg
                245                 250                 255
Leu Tyr Leu Gln Asp Asn Gln Ile Asn His Ile Pro Leu Thr Ala Phe
            260                 265                 270
```

```
Ser Asn Leu Arg Lys Leu Glu Arg Leu Asp Ile Ser Asn Asn Gln Leu
        275                 280                 285
Arg Met Leu Thr Gln Gly Val Phe Asp Asn Leu Ser Asn Leu Lys Gln
    290                 295                 300
Leu Thr Ala Arg Asn Asn Pro Trp Phe Cys Asp Cys Ser Ile Lys Trp
305                 310                 315                 320
Val Thr Glu Trp Leu Lys Tyr Ile Pro Ser Ser Leu Asn Val Arg Gly
                325                 330                 335
Phe Met Cys Gln Gly Pro Glu Gln Val Arg Gly Met Ala Val Arg Glu
            340                 345                 350
Leu Asn Met Asn Leu Leu Ser Cys Pro Thr Thr Thr Pro Gly Leu Pro
        355                 360                 365
Leu Phe Thr Pro Ala Pro Ser Thr Ala Ser Pro Thr Thr Gln Pro Pro
    370                 375                 380
Thr Leu Ser Ile Pro Asn Pro Ser Arg Ser Tyr Thr Pro Pro Thr Pro
385                 390                 395                 400
Thr Thr Ser Lys Leu Pro Thr Ile Pro Asp Trp Asp Gly Arg Glu Arg
                405                 410                 415
Val Thr Pro Pro Ile Ser Glu Arg Ile Gln Leu Ser Ile His Phe Val
            420                 425                 430
Asn Asp Thr Ser Ile Gln Val Ser Trp Leu Ser Leu Phe Thr Val Met
        435                 440                 445
Ala Tyr Lys Leu Thr Trp Val Lys Met Gly His Ser Leu Val Gly Gly
    450                 455                 460
Ile Val Gln Glu Arg Ile Val Ser Gly Glu Lys Gln His Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480
Val Asn Leu Glu Pro Arg Ser Thr Tyr Arg Ile Cys Leu Val Pro Leu
                485                 490                 495
Asp Ala Phe Asn Tyr Arg Ala Val Glu Asp Thr Ile Cys Ser Glu Ala
            500                 505                 510
Thr Thr His Ala Ser Tyr Leu Asn Asn Gly Ser Asn Thr Ala Ser Ser
        515                 520                 525
His Glu Gln Thr Thr Ser His Ser Met Gly Ser Pro Phe Leu Leu Ala
    530                 535                 540
Gly Leu Ile Gly Gly Ala Val Ile Phe Val Leu Val Val Leu Leu Ser
545                 550                 555                 560
Val Phe Cys Trp His Met His Lys Lys Gly Arg Tyr Thr Ser Gln Lys
                565                 570                 575
Trp Lys Tyr Asn Arg Gly Arg Arg Lys Asp Asp Tyr Cys Glu Ala Gly
            580                 585                 590
Thr Lys Lys Asp Asn Ser Ile Leu Glu Met Thr Glu Thr Ser Phe Gln
        595                 600                 605
Ile Val Ser Leu Asn Asn Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asp Phe Arg Leu
    610                 615                 620
Gln Pro Ile Tyr Thr Pro Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Thr Asp Cys His
625                 630                 635                 640
Ile Pro Asn Asn Met Arg Tyr Cys Asn Ser Ser Val Pro Asp Leu Glu
                645                 650                 655
His Cys His Thr
            660
<210>    29
<211>    21
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    29
cggtctacct gtatggcaac c                                              21
```

<210> 30
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 30
gcaggacaac cagataaacc ac 22
<210> 31
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 31
acgcagattt gagaaggctg tc 22
<210> 32
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 32
ttcacgggct gctcttgccc agctcttgaa gcttgaagag ctgcac 46
<210> 33
<211> 3449
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 33
acttggagca agcggcggcg gcggagacag aggcagaggc agaagctggg gctccgtcct 60
cgcctcccac gagcgatccc cgaggagagc cgcggccctc ggcgaggcga agaggccgac 120
gaggaagacc cgggtggctg cgcccctgcc tcgcttccca ggcgccggcg gctgcagcct 180
tgcccctctt gctcgccttg aaaatggaaa agatgctcgc aggctgcttt ctgctgatcc 240
tcggacagat cgtcctcctc cctgccgagg ccagggagcg gtcacgtggg aggtccatct 300
ctaggggcag acacgctcgg acccacccgc agacggccct tctggagagt tcctgtgaga 360
acaagcgggc agacctggtt ttcatcattg acagctctcg cagtgtcaac acccatgact 420
atgcaaaggt caaggagttc atcgtggaca tcttgcaatt cttggacatt ggtcctgatg 480
tcacccgagt gggcctgctc caatatggca gcactgtcaa gaatgagttc tccctcaaga 540
ccttcaagag gaagtccgag gtggagcgtg ctgtcaagag gatgcggcat ctgtccacgg 600
gcaccatgac tgggctggcc atccagtatg ccctgaacat cgcattctca gaagcagagg 660
gggcccggcc cctgagggag aatgtgccac gggtcataat gatcgtgaca gatgggagac 720
ctcaggactc cgtggccgag gtggctgcta aggcacggga cacgggcatc ctaatctttg 780
ccattggtgt gggccaggta gacttcaaca ccttgaagtc cattgggagt gagccccatg 840
aggaccatgt cttccttgtg gccaatttca gccagattga gacgctgacc tccgtgttcc 900
agaagaagtt gtgcacggcc cacatgtgca gcaccctgga gcataactgt gcccacttct 960
gcatcaacat ccctggctca tacgtctgca ggtgcaaaca aggctacatt ctcaactcgg 1020
atcagacgac ttgcagaatc caggatctgt gtgccatgga ggaccacaac tgtgagcagc 1080
tctgtgtgaa tgtgccgggc tccttcgtct gccagtgcta cagtggctac gccctggctg 1140
aggatgggaa gaggtgtgtg gctgtggact actgtgcctc agaaaaccac ggatgtgaac 1200
atgagtgtgt aaatgctgat ggctcctacc tttgccagtg ccatgaagga tttgctctta 1260
acccagatga aaaaacgtgc acaaggatca actactgtgc actgaacaaa ccgggctgtg 1320
agcatgagtg cgtcaacatg gaggagagct actactgccg ctgccaccgt ggctacactc 1380
tggaccccaa tggcaaaacc tgcagccgag tggaccactg tgcacagcag gaccatggct 1440
gtgagcagct gtgtctgaac acggaggatt ccttcgtctg ccagtgctca gaaggcttcc 1500
tcatcaacga ggacctcaag acctgctccc gggtggatta ctgcctgctg agtgaccatg 1560
gttgtgaata ctcctgtgtc aacatggaca gatcctttgc ctgtcagtgt cctgagggac 1620
acgtgctccg cagcgatggg aagacgtgtg caaaattgga ctcttgtgct ctgggggacc 1680
acggttgtga acattcgtgt gtaagcagtg aagattcgtt tgtgtgccag tgctttgaag 1740

```
gttatatact ccgtgaagat ggaaaaacct gcagaaggaa agatgtctgc caagctatag       1800
accatggctg tgaacacatt tgtgtgaaca gtgacgactc atacacgtgc gagtgcttgg       1860
agggattccg gctcgctgag gatgggaaac gctgccgaag gaaggatgtc tgcaaatcaa       1920
cccaccatgg ctgcgaacac atttgtgtta ataatgggaa ttcctacatc tgcaaatgct       1980
cagagggatt tgttctagct gaggacggaa gacggtgcaa gaaatgcact gaaggcccaa       2040
ttgacctggt ctttgtgatc gatggatcca agagtcttgg agaagagaat tttgaggtcg       2100
tgaagcagtt tgtcactgga attatagatt ccttgacaat ttccccaaa gccgctcgag        2160
tggggctgct ccagtattcc acacaggtcc acacagagtt cactctgaga aacttcaact       2220
cagccaaaga catgaaaaaa gccgtggccc acatgaaata catgggaaag ggctctatga       2280
ctgggctggc cctgaaacac atgtttgaga gaagttttac ccaaggagaa ggggccaggc       2340
ccctttccac aagggtgccc agagcagcca ttgtgttcac cgacggacgg gctcaggatg       2400
acgtctccga gtgggccagt aaagccaagg ccaatggtat cactatgtat gctgttgggg       2460
taggaaaagc cattgaggag gaactacaag agattgcctc tgagcccaca aacaagcatc       2520
tcttctatgc cgaagacttc agcacaatgg atgagataag tgaaaaactc aagaaaggca       2580
tctgtgaagc tctagaagac tccgatggaa gacaggactc tccagcaggg gaactgccaa       2640
aaacggtcca acagccaaca gaatctgagc cagtcaccat aaatatccaa gacctacttt       2700
cctgttctaa ttttgcagtg caacacagat atctgtttga agaagacaat cttttacggt       2760
ctacacaaaa gctttcccat tcaacaaaac cttcaggaag ccctttggaa gaaaaacacg       2820
atcaatgcaa atgtgaaaac cttataatgt tccagaacct tgcaaacgaa gaagtaagaa       2880
aattaacaca gcgcttagaa gaaatgacac agagaatgga agccctggaa aatcgcctga       2940
gatacagatg aagattagaa atcgcgacac atttgtagtc attgtatcac ggattacaat       3000
gaacgcagtg cagagcccca aagctcaggc tattgttaaa tcaataatgt tgtgaagtaa       3060
aacaatcagt actgagaaac ctggtttgcc acagaacaaa gacaagaagt atacactaac       3120
ttgtataaat ttatctagga aaaaaatcct tcagaattct aagatgaatt taccaggtga       3180
gaatgaataa gctatgcaag gtattttgta atatactgtg gacacaactt gcttctgcct       3240
catcctgcct tagtgtgcaa tctcatttga ctatacgata aagtttgcac agtcttactt       3300
ctgtagaaca ctggccatag gaaatgctgt ttttttgtac tggactttac cttgatatat       3360
gtatatggat gtatgcataa aatcatagga catatgtact tgtggaacaa gttggatttt       3420
ttatacaata ttaaaattca ccacttcag                                        3449
<210>    34
<211>    915
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    34
Met Glu Lys Met Leu Ala Gly Cys Phe Leu Leu Ile Leu Gly Gln Ile
  1               5                  10                  15
Val Leu Leu Pro Ala Glu Ala Arg Glu Arg Ser Arg Gly Arg Ser Ile
             20                  25                  30
Ser Arg Gly Arg His Ala Arg Thr His Pro Gln Thr Ala Leu Leu Glu
         35                  40                  45
Ser Ser Cys Glu Asn Lys Arg Ala Asp Leu Val Phe Ile Ile Asp Ser
     50                  55                  60
Ser Arg Ser Val Asn Thr His Asp Tyr Ala Lys Val Lys Glu Phe Ile
 65                  70                  75                  80
Val Asp Ile Leu Gln Phe Leu Asp Ile Gly Pro Asp Val Thr Arg Val
                 85                  90                  95
Gly Leu Leu Gln Tyr Gly Ser Thr Val Lys Asn Glu Phe Ser Leu Lys
            100                 105                 110
Thr Phe Lys Arg Lys Ser Glu Val Glu Arg Ala Val Lys Arg Met Arg
        115                 120                 125
His Leu Ser Thr Gly Thr Met Thr Gly Leu Ala Ile Gln Tyr Ala Leu
    130                 135                 140
Asn Ile Ala Phe Ser Glu Ala Glu Gly Ala Arg Pro Leu Arg Glu Asn
145                 150                 155                 160
Val Pro Arg Val Ile Met Ile Val Thr Asp Gly Arg Pro Gln Asp Ser
                165                 170                 175
Val Ala Glu Val Ala Ala Lys Ala Arg Asp Thr Gly Ile Leu Ile Phe
            180                 185                 190
```

```
Ala Ile Gly Val Gly Gln Val Asp Phe Asn Thr Leu Lys Ser Ile Gly
        195                 200                 205
Ser Glu Pro His Glu Asp His Val Phe Leu Val Ala Asn Phe Ser Gln
    210                 215                 220
Ile Glu Thr Leu Thr Ser Val Phe Gln Lys Lys Leu Cys Thr Ala His
225                 230                 235                 240
Met Cys Ser Thr Leu Glu His Asn Cys Ala His Phe Cys Ile Asn Ile
                245                 250                 255
Pro Gly Ser Tyr Val Cys Arg Cys Lys Gln Gly Tyr Ile Leu Asn Ser
            260                 265                 270
Asp Gln Thr Thr Cys Arg Ile Gln Asp Leu Cys Ala Met Glu Asp His
        275                 280                 285
Asn Cys Glu Gln Leu Cys Val Asn Val Pro Gly Ser Phe Val Cys Gln
    290                 295                 300
Cys Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu Ala Glu Asp Gly Lys Arg Cys Val Ala
305                 310                 315                 320
Val Asp Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Gly Cys Glu His Glu Cys Val
                325                 330                 335
Asn Ala Asp Gly Ser Tyr Leu Cys Gln Cys His Glu Gly Phe Ala Leu
            340                 345                 350
Asn Pro Asp Glu Lys Thr Cys Thr Arg Ile Asn Tyr Cys Ala Leu Asn
        355                 360                 365
Lys Pro Gly Cys Glu His Glu Cys Val Asn Met Glu Glu Ser Tyr Tyr
    370                 375                 380
Cys Arg Cys His Arg Gly Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Gly Lys Thr Cys
385                 390                 395                 400
Ser Arg Val Asp His Cys Ala Gln Gln Asp His Gly Cys Glu Gln Leu
                405                 410                 415
Cys Leu Asn Thr Glu Asp Ser Phe Val Cys Gln Cys Ser Glu Gly Phe
            420                 425                 430
Leu Ile Asn Glu Asp Leu Lys Thr Cys Ser Arg Val Asp Tyr Cys Leu
        435                 440                 445
Leu Ser Asp His Gly Cys Glu Tyr Ser Cys Val Asn Met Asp Arg Ser
    450                 455                 460
Phe Ala Cys Gln Cys Pro Glu Gly His Val Leu Arg Ser Asp Gly Lys
465                 470                 475                 480
Thr Cys Ala Lys Leu Asp Ser Cys Ala Leu Gly Asp His Gly Cys Glu
                485                 490                 495
His Ser Cys Val Ser Ser Glu Asp Ser Phe Val Cys Gln Cys Phe Glu
            500                 505                 510
Gly Tyr Ile Leu Arg Glu Asp Gly Lys Thr Cys Arg Arg Lys Asp Val
        515                 520                 525
Cys Gln Ala Ile Asp His Gly Cys Glu His Ile Cys Val Asn Ser Asp
    530                 535                 540
Asp Ser Tyr Thr Cys Glu Cys Leu Glu Gly Phe Arg Leu Ala Glu Asp
545                 550                 555                 560
Gly Lys Arg Cys Arg Arg Lys Asp Val Cys Lys Ser Thr His His Gly
                565                 570                 575
Cys Glu His Ile Cys Val Asn Asn Gly Asn Ser Tyr Ile Cys Lys Cys
            580                 585                 590
Ser Glu Gly Phe Val Leu Ala Glu Asp Gly Arg Arg Cys Lys Lys Cys
        595                 600                 605
Thr Glu Gly Pro Ile Asp Leu Val Phe Val Ile Asp Gly Ser Lys Ser
    610                 615                 620
Leu Gly Glu Glu Asn Phe Glu Val Val Lys Gln Phe Val Thr Gly Ile
625                 630                 635                 640
Ile Asp Ser Leu Thr Ile Ser Pro Lys Ala Ala Arg Val Gly Leu Leu
                645                 650                 655
```

Gln Tyr Ser Thr Gln Val His Thr Glu Phe Thr Leu Arg Asn Phe Asn
660 665 670
Ser Ala Lys Asp Met Lys Lys Ala Val Ala His Met Lys Tyr Met Gly
675 680 685
Lys Gly Ser Met Thr Gly Leu Ala Leu Lys His Met Phe Glu Arg Ser
690 695 700
Phe Thr Gln Gly Glu Gly Ala Arg Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Arg
705 710 715 720
Ala Ala Ile Val Phe Thr Asp Gly Arg Ala Gln Asp Asp Val Ser Glu
725 730 735
Trp Ala Ser Lys Ala Lys Ala Asn Gly Ile Thr Met Tyr Ala Val Gly
740 745 750
Val Gly Lys Ala Ile Glu Glu Glu Leu Gln Glu Ile Ala Ser Glu Pro
755 760 765
Thr Asn Lys His Leu Phe Tyr Ala Glu Asp Phe Ser Thr Met Asp Glu
770 775 780
Ile Ser Glu Lys Leu Lys Lys Gly Ile Cys Glu Ala Leu Glu Asp Ser
785 790 795 800
Asp Gly Arg Gln Asp Ser Pro Ala Gly Glu Leu Pro Lys Thr Val Gln
805 810 815
Gln Pro Thr Glu Ser Glu Pro Val Thr Ile Asn Ile Gln Asp Leu Leu
820 825 830
Ser Cys Ser Asn Phe Ala Val Gln His Arg Tyr Leu Phe Glu Glu Asp
835 840 845
Asn Leu Leu Arg Ser Thr Gln Lys Leu Ser His Ser Thr Lys Pro Ser
850 855 860
Gly Ser Pro Leu Glu Glu Lys His Asp Gln Cys Lys Cys Glu Asn Leu
865 870 875 880
Ile Met Phe Gln Asn Leu Ala Asn Glu Glu Val Arg Lys Leu Thr Gln
885 890 895
Arg Leu Glu Glu Met Thr Gln Arg Met Glu Ala Leu Glu Asn Arg Leu
900 905 910
Arg Tyr Arg
915

<210> 35
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 35
gtgaccctgg ttgtgaatac tcc 23

<210> 36
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 36
acagccatgg tctatagctt gg 22

<210> 37
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 37
gcctgtcagt gtcctgaggg acacgtgctc cgcagcgatg ggaag 45

<210> 38
<211> 1813
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 38
ggagccgccc tgggtgtcag cggctcggct cccgcgcacg ctccggccgt cgcgcagcct 60
cggcacctgc aggtccgtgc gtcccgcggc tggcgccccc gactccgtcc cggccaggga 120
gggccatgat ttccctcccg gggcccctgg tgaccaactt gctgcggttt ttgttcctgg 180
ggctgagtgc cctcgcgccc ccctcgcggg cccagctgca actgcacttg cccgccaacc 240
ggttgcaggc ggtggaggga ggggaagtgg tgcttccagc gtggtacacc ttgcacgggg 300
aggtgtcttc atcccagcca tgggaggtgc cctttgtgat gtggttcttc aaacagaaag 360
aaaaggagga tcaggtgttg tcctacatca atggggtcac aacaagcaaa cctggagtat 420
ccttggtcta ctccatgccc tcccggaacc tgtccctgcg gctggagggt ctccaggaga 480
aagactctgg cccctacagc tgctccgtga atgtgcaaga caaacaaggc aaatctaggg 540
gccacagcat caaaacctta gaactcaatg tactggttcc tccagctcct ccatcctgcc 600
gtctccaggg tgtgccccat gtgggggcaa acgtgaccct gagctgccag tctccaagga 660
gtaagcccgc tgtccaatac cagtgggatc ggcagcttcc atccttccag actttctttg 720
caccagcatt agatgtcatc cgtgggtctt taagcctcac caacctttcg tcttccatgg 780
ctggagtcta tgtctgcaag gcccacaatg aggtgggcac tgcccaatgt aatgtgacgc 840
tggaagtgag cacagggcct ggagctgcag tggttgctgg agctgttgtg ggtaccctgg 900
ttggactggg gttgctggct gggctggtcc tcttgtacca ccgccggggc aaggccctgg 960
aggagccagc caatgatatc aaggaggatg ccattgctcc ccggaccctg ccctggccca 1020
agagctcaga cacaatctcc aagaatggga ccctttcctc tgtcacctcc gcacgagccc 1080
tccggccacc ccatggccct cccaggcctg gtgcattgac ccccacgccc agtctctcca 1140
gccaggccct gccctcacca agactgccca cgacagatgg ggcccaccct caaccaatat 1200
cccccatccc tggtggggtt tcttcctctg gcttgagccg catgggtgct gtgcctgtga 1260
tggtgcctgc ccagagtcaa gctggctctc tggtatgatg accccaccac tcattggcta 1320
aaggatttgg ggtctctcct tcctataagg gtcacctcta gcacagaggc ctgagtcatg 1380
ggaaagagtc acactcctga cccttagtac tctgccccca cctctcttta ctgtgggaaa 1440
accatctcag taagacctaa gtgtccagga gacagaagga gaagaggaag tggatctgga 1500
attgggagga gcctccaccc acccctgact cctccttatg aagccagctg ctgaaattag 1560
ctactcacca agagtgaggg gcagagactt ccagtcactg agtctcccag gccccccttga 1620
tctgtacccc acccctatct aacaccaccc ttggctccca ctccagctcc ctgtattgat 1680
ataacctgtc aggctggctt ggttaggttt tactggggca gaggataggg aatctcttat 1740
taaaactaac atgaaatatg tgttgttttc atttgcaaat ttaaataaag atacataatg 1800
tttgtatgaa aaa 1813
<210> 39
<211> 390
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 39
Met Ile Ser Leu Pro Gly Pro Leu Val Thr Asn Leu Leu Arg Phe Leu
1 5 10 15
Phe Leu Gly Leu Ser Ala Leu Ala Pro Pro Ser Arg Ala Gln Leu Gln
20 25 30
Leu His Leu Pro Ala Asn Arg Leu Gln Ala Val Glu Gly Gly Glu Val
35 40 45
Val Leu Pro Ala Trp Tyr Thr Leu His Gly Glu Val Ser Ser Ser Gln
50 55 60
Pro Trp Glu Val Pro Phe Val Met Trp Phe Phe Lys Gln Lys Glu Lys
65 70 75 80
Glu Asp Gln Val Leu Ser Tyr Ile Asn Gly Val Thr Thr Ser Lys Pro
85 90 95
Gly Val Ser Leu Val Tyr Ser Met Pro Ser Arg Asn Leu Ser Leu Arg
100 105 110
Leu Glu Gly Leu Gln Glu Lys Asp Ser Gly Pro Tyr Ser Cys Ser Val
115 120 125
Asn Val Gln Asp Lys Gln Gly Lys Ser Arg Gly His Ser Ile Lys Thr

```
    130                 135                 140
Leu Glu Leu Asn Val Leu Val Pro Pro Ala Pro Pro Ser Cys Arg Leu
145                 150                 155                 160
Gln Gly Val Pro His Val Gly Ala Asn Val Thr Leu Ser Cys Gln Ser
                165                 170                 175
Pro Arg Ser Lys Pro Ala Val Gln Tyr Gln Trp Asp Arg Gln Leu Pro
            180                 185                 190
Ser Phe Gln Thr Phe Phe Ala Pro Ala Leu Asp Val Ile Arg Gly Ser
        195                 200                 205
Leu Ser Leu Thr Asn Leu Ser Ser Ser Met Ala Gly Val Tyr Val Cys
    210                 215                 220
Lys Ala His Asn Glu Val Gly Thr Ala Gln Cys Asn Val Thr Leu Glu
225                 230                 235                 240
Val Ser Thr Gly Pro Gly Ala Ala Val Val Ala Gly Ala Val Val Gly
                245                 250                 255
Thr Leu Val Gly Leu Gly Leu Leu Ala Gly Leu Val Leu Leu Tyr His
            260                 265                 270
Arg Arg Gly Lys Ala Leu Glu Glu Pro Ala Asn Asp Ile Lys Glu Asp
        275                 280                 285
Ala Ile Ala Pro Arg Thr Leu Pro Trp Pro Lys Ser Ser Asp Thr Ile
    290                 295                 300
Ser Lys Asn Gly Thr Leu Ser Ser Val Thr Ser Ala Arg Ala Leu Arg
305                 310                 315                 320
Pro Pro His Gly Pro Pro Arg Pro Gly Ala Leu Thr Pro Thr Pro Ser
                325                 330                 335
Leu Ser Ser Gln Ala Leu Pro Ser Pro Arg Leu Pro Thr Thr Asp Gly
            340                 345                 350
Ala His Pro Gln Pro Ile Ser Pro Ile Pro Gly Gly Val Ser Ser Ser
        355                 360                 365
Gly Leu Ser Arg Met Gly Ala Val Pro Val Met Val Pro Ala Gln Ser
    370                 375                 380
Gln Ala Gly Ser Leu Val
385                 390
<210>    40
<211>    22
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    40
agggtctcca ggagaaagac tc                                                22
<210>    41
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    41
attgtgggcc ttgcagacat agac                                              24
<210>    42
<211>    50
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    42
ggccacagca tcaaaacctt agaactcaat gtactggttc ctccagctcc                  50
<210>    43
```

<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 43
gtgtgacaca gcgtgggc 18
<210> 44
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 44
gaccggcagg cttctgcg 18
<210> 45
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 45
cagcagcttc agccaccagg agtgg 25
<210> 46
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 46
ctgagccgtg ggctgcagtc tcgc 24
<210> 47
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 47
ccgactacga ctggttcttc atcatgcagg atgacacata tgtgc 45
<210> 48
<211> 2822
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 48
cgccaccact gcggccaccg ccaatgaaac gcctcccgct cctagtggtt ttttccactt 60
tgttgaattg ttcctatact caaaattgca ccaagacacc ttgtctccca aatgcaaaat 120
gtgaaatacg caatggaatt gaagcctgct attgcaacat gggattttca ggaaatggtg 180
tcacaatttg tgaagatgat aatgaatgtg gaaatttaac tcagtcctgt ggcgaaaatg 240
ctaattgcac taacacagaa ggaagttatt attgtatgtg tgtacctggc ttcagatcca 300
gcagtaacca agacaggttt atcactaatg atggaaccgt ctgtatagaa aatgtgaatg 360
caaactgcca tttagataat gtctgtatag ctgcaaatat taataaaact ttaacaaaaa 420
tcagatccat aaaagaacct gtggctttgc tacaagaagt ctatagaaat tctgtgacag 480
atctttcacc aacagatata attacatata tagaaatatt agctgaatca tcttcattac 540
taggttacaa gaacaacact atctcagcca aggacaccct ttctaactca actcttactg 600
aatttgtaaa aaccgtgaat aattttgttc aaagggatac atttgtagtt tgggacaagt 660
tatctgtgaa tcataggaga acacatctta caaaactcat gcacactgtt gaacaagcta 720
ctttaaggat atcccagagc ttccaaaaga ccacagagtt tgatacaaat tcaacggata 780
tagctctcaa agttttcttt tttgattcat ataacatgaa acatattcat cctcatatga 840

atatggatgg agactacata aatatatttc caaagagaaa agctgcatat gattcaaatg 900
gcaatgttgc agttgcattt ttatattata agagtattgg tcctttgctt tcatcatctg 960
acaacttctt attgaaacct caaaattatg ataattctga agaggaggaa agagtcatat 1020
cttcagtaat ttcagtctca atgagctcaa acccacccac attatatgaa cttgaaaaaa 1080
taacatttac attaagtcat cgaaaggtca cagataggta taggagtcta tgtgcatttt 1140
ggaattactc acctgatacc atgaatggca gctggtcttc agagggctgt gagctgacat 1200
actcaaatga gacccacacc tcatgccgct gtaatcacct gacacatttt gcaattttga 1260
tgtcctctgg tccttccatt ggtattaaag attataatat tcttacaagg atcactcaac 1320
taggaataat tatttcactg atttgtcttg ccatatgcat ttttaccttc tggttcttca 1380
gtgaaattca aagcaccagg acaacaattc acaaaaatct ttgctgtagc ctatttcttg 1440
ctgaacttgt ttttcttgtt gggatcaata caaatactaa taagctcttc tgttcaatca 1500
ttgccggact gctacactac ttctttttag ctgcttttgc atggatgtgc attgaaggca 1560
tacatctcta tctcattgtt gtgggtgtca tctacaacaa gggatttttg cacaagaatt 1620
tttatatctt tggctatcta agcccagccg tggtagttgg attttcggca gcactaggat 1680
acagatatta tggcacaacc aaagtatgtt ggcttagcac cgaaaacaac tttatttgga 1740
gttttatagg accagcatgc ctaatcattc ttgttaatct cttggctttt ggagtcatca 1800
tatacaaagt ttttcgtcac actgcagggt tgaaaccaga agttagttgc tttgagaaca 1860
taaggtcttg tgcaagagga gccctcgctc ttctgttcct tctcggcacc acctggatct 1920
ttggggttct ccatgttgtg cacgcatcag tggttacagc ttacctcttc acagtcagca 1980
atgctttcca ggggatgttc attttttttat tcctgtgtgt tttatctaga aagattcaag 2040
aagaatatta cagattgttc aaaaatgtcc cctgttgttt tggatgttta aggtaaacat 2100
agagaatggt ggataattac aactgcacaa aaataaaaat tccaagctgt ggatgaccaa 2160
tgtataaaaa tgactcatca aattatccaa ttattaacta ctagacaaaa agtattttaa 2220
atcagttttt ctgtttatgc tataggaact gtagataata aggtaaaatt atgtatcata 2280
tagatatact atgtttttct atgtgaaata gttctgtcaa aaatagtatt gcagatattt 2340
ggaaagtaat tggtttctca ggagtgatat cactgcaccc aaggaaagat tttctttcta 2400
acacgagaag tatatgaatg tcctgaagga aaccactggc ttgatatttc tgtgactcgt 2460
gttgcctttg aaactagtcc cctaccacct cggtaatgag ctccattaca gaaagtggaa 2520
cataagagaa tgaaggggca gaatatcaaa cagtgaaaag ggaatgataa gatgtatttt 2580
gaatgaactg ttttttctgt agactagctg agaaattgtt gacataaaat aaagaattga 2640
agaaacacat tttaccattt tgtgaattgt tctgaactta aatgtccact aaaacaactt 2700
agacttctgt ttgctaaatc tgtttctttt tctaatattc taaaaaaaaa aaaaaggttt 2760
acctccacaa attgaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820
aa 2822

<210> 49
<211> 690
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 49

Met Lys Arg Leu Pro Leu Leu Val Val Phe Ser Thr Leu Leu Asn Cys
1 5 10 15
Ser Tyr Thr Gln Asn Cys Thr Lys Thr Pro Cys Leu Pro Asn Ala Lys
20 25 30
Cys Glu Ile Arg Asn Gly Ile Glu Ala Cys Tyr Cys Asn Met Gly Phe
35 40 45
Ser Gly Asn Gly Val Thr Ile Cys Glu Asp Asp Asn Glu Cys Gly Asn
50 55 60
Leu Thr Gln Ser Cys Gly Glu Asn Ala Asn Cys Thr Asn Thr Glu Gly
65 70 75 80
Ser Tyr Tyr Cys Met Cys Val Pro Gly Phe Arg Ser Ser Ser Asn Gln
85 90 95
Asp Arg Phe Ile Thr Asn Asp Gly Thr Val Cys Ile Glu Asn Val Asn
100 105 110
Ala Asn Cys His Leu Asp Asn Val Cys Ile Ala Ala Asn Ile Asn Lys
115 120 125
Thr Leu Thr Lys Ile Arg Ser Ile Lys Glu Pro Val Ala Leu Leu Gln
130 135 140
Glu Val Tyr Arg Asn Ser Val Thr Asp Leu Ser Pro Thr Asp Ile Ile

```
145                 150                 155                 160
Thr Tyr Ile Glu Ile Leu Ala Glu Ser Ser Ser Leu Leu Gly Tyr Lys
                165                 170                 175
Asn Asn Thr Ile Ser Ala Lys Asp Thr Leu Ser Asn Ser Thr Leu Thr
            180                 185                 190
Glu Phe Val Lys Thr Val Asn Asn Phe Val Gln Arg Asp Thr Phe Val
        195                 200                 205
Val Trp Asp Lys Leu Ser Val Asn His Arg Arg Thr His Leu Thr Lys
    210                 215                 220
Leu Met His Thr Val Glu Gln Ala Thr Leu Arg Ile Ser Gln Ser Phe
225                 230                 235                 240
Gln Lys Thr Thr Glu Phe Asp Thr Asn Ser Thr Asp Ile Ala Leu Lys
                245                 250                 255
Val Phe Phe Phe Asp Ser Tyr Asn Met Lys His Ile His Pro His Met
            260                 265                 270
Asn Met Asp Gly Asp Tyr Ile Asn Ile Phe Pro Lys Arg Lys Ala Ala
        275                 280                 285
Tyr Asp Ser Asn Gly Asn Val Ala Val Ala Phe Leu Tyr Tyr Lys Ser
    290                 295                 300
Ile Gly Pro Leu Leu Ser Ser Ser Asp Asn Phe Leu Leu Lys Pro Gln
305                 310                 315                 320
Asn Tyr Asp Asn Ser Glu Glu Glu Glu Arg Val Ile Ser Ser Val Ile
                325                 330                 335
Ser Val Ser Met Ser Ser Asn Pro Pro Thr Leu Tyr Glu Leu Glu Lys
            340                 345                 350
Ile Thr Phe Thr Leu Ser His Arg Lys Val Thr Asp Arg Tyr Arg Ser
        355                 360                 365
Leu Cys Ala Phe Trp Asn Tyr Ser Pro Asp Thr Met Asn Gly Ser Trp
    370                 375                 380
Ser Ser Glu Gly Cys Glu Leu Thr Tyr Ser Asn Glu Thr His Thr Ser
385                 390                 395                 400
Cys Arg Cys Asn His Leu Thr His Phe Ala Ile Leu Met Ser Ser Gly
                405                 410                 415
Pro Ser Ile Gly Ile Lys Asp Tyr Asn Ile Leu Thr Arg Ile Thr Gln
            420                 425                 430
Leu Gly Ile Ile Ile Ser Leu Ile Cys Leu Ala Ile Cys Ile Phe Thr
        435                 440                 445
Phe Trp Phe Phe Ser Glu Ile Gln Ser Thr Arg Thr Thr Ile His Lys
    450                 455                 460
Asn Leu Cys Cys Ser Leu Phe Leu Ala Glu Leu Val Phe Leu Val Gly
465                 470                 475                 480
Ile Asn Thr Asn Thr Asn Lys Leu Phe Cys Ser Ile Ile Ala Gly Leu
                485                 490                 495
Leu His Tyr Phe Phe Leu Ala Ala Phe Ala Trp Met Cys Ile Glu Gly
            500                 505                 510
Ile His Leu Tyr Leu Ile Val Val Gly Val Ile Tyr Asn Lys Gly Phe
        515                 520                 525
Leu His Lys Asn Phe Tyr Ile Phe Gly Tyr Leu Ser Pro Ala Val Val
    530                 535                 540
Val Gly Phe Ser Ala Ala Leu Gly Tyr Arg Tyr Tyr Gly Thr Thr Lys
545                 550                 555                 560
Val Cys Trp Leu Ser Thr Glu Asn Asn Phe Ile Trp Ser Phe Ile Gly
                565                 570                 575
Pro Ala Cys Leu Ile Ile Leu Val Asn Leu Leu Ala Phe Gly Val Ile
            580                 585                 590
Ile Tyr Lys Val Phe Arg His Thr Ala Gly Leu Lys Pro Glu Val Ser
        595                 600                 605
Cys Phe Glu Asn Ile Arg Ser Cys Ala Arg Gly Ala Leu Ala Leu Leu
```

610 615 620
Phe Leu Leu Gly Thr Thr Trp Ile Phe Gly Val Leu His Val Val His
625 630 635 640
Ala Ser Val Val Thr Ala Tyr Leu Phe Thr Val Ser Asn Ala Phe Gln
645 650 655
Gly Met Phe Ile Phe Leu Phe Leu Cys Val Leu Ser Arg Lys Ile Gln
660 665 670
Glu Glu Tyr Tyr Arg Leu Phe Lys Asn Val Pro Cys Cys Phe Gly Cys
675 680 685
Leu Arg
690

<210> 50
<211> 282
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 50
ataggagtct atgtggcatt ttggaatact cacctgatac catgaatggc agctggtctt 60
cagagggctg tgagctgaca tactcaaatg agacccacac ctcatgccgc tgtaatcacc 120
tgacacattt tgcaattttg atgtcctctg gtccttccat tggtattaaa gattataata 180
ttcttacaag gatcactcaa ctaggaataa ttatttcact gatttgtctt gccatatgca 240
tttttacctt ctggttcttc agtgaaattc aaagcaccag ga 282

<210> 51
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 51
ggtaatgagc tccattacag 20

<210> 52
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 52
ggagtagaaa gcgcatgg 18

<210> 53
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 53
cacctgatac catgaatggc ag 22

<210> 54
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 54
cgagctcgaa ttaattcg 18

<210> 55
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 55
ggatctcctg agctcagg 18
<210> 56
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 56
cctagttgag tgatccttgt aag 23
<210> 57
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 57
atgagaccca cacctcatgc cgctgtaatc acctgacaca ttttgcaatt 50
<210> 58
<211> 2133
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 58
ctcccagcca agaacctcgg ggccgctgcg cggtggggag gagttccccg aaacccggcc 60
gctaagcgag gcctcctcct cccgcagatc cgaacggcct gggcggggtc accccggctg 120
ggacaagaag ccgccgcctg cctgcccggg cccggggagg gggctggggc tggggccgga 180
ggcggggtgt gagtgggtgt gtgcgggggg cggaggcttg atgcagtccc gataagaaat 240
gctcgggtgt cttgggcacc tacccgtggg ggccgtaagg cgctactata taacgctgcc 300
ggccctgagc cgccgagccg tccgagcagg agcgctgcgt ccaggatcta gggcacgacc 360
atcccaaccc ggcattcaca gccccgcagc gcatccggtc gccggccagc ttccgcaccc 420
catcgccgga gctgcgccga gagccccagg gaggtgccat gcggagcggg tgtgtggtgg 480
tccacgtatg gatcctggcc ggcctctggc tggccgtggc cgggcgcccc ctcgccttct 540
cggacgcggg gccccacgtg cactacggct ggggcgaccc catccgcctg cggcacctgt 600
acacctccgg cccccacggg ctctccagct gcttcctgcg catccgtgcc gacggcgtcg 660
tggactgcgc gcggggccag agcgcgcaca gtttgctgga gatcaaggca gtcgctctgc 720
ggaccgtggc catcaagggc gtgcacagcg tgcggtacct ctgcatgggc gccgacggca 780
agatgcaggg gctgcttcag tactcggagg aagactgtgc tttcgaggag gagatccgcc 840
cagatggcta caatgtgtac cgatccgaga agcaccgcct cccggtctcc ctgagcagtg 900
ccaaacagcg gcagctgtac aagaacagag gctttcttcc actctctcat ttcctgccca 960
tgctgcccat ggtcccagag gagcctgagg acctcagggg ccacttggaa tctgacatgt 1020
tctcttcgcc cctggagacc gacagcatgg acccatttgg gcttgtcacc ggactggagg 1080
ccgtgaggag tcccagcttt gagaagtaac tgagaccatg cccgggcctc ttcactgctg 1140
ccaggggctg tggtacctgc agcgtggggg acgtgcttct acaagaacag tcctgagtcc 1200
acgttctgtt tagctttagg aagaaacatc tagaagttgt acatattcag agttttccat 1260
tggcagtgcc agtttctagc caatagactt gtctgatcat aacattggaa gccttgtact 1320
tggcccagct gttgcctggg ccccccattc tgctccctcg aggttgctgg acaagctgct 1380
gcactgtctc agttctgctt gaatacctcc atcgatgggg aactcacttc ctttggaaaa 1440
attcttatgt caagctgaaa ttctctaatt tttctcatca cttccccagg agcagccaga 1500
agacaggcag tagttttaat ttcaggaaca ggtgatccac tctgtaaaac agcaggtaaa 1560
tttcactcaa ccccatgtgg gaattgatct atatctctac ttccagggac catttgccct 1620
tcccaaatcc ctccaggcca gaactgactg gagcaggcat ggcccaccag gcttcagaag 1680
taggggaagc ctggagcccc actccagccc tgggacaact tgagaattcc ccctgaggcc 1740
agttctgtca tggatgctgt cctgagaata acttgctgtc ccggtgtcac ctgcttccat 1800
ctcccagccc accagccctc tgcccacctc acatgcctcc ccatggattg gggcctccca 1860
ggccccccac cttatgtcaa cctgcacttc ttgttcaaaa atcaggaaaa gaaaagattt 1920
gaagacccca agtcttgtca ataacttgct gtgtggaagc agcgggggaa gacctagaac 1980
cctttcccca gcacttggtt ttccaacatg atatttatga gtaatttatt ttgatatgta 2040

catctcttat tttcttacat tatttatgcc cccaaattat atttatgtat gtaagtgagg 2100
tttgttttgt atattaaaat ggagtttgtt tgt 2133
<210> 59
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 59
Met Arg Ser Gly Cys Val Val Val His Val Trp Ile Leu Ala Gly Leu
1 5 10 15
Trp Leu Ala Val Ala Gly Arg Pro Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro
20 25 30
His Val His Tyr Gly Trp Gly Asp Pro Ile Arg Leu Arg His Leu Tyr
35 40 45
Thr Ser Gly Pro His Gly Leu Ser Ser Cys Phe Leu Arg Ile Arg Ala
50 55 60
Asp Gly Val Val Asp Cys Ala Arg Gly Gln Ser Ala His Ser Leu Leu
65 70 75 80
Glu Ile Lys Ala Val Ala Leu Arg Thr Val Ala Ile Lys Gly Val His
85 90 95
Ser Val Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Asp Gly Lys Met Gln Gly Leu
100 105 110
Leu Gln Tyr Ser Glu Glu Asp Cys Ala Phe Glu Glu Glu Ile Arg Pro
115 120 125
Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Arg Ser Glu Lys His Arg Leu Pro Val Ser
130 135 140
Leu Ser Ser Ala Lys Gln Arg Gln Leu Tyr Lys Asn Arg Gly Phe Leu
145 150 155 160
Pro Leu Ser His Phe Leu Pro Met Leu Pro Met Val Pro Glu Glu Pro
165 170 175
Glu Asp Leu Arg Gly His Leu Glu Ser Asp Met Phe Ser Ser Pro Leu
180 185 190
Glu Thr Asp Ser Met Asp Pro Phe Gly Leu Val Thr Gly Leu Glu Ala
195 200 205
Val Arg Ser Pro Ser Phe Glu Lys
210 215
<210> 60
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 60
atccgcccag atggctacaa tgtgta 26
<210> 61
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 61
gcctcccggt ctccctgagc agtgccaaac agcggcagtg ta 42
<210> 62
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 62

ccagtccggt gacaagccca aa 22

<210> 63
<211> 1295
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 63

cccagaagtt caagggcccc cggcctcctg cgctcctgcc gccgggaccc tcgacctcct 60
cagagcagcc ggctgccgcc ccgggaagat ggcgaggagg agccgccacc gcctcctcct 120
gctgctgctg cgctacctgg tggtcgccct gggctatcat aaggcctatg ggttttctgc 180
cccaaaagac caacaagtag tcacagcagt agagtaccaa gaggctattt tagcctgcaa 240
aaccccaaag aagactgttt cctccagatt agagtggaag aaactgggtc ggagtgtctc 300
ctttgtctac tatcaacaga ctcttcaagg tgattttaaa aatcgagctg agatgataga 360
tttcaatatc cggatcaaaa atgtgacaag aagtgatgcg gggaaatatc gttgtgaagt 420
tagtgcccca tctgagcaag gccaaaacct ggaagaggat acagtcactc tggaagtatt 480
agtggctcca gcagttccat catgtgaagt accctcttct gctctgagtg gaactgtggt 540
agagctacga tgtcaagaca aagaagggaa tccagctcct gaatacacat ggtttaagga 600
tggcatccgt ttgctagaaa atcccagact tggctcccaa agcaccaaca gctcatacac 660
aatgaataca aaaactggaa ctctgcaatt taatactgtt tccaaactgg acactggaga 720
atattcctgt gaagcccgca attctgttgg atatcgcagg tgtcctggga aacgaatgca 780
agtagatgat ctcaacataa gtggcatcat agcagccgta gtagttgtgg ccttagtgat 840
ttccgtttgt ggccttggtg tatgctatgc tcagaggaaa ggctactttt caaaagaaac 900
ctccttccag aagagtaatt cttcatctaa agccacgaca atgagtgaaa atgtgcagtg 960
gctcacgcct gtaatcccag cactttggaa ggccgcggcg ggcggatcac gaggtcagga 1020
gttctagacc agtctggcca atatggtgaa accccatctc tactaaaata caaaaattag 1080
ctgggcatgg tggcatgtgc ctgcagttcc agctgcttgg gagacaggag aatcacttga 1140
acccgggagg cggaggttgc agtgagctga gatcacgcca ctgcagtcca gcctgggtaa 1200
cagagcaaga ttccatctca aaaaataaaa taaataaata aataaatact ggtttttacc 1260
tgtagaattc ttacaataaa tatagcttga tattc 1295

<210> 64
<211> 312
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 64

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

195 200 205
Thr Gly Glu Tyr Ser Cys Glu Ala Arg Asn Ser Val Gly Tyr Arg Arg
210 215 220
Cys Pro Gly Lys Arg Met Gln Val Asp Asp Leu Asn Ile Ser Gly Ile
225 230 235 240
Ile Ala Ala Val Val Val Val Ala Leu Val Ile Ser Val Cys Gly Leu
245 250 255
Gly Val Cys Tyr Ala Gln Arg Lys Gly Tyr Phe Ser Lys Glu Thr Ser
260 265 270
Phe Gln Lys Ser Asn Ser Ser Ser Lys Ala Thr Thr Met Ser Glu Asn
275 280 285
Val Gln Trp Leu Thr Pro Val Ile Pro Ala Leu Trp Lys Ala Ala Ala
290 295 300
Gly Gly Ser Arg Gly Gln Glu Phe
305 310

<210> 65
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 65
atcgttgtga agttagtgcc cc 22

<210> 66
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 66
acctgcgata tccaacagaa ttg 23

<210> 67
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 67
ggaagaggat acagtcactc tggaagtatt agtggctcca gcagttcc 48

<210> 68
<211> 2639
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 68
gacatcggag gtgggctagc actgaaactg cttttcaaga cgaggaagag gaggagaaag 60
agaaagaaga ggaagatgtt gggcaacatt tatttaacat gctccacagc ccggaccctg 120
gcatcatgct gctattcctg caaatactga agaagcatgg gatttaaata ttttacttct 180
aaataaatga attactcaat ctcctatgac catctataca tactccacct tcaaaaagta 240
catcaatatt atatcattaa ggaaatagta accttctctt ctccaatatg catgacattt 300
ttggacaatg caattgtggc actggcactt atttcagtga agaaaaactt tgtggttcta 360
tggcattcat catttgacaa atgcaagcat cttccttatc aatcagctcc tattgaactt 420
actagcactg actgtggaat ccttaagggc ccattacatt tctgaagaag aaagctaaga 480
tgaaggacat gccactccga attcatgtgc tacttggcct agctatcact acactagtac 540
aagctgtaga taaaaaagtg gattgtccac ggttatgtac gtgtgaaatc aggccttggt 600
ttacacccag atccatttat atggaagcat ctacagtgga ttgtaatgat ttaggtcttt 660
taactttccc agccagattg ccagctaaca cacagattct tctcctacag actaacaata 720
ttgcaaaaat tgaatactcc acagactttc cagtaaacct tactggcctg gatttatctc 780
aaaacaattt atcttcagtc accaatatta atgtaaaaaa gatgcctcag ctcctttctg 840

tgtacctaga ggaaaacaaa cttactgaac tgcctgaaaa atgtctgtcc gaactgagca 900
acttacaaga actctatatt aatcacaact tgctttctac aatttcacct ggagccttta 960
ttggcctaca taatcttctt cgacttcatc tcaattcaaa tagattgcag atgatcaaca 1020
gtaagtggtt tgatgctctt ccaaatctag agattctgat gattggggaa aatccaatta 1080
tcagaatcaa agacatgaac tttaagcctc ttatcaatct tcgcagcctg gttatagctg 1140
gtataaacct cacagaaata ccagataacg ccttggttgg actggaaaac ttagaaagca 1200
tctcttttta cgataacagg cttattaaag taccccatgt tgctcttcaa aaagttgtaa 1260
atctcaaatt tttggatcta aataaaaatc ctattaatag aatacgaagg ggtgatttta 1320
gcaatatgct acacttaaaa gagttgggga taaataatat gcctgagctg atttccatcg 1380
atagtcttgc tgtggataac ctgccagatt taagaaaaat agaagctact aacaacccta 1440
gattgtctta cattcacccc aatgcatttt tcagactccc caagctggaa tcactcatgc 1500
tgaacagcaa tgctctcagt gccctgtacc atggtaccat tgagtctctg ccaaacctca 1560
aggaaatcag catacacagt aaccccatca ggtgtgactg tgtcatccgt tggatgaaca 1620
tgaacaaaac caacattcga ttcatggagc cagattcact gttttgcgtg gacccacctg 1680
aattccaagg tcagaatgtt cggcaagtgc atttcaggga catgatggaa atttgtctcc 1740
ctcttatagc tcctgagagc tttccttcta atctaaatgt agaagctggg agctatgttt 1800
cctttcactg tagagctact gcagaaccac agcctgaaat ctactggata acaccttctg 1860
gtcaaaaact cttgcctaat accctgacag acaagttcta tgtccattct gagggaacac 1920
tagatataaa tggcgtaact cccaaagaag ggggtttata tacttgtata gcaactaacc 1980
tagttggcgc tgacttgaag tctgttatga tcaaagtgga tggatctttt ccacaagata 2040
acaatggctc tttgaatatt aaaataagag atattcaggc caattcagtt ttggtgtcct 2100
ggaaagcaag ttctaaaatt ctcaaatcta gtgttaaatg gacagccttt gtcaagactg 2160
aaaattctca tgctgcgcaa agtgctcgaa taccatctga tgtcaaggta tataatctta 2220
ctcatctgaa tccatcaact gagtataaaa tttgtattga tattcccacc atctatcaga 2280
aaaacagaaa aaaatgtgta aatgtcacca ccaaaggttt gcaccctgat caaaaagagt 2340
atgaaaagaa taataccaca acacttatgg cctgtcttgg aggccttctg gggattattg 2400
gtgtgatatg tcttatcagc tgcctctctc cagaaatgaa ctgtgatggt ggacacagct 2460
atgtgaggaa ttacttacag aaaccaacct ttgcattagg tgagctttat cctcctctga 2520
taaatctctg ggaagcagga aaagaaaaaa gtacatcact gaaagtaaaa gcaactgtta 2580
taggtttacc aacaaatatg tcctaaaaac caccaaggaa acctactcca aaaatgaac 2639

<210> 69
<211> 708
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69

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

```
            180                 185                 190
Leu Met Ile Gly Glu Asn Pro Ile Ile Arg Ile Lys Asp Met Asn Phe
        195                 200                 205
Lys Pro Leu Ile Asn Leu Arg Ser Leu Val Ile Ala Gly Ile Asn Leu
    210                 215                 220
Thr Glu Ile Pro Asp Asn Ala Leu Val Gly Leu Glu Asn Leu Glu Ser
225                 230                 235                 240
Ile Ser Phe Tyr Asp Asn Arg Leu Ile Lys Val Pro His Val Ala Leu
                245                 250                 255
Gln Lys Val Val Asn Leu Lys Phe Leu Asp Leu Asn Lys Asn Pro Ile
            260                 265                 270
Asn Arg Ile Arg Arg Gly Asp Phe Ser Asn Met Leu His Leu Lys Glu
        275                 280                 285
Leu Gly Ile Asn Asn Met Pro Glu Leu Ile Ser Ile Asp Ser Leu Ala
    290                 295                 300
Val Asp Asn Leu Pro Asp Leu Arg Lys Ile Glu Ala Thr Asn Asn Pro
305                 310                 315                 320
Arg Leu Ser Tyr Ile His Pro Asn Ala Phe Phe Arg Leu Pro Lys Leu
                325                 330                 335
Glu Ser Leu Met Leu Asn Ser Asn Ala Leu Ser Ala Leu Tyr His Gly
            340                 345                 350
Thr Ile Glu Ser Leu Pro Asn Leu Lys Glu Ile Ser Ile His Ser Asn
        355                 360                 365
Pro Ile Arg Cys Asp Cys Val Ile Arg Trp Met Asn Met Asn Lys Thr
    370                 375                 380
Asn Ile Arg Phe Met Glu Pro Asp Ser Leu Phe Cys Val Asp Pro Pro
385                 390                 395                 400
Glu Phe Gln Gly Gln Asn Val Arg Gln Val His Phe Arg Asp Met Met
                405                 410                 415
Glu Ile Cys Leu Pro Leu Ile Ala Pro Glu Ser Phe Pro Ser Asn Leu
            420                 425                 430
Asn Val Glu Ala Gly Ser Tyr Val Ser Phe His Cys Arg Ala Thr Ala
        435                 440                 445
Glu Pro Gln Pro Glu Ile Tyr Trp Ile Thr Pro Ser Gly Gln Lys Leu
    450                 455                 460
Leu Pro Asn Thr Leu Thr Asp Lys Phe Tyr Val His Ser Glu Gly Thr
465                 470                 475                 480
Leu Asp Ile Asn Gly Val Thr Pro Lys Glu Gly Gly Leu Tyr Thr Cys
                485                 490                 495
Ile Ala Thr Asn Leu Val Gly Ala Asp Leu Lys Ser Val Met Ile Lys
            500                 505                 510
Val Asp Gly Ser Phe Pro Gln Asp Asn Asn Gly Ser Leu Asn Ile Lys
        515                 520                 525
Ile Arg Asp Ile Gln Ala Asn Ser Val Leu Val Ser Trp Lys Ala Ser
    530                 535                 540
Ser Lys Ile Leu Lys Ser Ser Val Lys Trp Thr Ala Phe Val Lys Thr
545                 550                 555                 560
Glu Asn Ser His Ala Ala Gln Ser Ala Arg Ile Pro Ser Asp Val Lys
                565                 570                 575
Val Tyr Asn Leu Thr His Leu Asn Pro Ser Thr Glu Tyr Lys Ile Cys
            580                 585                 590
Ile Asp Ile Pro Thr Ile Tyr Gln Lys Asn Arg Lys Lys Cys Val Asn
        595                 600                 605
Val Thr Thr Lys Gly Leu His Pro Asp Gln Lys Glu Tyr Glu Lys Asn
    610                 615                 620
Asn Thr Thr Thr Leu Met Ala Cys Leu Gly Gly Leu Leu Gly Ile Ile
625                 630                 635                 640
Gly Val Ile Cys Leu Ile Ser Cys Leu Ser Pro Glu Met Asn Cys Asp
```

```
               645                 650                 655
Gly Gly His Ser Tyr Val Arg Asn Tyr Leu Gln Lys Pro Thr Phe Ala
            660                 665                 670
Leu Gly Glu Leu Tyr Pro Pro Leu Ile Asn Leu Trp Glu Ala Gly Lys
        675                 680                 685
Glu Lys Ser Thr Ser Leu Lys Val Lys Ala Thr Val Ile Gly Leu Pro
    690                 695                 700
Thr Asn Met Ser
705
<210>    70
<211>    1305
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    70
gcccgggact ggcgcaaggt gcccaagcaa ggaaagaaat aatgaagaga cacatgtgtt         60
agctgcagcc ttttgaaaca cgcaagaagg aaatcaatag tgtggacagg gctggaacct        120
ttaccacgct tgttggagta gatgaggaat gggctcgtga ttatgctgac attccagcat        180
gaatctggta gacctgtggt taacccgttc cctctccatg tgtctcctcc tacaaagttt        240
tgttcttatg atactgtgct ttcattctgc cagtatgtgt cccaagggct gtctttgttc        300
ttcctctggg ggtttaaatg tcacctgtag caatgcaaat ctcaaggaaa tacctagaga        360
tcttcctcct gaaacagtct tactgtatct ggactccaat cagatcacat ctattcccaa        420
tgaaattttt aaggacctcc atcaactgag agttctcaac ctgtccaaaa atggcattga        480
gtttatcgat gagcatgcct tcaaaggagt agctgaaacc ttgcagactc tggacttgtc        540
cgacaatcgg attcaaagtg tgcacaaaaa tgccttcaat aacctgaagg ccagggccag        600
aattgccaac aacccctggc actgcgactg tactctacag caagttctga ggagcatggc        660
gtccaatcat gagacagccc acaacgtgat ctgtaaaacg tccgtgttgg atgaacatgc        720
tggcagacca ttcctcaatg ctgccaacga cgctgacctt tgtaacctcc ctaaaaaaac        780
taccgattat gccatgctgg tcaccatgtt tggctggttc actatggtga tctcatatgt        840
ggtatattat gtgaggcaaa atcaggagga tgcccggaga cacctcgaat acttgaaatc        900
cctgccaagc aggcagaaga aagcagatga acctgatgat attagcactg tggtatagtg        960
tccaaactga ctgtcattga gaaagaaaga aagtagtttg cgattgcagt agaaataagt       1020
ggtttacttc tcccatccat tgtaaacatt tgaaactttg tatttcagtt ttttttgaat       1080
tatgccactg ctgaactttt aacaaacact acaacataaa taatttgagt ttaggtgatc       1140
caccccttaa ttgtaccccc gatggtatat ttctgagtaa gctactatct gaacattagt       1200
tagatccatc tcactattta ataatgaaat ttattttttt aatttaaaag caaataaaag       1260
cttaactttg aaccatggga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaca                       1305
<210>    71
<211>    259
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    71
Met Asn Leu Val Asp Leu Trp Leu Thr Arg Ser Leu Ser Met Cys Leu
  1               5                  10                  15
Leu Leu Gln Ser Phe Val Leu Met Ile Leu Cys Phe His Ser Ala Ser
             20                  25                  30
Met Cys Pro Lys Gly Cys Leu Cys Ser Ser Ser Gly Gly Leu Asn Val
         35                  40                  45
Thr Cys Ser Asn Ala Asn Leu Lys Glu Ile Pro Arg Asp Leu Pro Pro
     50                  55                  60
Glu Thr Val Leu Leu Tyr Leu Asp Ser Asn Gln Ile Thr Ser Ile Pro
 65                  70                  75                  80
Asn Glu Ile Phe Lys Asp Leu His Gln Leu Arg Val Leu Asn Leu Ser
                 85                  90                  95
Lys Asn Gly Ile Glu Phe Ile Asp Glu His Ala Phe Lys Gly Val Ala
            100                 105                 110
Glu Thr Leu Gln Thr Leu Asp Leu Ser Asp Asn Arg Ile Gln Ser Val
        115                 120                 125
His Lys Asn Ala Phe Asn Asn Leu Lys Ala Arg Ala Arg Ile Ala Asn
```

```
    130                 135                 140
Asn Pro Trp His Cys Asp Cys Thr Leu Gln Gln Val Leu Arg Ser Met
145                 150                 155                 160
Ala Ser Asn His Glu Thr Ala His Asn Val Ile Cys Lys Thr Ser Val
                165                 170                 175
Leu Asp Glu His Ala Gly Arg Pro Phe Leu Asn Ala Ala Asn Asp Ala
            180                 185                 190
Asp Leu Cys Asn Leu Pro Lys Lys Thr Thr Asp Tyr Ala Met Leu Val
        195                 200                 205
Thr Met Phe Gly Trp Phe Thr Met Val Ile Ser Tyr Val Val Tyr Tyr
    210                 215                 220
Val Arg Gln Asn Gln Glu Asp Ala Arg Arg His Leu Glu Tyr Leu Lys
225                 230                 235                 240
Ser Leu Pro Ser Arg Gln Lys Lys Ala Asp Glu Pro Asp Asp Ile Ser
                245                 250                 255
Thr Val Val
<210>    72
<211>    2290
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    72
accgagccga gcggaccgaa ggcgcgcccg agatgcaggt gagcaagagg atgctggcgg         60
ggggcgtgag gagcatgccc agccccctcc tggcctgctg gcagcccatc ctcctgctgg        120
tgctgggctc agtgctgtca ggctcggcca cgggctgccc gccccgctgc gagtgctccg        180
cccaggaccg cgctgtgctg tgccaccgca agtgctttgt ggcagtcccc gagggcatcc        240
ccaccgagac gcgcctgctg gacctaggca agaaccgcat caaaacgctc aaccaggacg        300
agttcgccag cttcccgcac ctggaggagc tggagctcaa cgagaacatc gtgagcgccg        360
tggagcccgg cgccttcaac aacctcttca acctccggac gctgggtctc cgcagcaacc        420
gcctgaagct catcccgcta ggcgtcttca ctggcctcag caacctgacc aagcaggaca        480
tcagcgagaa caagatcgtt atcctactgg actacatgtt tcaggacctg tacaacctca        540
agtcactgga ggttggcgac aatgacctcg tctacatctc tcaccgcgcc ttcagcggcc        600
tcaacagcct ggagcagctg acgctggaga aatgcaacct gacctccatc cccaccgagg        660
cgctgtccca cctgcacggc ctcatcgtcc tgaggctccg gcacctcaac atcaatgcca        720
tccgggacta ctccttcaag aggctgtacc gactcaaggt cttggagatc tcccactggc        780
cctacttgga caccatgaca cccaactgcc tctacggcct caacctgacg tccctgtcca        840
tcacacactg caatctgacc gctgtgccct acctggccgt ccgccaccta gtctatctcc        900
gcttcctcaa cctctcctac aaccccatca gcaccattga gggctccatg ttgcatgagc        960
tgctccggct gcaggagatc cagctggtgg gcgggcagct ggccgtggtg gagccctatg       1020
ccttccgcgg cctcaactac ctgcgcgtgc tcaatgtctc tggcaaccag ctgaccacac       1080
tggaggaatc agtcttccac tcggtgggca acctggagac actcatcctg gactccaacc       1140
cgctggcctg cgactgtcgg ctcctgtggg tgttccggcg ccgctggcgg ctcaacttca       1200
accggcagca gcccacgtgc gccacgcccg agtttgtcca gggcaaggag ttcaaggact       1260
tccctgatgt gctactgccc aactacttca cctgccgccg cgcccgcatc cgggaccgca       1320
aggcccagca ggtgtttgtg gacgagggcc acacggtgca gtttgtgtgc cgggccgatg       1380
gcgacccgcc gcccgccatc ctctggctct caccccgaaa gcacctggtc tcagccaaga       1440
gcaatgggcg gctcacagtc ttccctgatg gcacgctgga ggtgcgctac gcccaggtac       1500
aggacaacgg cacgtacctg tgcatcgcgg ccaacgcggg cggcaacgac tccatgcccg       1560
cccacctgca tgtgcgcagc tactcgcccg actggcccca tcagcccaac aagaccttcg       1620
ctttcatctc caaccagccg ggcgagggag aggccaacag cacccgcgcc actgtgcctt       1680
tcccccttcga catcaagacc ctcatcatcg ccaccaccat gggcttcatc tctttcctgg       1740
gcgtcgtcct cttctgcctg gtgctgctgt ttctctggag ccggggcaag ggcaacacaa       1800
agcacaacat cgagatcgag tatgtgcccc gaaagtcgga cgcaggcatc agctccgccg       1860
acgcgccccg caagttcaac atgaagatga tatgaggccg gggcgggggg cagggacccc       1920
cgggcggccg ggcaggggaa ggggcctggt cgccacctgc tcactctcca gtccttccca       1980
cctcctccct acccttctac acacgttctc tttctccctc ccgcctccgt cccctgctgc       2040
cccccgccag ccctcaccac ctgccctcct tctaccagga cctcagaagc ccagacctgg       2100
ggaccccacc tacacagggg cattgacaga ctggagttga aagccgacga accgacacgc       2160
ggcagagtca ataattcaat aaaaaagtta cgaactttct ctgtaacttg ggtttcaata       2220
```

attatggatt tttatgaaaa cttgaaataa taaaaagaga aaaaaactaa aaaaaaaaaa 2280
aaaaaaaaaa 2290
<210> 73
<211> 620
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 73
Met Gln Val Ser Lys Arg Met Leu Ala Gly Gly Val Arg Ser Met Pro
1 5 10 15
Ser Pro Leu Leu Ala Cys Trp Gln Pro Ile Leu Leu Leu Val Leu Gly
20 25 30
Ser Val Leu Ser Gly Ser Ala Thr Gly Cys Pro Pro Arg Cys Glu Cys
35 40 45
Ser Ala Gln Asp Arg Ala Val Leu Cys His Arg Lys Cys Phe Val Ala
50 55 60
Val Pro Glu Gly Ile Pro Thr Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Arg Ile Lys Thr Leu Asn Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His
85 90 95
Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asn Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro
100 105 110
Gly Ala Phe Asn Asn Leu Phe Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser
115 120 125
Asn Arg Leu Lys Leu Ile Pro Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn
130 135 140
Leu Thr Lys Gln Asp Ile Ser Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp
145 150 155 160
Tyr Met Phe Gln Asp Leu Tyr Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp
165 170 175
Asn Asp Leu Val Tyr Ile Ser His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser
180 185 190
Leu Glu Gln Leu Thr Leu Glu Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr
195 200 205
Glu Ala Leu Ser His Leu His Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His
210 215 220
Leu Asn Ile Asn Ala Ile Arg Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg
225 230 235 240
Leu Lys Val Leu Glu Ile Ser His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr
245 250 255
Pro Asn Cys Leu Tyr Gly Leu Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His
260 265 270
Cys Asn Leu Thr Ala Val Pro Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr
275 280 285
Leu Arg Phe Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly
290 295 300
Ser Met Leu His Glu Leu Leu Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly
305 310 315 320
Gly Gln Leu Ala Val Val Glu Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr
325 330 335
Leu Arg Val Leu Asn Val Ser Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu
340 345 350
Ser Val Phe His Ser Val Gly Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser
355 360 365
Asn Pro Leu Ala Cys Asp Cys Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg
370 375 380
Trp Arg Leu Asn Phe Asn Arg Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu
385 390 395 400
Phe Val Gln Gly Lys Glu Phe Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro

```
                405                 410                 415
Asn Tyr Phe Thr Cys Arg Arg Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln
            420                 425                 430
Gln Val Phe Val Asp Glu Gly His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala
        435                 440                 445
Asp Gly Asp Pro Pro Pro Ala Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His
    450                 455                 460
Leu Val Ser Ala Lys Ser Asn Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly
465                 470                 475                 480
Thr Leu Glu Val Arg Tyr Ala Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu
                485                 490                 495
Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu
            500                 505                 510
His Val Arg Ser Tyr Ser Pro Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr
        515                 520                 525
Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr
    530                 535                 540
Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro Phe Asp Ile Lys Thr Leu Ile Ile Ala
545                 550                 555                 560
Thr Thr Met Gly Phe Ile Ser Phe Leu Gly Val Val Leu Phe Cys Leu
                565                 570                 575
Val Leu Leu Phe Leu Trp Ser Arg Gly Lys Gly Asn Thr Lys His Asn
            580                 585                 590
Ile Glu Ile Glu Tyr Val Pro Arg Lys Ser Asp Ala Gly Ile Ser Ser
        595                 600                 605
Ala Asp Ala Pro Arg Lys Phe Asn Met Lys Met Ile
    610                 615                 620
<210>    74
<211>    22
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    74
tcacctggag cctttattgg cc                                                22
<210>    75
<211>    23
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    75
ataccagcta taaccaggct gcg                                               23
<210>    76
<211>    52
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    76
caacagtaag tggtttgatg ctcttccaaa tctagagatt ctgatgattg gg                52
<210>    77
<211>    22
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    77
```

ccatgtgtct cctcctacaa ag 22
<210> 78
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 78
gggaatagat gtgatctgat tgg 23
<210> 79
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 79
cacctgtagc aatgcaaatc tcaaggaaat acctagagat cttcctcctg 50
<210> 80
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 80
agcaaccgcc tgaagctcat cc 22
<210> 81
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 81
aaggcgcggt gaaagatgta gacg 24
<210> 82
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 82
gactacatgt ttcaggacct gtacaacctc aagtcactgg aggttggcga 50
<210> 83
<211> 1685
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 83
cccacgcgtc cgcacctcgg ccccgggctc cgaagcggct cgggggcgcc ctttcggtca 60
acatcgtagt ccacccccctc cccatcccca gcccccgggg attcaggctc gccagcgccc 120
agccagggag ccggccggga agcgcgatgg gggccccagc cgcctcgctc ctgctcctgc 180
tcctgctgtt cgcctgctgc tgggcgcccg gcggggccaa cctctcccag gacgacagcc 240
agccctggac atctgatgaa acagtggtgg ctggtggcac cgtggtgctc aagtgccaag 300
tgaaagatca cgaggactca tccctgcaat ggtctaaccc tgctcagcag actctctact 360
ttggggagaa gagagccctt cgagataatc gaattcagct ggttacctct acgccccacg 420
agctcagcat cagcatcagc aatgtggccc tggcagacga gggcgagtac acctgctcaa 480
tcttcactat gcctgtgcga actgccaagt ccctcgtcac tgtgctagga attccacaga 540
agcccatcat cactggttat aaatcttcat tacgggaaaa agacacagcc accctaaact 600
gtcagtcttc tgggagcaag cctgcagccc ggctcacctg gagaaagggt gaccaagaac 660
tccacggaga accaacccgc atacaggaag atcccaatgg taaaaccttc actgtcagca 720

gctcggtgac attccaggtt acccgggagg atgatggggc gagcatcgtg tgctctgtga 780
accatgaatc tctaaaggga gctgacagat ccacctctca acgcattgaa gttttataca 840
caccaactgc gatgattagg ccagaccctc cccatcctcg tgagggccag aagctgttgc 900
tacactgtga gggtcgcggc aatccagtcc cccagcagta cctatgggag aaggagggca 960
gtgtgccacc cctgaagatg acccaggaga gtgccctgat cttccctttc ctcaacaaga 1020
gtgacagtgg cacctacggc tgcacagcca ccagcaacat gggcagctac aaggcctact 1080
acaccctcaa tgttaatgac cccagtccgg tgccctcctc ctccagcacc taccacgcca 1140
tcatcggtgg gatcgtggct ttcattgtct tcctgctgct catcatgctc atcttccttg 1200
gccactactt gatccggcac aaaggaacct acctgacaca tgaggcaaaa ggctccgacg 1260
atgctccaga cgcggacacg gccatcatca atgcagaagg cgggcagtca ggaggggacg 1320
acaagaagga atatttcatc tagaggcgcc tgcccacttc ctgcgccccc caggggccct 1380
gtggggactg ctggggccgt caccaacccg gacttgtaca gagcaaccgc agggccgccc 1440
ctcccgcttg ctccccagcc cacccacccc cctgtacaga atgtctgctt tgggtgcggt 1500
tttgtactcg gtttggaatg gggagggagg agggcggggg gaggggaggg ttgccctcag 1560
ccctttccgt ggcttctctg catttgggtt attattattt ttgtaacaat cccaaatcaa 1620
atctgtctcc aggctggaga ggcaggagcc ctggggtgag aaaagcaaaa aacaaacaaa 1680
aaaca 1685

<210> 84
<211> 398
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84

```
Met Gly Ala Pro Ala Ala Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Phe Ala
  1               5                  10                  15
Cys Cys Trp Ala Pro Gly Gly Ala Asn Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gln
             20                  25                  30
Pro Trp Thr Ser Asp Glu Thr Val Val Ala Gly Gly Thr Val Val Leu
         35                  40                  45
Lys Cys Gln Val Lys Asp His Glu Asp Ser Ser Leu Gln Trp Ser Asn
     50                  55                  60
Pro Ala Gln Gln Thr Leu Tyr Phe Gly Glu Lys Arg Ala Leu Arg Asp
 65                  70                  75                  80
Asn Arg Ile Gln Leu Val Thr Ser Thr Pro His Glu Leu Ser Ile Ser
                 85                  90                  95
Ile Ser Asn Val Ala Leu Ala Asp Glu Gly Glu Tyr Thr Cys Ser Ile
            100                 105                 110
Phe Thr Met Pro Val Arg Thr Ala Lys Ser Leu Val Thr Val Leu Gly
        115                 120                 125
Ile Pro Gln Lys Pro Ile Ile Thr Gly Tyr Lys Ser Ser Leu Arg Glu
    130                 135                 140
Lys Asp Thr Ala Thr Leu Asn Cys Gln Ser Ser Gly Ser Lys Pro Ala
145                 150                 155                 160
Ala Arg Leu Thr Trp Arg Lys Gly Asp Gln Glu Leu His Gly Glu Pro
                165                 170                 175
Thr Arg Ile Gln Glu Asp Pro Asn Gly Lys Thr Phe Thr Val Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Val Thr Phe Gln Val Thr Arg Glu Asp Asp Gly Ala Ser Ile Val
        195                 200                 205
Cys Ser Val Asn His Glu Ser Leu Lys Gly Ala Asp Arg Ser Thr Ser
    210                 215                 220
Gln Arg Ile Glu Val Leu Tyr Thr Pro Thr Ala Met Ile Arg Pro Asp
225                 230                 235                 240
Pro Pro His Pro Arg Glu Gly Gln Lys Leu Leu Leu His Cys Glu Gly
                245                 250                 255
Arg Gly Asn Pro Val Pro Gln Gln Tyr Leu Trp Glu Lys Glu Gly Ser
            260                 265                 270
Val Pro Pro Leu Lys Met Thr Gln Glu Ser Ala Leu Ile Phe Pro Phe
        275                 280                 285
```

Leu Asn Lys Ser Asp Ser Gly Thr Tyr Gly Cys Thr Ala Thr Ser Asn
290 295 300
Met Gly Ser Tyr Lys Ala Tyr Tyr Thr Leu Asn Val Asn Asp Pro Ser
305 310 315 320
Pro Val Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr His Ala Ile Ile Gly Gly Ile
325 330 335
Val Ala Phe Ile Val Phe Leu Leu Leu Ile Met Leu Ile Phe Leu Gly
340 345 350
His Tyr Leu Ile Arg His Lys Gly Thr Tyr Leu Thr His Glu Ala Lys
355 360 365
Gly Ser Asp Asp Ala Pro Asp Ala Asp Thr Ala Ile Ile Asn Ala Glu
370 375 380
Gly Gly Gln Ser Gly Gly Asp Asp Lys Lys Glu Tyr Phe Ile
385 390 395

<210> 85
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 85
gctaggaatt ccacagaagc cc 22

<210> 86
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 86
aacctggaat gtcaccgagc tg 22

<210> 87
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 87
cctagcacag tgacgaggga cttggc 26

<210> 88
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 88
aagacacagc caccctaaac tgtcagtctt ctgggagcaa gcctgcagcc 50

<210> 89
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 89
gccctggcag acgagggcga gtacacctgc tcaatcttca ctatgcctgt 50

<210> 90
<211> 2755
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 90

ggggggttagg gaggaaggaa tccaccccca ccccccccaaa ccctttttctt ctcctttcct 60
ggcttcggac attggagcac taaatgaact tgaattgtgt ctgtggcgag caggatggtc 120
gctgttactt tgtgatgaga tcggggatga attgctcgct ttaaaaatgc tgctttggat 180
tctgttgctg gagacgtctc tttgttttgc cgctggaaac gttacagggg acgtttgcaa 240
agagaagatc tgttcctgca atgagataga aggggaccta cacgtagact gtgaaaaaaa 300
gggcttcaca agtctgcagc gtttcactgc cccgacttcc cagttttacc atttatttct 360
gcatggcaat tccctcactc gacttttccc taatgagttc gctaactttt ataatgcggt 420
tagtttgcac atggaaaaca atggcttgca tgaaatcgtt ccgggggctt ttctggggct 480
gcagctggtg aaaaggctgc acatcaacaa caacaagatc aagtcttttc gaaagcagac 540
ttttctgggg ctggacgatc tggaatatct ccaggctgat tttaatttat tacgagatat 600
agacccgggg gccttccagg acttgaacaa gctggaggtg ctcattttaa atgacaatct 660
catcagcacc ctacctgcca acgtgttcca gtatgtgccc atcacccacc tcgacctccg 720
gggtaacagg ctgaaaacgc tgccctatga ggaggtcttg gagcaaatcc ctggtattgc 780
ggagatcctg ctagaggata acccttggga ctgcacctgt gatctgctct ccctgaaaga 840
atggctggaa aacattccca agaatgccct gatcggccga gtggtctgcg aagcccccac 900
cagactgcag ggtaaagacc tcaatgaaac caccgaacag gacttgtgtc ctttgaaaaa 960
ccgagtggat tctagtctcc cggcgccccc tgcccaagaa gagacctttg ctcctggacc 1020
cctgccaact cctttcaaga caaatgggca agaggatcat gccacaccag ggtctgctcc 1080
aaacggaggt acaaagatcc caggcaactg gcagatcaaa atcagaccca cagcagcgat 1140
agcgacgggt agctccagga acaaaccctt agctaacagt ttaccctgcc ctgggggctg 1200
cagctgcgac cacatcccag ggtcgggttt aaagatgaac tgcaacaaca ggaacgtgag 1260
cagcttggct gatttgaagc ccaagctctc taacgtgcag gagcttttcc tacgagataa 1320
caagatccac agcatccgaa aatcgcactt tgtggattac aagaacctca ttctgttgga 1380
tctgggcaac aataacatcg ctactgtaga gaacaacact ttcaagaacc ttttggacct 1440
caggtggcta tacatggata gcaattacct ggacacgctg tcccgggaga aattcgcggg 1500
gctgcaaaac ctagagtacc tgaacgtgga gtacaacgct atccagctca tcctcccggg 1560
cactttcaat gccatgccca aactgaggat cctcattctc aacaacaacc tgctgaggtc 1620
cctgcctgtg gacgtgttcg ctggggtctc gctctctaaa ctcagcctgc acaacaatta 1680
cttcatgtac ctcccggtgg caggggtgct ggaccagtta acctccatca tccagataga 1740
cctccacgga aacccctggg agtgctcctg cacaattgtg cctttcaagc agtgggcaga 1800
acgcttgggt tccgaagtgc tgatgagcga cctcaagtgt gagacgccgg tgaacttctt 1860
tagaaaggat ttcatgctcc tctccaatga cgagatctgc cctcagctgt acgctaggat 1920
ctcgcccacg ttaacttcgc acagtaaaaa cagcactggg ttggcggaga ccgggacgca 1980
ctccaactcc tacctagaca ccagcagggt gtccatctcg gtgttggtcc cgggactgct 2040
gctggtgttt gtcacctccg ccttcaccgt ggtgggcatg ctcgtgttta tcctgaggaa 2100
ccgaaagcgg tccaagagac gagatgccaa ctcctccgcg tccgagatta attccctaca 2160
gacagtctgt gactcttcct actggcacaa tgggccttac aacgcagatg gggcccacag 2220
agtgtatgac tgtggctctc actcgctctc agactaagac cccaacccca atagggggagg 2280
gcagagggaa ggcgatacat ccttccccac cgcaggcacc ccgggggctg gaggggcgtg 2340
tacccaaatc cccgcgccat cagcctggat gggcataagt agataaataa ctgtgagctc 2400
gcacaaccga aagggcctga ccccttactt agctccctcc ttgaaacaaa gagcagactg 2460
tggagagctg ggagagcgca gccagctcgc tctttgctga gagccccttt tgacagaaag 2520
cccagcacga ccctgctgga agaactgaca gtgccctcgc cctcggcccc ggggcctgtg 2580
gggttggatg ccgcggttct atacatatat acatatatcc acatctatat agagagatag 2640
atatctattt ttcccctgtg gattagcccc gtgatggctc cctgttggct acgcagggat 2700
gggcagttgc acgaaggcat gaatgtattg taaataagta actttgactt ctgac 2755

<210> 91
<211> 696
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Leu Leu Trp Ile Leu Leu Leu Glu Thr Ser Leu Cys Phe Ala Ala
1 5 10 15
Gly Asn Val Thr Gly Asp Val Cys Lys Glu Lys Ile Cys Ser Cys Asn
20 25 30
Glu Ile Glu Gly Asp Leu His Val Asp Cys Glu Lys Lys Gly Phe Thr
35 40 45

```
Ser Leu Gln Arg Phe Thr Ala Pro Thr Ser Gln Phe Tyr His Leu Phe
     50                  55                  60
Leu His Gly Asn Ser Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asn Glu Phe Ala Asn
 65                  70                  75                  80
Phe Tyr Asn Ala Val Ser Leu His Met Glu Asn Asn Gly Leu His Glu
                 85                  90                  95
Ile Val Pro Gly Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Val Lys Arg Leu His
            100                 105                 110
Ile Asn Asn Asn Lys Ile Lys Ser Phe Arg Lys Gln Thr Phe Leu Gly
        115                 120                 125
Leu Asp Asp Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Phe Asn Leu Leu Arg Asp
    130                 135                 140
Ile Asp Pro Gly Ala Phe Gln Asp Leu Asn Lys Leu Glu Val Leu Ile
145                 150                 155                 160
Leu Asn Asp Asn Leu Ile Ser Thr Leu Pro Ala Asn Val Phe Gln Tyr
                165                 170                 175
Val Pro Ile Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys Thr Leu
            180                 185                 190
Pro Tyr Glu Glu Val Leu Glu Gln Ile Pro Gly Ile Ala Glu Ile Leu
        195                 200                 205
Leu Glu Asp Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Leu Ser Leu Lys
    210                 215                 220
Glu Trp Leu Glu Asn Ile Pro Lys Asn Ala Leu Ile Gly Arg Val Val
225                 230                 235                 240
Cys Glu Ala Pro Thr Arg Leu Gln Gly Lys Asp Leu Asn Glu Thr Thr
                245                 250                 255
Glu Gln Asp Leu Cys Pro Leu Lys Asn Arg Val Asp Ser Ser Leu Pro
            260                 265                 270
Ala Pro Pro Ala Gln Glu Glu Thr Phe Ala Pro Gly Pro Leu Pro Thr
        275                 280                 285
Pro Phe Lys Thr Asn Gly Gln Glu Asp His Ala Thr Pro Gly Ser Ala
    290                 295                 300
Pro Asn Gly Gly Thr Lys Ile Pro Gly Asn Trp Gln Ile Lys Ile Arg
305                 310                 315                 320
Pro Thr Ala Ala Ile Ala Thr Gly Ser Ser Arg Asn Lys Pro Leu Ala
                325                 330                 335
Asn Ser Leu Pro Cys Pro Gly Gly Cys Ser Cys Asp His Ile Pro Gly
            340                 345                 350
Ser Gly Leu Lys Met Asn Cys Asn Asn Arg Asn Val Ser Ser Leu Ala
        355                 360                 365
Asp Leu Lys Pro Lys Leu Ser Asn Val Gln Glu Leu Phe Leu Arg Asp
    370                 375                 380
Asn Lys Ile His Ser Ile Arg Lys Ser His Phe Val Asp Tyr Lys Asn
385                 390                 395                 400
Leu Ile Leu Leu Asp Leu Gly Asn Asn Asn Ile Ala Thr Val Glu Asn
                405                 410                 415
Asn Thr Phe Lys Asn Leu Leu Asp Leu Arg Trp Leu Tyr Met Asp Ser
            420                 425                 430
Asn Tyr Leu Asp Thr Leu Ser Arg Glu Lys Phe Ala Gly Leu Gln Asn
        435                 440                 445
Leu Glu Tyr Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ala Ile Gln Leu Ile Leu Pro
    450                 455                 460
Gly Thr Phe Asn Ala Met Pro Lys Leu Arg Ile Leu Ile Leu Asn Asn
465                 470                 475                 480
Asn Leu Leu Arg Ser Leu Pro Val Asp Val Phe Ala Gly Val Ser Leu
                485                 490                 495
Ser Lys Leu Ser Leu His Asn Asn Tyr Phe Met Tyr Leu Pro Val Ala
            500                 505                 510
```

Gly Val Leu Asp Gln Leu Thr Ser Ile Ile Gln Ile Asp Leu His Gly
515 520 525
Asn Pro Trp Glu Cys Ser Cys Thr Ile Val Pro Phe Lys Gln Trp Ala
530 535 540
Glu Arg Leu Gly Ser Glu Val Leu Met Ser Asp Leu Lys Cys Glu Thr
545 550 555 560
Pro Val Asn Phe Phe Arg Lys Asp Phe Met Leu Leu Ser Asn Asp Glu
565 570 575
Ile Cys Pro Gln Leu Tyr Ala Arg Ile Ser Pro Thr Leu Thr Ser His
580 585 590
Ser Lys Asn Ser Thr Gly Leu Ala Glu Thr Gly Thr His Ser Asn Ser
595 600 605
Tyr Leu Asp Thr Ser Arg Val Ser Ile Ser Val Leu Val Pro Gly Leu
610 615 620
Leu Leu Val Phe Val Thr Ser Ala Phe Thr Val Val Gly Met Leu Val
625 630 635 640
Phe Ile Leu Arg Asn Arg Lys Arg Ser Lys Arg Arg Asp Ala Asn Ser
645 650 655
Ser Ala Ser Glu Ile Asn Ser Leu Gln Thr Val Cys Asp Ser Ser Tyr
660 665 670
Trp His Asn Gly Pro Tyr Asn Ala Asp Gly Ala His Arg Val Tyr Asp
675 680 685
Cys Gly Ser His Ser Leu Ser Asp
690 695

<210> 92
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 92
gttggatctg ggcaacaata ac 22

<210> 93
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 93
attgttgtgc aggctgagtt taag 24

<210> 94
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 94
ggtggctata catggatagc aattacctgg acacgctgtc ccggg 45

<210> 95
<211> 2226
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 95
agtcgactgc gtcccctgta cccggcgcca gctgtgttcc tgaccccaga ataactcagg 60
gctgcaccgg gcctggcagc gctccgcaca catttcctgt cgcggcctaa gggaaactgt 120
tggccgctgg gcccgcgggg ggattcttgg cagttggggg gtccgtcggg agcgagggcg 180
gaggggaagg gaggggggaac cgggttgggg aagccagctg tagagggcgg tgaccgcgct 240
ccagacacag ctctgcgtcc tcgagcggga cagatccaag ttgggagcag ctctgcgtgc 300

ggggcctcag agaatgaggc cggcgttcgc cctgtgcctc ctctggcagg cgctctggcc 360
cgggccgggc ggcggcgaac accccactgc cgaccgtgct ggctgctcgg cctcgggggc 420
ctgctacagc ctgcaccacg ctaccatgaa gcggcaggcg gccgaggagg cctgcatcct 480
gcgaggtggg gcgctcagca ccgtgcgtgc gggcgccgag ctgcgcgctg tgctcgcgct 540
cctgcgggca ggcccagggc ccggaggggg ctccaaagac ctgctgttct gggtcgcact 600
ggagcgcagg cgttcccact gcaccctgga gaacgagcct ttgcggggtt tctcctggct 660
gtcctccgac cccggcggtc tcgaaagcga cacgctgcag tgggtggagg agccccaacg 720
ctcctgcacc gcgcggagat gcgcggtact ccaggccacc ggtggggtcg agcccgcagg 780
ctggaaggag atgcgatgcc acctgcgcgc caacggctac ctgtgcaagt accagtttga 840
ggtcttgtgt cctgcgccgc gccccggggc cgcctctaac ttgagctatc gcgcgccctt 900
ccagctgcac agcgccgctc tggacttcag tccacctggg accgaggtga gtgcgctctg 960
ccggggacag ctcccgatct cagttacttg catcgcggac gaaatcggcg ctcgctggga 1020
caaactctcg ggcgatgtgt tgtgtccctg ccccgggagg tacctccgtg ctggcaaatg 1080
cgcagagctc cctaactgcc tagacgactt gggaggcttt gcctgcgaat gtgctacggg 1140
cttcgagctg gggaaggacg gccgctcttg tgtgaccagt ggggaaggac agccgaccct 1200
tgggggacc ggggtgccca ccaggcgccc gccggccact gcaaccagcc ccgtgccgca 1260
gagaacatgg ccaatcaggg tcgacgagaa gctgggagag acaccacttg tccctgaaca 1320
agacaattca gtaacatcta ttcctgagat tcctcgatgg ggatcacaga gcacgatgtc 1380
taccccttcaa atgtcccttc aagccgagtc aaaggccact atcaccccat cagggagcgt 1440
gatttccaag tttaattcta cgacttcctc tgccactcct caggctttcg actcctcctc 1500
tgccgtggtc ttcatatttg tgagcacagc agtagtagtg ttggtgatct tgaccatgac 1560
agtactgggg cttgtcaagc tctgctttca cgaaagcccc tcttcccagc caaggaagga 1620
gtctatgggc ccgccgggcc tggagagtga tcctgagccc gctgctttgg gctccagttc 1680
tgcacattgc acaaacaatg gggtgaaagt cggggactgt gatctgcggg acagagcaga 1740
gggtgccttg ctggcggagt cccctcttgg ctctagtgat gcatagggaa acaggggaca 1800
tgggcactcc tgtgaacagt ttttcacttt tgatgaaacg gggaaccaag aggaacttac 1860
ttgtgtaact gacaatttct gcagaaatcc cccttcctct aaattccctt tactccactg 1920
aggagctaaa tcagaactgc acactccttc cctgatgata gaggaagtgg aagtgccttt 1980
aggatggtga tactggggga ccgggtagtg ctggggagag atattttctt atgtttattc 2040
ggagaatttg gagaagtgat tgaacttttc aagacattgg aaacaaatag aacacaatat 2100
aatttacatt aaaaaataat ttctaccaaa atggaaagga aatgttctat gttgttcagg 2160
ctaggagtat attggttcga aatcccaggg aaaaaaataa aaataaaaaa ttaaaggatt 2220
gttgat 2226

<210> 96
<211> 490
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96

```
Met Arg Pro Ala Phe Ala Leu Cys Leu Leu Trp Gln Ala Leu Trp Pro
  1               5                  10                  15
Gly Pro Gly Gly Gly Glu His Pro Thr Ala Asp Arg Ala Gly Cys Ser
             20                  25                  30
Ala Ser Gly Ala Cys Tyr Ser Leu His His Ala Thr Met Lys Arg Gln
         35                  40                  45
Ala Ala Glu Glu Ala Cys Ile Leu Arg Gly Gly Ala Leu Ser Thr Val
     50                  55                  60
Arg Ala Gly Ala Glu Leu Arg Ala Val Leu Ala Leu Leu Arg Ala Gly
 65                  70                  75                  80
Pro Gly Pro Gly Gly Gly Ser Lys Asp Leu Leu Phe Trp Val Ala Leu
                 85                  90                  95
Glu Arg Arg Arg Ser His Cys Thr Leu Glu Asn Glu Pro Leu Arg Gly
            100                 105                 110
Phe Ser Trp Leu Ser Ser Asp Pro Gly Gly Leu Glu Ser Asp Thr Leu
        115                 120                 125
Gln Trp Val Glu Glu Pro Gln Arg Ser Cys Thr Ala Arg Arg Cys Ala
    130                 135                 140
Val Leu Gln Ala Thr Gly Gly Val Glu Pro Ala Gly Trp Lys Glu Met
145                 150                 155                 160
```

Arg Cys His Leu Arg Ala Asn Gly Tyr Leu Cys Lys Tyr Gln Phe Glu
165 170 175
Val Leu Cys Pro Ala Pro Arg Pro Gly Ala Ala Ser Asn Leu Ser Tyr
180 185 190
Arg Ala Pro Phe Gln Leu His Ser Ala Ala Leu Asp Phe Ser Pro Pro
195 200 205
Gly Thr Glu Val Ser Ala Leu Cys Arg Gly Gln Leu Pro Ile Ser Val
210 215 220
Thr Cys Ile Ala Asp Glu Ile Gly Ala Arg Trp Asp Lys Leu Ser Gly
225 230 235 240
Asp Val Leu Cys Pro Cys Pro Gly Arg Tyr Leu Arg Ala Gly Lys Cys
245 250 255
Ala Glu Leu Pro Asn Cys Leu Asp Asp Leu Gly Gly Phe Ala Cys Glu
260 265 270
Cys Ala Thr Gly Phe Glu Leu Gly Lys Asp Gly Arg Ser Cys Val Thr
275 280 285
Ser Gly Glu Gly Gln Pro Thr Leu Gly Gly Thr Gly Val Pro Thr Arg
290 295 300
Arg Pro Pro Ala Thr Ala Thr Ser Pro Val Pro Gln Arg Thr Trp Pro
305 310 315 320
Ile Arg Val Asp Glu Lys Leu Gly Glu Thr Pro Leu Val Pro Glu Gln
325 330 335
Asp Asn Ser Val Thr Ser Ile Pro Glu Ile Pro Arg Trp Gly Ser Gln
340 345 350
Ser Thr Met Ser Thr Leu Gln Met Ser Leu Gln Ala Glu Ser Lys Ala
355 360 365
Thr Ile Thr Pro Ser Gly Ser Val Ile Ser Lys Phe Asn Ser Thr Thr
370 375 380
Ser Ser Ala Thr Pro Gln Ala Phe Asp Ser Ser Ser Ala Val Val Phe
385 390 395 400
Ile Phe Val Ser Thr Ala Val Val Val Leu Val Ile Leu Thr Met Thr
405 410 415
Val Leu Gly Leu Val Lys Leu Cys Phe His Glu Ser Pro Ser Ser Gln
420 425 430
Pro Arg Lys Glu Ser Met Gly Pro Pro Gly Leu Glu Ser Asp Pro Glu
435 440 445
Pro Ala Ala Leu Gly Ser Ser Ser Ala His Cys Thr Asn Asn Gly Val
450 455 460
Lys Val Gly Asp Cys Asp Leu Arg Asp Arg Ala Glu Gly Ala Leu Leu
465 470 475 480
Ala Glu Ser Pro Leu Gly Ser Ser Asp Ala
485 490

<210> 97
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 97
tggaaggaga tgcgatgcca cctg 24

<210> 98
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 98
tgaccagtgg ggaaggacag 20

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 99
acagagcaga gggtgccttg 20
<210> 100
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 100
tcagggacaa gtggtgtctc tccc 24
<210> 101
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 101
tcagggaagg agtgtgcagt tctg 24
<210> 102
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 102
acagctcccg atctcagtta cttgcatcgc ggacgaaatc ggcgctcgct 50
<210> 103
<211> 2026
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 103
cggacgcgtg ggattcagca gtggcctgtg gctgccagag cagctcctca ggggaaacta 60
agcgtcgagt cagacggcac cataatcgcc tttaaaagtg cctccgccct gccggccgcg 120
tatccccccgg ctacctgggc cgccccgcgg cggtgcgcgc gtgagaggga gcgcgcgggc 180
agccgagcgc cggtgtgagc cagcgctgct gccagtgtga gcggcggtgt gagcgcggtg 240
ggtgcggagg ggcgtgtgtg ccggcgcgcg cgccgtgggg tgcaaacccc gagcgtctac 300
gctgccatga ggggcgcgaa cgcctgggcg ccactctgcc tgctgctggc tgccgccacc 360
cagctctcgc ggcagcagtc cccagagaga cctgttttca catgtggtgg cattcttact 420
ggagagtctg gatttattgg cagtgaaggt tttcctggag tgtaccctcc aaatagcaaa 480
tgtacttgga aaatcacagt tcccgaagga aaagtagtcg ttctcaattt ccgattcata 540
gacctcgaga gtgacaacct gtgccgctat gactttgtgg atgtgtacaa tggccatgcc 600
aatggccagc gcattggccg cttctgtggc actttccggc ctggagccct tgtgtccagt 660
ggcaacaaga tgatggtgca gatgatttct gatgccaaca cagctggcaa tggcttcatg 720
gccatgttct ccgctgctga accaaacgaa agaggggatc agtattgtgg aggactcctt 780
gacagacctt ccggctcttt taaaaccccc aactggccag accgggatta ccctgcagga 840
gtcacttgtg tgtggcacat tgtagcccca aagaatcagc ttatagaatt aaagtttgag 900
aagtttgatg tggagcgaga taactactgc cgatatgatt atgtggctgt gtttaatggc 960
ggggaagtca acgatgctag aagaattgga aagtattgtg gtgatagtcc acctgcgcca 1020
attgtgtctg agagaaatga acttcttatt cagtttttat cagacttaag tttaactgca 1080
gatgggttta ttggtcacta catattcagg ccaaaaaaac tgcctacaac tacagaacag 1140
cctgtcacca ccacattccc tgtaaccacg ggtttaaaac ccaccgtggc cttgtgtcaa 1200
caaaagtgta gacggacggg gactctggag ggcaattatt gttcaagtga ctttgtatta 1260

gccggcactg ttatcacaac catcactcgc gatgggagtt tgcacgccac agtctcgatc 1320
atcaacatct acaaagaggg aaatttggcg attcagcagg cgggcaagaa catgagtgcc 1380
aggctgactg tcgtctgcaa gcagtgccct ctcctcagaa gaggtctaaa ttacattatt 1440
atgggccaag taggtgaaga tgggcgaggc aaaatcatgc caaacagctt tatcatgatg 1500
ttcaagacca agaatcagaa gctcctggat gccttaaaaa ataagcaatg ttaacagtga 1560
actgtgtcca tttaagctgt attctgccat tgcctttgaa agatctatgt tctctcagta 1620
gaaaaaaaaa tacttataaa attacatatt ctgaaagagg attccgaaag atgggactgg 1680
ttgactcttc acatgatgga ggtatgaggc ctccgagata gctgagggaa gttctttgcc 1740
tgctgtcaga ggagcagcta tctgattgga aacctgccga cttagtgcgg tgataggaag 1800
ctaaaagtgt caagcgttga cagcttggaa gcgtttattt atacatctct gtaaaaggat 1860
attttagaat tgagttgtgt gaagatgtca aaaaaagatt ttagaagtgc aatatttata 1920
gtgttatttg tttcaccttc aagcctttgc cctgaggtgt tacaatcttg tcttgcgttt 1980
tctaaatcaa tgcttaataa aatattttta aaggaaaaaa aaaaaa 2026

<210> 104
<211> 415
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 104

```
Met Arg Gly Ala Asn Ala Trp Ala Pro Leu Cys Leu Leu Leu Ala Ala
  1               5                  10                  15
Ala Thr Gln Leu Ser Arg Gln Gln Ser Pro Glu Arg Pro Val Phe Thr
             20                  25                  30
Cys Gly Gly Ile Leu Thr Gly Glu Ser Gly Phe Ile Gly Ser Glu Gly
         35                  40                  45
Phe Pro Gly Val Tyr Pro Pro Asn Ser Lys Cys Thr Trp Lys Ile Thr
     50                  55                  60
Val Pro Glu Gly Lys Val Val Val Leu Asn Phe Arg Phe Ile Asp Leu
 65                  70                  75                  80
Glu Ser Asp Asn Leu Cys Arg Tyr Asp Phe Val Asp Val Tyr Asn Gly
                 85                  90                  95
His Ala Asn Gly Gln Arg Ile Gly Arg Phe Cys Gly Thr Phe Arg Pro
            100                 105                 110
Gly Ala Leu Val Ser Ser Gly Asn Lys Met Met Val Gln Met Ile Ser
        115                 120                 125
Asp Ala Asn Thr Ala Gly Asn Gly Phe Met Ala Met Phe Ser Ala Ala
    130                 135                 140
Glu Pro Asn Glu Arg Gly Asp Gln Tyr Cys Gly Gly Leu Leu Asp Arg
145                 150                 155                 160
Pro Ser Gly Ser Phe Lys Thr Pro Asn Trp Pro Asp Arg Asp Tyr Pro
                165                 170                 175
Ala Gly Val Thr Cys Val Trp His Ile Val Ala Pro Lys Asn Gln Leu
            180                 185                 190
Ile Glu Leu Lys Phe Glu Lys Phe Asp Val Glu Arg Asp Asn Tyr Cys
        195                 200                 205
Arg Tyr Asp Tyr Val Ala Val Phe Asn Gly Gly Glu Val Asn Asp Ala
    210                 215                 220
Arg Arg Ile Gly Lys Tyr Cys Gly Asp Ser Pro Pro Ala Pro Ile Val
225                 230                 235                 240
Ser Glu Arg Asn Glu Leu Leu Ile Gln Phe Leu Ser Asp Leu Ser Leu
                245                 250                 255
Thr Ala Asp Gly Phe Ile Gly His Tyr Ile Phe Arg Pro Lys Lys Leu
            260                 265                 270
Pro Thr Thr Thr Glu Gln Pro Val Thr Thr Thr Phe Pro Val Thr Thr
        275                 280                 285
Gly Leu Lys Pro Thr Val Ala Leu Cys Gln Gln Lys Cys Arg Arg Thr
    290                 295                 300
Gly Thr Leu Glu Gly Asn Tyr Cys Ser Ser Asp Phe Val Leu Ala Gly
305                 310                 315                 320
```

Thr Val Ile Thr Thr Ile Thr Arg Asp Gly Ser Leu His Ala Thr Val
325 330 335
Ser Ile Ile Asn Ile Tyr Lys Glu Gly Asn Leu Ala Ile Gln Gln Ala
340 345 350
Gly Lys Asn Met Ser Ala Arg Leu Thr Val Val Cys Lys Gln Cys Pro
355 360 365
Leu Leu Arg Arg Gly Leu Asn Tyr Ile Ile Met Gly Gln Val Gly Glu
370 375 380
Asp Gly Arg Gly Lys Ile Met Pro Asn Ser Phe Ile Met Met Phe Lys
385 390 395 400
Thr Lys Asn Gln Lys Leu Leu Asp Ala Leu Lys Asn Lys Gln Cys
405 410 415

<210> 105
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 105
ccgattcata gacctcgaga gt 22

<210> 106
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 106
gtcaaggagt cctccacaat ac 22

<210> 107
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 107
gtgtacaatg gccatgccaa tggccagcgc attggccgct tctgt 45

<210> 108
<211> 1838
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 108
cggacgcgtg ggcggacgcg tgggcggccc acggcgcccg cgggctgggg cggtcgcttc 60
ttccttctcc gtggcctacg agggtcccca gcctgggtaa agatggcccc atggcccccg 120
aagggcctag tcccagctgt gctctggggc ctcagcctct tcctcaacct cccaggacct 180
atctggctcc agccctctcc acctccccag tcttctcccc cgcctcagcc ccatccgtgt 240
catacctgcc ggggactggt tgacagcttt aacaagggcc tggagagaac catccgggac 300
aactttggag gtggaaacac tgcctgggag gaagagaatt tgtccaaata caaagacagt 360
gagacccgcc tggtagaggt gctggagggt gtgtgcagca agtcagactt cgagtgccac 420
cgcctgctgg agctgagtga ggagctggtg gagagctggt ggtttcacaa gcagcaggag 480
gccccggacc tcttccagtg gctgtgctca gattccctga agctctgctg ccccgcaggc 540
accttcgggc cctcctgcct tccctgtcct gggggaacag agaggccctg cggtggctac 600
gggcagtgtg aaggagaagg gacacgaggg ggcagcgggc actgtgactg ccaagccggc 660
tacgggggtg aggcctgtgg ccagtgtggc cttggctact ttgaggcaga acgcaacgcc 720
agccatctgg tatgttcggc ttgttttggc ccctgtgccc gatgctcagg acctgaggaa 780
tcaaactgtt tgcaatgcaa gaagggctgg gccctgcatc acctcaagtg tgtagacatt 840
gatgagtgtg gcacagaggg agccaactgt ggagctgacc aattctgcgt gaacactgag 900
ggctcctatg agtgccgaga ctgtgccaag gcctgcctag gctgcatggg ggcagggcca 960
ggtcgctgta agaagtgtag ccctggctat cagcaggtgg gctccaagtg tctcgatgtg 1020

gatgagtgtg agacagaggt gtgtccggga gagaacaagc agtgtgaaaa caccgagggc 1080
ggttatcgct gcatctgtgc cgagggctac aagcagatgg aaggcatctg tgtgaaggag 1140
cagatcccag agtcagcagg cttcttctca gagatgacag aagacgagtt ggtggtgctg 1200
cagcagatgt tctttggcat catcatctgt gcactggcca cgctggctgc taagggcgac 1260
ttggtgttca ccgccatctt cattggggct gtggcggcca tgactggcta ctggttgtca 1320
gagcgcagtg accgtgtgct ggagggcttc atcaagggca gataatcgcg gccaccacct 1380
gtaggacctc ctcccaccca cgctgccccc agagcttggg ctgccctcct gctggacact 1440
caggacagct tggtttattt ttgagagtgg ggtaagcacc cctacctgcc ttacagagca 1500
gcccaggtac ccaggcccgg gcagacaagg cccctggggt aaaaagtagc cctgaaggtg 1560
gataccatga gctcttcacc tggcggggac tggcaggctt cacaatgtgt gaatttcaaa 1620
agtttttcct taatggtggc tgctagagct ttggcccctg cttaggatta ggtggtcctc 1680
acaggggtgg ggccatcaca gctccctcct gccagctgca tgctgccagt tcctgttctg 1740
tgttcaccac atccccacac cccattgcca cttatttatt catctcagga aataaagaaa 1800
ggtcttggaa agttaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1838

<210> 109
<211> 420
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 109

Met Ala Pro Trp Pro Pro Lys Gly Leu Val Pro Ala Val Leu Trp Gly
1 5 10 15
Leu Ser Leu Phe Leu Asn Leu Pro Gly Pro Ile Trp Leu Gln Pro Ser
20 25 30
Pro Pro Pro Gln Ser Ser Pro Pro Pro Gln Pro His Pro Cys His Thr
35 40 45
Cys Arg Gly Leu Val Asp Ser Phe Asn Lys Gly Leu Glu Arg Thr Ile
50 55 60
Arg Asp Asn Phe Gly Gly Gly Asn Thr Ala Trp Glu Glu Glu Asn Leu
65 70 75 80
Ser Lys Tyr Lys Asp Ser Glu Thr Arg Leu Val Glu Val Leu Glu Gly
85 90 95
Val Cys Ser Lys Ser Asp Phe Glu Cys His Arg Leu Leu Glu Leu Ser
100 105 110
Glu Glu Leu Val Glu Ser Trp Trp Phe His Lys Gln Gln Glu Ala Pro
115 120 125
Asp Leu Phe Gln Trp Leu Cys Ser Asp Ser Leu Lys Leu Cys Cys Pro
130 135 140
Ala Gly Thr Phe Gly Pro Ser Cys Leu Pro Cys Pro Gly Gly Thr Glu
145 150 155 160
Arg Pro Cys Gly Gly Tyr Gly Gln Cys Glu Gly Glu Gly Thr Arg Gly
165 170 175
Gly Ser Gly His Cys Asp Cys Gln Ala Gly Tyr Gly Gly Glu Ala Cys
180 185 190
Gly Gln Cys Gly Leu Gly Tyr Phe Glu Ala Glu Arg Asn Ala Ser His
195 200 205
Leu Val Cys Ser Ala Cys Phe Gly Pro Cys Ala Arg Cys Ser Gly Pro
210 215 220
Glu Glu Ser Asn Cys Leu Gln Cys Lys Lys Gly Trp Ala Leu His His
225 230 235 240
Leu Lys Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Gly Thr Glu Gly Ala Asn Cys
245 250 255
Gly Ala Asp Gln Phe Cys Val Asn Thr Glu Gly Ser Tyr Glu Cys Arg
260 265 270
Asp Cys Ala Lys Ala Cys Leu Gly Cys Met Gly Ala Gly Pro Gly Arg
275 280 285
Cys Lys Lys Cys Ser Pro Gly Tyr Gln Gln Val Gly Ser Lys Cys Leu
290 295 300
Asp Val Asp Glu Cys Glu Thr Glu Val Cys Pro Gly Glu Asn Lys Gln

305 310 315 320
Cys Glu Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Arg Cys Ile Cys Ala Glu Gly Tyr
325 330 335
Lys Gln Met Glu Gly Ile Cys Val Lys Glu Gln Ile Pro Glu Ser Ala
340 345 350
Gly Phe Phe Ser Glu Met Thr Glu Asp Glu Leu Val Val Leu Gln Gln
355 360 365
Met Phe Phe Gly Ile Ile Ile Cys Ala Leu Ala Thr Leu Ala Ala Lys
370 375 380
Gly Asp Leu Val Phe Thr Ala Ile Phe Ile Gly Ala Val Ala Ala Met
385 390 395 400
Thr Gly Tyr Trp Leu Ser Glu Arg Ser Asp Arg Val Leu Glu Gly Phe
405 410 415
Ile Lys Gly Arg
420

<210> 110
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 110
cctggctatc agcaggtggg ctccaagtgt ctcgatgtgg atgagtgtga 50

<210> 111
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 111
attctgcgtg aacactgagg gc 22

<210> 112
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 112
atctgcttgt agccctcggc ac 22

<210> 113
<211> 1616
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 113
tgagaccctc ctgcagcctt ctcaagggac agccccactc tgcctcttgc tcctccaggg 60
cagcaccatg cagcccctgt ggctctgctg ggcactctgg gtgttgcccc tggccagccc 120
cggggccgcc ctgaccgggg agcagctcct gggcagcctg ctgcggcagc tgcagctcaa 180
agaggtgccc accctggaca gggccgacat ggaggagctg gtcatcccca cccacgtgag 240
ggcccagtac gtggccctgc tgcagcgcag ccacggggac cgctcccgcg gaaagaggtt 300
cagccagagc ttccgagagg tggccggcag gttcctggcg ttggaggcca gcacacacct 360
gctggtgttc ggcatggagc agcggctgcc gcccaacagc gagctggtgc aggccgtgct 420
gcggctcttc caggagccgg tccccaaggc cgcgctgcac aggcacgggc ggctgtcccc 480
gcgcagcgcc cgggcccggg tgaccgtcga gtggctgcgc gtccgcgacg acggctccaa 540
ccgcacctcc ctcatcgact ccaggctggt gtccgtccac gagagcggct ggaaggcctt 600
cgacgtgacc gaggccgtga acttctggca gcagctgagc cggccccggc agccgctgct 660
gctacaggtg tcggtgcaga gggagcatct gggcccgctg gcgtccggcg cccacaagct 720
ggtccgcttt gcctcgcagg gggcgccagc cgggcttggg gagccccagc tggagctgca 780
caccctggac cttggggact atggagctca gggcgactgt gaccctgaag caccaatgac 840

cgagggcacc cgctgctgcc gccaggagat gtacattgac ctgcagggga tgaagtgggc 900
cgagaactgg gtgctggagc ccccgggctt cctggcttat gagtgtgtgg gcacctgccg 960
gcagcccccg gaggccctgg ccttcaagtg gccgtttctg gggcctcgac agtgcatcgc 1020
ctcggagact gactcgctgc ccatgatcgt cagcatcaag gagggaggca ggaccaggcc 1080
ccaggtggtc agcctgccca acatgagggt gcagaagtgc agctgtgcct cggatggtgc 1140
gctcgtgcca aggaggctcc agccataggc gcctagtgta gccatcgagg gacttgactt 1200
gtgtgtgttt ctgaagtgtt cgagggtacc aggagagctg gcgatgactg aactgctgat 1260
ggacaaatgc tctgtgctct ctagtgagcc ctgaatttgc ttcctctgac aagttacctc 1320
acctaatttt tgcttctcag gaatgagaat ctttggccac tggagagccc ttgctcagtt 1380
ttctctattc ttattattca ctgcactata ttctaagcac ttacatgtgg agatactgta 1440
acctgagggc agaaagccca ntgtgtcatt gtttacttgt cctgtcactg gatctgggct 1500
aaagtcctcc accaccactc tggacctaag acctggggtt aagtgtgggt tgtgcatccc 1560
caatccagat aataaagact ttgtaaaaca tgaataaaac acattttatt ctaaaa 1616

<210> 114
<211> 366
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114

```
Met Gln Pro Leu Trp Leu Cys Trp Ala Leu Trp Val Leu Pro Leu Ala
  1               5                  10                  15
Ser Pro Gly Ala Ala Leu Thr Gly Glu Gln Leu Leu Gly Ser Leu Leu
             20                  25                  30
Arg Gln Leu Gln Leu Lys Glu Val Pro Thr Leu Asp Arg Ala Asp Met
         35                  40                  45
Glu Glu Leu Val Ile Pro Thr His Val Arg Ala Gln Tyr Val Ala Leu
     50                  55                  60
Leu Gln Arg Ser His Gly Asp Arg Ser Arg Gly Lys Arg Phe Ser Gln
 65                  70                  75                  80
Ser Phe Arg Glu Val Ala Gly Arg Phe Leu Ala Leu Glu Ala Ser Thr
                 85                  90                  95
His Leu Leu Val Phe Gly Met Glu Gln Arg Leu Pro Pro Asn Ser Glu
            100                 105                 110
Leu Val Gln Ala Val Leu Arg Leu Phe Gln Glu Pro Val Pro Lys Ala
        115                 120                 125
Ala Leu His Arg His Gly Arg Leu Ser Pro Arg Ser Ala Arg Ala Arg
    130                 135                 140
Val Thr Val Glu Trp Leu Arg Val Arg Asp Asp Gly Ser Asn Arg Thr
145                 150                 155                 160
Ser Leu Ile Asp Ser Arg Leu Val Ser Val His Glu Ser Gly Trp Lys
                165                 170                 175
Ala Phe Asp Val Thr Glu Ala Val Asn Phe Trp Gln Gln Leu Ser Arg
            180                 185                 190
Pro Arg Gln Pro Leu Leu Leu Gln Val Ser Val Gln Arg Glu His Leu
        195                 200                 205
Gly Pro Leu Ala Ser Gly Ala His Lys Leu Val Arg Phe Ala Ser Gln
    210                 215                 220
Gly Ala Pro Ala Gly Leu Gly Glu Pro Gln Leu Glu Leu His Thr Leu
225                 230                 235                 240
Asp Leu Gly Asp Tyr Gly Ala Gln Gly Asp Cys Asp Pro Glu Ala Pro
                245                 250                 255
Met Thr Glu Gly Thr Arg Cys Cys Arg Gln Glu Met Tyr Ile Asp Leu
            260                 265                 270
Gln Gly Met Lys Trp Ala Glu Asn Trp Val Leu Glu Pro Pro Gly Phe
        275                 280                 285
Leu Ala Tyr Glu Cys Val Gly Thr Cys Arg Gln Pro Pro Glu Ala Leu
    290                 295                 300
Ala Phe Lys Trp Pro Phe Leu Gly Pro Arg Gln Cys Ile Ala Ser Glu
305                 310                 315                 320
```

Thr Asp Ser Leu Pro Met Ile Val Ser Ile Lys Glu Gly Gly Arg Thr
325 330 335
Arg Pro Gln Val Val Ser Leu Pro Asn Met Arg Val Gln Lys Cys Ser
340 345 350
Cys Ala Ser Asp Gly Ala Leu Val Pro Arg Arg Leu Gln Pro
355 360 365

<210> 115
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 115
aggactgcca taacttgcct g 21

<210> 116
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 116
ataggagttg aagcagcgct gc 22

<210> 117
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 117
tgtgtggaca tagacgagtg ccgctaccgc tactgccagc accgc 45

<210> 118
<211> 1842
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 118
gtctgttccc aggagtcctt cggcggctgt tgtgtcagtg gcctgatcgc gatggggaca 60
aaggcgcaag tcgagaggaa actgttgtgc ctcttcatat tggcgatcct gttgtgctcc 120
ctggcattgg gcagtgttac agtgcactct tctgaacctg aagtcagaat tcctgagaat 180
aatcctgtga agttgtcctg tgcctactcg ggcttttctt ctccccgtgt ggagtggaag 240
tttgaccaag gagacaccac cagactcgtt tgctataata acaagatcac agcttcctat 300
gaggaccggg tgaccttctt gccaactggt atcaccttca agtccgtgac acgggaagac 360
actgggacat acacttgtat ggtctctgag gaaggcggca acagctatgg ggaggtcaag 420
gtcaagctca tcgtgcttgt gcctccatcc aagcctacag ttaacatccc ctcctctgcc 480
accattggga accgggcagt gctgacatgc tcagaacaag atggttcccc accttctgaa 540
tacacctggt tcaaagatgg gatagtgatg cctacgaatc ccaaaagcac ccgtgccttc 600
agcaactctt cctatgtcct gaatcccaca acaggagagc tggtctttga tcccctgtca 660
gcctctgata ctggagaata cagctgtgag gcacggaatg ggtatgggac acccatgact 720
tcaaatgctg tgcgcatgga agctgtggag cggaatgtgg gggtcatcgt ggcagccgtc 780
cttgtaaccc tgattctcct gggaatcttg gtttttggca tctggtttgc ctatagccga 840
ggccactttg acagaacaaa gaaagggact tcgagtaaga aggtgattta cagccagcct 900
agtgcccgaa gtgaaggaga attcaaacag acctcgtcat tcctggtgtg agcctggtcg 960
gctcaccgcc tatcatctgc atttgcctta ctcaggtgct accggactct ggcccctgat 1020
gtctgtagtt tcacaggatg ccttatttgt cttctacacc ccacagggcc ccctacttct 1080
tcggatgtgt ttttaataat gtcagctatg tgccccatcc tccttcatgc cctccctccc 1140
tttcctacca ctgctgagtg gcctggaact tgtttaaagt gtttattccc catttctttg 1200
agggatcagg aaggaatcct gggtatgcca ttgacttccc ttctaagtag acagcaaaaa 1260
tggcgggggt cgcaggaatc tgcactcaac tgcccacctg gctggcaggg atctttgaat 1320
aggtatcttg agcttggttc tgggctcttt ccttgtgtac tgacgaccag ggccagctgt 1380

tctagagcgg gaattagagg ctagagcggc tgaaatggtt gtttggtgat gacactgggg 1440
tccttccatc tctggggccc actctcttct gtcttcccat gggaagtgcc actgggatcc 1500
ctctgccctg tcctcctgaa tacaagctga ctgacattga ctgtgtctgt ggaaaatggg 1560
agctcttgtt gtggagagca tagtaaattt tcagagaact tgaagccaaa aggatttaaa 1620
accgctgctc taaagaaaag aaaactggag gctgggcgca gtggctcacg cctgtaatcc 1680
cagaggctga ggcaggcgga tcacctgagg tcgggagttc gggatcagcc tgaccaacat 1740
ggagaaaccc tactggaaat acaaagttag ccaggcatgg tggtgcatgc ctgtagtccc 1800
agctgctcag gagcctggca acaagagcaa aactccagct ca 1842

<210> 119
<211> 299
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 119

Met Gly Thr Lys Ala Gln Val Glu Arg Lys Leu Leu Cys Leu Phe Ile
1 5 10 15
Leu Ala Ile Leu Leu Cys Ser Leu Ala Leu Gly Ser Val Thr Val His
20 25 30
Ser Ser Glu Pro Glu Val Arg Ile Pro Glu Asn Asn Pro Val Lys Leu
35 40 45
Ser Cys Ala Tyr Ser Gly Phe Ser Ser Pro Arg Val Glu Trp Lys Phe
50 55 60
Asp Gln Gly Asp Thr Thr Arg Leu Val Cys Tyr Asn Asn Lys Ile Thr
65 70 75 80
Ala Ser Tyr Glu Asp Arg Val Thr Phe Leu Pro Thr Gly Ile Thr Phe
85 90 95
Lys Ser Val Thr Arg Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Thr Cys Met Val Ser
100 105 110
Glu Glu Gly Gly Asn Ser Tyr Gly Glu Val Lys Val Lys Leu Ile Val
115 120 125
Leu Val Pro Pro Ser Lys Pro Thr Val Asn Ile Pro Ser Ser Ala Thr
130 135 140
Ile Gly Asn Arg Ala Val Leu Thr Cys Ser Glu Gln Asp Gly Ser Pro
145 150 155 160
Pro Ser Glu Tyr Thr Trp Phe Lys Asp Gly Ile Val Met Pro Thr Asn
165 170 175
Pro Lys Ser Thr Arg Ala Phe Ser Asn Ser Ser Tyr Val Leu Asn Pro
180 185 190
Thr Thr Gly Glu Leu Val Phe Asp Pro Leu Ser Ala Ser Asp Thr Gly
195 200 205
Glu Tyr Ser Cys Glu Ala Arg Asn Gly Tyr Gly Thr Pro Met Thr Ser
210 215 220
Asn Ala Val Arg Met Glu Ala Val Glu Arg Asn Val Gly Val Ile Val
225 230 235 240
Ala Ala Val Leu Val Thr Leu Ile Leu Leu Gly Ile Leu Val Phe Gly
245 250 255
Ile Trp Phe Ala Tyr Ser Arg Gly His Phe Asp Arg Thr Lys Lys Gly
260 265 270
Thr Ser Ser Lys Lys Val Ile Tyr Ser Gln Pro Ser Ala Arg Ser Glu
275 280 285
Gly Glu Phe Lys Gln Thr Ser Ser Phe Leu Val
290 295

<210> 120
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 120

tcgcggagct gtgttctgtt tccc 24
<210> 121
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 121
tgatcgcgat ggggacaaag gcgcaagctc gagaggaaac tgttgtgcct 50
<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 122
acacctggtt caaagatggg 20
<210> 123
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 123
taggaagagt tgctgaaggc acgg 24
<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 124
ttgccttact caggtgctac 20
<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 125
actcagcagt ggtaggaaag 20
<210> 126
<211> 1210
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 126
cagcgcgtgg ccggcgccgc tgtggggaca gcatgagcgg cggttggatg gcgcaggttg 60
gagcgtggcg aacaggggct ctgggcctgg cgctgctgct gctgctcggc ctcggactag 120
gcctggaggc cgccgcgagc ccgctttcca ccccgacctc tgcccaggcc gcaggcccca 180
gctcaggctc gtgcccaccc accaagttcc agtgccgcac cagtggctta tgcgtgcccc 240
tcacctggcg ctgcgacagg gacttggact gcagcgatgg cagcgatgag gaggagtgca 300
ggattgagcc atgtacccag aaagggcaat gcccaccgcc ccctggcctc ccctgccct 360
gcaccggcgt cagtgactgc tctgggggaa ctgacaagaa actgcgcaac tgcagccgcc 420
tggcctgcct agcaggcgag ctccgttgca cgctgagcga tgactgcatt ccactcacgt 480
ggcgctgcga cggccaccca gactgtcccg actccagcga cgagctcggc tgtggaacca 540
atgagatcct cccggaaggg gatgccacaa ccatggggcc ccctgtgacc ctggagagtg 600
tcacctctct caggaatgcc acaaccatgg ggccccctgt gaccctggag agtgtcccct 660
ctgtcgggaa tgccacatcc tcctctgccg gagaccagtc tggaagccca actgcctatg 720

gggttattgc agctgctgcg gtgctcagtg caagcctggt caccgccacc ctcctccttt 780
tgtcctggct ccgagcccag gagcgcctcc gcccactggg gttactggtg gccatgaagg 840
agtccctgct gctgtcagaa cagaagacct cgctgccctg aggacaagca cttgccacca 900
ccgtcactca gccctgggcg tagccggaca ggaggagagc agtgatgcgg atgggtaccc 960
gggcacacca gccctcagag acctgagttc ttctggccac gtggaacctc gaacccgagc 1020
tcctgcagaa gtggccctgg agattgaggg tccctggaca ctccctatgg agatccgggg 1080
agctaggatg gggaacctgc cacagccaga actgaggggc tggccccagg cagctcccag 1140
ggggtagaac ggccctgtgc ttaagacact ccctgctgcc ccgtctgagg gtggcgatta 1200
aagttgcttc 1210

<210> 127
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 127

Met Ser Gly Gly Trp Met Ala Gln Val Gly Ala Trp Arg Thr Gly Ala
1 5 10 15
Leu Gly Leu Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Glu
20 25 30
Ala Ala Ala Ser Pro Leu Ser Thr Pro Thr Ser Ala Gln Ala Ala Gly
35 40 45
Pro Ser Ser Gly Ser Cys Pro Pro Thr Lys Phe Gln Cys Arg Thr Ser
50 55 60
Gly Leu Cys Val Pro Leu Thr Trp Arg Cys Asp Arg Asp Leu Asp Cys
65 70 75 80
Ser Asp Gly Ser Asp Glu Glu Glu Cys Arg Ile Glu Pro Cys Thr Gln
85 90 95
Lys Gly Gln Cys Pro Pro Pro Pro Gly Leu Pro Cys Pro Cys Thr Gly
100 105 110
Val Ser Asp Cys Ser Gly Gly Thr Asp Lys Lys Leu Arg Asn Cys Ser
115 120 125
Arg Leu Ala Cys Leu Ala Gly Glu Leu Arg Cys Thr Leu Ser Asp Asp
130 135 140
Cys Ile Pro Leu Thr Trp Arg Cys Asp Gly His Pro Asp Cys Pro Asp
145 150 155 160
Ser Ser Asp Glu Leu Gly Cys Gly Thr Asn Glu Ile Leu Pro Glu Gly
165 170 175
Asp Ala Thr Thr Met Gly Pro Pro Val Thr Leu Glu Ser Val Thr Ser
180 185 190
Leu Arg Asn Ala Thr Thr Met Gly Pro Pro Val Thr Leu Glu Ser Val
195 200 205
Pro Ser Val Gly Asn Ala Thr Ser Ser Ser Ala Gly Asp Gln Ser Gly
210 215 220
Ser Pro Thr Ala Tyr Gly Val Ile Ala Ala Ala Ala Val Leu Ser Ala
225 230 235 240
Ser Leu Val Thr Ala Thr Leu Leu Leu Leu Ser Trp Leu Arg Ala Gln
245 250 255
Glu Arg Leu Arg Pro Leu Gly Leu Leu Val Ala Met Lys Glu Ser Leu
260 265 270
Leu Leu Ser Glu Gln Lys Thr Ser Leu Pro
275 280

<210> 128
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 128
aagttccagt gccgcaccag tggc 24

<210> 129
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 129
ttggttccac agccgagctc gtcg 24
<210> 130
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 130
gaggaggagt gcaggattga gccatgtacc cagaaagggc aatgcccacc 50
<210> 131
<211> 1843
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 131
cccacgcgtc cggtctcgct cgctcgcgca gcggcggcag cagaggtcgc gcacagatgc 60
gggttagact ggcgggggga ggaggcggag gagggaagga agctgcatgc atgagaccca 120
cagactcttg caagctggat gccctctgtg gatgaaagat gtatcatgga atgaacccga 180
gcaatggaga tggatttcta gagcagcagc agcagcagca gcaacctcag tccccccaga 240
gactcttggc cgtgatcctg tggtttcagc tggcgctgtg cttcggccct gcacagctca 300
cgggcgggtt cgatgacctt caagtgtgtg ctgaccccgg cattcccgag aatggcttca 360
ggacccccag cggaggggtt ttctttgaag gctctgtagc ccgatttcac tgccaagacg 420
gattcaagct gaagggcgct acaaagagac tgtgtttgaa gcattttaat ggaaccctag 480
gctggatccc aagtgataat tccatctgtg tgcaagaaga ttgccgtatc cctcaaatcg 540
aagatgctga gattcataac aagacatata gacatggaga gaagctaatc atcacttgtc 600
atgaaggatt caagatccgg taccccgacc tacacaatat ggtttcatta tgtcgcgatg 660
atggaacgtg gaataatctg cccatctgtc aaggctgcct gagacctcta gcctcttcta 720
atggctatgt aaacatctct gagctccaga cctccttccc ggtggggact gtgatctcct 780
atcgctgctt tcccggattt aaacttgatg ggtctgcgta tcttgagtgc ttacaaaacc 840
ttatctggtc gtccagccca ccccggtgcc ttgctctgga agcccaagtc tgtccactac 900
ctccaatggt gagtcacgga gatttcgtct gccacccgcg gccttgtgag cgctacaacc 960
acggaactgt ggtggagttt tactgcgatc ctggctacag cctcaccagc gactacaagt 1020
acatcacctg ccagtatgga gagtggtttc cttcttatca agtctactgc atcaaatcag 1080
agcaaacgtg gcccagcacc catgagaccc tcctgaccac gtggaagatt gtggcgttca 1140
cggcaaccag tgtgctgctg gtgctgctgc tcgtcatcct ggccaggatg ttccagacca 1200
agttcaaggc ccactttccc cccagggggc ctccccggag ttccagcagt gaccctgact 1260
ttgtggtggt agacggcgtg cccgtcatgc tcccgtccta tgacgaagct gtgagtggcg 1320
gcttgagtgc cttaggcccc gggtacatgg cctctgtggg ccagggctgc cccttacccg 1380
tggacgacca gagcccccca gcataccccg gctcagggga cacggacaca ggcccagggg 1440
agtcagaaac ctgtgacagc gtctcaggct cttctgagct gctccaaagt ctgtattcac 1500
ctcccaggtg ccaagagagc acccaccctg cttcggacaa ccctgacata attgccagca 1560
cggcagagga ggtggcatcc accagcccag gcatccatca tgcccactgg gtgttgttcc 1620
taagaaactg attgattaaa aaatttccca aagtgtcctg aagtgtctct tcaaatacat 1680
gttgatctgt ggagttgatt cctttccttc tcttggtttt agacaaatgt aaacaaagct 1740
ctgatcctta aaattgctat gctgatagag tggtgagggc tggaagcttg atcaagtcct 1800
gtttcttctt gacacagact gattaaaaat taaaagnaaa aaa 1843
<210> 132
<211> 490
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 132
Met Tyr His Gly Met Asn Pro Ser Asn Gly Asp Gly Phe Leu Glu Gln

```
  1               5                  10                  15
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gln Ser Pro Gln Arg Leu Leu Ala Val
             20                  25                  30
Ile Leu Trp Phe Gln Leu Ala Leu Cys Phe Gly Pro Ala Gln Leu Thr
         35                  40                  45
Gly Gly Phe Asp Asp Leu Gln Val Cys Ala Asp Pro Gly Ile Pro Glu
     50                  55                  60
Asn Gly Phe Arg Thr Pro Ser Gly Gly Val Phe Phe Glu Gly Ser Val
 65                  70                  75                  80
Ala Arg Phe His Cys Gln Asp Gly Phe Lys Leu Lys Gly Ala Thr Lys
                 85                  90                  95
Arg Leu Cys Leu Lys His Phe Asn Gly Thr Leu Gly Trp Ile Pro Ser
            100                 105                 110
Asp Asn Ser Ile Cys Val Gln Glu Asp Cys Arg Ile Pro Gln Ile Glu
        115                 120                 125
Asp Ala Glu Ile His Asn Lys Thr Tyr Arg His Gly Glu Lys Leu Ile
    130                 135                 140
Ile Thr Cys His Glu Gly Phe Lys Ile Arg Tyr Pro Asp Leu His Asn
145                 150                 155                 160
Met Val Ser Leu Cys Arg Asp Asp Gly Thr Trp Asn Asn Leu Pro Ile
                165                 170                 175
Cys Gln Gly Cys Leu Arg Pro Leu Ala Ser Ser Asn Gly Tyr Val Asn
            180                 185                 190
Ile Ser Glu Leu Gln Thr Ser Phe Pro Val Gly Thr Val Ile Ser Tyr
        195                 200                 205
Arg Cys Phe Pro Gly Phe Lys Leu Asp Gly Ser Ala Tyr Leu Glu Cys
    210                 215                 220
Leu Gln Asn Leu Ile Trp Ser Ser Ser Pro Pro Arg Cys Leu Ala Leu
225                 230                 235                 240
Glu Ala Gln Val Cys Pro Leu Pro Pro Met Val Ser His Gly Asp Phe
                245                 250                 255
Val Cys His Pro Arg Pro Cys Glu Arg Tyr Asn His Gly Thr Val Val
            260                 265                 270
Glu Phe Tyr Cys Asp Pro Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Asp Tyr Lys Tyr
        275                 280                 285
Ile Thr Cys Gln Tyr Gly Glu Trp Phe Pro Ser Tyr Gln Val Tyr Cys
    290                 295                 300
Ile Lys Ser Glu Gln Thr Trp Pro Ser Thr His Glu Thr Leu Leu Thr
305                 310                 315                 320
Thr Trp Lys Ile Val Ala Phe Thr Ala Thr Ser Val Leu Leu Val Leu
                325                 330                 335
Leu Leu Val Ile Leu Ala Arg Met Phe Gln Thr Lys Phe Lys Ala His
            340                 345                 350
Phe Pro Pro Arg Gly Pro Pro Arg Ser Ser Ser Ser Asp Pro Asp Phe
        355                 360                 365
Val Val Val Asp Gly Val Pro Val Met Leu Pro Ser Tyr Asp Glu Ala
    370                 375                 380
Val Ser Gly Gly Leu Ser Ala Leu Gly Pro Gly Tyr Met Ala Ser Val
385                 390                 395                 400
Gly Gln Gly Cys Pro Leu Pro Val Asp Asp Gln Ser Pro Pro Ala Tyr
                405                 410                 415
Pro Gly Ser Gly Asp Thr Asp Thr Gly Pro Gly Glu Ser Glu Thr Cys
            420                 425                 430
Asp Ser Val Ser Gly Ser Ser Glu Leu Leu Gln Ser Leu Tyr Ser Pro
        435                 440                 445
Pro Arg Cys Gln Glu Ser Thr His Pro Ala Ser Asp Asn Pro Asp Ile
    450                 455                 460
Ile Ala Ser Thr Ala Glu Glu Val Ala Ser Thr Ser Pro Gly Ile His
```

465 470 475 480
His Ala His Trp Val Leu Phe Leu Arg Asn
485 490
<210> 133
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 133
atctcctatc gctgctttcc cgg 23
<210> 134
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 134
agccaggatc gcagtaaaac tcc 23
<210> 135
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 135
atttaaactt gatgggtctg cgtatcttga gtgcttacaa aaccttatct 50
<210> 136
<211> 1815
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 136
cccacgcgtc cgctccgcgc cctccccccc gcctcccgtg cggtccgtcg gtggcctaga 60
gatgctgctg ccgcggttgc agttgtcgcg cacgcctctg cccgccagcc cgctccaccg 120
ccgtagcgcc cgagtgtcgg ggggcgcacc cgagtcgggc catgaggccg ggaaccgcgc 180
tacaggccgt gctgctggcc gtgctgctgg tggggctgcg ggccgcgacg ggtcgcctgc 240
tgagtgcctc ggatttggac ctcagaggag ggcagccagt ctgccgggga gggacacaga 300
ggccttgtta taaagtcatt tacttccatg atacttctcg aagactgaac tttgaggaag 360
ccaaagaagc ctgcaggagg gatggaggcc agctagtcag catcgagtct gaagatgaac 420
agaaactgat agaaaagttc attgaaaacc tcttgccatc tgatggtgac ttctggattg 480
ggctcaggag gcgtgaggag aaacaaagca atagcacagc ctgccaggac ctttatgctt 540
ggactgatgg cagcatatca caatttagga actggtatgt ggatgagccg tcctgcggca 600
gcgaggtctg cgtggtcatg taccatcagc catcggcacc cgctggcatc ggaggcccct 660
acatgttcca gtggaatgat gaccggtgca acatgaagaa caatttcatt tgcaaatatt 720
ctgatgagaa accagcagtt ccttctagag aagctgaagg tgaggaaaca gagctgacaa 780
cacctgtact tccagaagaa acacaggaag aagatgccaa aaaaacattt aaagaaagta 840
gagaagctgc cttgaatctg gcctacatcc taatccccag cattcccctt ctcctcctcc 900
ttgtggtcac cacagttgta tgttgggttt ggatctgtag aaaaagaaaa cgggagcagc 960
cagaccctag cacaaagaag caacacacca tctggccctc tcctcaccag ggaaacagcc 1020
cggacctaga ggtctacaat gtcataagaa aacaaagcga agctgactta gctgagaccc 1080
ggccagacct gaagaatatt tcattccgag tgtgttcggg agaagccact cccgatgaca 1140
tgtcttgtga ctatgacaac atggctgtga acccatcaga aagtgggttt gtgactctgg 1200
tgagcgtgga gagtggattt gtgaccaatg acatttatga gttctcccca gaccaaatgg 1260
ggaggagtaa ggagtctgga tgggtggaaa atgaaatata tggttattag gacatataaa 1320
aaactgaaac tgacaacaat ggaaaagaaa tgataagcaa aatcctctta ttttctataa 1380
ggaaaataca cagaaggtct atgaacaagc ttagatcagg tcctgtggat gagcatgtgg 1440
tccccacgac ctcctgttgg acccccacgt tttggctgta tcctttatcc cagccagtca 1500
tccagctcga ccttatgaga aggtaccttg cccaggtctg gcacatagta gagtctcaat 1560

aaatgtcact tggttggttg tatctaactt ttaagggaca gagctttacc tggcagtgat 1620
aaagatgggc tgtggagctt ggaaaaccac ctctgttttc cttgctctat acagcagcac 1680
atattatcat acagacagaa aatccagaat cttttcaaag cccacatatg gtagcacagg 1740
ttggcctgtg catcggcaat tctcatatct gttttttttca aagaataaaa tcaaataaag 1800
agcaggaaaa aaaaa 1815

<210> 137
<211> 382
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 137

Met Arg Pro Gly Thr Ala Leu Gln Ala Val Leu Leu Ala Val Leu Leu
1 5 10 15
Val Gly Leu Arg Ala Ala Thr Gly Arg Leu Leu Ser Ala Ser Asp Leu
20 25 30
Asp Leu Arg Gly Gly Gln Pro Val Cys Arg Gly Gly Thr Gln Arg Pro
35 40 45
Cys Tyr Lys Val Ile Tyr Phe His Asp Thr Ser Arg Arg Leu Asn Phe
50 55 60
Glu Glu Ala Lys Glu Ala Cys Arg Arg Asp Gly Gly Gln Leu Val Ser
65 70 75 80
Ile Glu Ser Glu Asp Glu Gln Lys Leu Ile Glu Lys Phe Ile Glu Asn
85 90 95
Leu Leu Pro Ser Asp Gly Asp Phe Trp Ile Gly Leu Arg Arg Arg Glu
100 105 110
Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Ala Cys Gln Asp Leu Tyr Ala Trp Thr
115 120 125
Asp Gly Ser Ile Ser Gln Phe Arg Asn Trp Tyr Val Asp Glu Pro Ser
130 135 140
Cys Gly Ser Glu Val Cys Val Val Met Tyr His Gln Pro Ser Ala Pro
145 150 155 160
Ala Gly Ile Gly Gly Pro Tyr Met Phe Gln Trp Asn Asp Asp Arg Cys
165 170 175
Asn Met Lys Asn Asn Phe Ile Cys Lys Tyr Ser Asp Glu Lys Pro Ala
180 185 190
Val Pro Ser Arg Glu Ala Glu Gly Glu Glu Thr Glu Leu Thr Thr Pro
195 200 205
Val Leu Pro Glu Glu Thr Gln Glu Glu Asp Ala Lys Lys Thr Phe Lys
210 215 220
Glu Ser Arg Glu Ala Ala Leu Asn Leu Ala Tyr Ile Leu Ile Pro Ser
225 230 235 240
Ile Pro Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Thr Val Val Cys Trp Val
245 250 255
Trp Ile Cys Arg Lys Arg Lys Arg Glu Gln Pro Asp Pro Ser Thr Lys
260 265 270
Lys Gln His Thr Ile Trp Pro Ser Pro His Gln Gly Asn Ser Pro Asp
275 280 285
Leu Glu Val Tyr Asn Val Ile Arg Lys Gln Ser Glu Ala Asp Leu Ala
290 295 300
Glu Thr Arg Pro Asp Leu Lys Asn Ile Ser Phe Arg Val Cys Ser Gly
305 310 315 320
Glu Ala Thr Pro Asp Asp Met Ser Cys Asp Tyr Asp Asn Met Ala Val
325 330 335
Asn Pro Ser Glu Ser Gly Phe Val Thr Leu Val Ser Val Glu Ser Gly
340 345 350
Phe Val Thr Asn Asp Ile Tyr Glu Phe Ser Pro Asp Gln Met Gly Arg
355 360 365
Ser Lys Glu Ser Gly Trp Val Glu Asn Glu Ile Tyr Gly Tyr
370 375 380

<210> 138
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 138
gttcattgaa aacctcttgc catctgatgg tgacttctgg attgggctca 50
<210> 139
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 139
aagccaaaga agcctgcagg aggg 24
<210> 140
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 140
cagtccaagc ataaaggtcc tggc 24
<210> 141
<211> 1514
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 141
ggggtctccc tcagggccgg gaggcacagc ggtccctgct tgctgaaggg ctggatgtac 60
gcatccgcag gttcccgcgg acttgggggc gcccgctgag ccccggcgcc cgcagaagac 120
ttgtgtttgc ctcctgcagc ctcaacccgg agggcagcga gggcctacca ccatgatcac 180
tggtgtgttc agcatgcgct tgtggacccc agtgggcgtc ctgacctcgc tggcgtactg 240
cctgcaccag cggcgggtgg ccctggccga gctgcaggag gccgatggcc agtgtccggt 300
cgaccgcagc ctgctgaagt tgaaaatggt gcaggtcgtg tttcgacacg gggctcggag 360
tcctctcaag ccgctcccgc tggaggagca ggtagagtgg aacccccagc tattagaggt 420
cccaccccaa actcagtttg attacacagt caccaatcta gctggtggtc cgaaaccata 480
ttctccttac gactctcaat accatgagac caccctgaag gggggcatgt ttgctgggca 540
gctgaccaag gtgggcatgc agcaaatgtt tgccttggga gagagactga ggaagaacta 600
tgtggaagac attccctttc tttcaccaac cttcaaccca caggaggtct ttattcgttc 660
cactaacatt tttcggaatc tggagtccac ccgttgtttg ctggctgggc ttttccagtg 720
tcagaaagaa ggacccatca tcatccacac tgatgaagca gattcagaag tcttgtatcc 780
caactaccaa agctgctgga gcctgaggca gagaaccaga ggccggaggc agactgcctc 840
tttacagcca ggaatctcag aggatttgaa aaaggtgaag gacaggatgg gcattgacag 900
tagtgataaa gtggacttct tcatcctcct ggacaacgtg gctgccgagc aggcacacaa 960
cctcccaagc tgccccatgc tgaagagatt tgcacggatg atcgaacaga gagctgtgga 1020
cacatccttg tacatactgc ccaaggaaga cagggaaagt cttcagatgg cagtaggccc 1080
attcctccac atcctagaga gcaacctgct gaaagccatg gactctgcca ctgcccccga 1140
caagatcaga aagctgtatc tctatgcggc tcatgatgtg accttcatac cgctcttaat 1200
gaccctgggg atttttgacc acaaatggcc accgtttgct gttgacctga ccatggaact 1260
ttaccagcac ctggaatcta aggagtggtt tgtgcagctc tattaccacg ggaaggagca 1320
ggtgccgaga ggttgccctg atgggctctg cccgctggac atgttcttga atgccatgtc 1380
agtttatacc ttaagcccag aaaaatacca tgcactctgc tctcaaactc aggtgatgga 1440
agttggaaat gaagagtaac tgatttataa aagcaggatg tgttgatttt aaaataaagt 1500
gcctttatac aatg 1514
<210> 142
<211> 428
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 142
Met Ile Thr Gly Val Phe Ser Met Arg Leu Trp Thr Pro Val Gly Val
1 5 10 15
Leu Thr Ser Leu Ala Tyr Cys Leu His Gln Arg Arg Val Ala Leu Ala
20 25 30
Glu Leu Gln Glu Ala Asp Gly Gln Cys Pro Val Asp Arg Ser Leu Leu
35 40 45
Lys Leu Lys Met Val Gln Val Val Phe Arg His Gly Ala Arg Ser Pro
50 55 60
Leu Lys Pro Leu Pro Leu Glu Glu Gln Val Glu Trp Asn Pro Gln Leu
65 70 75 80
Leu Glu Val Pro Pro Gln Thr Gln Phe Asp Tyr Thr Val Thr Asn Leu
85 90 95
Ala Gly Gly Pro Lys Pro Tyr Ser Pro Tyr Asp Ser Gln Tyr His Glu
100 105 110
Thr Thr Leu Lys Gly Gly Met Phe Ala Gly Gln Leu Thr Lys Val Gly
115 120 125
Met Gln Gln Met Phe Ala Leu Gly Glu Arg Leu Arg Lys Asn Tyr Val
130 135 140
Glu Asp Ile Pro Phe Leu Ser Pro Thr Phe Asn Pro Gln Glu Val Phe
145 150 155 160
Ile Arg Ser Thr Asn Ile Phe Arg Asn Leu Glu Ser Thr Arg Cys Leu
165 170 175
Leu Ala Gly Leu Phe Gln Cys Gln Lys Glu Gly Pro Ile Ile Ile His
180 185 190
Thr Asp Glu Ala Asp Ser Glu Val Leu Tyr Pro Asn Tyr Gln Ser Cys
195 200 205
Trp Ser Leu Arg Gln Arg Thr Arg Gly Arg Arg Gln Thr Ala Ser Leu
210 215 220
Gln Pro Gly Ile Ser Glu Asp Leu Lys Lys Val Lys Asp Arg Met Gly
225 230 235 240
Ile Asp Ser Ser Asp Lys Val Asp Phe Phe Ile Leu Leu Asp Asn Val
245 250 255
Ala Ala Glu Gln Ala His Asn Leu Pro Ser Cys Pro Met Leu Lys Arg
260 265 270
Phe Ala Arg Met Ile Glu Gln Arg Ala Val Asp Thr Ser Leu Tyr Ile
275 280 285
Leu Pro Lys Glu Asp Arg Glu Ser Leu Gln Met Ala Val Gly Pro Phe
290 295 300
Leu His Ile Leu Glu Ser Asn Leu Leu Lys Ala Met Asp Ser Ala Thr
305 310 315 320
Ala Pro Asp Lys Ile Arg Lys Leu Tyr Leu Tyr Ala Ala His Asp Val
325 330 335
Thr Phe Ile Pro Leu Leu Met Thr Leu Gly Ile Phe Asp His Lys Trp
340 345 350
Pro Pro Phe Ala Val Asp Leu Thr Met Glu Leu Tyr Gln His Leu Glu
355 360 365
Ser Lys Glu Trp Phe Val Gln Leu Tyr Tyr His Gly Lys Glu Gln Val
370 375 380
Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Leu Cys Pro Leu Asp Met Phe Leu Asn
385 390 395 400
Ala Met Ser Val Tyr Thr Leu Ser Pro Glu Lys Tyr His Ala Leu Cys
405 410 415
Ser Gln Thr Gln Val Met Glu Val Gly Asn Glu Glu
420 425
<210> 143
<211> 24

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 143
ccaactacca aagctgctgg agcc 24
<210> 144
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 144
gcagctctat taccacggga agga 24
<210> 145
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 145
tccttcccgt ggtaatagag ctgc 24
<210> 146
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 146
ggcagagaac cagaggccgg aggagactgc ctctttacag ccagg 45
<210> 147
<211> 1686
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 147
ctcctcttaa catacttgca gctaaaacta aatattgctg cttggggacc tccttctagc 60
cttaaatttc agctcatcac cttcacctgc cttggtcatg gctctgctat tctccttgat 120
ccttgccatt tgcaccagac ctggattcct agcgtctcca tctggagtgc ggctggtggg 180
gggcctccac cgctgtgaag ggcgggtgga ggtggaacag aaaggccagt ggggcaccgt 240
gtgtgatgac ggctgggaca ttaaggacgt ggctgtgttg tgccgggagc tgggctgtgg 300
agctgccagc ggaaccccta gtggtatttt gtatgagcca ccagcagaaa aagagcaaaa 360
ggtcctcatc caatcagtca gttgcacagg aacagaagat acattggctc agtgtgagca 420
agaagaagtt tatgattgtt cacatgatga agatgctggg gcatcgtgtg agaacccaga 480
gagctctttc tccccagtcc cagagggtgt caggctggct gacggccctg ggcattgcaa 540
gggacgcgtg gaagtgaagc accagaacca gtggtatacc gtgtgccaga caggctggag 600
cctccgggcc gcaaaggtgg tgtgccggca gctgggatgt gggagggctg tactgactca 660
aaaacgctgc aacaagcatg cctatggccg aaaacccatc tggctgagcc agatgtcatg 720
ctcaggacga gaagcaaccc ttcaggattg cccttctggg ccttgggggа agaacacctg 780
caaccatgat gaagacacgt gggtcgaatg tgaagatccc tttgacttga gactagtagg 840
aggagacaac ctctgctctg ggcgactgga ggtgctgcac aagggcgtat ggggctctgt 900
ctgtgatgac aactggggag aaaaggagga ccaggtggta tgcaagcaac tgggctgtgg 960
gaagtccctc tctccctcct tcagagaccg gaaatgctat ggccctgggg ttggccgcat 1020
ctggctggat aatgttcgtt gctcagggga ggagcagtcc ctggagcagt gccagcacag 1080
attttggggg tttcacgact gcacccacca ggaagatgtg gctgtcatct gctcagtgta 1140
ggtgggcatc atctaatctg ttgagtgcct gaatagaaga aaaacacaga agaagggagc 1200
atttactgtc tacatgactg catgggatga acactgatct tcttctgccc ttggactggg 1260
acttatactt ggtgcccctg attctcaggc cttcagagtt ggatcagaac ttacaacatc 1320
aggtctagtt ctcaggccat cagacatagt ttggaactac atcaccacct ttcctatgtc 1380

tccacattgc acacagcaga ttcccagcct ccataattgt gtgtatcaac tacttaaata 1440
cattctcaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacataca ccatttgtcc 1500
tgtttctctg aagaactctg acaaaataca gattttggta ctgaaagaga ttctagagga 1560
acggaatttt aaggataaat tttctgaatt ggttatgggg tttctgaaat tggctctata 1620
atctaattag atataaaatt ctggtaactt tatttacaat aataaagata gcactatgtg 1680
ttcaaa 1686

<210> 148
<211> 347
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 148

Met Ala Leu Leu Phe Ser Leu Ile Leu Ala Ile Cys Thr Arg Pro Gly
1 5 10 15
Phe Leu Ala Ser Pro Ser Gly Val Arg Leu Val Gly Gly Leu His Arg
20 25 30
Cys Glu Gly Arg Val Glu Val Glu Gln Lys Gly Gln Trp Gly Thr Val
35 40 45
Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ile Lys Asp Val Ala Val Leu Cys Arg Glu
50 55 60
Leu Gly Cys Gly Ala Ala Ser Gly Thr Pro Ser Gly Ile Leu Tyr Glu
65 70 75 80
Pro Pro Ala Glu Lys Glu Gln Lys Val Leu Ile Gln Ser Val Ser Cys
85 90 95
Thr Gly Thr Glu Asp Thr Leu Ala Gln Cys Glu Gln Glu Glu Val Tyr
100 105 110
Asp Cys Ser His Asp Glu Asp Ala Gly Ala Ser Cys Glu Asn Pro Glu
115 120 125
Ser Ser Phe Ser Pro Val Pro Glu Gly Val Arg Leu Ala Asp Gly Pro
130 135 140
Gly His Cys Lys Gly Arg Val Glu Val Lys His Gln Asn Gln Trp Tyr
145 150 155 160
Thr Val Cys Gln Thr Gly Trp Ser Leu Arg Ala Ala Lys Val Val Cys
165 170 175
Arg Gln Leu Gly Cys Gly Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Arg Cys Asn
180 185 190
Lys His Ala Tyr Gly Arg Lys Pro Ile Trp Leu Ser Gln Met Ser Cys
195 200 205
Ser Gly Arg Glu Ala Thr Leu Gln Asp Cys Pro Ser Gly Pro Trp Gly
210 215 220
Lys Asn Thr Cys Asn His Asp Glu Asp Thr Trp Val Glu Cys Glu Asp
225 230 235 240
Pro Phe Asp Leu Arg Leu Val Gly Gly Asp Asn Leu Cys Ser Gly Arg
245 250 255
Leu Glu Val Leu His Lys Gly Val Trp Gly Ser Val Cys Asp Asp Asn
260 265 270
Trp Gly Glu Lys Glu Asp Gln Val Val Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly
275 280 285
Lys Ser Leu Ser Pro Ser Phe Arg Asp Arg Lys Cys Tyr Gly Pro Gly
290 295 300
Val Gly Arg Ile Trp Leu Asp Asn Val Arg Cys Ser Gly Glu Glu Gln
305 310 315 320
Ser Leu Glu Gln Cys Gln His Arg Phe Trp Gly Phe His Asp Cys Thr
325 330 335
His Gln Glu Asp Val Ala Val Ile Cys Ser Val
340 345

<210> 149
<211> 24
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 149
ttcagctcat caccttcacc tgcc 24
<210> 150
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 150
ggctcataca aaataccact aggg 24
<210> 151
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 151
gggcctccac cgctgtgaag ggcgggtgga ggtggaacag aaaggccagt 50
<210> 152
<211> 1427
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 152
actgcactcg gttctatcga ttgaattccc cggggatcct ctagagatcc ctcgacctcg 60
acccacgcgt ccgcggacgc gtgggcggac gcgtgggccg gctaccagga agagtctgcc 120
gaaggtgaag gccatggact tcatcacctc cacagccatc ctgcccctgc tgttcggctg 180
cctgggcgtc ttcggcctct tccggctgct gcagtgggtg cgcgggaagg cctacctgcg 240
gaatgctgtg gtggtgatca caggcgccac ctcagggctg ggcaaagaat gtgcaaaagt 300
cttctatgct gcgggtgcta aactggtgct ctgtggccgg aatggtgggg ccctagaaga 360
gctcatcaga gaacttaccg cttctcatgc caccaaggtg cagacacaca agccttactt 420
ggtgaccttc gacctcacag actctggggc catagttgca gcagcagctg agatcctgca 480
gtgctttggc tatgtcgaca tacttgtcaa caatgctggg atcagctacc gtggtaccat 540
catggacacc acagtggatg tggacaagag ggtcatggag acaaactact ttggcccagt 600
tgctctaacg aaagcactcc tgccctccat gatcaagagg aggcaaggcc acattgtcgc 660
catcagcagc atccagggca agatgagcat tccttttcga tcagcatatg cagcctccaa 720
gcacgcaacc caggctttct ttgactgtct gcgtgccgag atggaacagt atgaaattga 780
ggtgaccgtc atcagccccg gctacatcca caccaacctc tctgtaaatg ccatcaccgc 840
ggatggatct aggtatggag ttatggacac caccacagcc cagggccgaa gccctgtgga 900
ggtggcccag gatgttcttg ctgctgtggg gaagaagaag aaagatgtga tcctggctga 960
cttactgcct tccttggctg tttatcttcg aactctggct cctgggctct tcttcagcct 1020
catggcctcc agggccagaa aagagcggaa atccaagaac tcctagtact ctgaccagcc 1080
agggccaggg cagagaagca gcactcttag gcttgcttac tctacaaggg acagttgcat 1140
ttgttgagac tttaatggag atttgtctca caagtgggaa agactgaaga aacacatctc 1200
gtgcagatct gctggcagag gacaatcaaa aacgacaaca agcttcttcc cagggtgagg 1260
ggaaacactt aaggaataaa tatggagctg gggtttaaca ctaaaaacta gaaataaaca 1320
tctcaaacag taaaaaaaaa aaaaaagggc ggccgcgact ctagagtcga cctgcagaag 1380
cttggccgcc atggcccaac ttgtttattg cagcttataa tggttac 1427
<210> 153
<211> 310
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 153
Met Asp Phe Ile Thr Ser Thr Ala Ile Leu Pro Leu Leu Phe Gly Cys
1 5 10 15
Leu Gly Val Phe Gly Leu Phe Arg Leu Leu Gln Trp Val Arg Gly Lys

```
            20                  25                  30
Ala Tyr Leu Arg Asn Ala Val Val Val Ile Thr Gly Ala Thr Ser Gly
        35                  40                  45
Leu Gly Lys Glu Cys Ala Lys Val Phe Tyr Ala Ala Gly Ala Lys Leu
    50                  55                  60
Val Leu Cys Gly Arg Asn Gly Gly Ala Leu Glu Glu Leu Ile Arg Glu
65                  70                  75                  80
Leu Thr Ala Ser His Ala Thr Lys Val Gln Thr His Lys Pro Tyr Leu
                85                  90                  95
Val Thr Phe Asp Leu Thr Asp Ser Gly Ala Ile Val Ala Ala Ala Ala
            100                 105                 110
Glu Ile Leu Gln Cys Phe Gly Tyr Val Asp Ile Leu Val Asn Asn Ala
        115                 120                 125
Gly Ile Ser Tyr Arg Gly Thr Ile Met Asp Thr Thr Val Asp Val Asp
    130                 135                 140
Lys Arg Val Met Glu Thr Asn Tyr Phe Gly Pro Val Ala Leu Thr Lys
145                 150                 155                 160
Ala Leu Leu Pro Ser Met Ile Lys Arg Arg Gln Gly His Ile Val Ala
                165                 170                 175
Ile Ser Ser Ile Gln Gly Lys Met Ser Ile Pro Phe Arg Ser Ala Tyr
            180                 185                 190
Ala Ala Ser Lys His Ala Thr Gln Ala Phe Phe Asp Cys Leu Arg Ala
        195                 200                 205
Glu Met Glu Gln Tyr Glu Ile Glu Val Thr Val Ile Ser Pro Gly Tyr
    210                 215                 220
Ile His Thr Asn Leu Ser Val Asn Ala Ile Thr Ala Asp Gly Ser Arg
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Val Met Asp Thr Thr Thr Ala Gln Gly Arg Ser Pro Val Glu
                245                 250                 255
Val Ala Gln Asp Val Leu Ala Ala Val Gly Lys Lys Lys Lys Asp Val
            260                 265                 270
Ile Leu Ala Asp Leu Leu Pro Ser Leu Ala Val Tyr Leu Arg Thr Leu
        275                 280                 285
Ala Pro Gly Leu Phe Phe Ser Leu Met Ala Ser Arg Ala Arg Lys Glu
    290                 295                 300
Arg Lys Ser Lys Asn Ser
305                 310
<210>    154
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    154
ggtgctaaac tggtgctctg tggc                                          24
<210>    155
<211>    20
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    155
cagggcaaga tgagcattcc                                               20
<210>    156
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
```

<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 156
tcatactgtt ccatctcggc acgc 24
<210> 157
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 157
aatggtgggg ccctagaaga gctcatcaga gaactcaccg cttctcatgc 50
<210> 158
<211> 1771
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 158
cccacgcgtc cgctggtgtt agatcgagca accctctaaa agcagtttag agtggtaaaa 60
aaaaaaaaaa acacaccaaa cgctcgcagc cacaaaaggg atgaaatttc ttctggacat 120
cctcctgctt ctcccgttac tgatcgtctg ctccctagag tccttcgtga agctttttat 180
tcctaagagg agaaaatcag tcaccggcga aatcgtgctg attacaggag ctgggcatgg 240
aattgggaga ctgactgcct atgaatttgc taaacttaaa agcaagctgg ttctctggga 300
tataaataag catggactgg aggaaacagc tgccaaatgc aagggactgg gtgccaaggt 360
tcataccttt gtggtagact gcagcaaccg agaagatatt tacagctctg caaagaaggt 420
gaaggcagaa attggagatg ttagtatttt agtaaataat gctggtgtag tctatacatc 480
agatttgttt gctacacaag atcctcagat tgaaaagact tttgaagtta atgtacttgc 540
acatttctgg actacaaagg catttcttcc tgcaatgacg aagaataacc atggccatat 600
tgtcactgtg gcttcggcag ctggacatgt ctcggtcccc ttcttactgg cttactgttc 660
aagcaagttt gctgctgttg gatttcataa aactttgaca gatgaactgg ctgccttaca 720
aataactgga gtcaaaacaa catgtctgtg tcctaatttc gtaaacactg gcttcatcaa 780
aaatccaagt acaagtttgg gacccactct ggaacctgag gaagtggtaa acaggctgat 840
gcatgggatt ctgactgagc agaagatgat ttttattcca tcttctatag ctttttaac 900
aacattggaa aggatccttc ctgagcgttt cctggcagtt ttaaaacgaa aaatcagtgt 960
taagtttgat gcagttattg gatataaaat gaaagcgcaa taagcaccta gttttctgaa 1020
aactgattta ccaggtttag gttgatgtca tctaatagtg ccagaatttt aatgtttgaa 1080
cttctgtttt ttctaattat ccccatttct tcaatatcat ttttgaggct ttggcagtct 1140
tcatttacta ccacttgttc tttagccaaa agctgattac atatgatata aacagagaaa 1200
taccttttaga ggtgacttta aggaaaatga agaaaaagaa ccaaaatgac tttattaaaa 1260
taatttccaa gattatttgt ggctcacctg aaggctttgc aaaatttgta ccataaccgt 1320
ttatttaaca tatattttta tttttgattg cacttaaatt ttgtataatt tgtgtttctt 1380
tttctgttct acataaaatc agaaacttca agctctctaa ataaaatgaa ggactatatc 1440
tagtggtatt tcacaatgaa tatcatgaac tctcaatggg taggtttcat cctacccatt 1500
gccactctgt ttcctgagag atacctcaca ttccaatgcc aaacatttct gcacagggaa 1560
gctagaggtg gatacacgtg ttgcaagtat aaaagcatca ctgggattta aggagaattg 1620
agagaatgta cccacaaatg gcagcaataa taaatggatc acacttaaaa aaaaaaaaaa 1680
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1771
<210> 159
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 159
Met Lys Phe Leu Leu Asp Ile Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ile Val
1 5 10 15
Cys Ser Leu Glu Ser Phe Val Lys Leu Phe Ile Pro Lys Arg Arg Lys
20 25 30
Ser Val Thr Gly Glu Ile Val Leu Ile Thr Gly Ala Gly His Gly Ile
35 40 45
Gly Arg Leu Thr Ala Tyr Glu Phe Ala Lys Leu Lys Ser Lys Leu Val

```
     50                  55                  60
Leu Trp Asp Ile Asn Lys His Gly Leu Glu Glu Thr Ala Ala Lys Cys
 65                  70                  75                  80
Lys Gly Leu Gly Ala Lys Val His Thr Phe Val Val Asp Cys Ser Asn
                 85                  90                  95
Arg Glu Asp Ile Tyr Ser Ser Ala Lys Lys Val Lys Ala Glu Ile Gly
            100                 105                 110
Asp Val Ser Ile Leu Val Asn Asn Ala Gly Val Val Tyr Thr Ser Asp
        115                 120                 125
Leu Phe Ala Thr Gln Asp Pro Gln Ile Glu Lys Thr Phe Glu Val Asn
    130                 135                 140
Val Leu Ala His Phe Trp Thr Thr Lys Ala Phe Leu Pro Ala Met Thr
145                 150                 155                 160
Lys Asn Asn His Gly His Ile Val Thr Val Ala Ser Ala Ala Gly His
                165                 170                 175
Val Ser Val Pro Phe Leu Leu Ala Tyr Cys Ser Ser Lys Phe Ala Ala
            180                 185                 190
Val Gly Phe His Lys Thr Leu Thr Asp Glu Leu Ala Ala Leu Gln Ile
        195                 200                 205
Thr Gly Val Lys Thr Thr Cys Leu Cys Pro Asn Phe Val Asn Thr Gly
    210                 215                 220
Phe Ile Lys Asn Pro Ser Thr Ser Leu Gly Pro Thr Leu Glu Pro Glu
225                 230                 235                 240
Glu Val Val Asn Arg Leu Met His Gly Ile Leu Thr Glu Gln Lys Met
                245                 250                 255
Ile Phe Ile Pro Ser Ser Ile Ala Phe Leu Thr Thr Leu Glu Arg Ile
            260                 265                 270
Leu Pro Glu Arg Phe Leu Ala Val Leu Lys Arg Lys Ile Ser Val Lys
        275                 280                 285
Phe Asp Ala Val Ile Gly Tyr Lys Met Lys Ala Gln
    290                 295                 300
<210>    160
<211>    23
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    160
ggtgaaggca gaaattggag atg                                              23
<210>    161
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    161
atcccatgca tcagcctgtt tacc                                             24
<210>    162
<211>    48
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    162
gctggtgtag tctatacatc agatttgttt gctacacaag atcctcag                   48
<210>    163
<211>    2076
<212>    DNA
```

<213> Homo sapiens
<400> 163
cccacgcgtc cgcggacgcg tgggtcgact agttctagat cgcgagcggc cgcccgcggc 60
tcagggagga gcaccgactg cgccgcaccc tgagagatgg ttggtgccat gtggaaggtg 120
attgtttcgc tggtcctgtt gatgcctggc ccctgtgatg ggctgtttcg ctccctatac 180
agaagtgttt ccatgccacc taagggagac tcaggacagc cattatttct caccccttac 240
attgaagctg ggaagatcca aaaaggaaga gaattgagtt tggtcggccc tttcccagga 300
ctgaacatga agagttatgc cggcttcctc accgtgaata agacttacaa cagcaacctc 360
ttcttctggt tcttcccagc tcagatacag ccagaagatg ccccagtagt tctctggcta 420
cagggtgggc cgggaggttc atccatgttt ggactctttg tggaacatgg gccttatgtt 480
gtcacaagta acatgacctt gcgtgacaga gacttcccct ggaccacaac gctctccatg 540
ctttacattg acaatccagt gggcacaggc ttcagtttta ctgatgatac ccacggatat 600
gcagtcaatg aggacgatgt agcacgggat ttatacagtg cactaattca gtttttccag 660
atatttcctg aatataaaaa taatgacttt tatgtcactg gggagtctta tgcagggaaa 720
tatgtgccag ccattgcaca cctcatccat tccctcaacc ctgtgagaga ggtgaagatc 780
aacctgaacg gaattgctat tggagatgga tattctgatc ccgaatcaat tatagggggc 840
tatgcagaat tcctgtacca aattggcttg ttggatgaga agcaaaaaaa gtacttccag 900
aagcagtgcc atgaatgcat agaacacatc aggaagcaga actggtttga ggcctttgaa 960
atactggata aactactaga tggcgactta acaagtgatc cttcttactt ccagaatgtt 1020
acaggatgta gtaattacta taacttttttg cggtgcacgg aacctgagga tcagctttac 1080
tatgtgaaat ttttgtcact cccagaggtg agacaagcca tccacgtggg gaatcagact 1140
tttaatgatg gaactatagt tgaaaagtac ttgcgagaag atacagtaca gtcagttaag 1200
ccatggttaa ctgaaatcat gaataattat aaggttctga tctacaatgg ccaactggac 1260
atcatcgtgg cagctgccct gacagagcgc tccttgatgg gcatggactg gaaaggatcc 1320
caggaataca agaaggcaga aaaaaaagtt tggaagatct ttaaatctga cagtgaagtg 1380
gctggttaca tccggcaagc gggtgacttc catcaggtaa ttattcgagg tggaggacat 1440
attttaccct atgaccagcc tctgagagct tttgacatga ttaatcgatt catttatgga 1500
aaaggatggg atccttatgt tggataaact accttcccaa aagagaacat cagaggtttt 1560
cattgctgaa aagaaaatcg taaaaacaga aaatgtcata ggaataaaaa aattatcttt 1620
tcatatctgc aagatttttt tcatcaataa aaattatcct tgaaacaagt gagcttttgt 1680
ttttgggggg agatgtttac tacaaaatta acatgagtac atgagtaaga attacattat 1740
ttaacttaaa ggatgaaagg tatggatgat gtgacactga gacaagatgt ataaatgaaa 1800
ttttagggtc ttgaatagga agttttaatt tcttctaaga gtaagtgaaa agtgcagttg 1860
taacaaacaa agctgtaaca tctttttctg ccaataacag aagtttggca tgccgtgaag 1920
gtgtttggaa atattattgg ataagaatag ctcaattatc ccaaataaat ggatgaagct 1980
ataatagttt tggggaaaag attctcaaat gtataaagtc ttagaacaaa agaattcttt 2040
gaaataaaaa tattatatat aaaagtaaaa aaaaaa 2076
<210> 164
<211> 476
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 164
Met Val Gly Ala Met Trp Lys Val Ile Val Ser Leu Val Leu Leu Met
1 5 10 15
Pro Gly Pro Cys Asp Gly Leu Phe Arg Ser Leu Tyr Arg Ser Val Ser
20 25 30
Met Pro Pro Lys Gly Asp Ser Gly Gln Pro Leu Phe Leu Thr Pro Tyr
35 40 45
Ile Glu Ala Gly Lys Ile Gln Lys Gly Arg Glu Leu Ser Leu Val Gly
50 55 60
Pro Phe Pro Gly Leu Asn Met Lys Ser Tyr Ala Gly Phe Leu Thr Val
65 70 75 80
Asn Lys Thr Tyr Asn Ser Asn Leu Phe Phe Trp Phe Phe Pro Ala Gln
85 90 95
Ile Gln Pro Glu Asp Ala Pro Val Val Leu Trp Leu Gln Gly Gly Pro
100 105 110
Gly Gly Ser Ser Met Phe Gly Leu Phe Val Glu His Gly Pro Tyr Val
115 120 125

Val Thr Ser Asn Met Thr Leu Arg Asp Arg Asp Phe Pro Trp Thr Thr
130 135 140
Thr Leu Ser Met Leu Tyr Ile Asp Asn Pro Val Gly Thr Gly Phe Ser
145 150 155 160
Phe Thr Asp Asp Thr His Gly Tyr Ala Val Asn Glu Asp Asp Val Ala
165 170 175
Arg Asp Leu Tyr Ser Ala Leu Ile Gln Phe Phe Gln Ile Phe Pro Glu
180 185 190
Tyr Lys Asn Asn Asp Phe Tyr Val Thr Gly Glu Ser Tyr Ala Gly Lys
195 200 205
Tyr Val Pro Ala Ile Ala His Leu Ile His Ser Leu Asn Pro Val Arg
210 215 220
Glu Val Lys Ile Asn Leu Asn Gly Ile Ala Ile Gly Asp Gly Tyr Ser
225 230 235 240
Asp Pro Glu Ser Ile Ile Gly Gly Tyr Ala Glu Phe Leu Tyr Gln Ile
245 250 255
Gly Leu Leu Asp Glu Lys Gln Lys Lys Tyr Phe Gln Lys Gln Cys His
260 265 270
Glu Cys Ile Glu His Ile Arg Lys Gln Asn Trp Phe Glu Ala Phe Glu
275 280 285
Ile Leu Asp Lys Leu Leu Asp Gly Asp Leu Thr Ser Asp Pro Ser Tyr
290 295 300
Phe Gln Asn Val Thr Gly Cys Ser Asn Tyr Tyr Asn Phe Leu Arg Cys
305 310 315 320
Thr Glu Pro Glu Asp Gln Leu Tyr Tyr Val Lys Phe Leu Ser Leu Pro
325 330 335
Glu Val Arg Gln Ala Ile His Val Gly Asn Gln Thr Phe Asn Asp Gly
340 345 350
Thr Ile Val Glu Lys Tyr Leu Arg Glu Asp Thr Val Gln Ser Val Lys
355 360 365
Pro Trp Leu Thr Glu Ile Met Asn Asn Tyr Lys Val Leu Ile Tyr Asn
370 375 380
Gly Gln Leu Asp Ile Ile Val Ala Ala Ala Leu Thr Glu Arg Ser Leu
385 390 395 400
Met Gly Met Asp Trp Lys Gly Ser Gln Glu Tyr Lys Lys Ala Glu Lys
405 410 415
Lys Val Trp Lys Ile Phe Lys Ser Asp Ser Glu Val Ala Gly Tyr Ile
420 425 430
Arg Gln Ala Gly Asp Phe His Gln Val Ile Ile Arg Gly Gly Gly His
435 440 445
Ile Leu Pro Tyr Asp Gln Pro Leu Arg Ala Phe Asp Met Ile Asn Arg
450 455 460
Phe Ile Tyr Gly Lys Gly Trp Asp Pro Tyr Val Gly
465 470 475

<210> 165
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 165
ttccatgcca cctaagggag actc 24

<210> 166
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 166
tggatgaggt gtgcaatggc tggc 24
<210> 167
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 167
agctctcaga ggctggtcat aggg 24
<210> 168
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 168
gtcggccctt tcccaggact gaacatgaag agttatgccg gcttcctcac 50
<210> 169
<211> 2477
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 169
cgagggcttt tccggctccg gaatggcaca tgtgggaatc ccagtcttgt tggctacaac 60
atttttccct ttcctaacaa gttctaacag ctgttctaac agctagtgat caggggttct 120
tcttgctgga gaagaaaggg ctgagggcag agcagggcac tctcactcag ggtgaccagc 180
tccttgcctc tctgtggata acagagcatg agaaagtgaa gagatgcagc ggagtgaggt 240
gatggaagtc taaaatagga aggaattttg tgtgcaatat cagactctgg gagcagttga 300
cctggagagc ctgggggagg gcctgcctaa caagctttca aaaaacagga gcgacttcca 360
ctgggctggg ataagacgtg ccggtaggat agggaagact gggtttagtc ctaatatcaa 420
attgactggc tgggtgaact tcaacagcct tttaacctct ctgggagatg aaaacgatgg 480
cttaaggggc cagaaataga gatgctttgt aaaataaaat tttaaaaaaa gcaagtattt 540
tatagcataa aggctagaga ccaaaataga taacaggatt ccctgaacat tcctaagagg 600
gagaaagtat gttaaaaata gaaaaaccaa aatgcagaag gaggagactc acagagctaa 660
accaggatgg ggaccctggg tcaggccagc ctctttgctc ctcccggaaa ttatttttgg 720
tctgaccact ctgccttgtg ttttgcagaa tcatgtgagg gccaaccggg gaaggtggag 780
cagatgagca cacacaggag ccgtctcctc accgccgccc ctctcagcat ggaacagagg 840
cagccctggc cccgggccct ggaggtggac agccgctctg tggtcctgct ctcagtggtc 900
tgggtgctgc tggccccccc agcagccggc atgcctcagt tcagcacctt ccactctgag 960
aatcgtgact ggaccttcaa ccacttgacc gtccaccaag ggacgggggc cgtctatgtg 1020
ggggccatca accgggtcta taagctgaca ggcaacctga ccatccaggt ggctcataag 1080
acagggccag aagaggacaa caagtctcgt tacccgcccc tcatcgtgca gccctgcagc 1140
gaagtgctca ccctcaccaa caatgtcaac aagctgctca tcattgacta ctctgagaac 1200
cgcctgctgg cctgtgggag cctctaccag ggggtctgca agctgctgcg gctggatgac 1260
ctcttcatcc tggtggagcc atcccacaag aaggagcact acctgtccag tgtcaacaag 1320
acgggcacca tgtacggggt gattgtgcgc tctgagggtg aggatggcaa gctcttcatc 1380
ggcacggctg tggatgggaa gcaggattac ttcccgaccc tgtccagccg gaagctgccc 1440
cgagaccctg agtcctcagc catgctcgac tatgagctac acagcgattt tgtctcctct 1500
ctcatcaaga tcccttcaga caccctggcc ctggtctccc actttgacat cttctacatc 1560
tacggctttg ctagtggggg ctttgtctac tttctcactg tccagcccga gacccctgag 1620
ggtgtggcca tcaactccgc tggagacctc ttctacacct cacgcatcgt gcggctctgc 1680
aaggatgacc ccaagttcca ctcatacgtg tccctgccct tcggctgcac ccgggccggg 1740
gtggaatacc gcctcctgca ggctgcttac ctggccaagc ctggggactc actggcccag 1800
gccttcaata tcaccagcca ggacgatgta ctctttgcca tcttctccaa agggcagaag 1860
cagtatcacc acccgcccga tgactctgcc ctgtgtgcct tccctatccg ggccatcaac 1920
ttgcagatca aggagcgcct gcagtcctgc taccagggcg agggcaacct ggagctcaac 1980
tggctgctgg ggaaggacgt ccagtgcacg aaggcgcctg tccccatcga tgataacttc 2040
tgtggactgg acatcaacca gcccctggga ggctcaactc cagtggaggg cctgaccctg 2100

tacaccacca gcagggaccg catgacctct gtggcctcct acgtttacaa cggctacagc 2160
gtggtttttg tggggactaa gagtggcaag ctgaaaaagg taagagtcta tgagttcaga 2220
tgctccaatg ccattcacct cctcagcaaa gagtccctct tggaaggtag ctattggtgg 2280
agatttaact ataggcaact ttatttttctt ggggaacaaa ggtgaaatgg ggaggtaaga 2340
aggggttaat tttgtgactt agcttctagc tacttcctcc agccatcagt cattgggtat 2400
gtaaggaatg caagcgtatt tcaatatttc ccaaacttta agaaaaaact ttaagaaggt 2460
acatctgcaa aagcaaa 2477

<210> 170
<211> 552
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 170

Met Gly Thr Leu Gly Gln Ala Ser Leu Phe Ala Pro Pro Gly Asn Tyr
1 5 10 15
Phe Trp Ser Asp His Ser Ala Leu Cys Phe Ala Glu Ser Cys Glu Gly
20 25 30
Gln Pro Gly Lys Val Glu Gln Met Ser Thr His Arg Ser Arg Leu Leu
35 40 45
Thr Ala Ala Pro Leu Ser Met Glu Gln Arg Gln Pro Trp Pro Arg Ala
50 55 60
Leu Glu Val Asp Ser Arg Ser Val Val Leu Leu Ser Val Val Trp Val
65 70 75 80
Leu Leu Ala Pro Pro Ala Ala Gly Met Pro Gln Phe Ser Thr Phe His
85 90 95
Ser Glu Asn Arg Asp Trp Thr Phe Asn His Leu Thr Val His Gln Gly
100 105 110
Thr Gly Ala Val Tyr Val Gly Ala Ile Asn Arg Val Tyr Lys Leu Thr
115 120 125
Gly Asn Leu Thr Ile Gln Val Ala His Lys Thr Gly Pro Glu Glu Asp
130 135 140
Asn Lys Ser Arg Tyr Pro Pro Leu Ile Val Gln Pro Cys Ser Glu Val
145 150 155 160
Leu Thr Leu Thr Asn Asn Val Asn Lys Leu Leu Ile Ile Asp Tyr Ser
165 170 175
Glu Asn Arg Leu Leu Ala Cys Gly Ser Leu Tyr Gln Gly Val Cys Lys
180 185 190
Leu Leu Arg Leu Asp Asp Leu Phe Ile Leu Val Glu Pro Ser His Lys
195 200 205
Lys Glu His Tyr Leu Ser Ser Val Asn Lys Thr Gly Thr Met Tyr Gly
210 215 220
Val Ile Val Arg Ser Glu Gly Glu Asp Gly Lys Leu Phe Ile Gly Thr
225 230 235 240
Ala Val Asp Gly Lys Gln Asp Tyr Phe Pro Thr Leu Ser Ser Arg Lys
245 250 255
Leu Pro Arg Asp Pro Glu Ser Ser Ala Met Leu Asp Tyr Glu Leu His
260 265 270
Ser Asp Phe Val Ser Ser Leu Ile Lys Ile Pro Ser Asp Thr Leu Ala
275 280 285
Leu Val Ser His Phe Asp Ile Phe Tyr Ile Tyr Gly Phe Ala Ser Gly
290 295 300
Gly Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Glu Thr Pro Glu Gly Val
305 310 315 320
Ala Ile Asn Ser Ala Gly Asp Leu Phe Tyr Thr Ser Arg Ile Val Arg
325 330 335
Leu Cys Lys Asp Asp Pro Lys Phe His Ser Tyr Val Ser Leu Pro Phe
340 345 350
Gly Cys Thr Arg Ala Gly Val Glu Tyr Arg Leu Leu Gln Ala Ala Tyr
355 360 365

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

<210> 171
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 171
tggaataccg cctcctgcag 20

<210> 172
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 172
cttctgccct ttggagaaga tggc 24

<210> 173
<211> 43
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 173
ggactcactg gcccaggcct tcaatatcac cagccaggac gat 43

<210> 174
<211> 3106
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 174
aggctcccgc gcgcggctga gtgcggactg gagtgggaac ccgggtcccc gcgcttagag 60
aacacgcgat gaccacgtgg agcctccggc ggaggccggc ccgcacgctg ggactcctgc 120
tgctggtcgt cttgggcttc ctggtgctcc gcaggctgga ctggagcacc ctggtccctc 180
tgcggctccg ccatcgacag ctggggctgc aggccaaggg ctggaacttc atgctggagg 240
attccacctt ctggatcttc gggggctcca tccactattt ccgtgtgccc agggagtact 300

ggagggaccg cctgctgaag atgaaggcct gtggcttgaa caccctcacc acctatgttc 360
cgtggaacct gcatgagcca gaaagaggca aatttgactt ctctgggaac ctggacctgg 420
aggccttcgt cctgatggcc gcagagatcg ggctgtgggt gattctgcgt ccaggcccct 480
acatctgcag tgagatggac ctcgggggct tgcccagctg gctactccaa gaccctggca 540
tgaggctgag gacaacttac aagggcttca ccgaagcagt ggacctttat tttgaccacc 600
tgatgtccag ggtggtgcca ctccagtaca agcgtggggg acctatcatt gccgtgcagg 660
tggagaatga atatggttcc tataataaag accccgcata catgccctac gtcaagaagg 720
cactggagga ccgtggcatt gtggaactgc tcctgacttc agacaacaag gatgggctga 780
gcaaggggat tgtccaggga gtcttggcca ccatcaactt gcagtcaaca cacgagctgc 840
agctactgac caccttttctc ttcaacgtcc aggggactca gcccaagatg gtgatggagt 900
actggacggg gtggtttgac tcgtggggag gccctcacaa tatcttggat tcttctgagg 960
ttttgaaaac cgtgtctgcc attgtggacg ccggctcctc catcaacctc tacatgttcc 1020
acggaggcac caactttggc ttcatgaatg gagccatgca cttccatgac tacaagtcag 1080
atgtcaccag ctatgactat gatgctgtgc tgacagaagc cggcgattac acggccaagt 1140
acatgaagct tcgagacttc ttcggctcca tctcaggcat ccctctccct cccccacctg 1200
accttcttcc caagatgccg tatgagccct taacgccagt cttgtacctg tctctgtggg 1260
acgccctcaa gtacctgggg gagccaatca agtctgaaaa gcccatcaac atggagaacc 1320
tgccagtcaa tgggggaaat ggacagtcct tcgggtacat tctctatgag accagcatca 1380
cctcgtctgg catcctcagt ggccacgtgc atgatcgggg gcaggtgttt gtgaacacag 1440
tatccatagg attcttggac tacaagacaa cgaagattgc tgtccccctg atccagggtt 1500
acaccgtgct gaggatcttg gtggagaatc gtgggcgagt caactatggg gagaatattg 1560
atgaccagcg caaaggctta attggaaatc tctatctgaa tgattcaccc ctgaaaaact 1620
tcagaatcta tagcctggat atgaagaaga gcttctttca gaggttcggc ctggacaaat 1680
ggngttccct cccagaaaca cccacattac ctgctttctt cttgggtagc ttgtccatca 1740
gctccacgcc ttgtgacacc tttctgaagc tggagggctg ggagaagggg gttgtattca 1800
tcaatggcca gaaccttgga cgttactgga acattggacc ccagaagacg ctttacctcc 1860
caggtccctg gttgagcagc ggaatcaacc aggtcatcgt ttttgaggag acgatggcgg 1920
gccctgcatt acagttcacg gaaaccccccc acctgggcag gaaccagtac attaagtgag 1980
cggtggcacc ccctcctgct ggtgccagtg ggagactgcc gcctcctctt gacctgaagc 2040
ctggtggctg ctgccccacc cctcactgca aaagcatctc cttaagtagc aacctcaggg 2100
actgggggct acagtctgcc cctgtctcag ctcaaaaccc taagcctgca gggaaaggtg 2160
ggatggctct gggcctggct ttgttgatga tggctttcct acagccctgc tcttgtgccg 2220
aggctgtcgg gctgtctcta gggtgggagc agctaatcag atcgcccagc ctttggccct 2280
cagaaaaagt gctgaaacgt gcccttgcac cggacgtcac agccctgcga gcatctgctg 2340
gactcaggcg tgctctttgc tggttcctgg gaggcttggc cacatccctc atggccccat 2400
tttatccccg aaatcctggg tgtgtcacca gtgtagaggg tggggaaggg gtgtctcacc 2460
tgagctgact ttgttcttcc ttcacaacct tctgagcctt ctttgggatt ctggaaggaa 2520
ctcggcgtga gaaacatgtg acttcccctt tcccttccca ctcgctgctt cccacagggt 2580
gacaggctgg gctggagaaa cagaaatcct caccctgcgt cttcccaagt tagcaggtgt 2640
ctctggtgtt cagtgaggag gacatgtgag tcctggcaga agccatggcc catgtctgca 2700
catccaggga ggaggacaga aggcccagct cacatgtgag tcctggcaga agccatggcc 2760
catgtctgca catccaggga ggaggacaga aggcccagct cacatgtgag tcctggcaga 2820
agccatggcc catgtctgca catccaggga ggaggacaga aggcccagct cacatgtgag 2880
tcctggcaga agccatggcc catgtctgca catccaggga ggaggacaga aggcccagct 2940
cagtggcccc cgctccccac cccccacgcc cgaacagcag gggcagagca gccctccttc 3000
gaagtgtgtc caagtccgca tttgagcctt gttctggggc ccagcccaac acctggcttg 3060
ggctcactgt cctgagttgc agtaaagcta taaccttgaa tcacaa 3106

<210> 175
<211> 636
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 175

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

```
Ala Lys Gly Trp Asn Phe Met Leu Glu Asp Ser Thr Phe Trp Ile Phe
     50                  55                  60
Gly Gly Ser Ile His Tyr Phe Arg Val Pro Arg Glu Tyr Trp Arg Asp
 65                  70                  75                  80
Arg Leu Leu Lys Met Lys Ala Cys Gly Leu Asn Thr Leu Thr Thr Tyr
                 85                  90                  95
Val Pro Trp Asn Leu His Glu Pro Glu Arg Gly Lys Phe Asp Phe Ser
            100                 105                 110
Gly Asn Leu Asp Leu Glu Ala Phe Val Leu Met Ala Ala Glu Ile Gly
        115                 120                 125
Leu Trp Val Ile Leu Arg Pro Gly Pro Tyr Ile Cys Ser Glu Met Asp
    130                 135                 140
Leu Gly Gly Leu Pro Ser Trp Leu Leu Gln Asp Pro Gly Met Arg Leu
145                 150                 155                 160
Arg Thr Thr Tyr Lys Gly Phe Thr Glu Ala Val Asp Leu Tyr Phe Asp
                165                 170                 175
His Leu Met Ser Arg Val Val Pro Leu Gln Tyr Lys Arg Gly Gly Pro
            180                 185                 190
Ile Ile Ala Val Gln Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Tyr Asn Lys Asp
        195                 200                 205
Pro Ala Tyr Met Pro Tyr Val Lys Lys Ala Leu Glu Asp Arg Gly Ile
    210                 215                 220
Val Glu Leu Leu Leu Thr Ser Asp Asn Lys Asp Gly Leu Ser Lys Gly
225                 230                 235                 240
Ile Val Gln Gly Val Leu Ala Thr Ile Asn Leu Gln Ser Thr His Glu
                245                 250                 255
Leu Gln Leu Leu Thr Thr Phe Leu Phe Asn Val Gln Gly Thr Gln Pro
            260                 265                 270
Lys Met Val Met Glu Tyr Trp Thr Gly Trp Phe Asp Ser Trp Gly Gly
        275                 280                 285
Pro His Asn Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Leu Lys Thr Val Ser Ala
    290                 295                 300
Ile Val Asp Ala Gly Ser Ser Ile Asn Leu Tyr Met Phe His Gly Gly
305                 310                 315                 320
Thr Asn Phe Gly Phe Met Asn Gly Ala Met His Phe His Asp Tyr Lys
                325                 330                 335
Ser Asp Val Thr Ser Tyr Asp Tyr Asp Ala Val Leu Thr Glu Ala Gly
            340                 345                 350
Asp Tyr Thr Ala Lys Tyr Met Lys Leu Arg Asp Phe Phe Gly Ser Ile
        355                 360                 365
Ser Gly Ile Pro Leu Pro Pro Pro Pro Asp Leu Leu Pro Lys Met Pro
    370                 375                 380
Tyr Glu Pro Leu Thr Pro Val Leu Tyr Leu Ser Leu Trp Asp Ala Leu
385                 390                 395                 400
Lys Tyr Leu Gly Glu Pro Ile Lys Ser Glu Lys Pro Ile Asn Met Glu
                405                 410                 415
Asn Leu Pro Val Asn Gly Gly Asn Gly Gln Ser Phe Gly Tyr Ile Leu
            420                 425                 430
Tyr Glu Thr Ser Ile Thr Ser Ser Gly Ile Leu Ser Gly His Val His
        435                 440                 445
Asp Arg Gly Gln Val Phe Val Asn Thr Val Ser Ile Gly Phe Leu Asp
    450                 455                 460
Tyr Lys Thr Thr Lys Ile Ala Val Pro Leu Ile Gln Gly Tyr Thr Val
465                 470                 475                 480
Leu Arg Ile Leu Val Glu Asn Arg Gly Arg Val Asn Tyr Gly Glu Asn
                485                 490                 495
Ile Asp Asp Gln Arg Lys Gly Leu Ile Gly Asn Leu Tyr Leu Asn Asp
            500                 505                 510
```

```
Ser Pro Leu Lys Asn Phe Arg Ile Tyr Ser Leu Asp Met Lys Lys Ser
        515                 520                 525
Phe Phe Gln Arg Phe Gly Leu Asp Lys Trp Xaa Ser Leu Pro Glu Thr
    530                 535                 540
Pro Thr Leu Pro Ala Phe Phe Leu Gly Ser Leu Ser Ile Ser Ser Thr
545                 550                 555                 560
Pro Cys Asp Thr Phe Leu Lys Leu Glu Gly Trp Glu Lys Gly Val Val
                565                 570                 575
Phe Ile Asn Gly Gln Asn Leu Gly Arg Tyr Trp Asn Ile Gly Pro Gln
            580                 585                 590
Lys Thr Leu Tyr Leu Pro Gly Pro Trp Leu Ser Ser Gly Ile Asn Gln
        595                 600                 605
Val Ile Val Phe Glu Glu Thr Met Ala Gly Pro Ala Leu Gln Phe Thr
    610                 615                 620
Glu Thr Pro His Leu Gly Arg Asn Gln Tyr Ile Lys
625                 630                 635
<210>    176
<211>    2505
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    176
ggggacgcgg agctgagagg ctccgggcta gctaggtgta ggggtggacg ggtcccagga         60
ccctggtgag ggttctctac ttggccttcg gtgggggtca agacgcaggc acctacgcca        120
aaggggagca aagccgggct cggcccgagg cccccaggac ctccatctcc caatgttgga        180
ggaatccgac acgtgacggt ctgtccgccg tctcagacta gaggagcgct gtaaacgcca        240
tggctcccaa gaagctgtcc tgccttcgtt ccctgctgct gccgctcagc ctgacgctac        300
tgctgcccca ggcagacact cggtcgttcg tagtggatag gggtcatgac cggtttctcc        360
tagacggggc cccgttccgc tatgtgtctg gcagcctgca ctactttcgg gtaccgcggg        420
tgctttgggc cgaccggctt ttgaagatgc gatggagcgg cctcaacgcc atacagtttt        480
atgtgccctg gaactaccac gagccacagc ctggggtcta taactttaat ggcagccggg        540
acctcattgc ctttctgaat gaggcagctc tagcgaacct gttggtcata ctgagaccag        600
gaccttacat ctgtgcagag tgggagatgg ggggtctccc atcctggttg cttcgaaaac        660
ctgaaattca tctaagaacc tcagatccag acttccttgc cgcagtggac tcctggttca        720
aggtcttgct gcccaagata tatccatggc tttatcacaa tgggggcaac atcattagca        780
ttcaggtgga gaatgaatat ggtagctaca gagcctgtga cttcagctac atgaggcact        840
tggctgggct cttccgtgca ctgctaggag aaaagatctt gctcttcacc acagatgggc        900
ctgaaggact caagtgtggc tccctccggg gactctatac cactgtagat tttggcccag        960
ctgacaacat gaccaaaatc tttaccctgc ttcggaagta tgaaccccat gggccattgg       1020
taaactctga gtactacaca ggctggctgg attactgggg ccagaatcac tccacacggt       1080
ctgtgtcagc tgtaaccaaa ggactagaga acatgctcaa gttgggagcc agtgtgaaca       1140
tgtacatgtt ccatggaggt accaactttg gatattggaa tggtgccgat aagaagggac       1200
gcttccttcc gattactacc agctatgact atgatgcacc tatatctgaa gcaggggacc       1260
ccacacctaa gctttttgct cttcgagatg tcatcagcaa gttccaggaa gttcctttgg       1320
gacctttacc tccccgagc cccaagatga tgcttggacc tgtgactctg cacctggttg       1380
ggcatttact ggctttccta gacttgcttt gcccccgtgg gcccattcat tcaatcttgc       1440
caatgacctt tgaggctgtc aagcaggacc atggcttcat gttgtaccga acctatatga       1500
cccataccat ttttgagcca acaccattct gggtgccaaa taatggagtc catgaccgtg       1560
cctatgtgat ggtggatggg gtgttccagg gtgttgtgga gcgaaatatg agagacaaac       1620
tatttttgac ggggaaactg gggtccaaac tggatatctt ggtggagaac atggggaggc       1680
tcagctttgg gtctaacagc agtgacttca agggcctgtt gaagccacca attctggggc       1740
aaacaatcct tacccagtgg atgatgttcc ctctgaaaat tgataacctt gtgaagtggt       1800
ggtttcccct ccagttgcca aaatggccat atcctcaagc tccttctggc cccacattct       1860
actccaaaac atttccaatt ttaggctcag ttggggacac atttctatat ctacctggat       1920
ggaccaaggg ccaagtctgg atcaatgggt ttaacttggg ccggtactgg acaaagcagg       1980
ggccacaaca gaccctctac gtgccaagat tcctgctgtt tcctagggga gccctcaaca       2040
aaattacatt gctggaacta gaagatgtac ctctccagcc ccaagtccaa tttttggata       2100
agcctatcct caatagcact agtactttgc acaggacaca tatcaattcc ctttcagctg       2160
atacactgag tgcctctgaa ccaatggagt taagtgggca ctgaaaggta ggccgggcat       2220
```

ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga gacgggtgga ttacctgagg 2280
tcaggacttc aagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc cgtctccact aaaaatacaa 2340
aaattagccg ggcgtgatgg tgggcacctc taatcccagc tacttgggag gctgagggca 2400
ggagaattgc ttgaatccag gaggcagagg ttgcagtgag tggaggttgt accactgcac 2460
tccagcctgg ctgacagtga gacactccat ctcaaaaaaa aaaaa 2505

<210> 177
<211> 585
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 177

```
Met Arg Trp Ser Gly Leu Asn Ala Ile Gln Phe Tyr Val Pro Trp Asn
  1               5                  10                  15
Tyr His Glu Pro Gln Pro Gly Val Tyr Asn Phe Asn Gly Ser Arg Asp
             20                  25                  30
Leu Ile Ala Phe Leu Asn Glu Ala Ala Leu Ala Asn Leu Leu Val Ile
         35                  40                  45
Leu Arg Pro Gly Pro Tyr Ile Cys Ala Glu Trp Glu Met Gly Gly Leu
     50                  55                  60
Pro Ser Trp Leu Leu Arg Lys Pro Glu Ile His Leu Arg Thr Ser Asp
 65                  70                  75                  80
Pro Asp Phe Leu Ala Ala Val Asp Ser Trp Phe Lys Val Leu Leu Pro
                 85                  90                  95
Lys Ile Tyr Pro Trp Leu Tyr His Asn Gly Gly Asn Ile Ile Ser Ile
            100                 105                 110
Gln Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Tyr Arg Ala Cys Asp Phe Ser Tyr
        115                 120                 125
Met Arg His Leu Ala Gly Leu Phe Arg Ala Leu Leu Gly Glu Lys Ile
    130                 135                 140
Leu Leu Phe Thr Thr Asp Gly Pro Glu Gly Leu Lys Cys Gly Ser Leu
145                 150                 155                 160
Arg Gly Leu Tyr Thr Thr Val Asp Phe Gly Pro Ala Asp Asn Met Thr
                165                 170                 175
Lys Ile Phe Thr Leu Leu Arg Lys Tyr Glu Pro His Gly Pro Leu Val
            180                 185                 190
Asn Ser Glu Tyr Tyr Thr Gly Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Asn His
        195                 200                 205
Ser Thr Arg Ser Val Ser Ala Val Thr Lys Gly Leu Glu Asn Met Leu
    210                 215                 220
Lys Leu Gly Ala Ser Val Asn Met Tyr Met Phe His Gly Gly Thr Asn
225                 230                 235                 240
Phe Gly Tyr Trp Asn Gly Ala Asp Lys Lys Gly Arg Phe Leu Pro Ile
                245                 250                 255
Thr Thr Ser Tyr Asp Tyr Asp Ala Pro Ile Ser Glu Ala Gly Asp Pro
            260                 265                 270
Thr Pro Lys Leu Phe Ala Leu Arg Asp Val Ile Ser Lys Phe Gln Glu
        275                 280                 285
Val Pro Leu Gly Pro Leu Pro Pro Pro Ser Pro Lys Met Met Leu Gly
    290                 295                 300
Pro Val Thr Leu His Leu Val Gly His Leu Leu Ala Phe Leu Asp Leu
305                 310                 315                 320
Leu Cys Pro Arg Gly Pro Ile His Ser Ile Leu Pro Met Thr Phe Glu
                325                 330                 335
Ala Val Lys Gln Asp His Gly Phe Met Leu Tyr Arg Thr Tyr Met Thr
            340                 345                 350
His Thr Ile Phe Glu Pro Thr Pro Phe Trp Val Pro Asn Asn Gly Val
        355                 360                 365
His Asp Arg Ala Tyr Val Met Val Asp Gly Val Phe Gln Gly Val Val
    370                 375                 380
```

Glu Arg Asn Met Arg Asp Lys Leu Phe Leu Thr Gly Lys Leu Gly Ser
385 390 395 400
Lys Leu Asp Ile Leu Val Glu Asn Met Gly Arg Leu Ser Phe Gly Ser
405 410 415
Asn Ser Ser Asp Phe Lys Gly Leu Leu Lys Pro Pro Ile Leu Gly Gln
420 425 430
Thr Ile Leu Thr Gln Trp Met Met Phe Pro Leu Lys Ile Asp Asn Leu
435 440 445
Val Lys Trp Trp Phe Pro Leu Gln Leu Pro Lys Trp Pro Tyr Pro Gln
450 455 460
Ala Pro Ser Gly Pro Thr Phe Tyr Ser Lys Thr Phe Pro Ile Leu Gly
465 470 475 480
Ser Val Gly Asp Thr Phe Leu Tyr Leu Pro Gly Trp Thr Lys Gly Gln
485 490 495
Val Trp Ile Asn Gly Phe Asn Leu Gly Arg Tyr Trp Thr Lys Gln Gly
500 505 510
Pro Gln Gln Thr Leu Tyr Val Pro Arg Phe Leu Leu Phe Pro Arg Gly
515 520 525
Ala Leu Asn Lys Ile Thr Leu Leu Glu Leu Glu Asp Val Pro Leu Gln
530 535 540
Pro Gln Val Gln Phe Leu Asp Lys Pro Ile Leu Asn Ser Thr Ser Thr
545 550 555 560
Leu His Arg Thr His Ile Asn Ser Leu Ser Ala Asp Thr Leu Ser Ala
565 570 575
Ser Glu Pro Met Glu Leu Ser Gly His
580 585

<210> 178
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 178
tggctactcc aagaccctgg catg 24

<210> 179
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 179
tggacaaatc cccttgctca gccc 24

<210> 180
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 180
gggcttcacc gaagcagtgg acctttattt tgaccacctg atgtccaggg 50

<210> 181
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 181
ccagctatga ctatgatgca cc 22

<210> 182
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 182
tggcacccag aatggtgttg gctc 24
<210> 183
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 183
cgagatgtca tcagcaagtt ccaggaagtt cctttgggac ctttacctcc 50
<210> 184
<211> 1947
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 184
gctttgaaca cgtctgcaag cccaaagttg agcatctgat tggttatgag gtatttgagt 60
gcacccacaa tatggcttac atgttgaaaa agcttctcat cagttacata tccattattt 120
gtgtttatgg ctttatctgc ctctacactc tcttctggtt attcaggata cctttgaagg 180
aatattcttt cgaaaaagtc agagaagaga gcagttttag tgacattcca gatgtcaaaa 240
acgattttgc gttccttctt cacatggtag accagtatga ccagctatat tccaagcgtt 300
ttggtgtgtt cttgtcagaa gttagtgaaa ataaacttag ggaaattagt ttgaaccatg 360
agtggacatt tgaaaaactc aggcagcaca tttcacgcaa cgcccaggac aagcaggagt 420
tgcatctgtt catgctgtcg ggggtgcccg atgctgtctt tgacctcaca gacctggatg 480
tgctaaagct tgaactaatt ccagaagcta aaattcctgc taagatttct caaatgacta 540
acctccaaga gctccacctc tgccactgcc ctgcaaaagt tgaacagact gcttttagct 600
ttcttcgcga tcacttgaga tgccttcacg tgaagttcac tgatgtggct gaaattcctg 660
cctgggtgta tttgctcaaa aaccttcgag agttgtactt aataggcaat ttgaactctg 720
aaaacaataa gatgatagga cttgaatctc tccgagagtt gcggcacctt aagattctcc 780
acgtgaagag caatttgacc aaagttccct ccaacattac agatgtggct ccacatctta 840
caaagttagt cattcataat gacggcacta aactcttggt actgaacagc cttaagaaaa 900
tgatgaatgt cgctgagctg gaactccaga actgtgagct agagagaatc ccacatgcta 960
ttttcagcct ctctaattta caggaactgg atttaaagtc caataacatt cgcacaattg 1020
aggaaatcat cagtttccag catttaaaac gactgacttg tttaaaatta tggcataaca 1080
aaattgttac tattcctccc tctattaccc atgtcaaaaa cttggagtca ctttatttct 1140
ctaacaacaa gctcgaatcc ttaccagtgg cagtatttag tttacagaaa ctcagatgct 1200
tagatgtgag ctacaacaac atttcaatga ttccaataga aataggattg cttcagaacc 1260
tgcagcattt gcatatcact gggaacaaag tggacattct gccaaaacaa ttgtttaaat 1320
gcataaagtt gaggactttg aatctgggac agaactgcat cacctcactc ccagagaaag 1380
ttggtcagct ctcccagctc actcagctgg agctgaaggg gaactgcttg gaccgcctgc 1440
cagcccagct gggccagtgt cggatgctca agaaaagcgg gcttgttgtg gaagatcacc 1500
tttttgatac cctgccactc gaagtcaaag aggcattgaa tcaagacata aatattccct 1560
ttgcaaatgg gatttaaact aagataatat atgcacagtg atgtgcagga acaacttcct 1620
agattgcaag tgctcacgta caagttatta caagataatg cattttagga gtagatacat 1680
cttttaaaat aaaacagaga ggatgcatag aaggctgata gaagacataa ctgaatgttc 1740
aatgtttgta gggttttaag tcattcattt ccaaatcatt tttttttttc ttttggggaa 1800
agggaaggaa aaattataat cactaatctt ggttcttttt aaattgtttg taacttggat 1860
gctgccgcta ctgaatgttt acaaattgct tgcctgctaa agtaaatgat taaattgaca 1920
ttttcttact aaaaaaaaaa aaaaaaa 1947
<210> 185
<211> 501
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Met Ala Tyr Met Leu Lys Lys Leu Leu Ile Ser Tyr Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15
Cys Val Tyr Gly Phe Ile Cys Leu Tyr Thr Leu Phe Trp Leu Phe Arg
20 25 30
Ile Pro Leu Lys Glu Tyr Ser Phe Glu Lys Val Arg Glu Glu Ser Ser
35 40 45
Phe Ser Asp Ile Pro Asp Val Lys Asn Asp Phe Ala Phe Leu Leu His
50 55 60
Met Val Asp Gln Tyr Asp Gln Leu Tyr Ser Lys Arg Phe Gly Val Phe
65 70 75 80
Leu Ser Glu Val Ser Glu Asn Lys Leu Arg Glu Ile Ser Leu Asn His
85 90 95
Glu Trp Thr Phe Glu Lys Leu Arg Gln His Ile Ser Arg Asn Ala Gln
100 105 110
Asp Lys Gln Glu Leu His Leu Phe Met Leu Ser Gly Val Pro Asp Ala
115 120 125
Val Phe Asp Leu Thr Asp Leu Asp Val Leu Lys Leu Glu Leu Ile Pro
130 135 140
Glu Ala Lys Ile Pro Ala Lys Ile Ser Gln Met Thr Asn Leu Gln Glu
145 150 155 160
Leu His Leu Cys His Cys Pro Ala Lys Val Glu Gln Thr Ala Phe Ser
165 170 175
Phe Leu Arg Asp His Leu Arg Cys Leu His Val Lys Phe Thr Asp Val
180 185 190
Ala Glu Ile Pro Ala Trp Val Tyr Leu Leu Lys Asn Leu Arg Glu Leu
195 200 205
Tyr Leu Ile Gly Asn Leu Asn Ser Glu Asn Asn Lys Met Ile Gly Leu
210 215 220
Glu Ser Leu Arg Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Leu His Val Lys Ser
225 230 235 240
Asn Leu Thr Lys Val Pro Ser Asn Ile Thr Asp Val Ala Pro His Leu
245 250 255
Thr Lys Leu Val Ile His Asn Asp Gly Thr Lys Leu Leu Val Leu Asn
260 265 270
Ser Leu Lys Lys Met Met Asn Val Ala Glu Leu Glu Leu Gln Asn Cys
275 280 285
Glu Leu Glu Arg Ile Pro His Ala Ile Phe Ser Leu Ser Asn Leu Gln
290 295 300
Glu Leu Asp Leu Lys Ser Asn Asn Ile Arg Thr Ile Glu Glu Ile Ile
305 310 315 320
Ser Phe Gln His Leu Lys Arg Leu Thr Cys Leu Lys Leu Trp His Asn
325 330 335
Lys Ile Val Thr Ile Pro Pro Ser Ile Thr His Val Lys Asn Leu Glu
340 345 350
Ser Leu Tyr Phe Ser Asn Asn Lys Leu Glu Ser Leu Pro Val Ala Val
355 360 365
Phe Ser Leu Gln Lys Leu Arg Cys Leu Asp Val Ser Tyr Asn Asn Ile
370 375 380
Ser Met Ile Pro Ile Glu Ile Gly Leu Leu Gln Asn Leu Gln His Leu
385 390 395 400
His Ile Thr Gly Asn Lys Val Asp Ile Leu Pro Lys Gln Leu Phe Lys
405 410 415
Cys Ile Lys Leu Arg Thr Leu Asn Leu Gly Gln Asn Cys Ile Thr Ser
420 425 430
Leu Pro Glu Lys Val Gly Gln Leu Ser Gln Leu Thr Gln Leu Glu Leu
435 440 445
Lys Gly Asn Cys Leu Asp Arg Leu Pro Ala Gln Leu Gly Gln Cys Arg

```
    450                 455                 460
Met Leu Lys Lys Ser Gly Leu Val Val Glu Asp His Leu Phe Asp Thr
465                 470                 475                 480
Leu Pro Leu Glu Val Lys Glu Ala Leu Asn Gln Asp Ile Asn Ile Pro
                485                 490                 495
Phe Ala Asn Gly Ile
            500
<210>    186
<211>    21
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    186
cctccctcta ttacccatgt c                                                21
<210>    187
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    187
gaccaacttt ctctgggagt gagg                                             24
<210>    188
<211>    47
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    188
gtcactttat ttctctaaca acaagctcga atccttacca gtggcag                     47
<210>    189
<211>    2917
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    189
cccacgcgtc cggccttctc tctggacttt gcatttccat tccttttcat tgacaaactg       60
actttttta tttctttttt tccatctctg ggccagcttg ggatcctagg ccgccctggg      120
aagacatttg tgttttacac acataaggat ctgtgtttgg ggtttcttct tcctcccctg      180
acattggcat tgcttagtgg ttgtgtgggg agggagacca cgtgggctca gtgcttgctt      240
gcacttatct gcctaggtac atcgaagtct tttgacctcc atacagtgat tatgcctgtc      300
atcgctggtg gtatcctggc ggccttgctc ctgctgatag ttgtcgtgct ctgtctttac      360
ttcaaaatac acaacgcgct aaaagctgca aaggaacctg aagctgtggc tgtaaaaaat      420
cacaacccag acaaggtgtg gtgggccaag aacagccagg ccaaaaccat tgccacggag      480
tcttgtcctg ccctgcagtg ctgtgaagga tatagaatgt gtgccagttt tgattccctg      540
ccaccttgct gttgcgacat aaatgagggc ctctgagtta ggaaaggctc ccttctcaaa      600
gcagagccct gaagacttca atgatgtcaa tgaggccacc tgtttgtgat gtgcaggcac      660
agaagaaagg cacagctccc catcagtttc atggaaaata actcagtgcc tgctgggaac      720
cagctgctgg agatccctac agagagcttc cactgggggc aacccttcca ggaaggagtt      780
ggggagagag aaccctcact gtggggaatg ctgataaacc agtcacacag ctgctctatt      840
ctcacacaaa tctacccctt gcgtggctgg aactgacgtt tccctggagg tgtccagaaa      900
gctgatgtaa cacagagcct ataaaagctg tcggtcctta aggctgccca gcgccttgcc      960
aaaatggagc ttgtaagaag gctcatgcca ttgaccctct taattctctc ctgtttggcg     1020
gagctgacaa tggcggaggc tgaaggcaat gcaagctgca cagtcagtct agggggtgcc     1080
aatatggcag agacccacaa agccatgatc ctgcaactca atcccagtga gaactgcacc     1140
tggacaatag aaagaccaga aaacaaaagc atcagaatta tcttttccta tgtccagctt     1200
gatccagatg gaagctgtga aagtgaaaac attaaagtct ttgacggaac ctccagcaat     1260
gggcctctgc tagggcaagt ctgcagtaaa aacgactatg ttcctgtatt tgaatcatca     1320
```

```
tccagtacat tgacgtttca aatagttact gactcagcaa gaattcaaag aactgtcttt       1380
gtcttctact acttcttctc tcctaacatc tctattccaa actgtggcgg ttacctggat       1440
accttggaag gatccttcac cagccccaat tacccaaagc cgcatcctga gctggcttat       1500
tgtgtgtggc acatacaagt ggagaaagat tacaagataa aactaaactt caaagagatt       1560
ttcctagaaa tagacaaaca gtgcaaattt gattttcttg ccatctatga tggcccctcc       1620
accaactctg gcctgattgg acaagtctgt ggccgtgtga ctcccacctt cgaatcgtca       1680
tcaaactctc tgactgtcgt gttgtctaca gattatgcca attcttaccg gggattttct       1740
gcttcctaca cctcaattta tgcagaaaac atcaacacta catctttaac ttgctcttct       1800
gacaggatga gagttattat aagcaaatcc tacctagagg cttttaactc taatgggaat       1860
aacttgcaac taaaagaccc aacttgcaga ccaaaattat caaatgttgt ggaatttttct       1920
gtccctctta atggatgtgg tacaatcaga aaggtagaag atcagtcaat tacttacacc       1980
aatataatca ccttttctgc atcctcaact tctgaagtga tcacccgtca gaaacaactc       2040
cagattattg tgaagtgtga aatgggacat aattctacag tggagataat atacataaca       2100
gaagatgatg taatacaaag tcaaaatgca ctgggcaaat ataacaccag catggctctt       2160
tttgaatcca attcatttga aaagactata cttgaatcac catattatgt ggatttgaac       2220
caaactcttt ttgttcaagt tagtctgcac acctcagatc caaatttggt ggtgtttctt       2280
gatacctgta gagcctctcc cacctctgac tttgcatctc caacctacga cctaatcaag       2340
agtggatgta gtcgagatga aacttgtaag gtgtatccct tatttggaca ctatgggaga       2400
ttccagttta atgcctttaa attcttgaga agtatgagct ctgtgtatct gcagtgtaaa       2460
gttttgatat gtgatagcag tgaccaccag tctcgctgca atcaaggttg tgtctccaga       2520
agcaaacgag acatttcttc atataaatgg aaaacagatt ccatcatagg acccattcgt       2580
ctgaaaaggg atcgaagtgc aagtggcaat tcaggatttc agcatgaaac acatgcggaa       2640
gaaactccaa accagccttt caacagtgtg catctgtttt ccttcatggt tctagctctg       2700
aatgtggtga ctgtagcgac aatcacagtg aggcattttg taaatcaacg ggcagactac       2760
aaataccaga agctgcagaa ctattaacta acaggtccaa ccctaagtga gacatgtttc       2820
tccaggatgc caaaggaaat gctacctcgt ggctacacat attatgaata aatgaggaag       2880
ggcctgaaag tgacacacag gcctgcatgt aaaaaaa                                2917
<210>    190
<211>    607
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    190
Met Glu Leu Val Arg Arg Leu Met Pro Leu Thr Leu Leu Ile Leu Ser
  1               5                  10                  15
Cys Leu Ala Glu Leu Thr Met Ala Glu Ala Glu Gly Asn Ala Ser Cys
             20                  25                  30
Thr Val Ser Leu Gly Gly Ala Asn Met Ala Glu Thr His Lys Ala Met
         35                  40                  45
Ile Leu Gln Leu Asn Pro Ser Glu Asn Cys Thr Trp Thr Ile Glu Arg
     50                  55                  60
Pro Glu Asn Lys Ser Ile Arg Ile Ile Phe Ser Tyr Val Gln Leu Asp
 65                  70                  75                  80
Pro Asp Gly Ser Cys Glu Ser Glu Asn Ile Lys Val Phe Asp Gly Thr
                 85                  90                  95
Ser Ser Asn Gly Pro Leu Leu Gly Gln Val Cys Ser Lys Asn Asp Tyr
            100                 105                 110
Val Pro Val Phe Glu Ser Ser Ser Ser Thr Leu Thr Phe Gln Ile Val
        115                 120                 125
Thr Asp Ser Ala Arg Ile Gln Arg Thr Val Phe Val Phe Tyr Tyr Phe
    130                 135                 140
Phe Ser Pro Asn Ile Ser Ile Pro Asn Cys Gly Gly Tyr Leu Asp Thr
145                 150                 155                 160
Leu Glu Gly Ser Phe Thr Ser Pro Asn Tyr Pro Lys Pro His Pro Glu
                165                 170                 175
Leu Ala Tyr Cys Val Trp His Ile Gln Val Glu Lys Asp Tyr Lys Ile
            180                 185                 190
Lys Leu Asn Phe Lys Glu Ile Phe Leu Glu Ile Asp Lys Gln Cys Lys
        195                 200                 205
```

Phe Asp Phe Leu Ala Ile Tyr Asp Gly Pro Ser Thr Asn Ser Gly Leu
210 215 220
Ile Gly Gln Val Cys Gly Arg Val Thr Pro Thr Phe Glu Ser Ser Ser
225 230 235 240
Asn Ser Leu Thr Val Val Leu Ser Thr Asp Tyr Ala Asn Ser Tyr Arg
245 250 255
Gly Phe Ser Ala Ser Tyr Thr Ser Ile Tyr Ala Glu Asn Ile Asn Thr
260 265 270
Thr Ser Leu Thr Cys Ser Ser Asp Arg Met Arg Val Ile Ile Ser Lys
275 280 285
Ser Tyr Leu Glu Ala Phe Asn Ser Asn Gly Asn Asn Leu Gln Leu Lys
290 295 300
Asp Pro Thr Cys Arg Pro Lys Leu Ser Asn Val Val Glu Phe Ser Val
305 310 315 320
Pro Leu Asn Gly Cys Gly Thr Ile Arg Lys Val Glu Asp Gln Ser Ile
325 330 335
Thr Tyr Thr Asn Ile Ile Thr Phe Ser Ala Ser Ser Thr Ser Glu Val
340 345 350
Ile Thr Arg Gln Lys Gln Leu Gln Ile Ile Val Lys Cys Glu Met Gly
355 360 365
His Asn Ser Thr Val Glu Ile Ile Tyr Ile Thr Glu Asp Asp Val Ile
370 375 380
Gln Ser Gln Asn Ala Leu Gly Lys Tyr Asn Thr Ser Met Ala Leu Phe
385 390 395 400
Glu Ser Asn Ser Phe Glu Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro Tyr Tyr Val
405 410 415
Asp Leu Asn Gln Thr Leu Phe Val Gln Val Ser Leu His Thr Ser Asp
420 425 430
Pro Asn Leu Val Val Phe Leu Asp Thr Cys Arg Ala Ser Pro Thr Ser
435 440 445
Asp Phe Ala Ser Pro Thr Tyr Asp Leu Ile Lys Ser Gly Cys Ser Arg
450 455 460
Asp Glu Thr Cys Lys Val Tyr Pro Leu Phe Gly His Tyr Gly Arg Phe
465 470 475 480
Gln Phe Asn Ala Phe Lys Phe Leu Arg Ser Met Ser Ser Val Tyr Leu
485 490 495
Gln Cys Lys Val Leu Ile Cys Asp Ser Ser Asp His Gln Ser Arg Cys
500 505 510
Asn Gln Gly Cys Val Ser Arg Ser Lys Arg Asp Ile Ser Ser Tyr Lys
515 520 525
Trp Lys Thr Asp Ser Ile Ile Gly Pro Ile Arg Leu Lys Arg Asp Arg
530 535 540
Ser Ala Ser Gly Asn Ser Gly Phe Gln His Glu Thr His Ala Glu Glu
545 550 555 560
Thr Pro Asn Gln Pro Phe Asn Ser Val His Leu Phe Ser Phe Met Val
565 570 575
Leu Ala Leu Asn Val Val Thr Val Ala Thr Ile Thr Val Arg His Phe
580 585 590
Val Asn Gln Arg Ala Asp Tyr Lys Tyr Gln Lys Leu Gln Asn Tyr
595 600 605

<210> 191
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 191
tctctattcc aaactgtggc g 21

<210> 192
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 192
tttgatgacg attcgaaggt gg 22
<210> 193
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 193
ggaaggatcc ttcaccagcc ccaattaccc aaagccgcat cctgagc 47
<210> 194
<211> 2362
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 194
gacggaagaa cagcgctccc gaggccgcgg gagcctgcag agaggacagc cggcctgcgc 60
cgggacatgc ggccccagga gctccccagg ctcgcgttcc cgttgctgct gttgctgttg 120
ctgctgctgc cgccgccgcc gtgccctgcc cacagcgcca cgcgcttcga ccccacctgg 180
gagtccctgg acgcccgcca gctgcccgcg tggtttgacc aggccaagtt cggcatcttc 240
atccactggg gagtgttttc cgtgcccagc ttcggtagcg agtggttctg gtggtattgg 300
caaaaggaaa agataccgaa gtatgtggaa tttatgaaag ataattaccc tcctagtttc 360
aaatatgaag attttggacc actatttaca gcaaaatttt ttaatgccaa ccagtgggca 420
gatatttttc aggcctctgg tgccaaatac attgtcttaa cttccaaaca tcatgaaggc 480
tttaccttgt gggggtcaga atattcgtgg aactggaatg ccatagatga ggggcccaag 540
agggacattg tcaaggaact tgaggtagcc attaggaaca gaactgacct gcgttttgga 600
ctgtactatt ccctttttga atggtttcat ccgctcttcc ttgaggatga atccagttca 660
ttccataagc ggcaatttcc agtttctaag acattgccag agctctatga gttagtgaac 720
aactatcagc ctgaggttct gtggtcggat ggtgacggag gagcaccgga tcaatactgg 780
aacagcacag gcttcttggc ctggttatat aatgaaagcc cagttcgggg cacagtagtc 840
accaatgatc gttggggagc tggtagcatc tgtaagcatg gtggcttcta tacctgcagt 900
gatcgttata acccaggaca tcttttgcca cataaatggg aaaactgcat gacaatagac 960
aaactgtcct ggggctatag gagggaagct ggaatctctg actatcttac aattgaagaa 1020
ttggtgaagc aacttgtaga gacagtttca tgtggaggaa atcttttgat gaatattggg 1080
cccacactag atggcaccat ttctgtagtt tttgaggagc gactgaggca agtggggtcc 1140
tggctaaaag tcaatggaga agctatttat gaaacctata cctggcgatc ccagaatgac 1200
actgtcaccc cagatgtgtg gtacacatcc aagcctaaag aaaaattagt ctatgccatt 1260
tttcttaaat ggcccacatc aggacagctg ttccttggcc atcccaaagc tattctgggg 1320
gcaacagagg tgaaactact gggccatgga cagccactta actggatttc tttggagcaa 1380
aatggcatta tggtagaact gccacagcta accattcatc agatgccgtg taaatggggc 1440
tgggctctag ccctaactaa tgtgatctaa agtgcagcag agtggctgat gctgcaagtt 1500
atgtctaagg ctaggaacta tcaggtgtct ataattgtag cacatggaga aagcaatgta 1560
aactggataa gaaaattatt tggcagttca gccctttccc tttttcccac taaatttttc 1620
ttaaattacc catgtaacca ttttaactct ccagtgcact ttgccattaa agtctcttca 1680
cattgatttg tttccatgtg tgactcagag gtgagaattt tttcacatta tagtagcaag 1740
gaattggtgg tattatggac cgaactgaaa attttatgtt gaagccatat cccccatgat 1800
tatatagtta tgcatcactt aatatgggga tattttctgg gaaatgcatt gctagtcaat 1860
tttttttgt gccaacatca tagagtgtat ttacaaaatc ctagatggca tagcctacta 1920
cacacctaat gtgtatggta tagactgttg ctcctaggct acagacatat acagcatgtt 1980
actgaatact gtaggcaata gtaacagtgg tatttgtata tcgaaacata tggaaacata 2040
gagaaggtac agtaaaaata ctgtaaaata aatggtgcac ctgtataggg cacttaccac 2100
gaatggagct tacaggactg gaagttgctc tgggtgagtc agtgagtgaa tgtgaaggcc 2160
taggacatta ttgaacactg ccagacgtta taaatactgt atgcttaggc tacactacat 2220

ttataaaaaa aagtttttct ttcttcaatt ataaattaac ataagtgtac tgtaacttta 2280
caaacgtttt aatttttaaa acctttttgg ctcttttgta ataacactta gcttaaaaca 2340
taaactcatt gtgcaaatgt aa 2362

<210> 195
<211> 467
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 195

```
Met Arg Pro Gln Glu Leu Pro Arg Leu Ala Phe Pro Leu Leu Leu Leu
  1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Pro Pro Cys Pro Ala His Ser Ala Thr
             20                  25                  30
Arg Phe Asp Pro Thr Trp Glu Ser Leu Asp Ala Arg Gln Leu Pro Ala
         35                  40                  45
Trp Phe Asp Gln Ala Lys Phe Gly Ile Phe Ile His Trp Gly Val Phe
     50                  55                  60
Ser Val Pro Ser Phe Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp Tyr Trp Gln Lys
 65                  70                  75                  80
Glu Lys Ile Pro Lys Tyr Val Glu Phe Met Lys Asp Asn Tyr Pro Pro
                 85                  90                  95
Ser Phe Lys Tyr Glu Asp Phe Gly Pro Leu Phe Thr Ala Lys Phe Phe
            100                 105                 110
Asn Ala Asn Gln Trp Ala Asp Ile Phe Gln Ala Ser Gly Ala Lys Tyr
        115                 120                 125
Ile Val Leu Thr Ser Lys His His Glu Gly Phe Thr Leu Trp Gly Ser
    130                 135                 140
Glu Tyr Ser Trp Asn Trp Asn Ala Ile Asp Glu Gly Pro Lys Arg Asp
145                 150                 155                 160
Ile Val Lys Glu Leu Glu Val Ala Ile Arg Asn Arg Thr Asp Leu Arg
                165                 170                 175
Phe Gly Leu Tyr Tyr Ser Leu Phe Glu Trp Phe His Pro Leu Phe Leu
            180                 185                 190
Glu Asp Glu Ser Ser Ser Phe His Lys Arg Gln Phe Pro Val Ser Lys
        195                 200                 205
Thr Leu Pro Glu Leu Tyr Glu Leu Val Asn Asn Tyr Gln Pro Glu Val
    210                 215                 220
Leu Trp Ser Asp Gly Asp Gly Gly Ala Pro Asp Gln Tyr Trp Asn Ser
225                 230                 235                 240
Thr Gly Phe Leu Ala Trp Leu Tyr Asn Glu Ser Pro Val Arg Gly Thr
                245                 250                 255
Val Val Thr Asn Asp Arg Trp Gly Ala Gly Ser Ile Cys Lys His Gly
            260                 265                 270
Gly Phe Tyr Thr Cys Ser Asp Arg Tyr Asn Pro Gly His Leu Leu Pro
        275                 280                 285
His Lys Trp Glu Asn Cys Met Thr Ile Asp Lys Leu Ser Trp Gly Tyr
    290                 295                 300
Arg Arg Glu Ala Gly Ile Ser Asp Tyr Leu Thr Ile Glu Glu Leu Val
305                 310                 315                 320
Lys Gln Leu Val Glu Thr Val Ser Cys Gly Gly Asn Leu Leu Met Asn
                325                 330                 335
Ile Gly Pro Thr Leu Asp Gly Thr Ile Ser Val Val Phe Glu Glu Arg
            340                 345                 350
Leu Arg Gln Val Gly Ser Trp Leu Lys Val Asn Gly Glu Ala Ile Tyr
        355                 360                 365
Glu Thr Tyr Thr Trp Arg Ser Gln Asn Asp Thr Val Thr Pro Asp Val
    370                 375                 380
Trp Tyr Thr Ser Lys Pro Lys Glu Lys Leu Val Tyr Ala Ile Phe Leu
385                 390                 395                 400
```

Lys Trp Pro Thr Ser Gly Gln Leu Phe Leu Gly His Pro Lys Ala Ile
405 410 415
Leu Gly Ala Thr Glu Val Lys Leu Leu Gly His Gly Gln Pro Leu Asn
420 425 430
Trp Ile Ser Leu Glu Gln Asn Gly Ile Met Val Glu Leu Pro Gln Leu
435 440 445
Thr Ile His Gln Met Pro Cys Lys Trp Gly Trp Ala Leu Ala Leu Thr
450 455 460
Asn Val Ile
465

<210> 196
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 196
tggtttgacc aggccaagtt cgg 23

<210> 197
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 197
ggattcatcc tcaaggaaga gcgg 24

<210> 198
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 198
aacttgcagc atcagccact ctgc 24

<210> 199
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 199
ttccgtgccc agcttcggta gcgagtggtt ctggtggtat tggca 45

<210> 200
<211> 2372
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 200
agcagggaaa tccggatgtc tcggttatga agtggagcag tgagtgtgag cctcaacata 60
gttccagaac tctccatccg gactagttat tgagcatctg cctctcatat caccagtggc 120
catctgaggt gtttccctgg ctctgaaggg gtaggcacga tggccaggtg cttcagcctg 180
gtgttgcttc tcacttccat ctggaccacg aggctcctgg tccaaggctc tttgcgtgca 240
gaagagcttt ccatccaggt gtcatgcaga attatgggga tcacccttgt gagcaaaaag 300
gcgaaccagc agctgaattt cacagaagct aaggaggcct gtaggctgct gggactaagt 360
ttggccggca aggaccaagt tgaaacagcc ttgaaagcta gctttgaaac ttgcagctat 420
ggctgggttg gagatggatt cgtggtcatc tctaggatta gcccaaaccc caagtgtggg 480
aaaaatgggg tgggtgtcct gatttggaag gttccagtga gccgacagtt tgcagcctat 540
tgttacaact catctgatac ttggactaac tcgtgcattc cagaaattat caccaccaaa 600
gatcccatat tcaacactca aactgcaaca caaacaacag aatttattgt cagtgacagt 660

```
acctactcgg tggcatcccc ttactctaca atacctgccc ctactactac tcctcctgct        720
ccagcttcca cttctattcc acggagaaaa aaattgattt gtgtcacaga agtttttatg        780
gaaactagca ccatgtctac agaaactgaa ccatttgttg aaaataaagc agcattcaag        840
aatgaagctg ctgggtttgg aggtgtcccc acggctctgc tagtgcttgc tctcctcttc        900
tttggtgctg cagctggtct tggattttgc tatgtcaaaa ggtatgtgaa ggccttccct        960
tttacaaaca agaatcagca gaaggaaatg atcgaaacca aagtagtaaa ggaggagaag       1020
gccaatgata gcaaccctaa tgaggaatca aagaaaactg ataaaaaccc agaagagtcc       1080
aagagtccaa gcaaaactac cgtgcgatgc ctggaagctg aagtttagat gagacagaaa       1140
tgaggagaca cacctgaggc tggtttcttt catgctcctt accctgcccc agctggggaa       1200
atcaaaaggg ccaaagaacc aaagaagaaa gtccaccctt ggttcctaac tggaatcagc       1260
tcaggactgc cattggacta tggagtgcac caaagagaat gccccttctcc ttattgtaac       1320
cctgtctgga tcctatcctc ctacctccaa agcttcccac ggcctttcta gcctggctat       1380
gtcctaataa tatcccactg ggagaaagga gttttgcaaa gtgcaaggac ctaaaacatc       1440
tcatcagtat ccagtggtaa aaaggcctcc tggctgtctg aggctaggtg ggttgaaagc       1500
caaggagtca ctgagaccaa ggctttctct actgattccg cagctcagac cctttcttca       1560
gctctgaaag agaaacacgt atcccacctg acatgtcctt ctgagcccgg taagagcaaa       1620
agaatggcag aaaagtttag cccctgaaag ccatggagat tctcataact tgagacctaa       1680
tctctgtaaa gctaaaataa agaaatagaa caaggctgag gatacgacag tacactgtca       1740
gcagggactg taaacacaga cagggtcaaa gtgttttctc tgaacacatt gagttggaat       1800
cactgtttag aacacacaca cttacttttt ctggtctcta ccactgctga tattttctct       1860
aggaaatata cttttacaag taacaaaaat aaaaactctt ataaatttct atttttatct       1920
gagttacaga aatgattact aaggaagatt actcagtaat ttgtttaaaa agtaataaaa       1980
ttcaacaaac atttgctgaa tagctactat atgtcaagtg ctgtgcaagg tattacactc       2040
tgtaattgaa tattattcct caaaaaattg cacatagtag aacgctatct gggaagctat       2100
ttttttcagt tttgatattt ctagcttatc tacttccaaa ctaattttta tttttgctga       2160
gactaatctt attcattttc tctaatatgg caaccattat aaccttaatt tattattaac       2220
atacctaaga agtacattgt tacctctata taccaaagca cattttaaaa gtgccattaa       2280
caaatgtatc actagccctc ctttttccaa caagaaggga ctgagagatg cagaaatatt       2340
tgtgacaaaa aattaaagca tttagaaaac tt                                     2372
<210>    201
<211>    322
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    201
Met Ala Arg Cys Phe Ser Leu Val Leu Leu Leu Thr Ser Ile Trp Thr
  1               5                  10                  15
Thr Arg Leu Leu Val Gln Gly Ser Leu Arg Ala Glu Glu Leu Ser Ile
             20                  25                  30
Gln Val Ser Cys Arg Ile Met Gly Ile Thr Leu Val Ser Lys Lys Ala
         35                  40                  45
Asn Gln Gln Leu Asn Phe Thr Glu Ala Lys Glu Ala Cys Arg Leu Leu
     50                  55                  60
Gly Leu Ser Leu Ala Gly Lys Asp Gln Val Glu Thr Ala Leu Lys Ala
 65                  70                  75                  80
Ser Phe Glu Thr Cys Ser Tyr Gly Trp Val Gly Asp Gly Phe Val Val
                 85                  90                  95
Ile Ser Arg Ile Ser Pro Asn Pro Lys Cys Gly Lys Asn Gly Val Gly
            100                 105                 110
Val Leu Ile Trp Lys Val Pro Val Ser Arg Gln Phe Ala Ala Tyr Cys
        115                 120                 125
Tyr Asn Ser Ser Asp Thr Trp Thr Asn Ser Cys Ile Pro Glu Ile Ile
    130                 135                 140
Thr Thr Lys Asp Pro Ile Phe Asn Thr Gln Thr Ala Thr Gln Thr Thr
145                 150                 155                 160
Glu Phe Ile Val Ser Asp Ser Thr Tyr Ser Val Ala Ser Pro Tyr Ser
                165                 170                 175
Thr Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Pro Pro Ala Pro Ala Ser Thr Ser
            180                 185                 190
```

Ile Pro Arg Arg Lys Lys Leu Ile Cys Val Thr Glu Val Phe Met Glu
195 200 205
Thr Ser Thr Met Ser Thr Glu Thr Glu Pro Phe Val Glu Asn Lys Ala
210 215 220
Ala Phe Lys Asn Glu Ala Ala Gly Phe Gly Gly Val Pro Thr Ala Leu
225 230 235 240
Leu Val Leu Ala Leu Leu Phe Phe Gly Ala Ala Ala Gly Leu Gly Phe
245 250 255
Cys Tyr Val Lys Arg Tyr Val Lys Ala Phe Pro Phe Thr Asn Lys Asn
260 265 270
Gln Gln Lys Glu Met Ile Glu Thr Lys Val Val Lys Glu Glu Lys Ala
275 280 285
Asn Asp Ser Asn Pro Asn Glu Glu Ser Lys Lys Thr Asp Lys Asn Pro
290 295 300
Glu Glu Ser Lys Ser Pro Ser Lys Thr Thr Val Arg Cys Leu Glu Ala
305 310 315 320
Glu Val

<210> 202
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 202
gagctttcca tccaggtgtc atgc 24

<210> 203
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 203
gtcagtgaca gtacctactc gg 22

<210> 204
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 204
tggagcagga ggagtagtag tagg 24

<210> 205
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 205
aggaggcctg taggctgctg ggactaagtt tggccggcaa ggaccaagtt 50

<210> 206
<211> 1620
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 206
agatggcggt cttggcacct ctaattgctc tcgtgtattc ggtgccgcga ctttcacgat 60
ggctcgccca accttactac cttctgtcgg ccctgctctc tgctgccttc ctactcgtga 120
ggaaactgcc gccgctctgc cacggtctgc ccacccaacg cgaagacggt aacccgtgtg 180
actttgactg gagagaagtg gagatcctga tgtttctcag tgccattgtg atgatgaaga 240

```
accgcagatc catcactgtg gagcaacata taggcaacat tttcatgttt agtaaagtgg        300
ccaacacaat tcttttcttc cgcttggata ttcgcatggg cctactttac atcacactct        360
gcatagtgtt cctgatgacg tgcaaacccc ccctatatat gggccctgag tatatcaagt        420
acttcaatga taaaaccatt gatgaggaac tagaacggga caagagggtc acttggattg        480
tggagttctt tgccaattgg tctaatgact gccaatcatt tgcccctatc tatgctgacc        540
tctcccttaa atacaactgt acagggctaa attttgggaa ggtggatgtt ggacgctata        600
ctgatgttag tacgcggtac aaagtgagca catcacccct caccaagcaa ctccctaccc        660
tgatcctgtt ccaaggtggc aaggaggcaa tgcggcggcc acagattgac aagaaaggac        720
gggctgtctc atggaccttc tctgaggaga atgtgatccg agaatttaac ttaaatgagc        780
tataccagcg ggccaagaaa ctatcaaagg ctggagacaa tatccctgag gagcagcctg        840
tggcttcaac ccccaccaca gtgtcagatg gggaaaacaa gaaggataaa taagatcctc        900
actttggcag tgcttcctct cctgtcaatt ccaggctctt tccataacca caagcctgag        960
gctgcagcct ttnattnatg ttttcccttt ggctgngact ggntggggca gcatgcagct       1020
tctgatttta aagaggcatc tagggaattg tcaggcaccc tacaggaagg cctgccatgc       1080
tgtggccaac tgtttcactg gagcaagaaa gagatctcat aggacggagg gggaaatggt       1140
ttccctccaa gcttgggtca gtgtgttaac tgcttatcag ctattcagac atctccatgg       1200
tttctccatg aaactctgtg gtttcatcat tccttcttag ttgacctgca cagcttggtt       1260
agacctagat ttaaccctaa ggtaagatgc tggggtatag aacgctaaga attttccccc       1320
aaggactctt gcttccttaa gcccttctgg cttcgtttat ggtcttcatt aaaagtataa       1380
gcctaacttt gtcgctagtc ctaaggagaa acctttaacc acaaagtttt tatcattgaa       1440
gacaatattg aacaaccccc tattttgtgg ggattgagaa ggggtgaata gaggcttgag       1500
actttccttt gtgtggtagg acttggagga gaaatcccct ggactttcac taaccctctg       1560
acatactccc cacacccagt tgatggcttt ccgtaataaa aagattggga tttccttttg       1620
                                                                        1620
```

<210> 207
<211> 296
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207

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

225 230 235 240
Ala Val Ser Trp Thr Phe Ser Glu Glu Asn Val Ile Arg Glu Phe Asn
245 250 255
Leu Asn Glu Leu Tyr Gln Arg Ala Lys Lys Leu Ser Lys Ala Gly Asp
260 265 270
Asn Ile Pro Glu Glu Gln Pro Val Ala Ser Thr Pro Thr Thr Val Ser
275 280 285
Asp Gly Glu Asn Lys Lys Asp Lys
290 295

<210> 208
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 208
gcttggatat tcgcatgggc ctac 24

<210> 209
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 209
tggagacaat atccctgagg 20

<210> 210
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 210
aacagttggc cacagcatgg cagg 24

<210> 211
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 211
ccattgatga ggaactagaa cgggacaaga gggtcacttg gattgtggag 50

<210> 212
<211> 1985
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 212
ggacagctcg cggcccccga gagctctagc cgtcgaggag ctgcctgggg acgtttgccc 60
tggggcccca gcctggcccg ggtcaccctg gcatgaggag atgggcctgt tgctcctggt 120
cccattgctc ctgctgcccg gctcctacgg actgcccttc tacaacggct tctactactc 180
caacagcgcc aacgaccaga acctaggcaa cggtcatggc aaagacctcc ttaatggagt 240
gaagctggtg gtggagacac ccgaggagac cctgttcacc taccaagggg ccagtgtgat 300
cctgccctgc cgctaccgct acgagccggc cctggtctcc ccgcggcgtg tgcgtgtcaa 360
atggtggaag ctgtcggaga acggggcccc agagaaggac gtgctggtgg ccatcgggct 420
gaggcaccgc tcctttgggg actaccaagg ccgcgtgcac ctgcggcagg acaaagagca 480
tgacgtctcg ctggagatcc aggatctgcg gctggaggac tatgggcgtt accgctgtga 540
ggtcattgac gggctggagg atgaaagcgg tctggtggag ctggagctgc ggggtgtggt 600
ctttccttac cagtccccca acgggcgcta ccagttcaac ttccacgagg gccagcaggt 660
ctgtgcagag caggctgcgg tggtggcctc ctttgagcag ctcttccggg cctgggagga 720

gggcctggac tggtgcaacg cgggctggct gcaggatgct acggtgcagt accccatcat 780
gttgccccgg cagccctgcg gtggcccagg cctggcacct ggcgtgcgaa gctacggccc 840
ccgccaccgc cgcctgcacc gctatgatgt attctgcttc gctactgccc tcaaggggcg 900
ggtgtactac ctggagcacc ctgagaagct gacgctgaca gaggcaaggg aggcctgcca 960
ggaagatgat gccacgatcg ccaaggtggg acagctcttt gccgcctgga agttccatgg 1020
cctggaccgc tgcgacgctg gctggctggc agatggcagc gtccgctacc ctgtggttca 1080
cccgcatcct aactgtgggc ccccagagcc tggggtccga agctttggct tccccgaccc 1140
gcagagccgc ttgtacggtg tttactgcta ccgccagcac taggacctgg ggccctcccc 1200
tgccgcattc cctcactggc tgtgtattta ttgagtggtt cgttttccct tgtgggttgg 1260
agccatttta actgttttta tacttctcaa tttaaatttt ctttaaacat ttttttacta 1320
ttttttgtaa agcaaacaga acccaatgcc tccctttgct cctggatgcc ccactccagg 1380
aatcatgctt gctcccctgg gccatttgcg gttttgtggg cttctggagg gttccccgcc 1440
atccaggctg gtctccctcc cttaaggagg ttggtgccca gagtgggcgg tggcctgtct 1500
agaatgccgc cgggagtccg ggcatggtgg gcacagttct ccctgccccc cagcctgggg 1560
gaagaagagg gcctcggggg cctccggagc tgggctttgg gcctctcctg cccacctcta 1620
cttctctgtg aagccgctga ccccagtctg cccactgagg ggctagggct ggaagccagt 1680
tctaggcttc caggcgaaat ctgagggaag gaagaaactc ccctccccgt tccccttccc 1740
ctctcggttc caaagaatct gttttgttgt catttgtttc tcctgtttcc ctgtgtgggg 1800
aggggccctc aggtgtgtgt actttggaca ataaatggtg ctatgactgc cttccgccaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980
aaaaa 1985

<210> 213
<211> 360
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 213

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

```
                245                 250                 255
Val Phe Cys Phe Ala Thr Ala Leu Lys Gly Arg Val Tyr Tyr Leu Glu
            260                 265                 270
His Pro Glu Lys Leu Thr Leu Thr Glu Ala Arg Glu Ala Cys Gln Glu
        275                 280                 285
Asp Asp Ala Thr Ile Ala Lys Val Gly Gln Leu Phe Ala Ala Trp Lys
    290                 295                 300
Phe His Gly Leu Asp Arg Cys Asp Ala Gly Trp Leu Ala Asp Gly Ser
305                 310                 315                 320
Val Arg Tyr Pro Val Val His Pro His Pro Asn Cys Gly Pro Pro Glu
                325                 330                 335
Pro Gly Val Arg Ser Phe Gly Phe Pro Asp Pro Gln Ser Arg Leu Tyr
            340                 345                 350
Gly Val Tyr Cys Tyr Arg Gln His
        355                 360
<210>    214
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    214
tgcttcgcta ctgccctc                                                  18
<210>    215
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    215
ttcccttgtg ggttggag                                                  18
<210>    216
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    216
agggctggaa gccagttc                                                  18
<210>    217
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    217
agccagtgag gaaatgcg                                                  18
<210>    218
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    218
tgtccaaagt acacacacct gagg                                           24
<210>    219
<211>    45
<212>    DNA
```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 219
gatgccacga tcgccaaggt gggacagctc tttgccgcct ggaag 45
<210> 220
<211> 1503
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 220
ggagagcgga gcgaagctgg ataacagggg accgatgatg tggcgaccat cagttctgct 60
gcttctgttg ctactgaggc acggggccca ggggaagcca tccccagacg caggccctca 120
tggccagggg agggtgcacc aggcggcccc cctgagcgac gctccccatg atgacgccca 180
cgggaacttc cagtacgacc atgaggcttt cctgggacgg gaagtggcca aggaattcga 240
ccaactcacc ccagaggaaa gccaggcccg tctggggcgg atcgtggacc gcatggaccg 300
cgcgggggac ggcgacggct gggtgtcgct ggccgagctt cgcgcgtgga tcgcgcacac 360
gcagcagcgg cacatacggg actcggtgag cgcggcctgg gacacgtacg acacggaccg 420
cgacgggcgt gtgggttggg aggagctgcg caacgccacc tatggccact acgcgcccgg 480
tgaagaattt catgacgtgg aggatgcaga gacctacaaa aagatgctgg ctcgggacga 540
gcggcgtttc cgggtggccg accaggatgg ggactcgatg gccactcgag aggagctgac 600
agccttcctg cacccgagg agttccctca catgcgggac atcgtgattg ctgaaaccct 660
ggaggacctg gacagaaaca aagatggcta tgtccaggtg gaggagtaca tcgcggatct 720
gtactcagcc gagcctgggg aggaggagcc ggcgtgggtg cagacggaga ggcagcagtt 780
ccgggacttc cgggatctga acaaggatgg gcacctggat gggagtgagg tgggccactg 840
ggtgctgccc cctgcccagg accagcccct ggtggaagcc aaccacctgc tgcacgagag 900
cgacacggac aaggatgggc ggctgagcaa agcggaaatc ctgggtaatt ggaacatgtt 960
tgtgggcagt caggccacca actatggcga ggacctgacc cggcaccacg atgagctgtg 1020
agcaccgcgc acctgccaca gcctcagagg cccgcacaat gaccggagga ggggccgctg 1080
tggtctggcc ccctccctgt ccaggccccg caggaggcag atgcagtccc aggcatcctc 1140
ctgcccctgg gctctcaggg acccccctggg tcggcttctg tccctgtcac acccccaacc 1200
ccagggaggg gctgtcatag tcccagagga taagcaatac ctatttctga ctgagtctcc 1260
cagcccagac ccagggaccc ttggccccaa gctcagctct aagaaccgcc ccaacccctc 1320
cagctccaaa tctgagcctc caccacatag actgaaactc ccctggcccc agccctctcc 1380
tgcctggcct ggcctgggac acctcctctc tgccaggagg caataaaagc cagcgccggg 1440
accttgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500
aaa 1503
<210> 221
<211> 328
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 221
Met Met Trp Arg Pro Ser Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg His
1 5 10 15
Gly Ala Gln Gly Lys Pro Ser Pro Asp Ala Gly Pro His Gly Gln Gly
20 25 30
Arg Val His Gln Ala Ala Pro Leu Ser Asp Ala Pro His Asp Asp Ala
35 40 45
His Gly Asn Phe Gln Tyr Asp His Glu Ala Phe Leu Gly Arg Glu Val
50 55 60
Ala Lys Glu Phe Asp Gln Leu Thr Pro Glu Glu Ser Gln Ala Arg Leu
65 70 75 80
Gly Arg Ile Val Asp Arg Met Asp Arg Ala Gly Asp Gly Asp Gly Trp
85 90 95
Val Ser Leu Ala Glu Leu Arg Ala Trp Ile Ala His Thr Gln Gln Arg
100 105 110
His Ile Arg Asp Ser Val Ser Ala Ala Trp Asp Thr Tyr Asp Thr Asp
115 120 125
Arg Asp Gly Arg Val Gly Trp Glu Glu Leu Arg Asn Ala Thr Tyr Gly

```
    130                 135                 140
His Tyr Ala Pro Gly Glu Glu Phe His Asp Val Glu Asp Ala Glu Thr
145                 150                 155                 160
Tyr Lys Lys Met Leu Ala Arg Asp Glu Arg Arg Phe Arg Val Ala Asp
                165                 170                 175
Gln Asp Gly Asp Ser Met Ala Thr Arg Glu Glu Leu Thr Ala Phe Leu
            180                 185                 190
His Pro Glu Glu Phe Pro His Met Arg Asp Ile Val Ile Ala Glu Thr
        195                 200                 205
Leu Glu Asp Leu Asp Arg Asn Lys Asp Gly Tyr Val Gln Val Glu Glu
    210                 215                 220
Tyr Ile Ala Asp Leu Tyr Ser Ala Glu Pro Gly Glu Glu Glu Pro Ala
225                 230                 235                 240
Trp Val Gln Thr Glu Arg Gln Gln Phe Arg Asp Phe Arg Asp Leu Asn
                245                 250                 255
Lys Asp Gly His Leu Asp Gly Ser Glu Val Gly His Trp Val Leu Pro
            260                 265                 270
Pro Ala Gln Asp Gln Pro Leu Val Glu Ala Asn His Leu Leu His Glu
        275                 280                 285
Ser Asp Thr Asp Lys Asp Gly Arg Leu Ser Lys Ala Glu Ile Leu Gly
    290                 295                 300
Asn Trp Asn Met Phe Val Gly Ser Gln Ala Thr Asn Tyr Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320
Leu Thr Arg His His Asp Glu Leu
                325
<210>    222
<211>    20
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    222
cgcaggccct catggccagg                                              20
<210>    223
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    223
gaaatcctgg gtaattgg                                                18
<210>    224
<211>    23
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    224
gtgcgcggtg ctcacagctc atc                                          23
<210>    225
<211>    45
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    225
ccccccctgag cgacgctccc ccatgatgac gcccacggga acttc                  45
<210>    226
```

<211> 2403
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 226

ggggccttgc cttccgcact cgggcgcagc cgggtggatc tcgagcaggt gcggagcccc 60
gggcggcggg cgcgggtgcg agggatccct gacgcctctg tccctgtttc tttgtcgctc 120
ccagcctgtc tgtcgtcgtt ttggcgcccc cgcctccccg cggtgcgggg ttgcacaccg 180
atcctgggct tcgctcgatt tgccgccgag gcgcctccca gacctagagg ggcgctggcc 240
tggagcagcg ggtcgtctgt gtcctctctc ctctgcgccg cgcccgggga tccgaagggt 300
gcggggctct gaggaggtga cgcgcggggc ctcccgcacc ctggccttgc ccgcattctc 360
cctctctccc aggtgtgagc agcctatcag tcaccatgtc cgcagcctgg atcccggctc 420
tcggcctcgg tgtgtgtctg ctgctgctgc cggggcccgc gggcagcgag ggagccgctc 480
ccattgctat cacatgtttt accagaggct tggacatcag gaaagagaaa gcagatgtcc 540
tctgcccagg gggctgccct cttgaggaat tctctgtgta tgggaacata gtatatgctt 600
ctgtatcgag catatgtggg gctgctgtcc acaggggagt aatcagcaac tcagggggac 660
ctgtacgagt ctatagccta cctggtcgag aaaactattc ctcagtagat gccaatggca 720
tccagtctca aatgctttct agatggtctg cttctttcac agtaactaaa ggcaaaagta 780
gtacacagga ggccacagga caagcagtgt ccacagcaca tccaccaaca ggtaaacgac 840
taaagaaaac acccgagaag aaaactggca ataaagattg taaagcagac attgcatttc 900
tgattgatgg aagctttaat attgggcagc gccgatttaa tttacagaag aattttgttg 960
gaaaagtggc tctaatgttg ggaattggaa cagaaggacc acatgtgggc cttgttcaag 1020
ccagtgaaca tcccaaaata gaattttact tgaaaaactt tacatcagcc aaagatgttt 1080
tgtttgccat aaaggaagta ggtttcagag ggggtaattc caatacagga aaagccttga 1140
agcatactgc tcagaaattc ttcacggtag atgctggagt aagaaaaggg atccccaaag 1200
tggtggtggt atttattgat ggttggcctt ctgatgacat cgaggaagca ggcattgtgg 1260
ccagagagtt tggtgtcaat gtatttatag tttctgtggc caagcctatc cctgaagaac 1320
tggggatggt tcaggatgtc acatttgttg acaaggctgt ctgtcggaat aatggcttct 1380
tctcttacca catgcccaac tggtttggca ccacaaaata cgtaaagcct ctggtacaga 1440
agctgtgcac tcatgaacaa atgatgtgca gcaagacctg ttataactca gtgaacattg 1500
cctttctaat tgatggctcc agcagtgttg gagatagcaa tttccgcctc atgcttgaat 1560
ttgtttccaa catagccaag acttttgaaa tctcggacat tggtgccaag atagctgctg 1620
tacagtttac ttatgatcag cgcacggagt tcagtttcac tgactatagc accaaagaga 1680
atgtcctagc tgtcatcaga aacatccgct atatgagtgg tggaacagct actggtgatg 1740
ccatttcctt cactgttaga aatgtgtttg gccctataag ggagagcccc aacaagaact 1800
tcctagtaat tgtcacagat gggcagtcct atgatgatgt ccaaggccct gcagctgctg 1860
cacatgatgc aggaatcact atcttctctg ttggtgtggc ttgggcacct ctggatgacc 1920
tgaaagatat ggcttctaaa ccgaaggagt ctcacgcttt cttcacaaga gagttcacag 1980
gattagaacc aattgtttct gatgtcatca gaggcatttg tagagatttc ttagaatccc 2040
agcaataatg gtaacatttt gacaactgaa agaaaaagta caaggggatc cagtgtgtaa 2100
attgtattct cataatactg aaatgcttta gcatactaga atcagataca aaactattaa 2160
gtatgtcaac agccatttag gcaaataagc actcctttaa agccgctgcc ttctggttac 2220
aatttacagt gtactttgtt aaaaacactg ctgaggcttc ataatcatgg ctcttagaaa 2280
ctcaggaaag aggagataat gtggattaaa accttaagag ttctaaccat gcctactaaa 2340
tgtacagata tgcaaattcc atagctcaat aaaagaatct gatacttaga ccaaaaaaaa 2400
aaa 2403

<210> 227
<211> 550
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 227

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

```
Ile Val Tyr Ala Ser Val Ser Ser Ile Cys Gly Ala Ala Val His Arg
 65                  70                  75                  80
Gly Val Ile Ser Asn Ser Gly Gly Pro Val Arg Val Tyr Ser Leu Pro
                 85                  90                  95
Gly Arg Glu Asn Tyr Ser Ser Val Asp Ala Asn Gly Ile Gln Ser Gln
            100                 105                 110
Met Leu Ser Arg Trp Ser Ala Ser Phe Thr Val Thr Lys Gly Lys Ser
        115                 120                 125
Ser Thr Gln Glu Ala Thr Gly Gln Ala Val Ser Thr Ala His Pro Pro
    130                 135                 140
Thr Gly Lys Arg Leu Lys Lys Thr Pro Glu Lys Lys Thr Gly Asn Lys
145                 150                 155                 160
Asp Cys Lys Ala Asp Ile Ala Phe Leu Ile Asp Gly Ser Phe Asn Ile
                165                 170                 175
Gly Gln Arg Arg Phe Asn Leu Gln Lys Asn Phe Val Gly Lys Val Ala
            180                 185                 190
Leu Met Leu Gly Ile Gly Thr Glu Gly Pro His Val Gly Leu Val Gln
        195                 200                 205
Ala Ser Glu His Pro Lys Ile Glu Phe Tyr Leu Lys Asn Phe Thr Ser
    210                 215                 220
Ala Lys Asp Val Leu Phe Ala Ile Lys Glu Val Gly Phe Arg Gly Gly
225                 230                 235                 240
Asn Ser Asn Thr Gly Lys Ala Leu Lys His Thr Ala Gln Lys Phe Phe
                245                 250                 255
Thr Val Asp Ala Gly Val Arg Lys Gly Ile Pro Lys Val Val Val Val
            260                 265                 270
Phe Ile Asp Gly Trp Pro Ser Asp Asp Ile Glu Glu Ala Gly Ile Val
        275                 280                 285
Ala Arg Glu Phe Gly Val Asn Val Phe Ile Val Ser Val Ala Lys Pro
    290                 295                 300
Ile Pro Glu Glu Leu Gly Met Val Gln Asp Val Thr Phe Val Asp Lys
305                 310                 315                 320
Ala Val Cys Arg Asn Asn Gly Phe Phe Ser Tyr His Met Pro Asn Trp
                325                 330                 335
Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Val Lys Pro Leu Val Gln Lys Leu Cys Thr
            340                 345                 350
His Glu Gln Met Met Cys Ser Lys Thr Cys Tyr Asn Ser Val Asn Ile
        355                 360                 365
Ala Phe Leu Ile Asp Gly Ser Ser Ser Val Gly Asp Ser Asn Phe Arg
    370                 375                 380
Leu Met Leu Glu Phe Val Ser Asn Ile Ala Lys Thr Phe Glu Ile Ser
385                 390                 395                 400
Asp Ile Gly Ala Lys Ile Ala Ala Val Gln Phe Thr Tyr Asp Gln Arg
                405                 410                 415
Thr Glu Phe Ser Phe Thr Asp Tyr Ser Thr Lys Glu Asn Val Leu Ala
            420                 425                 430
Val Ile Arg Asn Ile Arg Tyr Met Ser Gly Gly Thr Ala Thr Gly Asp
        435                 440                 445
Ala Ile Ser Phe Thr Val Arg Asn Val Phe Gly Pro Ile Arg Glu Ser
    450                 455                 460
Pro Asn Lys Asn Phe Leu Val Ile Val Thr Asp Gly Gln Ser Tyr Asp
465                 470                 475                 480
Asp Val Gln Gly Pro Ala Ala Ala Ala His Asp Ala Gly Ile Thr Ile
                485                 490                 495
Phe Ser Val Gly Val Ala Trp Ala Pro Leu Asp Asp Leu Lys Asp Met
            500                 505                 510
Ala Ser Lys Pro Lys Glu Ser His Ala Phe Phe Thr Arg Glu Phe Thr
        515                 520                 525
```

Gly Leu Glu Pro Ile Val Ser Asp Val Ile Arg Gly Ile Cys Arg Asp
530 535 540
Phe Leu Glu Ser Gln Gln
545 550
<210> 228
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 228
tggtctcgca caccgatc 18
<210> 229
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 229
ctgctgtcca caggggag 18
<210> 230
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 230
ccttgaagca tactgctc 18
<210> 231
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 231
gagatagcaa tttccgcc 18
<210> 232
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 232
ttcctcaaga gggcagcc 18
<210> 233
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 233
cttggcacca atgtccgaga tttc 24
<210> 234
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 234
gctctgagga aggtgacgcg cggggcctcc gaacccttgg ccttg 45
<210> 235
<211> 2586
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 235
cgccgcgctc ccgcacccgc ggcccgccca ccgcgccgct cccgcatctg cacccgcagc 60
ccggcggcct cccggcggga gcgagcagat ccagtccggc ccgcagcgca actcggtcca 120
gtcggggcgg cggctgcggg cgcagagcgg agatgcagcg gcttggggcc accctgctgt 180
gcctgctgct ggcggcggcg gtccccacgg cccccgcgcc cgctccgacg gcgacctcgg 240
ctccagtcaa gcccggcccg gctctcagct acccgcagga ggaggccacc ctcaatgaga 300
tgttccgcga ggttgaggaa ctgatggagg acacgcagca caaattgcgc agcgcggtgg 360
aagagatgga ggcagaagaa gctgctgcta aagcatcatc agaagtgaac ctggcaaact 420
tacctcccag ctatcacaat gagaccaaca cagacacgaa ggttggaaat aataccatcc 480
atgtgcaccg agaaattcac aagataacca acaaccagac tggacaaatg gtcttttcag 540
agacagttat cacatctgtg ggagacgaag aaggcagaag gagccacgag tgcatcatcg 600
acgaggactg tgggcccagc atgtactgcc agtttgccag cttccagtac acctgccagc 660
catgccgggg ccagaggatg ctctgcaccc gggacagtga gtgctgtgga gaccagctgt 720
gtgtctgggg tcactgcacc aaaatggcca ccaggggcag caatgggacc atctgtgaca 780
accagaggga ctgccagccg gggctgtgct gtgccttcca gagaggcctg ctgttccctg 840
tgtgcacacc cctgcccgtg gagggcgagc tttgccatga ccccgccagc cggcttctgg 900
acctcatcac ctgggagcta gagcctgatg gagccttgga ccgatgccct tgtgccagtg 960
gcctcctctg ccagccccac agccacagcc tggtgtatgt gtgcaagccg accttcgtgg 1020
ggagccgtga ccaagatggg gagatcctgc tgcccagaga ggtccccgat gagtatgaag 1080
ttggcagctt catggaggag gtgcgccagg agctggagga cctggagagg agcctgactg 1140
aagagatggc gctgggggag cctgcggctg ccgccgctgc actgctggga ggggaagaga 1200
tttagatctg gaccaggctg tgggtagatg tgcaatagaa atagctaatt tatttcccca 1260
ggtgtgtgct ttaggcgtgg gctgaccagg cttcttccta catcttcttc ccagtaagtt 1320
tcccctctgg cttgacagca tgaggtgttg tgcatttgtt cagctccccc aggctgttct 1380
ccaggcttca cagtctggtg cttgggagag tcaggcaggg ttaaactgca ggagcagttt 1440
gccacccctg tccagattat tggctgcttt gcctctacca gttggcagac agccgtttgt 1500
tctacatggc tttgataatt gtttgagggg aggagatgga aacaatgtgg agtctccctc 1560
tgattggttt tggggaaatg tggagaagag tgccctgctt tgcaaacatc aacctggcaa 1620
aaatgcaaca aatgaatttt ccacgcagtt ctttccatgg gcataggtaa gctgtgcctt 1680
cagctgttgc agatgaaatg ttctgttcac cctgcattac atgtgtttat tcatccagca 1740
gtgttgctca gctcctacct ctgtgccagg gcagcatttt catatccaag atcaattccc 1800
tctctcagca cagcctgggg agggggtcat tgttctcctc gtccatcagg gatctcagag 1860
gctcagagac tgcaagctgc ttgcccaagt cacacagcta gtgaagacca gagcagtttc 1920
atctggttgt gactctaagc tcagtgctct ctccactacc ccacaccagc cttggtgcca 1980
ccaaaagtgc tccccaaaag gaaggagaat gggatttttc ttgaggcatg cacatctgga 2040
attaaggtca aactaattct cacatccctc taaaagtaaa ctactgttag gaacagcagt 2100
gttctcacag tgtggggcag ccgtccttct aatgaagaca atgatattga cactgtccct 2160
ctttggcagt tgcattagta actttgaaag gtatatgact gagcgtagca tacaggttaa 2220
cctgcagaaa cagtacttag gtaattgtag ggcgaggatt ataaatgaaa tttgcaaaat 2280
cacttagcag caactgaaga caattatcaa ccacgtggag aaaatcaaac cgagcagggc 2340
tgtgtgaaac atggttgtaa tatgcgactg cgaacactga actctacgcc actccacaaa 2400
tgatgttttc aggtgtcatg gactgttgcc accatgtatt catccagagt tcttaaagtt 2460
taaagttgca catgattgta taagcatgct ttctttgagt tttaaattat gtataaacat 2520
aagttgcatt tagaaatcaa gcataaatca cttcaactgc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580
aaaaaa 2586
<210> 236
<211> 350
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 236
Met Gln Arg Leu Gly Ala Thr Leu Leu Cys Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

```
Val Pro Thr Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Ala Thr Ser Ala Pro Val
             20                  25                  30
Lys Pro Gly Pro Ala Leu Ser Tyr Pro Gln Glu Glu Ala Thr Leu Asn
         35                  40                  45
Glu Met Phe Arg Glu Val Glu Glu Leu Met Glu Asp Thr Gln His Lys
     50                  55                  60
Leu Arg Ser Ala Val Glu Glu Met Glu Ala Glu Glu Ala Ala Ala Lys
 65                  70                  75                  80
Ala Ser Ser Glu Val Asn Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Tyr His Asn
                 85                  90                  95
Glu Thr Asn Thr Asp Thr Lys Val Gly Asn Asn Thr Ile His Val His
            100                 105                 110
Arg Glu Ile His Lys Ile Thr Asn Asn Gln Thr Gly Gln Met Val Phe
        115                 120                 125
Ser Glu Thr Val Ile Thr Ser Val Gly Asp Glu Glu Gly Arg Arg Ser
    130                 135                 140
His Glu Cys Ile Ile Asp Glu Asp Cys Gly Pro Ser Met Tyr Cys Gln
145                 150                 155                 160
Phe Ala Ser Phe Gln Tyr Thr Cys Gln Pro Cys Arg Gly Gln Arg Met
                165                 170                 175
Leu Cys Thr Arg Asp Ser Glu Cys Cys Gly Asp Gln Leu Cys Val Trp
            180                 185                 190
Gly His Cys Thr Lys Met Ala Thr Arg Gly Ser Asn Gly Thr Ile Cys
        195                 200                 205
Asp Asn Gln Arg Asp Cys Gln Pro Gly Leu Cys Cys Ala Phe Gln Arg
    210                 215                 220
Gly Leu Leu Phe Pro Val Cys Thr Pro Leu Pro Val Glu Gly Glu Leu
225                 230                 235                 240
Cys His Asp Pro Ala Ser Arg Leu Leu Asp Leu Ile Thr Trp Glu Leu
                245                 250                 255
Glu Pro Asp Gly Ala Leu Asp Arg Cys Pro Cys Ala Ser Gly Leu Leu
            260                 265                 270
Cys Gln Pro His Ser His Ser Leu Val Tyr Val Cys Lys Pro Thr Phe
        275                 280                 285
Val Gly Ser Arg Asp Gln Asp Gly Glu Ile Leu Leu Pro Arg Glu Val
    290                 295                 300
Pro Asp Glu Tyr Glu Val Gly Ser Phe Met Glu Glu Val Arg Gln Glu
305                 310                 315                 320
Leu Glu Asp Leu Glu Arg Ser Leu Thr Glu Glu Met Ala Leu Gly Glu
                325                 330                 335
Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Leu Leu Gly Gly Glu Glu Ile
            340                 345                 350
<210>    237
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    237
gcagagcgga gatgcagcgg cttg                                          24
<210>    238
<211>    18
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    238
cccagcatgt actgccag                                                 18
```

<210> 239
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 239
ttggcagctt catggagg 18
<210> 240
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 240
cctgggcaaa aatgcaac 18
<210> 241
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 241
ctccagctcc tggcgcacct cctc 24
<210> 242
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 242
ggctctcagc taccgcgcag gagcgaggcc accctcaatg agatg 45
<210> 243
<211> 3679
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 243
aaggaggctg ggaggaaaga ggtaagaaag gttagagaac ctacctcaca tctctctggg 60
ctcagaagga ctctgaagat aacaataatt tcagcccatc cactctcctt ccctcccaaa 120
cacacatgtg catgtacaca cacacataca cacacataca ccttcctctc cttcactgaa 180
gactcacagt cactcactct gtgagcaggt catagaaaag gacactaaag ccttaaggac 240
aggcctggcc attacctctg cagctccttt ggcttgttga gtcaaaaaac atgggagggg 300
ccaggcacgg tgactcacac ctgtaatccc agcattttgg gagaccgagg tgagcagatc 360
acttgaggtc aggagttcga gaccagcctg gccaacatgg agaaaccccc atctctacta 420
aaaatacaaa aattagccag gagtggtggc aggtgcctgt aatcccagct actcaggtgg 480
ctgagccagg agaatcgctt gaatccagga ggcggaggat gcagtcagct gagtgcaccg 540
ctgcactcca gcctgggtga cagaatgaga ctctgtctca aacaaacaaa cacgggagga 600
ggggtagata ctgcttctct gcaacctcct taactctgca tcctcttctt ccagggctgc 660
ccctgatggg gcctggcaat gactgagcag gcccagcccc agaggacaag gaagagaagg 720
catattgagg agggcaagaa gtgacgcccg gtgtagaatg actgccctgg gagggtggtt 780
ccttgggccc tggcagggtt gctgaccctt accctgcaaa acacaaagag caggactcca 840
gactctcctt gtgaatggtc ccctgccctg cagctccacc atgaggcttc tcgtggcccc 900
actcttgcta gcttgggtgg ctggtgccac tgccactgtg cccgtggtac cctggcatgt 960
tccctgcccc cctcagtgtg cctgccagat ccggccctgg tatacgcccc gctcgtccta 1020
ccgcgaggct accactgtgg actgcaatga cctattcctg acggcagtcc ccccggcact 1080
ccccgcaggc acacagaccc tgctcctgca gagcaacagc attgtccgtg tggaccagag 1140
tgagctgggc tacctggcca atctcacaga gctggacctg tcccagaaca gcttttcgga 1200
tgcccgagac tgtgatttcc atgccctgcc ccagctgctg agcctgcacc tagaggagaa 1260

ccagctgacc cggctggagg accacagctt tgcagggctg gccagcctac aggaactcta 1320
tctcaaccac aaccagctct accgcatcgc ccccagggcc ttttctggcc tcagcaactt 1380
gctgcggctg cacctcaact ccaacctcct gagggccatt gacagccgct ggtttgaaat 1440
gctgcccaac ttggagatac tcatgattgg cggcaacaag gtagatgcca tcctggacat 1500
gaacttccgg cccctggcca acctgcgtag cctggtgcta gcaggcatga acctgcggga 1560
gatctccgac tatgccctgg aggggctgca aagcctggag agcctctcct tctatgacaa 1620
ccagctggcc cgggtgccca ggcgggcact ggaacaggtg cccgggctca agttcctaga 1680
cctcaacaag aacccgctcc agcgggtagg gccgggggac tttgccaaca tgctgcacct 1740
taaggagctg ggactgaaca acatggagga gctggtctcc atcgacaagt ttgccctggt 1800
gaacctcccc gagctgacca agctggacat caccaataac ccacggctgt ccttcatcca 1860
cccccgcgcc ttccaccacc tgccccagat ggagaccctc atgctcaaca acaacgctct 1920
cagtgccttg caccagcaga cggtggagtc cctgcccaac ctgcaggagg taggtctcca 1980
cggcaacccc atccgctgtg actgtgtcat ccgctgggcc aatgccacgg gcacccgtgt 2040
ccgcttcatc gagccgcaat ccaccctgtg tgcggagcct ccggacctcc agcgcctccc 2100
ggtccgtgag gtgcccttcc gggagatgac ggaccactgt ttgcccctca tctccccacg 2160
aagcttcccc ccaagcctcc aggtagccag tggagagagc atggtgctgc attgccgggc 2220
actggccgaa cccgaacccg agatctactg ggtcactcca gctgggcttc gactgacacc 2280
tgcccatgca ggcaggaggt accgggtgta ccccgagggg accctggagc tgcggagggt 2340
gacagcagaa gaggcagggc tatacacctg tgtggcccag aacctggtgg gggctgacac 2400
taagacggtt agtgtggttg tgggccgtgc tctcctccag ccaggcaggg acgaaggaca 2460
ggggctggag ctccgggtgc aggagaccca cccctatcac atcctgctat cttgggtcac 2520
cccacccaac acagtgtcca ccaacctcac ctggtccagt gcctcctccc tccggggcca 2580
gggggccaca gctctggccc gcctgcctcg gggaacccac agctacaaca ttacccgcct 2640
ccttcaggcc acggagtact gggcctgcct gcaagtggcc tttgctgatg cccacaccca 2700
gttggcttgt gtatgggcca ggaccaaaga ggccacttct tgccacagag ccttagggga 2760
tcgtcctggg ctcattgcca tcctggctct cgctgtcctt ctcctggcag ctgggctagc 2820
ggcccacctt ggcacaggcc aacccaggaa gggtgtgggt gggaggcggc ctctccctcc 2880
agcctgggct ttctggggct ggagtgcccc ttctgtccgg gttgtgtctg ctcccctcgt 2940
cctgccctgg aatccaggga ggaagctgcc cagatcctca gaaggggaga cactgttgcc 3000
accattgtct caaaattctt gaagctcagc ctgttctcag cagtagagaa atcactagga 3060
ctacttttta ccaaaagaga agcagtctgg gccagatgcc ctgccaggaa agggacatgg 3120
acccacgtgc ttgaggcctg gcagctgggc caagacagat ggggctttgt ggccctgggg 3180
gtgcttctgc agccttgaaa aagttgccct tacctcctag ggtcacctct gctgccattc 3240
tgaggaacat ctccaaggaa caggagggac tttggctaga gcctcctgcc tccccatctt 3300
ctctctgccc agaggctcct gggcctggct tggctgtccc ctacctgtgt ccccgggctg 3360
cacccttcc tcttctcttt ctctgtacag tctcagttgc ttgctcttgt gcctcctggg 3420
caagggctga aggaggccac tccatctcac ctcgggggc tgccctcaat gtgggagtga 3480
ccccagccag atctgaagga catttgggag agggatgccc aggaacgcct catctcagca 3540
gcctgggctc ggcattccga agctgacttt ctataggcaa ttttgtacct ttgtggagaa 3600
atgtgtcacc tcccccaacc cgattcactc ttttctcctg ttttgtaaaa aataaaaata 3660
aataataaca ataaaaaaa 3679

<210> 244
<211> 713
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244

Met Arg Leu Leu Val Ala Pro Leu Leu Leu Ala Trp Val Ala Gly Ala
1 5 10 15
Thr Ala Thr Val Pro Val Val Pro Trp His Val Pro Cys Pro Pro Gln
20 25 30
Cys Ala Cys Gln Ile Arg Pro Trp Tyr Thr Pro Arg Ser Ser Tyr Arg
35 40 45
Glu Ala Thr Thr Val Asp Cys Asn Asp Leu Phe Leu Thr Ala Val Pro
50 55 60
Pro Ala Leu Pro Ala Gly Thr Gln Thr Leu Leu Leu Gln Ser Asn Ser
65 70 75 80
Ile Val Arg Val Asp Gln Ser Glu Leu Gly Tyr Leu Ala Asn Leu Thr
85 90 95

```
Glu Leu Asp Leu Ser Gln Asn Ser Phe Ser Asp Ala Arg Asp Cys Asp
            100                 105                 110
Phe His Ala Leu Pro Gln Leu Leu Ser Leu His Leu Glu Glu Asn Gln
        115                 120                 125
Leu Thr Arg Leu Glu Asp His Ser Phe Ala Gly Leu Ala Ser Leu Gln
    130                 135                 140
Glu Leu Tyr Leu Asn His Asn Gln Leu Tyr Arg Ile Ala Pro Arg Ala
145                 150                 155                 160
Phe Ser Gly Leu Ser Asn Leu Leu Arg Leu His Leu Asn Ser Asn Leu
                165                 170                 175
Leu Arg Ala Ile Asp Ser Arg Trp Phe Glu Met Leu Pro Asn Leu Glu
            180                 185                 190
Ile Leu Met Ile Gly Gly Asn Lys Val Asp Ala Ile Leu Asp Met Asn
        195                 200                 205
Phe Arg Pro Leu Ala Asn Leu Arg Ser Leu Val Leu Ala Gly Met Asn
    210                 215                 220
Leu Arg Glu Ile Ser Asp Tyr Ala Leu Glu Gly Leu Gln Ser Leu Glu
225                 230                 235                 240
Ser Leu Ser Phe Tyr Asp Asn Gln Leu Ala Arg Val Pro Arg Arg Ala
                245                 250                 255
Leu Glu Gln Val Pro Gly Leu Lys Phe Leu Asp Leu Asn Lys Asn Pro
            260                 265                 270
Leu Gln Arg Val Gly Pro Gly Asp Phe Ala Asn Met Leu His Leu Lys
        275                 280                 285
Glu Leu Gly Leu Asn Asn Met Glu Glu Leu Val Ser Ile Asp Lys Phe
    290                 295                 300
Ala Leu Val Asn Leu Pro Glu Leu Thr Lys Leu Asp Ile Thr Asn Asn
305                 310                 315                 320
Pro Arg Leu Ser Phe Ile His Pro Arg Ala Phe His His Leu Pro Gln
                325                 330                 335
Met Glu Thr Leu Met Leu Asn Asn Asn Ala Leu Ser Ala Leu His Gln
            340                 345                 350
Gln Thr Val Glu Ser Leu Pro Asn Leu Gln Glu Val Gly Leu His Gly
        355                 360                 365
Asn Pro Ile Arg Cys Asp Cys Val Ile Arg Trp Ala Asn Ala Thr Gly
    370                 375                 380
Thr Arg Val Arg Phe Ile Glu Pro Gln Ser Thr Leu Cys Ala Glu Pro
385                 390                 395                 400
Pro Asp Leu Gln Arg Leu Pro Val Arg Glu Val Pro Phe Arg Glu Met
                405                 410                 415
Thr Asp His Cys Leu Pro Leu Ile Ser Pro Arg Ser Phe Pro Pro Ser
            420                 425                 430
Leu Gln Val Ala Ser Gly Glu Ser Met Val Leu His Cys Arg Ala Leu
        435                 440                 445
Ala Glu Pro Glu Pro Glu Ile Tyr Trp Val Thr Pro Ala Gly Leu Arg
    450                 455                 460
Leu Thr Pro Ala His Ala Gly Arg Arg Tyr Arg Val Tyr Pro Glu Gly
465                 470                 475                 480
Thr Leu Glu Leu Arg Arg Val Thr Ala Glu Glu Ala Gly Leu Tyr Thr
                485                 490                 495
Cys Val Ala Gln Asn Leu Val Gly Ala Asp Thr Lys Thr Val Ser Val
            500                 505                 510
Val Val Gly Arg Ala Leu Leu Gln Pro Gly Arg Asp Glu Gly Gln Gly
        515                 520                 525
Leu Glu Leu Arg Val Gln Glu Thr His Pro Tyr His Ile Leu Leu Ser
    530                 535                 540
Trp Val Thr Pro Pro Asn Thr Val Ser Thr Asn Leu Thr Trp Ser Ser
545                 550                 555                 560
```

Ala Ser Ser Leu Arg Gly Gln Gly Ala Thr Ala Leu Ala Arg Leu Pro
565 570 575
Arg Gly Thr His Ser Tyr Asn Ile Thr Arg Leu Leu Gln Ala Thr Glu
580 585 590
Tyr Trp Ala Cys Leu Gln Val Ala Phe Ala Asp Ala His Thr Gln Leu
595 600 605
Ala Cys Val Trp Ala Arg Thr Lys Glu Ala Thr Ser Cys His Arg Ala
610 615 620
Leu Gly Asp Arg Pro Gly Leu Ile Ala Ile Leu Ala Leu Ala Val Leu
625 630 635 640
Leu Leu Ala Ala Gly Leu Ala Ala His Leu Gly Thr Gly Gln Pro Arg
645 650 655
Lys Gly Val Gly Gly Arg Arg Pro Leu Pro Pro Ala Trp Ala Phe Trp
660 665 670
Gly Trp Ser Ala Pro Ser Val Arg Val Val Ser Ala Pro Leu Val Leu
675 680 685
Pro Trp Asn Pro Gly Arg Lys Leu Pro Arg Ser Ser Glu Gly Glu Thr
690 695 700
Leu Leu Pro Pro Leu Ser Gln Asn Ser
705 710

<210> 245
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 245
aacaaggtaa gatgccatcc tg 22

<210> 246
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 246
aaacttgtcg atggagacca gctc 24

<210> 247
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 247
aggggctgca aagcctggag agcctctcct tctatgacaa ccagc 45

<210> 248
<211> 3401
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 248
gcaagccaag gcgctgtttg agaaggtgaa gaagttccgg acccatgtgg aggaggggga 60
cattgtgtac cgcctctaca tgcggcagac catcatcaag gtgatcaagt tcatcctcat 120
catctgctac accgtctact acgtgcacaa catcaagttc gacgtggact gcaccgtgga 180
cattgagagc ctgacgggct accgcaccta ccgctgtgcc cacccctgg ccacactctt 240
caagatcctg gcgtccttct acatcagcct agtcatcttc tacggcctca tctgcatgta 300
cacactgtgg tggatgctac ggcgctccct caagaagtac tcgtttgagt cgatccgtga 360
ggagagcagc tacagcgaca tccccgacgt caagaacgac ttcgccttca tgctgcacct 420
cattgaccaa tacgacccgc tctactccaa gcgcttcgcc gtcttcctgt cggaggtgag 480
tgagaacaag ctgcggcagc tgaacctcaa caacgagtgg acgctggaca agctccggca 540

gcggctcacc aagaacgcgc aggacaagct ggagctgcac ctgttcatgc tcagtggcat 600
ccctgacact gtgtttgacc tggtggagct ggaggtcctc aagctggagc tgatccccga 660
cgtgaccatc ccgcccagca ttgcccagct cacgggcctc aaggagctgt ggctctacca 720
cacagcggcc aagattgaag cgcctgcgct ggccttcctg cgcgagaacc tgcgggcgct 780
gcacatcaag ttcaccgaca tcaaggagat cccgctgtgg atctatagcc tgaagacact 840
ggaggagctg cacctgacgg gcaacctgag cgcggagaac aaccgctaca tcgtcatcga 900
cgggctgcgg gagctcaaac gcctcaaggt gctgcggctc aagagcaacc taagcaagct 960
gccacaggtg gtcacagatg tgggcgtgca cctgcagaag ctgtccatca acaatgaggg 1020
caccaagctc atcgtcctca acagcctcaa gaagatggcg aacctgactg agctggagct 1080
gatccgctgc gacctggagc gcatccccca ctccatcttc agcctccaca acctgcagga 1140
gattgacctc aaggacaaca acctcaagac catcgaggag atcatcagct tccagcacct 1200
gcaccgcctc acctgcctta agctgtggta caaccacatc gcctacatcc ccatccagat 1260
cggcaacctc accaacctgg agcgcctcta cctgaaccgc aacaagatcg agaagatccc 1320
cacccagctc ttctactgcc gcaagctgcg ctacctggac ctcagccaca acaacctgac 1380
cttcctccct gccgacatcg gcctcctgca gaacctccag aacctagcca tcacggccaa 1440
ccggatcgag acgctccctc cggagctctt ccagtgccgg aagctgcggg ccctgcacct 1500
gggcaacaac gtgctgcagt cactgccctc cagggtgggc gagctgacca acctgacgca 1560
gatcgagctg cggggcaacc ggctggagtg cctgcctgtg gagctgggcg agtgcccact 1620
gctcaagcgc agcggcttgg tggtggagga ggacctgttc aacacactgc cacccgaggt 1680
gaaggagcgg ctgtggaggg ctgacaagga gcaggcctga gcgaggccgg cccagcacag 1740
caagcagcag gaccgctgcc cagtcctcag gcccggaggg gcaggcctag cttctcccag 1800
aactcccgga cagccaggac agcctcgcgg ctgggcagga gcctggggcc gcttgtgagt 1860
caggccagag cgagaggaca gtatctgtgg ggctggcccc ttttctccct ctgagactca 1920
cgtcccccag ggcaagtgct tgtggaggag agcaagtctc aagagcgcag tatttggata 1980
atcagggtct cctccctgga ggccagctct gccccagggg ctgagctgcc accagaggtc 2040
ctgggaccct cactttagtt cttggtattt atttttctcc atctcccacc tccttcatcc 2100
agataactta tacattccca agaaagttca gcccagatgg aaggtgttca gggaaaggtg 2160
ggctgccttt tccccttgtc cttatttagc gatgccgccg ggcatttaac acccacctgg 2220
acttcagcag agtggtccgg ggcgaaccag ccatgggacg gtcacccagc agtgccgggc 2280
tgggctctgc ggtgcggtcc acgggagagc aggcctccag ctggaaaggc caggcctgga 2340
gcttgcctct tcagtttttg tggcagtttt agttttttgt ttttttttct tttaatcaaa 2400
aaacaatttt ttttaaaaaa aagctttgaa aatggatggt ttgggtatta aaaagaaaaa 2460
aaaaacttaa aaaaaaaaag acactaacgg ccagtgagtt ggagtctcag ggcagggtgg 2520
cagtttccct tgagcaaagc agccagacgt tgaactgtgt ttcctttccc tgggcgcagg 2580
gtgcagggtg tcttccggat ctggtgtgac cttggtccag gagttctatt tgttcctggg 2640
gagggaggtt tttttgtttg ttttttgggt ttttttggtg tcttgttttc tttctcctcc 2700
atgtgtcttg gcaggcactc atttctgtgg ctgtcggcca gagggaatgt tctggagctg 2760
ccaaggaggg aggagactcg ggttggctaa tccccggatg aacggtgctc cattcgcacc 2820
tcccctcctc gtgcctgccc tgcctctcca cgcacagtgt taaggagcca agaggagcca 2880
cttcgcccag actttgtttc cccacctcct gcggcatggg tgtgtccagt gccaccgctg 2940
gcctccgctg cttccatcag ccctgtcgcc acctggtcct tcatgaagag cagacactta 3000
gaggctggtc gggaatgggg aggtcgcccc tgggagggca ggcgttggtt ccaagccggt 3060
tcccgtccct ggcgcctgga gtgcacacag cccagtcggc acctggtggc tggaagccaa 3120
cctgctttag atcactcggg tccccacctt agaagggtcc ccgccttaga tcaatcacgt 3180
ggacactaag gcacgtttta gagtctcttg tcttaatgat tatgtccatc cgtctgtccg 3240
tccatttgtg ttttctgcgt cgtgtcattg gatataatcc tcagaaataa tgcacactag 3300
cctctgacaa ccatgaagca aaaatccgtt acatgtgggt ctgaacttgt agactcggtc 3360
acagtatcaa ataaaatcta taacagaaaa aaaaaaaaaa a 3401

<210> 249
<211> 546
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 249

Met Arg Gln Thr Ile Ile Lys Val Ile Lys Phe Ile Leu Ile Ile Cys
1 5 10 15
Tyr Thr Val Tyr Tyr Val His Asn Ile Lys Phe Asp Val Asp Cys Thr
20 25 30
Val Asp Ile Glu Ser Leu Thr Gly Tyr Arg Thr Tyr Arg Cys Ala His

```
         35                  40                  45
Pro Leu Ala Thr Leu Phe Lys Ile Leu Ala Ser Phe Tyr Ile Ser Leu
     50                  55                  60
Val Ile Phe Tyr Gly Leu Ile Cys Met Tyr Thr Leu Trp Trp Met Leu
 65                  70                  75                  80
Arg Arg Ser Leu Lys Lys Tyr Ser Phe Glu Ser Ile Arg Glu Glu Ser
                 85                  90                  95
Ser Tyr Ser Asp Ile Pro Asp Val Lys Asn Asp Phe Ala Phe Met Leu
            100                 105                 110
His Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Pro Leu Tyr Ser Lys Arg Phe Ala Val
        115                 120                 125
Phe Leu Ser Glu Val Ser Glu Asn Lys Leu Arg Gln Leu Asn Leu Asn
    130                 135                 140
Asn Glu Trp Thr Leu Asp Lys Leu Arg Gln Arg Leu Thr Lys Asn Ala
145                 150                 155                 160
Gln Asp Lys Leu Glu Leu His Leu Phe Met Leu Ser Gly Ile Pro Asp
                165                 170                 175
Thr Val Phe Asp Leu Val Glu Leu Glu Val Leu Lys Leu Glu Leu Ile
            180                 185                 190
Pro Asp Val Thr Ile Pro Pro Ser Ile Ala Gln Leu Thr Gly Leu Lys
        195                 200                 205
Glu Leu Trp Leu Tyr His Thr Ala Ala Lys Ile Glu Ala Pro Ala Leu
    210                 215                 220
Ala Phe Leu Arg Glu Asn Leu Arg Ala Leu His Ile Lys Phe Thr Asp
225                 230                 235                 240
Ile Lys Glu Ile Pro Leu Trp Ile Tyr Ser Leu Lys Thr Leu Glu Glu
                245                 250                 255
Leu His Leu Thr Gly Asn Leu Ser Ala Glu Asn Asn Arg Tyr Ile Val
            260                 265                 270
Ile Asp Gly Leu Arg Glu Leu Lys Arg Leu Lys Val Leu Arg Leu Lys
        275                 280                 285
Ser Asn Leu Ser Lys Leu Pro Gln Val Val Thr Asp Val Gly Val His
    290                 295                 300
Leu Gln Lys Leu Ser Ile Asn Asn Glu Gly Thr Lys Leu Ile Val Leu
305                 310                 315                 320
Asn Ser Leu Lys Lys Met Ala Asn Leu Thr Glu Leu Glu Leu Ile Arg
                325                 330                 335
Cys Asp Leu Glu Arg Ile Pro His Ser Ile Phe Ser Leu His Asn Leu
            340                 345                 350
Gln Glu Ile Asp Leu Lys Asp Asn Asn Leu Lys Thr Ile Glu Glu Ile
        355                 360                 365
Ile Ser Phe Gln His Leu His Arg Leu Thr Cys Leu Lys Leu Trp Tyr
    370                 375                 380
Asn His Ile Ala Tyr Ile Pro Ile Gln Ile Gly Asn Leu Thr Asn Leu
385                 390                 395                 400
Glu Arg Leu Tyr Leu Asn Arg Asn Lys Ile Glu Lys Ile Pro Thr Gln
                405                 410                 415
Leu Phe Tyr Cys Arg Lys Leu Arg Tyr Leu Asp Leu Ser His Asn Asn
            420                 425                 430
Leu Thr Phe Leu Pro Ala Asp Ile Gly Leu Leu Gln Asn Leu Gln Asn
        435                 440                 445
Leu Ala Ile Thr Ala Asn Arg Ile Glu Thr Leu Pro Pro Glu Leu Phe
    450                 455                 460
Gln Cys Arg Lys Leu Arg Ala Leu His Leu Gly Asn Asn Val Leu Gln
465                 470                 475                 480
Ser Leu Pro Ser Arg Val Gly Glu Leu Thr Asn Leu Thr Gln Ile Glu
                485                 490                 495
Leu Arg Gly Asn Arg Leu Glu Cys Leu Pro Val Glu Leu Gly Glu Cys
```

```
            500                 505                 510
Pro Leu Leu Lys Arg Ser Gly Leu Val Val Glu Glu Asp Leu Phe Asn
        515                 520                 525
Thr Leu Pro Pro Glu Val Lys Glu Arg Leu Trp Arg Ala Asp Lys Glu
    530                 535                 540
Gln Ala
545
<210>    250
<211>    20
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    250
caacaatgag ggcaccaagc                                                  20
<210>    251
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    251
gatggctagg ttctggaggt tctg                                             24
<210>    252
<211>    47
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    252
caacctgcag gagattgacc tcaaggacaa caacctcaag accatcg                    47
<210>    253
<211>    1650
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    253
gcctgttgct gatgctgccg tgcggtactt gtcatggagc tggcactgcg gcgctctccc       60
gtcccgcggt ggttgctgct gctgccgctg ctgctgggcc tgaacgcagg agctgtcatt      120
gactggccca cagaggaggg caaggaagta tgggattatg tgacggtccg caaggatgcc      180
tacatgttct ggtggctcta ttatgccacc aactcctgca agaacttctc agaactgccc      240
ctggtcatgt ggcttcaggg cggtccaggc ggttctagca ctggatttgg aaactttgag      300
gaaattgggc cccttgacag tgatctcaaa ccacggaaaa ccacctggct ccaggctgcc      360
agtctcctat ttgtggataa tcccgtgggc actgggttca gttatgtgaa tggtagtggt      420
gcctatgcca aggacctggc tatggtggct tcagacatga tggttctcct gaagaccttc      480
ttcagttgcc acaaagaatt ccagacagtt ccattctaca ttttctcaga gtcctatgga      540
ggaaaaatgg cagctggcat tggtctagag ctttataagg ccattcagcg agggaccatc      600
aagtgcaact ttgcgggggt tgccttgggt gattcctgga tctcccctgt tgattcggtg      660
ctctcctggg gaccttacct gtacagcatg tctcttctcg aagacaaagg tctggcagag      720
gtgtctaagg ttgcagagca agtactgaat gccgtaaata aggggctcta cagagaggcc      780
acagagctgt gggggaaagc agaaatgatc attgaacaga acacagatgg ggtgaacttc      840
tataacatct taactaaaag cactcccacg tctacaatgg agtcgagtct agaattcaca      900
cagagccacc tagtttgtct ttgtcagcgc cacgtgagac acctacaacg agatgcctta      960
agccagctca tgaatggccc catcagaaag aagctcaaaa ttattcctga ggatcaatcc     1020
tggggaggcc aggctaccaa cgtctttgtg aacatggagg aggacttcat gaagccagtc     1080
attagcattg tggacgagtt gctggaggca gggatcaacg tgacggtgta taatggacag     1140
ctggatctca tcgtagatac catgggtcag gaggcctggg tgcggaaact gaagtggcca     1200
gaactgccta aattcagtca gctgaagtgg aaggccctgt acagtgaccc taaatctttg     1260
gaaacatctg cttttgtcaa gtcctacaag aaccttgctt tctactggat tctgaaagct     1320
```

ggtcatatgg ttccttctga ccaaggggac atggctctga agatgatgag actggtgact 1380
cagcaagaat aggatggatg gggctggaga tgagctggtt tggccttggg gcacagagct 1440
gagctgaggc cgctgaagct gtaggaagcg ccattcttcc ctgtatctaa ctggggctgt 1500
gatcaagaag gttctgacca gcttctgcag aggataaaat cattgtctct ggaggcaatt 1560
tggaaattat ttctgcttct taaaaaaacc taagattttt taaaaaattg atttgttttg 1620
atcaaaataa aggatgataa tagatattaa 1650

<210> 254
<211> 452
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 254

Met Glu Leu Ala Leu Arg Arg Ser Pro Val Pro Arg Trp Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Pro Leu Leu Leu Gly Leu Asn Ala Gly Ala Val Ile Asp Trp Pro
20 25 30
Thr Glu Glu Gly Lys Glu Val Trp Asp Tyr Val Thr Val Arg Lys Asp
35 40 45
Ala Tyr Met Phe Trp Trp Leu Tyr Tyr Ala Thr Asn Ser Cys Lys Asn
50 55 60
Phe Ser Glu Leu Pro Leu Val Met Trp Leu Gln Gly Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80
Ser Ser Thr Gly Phe Gly Asn Phe Glu Glu Ile Gly Pro Leu Asp Ser
85 90 95
Asp Leu Lys Pro Arg Lys Thr Thr Trp Leu Gln Ala Ala Ser Leu Leu
100 105 110
Phe Val Asp Asn Pro Val Gly Thr Gly Phe Ser Tyr Val Asn Gly Ser
115 120 125
Gly Ala Tyr Ala Lys Asp Leu Ala Met Val Ala Ser Asp Met Met Val
130 135 140
Leu Leu Lys Thr Phe Phe Ser Cys His Lys Glu Phe Gln Thr Val Pro
145 150 155 160
Phe Tyr Ile Phe Ser Glu Ser Tyr Gly Gly Lys Met Ala Ala Gly Ile
165 170 175
Gly Leu Glu Leu Tyr Lys Ala Ile Gln Arg Gly Thr Ile Lys Cys Asn
180 185 190
Phe Ala Gly Val Ala Leu Gly Asp Ser Trp Ile Ser Pro Val Asp Ser
195 200 205
Val Leu Ser Trp Gly Pro Tyr Leu Tyr Ser Met Ser Leu Leu Glu Asp
210 215 220
Lys Gly Leu Ala Glu Val Ser Lys Val Ala Glu Gln Val Leu Asn Ala
225 230 235 240
Val Asn Lys Gly Leu Tyr Arg Glu Ala Thr Glu Leu Trp Gly Lys Ala
245 250 255
Glu Met Ile Ile Glu Gln Asn Thr Asp Gly Val Asn Phe Tyr Asn Ile
260 265 270
Leu Thr Lys Ser Thr Pro Thr Ser Thr Met Glu Ser Ser Leu Glu Phe
275 280 285
Thr Gln Ser His Leu Val Cys Leu Cys Gln Arg His Val Arg His Leu
290 295 300
Gln Arg Asp Ala Leu Ser Gln Leu Met Asn Gly Pro Ile Arg Lys Lys
305 310 315 320
Leu Lys Ile Ile Pro Glu Asp Gln Ser Trp Gly Gly Gln Ala Thr Asn
325 330 335
Val Phe Val Asn Met Glu Glu Asp Phe Met Lys Pro Val Ile Ser Ile
340 345 350
Val Asp Glu Leu Leu Glu Ala Gly Ile Asn Val Thr Val Tyr Asn Gly
355 360 365
Gln Leu Asp Leu Ile Val Asp Thr Met Gly Gln Glu Ala Trp Val Arg

```
    370                 375                 380
Lys Leu Lys Trp Pro Glu Leu Pro Lys Phe Ser Gln Leu Lys Trp Lys
385                 390                 395                 400
Ala Leu Tyr Ser Asp Pro Lys Ser Leu Glu Thr Ser Ala Phe Val Lys
                405                 410                 415
Ser Tyr Lys Asn Leu Ala Phe Tyr Trp Ile Leu Lys Ala Gly His Met
            420                 425                 430
Val Pro Ser Asp Gln Gly Asp Met Ala Leu Lys Met Met Arg Leu Val
        435                 440                 445
Thr Gln Gln Glu
    450
<210>    255
<211>    1100
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    255
ggccgcggga gaggaggcca tgggcgcgcg cggggcgctg ctgctggcgc tgctgctggc         60
tcgggctgga ctcaggaagc cggagtcgca ggaggcggcg ccgttatcag gaccatgcgg        120
ccgacgggtc atcacgtcgc gcatcgtggg tggagaggac gccgaactcg ggcgttggcc        180
gtggcagggg agcctgcgcc tgtgggattc ccacgtatgc ggagtgagcc tgctcagcca        240
ccgctgggca ctcacggcgg cgcactgctt tgaaacctat agtgacctta gtgatccctc        300
cgggtggatg gtccagtttg gccagctgac ttccatgcca tccttctgga gcctgcaggc        360
ctactacacc cgttacttcg tatcgaatat ctatctgagc cctcgctacc tggggaattc        420
accctatgac attgccttgg tgaagctgtc tgcacctgtc acctacacta aacacatcca        480
gcccatctgt ctccaggcct ccacatttga gtttgagaac cggacagact gctgggtgac        540
tggctggggg tacatcaaag aggatgaggc actgccatct ccccacaccc tccaggaagt        600
tcaggtcgcc atcataaaca actctatgtg caaccacctc ttcctcaagt acagtttccg        660
caaggacatc tttggagaca tggtttgtgc tggcaacgcc caaggcggga aggatgcctg        720
cttcggtgac tcaggtggac ccttggcctg taacaagaat ggactgtggt atcagattgg        780
agtcgtgagc tggggagtgg gctgtggtcg gcccaatcgg cccggtgtct acaccaatat        840
cagccaccac tttgagtgga tccagaagct gatggcccag agtggcatgt cccagccaga        900
cccctcctgg ccactactct ttttccctct tctctgggct ctcccactcc tggggccggt        960
ctgagcctac ctgagcccat gcagcctggg gccactgcca agtcaggccc tggttctctt       1020
ctgtcttgtt tggtaataaa cacattccag ttgatgcctt gcagggcatt cttcaaaaaa       1080
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                                   1100
<210>    256
<211>    314
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    256
Met Gly Ala Arg Gly Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Ala Arg Ala
  1               5                  10                  15
Gly Leu Arg Lys Pro Glu Ser Gln Glu Ala Ala Pro Leu Ser Gly Pro
             20                  25                  30
Cys Gly Arg Arg Val Ile Thr Ser Arg Ile Val Gly Gly Glu Asp Ala
         35                  40                  45
Glu Leu Gly Arg Trp Pro Trp Gln Gly Ser Leu Arg Leu Trp Asp Ser
     50                  55                  60
His Val Cys Gly Val Ser Leu Leu Ser His Arg Trp Ala Leu Thr Ala
 65                  70                  75                  80
Ala His Cys Phe Glu Thr Tyr Ser Asp Leu Ser Asp Pro Ser Gly Trp
                 85                  90                  95
Met Val Gln Phe Gly Gln Leu Thr Ser Met Pro Ser Phe Trp Ser Leu
            100                 105                 110
Gln Ala Tyr Tyr Thr Arg Tyr Phe Val Ser Asn Ile Tyr Leu Ser Pro
        115                 120                 125
Arg Tyr Leu Gly Asn Ser Pro Tyr Asp Ile Ala Leu Val Lys Leu Ser
    130                 135                 140
```

```
Ala Pro Val Thr Tyr Thr Lys His Ile Gln Pro Ile Cys Leu Gln Ala
145                 150                 155                 160
Ser Thr Phe Glu Phe Glu Asn Arg Thr Asp Cys Trp Val Thr Gly Trp
                165                 170                 175
Gly Tyr Ile Lys Glu Asp Glu Ala Leu Pro Ser Pro His Thr Leu Gln
            180                 185                 190
Glu Val Gln Val Ala Ile Ile Asn Asn Ser Met Cys Asn His Leu Phe
        195                 200                 205
Leu Lys Tyr Ser Phe Arg Lys Asp Ile Phe Gly Asp Met Val Cys Ala
    210                 215                 220
Gly Asn Ala Gln Gly Gly Lys Asp Ala Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Leu Ala Cys Asn Lys Asn Gly Leu Trp Tyr Gln Ile Gly Val Val
                245                 250                 255
Ser Trp Gly Val Gly Cys Gly Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr
            260                 265                 270
Asn Ile Ser His His Phe Glu Trp Ile Gln Lys Leu Met Ala Gln Ser
        275                 280                 285
Gly Met Ser Gln Pro Asp Pro Ser Trp Pro Leu Leu Phe Phe Pro Leu
    290                 295                 300
Leu Trp Ala Leu Pro Leu Leu Gly Pro Val
305                 310
<210>    257
<211>    2427
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    257
cccacgcgtc cgcggacgcg tgggaagggc agaatgggac tccaagcctg cctcctaggg         60
ctctttgccc tcatcctctc tggcaaatgc agttacagcc cggagcccga ccagcggagg        120
acgctgcccc caggctgggt gtccctgggc cgtgcggacc ctgaggaaga gctgagtctc        180
acctttgccc tgagacagca gaatgtggaa agactctcgg agctggtgca ggctgtgtcg        240
gatcccagct ctcctcaata cggaaaatac ctgaccctag agaatgtggc tgatctggtg        300
aggccatccc cactgaccct ccacacggtg caaaaatggc tcttggcagc cggagcccag        360
aagtgccatt ctgtgatcac acaggacttt ctgacttgct ggctgagcat ccgacaagca        420
gagctgctgc tccctggggc tgagtttcat cactatgtgg gaggacctac ggaaacccat        480
gttgtaaggt ccccacatcc ctaccagctt ccacaggcct tggcccccca tgtggacttt        540
gtggggggac tgcaccgttt tcccccaaca tcatccctga ggcaacgtcc tgagccgcag        600
gtgacaggga ctgtaggcct gcatctgggg gtaaccccct ctgtgatccg taagcgatac        660
aacttgacct cacaagacgt gggctctggc accagcaata acagccaagc ctgtgcccag        720
ttcctggagc agtatttcca tgactcagac ctggctcagt tcatgcgcct cttcggtggc        780
aactttgcac atcaggcatc agtagcccgt gtggttggac aacagggccg gggccgggcc        840
gggattgagg ccagtctaga tgtgcagtac ctgatgagtg ctggtgccaa catctccacc        900
tgggtctaca gtagccctgg ccggcatgag ggacaggagc ccttcctgca gtggctcatg        960
ctgctcagta atgagtcagc cctgccacat gtgcatactg tgagctatgg agatgatgag       1020
gactccctca gcagcgccta catccagcgg gtcaacactg agctcatgaa ggctgccgct       1080
cggggtctca ccctgctctt cgcctcaggt gacagtgggg ccgggtgttg gtctgtctct       1140
ggaagacacc agttccgccc taccttccct gcctccagcc cctatgtcac cacagtggga       1200
ggcacatcct tccaggaacc tttcctcatc acaaatgaaa ttgttgacta tatcagtggt       1260
ggtggcttca gcaatgtgtt cccacggcct tcataccagg aggaagctgt aacgaagttc       1320
ctgagctcta gcccccacct gccaccatcc agttacttca atgccagtgg ccgtgcctac       1380
ccagatgtgg ctgcactttc tgatggctac tgggtggtca gcaacagagt gcccattcca       1440
tgggtgtccg gaacctcggc ctctactcca gtgtttgggg ggatcctatc cttgatcaat       1500
gagcacagga tccttagtgg ccgccccccc cttggctttc tcaacccaag gctctaccag       1560
cagcatgggg caggtctctt tgatgtaacc cgtggctgcc atgagtcctg tctggatgaa       1620
gaggtagagg gccagggttt ctgctctggt cctggctggg atcctgtaac aggctgggga       1680
acaccaactt cccagctttg ctgaagactc tactcaaccc ctgacccttt cctatcagga       1740
gagatggctt gtcccctgcc ctgaagctgg cagttcagtc ccttattctg ccctgttgga       1800
agccctgctg aaccctcaac tattgactgc tgcagacagc ttatctccct aaccctgaaa       1860
```

tgctgtgagc ttgacttgac tcccaaccct accatgctcc atcatactca ggtctcccta 1920
ctcctgcctt agattcctca ataagatgct gtaactagca ttttttgaat gcctctccct 1980
ccgcatctca tctttctctt ttcaatcagg cttttccaaa gggttgtata cagactctgt 2040
gcactatttc acttgatatt cattccccaa ttcactgcaa ggagacctct actgtcaccg 2100
tttactcttt cctaccctga catccagaaa caatggcctc cagtgcatac ttctcaatct 2160
ttgctttatg gcctttccat catagttgcc cactccctct ccttacttag cttccaggtc 2220
ttaacttctc tgactactct tgtcttcctc tctcatcaat ttctgcttct tcatggaatg 2280
ctgaccttca ttgctccatt tgtagatttt tgctcttctc agtttactca ttgtcccctg 2340
gaacaaatca ctgacatcta caaccattac catctcacta aataagactt tctatccaat 2400
aatgattgat acctcaaatg taaaaaa 2427

<210> 258
<211> 556
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 258

```
Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
  1               5                  10                  15
Gly Lys Cys Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro
             20                  25                  30
Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser
         35                  40                  45
Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu
     50                  55                  60
Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu
 65                  70                  75                  80
Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu
                 85                  90                  95
His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His
            100                 105                 110
Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln
        115                 120                 125
Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly
    130                 135                 140
Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro
145                 150                 155                 160
Gln Ala Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His Arg Phe
                165                 170                 175
Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly
            180                 185                 190
Thr Val Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg
        195                 200                 205
Tyr Asn Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser
    210                 215                 220
Gln Ala Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu
225                 230                 235                 240
Ala Gln Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser
                245                 250                 255
Val Ala Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu
            260                 265                 270
Ala Ser Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser
        275                 280                 285
Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe
    290                 295                 300
Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val
305                 310                 315                 320
His Thr Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr
                325                 330                 335
Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu
```

```
            340                 345                 350
Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val
        355                 360                 365
Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr
    370                 375                 380
Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr
385                 390                 395                 400
Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe
                405                 410                 415
Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser
            420                 425                 430
Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala
        435                 440                 445
Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn
    450                 455                 460
Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val
465                 470                 475                 480
Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly
                485                 490                 495
Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly
            500                 505                 510
Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp
        515                 520                 525
Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro
    530                 535                 540
Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Thr Ser Gln Leu Cys
545                 550                 555
<210>    259
<211>    1638
<212>    DNA
<213>    Homo sapiens
<400>    259
gccgcgcgct ctctcccggc gcccacacct gtctgagcgg cgcagcgagc cgcggcccgg         60
gcgggctgct cggcgcggaa cagtgctcgg catggcaggg attccagggc tcctcttcct        120
tctcttcttt ctgctctgtg ctgttgggca agtgagccct tacagtgccc cctggaaacc        180
cacttggcct gcataccgcc tccctgtcgt cttgccccag tctaccctca atttagccaa        240
gccagacttt ggagccgaag ccaaattaga agtatcttct tcatgtggac cccagtgtca        300
taagggaact ccactgccca cttacgaaga ggccaagcaa tatctgtctt atgaaacgct        360
ctatgccaat ggcagccgca cagagacgca ggtgggcatc tacatcctca gcagtagtgg        420
agatggggcc caacaccgag actcagggtc ttcaggaaag tctcgaagga agcggcagat        480
ttatggctat gacagcaggt tcagcatttt tgggaaggac ttcctgctca actacccttt        540
ctcaacatca gtgaagttat ccacgggctg caccggcacc ctggtggcag agaagcatgt        600
cctcacagct gcccactgca tacacgatgg aaaaacctat gtgaaaggaa cccagaagct        660
tcgagtgggc ttcctaaagc ccaagtttaa agatggtggt cgaggggcca acgactccac        720
ttcagccatg cccgagcaga tgaaatttca gtggatccgg gtgaaacgca cccatgtgcc        780
caagggttgg atcaagggca atgccaatga catcggcatg gattatgatt atgccctcct        840
ggaactcaaa aagccccaca agagaaaatt tatgaagatt ggggtgagcc ctcctgctaa        900
gcagctgcca gggggcagaa ttcacttctc tggttatgac aatgaccgac caggcaattt        960
ggtgtatcgc ttctgtgacg tcaaagacga gacctatgac ttgctctacc agcaatgcga       1020
tgcccagcca ggggccagcg ggtctggggt ctatgtgagg atgtggaaga gacagcagca       1080
gaagtgggag cgaaaaatta ttggcatttt ttcagggcac cagtgggtgg acatgaatgg       1140
ttccccacag gatttcaacg tggctgtcag aatcactcct ctcaaatatg cccagatttg       1200
ctattggatt aaaggaaact acctggattg tagggagggg tgacacagtg ttccctcctg       1260
gcagcaatta agggtcttca tgttcttatt ttaggagagg ccaaattgtt ttttgtcatt       1320
ggcgtgcaca cgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtaag gtgtcttata atcttttacc       1380
tatttcttac aattgcaaga tgactggctt tactatttga aaactggttt gtgtatcata       1440
tcatatatca tttaagcagt ttgaaggcat acttttgcat agaaataaaa aaaatactga       1500
tttggggcaa tgaggaatat ttgacaatta agttaatctt cacgtttttg caaactttga       1560
```

ttttatttc atctgaactt gtttcaaaga tttatattaa atatttggca tacaagagat 1620
atgaaaaaaa aaaaaaaa 1638
<210> 260
<211> 383
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 260
Met Ala Gly Ile Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Ala Val Gly Gln Val Ser Pro Tyr Ser Ala Pro Trp Lys Pro Thr Trp
20 25 30
Pro Ala Tyr Arg Leu Pro Val Val Leu Pro Gln Ser Thr Leu Asn Leu
35 40 45
Ala Lys Pro Asp Phe Gly Ala Glu Ala Lys Leu Glu Val Ser Ser Ser
50 55 60
Cys Gly Pro Gln Cys His Lys Gly Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Glu Glu
65 70 75 80
Ala Lys Gln Tyr Leu Ser Tyr Glu Thr Leu Tyr Ala Asn Gly Ser Arg
85 90 95
Thr Glu Thr Gln Val Gly Ile Tyr Ile Leu Ser Ser Ser Gly Asp Gly
100 105 110
Ala Gln His Arg Asp Ser Gly Ser Ser Gly Lys Ser Arg Arg Lys Arg
115 120 125
Gln Ile Tyr Gly Tyr Asp Ser Arg Phe Ser Ile Phe Gly Lys Asp Phe
130 135 140
Leu Leu Asn Tyr Pro Phe Ser Thr Ser Val Lys Leu Ser Thr Gly Cys
145 150 155 160
Thr Gly Thr Leu Val Ala Glu Lys His Val Leu Thr Ala Ala His Cys
165 170 175
Ile His Asp Gly Lys Thr Tyr Val Lys Gly Thr Gln Lys Leu Arg Val
180 185 190
Gly Phe Leu Lys Pro Lys Phe Lys Asp Gly Gly Arg Gly Ala Asn Asp
195 200 205
Ser Thr Ser Ala Met Pro Glu Gln Met Lys Phe Gln Trp Ile Arg Val
210 215 220
Lys Arg Thr His Val Pro Lys Gly Trp Ile Lys Gly Asn Ala Asn Asp
225 230 235 240
Ile Gly Met Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Leu Glu Leu Lys Lys Pro His
245 250 255
Lys Arg Lys Phe Met Lys Ile Gly Val Ser Pro Pro Ala Lys Gln Leu
260 265 270
Pro Gly Gly Arg Ile His Phe Ser Gly Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Gly
275 280 285
Asn Leu Val Tyr Arg Phe Cys Asp Val Lys Asp Glu Thr Tyr Asp Leu
290 295 300
Leu Tyr Gln Gln Cys Asp Ala Gln Pro Gly Ala Ser Gly Ser Gly Val
305 310 315 320
Tyr Val Arg Met Trp Lys Arg Gln Gln Gln Lys Trp Glu Arg Lys Ile
325 330 335
Ile Gly Ile Phe Ser Gly His Gln Trp Val Asp Met Asn Gly Ser Pro
340 345 350
Gln Asp Phe Asn Val Ala Val Arg Ile Thr Pro Leu Lys Tyr Ala Gln
355 360 365
Ile Cys Tyr Trp Ile Lys Gly Asn Tyr Leu Asp Cys Arg Glu Gly
370 375 380
<210> 261
<211> 1378
<212> DNA

<213> Homo sapiens
<400> 261
gcatcgccct gggtctctcg agcctgctgc ctgctccccc gccccaccag ccatggtggt 60
ttctggagcg cccccagccc tgggtggggg ctgtctcggc accttcacct ccctgctgct 120
gctggcgtcg acagccatcc tcaatgcggc caggatacct gttcccccag cctgtgggaa 180
gccccagcag ctgaaccggg ttgtgggcgg cgaggacagc actgacagcg agtggccctg 240
gatcgtgagc atccagaaga atgggaccca ccactgcgca ggttctctgc tcaccagccg 300
ctgggtgatc actgctgccc actgtttcaa ggacaacctg aacaaaccat acctgttctc 360
tgtgctgctg ggggcctggc agctggggaa ccctggctct cggtcccaga aggtgggtgt 420
tgcctgggtg gagccccacc ctgtgtattc ctggaaggaa ggtgcctgtg cagacattgc 480
cctggtgcgt ctcgagcgct ccatacagtt ctcagagcgg gtcctgccca tctgcctacc 540
tgatgcctct atccacctcc ctccaaacac ccactgctgg atctcaggct gggggagcat 600
ccaagatgga gttcccttgc cccaccctca gaccctgcag aagctgaagg ttcctatcat 660
cgactcggaa gtctgcagcc atctgtactg gcggggagca ggacagggac ccatcactga 720
ggacatgctg tgtgccggct acttggaggg ggagcgggat gcttgtctgg gcgactccgg 780
gggccccctc atgtgccagg tggacggcgc ctggctgctg gccggcatca tcagctgggg 840
cgagggctgt gccgagcgca acaggcccgg ggtctacatc agcctctctg cgcaccgctc 900
ctgggtggag aagatcgtgc aaggggtgca gctccgcggg cgcgctcagg ggggtggggc 960
cctcagggca ccgagccagg gctctggggc cgccgcgcgc tcctagggcg cagcgggacg 1020
cggggctcgg atctgaaagg cggccagatc cacatctgga tctggatctg cggcggcctc 1080
gggcggtttc ccccgccgta aataggctca tctacctcta cctctggggg cccggacggc 1140
tgctgcggaa aggaaacccc ctccccgacc cgcccgacgg cctcaggccc ccctccaagg 1200
catcaggccc cgcccaacgg cctcatgtcc ccgcccccac gacttccggc cccgcccccg 1260
ggccccagcg cttttgtgta tataaatgtt aatgattttt ataggtattt gtaaccctgc 1320
ccacatatct tatttattcc tccaatttca ataaattatt tattctccaa aaaaaaaa 1378
<210> 262
<211> 317
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 262
Met Val Val Ser Gly Ala Pro Pro Ala Leu Gly Gly Gly Cys Leu Gly
1 5 10 15
Thr Phe Thr Ser Leu Leu Leu Leu Ala Ser Thr Ala Ile Leu Asn Ala
20 25 30
Ala Arg Ile Pro Val Pro Pro Ala Cys Gly Lys Pro Gln Gln Leu Asn
35 40 45
Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Trp Pro Trp Ile
50 55 60
Val Ser Ile Gln Lys Asn Gly Thr His His Cys Ala Gly Ser Leu Leu
65 70 75 80
Thr Ser Arg Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Phe Lys Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Lys Pro Tyr Leu Phe Ser Val Leu Leu Gly Ala Trp Gln Leu Gly
100 105 110
Asn Pro Gly Ser Arg Ser Gln Lys Val Gly Val Ala Trp Val Glu Pro
115 120 125
His Pro Val Tyr Ser Trp Lys Glu Gly Ala Cys Ala Asp Ile Ala Leu
130 135 140
Val Arg Leu Glu Arg Ser Ile Gln Phe Ser Glu Arg Val Leu Pro Ile
145 150 155 160
Cys Leu Pro Asp Ala Ser Ile His Leu Pro Pro Asn Thr His Cys Trp
165 170 175
Ile Ser Gly Trp Gly Ser Ile Gln Asp Gly Val Pro Leu Pro His Pro
180 185 190
Gln Thr Leu Gln Lys Leu Lys Val Pro Ile Ile Asp Ser Glu Val Cys
195 200 205
Ser His Leu Tyr Trp Arg Gly Ala Gly Gln Gly Pro Ile Thr Glu Asp
210 215 220

Met Leu Cys Ala Gly Tyr Leu Glu Gly Glu Arg Asp Ala Cys Leu Gly
225 230 235 240
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met Cys Gln Val Asp Gly Ala Trp Leu Leu
245 250 255
Ala Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Glu Arg Asn Arg Pro
260 265 270
Gly Val Tyr Ile Ser Leu Ser Ala His Arg Ser Trp Val Glu Lys Ile
275 280 285
Val Gln Gly Val Gln Leu Arg Gly Arg Ala Gln Gly Gly Gly Ala Leu
290 295 300
Arg Ala Pro Ser Gln Gly Ser Gly Ala Ala Ala Arg Ser
305 310 315

<210> 263
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 263
gtccgcaagg atgcctacat gttc 24

<210> 264
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 264
gcagaggtgt ctaaggttg 19

<210> 265
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 265
agctctagac caatgccagc ttcc 24

<210> 266
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 266
gccaccaact cctgcaagaa cttctcagaa ctgcccctgg tcatg 45

<210> 267
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 267
ggggaattca ccctatgaca ttgcc 25

<210> 268
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 268
gaatgccctg caagcatcaa ctgg 24
<210> 269
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 269
gcacctgtca cctacactaa acacatccag cccatctgtc tccaggcctc 50
<210> 270
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 270
gcggaagggc agaatgggac tccaag 26
<210> 271
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 271
cagccctgcc acatgtgc 18
<210> 272
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 272
tactgggtgg tcagcaac 18
<210> 273
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 273
ggcgaagagc agggtgagac cccg 24
<210> 274
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 274
gccctcatcc tctctggcaa atgcagttac agcccggagc ccgac 45
<210> 275
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 275
gggcagggat tccagggctc c 21

<210> 276
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 276
ggctatgaca gcaggttc 18
<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 277
tgacaatgac cgaccagg 18
<210> 278
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 278
gcatcgcatt gctggtagag caag 24
<210> 279
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 279
ttacagtgcc ccctggaaac ccacttggcc tgcataccgc ctccc 45
<210> 280
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 280
cgtctcgagc gctccataca gttcccttgc ccca 34
<210> 281
<211> 61
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 281
tggaggggga gcgggatgct tgtctgggcg actccggggg ccccctcatg tgccaggtgg 60
a 61
<210> 282
<211> 119
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 282
ccctcagacc ctgcagaagc tgaaggttcc tatcatcgac tcggaagtct gcagccatct 60
gtactggcgg ggagcaggac agggacccat cactgaggac atgctgtgtg ccggctact 119

<210> 283
<211> 1875
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 283
gacggctggc caccatgcac ggctcctgca gtttcctgat gcttctgctg ccgctactgc 60
tactgctggt ggccaccaca ggccccgttg gagccctcac agatgaggag aaacgtttga 120
tggtggagct gcacaacctc taccgggccc aggtatcccc gacggcctca gacatgctgc 180
acatgagatg ggacgaggag ctggccgcct tcgccaaggc ctacgcacgg cagtgcgtgt 240
ggggccacaa caaggagcgc gggcgccgcg gcgagaatct gttcgccatc acagacgagg 300
gcatggacgt gccgctggcc atggaggagt ggcaccacga gcgtgagcac tacaacctca 360
gcgccgccac ctgcagccca ggccagatgt gcggccacta cacgcaggtg gtatgggcca 420
agacagagag gatcggctgt ggttcccact tctgtgagaa gctccagggt gttgaggaga 480
ccaacatcga attactggtg tgcaactatg agcctccggg gaacgtgaag gggaaacggc 540
cctaccagga ggggactccg tgctcccaat gtccctctgg ctaccactgc aagaactccc 600
tctgtgaacc catcggaagc ccggaagatg ctcaggattt gccttacctg gtaactgagg 660
ccccatcctt ccgggcgact gaagcatcag actctaggaa aatgggtact ccttcttccc 720
tagcaacggg gattccggct ttcttggtaa cagaggtctc aggctccctg gcaaccaagg 780
ctctgcctgc tgtggaaacc caggccccaa cttccttagc aacgaaagac ccgccctcca 840
tggcaacaga ggctccacct tgcgtaacaa ctgaggtccc ttccattttg gcagctcaca 900
gcctgccctc cttggatgag gagccagtta ccttccccaa atcgacccat gttcctatcc 960
caaaatcagc agacaaagtg acagacaaaa caaaagtgcc ctctaggagc ccagagaact 1020
ctctggaccc caagatgtcc ctgacagggg caagggaact cctaccccat gcccaggagg 1080
aggctgaggc tgaggctgag ttgcctcctt ccagtgaggt cttggcctca gtttttccag 1140
cccaggacaa gccaggtgag ctgcaggcca cactggacca cacggggcac acctcctcca 1200
agtccctgcc caatttcccc aatacctctg ccaccgctaa tgccacgggt gggcgtgccc 1260
tggctctgca gtcgtccttg ccaggtgcag agggccctga caagcctagc gttgtgtcag 1320
ggctgaactc gggccctggt catgtgtggg gccctctcct gggactactg ctcctgcctc 1380
ctctggtgtt ggctggaatc ttctgaatgg gataccactc aaagggtgaa gaggtcagct 1440
gtcctcctgt catcttcccc accctgtccc cagcccctaa acaagatact tcttggttaa 1500
ggccctccgg aagggaaagg ctacggggca tgtgcctcat cacaccatcc atcctggagg 1560
cacaaggcct ggctggctgc gagctcagga ggccgcctga ggactgcaca ccgggcccac 1620
acctctcctg cccctccctc ctgagtcctg ggggtgggag gatttgaggg agctcactgc 1680
ctacctggcc tggggctgtc tgcccacaca gcatgtgcgc tctccctgag tgcctgtgta 1740
gctggggatg gggattccta ggggcagatg aaggacaagc cccactggag tggggttctt 1800
tgagtggggg aggcagggac gagggaagga aagtaactcc tgactctcca ataaaaacct 1860
gtccaacctg tgaaa 1875
<210> 284
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 284
Met His Gly Ser Cys Ser Phe Leu Met Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Val Ala Thr Thr Gly Pro Val Gly Ala Leu Thr Asp Glu Glu
20 25 30
Lys Arg Leu Met Val Glu Leu His Asn Leu Tyr Arg Ala Gln Val Ser
35 40 45
Pro Thr Ala Ser Asp Met Leu His Met Arg Trp Asp Glu Glu Leu Ala
50 55 60
Ala Phe Ala Lys Ala Tyr Ala Arg Gln Cys Val Trp Gly His Asn Lys
65 70 75 80
Glu Arg Gly Arg Arg Gly Glu Asn Leu Phe Ala Ile Thr Asp Glu Gly
85 90 95
Met Asp Val Pro Leu Ala Met Glu Glu Trp His His Glu Arg Glu His
100 105 110
Tyr Asn Leu Ser Ala Ala Thr Cys Ser Pro Gly Gln Met Cys Gly His
115 120 125

Tyr Thr Gln Val Val Trp Ala Lys Thr Glu Arg Ile Gly Cys Gly Ser
130 135 140
His Phe Cys Glu Lys Leu Gln Gly Val Glu Glu Thr Asn Ile Glu Leu
145 150 155 160
Leu Val Cys Asn Tyr Glu Pro Pro Gly Asn Val Lys Gly Lys Arg Pro
165 170 175
Tyr Gln Glu Gly Thr Pro Cys Ser Gln Cys Pro Ser Gly Tyr His Cys
180 185 190
Lys Asn Ser Leu Cys Glu Pro Ile Gly Ser Pro Glu Asp Ala Gln Asp
195 200 205
Leu Pro Tyr Leu Val Thr Glu Ala Pro Ser Phe Arg Ala Thr Glu Ala
210 215 220
Ser Asp Ser Arg Lys Met Gly Thr Pro Ser Ser Leu Ala Thr Gly Ile
225 230 235 240
Pro Ala Phe Leu Val Thr Glu Val Ser Gly Ser Leu Ala Thr Lys Ala
245 250 255
Leu Pro Ala Val Glu Thr Gln Ala Pro Thr Ser Leu Ala Thr Lys Asp
260 265 270
Pro Pro Ser Met Ala Thr Glu Ala Pro Pro Cys Val Thr Thr Glu Val
275 280 285
Pro Ser Ile Leu Ala Ala His Ser Leu Pro Ser Leu Asp Glu Glu Pro
290 295 300
Val Thr Phe Pro Lys Ser Thr His Val Pro Ile Pro Lys Ser Ala Asp
305 310 315 320
Lys Val Thr Asp Lys Thr Lys Val Pro Ser Arg Ser Pro Glu Asn Ser
325 330 335
Leu Asp Pro Lys Met Ser Leu Thr Gly Ala Arg Glu Leu Leu Pro His
340 345 350
Ala Gln Glu Glu Ala Glu Ala Glu Ala Glu Leu Pro Pro Ser Ser Glu
355 360 365
Val Leu Ala Ser Val Phe Pro Ala Gln Asp Lys Pro Gly Glu Leu Gln
370 375 380
Ala Thr Leu Asp His Thr Gly His Thr Ser Ser Lys Ser Leu Pro Asn
385 390 395 400
Phe Pro Asn Thr Ser Ala Thr Ala Asn Ala Thr Gly Gly Arg Ala Leu
405 410 415
Ala Leu Gln Ser Ser Leu Pro Gly Ala Glu Gly Pro Asp Lys Pro Ser
420 425 430
Val Val Ser Gly Leu Asn Ser Gly Pro Gly His Val Trp Gly Pro Leu
435 440 445
Leu Gly Leu Leu Leu Leu Pro Pro Leu Val Leu Ala Gly Ile Phe
450 455 460

<210> 285
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 285
tcctgcagtt tcctgatgc 19

<210> 286
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 286
ctcatattgc acaccagtaa ttcg 24

<210> 287
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 287
atgaggagaa acgtttgatg gtggagctgc acaacctcta ccggg 45
<210> 288
<211> 3662
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 288
gtaactgaag tcaggctttt catttgggaa gccccctcaa cagaattcgg tcattctcca 60
agttatggtg gacgtacttc tgttgttctc cctctgcttg ctttttcaca ttagcagacc 120
ggacttaagt cacaacagat tatctttcat caaggcaagt tccatgagcc accttcaaag 180
ccttcgagaa gtgaaactga acaacaatga attggagacc attccaaatc tgggaccagt 240
ctcggcaaat attacacttc tctccttggc tggaaacagg attgttgaaa tactccctga 300
acatctgaaa gagtttcagt cccttgaaac tttggacctt agcagcaaca atatttcaga 360
gctccaaact gcatttccag ccctacagct caaatatctg tatctcaaca gcaaccgagt 420
cacatcaatg gaacctgggt attttgacaa tttggccaac acactccttg tgttaaagct 480
gaacaggaac cgaatctcag ctatcccacc caagatgttt aaactgcccc aactgcaaca 540
tctcgaattg aaccgaaaca agattaaaaa tgtagatgga ctgacattcc aaggccttgg 600
tgctctgaag tctctgaaaa tgcaaagaaa tggagtaacg aaacttatgg atggagcttt 660
ttgggggctg agcaacatgg aaattttgca gctggaccat aacaacctaa cagagattac 720
caaaggctgg ctttacggct tgctgatgct gcaggaactt catctcagcc aaaatgccat 780
caacaggatc agccctgatg cctgggagtt ctgccagaag ctcagtgagc tggacctaac 840
tttcaatcac ttatcaaggt tagatgattc aagcttcctt ggcctaagct tactaaatac 900
actgcacatt gggaacaaca gagtcagcta cattgctgat tgtgccttcc gggggctttc 960
cagtttaaag actttggatc tgaagaacaa tgaaatttcc tggactattg aagacatgaa 1020
tggtgctttc tctgggcttg acaaactgag gcgactgata ctccaaggaa atcggatccg 1080
ttctattact aaaaaagcct tcactggttt ggatgcattg gagcatctag acctgagtga 1140
caacgcaatc atgtctttac aaggcaatgc attttcacaa atgaagaaac tgcaacaatt 1200
gcatttaaat acatcaagcc ttttgtgcga ttgccagcta aaatggctcc cacagtgggt 1260
ggcggaaaac aactttcaga gctttgtaaa tgccagttgt gcccatcctc agctgctaaa 1320
aggaagaagc atttttgctg ttagcccaga tggctttgtg tgtgatgatt ttcccaaacc 1380
ccagatcacg gttcagccag aaacacagtc ggcaataaaa ggttccaatt tgagtttcat 1440
ctgctcagct gccagcagca gtgattcccc aatgactttt gcttggaaaa aagacaatga 1500
actactgcat gatgctgaaa tggaaaatta tgcacacctc cgggcccaag gtggcgaggt 1560
gatggagtat accaccatcc ttcggctgcg cgaggtggaa tttgccagtg aggggaaata 1620
tcagtgtgtc atctccaatc actttggttc atcctactct gtcaaagcca agcttacagt 1680
aaatatgctt ccctcattca ccaagacccc catggatctc accatccgag ctggggccat 1740
ggcacgcttg gagtgtgctg ctgtggggca cccagccccc cagatagcct ggcagaagga 1800
tgggggcaca gacttcccag ctgcacggga gagacgcatg catgtgatgc ccgaggatga 1860
cgtgttcttt atcgtggatg tgaagataga ggacattggg gtatacagct gcacagctca 1920
gaacagtgca ggaagtattt cagcaaatgc aactctgact gtcctagaaa caccatcatt 1980
tttgcggcca ctgttggacc gaactgtaac caagggagaa acagccgtcc tacagtgcat 2040
tgctggagga agccctcccc ctaaactgaa ctggaccaaa gatgatagcc cattggtggt 2100
aaccgagagg cacttttttg cagcaggcaa tcagcttctg attattgtgg actcagatgt 2160
cagtgatgct gggaaataca catgtgagat gtctaacacc cttggcactg agagaggaaa 2220
cgtgcgcctc agtgtgatcc ccactccaac ctgcgactcc cctcagatga cagccccatc 2280
gttagacgat gacggatggg ccactgtggg tgtcgtgatc atagccgtgg tttgctgtgt 2340
ggtgggcacg tcactcgtgt gggtggtcat catataccac acaaggcgga ggaatgaaga 2400
ttgcagcatt accaacacag atgagaccaa cttgccagca gatattccta gttatttgtc 2460
atctcaggga acgttagctg acaggcagga tgggtacgtg tcttcagaaa gtggaagcca 2520
ccaccagttt gtcacatctt caggtgctgg atttttctta ccacaacatg acagtagtgg 2580
gacctgccat attgacaata gcagtgaagc tgatgtggaa gctgccacag atctgttcct 2640
ttgtccgttt ttgggatcca caggccctat gtatttgaag ggaaatgtgt atggctcaga 2700

tccttttgaa acatatcata caggttgcag tcctgaccca agaacagttt taatggacca 2760
ctatgagccc agttacataa agaaaaagga gtgctaccca tgttctcatc cttcagaaga 2820
atcctgcgaa cggagcttca gtaatatatc gtggccttca catgtgagga agctacttaa 2880
cactagttac tctcacaatg aaggacctgg aatgaaaaat ctgtgtctaa acaagtcctc 2940
tttagatttt agtgcaaatc cagagccagc gtcggttgcc tcgagtaatt ctttcatggg 3000
tacctttgga aaagctctca ggagacctca cctagatgcc tattcaagct ttggacagcc 3060
atcagattgt cagccaagag ccttttattt gaaagctcat tcttccccag acttggactc 3120
tgggtcagag gaagatggga aagaaaggac agattttcag gaagaaaatc acatttgtac 3180
ctttaaacag actttagaaa actacaggac tccaaatttt cagtcttatg acttggacac 3240
atagactgaa tgagaccaaa ggaaaagctt aacatactac ctcaagtgaa cttttattta 3300
aaagagagag aatcttatgt tttttaaatg gagttatgaa ttttaaaagg ataaaaatgc 3360
tttatttata cagatgaacc aaaattacaa aaagttatga aaatttttat actgggaatg 3420
atgctcatat aagaatacct ttttaaacta ttttttaact ttgttttatg caaaaaagta 3480
tcttacgtaa attaatgata taaatcatga ttattttatg tatttttata atgccagatt 3540
tctttttatg gaaaatgagt tactaaagca ttttaaataa tacctgcctt gtaccatttt 3600
ttaaatagaa gttacttcat tatattttgc acattatatt taataaaatg tgtcaatttg 3660
aa 3662

<210> 289
<211> 1059
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 289

```
Met Val Asp Val Leu Leu Leu Phe Ser Leu Cys Leu Leu Phe His Ile
  1               5                  10                  15
Ser Arg Pro Asp Leu Ser His Asn Arg Leu Ser Phe Ile Lys Ala Ser
             20                  25                  30
Ser Met Ser His Leu Gln Ser Leu Arg Glu Val Lys Leu Asn Asn Asn
         35                  40                  45
Glu Leu Glu Thr Ile Pro Asn Leu Gly Pro Val Ser Ala Asn Ile Thr
     50                  55                  60
Leu Leu Ser Leu Ala Gly Asn Arg Ile Val Glu Ile Leu Pro Glu His
 65                  70                  75                  80
Leu Lys Glu Phe Gln Ser Leu Glu Thr Leu Asp Leu Ser Ser Asn Asn
                 85                  90                  95
Ile Ser Glu Leu Gln Thr Ala Phe Pro Ala Leu Gln Leu Lys Tyr Leu
            100                 105                 110
Tyr Leu Asn Ser Asn Arg Val Thr Ser Met Glu Pro Gly Tyr Phe Asp
        115                 120                 125
Asn Leu Ala Asn Thr Leu Leu Val Leu Lys Leu Asn Arg Asn Arg Ile
    130                 135                 140
Ser Ala Ile Pro Pro Lys Met Phe Lys Leu Pro Gln Leu Gln His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Leu Asn Arg Asn Lys Ile Lys Asn Val Asp Gly Leu Thr Phe Gln
                165                 170                 175
Gly Leu Gly Ala Leu Lys Ser Leu Lys Met Gln Arg Asn Gly Val Thr
            180                 185                 190
Lys Leu Met Asp Gly Ala Phe Trp Gly Leu Ser Asn Met Glu Ile Leu
        195                 200                 205
Gln Leu Asp His Asn Asn Leu Thr Glu Ile Thr Lys Gly Trp Leu Tyr
    210                 215                 220
Gly Leu Leu Met Leu Gln Glu Leu His Leu Ser Gln Asn Ala Ile Asn
225                 230                 235                 240
Arg Ile Ser Pro Asp Ala Trp Glu Phe Cys Gln Lys Leu Ser Glu Leu
                245                 250                 255
Asp Leu Thr Phe Asn His Leu Ser Arg Leu Asp Asp Ser Ser Phe Leu
            260                 265                 270
Gly Leu Ser Leu Leu Asn Thr Leu His Ile Gly Asn Asn Arg Val Ser
        275                 280                 285
```

```
Tyr Ile Ala Asp Cys Ala Phe Arg Gly Leu Ser Ser Leu Lys Thr Leu
    290                 295                 300
Asp Leu Lys Asn Asn Glu Ile Ser Trp Thr Ile Glu Asp Met Asn Gly
305                 310                 315                 320
Ala Phe Ser Gly Leu Asp Lys Leu Arg Arg Leu Ile Leu Gln Gly Asn
                325                 330                 335
Arg Ile Arg Ser Ile Thr Lys Lys Ala Phe Thr Gly Leu Asp Ala Leu
            340                 345                 350
Glu His Leu Asp Leu Ser Asp Asn Ala Ile Met Ser Leu Gln Gly Asn
        355                 360                 365
Ala Phe Ser Gln Met Lys Lys Leu Gln Gln Leu His Leu Asn Thr Ser
    370                 375                 380
Ser Leu Leu Cys Asp Cys Gln Leu Lys Trp Leu Pro Gln Trp Val Ala
385                 390                 395                 400
Glu Asn Asn Phe Gln Ser Phe Val Asn Ala Ser Cys Ala His Pro Gln
                405                 410                 415
Leu Leu Lys Gly Arg Ser Ile Phe Ala Val Ser Pro Asp Gly Phe Val
            420                 425                 430
Cys Asp Asp Phe Pro Lys Pro Gln Ile Thr Val Gln Pro Glu Thr Gln
        435                 440                 445
Ser Ala Ile Lys Gly Ser Asn Leu Ser Phe Ile Cys Ser Ala Ala Ser
    450                 455                 460
Ser Ser Asp Ser Pro Met Thr Phe Ala Trp Lys Lys Asp Asn Glu Leu
465                 470                 475                 480
Leu His Asp Ala Glu Met Glu Asn Tyr Ala His Leu Arg Ala Gln Gly
                485                 490                 495
Gly Glu Val Met Glu Tyr Thr Thr Ile Leu Arg Leu Arg Glu Val Glu
            500                 505                 510
Phe Ala Ser Glu Gly Lys Tyr Gln Cys Val Ile Ser Asn His Phe Gly
        515                 520                 525
Ser Ser Tyr Ser Val Lys Ala Lys Leu Thr Val Asn Met Leu Pro Ser
    530                 535                 540
Phe Thr Lys Thr Pro Met Asp Leu Thr Ile Arg Ala Gly Ala Met Ala
545                 550                 555                 560
Arg Leu Glu Cys Ala Ala Val Gly His Pro Ala Pro Gln Ile Ala Trp
                565                 570                 575
Gln Lys Asp Gly Gly Thr Asp Phe Pro Ala Ala Arg Glu Arg Arg Met
            580                 585                 590
His Val Met Pro Glu Asp Asp Val Phe Phe Ile Val Asp Val Lys Ile
        595                 600                 605
Glu Asp Ile Gly Val Tyr Ser Cys Thr Ala Gln Asn Ser Ala Gly Ser
    610                 615                 620
Ile Ser Ala Asn Ala Thr Leu Thr Val Leu Glu Thr Pro Ser Phe Leu
625                 630                 635                 640
Arg Pro Leu Leu Asp Arg Thr Val Thr Lys Gly Glu Thr Ala Val Leu
                645                 650                 655
Gln Cys Ile Ala Gly Gly Ser Pro Pro Pro Lys Leu Asn Trp Thr Lys
            660                 665                 670
Asp Asp Ser Pro Leu Val Val Thr Glu Arg His Phe Phe Ala Ala Gly
        675                 680                 685
Asn Gln Leu Leu Ile Ile Val Asp Ser Asp Val Ser Asp Ala Gly Lys
    690                 695                 700
Tyr Thr Cys Glu Met Ser Asn Thr Leu Gly Thr Glu Arg Gly Asn Val
705                 710                 715                 720
Arg Leu Ser Val Ile Pro Thr Pro Thr Cys Asp Ser Pro Gln Met Thr
                725                 730                 735
Ala Pro Ser Leu Asp Asp Asp Gly Trp Ala Thr Val Gly Val Val Ile
            740                 745                 750
```

Ile Ala Val Val Cys Cys Val Val Gly Thr Ser Leu Val Trp Val Val
        755   760   765
Ile Ile Tyr His Thr Arg Arg Arg Asn Glu Asp Cys Ser Ile Thr Asn
    770   775   780
Thr Asp Glu Thr Asn Leu Pro Ala Asp Ile Pro Ser Tyr Leu Ser Ser
785   790   795   800
Gln Gly Thr Leu Ala Asp Arg Gln Asp Gly Tyr Val Ser Ser Glu Ser
                805   810   815
Gly Ser His His Gln Phe Val Thr Ser Ser Gly Ala Gly Phe Phe Leu
            820   825   830
Pro Gln His Asp Ser Ser Gly Thr Cys His Ile Asp Asn Ser Ser Glu
        835   840   845
Ala Asp Val Glu Ala Ala Thr Asp Leu Phe Leu Cys Pro Phe Leu Gly
    850   855   860
Ser Thr Gly Pro Met Tyr Leu Lys Gly Asn Val Tyr Gly Ser Asp Pro
865   870   875   880
Phe Glu Thr Tyr His Thr Gly Cys Ser Pro Asp Pro Arg Thr Val Leu
                885   890   895
Met Asp His Tyr Glu Pro Ser Tyr Ile Lys Lys Lys Glu Cys Tyr Pro
            900   905   910
Cys Ser His Pro Ser Glu Glu Ser Cys Glu Arg Ser Phe Ser Asn Ile
        915   920   925
Ser Trp Pro Ser His Val Arg Lys Leu Leu Asn Thr Ser Tyr Ser His
    930   935   940
Asn Glu Gly Pro Gly Met Lys Asn Leu Cys Leu Asn Lys Ser Ser Leu
945   950   955   960
Asp Phe Ser Ala Asn Pro Glu Pro Ala Ser Val Ala Ser Ser Asn Ser
                965   970   975
Phe Met Gly Thr Phe Gly Lys Ala Leu Arg Arg Pro His Leu Asp Ala
            980   985   990
Tyr Ser Ser Phe Gly Gln Pro Ser Asp Cys Gln Pro Arg Ala Phe Tyr
        995   1000   1005
Leu Lys Ala His Ser Ser Pro Asp Leu Asp Ser Gly Ser Glu Glu Asp
   1010   1015   1020
Gly Lys Glu Arg Thr Asp Phe Gln Glu Glu Asn His Ile Cys Thr Phe
1025   1030   1035   1040
Lys Gln Thr Leu Glu Asn Tyr Arg Thr Pro Asn Phe Gln Ser Tyr Asp
                1045   1050   1055
Leu Asp Thr
<210> 290
<211> 2906
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 290
ggggagagga attgaccatg taaaaggaga ctttttttttt tggtggtggt ggctgttggg 60
tgccttgcaa aaatgaagga tgcaggacgc agctttctcc tggaaccgaa cgcaatggat 120
aaactgattg tgcaagagag aaggaagaac gaagcttttt cttgtgagcc ctggatctta 180
acacaaatgt gtatatgtgc acacagggag cattcaagaa tgaaataaac cagagttaga 240
cccgcggggg ttggtgtgtt ctgacataaa taaataatct taaagcagct gttcccctcc 300
ccacccccaa aaaaaaggat gattggaaat gaagaaccga ggattcacaa agaaaaaagt 360
atgttcattt ttctctataa aggagaaagt gagccaagga gatatttttg gaatgaaaag 420
tttggggctt ttttagtaaa gtaaagaact ggtgtggtgg tgttttcctt tctttttgaa 480
tttcccacaa gaggagagga aattaataat acatctgcaa agaaatttca gagaagaaaa 540
gttgaccgcg gcagattgag gcattgattg ggggagagaa accagcagag cacagttgga 600
tttgtgccta tgttgactaa aattgacgga taattgcagt tggatttttc ttcatcaacc 660
tccttttttt taaattttta ttccttttgg tatcaagatc atgcgttttc tcttgttctt 720
aaccacctgg atttccatct ggatgttgct gtgatcagtc tgaaatacaa ctgtttgaat 780
tccagaagga ccaacaccag ataaattatg aatgttgaac aagatgacct tacatccaca 840

gcagataatg ataggtccta ggtttaacag ggccctattt gacccccctgc ttgtggtgct 900
gctggctctt caacttcttg tggtggctgg tctggtgcgg gctcagacct gcccttctgt 960
gtgctcctgc agcaaccagt tcagcaaggt gatttgtgtt cggaaaaacc tgcgtgaggt 1020
tccggatggc atctccacca acacacggct gctgaacctc catgagaacc aaatccagat 1080
catcaaagtg aacagcttca agcacttgag gcacttggaa atcctacagt tgagtaggaa 1140
ccatatcaga accattgaaa ttggggcttt caatggtctg gcgaacctca acactctgga 1200
actctttgac aatcgtctta ctaccatccc gaatggagct tttgtatact tgtctaaact 1260
gaaggagctc tggttgcgaa acaaccccat tgaaagcatc ccttcttatg cttttaacag 1320
aattccttct ttgcgccgac tagacttagg ggaattgaaa agactttcat acatctcaga 1380
aggtgccttt gaaggtctgt ccaacttgag gtatttgaac cttgccatgt gcaaccttcg 1440
ggaaatccct aacctcacac cgctcataaa actagatgag ctggatcttt ctgggaatca 1500
tttatctgcc atcaggcctg gctctttcca gggtttgatg caccttcaaa aactgtggat 1560
gatacagtcc cagattcaag tgattgaacg gaatgccttt gacaaccttc agtcactagt 1620
ggagatcaac ctggcacaca ataatctaac attactgcct catgacctct tcactccctt 1680
gcatcatcta gagcggatac atttacatca caacccttgg aactgtaact gtgacatact 1740
gtggctcagc tggtggataa aagacatggc cccctcgaac acagcttgtt gtgcccggtg 1800
taacactcct cccaatctaa aggggaggta cattggagag ctcgaccaga attacttcac 1860
atgctatgct ccggtgattg tggagccccc tgcagacctc aatgtcactg aaggcatggc 1920
agctgagctg aaatgtcggg cctccacatc cctgacatct gtatcttgga ttactccaaa 1980
tggaacagtc atgacacatg gggcgtacaa agtgcggata gctgtgctca gtgatggtac 2040
gttaaatttc acaaatgtaa ctgtgcaaga tacaggcatg tacacatgta tggtgagtaa 2100
ttccgttggg aatactactg cttcagccac cctgaatgtt actgcagcaa ccactactcc 2160
tttctcttac ttttcaaccg tcacagtaga gactatggaa ccgtctcagg atgaggcacg 2220
gaccacagat aacaatgtgg gtcccactcc agtggtcgac tgggagacca ccaatgtgac 2280
cacctctctc acaccacaga gcacaaggtc gacagagaaa accttcacca tcccagtgac 2340
tgatataaac agtgggatcc caggaattga tgaggtcatg aagactacca aaatcatcat 2400
tgggtgtttt gtggccatca cactcatggc tgcagtgatg ctggtcattt tctacaagat 2460
gaggaagcag caccatcggc aaaaccatca cgccccaaca aggactgttg aaattattaa 2520
tgtggatgat gagattacgg gagacacacc catggaaagc cacctgccca tgcctgctat 2580
cgagcatgag cacctaaatc actataactc atacaaatct cccttcaacc acacaacaac 2640
agttaacaca ataaattcaa tacacagttc agtgcatgaa ccgttattga tccgaatgaa 2700
ctctaaagac aatgtacaag agactcaaat ctaaaacatt tacagagtta caaaaaacaa 2760
acaatcaaaa aaaaagacag tttattaaaa atgacacaaa tgactgggct aaatctactg 2820
tttcaaaaaa gtgtctttac aaaaaaacaa aaaagaaaag aaatttattt attaaaaatt 2880
ctattgtgat ctaaagcaga caaaaa 2906

<210> 291
<211> 640
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 291

```
Met Leu Asn Lys Met Thr Leu His Pro Gln Gln Ile Met Ile Gly Pro
  1               5                  10                  15
Arg Phe Asn Arg Ala Leu Phe Asp Pro Leu Leu Val Val Leu Leu Ala
             20                  25                  30
Leu Gln Leu Leu Val Val Ala Gly Leu Val Arg Ala Gln Thr Cys Pro
         35                  40                  45
Ser Val Cys Ser Cys Ser Asn Gln Phe Ser Lys Val Ile Cys Val Arg
     50                  55                  60
Lys Asn Leu Arg Glu Val Pro Asp Gly Ile Ser Thr Asn Thr Arg Leu
 65                  70                  75                  80
Leu Asn Leu His Glu Asn Gln Ile Gln Ile Ile Lys Val Asn Ser Phe
                 85                  90                  95
Lys His Leu Arg His Leu Glu Ile Leu Gln Leu Ser Arg Asn His Ile
            100                 105                 110
Arg Thr Ile Glu Ile Gly Ala Phe Asn Gly Leu Ala Asn Leu Asn Thr
        115                 120                 125
Leu Glu Leu Phe Asp Asn Arg Leu Thr Thr Ile Pro Asn Gly Ala Phe
    130                 135                 140
```

```
Val Tyr Leu Ser Lys Leu Lys Glu Leu Trp Leu Arg Asn Asn Pro Ile
145                 150                 155                 160
Glu Ser Ile Pro Ser Tyr Ala Phe Asn Arg Ile Pro Ser Leu Arg Arg
                165                 170                 175
Leu Asp Leu Gly Glu Leu Lys Arg Leu Ser Tyr Ile Ser Glu Gly Ala
            180                 185                 190
Phe Glu Gly Leu Ser Asn Leu Arg Tyr Leu Asn Leu Ala Met Cys Asn
        195                 200                 205
Leu Arg Glu Ile Pro Asn Leu Thr Pro Leu Ile Lys Leu Asp Glu Leu
    210                 215                 220
Asp Leu Ser Gly Asn His Leu Ser Ala Ile Arg Pro Gly Ser Phe Gln
225                 230                 235                 240
Gly Leu Met His Leu Gln Lys Leu Trp Met Ile Gln Ser Gln Ile Gln
                245                 250                 255
Val Ile Glu Arg Asn Ala Phe Asp Asn Leu Gln Ser Leu Val Glu Ile
            260                 265                 270
Asn Leu Ala His Asn Asn Leu Thr Leu Leu Pro His Asp Leu Phe Thr
        275                 280                 285
Pro Leu His His Leu Glu Arg Ile His Leu His His Asn Pro Trp Asn
    290                 295                 300
Cys Asn Cys Asp Ile Leu Trp Leu Ser Trp Trp Ile Lys Asp Met Ala
305                 310                 315                 320
Pro Ser Asn Thr Ala Cys Cys Ala Arg Cys Asn Thr Pro Pro Asn Leu
                325                 330                 335
Lys Gly Arg Tyr Ile Gly Glu Leu Asp Gln Asn Tyr Phe Thr Cys Tyr
            340                 345                 350
Ala Pro Val Ile Val Glu Pro Pro Ala Asp Leu Asn Val Thr Glu Gly
        355                 360                 365
Met Ala Ala Glu Leu Lys Cys Arg Ala Ser Thr Ser Leu Thr Ser Val
    370                 375                 380
Ser Trp Ile Thr Pro Asn Gly Thr Val Met Thr His Gly Ala Tyr Lys
385                 390                 395                 400
Val Arg Ile Ala Val Leu Ser Asp Gly Thr Leu Asn Phe Thr Asn Val
                405                 410                 415
Thr Val Gln Asp Thr Gly Met Tyr Thr Cys Met Val Ser Asn Ser Val
            420                 425                 430
Gly Asn Thr Thr Ala Ser Ala Thr Leu Asn Val Thr Ala Ala Thr Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Phe Ser Tyr Phe Ser Thr Val Thr Val Glu Thr Met Glu Pro
    450                 455                 460
Ser Gln Asp Glu Ala Arg Thr Thr Asp Asn Asn Val Gly Pro Thr Pro
465                 470                 475                 480
Val Val Asp Trp Glu Thr Thr Asn Val Thr Thr Ser Leu Thr Pro Gln
                485                 490                 495
Ser Thr Arg Ser Thr Glu Lys Thr Phe Thr Ile Pro Val Thr Asp Ile
            500                 505                 510
Asn Ser Gly Ile Pro Gly Ile Asp Glu Val Met Lys Thr Thr Lys Ile
        515                 520                 525
Ile Ile Gly Cys Phe Val Ala Ile Thr Leu Met Ala Ala Val Met Leu
    530                 535                 540
Val Ile Phe Tyr Lys Met Arg Lys Gln His His Arg Gln Asn His His
545                 550                 555                 560
Ala Pro Thr Arg Thr Val Glu Ile Ile Asn Val Asp Asp Glu Ile Thr
                565                 570                 575
Gly Asp Thr Pro Met Glu Ser His Leu Pro Met Pro Ala Ile Glu His
            580                 585                 590
Glu His Leu Asn His Tyr Asn Ser Tyr Lys Ser Pro Phe Asn His Thr
        595                 600                 605
```

Thr Thr Val Asn Thr Ile Asn Ser Ile His Ser Ser Val His Glu Pro
610 615 620
Leu Leu Ile Arg Met Asn Ser Lys Asp Asn Val Gln Glu Thr Gln Ile
625 630 635 640

<210> 292
<211> 4053
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 292

agccgacgct gctcaagctg caactctgtt gcagttggca gttcttttcg gtttccctcc 60
tgctgtttgg gggcatgaaa gggcttcgcc gccgggagta aaagaaggaa ttgaccgggc 120
agcgcgaggg aggagcgcgc acgcgaccgc gagggcgggc gtgcaccctc ggctggaagt 180
ttgtgccggg ccccgagcgc gcgccggctg ggagcttcgg gtagagacct aggccgctgg 240
accgcgatga gcgcgccgag cctccgtgcg cgcgccgcgg ggttggggct gctgctgtgc 300
gcggtgctgg ggcgcgctgg ccggtccgac agcggcggtc gcggggaact cgggcagccc 360
tctggggtag ccgccgagcg cccatgcccc actacctgcc gctgcctcgg ggacctgctg 420
gactgcagtc gtaagcggct agcgcgtctt cccgagccac tcccgtcctg ggtcgctcgg 480
ctggacttaa gtcacaacag attatctttc atcaaggcaa gttccatgag ccaccttcaa 540
agccttcgag aagtgaaact gaacaacaat gaattggaga ccattccaaa tctgggacca 600
gtctcggcaa atattacact tctctccttg gctggaaaca ggattgttga aatactccct 660
gaacatctga aagagtttca gtcccttgaa actttggacc ttagcagcaa caatatttca 720
gagctccaaa ctgcatttcc agccctacag ctcaaatatc tgtatctcaa cagcaaccga 780
gtcacatcaa tggaacctgg gtattttgac aatttggcca acacactcct tgtgttaaag 840
ctgaacagga accgaatctc agctatccca cccaagatgt ttaaactgcc ccaactgcaa 900
catctcgaat tgaaccgaaa caagattaaa aatgtagatg gactgacatt ccaaggcctt 960
ggtgctctga agtctctgaa aatgcaaaga aatggagtaa cgaaacttat ggatggagct 1020
ttttgggggc tgagcaacat ggaaattttg cagctggacc ataacaacct aacagagatt 1080
accaaaggct ggctttacgg cttgctgatg ctgcaggaac ttcatctcag ccaaaatgcc 1140
atcaacagga tcagccctga tgcctgggag ttctgccaga agctcagtga gctggaccta 1200
actttcaatc acttatcaag gttagatgat tcaagcttcc ttggcctaag cttactaaat 1260
acactgcaca ttgggaacaa cagagtcagc tacattgctg attgtgcctt ccgggggctt 1320
tccagtttaa agactttgga tctgaagaac aatgaaattt cctggactat tgaagacatg 1380
aatggtgctt tctctgggct tgacaaactg aggcgactga tactccaagg aaatcggatc 1440
cgttctatta ctaaaaaagc cttcactggt ttggatgcat tggagcatct agacctgagt 1500
gacaacgcaa tcatgtcttt acaaggcaat gcattttcac aaatgaagaa actgcaacaa 1560
ttgcatttaa atacatcaag ccttttgtgc gattgccagc taaaatggct cccacagtgg 1620
gtggcggaaa acaactttca gagctttgta aatgccagtt gtgcccatcc tcagctgcta 1680
aaaggaagaa gcatttttgc tgttagccca gatggctttg tgtgtgatga ttttcccaaa 1740
ccccagatca cggttcagcc agaaacacag tcggcaataa aaggttccaa tttgagtttc 1800
atctgctcag ctgccagcag cagtgattcc ccaatgactt ttgcttggaa aaaagacaat 1860
gaactactgc atgatgctga aatggaaaat tatgcacacc tccgggccca aggtggcgag 1920
gtgatggagt ataccaccat ccttcggctg cgcgaggtgg aatttgccag tgaggggaaa 1980
tatcagtgtg tcatctccaa tcactttggt tcatcctact ctgtcaaagc caagcttaca 2040
gtaaatatgc ttccctcatt caccaagacc cccatggatc tcaccatccg agctggggcc 2100
atggcacgct tggagtgtgc tgctgtgggg cacccagccc cccagatagc ctggcagaag 2160
gatgggggca cagacttccc agctgcacgg gagagacgca tgcatgtgat gcccgaggat 2220
gacgtgttct ttatcgtgga tgtgaagata gaggacattg gggtatacag ctgcacagct 2280
cagaacagtg caggaagtat ttcagcaaat gcaactctga ctgtcctaga aacaccatca 2340
tttttgcggc cactgttgga ccgaactgta accaagggag aaacagccgt cctacagtgc 2400
attgctggag gaagccctcc ccctaaactg aactggacca aagatgatag cccattggtg 2460
gtaaccgaga ggcacttttt tgcagcaggc aatcagcttc tgattattgt ggactcagat 2520
gtcagtgatg ctgggaaata cacatgtgag atgtctaaca cccttggcac tgagagagga 2580
aacgtgcgcc tcagtgtgat ccccactcca acctgcgact cccctcagat gacagcccca 2640
tcgttagacg atgacggatg ggccactgtg ggtgtcgtga tcatagccgt ggtttgctgt 2700
gtggtgggca cgtcactcgt gtgggtggtc atcatatacc acacaaggcg gaggaatgaa 2760
gattgcagca ttaccaacac agatgagacc aacttgccag cagatattcc tagttatttg 2820
tcatctcagg gaacgttagc tgacaggcag gatgggtacg tgtcttcaga aagtggaagc 2880
caccaccagt ttgtcacatc ttcaggtgct ggatttttct taccacaaca tgacagtagt 2940

gggacctgcc atattgacaa tagcagtgaa gctgatgtgg aagctgccac agatctgttc 3000
ctttgtccgt ttttgggatc cacaggccct atgtatttga agggaaatgt gtatggctca 3060
gatccttttg aaacatatca tacaggttgc agtcctgacc caagaacagt tttaatggac 3120
cactatgagc ccagttacat aaagaaaaag gagtgctacc catgttctca tccttcagaa 3180
gaatcctgcg aacggagctt cagtaatata tcgtggcctt cacatgtgag gaagctactt 3240
aacactagtt actctcacaa tgaaggacct ggaatgaaaa atctgtgtct aaacaagtcc 3300
tctttagatt ttagtgcaaa tccagagcca gcgtcggttg cctcgagtaa ttctttcatg 3360
ggtacctttg gaaaagctct caggagacct cacctagatg cctattcaag ctttggacag 3420
ccatcagatt gtcagccaag agccttttat ttgaaagctc attcttcccc agacttggac 3480
tctgggtcag aggaagatgg gaaagaaagg acagattttc aggaagaaaa tcacatttgt 3540
acctttaaac agactttaga aaactacagg actccaaatt ttcagtctta tgacttggac 3600
acatagactg aatgagacca aaggaaaagc ttaacatact acctcaagtg aacttttatt 3660
taaaagagag agaatcttat gtttttttaaa tggagttatg aattttaaaa ggataaaaat 3720
gctttattta tacagatgaa ccaaaattac aaaaagttat gaaaattttt atactgggaa 3780
tgatgctcat ataagaatac ctttttaaac tatttttaa ctttgtttta tgcaaaaaag 3840
tatcttacgt aaattaatga tataaatcat gattatttta tgtattttta taatgccaga 3900
tttcttttta tggaaaatga gttactaaag cattttaaat aatacctgcc ttgtaccatt 3960
ttttaaatag aagttacttc attatatttt gcacattata tttaataaaa tgtgtcaatt 4020
tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 4053

<210> 293
<211> 1119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 293

Met Ser Ala Pro Ser Leu Arg Ala Arg Ala Ala Gly Leu Gly Leu Leu
1 5 10 15
Leu Cys Ala Val Leu Gly Arg Ala Gly Arg Ser Asp Ser Gly Gly Arg
20 25 30
Gly Glu Leu Gly Gln Pro Ser Gly Val Ala Ala Glu Arg Pro Cys Pro
35 40 45
Thr Thr Cys Arg Cys Leu Gly Asp Leu Leu Asp Cys Ser Arg Lys Arg
50 55 60
Leu Ala Arg Leu Pro Glu Pro Leu Pro Ser Trp Val Ala Arg Leu Asp
65 70 75 80
Leu Ser His Asn Arg Leu Ser Phe Ile Lys Ala Ser Ser Met Ser His
85 90 95
Leu Gln Ser Leu Arg Glu Val Lys Leu Asn Asn Asn Glu Leu Glu Thr
100 105 110
Ile Pro Asn Leu Gly Pro Val Ser Ala Asn Ile Thr Leu Leu Ser Leu
115 120 125
Ala Gly Asn Arg Ile Val Glu Ile Leu Pro Glu His Leu Lys Glu Phe
130 135 140
Gln Ser Leu Glu Thr Leu Asp Leu Ser Ser Asn Asn Ile Ser Glu Leu
145 150 155 160
Gln Thr Ala Phe Pro Ala Leu Gln Leu Lys Tyr Leu Tyr Leu Asn Ser
165 170 175
Asn Arg Val Thr Ser Met Glu Pro Gly Tyr Phe Asp Asn Leu Ala Asn
180 185 190
Thr Leu Leu Val Leu Lys Leu Asn Arg Asn Arg Ile Ser Ala Ile Pro
195 200 205
Pro Lys Met Phe Lys Leu Pro Gln Leu Gln His Leu Glu Leu Asn Arg
210 215 220
Asn Lys Ile Lys Asn Val Asp Gly Leu Thr Phe Gln Gly Leu Gly Ala
225 230 235 240
Leu Lys Ser Leu Lys Met Gln Arg Asn Gly Val Thr Lys Leu Met Asp
245 250 255
Gly Ala Phe Trp Gly Leu Ser Asn Met Glu Ile Leu Gln Leu Asp His
260 265 270

```
Asn Asn Leu Thr Glu Ile Thr Lys Gly Trp Leu Tyr Gly Leu Leu Met
        275                 280                 285
Leu Gln Glu Leu His Leu Ser Gln Asn Ala Ile Asn Arg Ile Ser Pro
    290                 295                 300
Asp Ala Trp Glu Phe Cys Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Leu Thr Phe
305                 310                 315                 320
Asn His Leu Ser Arg Leu Asp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Leu Ser Leu
                325                 330                 335
Leu Asn Thr Leu His Ile Gly Asn Asn Arg Val Ser Tyr Ile Ala Asp
            340                 345                 350
Cys Ala Phe Arg Gly Leu Ser Ser Leu Lys Thr Leu Asp Leu Lys Asn
        355                 360                 365
Asn Glu Ile Ser Trp Thr Ile Glu Asp Met Asn Gly Ala Phe Ser Gly
    370                 375                 380
Leu Asp Lys Leu Arg Arg Leu Ile Leu Gln Gly Asn Arg Ile Arg Ser
385                 390                 395                 400
Ile Thr Lys Lys Ala Phe Thr Gly Leu Asp Ala Leu Glu His Leu Asp
                405                 410                 415
Leu Ser Asp Asn Ala Ile Met Ser Leu Gln Gly Asn Ala Phe Ser Gln
            420                 425                 430
Met Lys Lys Leu Gln Gln Leu His Leu Asn Thr Ser Ser Leu Leu Cys
        435                 440                 445
Asp Cys Gln Leu Lys Trp Leu Pro Gln Trp Val Ala Glu Asn Asn Phe
    450                 455                 460
Gln Ser Phe Val Asn Ala Ser Cys Ala His Pro Gln Leu Leu Lys Gly
465                 470                 475                 480
Arg Ser Ile Phe Ala Val Ser Pro Asp Gly Phe Val Cys Asp Asp Phe
                485                 490                 495
Pro Lys Pro Gln Ile Thr Val Gln Pro Glu Thr Gln Ser Ala Ile Lys
            500                 505                 510
Gly Ser Asn Leu Ser Phe Ile Cys Ser Ala Ala Ser Ser Ser Asp Ser
        515                 520                 525
Pro Met Thr Phe Ala Trp Lys Lys Asp Asn Glu Leu Leu His Asp Ala
    530                 535                 540
Glu Met Glu Asn Tyr Ala His Leu Arg Ala Gln Gly Gly Glu Val Met
545                 550                 555                 560
Glu Tyr Thr Thr Ile Leu Arg Leu Arg Glu Val Glu Phe Ala Ser Glu
                565                 570                 575
Gly Lys Tyr Gln Cys Val Ile Ser Asn His Phe Gly Ser Ser Tyr Ser
            580                 585                 590
Val Lys Ala Lys Leu Thr Val Asn Met Leu Pro Ser Phe Thr Lys Thr
        595                 600                 605
Pro Met Asp Leu Thr Ile Arg Ala Gly Ala Met Ala Arg Leu Glu Cys
    610                 615                 620
Ala Ala Val Gly His Pro Ala Pro Gln Ile Ala Trp Gln Lys Asp Gly
625                 630                 635                 640
Gly Thr Asp Phe Pro Ala Ala Arg Glu Arg Arg Met His Val Met Pro
                645                 650                 655
Glu Asp Asp Val Phe Phe Ile Val Asp Val Lys Ile Glu Asp Ile Gly
            660                 665                 670
Val Tyr Ser Cys Thr Ala Gln Asn Ser Ala Gly Ser Ile Ser Ala Asn
        675                 680                 685
Ala Thr Leu Thr Val Leu Glu Thr Pro Ser Phe Leu Arg Pro Leu Leu
    690                 695                 700
Asp Arg Thr Val Thr Lys Gly Glu Thr Ala Val Leu Gln Cys Ile Ala
705                 710                 715                 720
Gly Gly Ser Pro Pro Pro Lys Leu Asn Trp Thr Lys Asp Asp Ser Pro
                725                 730                 735
```

Leu Val Val Thr Glu Arg His Phe Phe Ala Ala Gly Asn Gln Leu Leu
740 745 750
Ile Ile Val Asp Ser Asp Val Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Thr Cys Glu
755 760 765
Met Ser Asn Thr Leu Gly Thr Glu Arg Gly Asn Val Arg Leu Ser Val
770 775 780
Ile Pro Thr Pro Thr Cys Asp Ser Pro Gln Met Thr Ala Pro Ser Leu
785 790 795 800
Asp Asp Asp Gly Trp Ala Thr Val Gly Val Val Ile Ile Ala Val Val
805 810 815
Cys Cys Val Val Gly Thr Ser Leu Val Trp Val Val Ile Ile Tyr His
820 825 830
Thr Arg Arg Arg Asn Glu Asp Cys Ser Ile Thr Asn Thr Asp Glu Thr
835 840 845
Asn Leu Pro Ala Asp Ile Pro Ser Tyr Leu Ser Ser Gln Gly Thr Leu
850 855 860
Ala Asp Arg Gln Asp Gly Tyr Val Ser Ser Glu Ser Gly Ser His His
865 870 875 880
Gln Phe Val Thr Ser Ser Gly Ala Gly Phe Phe Leu Pro Gln His Asp
885 890 895
Ser Ser Gly Thr Cys His Ile Asp Asn Ser Ser Glu Ala Asp Val Glu
900 905 910
Ala Ala Thr Asp Leu Phe Leu Cys Pro Phe Leu Gly Ser Thr Gly Pro
915 920 925
Met Tyr Leu Lys Gly Asn Val Tyr Gly Ser Asp Pro Phe Glu Thr Tyr
930 935 940
His Thr Gly Cys Ser Pro Asp Pro Arg Thr Val Leu Met Asp His Tyr
945 950 955 960
Glu Pro Ser Tyr Ile Lys Lys Lys Glu Cys Tyr Pro Cys Ser His Pro
965 970 975
Ser Glu Glu Ser Cys Glu Arg Ser Phe Ser Asn Ile Ser Trp Pro Ser
980 985 990
His Val Arg Lys Leu Leu Asn Thr Ser Tyr Ser His Asn Glu Gly Pro
995 1000 1005
Gly Met Lys Asn Leu Cys Leu Asn Lys Ser Ser Leu Asp Phe Ser Ala
1010 1015 1020
Asn Pro Glu Pro Ala Ser Val Ala Ser Ser Asn Ser Phe Met Gly Thr
1025 1030 1035 1040
Phe Gly Lys Ala Leu Arg Arg Pro His Leu Asp Ala Tyr Ser Ser Phe
1045 1050 1055
Gly Gln Pro Ser Asp Cys Gln Pro Arg Ala Phe Tyr Leu Lys Ala His
1060 1065 1070
Ser Ser Pro Asp Leu Asp Ser Gly Ser Glu Glu Asp Gly Lys Glu Arg
1075 1080 1085
Thr Asp Phe Gln Glu Glu Asn His Ile Cys Thr Phe Lys Gln Thr Leu
1090 1095 1100
Glu Asn Tyr Arg Thr Pro Asn Phe Gln Ser Tyr Asp Leu Asp Thr
1105 1110 1115

<210> 294
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 294
ggaaccgaat ctcagcta 18

<210> 295
<211> 19

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 295
cctaaactga actggacca 19
<210> 296
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 296
ggctggagac actgaacct 19
<210> 297
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 297
acagctgcac agctcagaac agtg 24
<210> 298
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 298
cattcccagt ataaaaattt tc 22
<210> 299
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 299
gggtcttggt gaatgagg 18
<210> 300
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 300
gtgcctctcg gttaccacca atgg 24
<210> 301
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 301
gcggccactg ttggaccgaa ctgtaaccaa gggagaaaca gccgtcctac 50
<210> 302
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 302
gcctttgaca accttcagtc actagtgg 28
<210> 303
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 303
ccccatgtgt ccatgactgt tccc 24
<210> 304
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 304
tactgcctca tgacctcttc actcccttgc atcatcttag agcgg 45
<210> 305
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 305
actccaagga aatcggatcc gttc 24
<210> 306
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 306
ttagcagctg aggatgggca caac 24
<210> 307
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 307
gccttcactg gtttggatgc attggagcat ctagacctga gtgacaacgc 50
<210> 308
<211> 3296
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 308
caaaacttgc gtcgcggaga gcgcccagct tgacttgaat ggaaggagcc cgagcccgcg 60
gagcgcagct gagactgggg gagcgcgttc ggcctgtggg gcgccgctcg gcgccggggc 120
gcagcaggga aggggaagct gtggtctgcc ctgctccacg aggcgccact ggtgtgaacc 180
gggagagccc ctgggtggtc ccgtccccta tccctccttt atatagaaac cttccacact 240
gggaaggcag cggcgaggca ggagggctca tggtgagcaa ggaggccggc tgatctgcag 300
gcgcacagca ttccgagttt acagattttt acagatacca aatggaaggc gaggaggcag 360
aacagcctgc ctggttccat cagccctggc gcccaggcgc atctgactcg gcacccccctg 420
caggcaccat ggcccagagc cgggtgctgc tgctcctgct gctgctgccg ccacagctgc 480
acctgggacc tgtgcttgcc gtgagggccc caggatttgg ccgaagtggc ggccacagcc 540

tgagccccga agagaacgaa tttgcggagg aggagccggt gctggtactg agccctgagg 600
agcccgggcc tggcccagcc gcggtcagct gcccccgaga ctgtgcctgt tcccaggagg 660
gcgtcgtgga ctgtggcggt attgacctgc gtgagttccc gggggacctg cctgagcaca 720
ccaaccacct atctctgcag aacaaccagc tggaaaagat ctaccctgag gagctctccc 780
ggctgcaccg gctggagaca ctgaacctgc aaaacaaccg cctgacttcc cgagggctcc 840
cagagaaggc gtttgagcat ctgaccaacc tcaattacct gtacttggcc aataacaagc 900
tgaccttggc accccgcttc ctgccaaacg ccctgatcag tgtggacttt gctgccaact 960
atctcaccaa gatctatggg ctcacctttg gccagaagcc aaacttgagg tctgtgtacc 1020
tgcacaacaa caagctggca gacgccgggc tgccggacaa catgttcaac ggctccagca 1080
acgtcgaggt cctcatcctg tccagcaact tcctgcgcca cgtgcccaag cacctgccgc 1140
ctgccctgta caagctgcac ctcaagaaca acaagctgga gaagatcccc ccgggggcct 1200
tcagcgagct gagcagcctg cgcgagctat acctgcagaa caactacctg actgacgagg 1260
gcctggacaa cgagaccttc tggaagctct ccagcctgga gtacctggat ctgtccagca 1320
acaacctgtc tcgggtccca gctgggctgc cgcgcagcct ggtgctgctg cacttggaga 1380
agaacgccat ccggagcgtg gacgcgaatg tgctgacccc catccgcagc ctggagtacc 1440
tgctgctgca cagcaaccag ctgcgggagc agggcatcca cccactggcc ttccagggcc 1500
tcaagcggtt gcacacggtg cacctgtaca acaacgcgct ggagcgcgtg cccagtggcc 1560
tgcctcgccg cgtgcgcacc ctcatgatcc tgcacaacca gatcacaggc attggccgcg 1620
aagactttgc caccacctac ttcctggagg agctcaacct cagctacaac cgcatcacca 1680
gcccacaggt gcaccgcgac gccttccgca agctgcgcct gctgcgctcg ctggacctgt 1740
cgggcaaccg gctgcacacg ctgccacctg ggctgcctcg aaatgtccat gtgctgaagg 1800
tcaagcgcaa tgagctggct gccttggcac gaggggcgct ggcgggcatg gctcagctgc 1860
gtgagctgta cctcaccagc aaccgactgc gcagccgagc cctgggcccc cgtgcctggg 1920
tggacctcgc ccatctgcag ctgctggaca tcgccgggaa tcagctcaca gagatccccg 1980
aggggctccc cgagtcactt gagtacctgt acctgcagaa caacaagatt agtgcggtgc 2040
ccgccaatgc cttcgactcc acgcccaacc tcaaggggat ctttctcagg tttaacaagc 2100
tggctgtggg ctccgtggtg gacagtgcct tccggaggct gaagcacctg caggtcttgg 2160
acattgaagg caacttagag tttggtgaca tttccaagga ccgtggccgc ttggggaagg 2220
aaaaggagga ggaggaagag gaggaggagg aggaagagga aacaagatag tgacaaggtg 2280
atgcagatgt gacctaggat gatggaccgc cggactcttt tctgcagcac acgcctgtgt 2340
gctgtgagcc ccccactctg ccgtgctcac acagacacac ccagctgcac acatgaggca 2400
tcccacatga cacgggctga cacagtctca tatccccacc ccttcccacg gcgtgtccca 2460
cggccagaca catgcacaca catcacaccc tcaaacaccc agctcagcca cacacaacta 2520
ccctccaaac caccacagtc tctgtcacac ccccactacc gctgccacgc cctctgaatc 2580
atgcagggaa gggtctgccc ctgccctggc acacacaggc acccattccc tccccctgct 2640
gacatgtgta tgcgtatgca tacacaccac acacacacac atgcacaagt catgtgcgaa 2700
cagccctcca aagcctatgc cacagacagc tcttgcccca gccagaatca gccatagcag 2760
ctcgccgtct gccctgtcca tctgtccgtc cgttccctgg agaagacaca agggtatcca 2820
tgctctgtgg ccaggtgcct gccacctct ggaactcaca aaagctggct tttattcctt 2880
tcccatccta tggggacagg agccttcagg actgctggcc tggcctggcc caccctgctc 2940
ctccaggtgc tgggcagtca ctctgctaag agtccctccc tgccacgccc tggcaggaca 3000
caggcacttt tccaatgggc aagcccagtg gaggcaggat gggagagccc cctgggtgct 3060
gctggggcct tggggcagga gtgaagcaga ggtgatgggg ctgggctgag ccagggagga 3120
aggacccagc tgcacctagg agacaccttt gttcttcagg cctgtggggg aagttccggg 3180
tgcctttatt ttttattctt ttctaaggaa aaaaatgata aaaatctcaa agctgatttt 3240
tcttgttata gaaaaactaa tataaaagca ttatccctat ccctgcaaaa aaaaaa 3296

<210> 309
<211> 642
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 309

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

```
     50                  55                  60
His Ser Leu Ser Pro Glu Glu Asn Glu Phe Ala Glu Glu Glu Pro Val
 65                  70                  75                  80
Leu Val Leu Ser Pro Glu Glu Pro Gly Pro Gly Pro Ala Ala Val Ser
                85                  90                  95
Cys Pro Arg Asp Cys Ala Cys Ser Gln Glu Gly Val Val Asp Cys Gly
            100                 105                 110
Gly Ile Asp Leu Arg Glu Phe Pro Gly Asp Leu Pro Glu His Thr Asn
        115                 120                 125
His Leu Ser Leu Gln Asn Asn Gln Leu Glu Lys Ile Tyr Pro Glu Glu
    130                 135                 140
Leu Ser Arg Leu His Arg Leu Glu Thr Leu Asn Leu Gln Asn Asn Arg
145                 150                 155                 160
Leu Thr Ser Arg Gly Leu Pro Glu Lys Ala Phe Glu His Leu Thr Asn
                165                 170                 175
Leu Asn Tyr Leu Tyr Leu Ala Asn Asn Lys Leu Thr Leu Ala Pro Arg
            180                 185                 190
Phe Leu Pro Asn Ala Leu Ile Ser Val Asp Phe Ala Ala Asn Tyr Leu
        195                 200                 205
Thr Lys Ile Tyr Gly Leu Thr Phe Gly Gln Lys Pro Asn Leu Arg Ser
    210                 215                 220
Val Tyr Leu His Asn Asn Lys Leu Ala Asp Ala Gly Leu Pro Asp Asn
225                 230                 235                 240
Met Phe Asn Gly Ser Ser Asn Val Glu Val Leu Ile Leu Ser Ser Asn
                245                 250                 255
Phe Leu Arg His Val Pro Lys His Leu Pro Pro Ala Leu Tyr Lys Leu
            260                 265                 270
His Leu Lys Asn Asn Lys Leu Glu Lys Ile Pro Pro Gly Ala Phe Ser
        275                 280                 285
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Gln Asn Asn Tyr Leu Thr
    290                 295                 300
Asp Glu Gly Leu Asp Asn Glu Thr Phe Trp Lys Leu Ser Ser Leu Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Leu Asp Leu Ser Ser Asn Asn Leu Ser Arg Val Pro Ala Gly Leu
                325                 330                 335
Pro Arg Ser Leu Val Leu Leu His Leu Glu Lys Asn Ala Ile Arg Ser
            340                 345                 350
Val Asp Ala Asn Val Leu Thr Pro Ile Arg Ser Leu Glu Tyr Leu Leu
        355                 360                 365
Leu His Ser Asn Gln Leu Arg Glu Gln Gly Ile His Pro Leu Ala Phe
    370                 375                 380
Gln Gly Leu Lys Arg Leu His Thr Val His Leu Tyr Asn Asn Ala Leu
385                 390                 395                 400
Glu Arg Val Pro Ser Gly Leu Pro Arg Arg Val Arg Thr Leu Met Ile
                405                 410                 415
Leu His Asn Gln Ile Thr Gly Ile Gly Arg Glu Asp Phe Ala Thr Thr
            420                 425                 430
Tyr Phe Leu Glu Glu Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ser Pro
        435                 440                 445
Gln Val His Arg Asp Ala Phe Arg Lys Leu Arg Leu Leu Arg Ser Leu
    450                 455                 460
Asp Leu Ser Gly Asn Arg Leu His Thr Leu Pro Pro Gly Leu Pro Arg
465                 470                 475                 480
Asn Val His Val Leu Lys Val Lys Arg Asn Glu Leu Ala Ala Leu Ala
                485                 490                 495
Arg Gly Ala Leu Ala Gly Met Ala Gln Leu Arg Glu Leu Tyr Leu Thr
            500                 505                 510
Ser Asn Arg Leu Arg Ser Arg Ala Leu Gly Pro Arg Ala Trp Val Asp
```

515 520 525
Leu Ala His Leu Gln Leu Leu Asp Ile Ala Gly Asn Gln Leu Thr Glu
530 535 540
Ile Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr Leu Gln Asn
545 550 555 560
Asn Lys Ile Ser Ala Val Pro Ala Asn Ala Phe Asp Ser Thr Pro Asn
565 570 575
Leu Lys Gly Ile Phe Leu Arg Phe Asn Lys Leu Ala Val Gly Ser Val
580 585 590
Val Asp Ser Ala Phe Arg Arg Leu Lys His Leu Gln Val Leu Asp Ile
595 600 605
Glu Gly Asn Leu Glu Phe Gly Asp Ile Ser Lys Asp Arg Gly Arg Leu
610 615 620
Gly Lys Glu Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
625 630 635 640
Thr Arg

<210> 310
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 310
gcattggccg cgagactttg cc 22

<210> 311
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 311
gcggccacgg tccttggaaa tg 22

<210> 312
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 312
tggaggagct caacctcagc tacaaccgca tcaccagccc acagg 45

<210> 313
<211> 3003
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 313
gggaggggggc tccgggcgcc gcgcagcaga cctgctccgg ccgcgcgcct cgccgctgtc 60
ctccgggagc ggcagcagta gcccgggcgg cgagggctgg gggttcctcg agactctcag 120
aggggcgcct cccatcggcg cccaccaccc caacctgttc ctcgcgcgcc actgcgctgc 180
gccccaggac ccgctgccca acatggattt tctcctggcg ctggtgctgg tatcctcgct 240
ctacctgcag gcggccgccg agttcgacgg gaggtggccc aggcaaatag tgtcatcgat 300
tggcctatgt cgttatggtg ggaggattga ctgctgctgg ggctgggctc gccagtcttg 360
gggacagtgt cagcctgtgt gccaaccacg atgcaaacat ggtgaatgta tcgggccaaa 420
caagtgcaag tgtcatcctg gttatgctgg aaaaacctgt aatcaagatc taaatgagtg 480
tggcctgaag ccccggccct gtaagcacag gtgcatgaac acttacggca gctacaagtg 540
ctactgtctc aacggatata tgctcatgcc ggatggttcc tgctcaagtg ccctgacctg 600
ctccatggca aactgtcagt atggctgtga tgttgttaaa ggacaaatac ggtgccagtg 660
cccatcccct ggcctgcacc tggctcctga tgggaggacc tgtgtagatg ttgatgaatg 720
tgctacagga agagcctcct gccctagatt taggcaatgt gtcaacactt ttgggagcta 780

catctgcaag tgtcataaag gcttcgatct catgtatatt ggaggcaaat atcaatgtca 840
tgacatagac gaatgctcac ttggtcagta tcagtgcagc agctttgctc gatgttataa 900
cgtacgtggg tcctacaagt gcaaatgtaa agaaggatac cagggtgatg gactgacttg 960
tgtgtatatc ccaaaagtta tgattgaacc ttcaggtcca attcatgtac caaagggaaa 1020
tggtaccatt ttaaagggtg acacaggaaa taataattgg attcctgatg ttggaagtac 1080
ttggtggcct ccgaagacac catatattcc tcctatcatt accaacaggc ctacttctaa 1140
gccaacaaca agacctacac caaagccaac accaattcct actccaccac caccaccacc 1200
cctgccaaca gagctcagaa cacctctacc acctacaacc ccagaaaggc caaccaccgg 1260
actgacaact atagcaccag ctgccagtac acctccagga gggattacag ttgacaacag 1320
ggtacagaca gaccctcaga aacccagagg agatgtgttc agtgttctgg tacacagttg 1380
taattttgac catggacttt gtggatggat cagggagaaa gacaatgact tgcactggga 1440
accaatcagg gacccagcag gtggacaata tctgacagtg tcggcagcca aagccccagg 1500
gggaaaagct gcacgcttgg tgctacctct cggccgcctc atgcattcag gggacctgtg 1560
cctgtcattc aggcacaagg tgacggggct gcactctggc acactccagg tgtttgtgag 1620
aaaacacggt gcccacggag cagccctgtg gggaagaaat ggtggccatg gctggaggca 1680
aacacagatc accttgcgag gggctgacat caagagcgaa tcacaaagat gattaaaggg 1740
ttggaaaaaa agatctatga tggaaaatta aaggaactgg gattattgag cctggagaag 1800
agaagactga ggggcaaacc attgatggtt ttcaagtata tgaagggttg gcacagagag 1860
ggtggcgacc agctgttctc catatgcact aagaatagaa caagaggaaa ctggcttaga 1920
ctagagtata agggagcatt tcttggcagg ggccattgtt agaatacttc ataaaaaaag 1980
aagtgtgaaa atctcagtat ctctctctct ttctaaaaaa ttagataaaa atttgtctat 2040
ttaagatggt taaagatgtt cttacccaag gaaaagtaac aaattataga atttcccaaa 2100
agatgttttg atcctactag tagtatgcag tgaaaatctt tagaactaaa taatttggac 2160
aaggcttaat ttaggcattt ccctcttgac ctcctaatgg agagggattg aaaggggaag 2220
agcccaccaa atgctgagct cactgaaata tctctccctt atggcaatcc tagcagtatt 2280
aaagaaaaaa ggaaactatt tattccaaat gagagtatga tggacagata ttttagtatc 2340
tcagtaatgt cctagtgtgg cggtggtttt caatgtttct tcatggtaaa ggtataagcc 2400
tttcatttgt tcaatggatg atgtttcaga ttttttttct tttaagagat ccttcaagga 2460
acacagttca gagagatttt catcgggtgc attctctctg cttcgtgtgt gacaagttat 2520
cttggctgct gagaaagagt gccctgcccc acaccggcag acctttcctt cacctcatca 2580
gtatgattca gtttctctta tcaattggac tctcccaggt tccacagaac agtaatattt 2640
tttgaacaat aggtacaata gaaggtcttc tgtcatttaa cctggtaaag gcagggctgg 2700
agggggaaaa taaatcatta agcctttgag taacggcaga atatatggct gtagatccat 2760
ttttaatggt tcatttcctt tatggtcata taactgcaca gctgaagatg aaaggggaaa 2820
ataaatgaaa attttacttt tcgatgccaa tgatacattg cactaaactg atggaagaag 2880
ttatccaaag tactgtataa catcttgttt attatttaat gttttctaaa ataaaaaatg 2940
ttagtggttt tccaaatggc ctaataaaaa caattatttg taaataaaaa cactgttagt 3000
aat 3003

<210> 314
<211> 509
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 314

Met Asp Phe Leu Leu Ala Leu Val Leu Val Ser Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Ala Ala Ala Glu Phe Asp Gly Arg Trp Pro Arg Gln Ile Val Ser Ser
20 25 30
Ile Gly Leu Cys Arg Tyr Gly Gly Arg Ile Asp Cys Cys Trp Gly Trp
35 40 45
Ala Arg Gln Ser Trp Gly Gln Cys Gln Pro Val Cys Gln Pro Arg Cys
50 55 60
Lys His Gly Glu Cys Ile Gly Pro Asn Lys Cys Lys Cys His Pro Gly
65 70 75 80
Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Asn Gln Asp Leu Asn Glu Cys Gly Leu Lys
85 90 95
Pro Arg Pro Cys Lys His Arg Cys Met Asn Thr Tyr Gly Ser Tyr Lys
100 105 110
Cys Tyr Cys Leu Asn Gly Tyr Met Leu Met Pro Asp Gly Ser Cys Ser

```
        115                 120                 125
Ser Ala Leu Thr Cys Ser Met Ala Asn Cys Gln Tyr Gly Cys Asp Val
    130                 135                 140
Val Lys Gly Gln Ile Arg Cys Gln Cys Pro Ser Pro Gly Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Ala Pro Asp Gly Arg Thr Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala Thr Gly
                165                 170                 175
Arg Ala Ser Cys Pro Arg Phe Arg Gln Cys Val Asn Thr Phe Gly Ser
            180                 185                 190
Tyr Ile Cys Lys Cys His Lys Gly Phe Asp Leu Met Tyr Ile Gly Gly
        195                 200                 205
Lys Tyr Gln Cys His Asp Ile Asp Glu Cys Ser Leu Gly Gln Tyr Gln
    210                 215                 220
Cys Ser Ser Phe Ala Arg Cys Tyr Asn Val Arg Gly Ser Tyr Lys Cys
225                 230                 235                 240
Lys Cys Lys Glu Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Leu Thr Cys Val Tyr Ile
                245                 250                 255
Pro Lys Val Met Ile Glu Pro Ser Gly Pro Ile His Val Pro Lys Gly
            260                 265                 270
Asn Gly Thr Ile Leu Lys Gly Asp Thr Gly Asn Asn Asn Trp Ile Pro
        275                 280                 285
Asp Val Gly Ser Thr Trp Trp Pro Pro Lys Thr Pro Tyr Ile Pro Pro
    290                 295                 300
Ile Ile Thr Asn Arg Pro Thr Ser Lys Pro Thr Thr Arg Pro Thr Pro
305                 310                 315                 320
Lys Pro Thr Pro Ile Pro Thr Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Thr
                325                 330                 335
Glu Leu Arg Thr Pro Leu Pro Pro Thr Thr Pro Glu Arg Pro Thr Thr
            340                 345                 350
Gly Leu Thr Thr Ile Ala Pro Ala Ala Ser Thr Pro Pro Gly Gly Ile
        355                 360                 365
Thr Val Asp Asn Arg Val Gln Thr Asp Pro Gln Lys Pro Arg Gly Asp
    370                 375                 380
Val Phe Ser Val Leu Val His Ser Cys Asn Phe Asp His Gly Leu Cys
385                 390                 395                 400
Gly Trp Ile Arg Glu Lys Asp Asn Asp Leu His Trp Glu Pro Ile Arg
                405                 410                 415
Asp Pro Ala Gly Gly Gln Tyr Leu Thr Val Ser Ala Ala Lys Ala Pro
            420                 425                 430
Gly Gly Lys Ala Ala Arg Leu Val Leu Pro Leu Gly Arg Leu Met His
        435                 440                 445
Ser Gly Asp Leu Cys Leu Ser Phe Arg His Lys Val Thr Gly Leu His
    450                 455                 460
Ser Gly Thr Leu Gln Val Phe Val Arg Lys His Gly Ala His Gly Ala
465                 470                 475                 480
Ala Leu Trp Gly Arg Asn Gly Gly His Gly Trp Arg Gln Thr Gln Ile
                485                 490                 495
Thr Leu Arg Gly Ala Asp Ile Lys Ser Glu Ser Gln Arg
            500                 505
<210>    315
<211>    24
<212>    DNA
<213>    Artificial Sequence
<220>
<223>    Synthetic oligonucleotide
<400>    315
gatggttcct gctcaagtgc cctg                                          24
<210>    316
```

<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 316
ttgcacttgt aggacccacg tacg 24
<210> 317
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 317
ctgatgggag gacctgtgta gatgttgatg aatgtgctac aggaagagcc 50
<210> 318
<211> 2110
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 318
cttctttgaa aaggattatc acctgatcag gttctctctg catttgcccc tttagattgt 60
gaaatgtggc tcaaggtctt cacaactttc ctttcctttg caacaggtgc ttgctcgggg 120
ctgaaggtga cagtgccatc acacactgtc catggcgtca gaggtcaggc cctctaccta 180
cccgtccact atggcttcca cactccagca tcagacatcc agatcatatg gctatttgag 240
agaccccaca caatgcccaa atacttactg ggctctgtga ataagtctgt ggttcctgac 300
ttggaatacc aacacaagtt caccatgatg ccacccaatg catctctgct tatcaaccca 360
ctgcagttcc ctgatgaagg caattacatc gtgaaggtca acattcaggg aaatggaact 420
ctatctgcca gtcagaagat acaagtcacg gttgatgatc ctgtcacaaa gccagtggtg 480
cagattcatc ctccctctgg ggctgtggag tatgtgggga acatgaccct gacatgccat 540
gtggaagggg gcactcggct agcttaccaa tggctaaaaa atgggagacc tgtccacacc 600
agctccacct actccttttc tccccaaaac aatacccttc atattgctcc agtaaccaag 660
gaagacattg ggaattacag ctgcctggtg aggaaccctg tcagtgaaat ggaaagtgat 720
atcattatgc ccatcatata ttatggacct tatggacttc aagtgaattc tgataaaggg 780
ctaaaagtag gggaagtgtt tactgttgac cttggagagg ccatcctatt tgattgttct 840
gctgattctc atccccccaa cacctactcc tggattagga ggactgacaa tactacatat 900
atcattaagc atgggcctcg cttagaagtt gcatctgaga aagtagccca gaagacaatg 960
gactatgtgt gctgtgctta caacaacata accggcaggc aagatgaaac tcatttcaca 1020
gttatcatca cttccgtagg actggagaag cttgcacaga aaggaaaatc attgtcacct 1080
ttagcaagta taactggaat atcactattt ttgattatat ccatgtgtct tctcttccta 1140
tggaaaaaat atcaacccta caaagttata aaacagaaac tagaaggcag gccagaaaca 1200
gaatacagga aagctcaaac attttcaggc catgaagatg ctctggatga cttcggaata 1260
tatgaatttg ttgcttttcc agatgtttct ggtgtttcca ggattccaag caggtctgtt 1320
ccagcctctg attgtgtatc ggggcaagat ttgcacagta cagtgtatga agttattcag 1380
cacatccctg cccagcagca agaccatcca gagtgaactt tcatgggcta aacagtacat 1440
tcgagtgaaa ttctgaagaa acattttaag gaaaaacagt ggaaaagtat attaatctgg 1500
aatcagtgaa gaaaccagga ccaacacctc ttactcatta ttcctttaca tgcagaatag 1560
aggcatttat gcaaattgaa ctgcaggttt ttcagcatat acacaatgtc ttgtgcaaca 1620
gaaaaacatg ttggggaaat attcctcagt ggagagtcgt tctcatgctg acggggagaa 1680
cgaaagtgac aggggtttcc tcataagttt tgtatgaaat atctctacaa acctcaatta 1740
gttctactct acactttcac tatcatcaac actgagacta tcctgtctca cctacaaatg 1800
tggaaacttt acattgttcg atttttcagc agactttgtt ttattaaatt tttattagtg 1860
ttaagaatgc taaatttatg tttcaatttt atttccaaat ttctatcttg ttatttgtac 1920
aacaaagtaa taaggatggt tgtcacaaaa acaaaactat gccttctctt ttttttcaat 1980
caccagtagt atttttgaga agacttgtga acacttaagg aaatgactat taaagtctta 2040
tttttatttt tttcaaggaa agatggattc aaataaatta ttctgttttt gcttttaaaa 2100
aaaaaaaaaa 2110
<210> 319
<211> 450

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 319

```
Met Trp Leu Lys Val Phe Thr Thr Phe Leu Ser Phe Ala Thr Gly Ala
  1               5                  10                  15
Cys Ser Gly Leu Lys Val Thr Val Pro Ser His Thr Val His Gly Val
             20                  25                  30
Arg Gly Gln Ala Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe His Thr Pro
         35                  40                  45
Ala Ser Asp Ile Gln Ile Ile Trp Leu Phe Glu Arg Pro His Thr Met
     50                  55                  60
Pro Lys Tyr Leu Leu Gly Ser Val Asn Lys Ser Val Val Pro Asp Leu
 65                  70                  75                  80
Glu Tyr Gln His Lys Phe Thr Met Met Pro Pro Asn Ala Ser Leu Leu
                 85                  90                  95
Ile Asn Pro Leu Gln Phe Pro Asp Glu Gly Asn Tyr Ile Val Lys Val
            100                 105                 110
Asn Ile Gln Gly Asn Gly Thr Leu Ser Ala Ser Gln Lys Ile Gln Val
        115                 120                 125
Thr Val Asp Asp Pro Val Thr Lys Pro Val Val Gln Ile His Pro Pro
    130                 135                 140
Ser Gly Ala Val Glu Tyr Val Gly Asn Met Thr Leu Thr Cys His Val
145                 150                 155                 160
Glu Gly Gly Thr Arg Leu Ala Tyr Gln Trp Leu Lys Asn Gly Arg Pro
                165                 170                 175
Val His Thr Ser Ser Thr Tyr Ser Phe Ser Pro Gln Asn Asn Thr Leu
            180                 185                 190
His Ile Ala Pro Val Thr Lys Glu Asp Ile Gly Asn Tyr Ser Cys Leu
        195                 200                 205
Val Arg Asn Pro Val Ser Glu Met Glu Ser Asp Ile Ile Met Pro Ile
    210                 215                 220
Ile Tyr Tyr Gly Pro Tyr Gly Leu Gln Val Asn Ser Asp Lys Gly Leu
225                 230                 235                 240
Lys Val Gly Glu Val Phe Thr Val Asp Leu Gly Glu Ala Ile Leu Phe
                245                 250                 255
Asp Cys Ser Ala Asp Ser His Pro Pro Asn Thr Tyr Ser Trp Ile Arg
            260                 265                 270
Arg Thr Asp Asn Thr Thr Tyr Ile Ile Lys His Gly Pro Arg Leu Glu
        275                 280                 285
Val Ala Ser Glu Lys Val Ala Gln Lys Thr Met Asp Tyr Val Cys Cys
    290                 295                 300
Ala Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Arg Gln Asp Glu Thr His Phe Thr Val
305                 310                 315                 320
Ile Ile Thr Ser Val Gly Leu Glu Lys Leu Ala Gln Lys Gly Lys Ser
                325                 330                 335
Leu Ser Pro Leu Ala Ser Ile Thr Gly Ile Ser Leu Phe Leu Ile Ile
            340                 345                 350
Ser Met Cys Leu Leu Phe Leu Trp Lys Lys Tyr Gln Pro Tyr Lys Val
        355                 360                 365
Ile Lys Gln Lys Leu Glu Gly Arg Pro Glu Thr Glu Tyr Arg Lys Ala
    370                 375                 380
Gln Thr Phe Ser Gly His Glu Asp Ala Leu Asp Asp Phe Gly Ile Tyr
385                 390                 395                 400
Glu Phe Val Ala Phe Pro Asp Val Ser Gly Val Ser Arg Ile Pro Ser
                405                 410                 415
Arg Ser Val Pro Ala Ser Asp Cys Val Ser Gly Gln Asp Leu His Ser
            420                 425                 430
Thr Val Tyr Glu Val Ile Gln His Ile Pro Ala Gln Gln Gln Asp His
```

435 440 445

Pro Glu
450

<210> 320
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 320
gatcctgtca caaagccagt ggtgc 25

<210> 321
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 321
cactgacagg gttcctcacc cagg 24

<210> 322
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 322
ctccctctgg gctgtggagt atgtggggaa catgaccctg acatg 45

<210> 323
<211> 2397
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 323
gcaagcggcg aaatggcgcc ctccgggagt cttgcagttc ccctggcagt cctggtgctg 60
ttgctttggg gtgctccctg gacgcacggg cggcggagca acgttcgcgt catcacggac 120
gagaactgga gagaactgct ggaaggagac tggatgatag aattttatgc cccgtggtgc 180
cctgcttgtc aaaatcttca accggaatgg gaaagttttg ctgaatgggg agaagatctt 240
gaggttaata ttgcgaaagt agatgtcaca gagcagccag gactgagtgg acggtttatc 300
ataactgctc ttcctactat ttatcattgt aaagatggtg aatttaggcg ctatcagggt 360
ccaaggacta agaaggactt cataaacttt ataagtgata aagagtggaa gagtattgag 420
cccgtttcat catggtttgg tccaggttct gttctgatga gtagtatgtc agcactcttt 480
cagctatcta tgtggatcag gacgtgccat aactacttta ttgaagacct tggattgcca 540
gtgtggggat catatactgt ttttgcttta gcaactctgt tttccggact gttattagga 600
ctctgtatga tatttgtggc agattgcctt tgtccttcaa aaaggcgcag accacagcca 660
tacccatacc cttcaaaaaa attattatca gaatctgcac aacctttgaa aaaagtggag 720
gaggaacaag aggcggatga agaagatgtt tcagaagaag aagctgaaag taaagaagga 780
acaaacaaag actttccaca gaatgccata agacaacgct ctctgggtcc atcattggcc 840
acagataaat cctagttaaa ttttatagtt atcttaatat tatgattttg ataaaaacag 900
aagattgatc attttgtttg gtttgaagtg aactgtgact tttttgaata ttgcagggtt 960
cagtctagat tgtcattaaa ttgaagagtc tacattcaga acataaaagc actaggtata 1020
caagtttgaa atatgattta agcacagtat gatggtttaa atagttctct aatttttgaa 1080
aaatcgtgcc aagcaataag atttatgtat atttgtttaa taataaccta tttcaagtct 1140
gagttttgaa aatttacatt tcccaagtat tgcattattg aggtatttaa gaagattatt 1200
ttagagaaaa atatttctca tttgatataa tttttctctg tttcactgtg tgaaaaaaag 1260
aagatatttc ccataaatgg gaagtttgcc cattgtctca agaaatgtgt atttcagtga 1320
caatttcgtg gtctttttag aggtatattc caaaatttcc ttgtatttt aggttatgca 1380
actaataaaa actaccttac attaattaat tacagttttc tacacatggt aatacaggat 1440
atgctactga tttaggaagt ttttaagttc atggtattct cttgattcca acaaagtttg 1500
attttctctt gtatttttct tacttactat gggttacatt ttttatttt caaattggat 1560

gataatttct tggaaacatt ttttatgttt tagtaaacag tatttttttg ttgtttcaaa 1620
ctgaagttta ctgagagatc catcaaattg aacaatctgt tgtaatttaa aattttggcc 1680
actttttca gattttacat cattcttgct gaacttcaac ttgaaattgt ttttttttc 1740
cttttggatg tgaaggtgaa cattcctgat ttttgtctga tgtgaaaaag ccttggtatt 1800
ttacattttg aaaattcaaa gaagcttaat ataaaagttt gcattctact caggaaaaag 1860
catcttcttg tatatgtctt aaatgtattt ttgtcctcat atacagaaag ttcttaattg 1920
attttacagt ctgtaatgct tgatgtttta aaataataac atttttatat tttttaaaag 1980
acaaacttca tattatcctg tgttctttcc tgactggtaa tattgtgtgg gatttcacag 2040
gtaaaagtca gtaggatgga acattttagt gtatttttac tccttaaaga gctagaatac 2100
atagttttca ccttaaaaga agggggaaaa tcataaatac aatgaatcaa ctgaccatta 2160
cgtagtagac aatttctgta atgtcccctt ctttctaggc tctgttgctg tgtgaatcca 2220
ttagatttac agtatcgtaa tatacaagtt ttctttaaag ccctctcctt tagaatttaa 2280
aatattgtac cattaaagag tttggatgtg taacttgtga tgccttagaa aaatatccta 2340
agcacaaaat aaacctttct aaccacttca ttaaagctga aaaaaaaaaa aaaaaaa 2397

<210> 324
<211> 280
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324

Met Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ala Val Pro Leu Ala Val Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Leu Trp Gly Ala Pro Trp Thr His Gly Arg Arg Ser Asn Val Arg
20 25 30
Val Ile Thr Asp Glu Asn Trp Arg Glu Leu Leu Glu Gly Asp Trp Met
35 40 45
Ile Glu Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Pro Ala Cys Gln Asn Leu Gln Pro
50 55 60
Glu Trp Glu Ser Phe Ala Glu Trp Gly Glu Asp Leu Glu Val Asn Ile
65 70 75 80
Ala Lys Val Asp Val Thr Glu Gln Pro Gly Leu Ser Gly Arg Phe Ile
85 90 95
Ile Thr Ala Leu Pro Thr Ile Tyr His Cys Lys Asp Gly Glu Phe Arg
100 105 110
Arg Tyr Gln Gly Pro Arg Thr Lys Lys Asp Phe Ile Asn Phe Ile Ser
115 120 125
Asp Lys Glu Trp Lys Ser Ile Glu Pro Val Ser Ser Trp Phe Gly Pro
130 135 140
Gly Ser Val Leu Met Ser Ser Met Ser Ala Leu Phe Gln Leu Ser Met
145 150 155 160
Trp Ile Arg Thr Cys His Asn Tyr Phe Ile Glu Asp Leu Gly Leu Pro
165 170 175
Val Trp Gly Ser Tyr Thr Val Phe Ala Leu Ala Thr Leu Phe Ser Gly
180 185 190
Leu Leu Leu Gly Leu Cys Met Ile Phe Val Ala Asp Cys Leu Cys Pro
195 200 205
Ser Lys Arg Arg Arg Pro Gln Pro Tyr Pro Tyr Pro Ser Lys Lys Leu
210 215 220
Leu Ser Glu Ser Ala Gln Pro Leu Lys Lys Val Glu Glu Glu Gln Glu
225 230 235 240
Ala Asp Glu Glu Asp Val Ser Glu Glu Glu Ala Glu Ser Lys Glu Gly
245 250 255
Thr Asn Lys Asp Phe Pro Gln Asn Ala Ile Arg Gln Arg Ser Leu Gly
260 265 270
Pro Ser Leu Ala Thr Asp Lys Ser
275 280

<210> 325
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 325
tgaggtgggc aagcggcgaa atg 23
<210> 326
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 326
tatgtggatc aggacgtgcc 20
<210> 327
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 327
tgcagggttc agtctagatt g 21
<210> 328
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 328
ttgaaggaca aaggcaatct gccac 25
<210> 329
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 329
ggagtcttgc agttcccctg gcagtcctgg tgctgttgct ttggg 45
<210> 330
<211> 2168
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 330
gcgagtgtcc agctgcggag acccgtgata attcgttaac taattcaaca aacgggaccc 60
ttctgtgtgc cagaaaccgc aagcagttgc taacccagtg ggacaggcgg attggaagag 120
cgggaaggtc ctggcccaga gcagtgtgac acttccctct gtgaccatga aactctgggt 180
gtctgcattg ctgatggcct ggtttggtgt cctgagctgt gtgcaggccg aattcttcac 240
ctctattggg cacatgactg acctgattta tgcagagaaa gagctggtgc agtctctgaa 300
agagtacatc cttgtggagg aagccaagct ttccaagatt aagagctggg ccaacaaaat 360
ggaagccttg actagcaagt cagctgctga tgctgagggc tacctggctc accctgtgaa 420
tgcctacaaa ctggtgaagc ggctaaacac agactggcct gcgctggagg accttgtcct 480
gcaggactca gctgcaggtt ttatcgccaa cctctctgtg cagcggcagt tcttccccac 540
tgatgaggac gagataggag ctgccaaagc cctgatgaga cttcaggaca catacaggct 600
ggacccaggc acaatttcca gaggggaact tccaggaacc aagtaccagg caatgctgag 660
tgtggatgac tgctttggga tgggccgctc ggcctacaat gaaggggact attatcatac 720
ggtgttgtgg atggagcagg tgctaaagca gcttgatgcc ggggaggagg ccaccacaac 780
caagtcacag gtgctggact acctcagcta tgctgtcttc cagttgggtg atctgcaccg 840
tgccctggag ctcacccgcc gcctgctctc ccttgaccca agccacgaac gagctggagg 900
gaatctgcgg tactttgagc agttattgga ggaagagaga gaaaaaacgt taacaaatca 960

gacagaagct gagctagcaa ccccagaagg catctatgag aggcctgtgg actacctgcc 1020
tgagagggat gtttacgaga gcctctgtcg tggggagggt gtcaaactga caccccgtag 1080
acagaagagg cttttctgta ggtaccacca tggcaacagg gccccacagc tgctcattgc 1140
ccccttcaaa gaggaggacg agtgggacag cccgcacatc gtcaggtact acgatgtcat 1200
gtctgatgag gaaatcgaga ggatcaagga gatcgcaaaa cctaaacttg cacgagccac 1260
cgttcgtgat cccaagacag gagtcctcac tgtcgccagc taccgggttt ccaaaagctc 1320
ctggctagag gaagatgatg accctgttgt ggcccgagta aatcgtcgga tgcagcatat 1380
cacagggtta acagtaaaga ctgcagaatt gttacaggtt gcaaattatg gagtgggagg 1440
acagtatgaa ccgcacttcg acttctctag gcgacctttt gacagcggcc tcaaaacaga 1500
ggggaatagg ttagcgacgt ttcttaacta catgagtgat gtagaagctg gtggtgccac 1560
cgtcttccct gatctggggg ctgcaatttg gcctaagaag ggtacagctg tgttctggta 1620
caacctcttg cggagcgggg aaggtgacta ccgaacaaga catgctgcct gccctgtgct 1680
tgtgggctgc aagtgggtct ccaataagtg gttccatgaa cgaggacagg agttcttgag 1740
accttgtgga tcaacagaag ttgactgaca tccttttctg tccttccccc tcctggtcct 1800
tcagcccatg tcaacgtgac agacaccttt gtatgttcct ttgtatgttc ctatcaggct 1860
gatttttgga gaaatgaatg tttgtctgga gcagagggag accatactag ggcgactcct 1920
gtgtgactga agtcccagcc cttccattca gcctgtgcca tccctggccc caaggctagg 1980
atcaaagtgg ctgcagcaga gttagctgtc tagcgcctag caaggtgcct ttgtacctca 2040
ggtgttttag gtgtgagatg tttcagtgaa ccaaagttct gataccttgt ttacatgttt 2100
gtttttatgg catttctatc tattgtggct ttaccaaaaa ataaaatgtc cctaccagaa 2160
aaaaaaaa 2168

<210> 331
<211> 533
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 331

Met Lys Leu Trp Val Ser Ala Leu Leu Met Ala Trp Phe Gly Val Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Gln Ala Glu Phe Phe Thr Ser Ile Gly His Met Thr Asp
20 25 30
Leu Ile Tyr Ala Glu Lys Glu Leu Val Gln Ser Leu Lys Glu Tyr Ile
35 40 45
Leu Val Glu Glu Ala Lys Leu Ser Lys Ile Lys Ser Trp Ala Asn Lys
50 55 60
Met Glu Ala Leu Thr Ser Lys Ser Ala Ala Asp Ala Glu Gly Tyr Leu
65 70 75 80
Ala His Pro Val Asn Ala Tyr Lys Leu Val Lys Arg Leu Asn Thr Asp
85 90 95
Trp Pro Ala Leu Glu Asp Leu Val Leu Gln Asp Ser Ala Ala Gly Phe
100 105 110
Ile Ala Asn Leu Ser Val Gln Arg Gln Phe Phe Pro Thr Asp Glu Asp
115 120 125
Glu Ile Gly Ala Ala Lys Ala Leu Met Arg Leu Gln Asp Thr Tyr Arg
130 135 140
Leu Asp Pro Gly Thr Ile Ser Arg Gly Glu Leu Pro Gly Thr Lys Tyr
145 150 155 160
Gln Ala Met Leu Ser Val Asp Asp Cys Phe Gly Met Gly Arg Ser Ala
165 170 175
Tyr Asn Glu Gly Asp Tyr Tyr His Thr Val Leu Trp Met Glu Gln Val
180 185 190
Leu Lys Gln Leu Asp Ala Gly Glu Glu Ala Thr Thr Thr Lys Ser Gln
195 200 205
Val Leu Asp Tyr Leu Ser Tyr Ala Val Phe Gln Leu Gly Asp Leu His
210 215 220
Arg Ala Leu Glu Leu Thr Arg Arg Leu Leu Ser Leu Asp Pro Ser His
225 230 235 240
Glu Arg Ala Gly Gly Asn Leu Arg Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Glu Glu
245 250 255

Glu Arg Glu Lys Thr Leu Thr Asn Gln Thr Glu Ala Glu Leu Ala Thr
260 265 270
Pro Glu Gly Ile Tyr Glu Arg Pro Val Asp Tyr Leu Pro Glu Arg Asp
275 280 285
Val Tyr Glu Ser Leu Cys Arg Gly Glu Gly Val Lys Leu Thr Pro Arg
290 295 300
Arg Gln Lys Arg Leu Phe Cys Arg Tyr His His Gly Asn Arg Ala Pro
305 310 315 320
Gln Leu Leu Ile Ala Pro Phe Lys Glu Glu Asp Glu Trp Asp Ser Pro
325 330 335
His Ile Val Arg Tyr Tyr Asp Val Met Ser Asp Glu Glu Ile Glu Arg
340 345 350
Ile Lys Glu Ile Ala Lys Pro Lys Leu Ala Arg Ala Thr Val Arg Asp
355 360 365
Pro Lys Thr Gly Val Leu Thr Val Ala Ser Tyr Arg Val Ser Lys Ser
370 375 380
Ser Trp Leu Glu Glu Asp Asp Asp Pro Val Val Ala Arg Val Asn Arg
385 390 395 400
Arg Met Gln His Ile Thr Gly Leu Thr Val Lys Thr Ala Glu Leu Leu
405 410 415
Gln Val Ala Asn Tyr Gly Val Gly Gly Gln Tyr Glu Pro His Phe Asp
420 425 430
Phe Ser Arg Arg Pro Phe Asp Ser Gly Leu Lys Thr Glu Gly Asn Arg
435 440 445
Leu Ala Thr Phe Leu Asn Tyr Met Ser Asp Val Glu Ala Gly Gly Ala
450 455 460
Thr Val Phe Pro Asp Leu Gly Ala Ala Ile Trp Pro Lys Lys Gly Thr
465 470 475 480
Ala Val Phe Trp Tyr Asn Leu Leu Arg Ser Gly Glu Gly Asp Tyr Arg
485 490 495
Thr Arg His Ala Ala Cys Pro Val Leu Val Gly Cys Lys Trp Val Ser
500 505 510
Asn Lys Trp Phe His Glu Arg Gly Gln Glu Phe Leu Arg Pro Cys Gly
515 520 525
Ser Thr Glu Val Asp
530

<210> 332
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 332
ccaggcacaa tttccaga 18

<210> 333
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 333
ggacccttct gtgtgccag 19

<210> 334
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 334
ggtctcaaga actcctgtc 19
<210> 335
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 335
acactcagca ttgcctggta cttg 24
<210> 336
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 336
gggcacatga ctgacctgat ttatgcagag aaagagctgg tgcag 45
<210> 337
<211> 2789
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 337
gcagtattga gttttacttc ctcctctttt tagtggaaga cagaccataa tcccagtgtg 60
agtgaaattg attgtttcat ttattaccgt tttggctggg ggttagttcc gacaccttca 120
cagttgaaga gcaggcagaa ggagttgtga agacaggaca atcttcttgg ggatgctggt 180
cctggaagcc agcgggcctt gctctgtctt tggcctcatt gaccccaggt tctctggtta 240
aaactgaaag cctactactg gcctggtgcc catcaatcca ttgatccttg aggctgtgcc 300
cctggggcac ccacctggca gggcctacca ccatgcgact gagctccctg ttggctctgc 360
tgcggccagc gcttcccctc atcttagggc tgtctctggg gtgcagcctg agcctcctgc 420
gggtttcctg gatccagggg gagggagaag atccctgtgt cgaggctgta ggggagcgag 480
gagggccaca gaatccagat tcgagagctc ggctagacca aagtgatgaa gacttcaaac 540
cccggattgt cccctactac agggacccca acaagcccta caagaaggtg ctcaggactc 600
ggtacatcca gacagagctg ggctcccgtg agcggttgct ggtggctgtc ctgacctccc 660
gagctacact gtccactttg gccgtggctg tgaaccgtac ggtggcccat cacttccctc 720
ggttactcta cttcactggg cagcgggggg cccgggctcc agcagggatg caggtggtgt 780
ctcatgggga tgagcggccc gcctggctca tgtcagagac cctgcgccac cttcacacac 840
actttggggc cgactacgac tggttcttca tcatgcagga tgacacatat gtgcaggccc 900
cccgcctggc agcccttgct ggccacctca gcatcaacca agacctgtac ttaggccggg 960
cagaggagtt cattggcgca ggcgagcagg cccggtactg tcatgggggc tttggctacc 1020
tgttgtcacg gagtctcctg cttcgtctgc ggccacatct ggatggctgc cgaggagaca 1080
ttctcagtgc ccgtcctgac gagtggcttg gacgctgcct cattgactct ctgggcgtcg 1140
gctgtgtctc acagcaccag gggcagcagt atcgctcatt tgaactggcc aaaaataggg 1200
accctgagaa ggaagggagc tcggctttcc tgagtgcctt cgccgtgcac cctgtctccg 1260
aaggtaccct catgtaccgg ctccacaaac gcttcagcgc tctggagttg gagcgggctt 1320
acagtgaaat agaacaactg caggctcaga tccggaacct gaccgtgctg acccccgaag 1380
gggaggcagg gctgagctgg cccgttgggc tccctgctcc tttcacacca cactctcgct 1440
ttgaggtgct gggctgggac tacttcacag agcagcacac cttctcctgt gcagatgggg 1500
ctcccaagtg cccactacag ggggctagca gggcggacgt gggtgatgcg ttggagactg 1560
ccctggagca gctcaatcgg cgctatcagc cccgcctgcg cttccagaag cagcgactgc 1620
tcaacggcta tcggcgcttc gacccagcac ggggcatgga gtacaccctg gacctgctgt 1680
tggaatgtgt gacacagcgt gggcaccggc gggccctggc tcgcagggtc agcctgctgc 1740
ggccactgag ccgggtggaa atcctaccta tgccctatgt cactgaggcc acccgagtgc 1800
agctggtgct gccactcctg gtggctgaag ctgctgcagc cccggctttc ctcgaggcgt 1860
ttgcagccaa tgtcctggag ccacgagaac atgcattgct caccctgttg ctggtctacg 1920
ggccacgaga aggtggccgt ggagctccag acccatttct tggggtgaag gctgcagcag 1980
cggagttaga gcgacggtac cctgggacga ggctggcctg gctcgctgtg cgagcagagg 2040
ccccttccca ggtgcgactc atggacgtgg tctcgaagaa gcaccctgtg gacactctct 2100

tcttccttac caccgtgtgg acaaggcctg ggcccgaagt cctcaaccgc tgtcgcatga 2160
atgccatctc tggctggcag gccttctttc cagtccattt ccaggagttc aatcctgccc 2220
tgtcaccaca gagatcaccc ccagggcccc cgggggctgg ccctgacccc ccctcccctc 2280
ctggtgctga cccctcccgg ggggctccta taggggggag atttgaccgg caggcttctg 2340
cggagggctg cttctacaac gctgactacc tggcggcccg agcccggctg gcaggtgaac 2400
tggcaggcca ggaagaggag gaagccctgg aggggctgga ggtgatggat gttttcctcc 2460
ggttctcagg gctccacctc tttcgggccg tagagccagg gctggtgcag aagttctccc 2520
tgcgagactg cagcccacgg ctcagtgaag aactctacca ccgctgccgc ctcagcaacc 2580
tggaggggct agggggccgt gcccagctgg ctatggctct ctttgagcag gagcaggcca 2640
atagcactta gcccgcctgg gggccctaac ctcattacct ttccttttgtc tgcctcagcc 2700
ccaggaaggg caaggcaaga tggtggacag atagagaatt gttgctgtat tttttaaata 2760
tgaaaatgtt attaaacatg tcttctgcc 2789

<210> 338
<211> 772
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 338

Met Arg Leu Ser Ser Leu Leu Ala Leu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15
Ile Leu Gly Leu Ser Leu Gly Cys Ser Leu Ser Leu Leu Arg Val Ser
20 25 30
Trp Ile Gln Gly Glu Gly Glu Asp Pro Cys Val Glu Ala Val Gly Glu
35 40 45
Arg Gly Gly Pro Gln Asn Pro Asp Ser Arg Ala Arg Leu Asp Gln Ser
50 55 60
Asp Glu Asp Phe Lys Pro Arg Ile Val Pro Tyr Tyr Arg Asp Pro Asn
65 70 75 80
Lys Pro Tyr Lys Lys Val Leu Arg Thr Arg Tyr Ile Gln Thr Glu Leu
85 90 95
Gly Ser Arg Glu Arg Leu Leu Val Ala Val Leu Thr Ser Arg Ala Thr
100 105 110
Leu Ser Thr Leu Ala Val Ala Val Asn Arg Thr Val Ala His His Phe
115 120 125
Pro Arg Leu Leu Tyr Phe Thr Gly Gln Arg Gly Ala Arg Ala Pro Ala
130 135 140
Gly Met Gln Val Val Ser His Gly Asp Glu Arg Pro Ala Trp Leu Met
145 150 155 160
Ser Glu Thr Leu Arg His Leu His Thr His Phe Gly Ala Asp Tyr Asp
165 170 175
Trp Phe Phe Ile Met Gln Asp Asp Thr Tyr Val Gln Ala Pro Arg Leu
180 185 190
Ala Ala Leu Ala Gly His Leu Ser Ile Asn Gln Asp Leu Tyr Leu Gly
195 200 205
Arg Ala Glu Glu Phe Ile Gly Ala Gly Glu Gln Ala Arg Tyr Cys His
210 215 220
Gly Gly Phe Gly Tyr Leu Leu Ser Arg Ser Leu Leu Leu Arg Leu Arg
225 230 235 240
Pro His Leu Asp Gly Cys Arg Gly Asp Ile Leu Ser Ala Arg Pro Asp
245 250 255
Glu Trp Leu Gly Arg Cys Leu Ile Asp Ser Leu Gly Val Gly Cys Val
260 265 270
Ser Gln His Gln Gly Gln Gln Tyr Arg Ser Phe Glu Leu Ala Lys Asn
275 280 285
Arg Asp Pro Glu Lys Glu Gly Ser Ser Ala Phe Leu Ser Ala Phe Ala
290 295 300
Val His Pro Val Ser Glu Gly Thr Leu Met Tyr Arg Leu His Lys Arg
305 310 315 320
Phe Ser Ala Leu Glu Leu Glu Arg Ala Tyr Ser Glu Ile Glu Gln Leu

```
                325                 330                 335
Gln Ala Gln Ile Arg Asn Leu Thr Val Leu Thr Pro Glu Gly Glu Ala
            340                 345                 350
Gly Leu Ser Trp Pro Val Gly Leu Pro Ala Pro Phe Thr Pro His Ser
        355                 360                 365
Arg Phe Glu Val Leu Gly Trp Asp Tyr Phe Thr Glu Gln His Thr Phe
    370                 375                 380
Ser Cys Ala Asp Gly Ala Pro Lys Cys Pro Leu Gln Gly Ala Ser Arg
385                 390                 395                 400
Ala Asp Val Gly Asp Ala Leu Glu Thr Ala Leu Glu Gln Leu Asn Arg
                405                 410                 415
Arg Tyr Gln Pro Arg Leu Arg Phe Gln Lys Gln Arg Leu Leu Asn Gly
            420                 425                 430
Tyr Arg Arg Phe Asp Pro Ala Arg Gly Met Glu Tyr Thr Leu Asp Leu
        435                 440                 445
Leu Leu Glu Cys Val Thr Gln Arg Gly His Arg Arg Ala Leu Ala Arg
    450                 455                 460
Arg Val Ser Leu Leu Arg Pro Leu Ser Arg Val Glu Ile Leu Pro Met
465                 470                 475                 480
Pro Tyr Val Thr Glu Ala Thr Arg Val Gln Leu Val Leu Pro Leu Leu
                485                 490                 495
Val Ala Glu Ala Ala Ala Ala Pro Ala Phe Leu Glu Ala Phe Ala Ala
            500                 505                 510
Asn Val Leu Glu Pro Arg Glu His Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Val
        515                 520                 525
Tyr Gly Pro Arg Glu Gly Gly Arg Gly Ala Pro Asp Pro Phe Leu Gly
    530                 535                 540
Val Lys Ala Ala Ala Ala Glu Leu Glu Arg Arg Tyr Pro Gly Thr Arg
545                 550                 555                 560
Leu Ala Trp Leu Ala Val Arg Ala Glu Ala Pro Ser Gln Val Arg Leu
                565                 570                 575
Met Asp Val Val Ser Lys Lys His Pro Val Asp Thr Leu Phe Phe Leu
            580                 585                 590
Thr Thr Val Trp Thr Arg Pro Gly Pro Glu Val Leu Asn Arg Cys Arg
        595                 600                 605
Met Asn Ala Ile Ser Gly Trp Gln Ala Phe Phe Pro Val His Phe Gln
    610                 615                 620
Glu Phe Asn Pro Ala Leu Ser Pro Gln Arg Ser Pro Pro Gly Pro Pro
625                 630                 635                 640
Gly Ala Gly Pro Asp Pro Pro Ser Pro Pro Gly Ala Asp Pro Ser Arg
                645                 650                 655
Gly Ala Pro Ile Gly Gly Arg Phe Asp Arg Gln Ala Ser Ala Glu Gly
            660                 665                 670
Cys Phe Tyr Asn Ala Asp Tyr Leu Ala Ala Arg Ala Arg Leu Ala Val
        675                 680                 685
Asn Trp Gln Ala Arg Lys Arg Arg Lys Pro Leu Glu Gly Leu Glu Val
    690                 695                 700
Met Asp Val Phe Leu Arg Phe Ser Gly Leu His Leu Phe Arg Ala Val
705                 710                 715                 720
Glu Pro Gly Leu Val Gln Lys Phe Ser Leu Arg Asp Cys Ser Pro Arg
                725                 730                 735
Leu Ser Glu Glu Leu Tyr His Arg Cys Arg Leu Ser Asn Leu Glu Gly
            740                 745                 750
Leu Gly Gly Arg Ala Gln Leu Ala Met Ala Leu Phe Glu Gln Glu Gln
        755                 760                 765
Ala Asn Ser Thr
    770
<210>    339
```

<211> 1572
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 339

```
cggagtggtg cgccaacgtg agaggaaacc cgtgcgcggc tgcgctttcc tgtccccaag         60
ccgttctaga cgcgggaaaa atgctttctg aaagcagctc ctttttgaag ggtgtgatgc        120
ttggaagcat tttctgtgct ttgatcacta tgctaggaca cattaggatt ggtcatggaa        180
atagaatgca ccaccatgag catcatcacc tacaagctcc taacaaagaa gatatcttga        240
aaatttcaga ggatgagcgc atggagctca gtaagagctt tcgagtatac tgtattatcc        300
ttgtaaaacc caaagatgtg agtctttggg ctgcagtaaa ggagacttgg accaaacact        360
gtgacaaagc agagttcttc agttctgaaa atgttaaagt gtttgagtca attaatatgg        420
acacaaatga catgtggtta atgatgagaa aagcttacaa atacgccttt gataagtata        480
gagaccaata caactggttc ttccttgcac gccccactac gtttgctatc attgaaaacc        540
taaagtattt tttgttaaaa aaggatccat cacagccttt ctatctaggc cacactataa        600
aatctggaga ccttgaatat gtgggtatgg aaggaggaat tgtcttaagt gtagaatcaa        660
tgaaaagact taacagcctt ctcaatatcc cagaaaagtg tcctgaacag ggagggatga        720
tttggaagat atctgaagat aaacagctag cagtttgcct gaaatatgct ggagtatttg        780
cagaaaatgc agaagatgct gatggaaaag atgtatttaa taccaaatct gttgggcttt        840
ctattaaaga ggcaatgact tatcacccca accaggtagt agaaggctgt tgttcagata        900
tggctgttac ttttaatgga ctgactccaa atcagatgca tgtgatgatg tatggggtat        960
accgccttag ggcatttggg catattttca atgatgcatt ggttttctta cctccaaatg       1020
gttctgacaa tgactgagaa gtggtagaaa agcgtgaata tgatctttgt ataggacgtg       1080
tgttgtcatt atttgtagta gtaactacat atccaataca gctgtatgtt tctttttctt       1140
ttctaatttg gtggcactgg tataaccaca cattaaagtc agtagtacat ttttaaatga       1200
gggtggtttt tttctttaaa acacatgaac attgtaaatg tgttggaaag aagtgtttta       1260
agaataataa ttttgcaaat aaactattaa taaatattat atgtgataaa ttctaaatta       1320
tgaacattag aaatctgtgg ggcacatatt tttgctgatt ggttaaaaaa ttttaacagg       1380
tctttagcgt tctaagatat gcaaatgata tctctagttg tgaatttgtg attaaagtaa       1440
aacttttagc tgtgtgttcc ctttacttct aatactgatt tatgttctaa gcctccccaa       1500
gttccaatgg atttgccttc tcaaaatgta caactaagca actaaagaaa attaaagtga       1560
aagttgaaaa at                                                           1572
```

<210> 340
<211> 318
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 340

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

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

<210> 341
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 341
tccccaagcc gttctagacg cgg 23

<210> 342
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 342
ctggttcttc cttgcacg 18

<210> 343
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 343
gcccaaatgc cctaaggcgg tatacccc 28

<210> 344
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 344
gggtgtgatg cttggaagca ttttctgtgc tttgatcact atgctaggac 50

<210> 345
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 345
gggatgcagg tggtgtctca tgggg 25

<210> 346
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 346
ccctcatgta ccggctcc 18
<210> 347
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 347
ggattctaat acgactcact atagggctca gaaaagcgca acagagaa 48
<210> 348
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 348
tatgaaatta accctcacta aagggatgtc ttccatgcca accttc 46
<210> 349
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 349
ggattctaat acgactcact atagggcggc gatgtccact ggggctac 48
<210> 350
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 350
ctatgaaatt aaccctcact aaagggacga ggaagatggg cggatggt 48
<210> 351
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 351
ggattctaat acgactcact atagggcacc cacgcgtccg gctgctt 47
<210> 352
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 352
ctatgaaatt aaccctcact aaagggacgg gggacaccac ggaccaga 48
<210> 353
<211> 48

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 353
ggattctaat acgactcact atagggcttg ctgcggtttt tgttcctg 48
<210> 354
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 354
ctatgaaatt aaccctcact aaagggagct gccgatccca ctggtatt 48
<210> 355
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 355
ggattctaat acgactcact atagggcgga tcctggccgg cctctg 46
<210> 356
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 356
ctatgaaatt aaccctcact aaagggagcc cgggcatggt ctcagtta 48
<210> 357
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 357
ggattctaat acgactcact atagggcggg aagatggcga ggaggag 47
<210> 358
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 358
ctatgaaatt aaccctcact aaagggacca aggccacaaa cggaaatc 48
<210> 359
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 359
ggattctaat acgactcact atagggctgt gctttcattc tgccagta 48
<210> 360
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 360
ctatgaaatt aaccctcact aaagggaggg tacaattaag gggtggat 48
<210> 361
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 361
ggattctaat acgactcact atagggcccg cctcgctcct gctcctg 47
<210> 362
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 362
ctatgaaatt aaccctcact aaagggagga ttgccgcgac cctcacag 48
<210> 363
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 363
ggattctaat acgactcact atagggcccc tcctgccttc cctgtcc 47
<210> 364
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 364
ctatgaaatt aaccctcact aaagggagtg gtggccgcga ttatctgc 48
<210> 365
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 365
ggattctaat acgactcact atagggcgca gcgatggcag cgatgagg 48
<210> 366
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 366
ctatgaaatt aaccctcact aaagggacag acggggcaga gggagtg 47
<210> 367
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 367
ggattctaat acgactcact atagggccag gaggcgtgag gagaaac 47
<210> 368
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 368
ctatgaaatt aaccctcact aaagggaaag acatgtcatc gggagtgg 48
<210> 369
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 369
ggattctaat acgactcact atagggccgg gtggaggtgg aacagaaa 48
<210> 370
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 370
ctatgaaatt aaccctcact aaagggacac agacagagcc ccatacgc 48
<210> 371
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 371
ggattctaat acgactcact atagggccag ggaaatccgg atgtctc 47
<210> 372
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 372
ctatgaaatt aaccctcact aaagggagta aggggatgcc accgagta 48
<210> 373
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 373
ggattctaat acgactcact atagggccag ctacccgcag gaggagg 47
<210> 374
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 374
ctatgaaatt aaccctcact aaagggatcc caggtgatga ggtccaga 48

<210> 375
<211> 997
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 375
cccacgcgtc cgatcttacc aacaaaacac tcctgaggag aaagaaagag agggagggag 60
agaaaaagag agagagagaa acaaaaaacc aaagagagag aaaaaatgaa ttcatctaaa 120
tcatctgaaa cacaatgcac agagagagga tgcttctctt cccaaatgtt cttatggact 180
gttgctggga tccccatcct atttctcagt gcctgtttca tcaccagatg tgttgtgaca 240
tttcgcatct ttcaaacctg tgatgagaaa aagtttcagc tacctgagaa tttcacagag 300
ctctcctgct acaattatgg atcaggttca gtcaagaatt gttgtccatt gaactgggaa 360
tattttcaat ccagctgcta cttcttttct actgacacca tttcctgggc gttaagttta 420
aagaactgct cagccatggg ggctcacctg gtggttatca actcacagga ggagcaggaa 480
ttcctttcct acaagaaacc taaaatgaga gagtttttta ttggactgtc agaccaggtt 540
gtcgagggtc agtggcaatg ggtggacggc acacctttga caaagtctct gagcttctgg 600
gatgtagggg agcccaacaa catagctacc ctggaggact gtgccaccat gagagactct 660
tcaaacccaa ggcaaaattg gaatgatgta acctgtttcc tcaattattt tcggatttgt 720
gaaatggtag gaataaatcc tttgaacaaa ggaaaatctc tttaagaaca gaaggcacaa 780
ctcaaatgtg taaagaagga agagcaagaa catggccaca cccaccgccc cacacgagaa 840
atttgtgcgc tgaacttcaa aggacttcat aagtatttgt tactctgata caaataaaaa 900
taagtagttt taaatgttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 997
<210> 376
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 376
Met Asn Ser Ser Lys Ser Ser Glu Thr Gln Cys Thr Glu Arg Gly Cys
1 5 10 15
Phe Ser Ser Gln Met Phe Leu Trp Thr Val Ala Gly Ile Pro Ile Leu
20 25 30
Phe Leu Ser Ala Cys Phe Ile Thr Arg Cys Val Val Thr Phe Arg Ile
35 40 45
Phe Gln Thr Cys Asp Glu Lys Lys Phe Gln Leu Pro Glu Asn Phe Thr
50 55 60
Glu Leu Ser Cys Tyr Asn Tyr Gly Ser Gly Ser Val Lys Asn Cys Cys
65 70 75 80
Pro Leu Asn Trp Glu Tyr Phe Gln Ser Ser Cys Tyr Phe Phe Ser Thr
85 90 95
Asp Thr Ile Ser Trp Ala Leu Ser Leu Lys Asn Cys Ser Ala Met Gly
100 105 110
Ala His Leu Val Val Ile Asn Ser Gln Glu Glu Gln Glu Phe Leu Ser
115 120 125
Tyr Lys Lys Pro Lys Met Arg Glu Phe Phe Ile Gly Leu Ser Asp Gln
130 135 140
Val Val Glu Gly Gln Trp Gln Trp Val Asp Gly Thr Pro Leu Thr Lys
145 150 155 160
Ser Leu Ser Phe Trp Asp Val Gly Glu Pro Asn Asn Ile Ala Thr Leu
165 170 175
Glu Asp Cys Ala Thr Met Arg Asp Ser Ser Asn Pro Arg Gln Asn Trp
180 185 190
Asn Asp Val Thr Cys Phe Leu Asn Tyr Phe Arg Ile Cys Glu Met Val
195 200 205
Gly Ile Asn Pro Leu Asn Lys Gly Lys Ser Leu
210 215
<210> 377
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 377
ttcagcttct gggatgtagg g 21
<210> 378
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 378
tattcctacc atttcacaaa tccg 24
<210> 379
<211> 49
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 379
ggaggactgt gccaccatga gagactcttc aaacccaagg caaaattgg 49