(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-506413
(P2004-506413A)
(43)公表日　平成16年3月4日(2004.3.4)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C12N 15/09	C12N 15/00	ZNAA	4B024
A61K 38/22	A61K 39/395	D	4B064
A61K 39/395	A61K 39/395	N	4B065
A61K 48/00	A61K 48/00		4C084
A61P 9/00	A61P 9/00		4C085

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 767 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-505812(P2002-505812)
(86)(22)出願日　平成13年6月20日(2001.6.20)
(85)翻訳文提出日　平成14年12月24日(2002.12.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/019692
(87)国際公開番号　WO2002/000690
(87)国際公開日　平成14年1月3日(2002.1.3)
(31)優先権主張番号　60/213,637
(32)優先日　平成12年6月23日(2000.6.23)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/219,556
(32)優先日　平成12年7月20日(2000.7.20)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/220,624
(32)優先日　平成12年7月25日(2000.7.25)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　596168317
ジェネンテック・インコーポレーテッド
ＧＥＮＥＮＴＥＣＨ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国カリフオルニア・９４０８０－４９９０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
(74)代理人　100109726
弁理士　園田　吉隆
(74)代理人　100101199
弁理士　小林　義教
(72)発明者　ベーカー，ケヴィン，ピー．
アメリカ合衆国　メリーランド　２０８７８，ダーンズタウン，インディアン　ランドライブ　１４００６

最終頁に続く

(54)【発明の名称】血管形成に関与する疾患の診断と治療のための組成物と方法

(57)【要約】
ヒトを含む哺乳動物における血管新生及び／又は心臓血管形成を刺激又は阻害するための組成物及び方法が開示される。製薬組成物は、これらの用途の一又は複数について同定されたポリペプチド又はそれに対するアンタゴニストに基づく。ここでの組成物により診断、予防又は治療される疾患は、創傷等の外傷、種々の癌、及びアテローム性硬化症及び心臓肥大を含む血管疾患を含む。さらに、本発明は新規なポリペプチド及びこれらのポリペプチドをコードする核酸分子に係る。またここで、これらの核酸配列を含むベクター及び宿主細胞、異種ポリペプチドに融合した本発明のポリペプチドを含むキメラポリペプチド分子、本発明のポリペプチドに結合する抗体、及び本発明のポリペプチドの製造方法も提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１

８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）及びＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるアミノ酸配列からなるグループから選択されるアミノ酸をコードするヌクレオチド配列と少なくとも８０％の核酸配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項２】

Ｆｉｇ １（配列番号：１），Ｆｉｇ ３（配列番号：３），Ｆｉｇ ５（配列番号：５），Ｆｉｇ ７（配列番号：７），Ｆｉｇ ９（配列番号：９），Ｆｉｇ １１（配列番号：１１），Ｆｉｇ １３（配列番号：１３），Ｆｉｇ １５（配列番号：１５），Ｆｉｇ １７（配列番号：１７），Ｆｉｇ １９（配列番号：１９），Ｆｉｇ ２１（配列番号：２１），Ｆｉｇ ２３（配列番号：２３），Ｆｉｇ ２５（配列番号：２５），Ｆｉｇ ２７（配列番号：２７），Ｆｉｇ ２９（配列番号：２９），Ｆｉｇ ３１（配列番号：３１），Ｆｉｇ ３３（配列番号：３３），Ｆｉｇ ３５（配列番号：３５），Ｆｉｇ ３７（配列番号：３７），Ｆｉｇ ３９（配列番号：３９），Ｆｉｇ ４１（配列番号：４１），Ｆｉｇ ４３（配列番号：４３），Ｆｉｇ ４５（配列番号：４５），Ｆｉｇ ４７（配列番号：４７），Ｆｉｇ ４９（配列番号：

４９），Ｆｉｇ ５１（配列番号：５１），Ｆｉｇ ５３（配列番号：５３），Ｆｉｇ ５５（配列番号：５５），Ｆｉｇ ５７（配列番号：５７），Ｆｉｇ ５９（配列番号：５９），Ｆｉｇ ６１（配列番号：６１），Ｆｉｇ ６３（配列番号：６３），Ｆｉｇ ６５（配列番号：６５），Ｆｉｇ ６７（配列番号：６７），Ｆｉｇ ６９（配列番号：６９），Ｆｉｇ ７１（配列番号：７１），Ｆｉｇ ７３（配列番号：７３），Ｆｉｇｓ ７５Ａ－７５Ｂ（配列番号：７５），Ｆｉｇ ７７（配列番号：７７），Ｆｉｇ ７９（配列番号：７９），Ｆｉｇ ８１（配列番号：８１），Ｆｉｇ ８３（配列番号：８３），Ｆｉｇ ８５（配列番号：８５），Ｆｉｇ ８７（配列番号：８７），Ｆｉｇ ８９（配列番号：８９），Ｆｉｇ ９１（配列番号：９１），Ｆｉｇ ９３（配列番号：９３），Ｆｉｇ ９５（配列番号：９５），Ｆｉｇ ９７（配列番号：９７），Ｆｉｇ ９９（配列番号：９９），Ｆｉｇ １０１（配列番号：１０１），Ｆｉｇ １０３（配列番号：１０３），Ｆｉｇ １０５（配列番号：１０５），Ｆｉｇ １０７（配列番号：１０７），Ｆｉｇ １０９（配列番号：１０９），Ｆｉｇ １１１（配列番号：１１１），Ｆｉｇ １１３（配列番号：１１３），Ｆｉｇ １１５（配列番号：１１５），Ｆｉｇ １１７（配列番号：１１７），Ｆｉｇ １１９（配列番号：１１９），Ｆｉｇ １２１（配列番号：１２１），Ｆｉｇ １２３（配列番号：１２３），Ｆｉｇ １２５（配列番号：１２５），Ｆｉｇ １２７（配列番号：１２７），Ｆｉｇ １２９（配列番号：１２９），Ｆｉｇ １３１（配列番号：１３１），Ｆｉｇ １３３（配列番号：１３３），Ｆｉｇ １３５（配列番号：１３５），Ｆｉｇ １３７（配列番号：１３７），Ｆｉｇ １３９（配列番号：１３９），Ｆｉｇ １４１（配列番号：１４１），Ｆｉｇ １４３（配列番号：１４３），Ｆｉｇ １４５（配列番号：１４５），Ｆｉｇ １４７（配列番号：１４７），Ｆｉｇ １４９（配列番号：１４９），Ｆｉｇ １５１（配列番号：１５１），Ｆｉｇ １５３（配列番号：１５３），Ｆｉｇ １５５（配列番号：１５５），Ｆｉｇ １５７（配列番号：１５７），Ｆｉｇ １５９（配列番号：１５９），Ｆｉｇ １６１（配列番号：１６１），Ｆｉｇ １６３（配列番号：１６３），Ｆｉｇ １６５（配列番号：１６５），Ｆｉｇ １６７（配列番号：１６７），Ｆｉｇ １６９（配列番号：１６９），Ｆｉｇ １７１（配列番号：１７１），Ｆｉｇ １７３（配列番号：１７３），Ｆｉｇ １７５（配列番号：１７５），Ｆｉｇ １７７（配列番号：１７７），Ｆｉｇ １７９（配列番号：１７９），Ｆｉｇ １８１（配列番号：１８１），Ｆｉｇ １８３（配列番号：１８３），Ｆｉｇ １８５（配列番号：１８５），Ｆｉｇ １８７（配列番号：１８７），Ｆｉｇ １８９（配列番号：１８９），Ｆｉｇ １９１（配列番号：１９１），Ｆｉｇ １９３（配列番号：１９３），Ｆｉｇ １９５（配列番号：１９５），Ｆｉｇ １９７（配列番号：１９７），Ｆｉｇ １９９（配列番号：１９９），Ｆｉｇ ２０１（配列番号：２０１），Ｆｉｇ ２０３（配列番号：２０３），Ｆｉｇ ２０５（配列番号：２０５），Ｆｉｇ ２０７（配列番号：２０７），Ｆｉｇ ２０９（配列番号：２０９），Ｆｉｇ ２１１（配列番号：２１１），Ｆｉｇ ２１３（配列番号：２１３），Ｆｉｇ ２１５（配列番号：２１５），Ｆｉｇ ２１７（配列番号：２１７），Ｆｉｇ ２１９（配列番号：２１９），Ｆｉｇ ２２１（配列番号：２２１），Ｆｉｇ ２２３（配列番号：２２３），Ｆｉｇ ２２５（配列番号：２２５），Ｆｉｇ ２２７（配列番号：２２７），Ｆｉｇ ２２９（配列番号：２２９），Ｆｉｇ ２３１（配列番号：２３１），Ｆｉｇ ２３３（配列番号：２３３），Ｆｉｇ ２３５（配列番号：２３５），Ｆｉｇ ２３７（配列番号：２３７），Ｆｉｇ ２３９（配列番号：２３９），Ｆｉｇ ２４１（配列番号：２４１），Ｆｉｇ ２４３（配列番号：２４３），Ｆｉｇ ２４５（配列番号：２４５），Ｆｉｇ ２４７（配列番号：２４７），Ｆｉｇ ２４９（配列番号：２４９），Ｆｉｇ ２５１（配列番号：２５１），Ｆｉｇ ２５３（配列番号：２５３），Ｆｉｇ ２５５（配列番号：２５５），Ｆｉｇ ２５７（配列番号：２５７），Ｆｉｇ ２５９（配列番号：２５９），Ｆｉｇ ２６１（配列番号：２６１），Ｆｉｇ ２６３（配列番号：２６３），Ｆｉｇ ２６５（配列番号：２６５），Ｆｉｇ ２６７（配列番号：２６７），Ｆｉｇ ２６９（配列

番号：２６９），Ｆｉｇ ２７１（配列番号：２７１），Ｆｉｇ ２７３（配列番号：２７３），Ｆｉｇ ２７５（配列番号：２７５），Ｆｉｇ ２７７（配列番号：２７７），Ｆｉｇ ２７９（配列番号：２７９），Ｆｉｇ ２８１（配列番号：２８１），Ｆｉｇ ２８３（配列番号：２８３），Ｆｉｇ ２８５（配列番号：２８５），Ｆｉｇ ２８７（配列番号：２８７），Ｆｉｇｓ ２８９Ａ－２８９Ｂ（配列番号：２８９），Ｆｉｇ ２９１（配列番号：２９１），Ｆｉｇ ２９３（配列番号：２９３），Ｆｉｇ ２９５（配列番号：２９５），Ｆｉｇ ２９７（配列番号：２９７），Ｆｉｇ ２９９（配列番号：２９９），Ｆｉｇ ３０１（配列番号：３０１），Ｆｉｇ ３０３（配列番号：３０３），Ｆｉｇ ３０５（配列番号：３０５），Ｆｉｇ ３０７（配列番号：３０７），Ｆｉｇ ３０９（配列番号：３０９），Ｆｉｇｓ ３１１Ａ－３１１Ｂ（配列番号：３１１），Ｆｉｇ ３１３（配列番号：３１３），Ｆｉｇ ３１５（配列番号：３１５），Ｆｉｇ ３１７（配列番号：３１７），Ｆｉｇ ３１９（配列番号：３１９），Ｆｉｇ ３２１（配列番号：３２１），Ｆｉｇ ３２３（配列番号：３２３），Ｆｉｇ ３２５（配列番号：３２５），Ｆｉｇ ３２７（配列番号：３２７），Ｆｉｇ ３２９（配列番号：３２９），Ｆｉｇ ３３１（配列番号：３３１），Ｆｉｇ ３３３（配列番号：３３３），Ｆｉｇ ３３５（配列番号：３３５），Ｆｉｇ ３３７（配列番号：３３７），Ｆｉｇ ３３９（配列番号：３３９），Ｆｉｇ ３４１（配列番号：３４１），Ｆｉｇ ３４３（配列番号：３４３），Ｆｉｇ ３４５（配列番号：３４５），Ｆｉｇ ３４７（配列番号：３４７），Ｆｉｇ ３４９（配列番号：３４９），Ｆｉｇｓ ３５１Ａ－３５１Ｂ（配列番号：３５１），Ｆｉｇ ３５３（配列番号：３５３），Ｆｉｇ ３５５（配列番号：３５５），Ｆｉｇ ３５７（配列番号：３５７），Ｆｉｇ ３５９（配列番号：３５９），Ｆｉｇ ３６１（配列番号：３６１），Ｆｉｇ ３６３（配列番号：３６３），Ｆｉｇ ３６５（配列番号：３６５），Ｆｉｇ ３６７（配列番号：３６７），Ｆｉｇ ３６９（配列番号：３６９），Ｆｉｇ ３７１（配列番号：３７１）及びＦｉｇ ３７３（配列番号：３７３）中に示されるヌクレオチド配列からなるグループから選択されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％の核酸配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項３】

Ｆｉｇ １（配列番号：１），Ｆｉｇ ３（配列番号：３），Ｆｉｇ ５（配列番号：５），Ｆｉｇ ７（配列番号：７），Ｆｉｇ ９（配列番号：９），Ｆｉｇ １１（配列番号：１１），Ｆｉｇ １３（配列番号：１３），Ｆｉｇ １５（配列番号：１５），Ｆｉｇ １７（配列番号：１７），Ｆｉｇ １９（配列番号：１９），Ｆｉｇ ２１（配列番号：２１），Ｆｉｇ ２３（配列番号：２３），Ｆｉｇ ２５（配列番号：２５），Ｆｉｇ ２７（配列番号：２７），Ｆｉｇ ２９（配列番号：２９），Ｆｉｇ ３１（配列番号：３１），Ｆｉｇ ３３（配列番号：３３），Ｆｉｇ ３５（配列番号：３５），Ｆｉｇ ３７（配列番号：３７），Ｆｉｇ ３９（配列番号：３９），Ｆｉｇ ４１（配列番号：４１），Ｆｉｇ ４３（配列番号：４３），Ｆｉｇ ４５（配列番号：４５），Ｆｉｇ ４７（配列番号：４７），Ｆｉｇ ４９（配列番号：４９），Ｆｉｇ ５１（配列番号：５１），Ｆｉｇ ５３（配列番号：５３），Ｆｉｇ ５５（配列番号：５５），Ｆｉｇ ５７（配列番号：５７），Ｆｉｇ ５９（配列番号：５９），Ｆｉｇ ６１（配列番号：６１），Ｆｉｇ ６３（配列番号：６３），Ｆｉｇ ６５（配列番号：６５），Ｆｉｇ ６７（配列番号：６７），Ｆｉｇ ６９（配列番号：６９），Ｆｉｇ ７１（配列番号：７１），Ｆｉｇ ７３（配列番号：７３），Ｆｉｇｓ ７５Ａ－７５Ｂ（配列番号：７５），Ｆｉｇ ７７（配列番号：７７），Ｆｉｇ ７９（配列番号：７９），Ｆｉｇ ８１（配列番号：８１），Ｆｉｇ ８３（配列番号：８３），Ｆｉｇ ８５（配列番号：８５），Ｆｉｇ ８７（配列番号：８７），Ｆｉｇ ８９（配列番号：８９），Ｆｉｇ ９１（配列番号：９１），Ｆｉｇ ９３（配列番号：９３），Ｆｉｇ ９５（配列番号：９５），Ｆｉｇ ９７（配列番号：９７），Ｆｉｇ ９９（配列番号：９９），Ｆｉｇ １０１（配列番号：１０１），Ｆｉｇ １０３（配列番号：１０３），Ｆｉｇ １０５（配列番号：１０５）

, Ｆｉｇ １０７（配列番号：１０７）, Ｆｉｇ １０９（配列番号：１０９）, Ｆｉｇ １１１（配列番号：１１１）, Ｆｉｇ １１３（配列番号：１１３）, Ｆｉｇ １１５（配列番号：１１５）, Ｆｉｇ １１７（配列番号：１１７）, Ｆｉｇ １１９（配列番号：１１９）, Ｆｉｇ １２１（配列番号：１２１）, Ｆｉｇ １２３（配列番号：１２３）, Ｆｉｇ １２５（配列番号：１２５）, Ｆｉｇ １２７（配列番号：１２７）, Ｆｉｇ １２９（配列番号：１２９）, Ｆｉｇ １３１（配列番号：１３１）, Ｆｉｇ １３３（配列番号：１３３）, Ｆｉｇ １３５（配列番号：１３５）, Ｆｉｇ １３７（配列番号：１３７）, Ｆｉｇ １３９（配列番号：１３９）, Ｆｉｇ １４１（配列番号：１４１）, Ｆｉｇ １４３（配列番号：１４３）, Ｆｉｇ １４５（配列番号：１４５）, Ｆｉｇ １４７（配列番号：１４７）, Ｆｉｇ １４９（配列番号：１４９）, Ｆｉｇ １５１（配列番号：１５１）, Ｆｉｇ １５３（配列番号：１５３）, Ｆｉｇ １５５（配列番号：１５５）, Ｆｉｇ １５７（配列番号：１５７）, Ｆｉｇ １５９（配列番号：１５９）, Ｆｉｇ １６１（配列番号：１６１）, Ｆｉｇ １６３（配列番号：１６３）, Ｆｉｇ １６５（配列番号：１６５）, Ｆｉｇ １６７（配列番号：１６７）, Ｆｉｇ １６９（配列番号：１６９）, Ｆｉｇ １７１（配列番号：１７１）, Ｆｉｇ １７３（配列番号：１７３）, Ｆｉｇ １７５（配列番号：１７５）, Ｆｉｇ １７７（配列番号：１７７）, Ｆｉｇ １７９（配列番号：１７９）, Ｆｉｇ １８１（配列番号：１８１）, Ｆｉｇ １８３（配列番号：１８３）, Ｆｉｇ １８５（配列番号：１８５）, Ｆｉｇ １８７（配列番号：１８７）, Ｆｉｇ １８９（配列番号：１８９）, Ｆｉｇ １９１（配列番号：１９１）, Ｆｉｇ １９３（配列番号：１９３）, Ｆｉｇ １９５（配列番号：１９５）, Ｆｉｇ １９７（配列番号：１９７）, Ｆｉｇ １９９（配列番号：１９９）, Ｆｉｇ ２０１（配列番号：２０１）, Ｆｉｇ ２０３（配列番号：２０３）, Ｆｉｇ ２０５（配列番号：２０５）, Ｆｉｇ ２０７（配列番号：２０７）, Ｆｉｇ ２０９（配列番号：２０９）, Ｆｉｇ ２１１（配列番号：２１１）, Ｆｉｇ ２１３（配列番号：２１３）, Ｆｉｇ ２１５（配列番号：２１５）, Ｆｉｇ ２１７（配列番号：２１７）, Ｆｉｇ ２１９（配列番号：２１９）, Ｆｉｇ ２２１（配列番号：２２１）, Ｆｉｇ ２２３（配列番号：２２３）, Ｆｉｇ ２２５（配列番号：２２５）, Ｆｉｇ ２２７（配列番号：２２７）, Ｆｉｇ ２２９（配列番号：２２９）, Ｆｉｇ ２３１（配列番号：２３１）, Ｆｉｇ ２３３（配列番号：２３３）, Ｆｉｇ ２３５（配列番号：２３５）, Ｆｉｇ ２３７（配列番号：２３７）, Ｆｉｇ ２３９（配列番号：２３９）, Ｆｉｇ ２４１（配列番号：２４１）, Ｆｉｇ ２４３（配列番号：２４３）, Ｆｉｇ ２４５（配列番号：２４５）, Ｆｉｇ ２４７（配列番号：２４７）, Ｆｉｇ ２４９（配列番号：２４９）, Ｆｉｇ ２５１（配列番号：２５１）, Ｆｉｇ ２５３（配列番号：２５３）, Ｆｉｇ ２５５（配列番号：２５５）, Ｆｉｇ ２５７（配列番号：２５７）, Ｆｉｇ ２５９（配列番号：２５９）, Ｆｉｇ ２６１（配列番号：２６１）, Ｆｉｇ ２６３（配列番号：２６３）, Ｆｉｇ ２６５（配列番号：２６５）, Ｆｉｇ ２６７（配列番号：２６７）, Ｆｉｇ ２６９（配列番号：２６９）, Ｆｉｇ ２７１（配列番号：２７１）, Ｆｉｇ ２７３（配列番号：２７３）, Ｆｉｇ ２７５（配列番号：２７５）, Ｆｉｇ ２７７（配列番号：２７７）, Ｆｉｇ ２７９（配列番号：２７９）, Ｆｉｇ ２８１（配列番号：２８１）, Ｆｉｇ ２８３（配列番号：２８３）, Ｆｉｇ ２８５（配列番号：２８５）, Ｆｉｇ ２８７（配列番号：２８７）, Ｆｉｇｓ ２８９Ａ－２８９Ｂ（配列番号：２８９）, Ｆｉｇ ２９１（配列番号：２９１）, Ｆｉｇ ２９３（配列番号：２９３）, Ｆｉｇ ２９５（配列番号：２９５）, Ｆｉｇ ２９７（配列番号：２９７）, Ｆｉｇ ２９９（配列番号：２９９）, Ｆｉｇ ３０１（配列番号：３０１）, Ｆｉｇ ３０３（配列番号：３０３）, Ｆｉｇ ３０５（配列番号：３０５）, Ｆｉｇ ３０７（配列番号：３０７）, Ｆｉｇ ３０９（配列番号：３０９）, Ｆｉｇｓ ３１１Ａ－３１１Ｂ（配列番号：３１１）, Ｆｉｇ ３１３（配列番号：３１３）, Ｆｉｇ ３１５（配列番号：３１５）, Ｆｉｇ ３１７（配列番号：３１７）, Ｆｉｇ ３１９（配列

番号：３１９），Ｆｉｇ ３２１（配列番号：３２１），Ｆｉｇ ３２３（配列番号：３２３），Ｆｉｇ ３２５（配列番号：３２５），Ｆｉｇ ３２７（配列番号：３２７），Ｆｉｇ ３２９（配列番号：３２９），Ｆｉｇ ３３１（配列番号：３３１），Ｆｉｇ ３３３（配列番号：３３３），Ｆｉｇ ３３５（配列番号：３３５），Ｆｉｇ ３３７（配列番号：３３７），Ｆｉｇ ３３９（配列番号：３３９），Ｆｉｇ ３４１（配列番号：３４１），Ｆｉｇ ３４３（配列番号：３４３），Ｆｉｇ ３４５（配列番号：３４５），Ｆｉｇ ３４７（配列番号：３４７），Ｆｉｇ ３４９（配列番号：３４９），Ｆｉｇｓ ３５１Ａ－３５１Ｂ（配列番号：３５１），Ｆｉｇ ３５３（配列番号：３５３），Ｆｉｇ ３５５（配列番号：３５５），Ｆｉｇ ３５７（配列番号：３５７），Ｆｉｇ ３５９（配列番号：３５９），Ｆｉｇ ３６１（配列番号：３６１），Ｆｉｇ ３６３（配列番号：３６３），Ｆｉｇ ３６５（配列番号：３６５），Ｆｉｇ ３６７（配列番号：３６７），Ｆｉｇ ３６９（配列番号：３６９），Ｆｉｇ ３７１（配列番号：３７１）及びＦｉｇ ３７３（配列番号：３７３）中に示されるヌクレオチド配列の全長コード化配列からなるグループから選択されるヌクレオチド配列と少なくとも８０％の核酸配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項４】

表７に示されるいずれかのＡＴＣＣアクセッション番号の下、寄託されたＤＮＡの全長コード化配列と少なくとも８０％の核酸配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項５】

請求項１に記載の核酸を含むベクター。

【請求項６】

請求項５に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項７】

前記細胞がＣＨＯ細胞である請求項６に記載の宿主細胞。

【請求項８】

前記細胞が大腸菌である請求項６に記載の宿主細胞。

【請求項９】

前記細胞が酵母細胞である請求項６に記載の宿主細胞。

【請求項１０】

前記ＰＲＯポリペプチドの発現に適する条件下で請求項６に記載の宿主細胞を培養し、前記ＰＲＯポリペプチドを細胞培養物から回収することを含むＰＲＯポリペプチドを生産する方法。

【請求項１１】

Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（

配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：

３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）及びＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるアミノ酸配列からなるグループから選択されるアミノ酸と少なくとも８０％のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。

【請求項１２】

表７に示されるいずれかのＡＴＣＣアクセッション番号の下、寄託されたＤＮＡの全長コード化配列によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも８０％のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。

【請求項１３】

異種性のアミノ酸配列と融合された請求項１１に記載のポリペプチドを含むキメラ分子。

【請求項１４】

前記異種性のアミノ酸配列がエピトープタグ配列である請求項１３に記載のキメラ分子。

【請求項１５】

前記異種性のアミノ酸配列がイムノグロブリンのＦｃ領域である請求項１３に記載のキメラ分子。

【請求項１６】

請求項１１に記載のポリペプチドと特異的に結合する抗体。

【請求項１７】

前記抗体がモノクローナル抗体、ヒト化抗体又は一本鎖抗体である請求項１６に記載の抗体。

【請求項１８】

（ａ）Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆ

ｉｇ ７０ （配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２ （配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４ （配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６ （配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８ （配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０ （配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２ （配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４ （配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６ （配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８ （配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０ （配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２ （配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４ （配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６ （配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８ （配列番号：９８），Ｆｉｇ １００ （配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２ （配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４ （配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６ （配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８ （配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０ （配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２ （配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４ （配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６ （配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８ （配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０ （配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２ （配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４ （配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６ （配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８ （配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０ （配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２ （配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４ （配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６ （配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８ （配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０ （配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２ （配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４ （配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６ （配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８ （配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０ （配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２ （配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４ （配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６ （配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８ （配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０ （配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２ （配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４ （配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６ （配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８ （配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０ （配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２ （配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４ （配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６ （配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８ （配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０ （配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２ （配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４ （配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６ （配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８ （配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０ （配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２ （配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４ （配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６ （配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８ （配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００ （配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２ （配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４ （配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６ （配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８ （配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０ （配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２ （配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４ （配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６ （配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８ （配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０ （配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２ （配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４ （配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６ （配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８ （配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０ （配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２ （配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４ （配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６ （配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８ （配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０ （配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２ （配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４ （配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６ （配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８ （配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０ （配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２ （配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４ （配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６ （配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８ （配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０ （配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２ （配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４ （配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６ （配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８ （配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０ （配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２ （配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４ （配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６ （配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８ （配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０ （配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２ （配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４ （配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６ （配列番号：２８６），Ｆ

ｉｇ ２８８ （配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０ （配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２ （配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４ （配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６ （配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８ （配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００ （配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２ （配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４ （配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６ （配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８ （配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０ （配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２ （配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４ （配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６ （配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８ （配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０ （配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２ （配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４ （配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６ （配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８ （配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０ （配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２ （配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４ （配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６ （配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８ （配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０ （配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２ （配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４ （配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６ （配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８ （配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０ （配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２ （配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４ （配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６ （配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８ （配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０ （配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２ （配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４ （配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６ （配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８ （配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０ （配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２ （配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４ （配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドであって、その付随するシグナルペプチドを欠くポリペプチドをコードするヌクレオチド配列；

（ｂ）Ｆｉｇ ２ （配列番号：２），Ｆｉｇ ４ （配列番号：４），Ｆｉｇ ６ （配列番号：６），Ｆｉｇ ８ （配列番号：８），Ｆｉｇ １０ （配列番号：１０），Ｆｉｇ １２ （配列番号：１２），Ｆｉｇ １４ （配列番号：１４），Ｆｉｇ １６ （配列番号：１６），Ｆｉｇ １８ （配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０ （配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２ （配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４ （配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６ （配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８ （配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０ （配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２ （配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４ （配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６ （配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８ （配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０ （配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２ （配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４ （配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６ （配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８ （配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０ （配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２ （配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４ （配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６ （配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８ （配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０ （配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２ （配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４ （配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６ （配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８ （配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０ （配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２ （配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４ （配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６ （配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８ （配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０ （配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２ （配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４ （配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６ （配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８ （配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０ （配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２ （配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４ （配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６ （配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８ （配列番号：９８），Ｆｉｇ １００ （配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２ （配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４ （配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６ （配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８ （配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０ （配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２ （配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４ （配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６ （配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８ （配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０ （配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２ （配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４ （配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６ （配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８ （配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０ （配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２ （配列番号：１

３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ

３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示さるポリペプチドの細胞外ドメインであって、その付随するシグナルペプチドを持つものをコードするヌクレオチド配列；又は

（ｃ）Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９

２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドの細胞外ドメインであって、その付随するシグナルペプチドを欠くものをコードするヌクレオチド配列：
と少なくとも８０％の核酸配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項１９】

（ａ）Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），

Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番

号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドであって、その付随するシグナルペプチドを欠くポリペプチドのアミノ酸配列；

（ｂ）Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号

：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号

：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドの細胞外ドメインであって、その付随するシグナルペプチドを持つもののアミノ酸配列；又は

（ｃ）Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０

（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３

６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドの細胞外ドメインであって、その付随するシグナルペプチドを欠くもののアミノ酸配列：
と少なくとも８０％のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。
【請求項２０】
Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２

０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉｇ ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチドの治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における心臓血管性、内皮性又は血管形成疾患を治療する方法。

【請求項２１】

哺乳動物がヒトである請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記ヒトが心筋梗塞を患っている請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

ヒトが心肥大、外傷、癌又は加齢黄斑変性症を患っている請求項２１に記載の方法。

【請求項２４】

心肥大がＰＧＦ$_{2\alpha}$の上昇したレベルでの存在により特徴づけられる請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
ポリペプチドが心臓血管性、内皮性又は血管形成の薬剤と共に投与される請求項２０に記載の方法。
【請求項２６】
ポリペプチドが一次血管形成術に従い投与される請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
心臓血管性、内皮性又は血管形成疾患が癌である請求項２０に記載の方法。
【請求項２８】
ポリペプチドが化学治療剤、成長抑制剤又は細胞障害性薬剤と組合わせて投与される請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記アゴニストが前記ポリペプチドに対する抗体である請求項２０に記載の方法。
【請求項３０】
前記アンタゴニストが前記ポリペプチドに対する抗体である請求項２０に記載の方法。
【請求項３１】
Ｆｉｇ ２（配列番号：２），Ｆｉｇ ４（配列番号：４），Ｆｉｇ ６（配列番号：６），Ｆｉｇ ８（配列番号：８），Ｆｉｇ １０（配列番号：１０），Ｆｉｇ １２（配列番号：１２），Ｆｉｇ １４（配列番号：１４），Ｆｉｇ １６（配列番号：１６），Ｆｉｇ １８（配列番号：１８），Ｆｉｇ ２０（配列番号：２０），Ｆｉｇ ２２（配列番号：２２），Ｆｉｇ ２４（配列番号：２４），Ｆｉｇ ２６（配列番号：２６），Ｆｉｇ ２８（配列番号：２８），Ｆｉｇ ３０（配列番号：３０），Ｆｉｇ ３２（配列番号：３２），Ｆｉｇ ３４（配列番号：３４），Ｆｉｇ ３６（配列番号：３６），Ｆｉｇ ３８（配列番号：３８），Ｆｉｇ ４０（配列番号：４０），Ｆｉｇ ４２（配列番号：４２），Ｆｉｇ ４４（配列番号：４４），Ｆｉｇ ４６（配列番号：４６），Ｆｉｇ ４８（配列番号：４８），Ｆｉｇ ５０（配列番号：５０），Ｆｉｇ ５２（配列番号：５２），Ｆｉｇ ５４（配列番号：５４），Ｆｉｇ ５６（配列番号：５６），Ｆｉｇ ５８（配列番号：５８），Ｆｉｇ ６０（配列番号：６０），Ｆｉｇ ６２（配列番号：６２），Ｆｉｇ ６４（配列番号：６４），Ｆｉｇ ６６（配列番号：６６），Ｆｉｇ ６８（配列番号：６８），Ｆｉｇ ７０（配列番号：７０），Ｆｉｇ ７２（配列番号：７２），Ｆｉｇ ７４（配列番号：７４），Ｆｉｇ ７６（配列番号：７６），Ｆｉｇ ７８（配列番号：７８），Ｆｉｇ ８０（配列番号：８０），Ｆｉｇ ８２（配列番号：８２），Ｆｉｇ ８４（配列番号：８４），Ｆｉｇ ８６（配列番号：８６），Ｆｉｇ ８８（配列番号：８８），Ｆｉｇ ９０（配列番号：９０），Ｆｉｇ ９２（配列番号：９２），Ｆｉｇ ９４（配列番号：９４），Ｆｉｇ ９６（配列番号：９６），Ｆｉｇ ９８（配列番号：９８），Ｆｉｇ １００（配列番号：１００），Ｆｉｇ １０２（配列番号：１０２），Ｆｉｇ １０４（配列番号：１０４），Ｆｉｇ １０６（配列番号：１０６），Ｆｉｇ １０８（配列番号：１０８），Ｆｉｇ １１０（配列番号：１１０），Ｆｉｇ １１２（配列番号：１１２），Ｆｉｇ １１４（配列番号：１１４），Ｆｉｇ １１６（配列番号：１１６），Ｆｉｇ １１８（配列番号：１１８），Ｆｉｇ １２０（配列番号：１２０），Ｆｉｇ １２２（配列番号：１２２），Ｆｉｇ １２４（配列番号：１２４），Ｆｉｇ １２６（配列番号：１２６），Ｆｉｇ １２８（配列番号：１２８），Ｆｉｇ １３０（配列番号：１３０），Ｆｉｇ １３２（配列番号：１３２），Ｆｉｇ １３４（配列番号：１３４），Ｆｉｇ １３６（配列番号：１３６），Ｆｉｇ １３８（配列番号：１３８），Ｆｉｇ １４０（配列番号：１４０），Ｆｉｇ １４２（配列番号：１４２），Ｆｉｇ １４４（配列番号：１４４），Ｆｉｇ １４６（配列番号：１４６），Ｆｉｇ １４８（配列番号：１４８），Ｆｉｇ １５０（配列番号：１５０），Ｆｉｇ １５２（配列番号：１５２），Ｆｉｇ １５４（配列番号

：１５４），Ｆｉｇ １５６（配列番号：１５６），Ｆｉｇ １５８（配列番号：１５８），Ｆｉｇ １６０（配列番号：１６０），Ｆｉｇ １６２（配列番号：１６２），Ｆｉｇ １６４（配列番号：１６４），Ｆｉｇ １６６（配列番号：１６６），Ｆｉｇ １６８（配列番号：１６８），Ｆｉｇ １７０（配列番号：１７０），Ｆｉｇ １７２（配列番号：１７２），Ｆｉｇ １７４（配列番号：１７４），Ｆｉｇ １７６（配列番号：１７６），Ｆｉｇ １７８（配列番号：１７８），Ｆｉｇ １８０（配列番号：１８０），Ｆｉｇ １８２（配列番号：１８２），Ｆｉｇ １８４（配列番号：１８４），Ｆｉｇ １８６（配列番号：１８６），Ｆｉｇ １８８（配列番号：１８８），Ｆｉｇ １９０（配列番号：１９０），Ｆｉｇ １９２（配列番号：１９２），Ｆｉｇ １９４（配列番号：１９４），Ｆｉｇ １９６（配列番号：１９６），Ｆｉｇ １９８（配列番号：１９８），Ｆｉｇ ２００（配列番号：２００），Ｆｉｇ ２０２（配列番号：２０２），Ｆｉｇ ２０４（配列番号：２０４），Ｆｉｇ ２０６（配列番号：２０６），Ｆｉｇ ２０８（配列番号：２０８），Ｆｉｇ ２１０（配列番号：２１０），Ｆｉｇ ２１２（配列番号：２１２），Ｆｉｇ ２１４（配列番号：２１４），Ｆｉｇ ２１６（配列番号：２１６），Ｆｉｇ ２１８（配列番号：２１８），Ｆｉｇ ２２０（配列番号：２２０），Ｆｉｇ ２２２（配列番号：２２２），Ｆｉｇ ２２４（配列番号：２２４），Ｆｉｇ ２２６（配列番号：２２６），Ｆｉｇ ２２８（配列番号：２２８），Ｆｉｇ ２３０（配列番号：２３０），Ｆｉｇ ２３２（配列番号：２３２），Ｆｉｇ ２３４（配列番号：２３４），Ｆｉｇ ２３６（配列番号：２３６），Ｆｉｇ ２３８（配列番号：２３８），Ｆｉｇ ２４０（配列番号：２４０），Ｆｉｇ ２４２（配列番号：２４２），Ｆｉｇ ２４４（配列番号：２４４），Ｆｉｇ ２４６（配列番号：２４６），Ｆｉｇ ２４８（配列番号：２４８），Ｆｉｇ ２５０（配列番号：２５０），Ｆｉｇ ２５２（配列番号：２５２），Ｆｉｇ ２５４（配列番号：２５４），Ｆｉｇ ２５６（配列番号：２５６），Ｆｉｇ ２５８（配列番号：２５８），Ｆｉｇ ２６０（配列番号：２６０），Ｆｉｇ ２６２（配列番号：２６２），Ｆｉｇ ２６４（配列番号：２６４），Ｆｉｇ ２６６（配列番号：２６６），Ｆｉｇ ２６８（配列番号：２６８），Ｆｉｇ ２７０（配列番号：２７０），Ｆｉｇ ２７２（配列番号：２７２），Ｆｉｇ ２７４（配列番号：２７４），Ｆｉｇ ２７６（配列番号：２７６），Ｆｉｇ ２７８（配列番号：２７８），Ｆｉｇ ２８０（配列番号：２８０），Ｆｉｇ ２８２（配列番号：２８２），Ｆｉｇ ２８４（配列番号：２８４），Ｆｉｇ ２８６（配列番号：２８６），Ｆｉｇ ２８８（配列番号：２８８），Ｆｉｇ ２９０（配列番号：２９０），Ｆｉｇ ２９２（配列番号：２９２），Ｆｉｇ ２９４（配列番号：２９４），Ｆｉｇ ２９６（配列番号：２９６），Ｆｉｇ ２９８（配列番号：２９８），Ｆｉｇ ３００（配列番号：３００），Ｆｉｇ ３０２（配列番号：３０２），Ｆｉｇ ３０４（配列番号：３０４），Ｆｉｇ ３０６（配列番号：３０６），Ｆｉｇ ３０８（配列番号：３０８），Ｆｉｇ ３１０（配列番号：３１０），Ｆｉｇ ３１２（配列番号：３１２），Ｆｉｇ ３１４（配列番号：３１４），Ｆｉｇ ３１６（配列番号：３１６），Ｆｉｇ ３１８（配列番号：３１８），Ｆｉｇ ３２０（配列番号：３２０），Ｆｉｇ ３２２（配列番号：３２２），Ｆｉｇ ３２４（配列番号：３２４），Ｆｉｇ ３２６（配列番号：３２６），Ｆｉｇ ３２８（配列番号：３２８），Ｆｉｇ ３３０（配列番号：３３０），Ｆｉｇ ３３２（配列番号：３３２），Ｆｉｇ ３３４（配列番号：３３４），Ｆｉｇ ３３６（配列番号：３３６），Ｆｉｇ ３３８（配列番号：３３８），Ｆｉｇ ３４０（配列番号：３４０），Ｆｉｇ ３４２（配列番号：３４２），Ｆｉｇ ３４４（配列番号：３４４），Ｆｉｇ ３４６（配列番号：３４６），Ｆｉｇ ３４８（配列番号：３４８），Ｆｉｇ ３５０（配列番号：３５０），Ｆｉｇ ３５２（配列番号：３５２），Ｆｉｇ ３５４（配列番号：３５４），Ｆｉｇ ３５６（配列番号：３５６），Ｆｉｇ ３５８（配列番号：３５８），Ｆｉｇ ３６０（配列番号：３６０），Ｆｉｇ ３６２（配列番号：３６２），Ｆｉｇ ３６４（配列番号：３６４），Ｆｉｇ ３６６（配列番号：３６６），Ｆｉｇ ３６８（配列番号：３６８），Ｆｉ

ｇ３７０（配列番号：３７０），Ｆｉｇ３７２（配列番号：３７２）又はＦｉｇ３７４（配列番号：３７４）中に示されるポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストをコードする核酸分子を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における心臓血管性、内皮性又は血管形成疾患を治療する方法。

【請求項３２】

前記アゴニストが前記ポリペプチドの抗体である請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

前記アンタゴニストが前記ポリペプチドの抗体である請求項３１に記載の方法。

【請求項３４】

哺乳動物がヒトである請求項３１に記載の方法。

【請求項３５】

核酸分子がエクスヴィボ遺伝子治療によって投与される請求項３１に記載の方法。

【請求項３６】

ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ７２０又はＰＲＯ４３０２ポリペプチド又はそのアゴニストを哺乳動物に投与することを含む哺乳動物における内皮性細胞の増殖を阻害する方法であって、前記哺乳動物における内皮性細胞の増殖が阻害される方法。

【請求項３７】

哺乳動物にＰＲＯ２１，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２０５，ＰＲＯ２１４，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２２９，ＰＲＯ２３１，ＰＲＯ２３８，ＰＲＯ２４１，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ２６３，ＰＲＯ２６５，ＰＲＯ２９５，ＰＲＯ３２１，ＰＲＯ３２２，ＰＲＯ３３７，ＰＲＯ３６３，ＰＲＯ３６５，ＰＲＯ４４４，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７７１，ＰＲＯ７８８，ＰＲＯ７９１，ＰＲＯ８１９，ＰＲＯ８２７，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ１００５，ＰＲＯ１００６，ＰＲＯ１００７，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１０５４，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０７５，ＰＲＯ１０７９，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１３１，ＰＲＯ１１５５，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９０，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１１９５，ＰＲＯ１２４４，ＰＲＯ１２７２，ＰＲＯ１２７３，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１２８６，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３２９，ＰＲＯ１３４７，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８２，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１９，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４７７，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５０８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８２，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８０１，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１８８７，ＰＲＯ１８９０，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３４４４，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３２４，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４３４１，ＰＲＯ４３４２，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４３５６，ＰＲＯ４３７１，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４２２，ＰＲＯ４４２５，ＰＲＯ４４９９，ＰＲＯ５７２３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ５７３７，ＰＲＯ５７７６，ＰＲＯ６００６，ＰＲＯ６０２９，ＰＲＯ６０７１，ＰＲＯ７４３６，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ９８２１，ＰＲＯ９８７３，ＰＲＯ１０００８，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ１９６７０，ＰＲＯ２００４０，ＰＲＯ２００４４，ＰＲＯ２１０５５，ＰＲＯ２１３８４又はＰＲＯ２８６３１ポリペプチド、又はそのアゴニストを投与することを含む哺乳動物におけるに内皮性細胞の増殖を刺激する方法であって、前記哺乳動物における内皮性細胞の増殖が刺激される方法。

【請求項３８】

哺乳動物にＰＲＯ２１ポリペプチド又はそのアゴニストを投与することを含む哺乳動物における心肥大を誘導する方法であって、前記哺乳動物における心肥大が誘導される方法。

【請求項３９】

哺乳動物においてＰＲＯ１３７６又はＰＲＯ１４４９によって誘導される血管形成を刺激する方法であって、前記ポリペプチドの治療的有効量を哺乳動物に投与することを含み、

前記血管形成が刺激される方法。
【請求項４０】
内皮性細胞にＰＲＯ４３０２ポリペプチド又はそのアゴニストを投与することを含む内皮性細胞のアポトーシスを誘導する方法であって、前記内皮性細胞におけるアポトーシスが誘導される方法。
【請求項４１】
平滑筋細胞にＰＲＯ１６２，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ１８２，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２０４，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２３０，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７３８，ＰＲＯ８２６，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ８４０，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ９８２，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１０８３，ＰＲＯ１１３４，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８２，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１２６５，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０８，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３３７，ＰＲＯ１３３８，ＰＲＯ１３４３，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８７，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１５，ＰＲＯ１４３４，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１５６７，ＰＲＯ１６００，ＰＲＯ１７５４，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８６５，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１９１７，ＰＲＯ１９２８，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３５６２，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４３４５，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４３０，ＰＲＯ４５０３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ９８２０，ＰＲＯ９９４０，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ２１０５５，ＰＲＯ２１１８４又はＰＲＯ２１３６６ポリペプチド又はそのアゴニストを投与することを含む平滑筋細胞の増殖を刺激する方法であって、前記平滑筋細胞における平滑筋細胞の増殖が刺激される方法。
【請求項４２】
ＰＲＯ１７８，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２２８，ＰＲＯ３０１，ＰＲＯ３０２，ＰＲＯ５３２，ＰＲＯ７２４，ＰＲＯ７３０，ＰＲＯ７３４，ＰＲＯ７９３，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ９３８，ＰＲＯ１０１２，ＰＲＯ１１２０，ＰＲＯ１１３９，ＰＲＯ１１９８，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１３６１，ＰＲＯ１８６４，ＰＲＯ１８７３，ＰＲＯ２０１０，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３１３，ＰＲＯ４５２７，ＰＲＯ４５３８，ＰＲＯ４５５３，ＰＲＯ４９９５，ＰＲＯ５７３０，ＰＲＯ６００８，ＰＲＯ７２２３，ＰＲＯ７２４８又はＰＲＯ７２６１ポリペプチド又はそのアゴニストを内皮性細胞に投与することを含む内皮性細胞管形成を誘導する方法であって、前記内皮性細胞における管形成が誘導される方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
１．発明の分野
本発明は、かかる生物学的効果を必要とする哺乳動物において血管形成及び／又は心臓血管新生の調節（例えば、促進又は阻害）に有用な組成物及び方法に関する。さらに、本発明は、血管形成に関与する疾患（例えば、心臓血管並びに腫瘍学的疾患）の診断及び治療に関する。
【０００２】
２．発明の背景
２．１．血管形成
血管形成誘導は、既存の血管から新しい血管の増殖又は出芽（ｓｐｒｏｕｔｉｎｇ）として定義され、胚発育期間に主として生じる複雑な過程である。成人の正常な生理学的状態下では、血管形成は、髪の毛の成長及び創傷治癒などの非常に限定された状況下においてのみ生じる（Ａｕｅｒｂａｃｈ，Ｗ．及びＡｕｅｒｂａｃｈ，Ｒ．，１９９４，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｈｅｒ ６３（３）：２６５－３１１；Ｒｉｂａｔｔｉ等，１９９１

，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ７６（４）：３１１－２０；Ｒｉｓａｕ，１９９７，Ｎａｔｕｒｅ３８６（６６２６）：６７１－４）。制御されない血管形成が、限定はしないが、心臓血管疾患、癌、関節リウマチ、乾癬及び糖尿病網膜症を含む広い範囲の疾患の原因であることが徐々に認識されてきた（Ｆｏｌｋｍａｎ，１９９５，Ｎａｔ Ｍｅｄ １（１）：２７－３１；Ｉｓｎｅｒ，１９９９，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ９９（１３）：１６５３－５；Ｋｏｃｈ，１９９８，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ ４１（６）：９５１－６２；Ｗａｌｓｈ，１９９９，Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（Ｏｘｆｏｒｄ）３８（２）：１０３－１２；Ｗａｒｅ及びＳｉｍｏｎｓ，１９９７，Ｎａｔ Ｍｅｄ ３（２）：１５８－６４）。

２．２．心疾患及び要因

約５００万人のアメリカ人が心不全にかかり、毎年約４００，０００人が心不全の新しい患者となる。アメリカ合衆国における６５歳以上の人々の入院の単独では最多の原因である。急性心筋梗塞を含む急性心不全に対する対応の最近の進歩の結果、慢性の心不全が発症した患者数が拡大している。１９７９年から１９９５年まで、鬱血性心不全（ＣＨＦ）の患者は３７７，０００人から８７２，０００人（１３０パーセント増）に昇り、ＣＨＦによる死亡は１１６パーセント増えた。

ＣＨＦは、左心室の機能不全、運動耐性（ｅｘｅｒｃｉｓｅ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ）の低下、生命水準の悪化、顕著な寿命の低下により特徴付けられる症候群である。心不全の必須条件は、心臓が体組織の代謝必要量を満たすのに十分な速度で血液を押し出すことが不可能であることである（換言すれば、心拍出量の不足である）。

末梢血管収縮、心拍数の増加、心収縮性の増加、血漿容量の増加を含む、少なくとも４種の主要な補償メカニズムが心不全の場合に活性化される。これらの効果は、交感神経系とレニン－アンジオテンシン系により主に媒介される。Ｅｉｃｈｈｏｒｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１０４：１６３－１６９（１９９８）参照。交感神経系からの出力が増えると脈拍、心拍数、及び収縮性が上昇する。アンジオテンシＩＩは、１）血管平滑筋収縮を直接刺激し、２）アルドステロンと抗利尿ホルモン分泌を刺激することにより血漿容量の拡大を促進させ、３）交感神経媒介血管緊張を刺激し、４）血管拡張とナトリウム利尿活性を有するブラジキニンの変性を触媒することにより、血圧を上昇させる。Ｂｒｏｗｎ ａｎｄ Ｖａｕｇｈａｎ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９７：１４１１－１４２０（１９９８）による検討を参照。以下に記載するように、アンジオテンシンＩＩはまた、ミオサイト壊死（心臓収縮機能の悪化）及び心臓線維症（心臓拡張及び場合によっては収縮機能の悪化）を促進することで直接的に有害な影響を有する。Ｗｅｂｅｒ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９６：４０６５－４０８２（１９９８）参照。

【０００３】

鬱血性心不全（ＣＨＦ）の共通した特徴は心臓肥大であり、心臓の拡大は力学的及びホルモン的刺激の両方により活性化され、心臓が心拍出量の増加の要求に適合できるようにする。Ｍｏｒｇａｎ ａｎｄ Ｂａｋｅｒ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，８３：１３－２５（１９９１）。この肥大反応は、多くの場合、高血圧、大動脈弁狭窄症、心筋梗塞、心筋症、弁膜逆流、及び心内短絡のような様々な特徴的な病状に関わり、その全てが慢性的な血行動態過負荷となる。

肥大は通常、腫瘍形成を含まず、自然成長に関与しない器官又は構造の大きさの増大として定義される。心臓の肥大は、個々の細胞（ミオサイト）の質量の増加、又は組織を形成する細胞数の増加（過形成）のどちらか又は両方により起こる。胎児心臓の拡大は主にミオサイト数の増加（出生直後まで続く）に依存するが、出生後の心臓ミオサイトは増殖能力を失う。更なる発達は個々の細胞の肥大を通して起こる。

成人のミオサイトの拡大は最初に個々の筋繊維の負担を少なくすることを可能にすることにより、障害性心機能に対しては短時間の応答として最初は有益である。しかしながら、過酷で長時間の過負荷を受けると、肥大細胞は劣化し始め、死亡する。Ｋａｔｚ，”Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌｕｒｅ”，ｉｎ：Ｋａｔｚ Ａ．Ｍ．ｅｄ．，Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇ

ｙ ｏ ｆ ｔ ｈ ｅ Ｈ ｅ ａ ｒ ｔ（Ｎ ｅ ｗ Ｙ ｏ ｒ ｋ： Ｒ ａ ｖ ｅ ｎ Ｐ ｒ ｅ ｓ ｓ， １ ９ ９ ２）ｐｐ． ６ ３ ８－６ ６ ８。心臓肥大は、心不全の臨床経過での死亡率及び罹患率にとって重大な危険因子である。Ｋ ａ ｔ ｚ， Ｔ ｒ ｅ ｎ ｄ ｓ Ｃ ａ ｒ ｄ ｉ ｏ ｖ ａ ｓ ｃ． Ｍ ｅ ｄ．，５： ３ ７－４ ４ （１ ９ ９ ５）。心臓肥大の原因及び症状の更なる詳細については、例えばＨ ｅ ａ ｒ ｔ Ｄ ｉ ｓ ｅ ａ ｓ ｅ， Ａ Ｔ ｅ ｘ ｔ ｂ ｏ ｏ ｋ ｏ ｆ Ｃ ａ ｒ ｄ ｉ ｏ ｖ ａ ｓ ｃ ｕ ｌ ａ ｒ Ｍ ｅ ｄ ｉ ｃ ｉ ｎ ｅ， Ｂ ｒ ａ ｕ ｎ ｗ ａ ｌ ｄ， Ｅ． ｅ ｄ．（Ｗ．Ｂ． Ｓ ａ ｕ ｎ ｄ ｅ ｒ ｓ Ｃ ｏ．， １ ９ ８ ８），Ｃ ｈ ａ ｐ ｔ ｅ ｒ １ ４， ”Ｐ ａ ｔ ｈ ｏ ｐ ｈ ｙ ｓ ｉ ｏ ｌ ｏ ｇ ｙ ｏ ｆ Ｈ ｅ ａ ｒ ｔ Ｆ ａ ｉ ｌ ｕ ｒ ｅ ”。

細胞レベルでは、心臓はミオサイト及び包括的に非ミオサイトと呼ばれる周囲の支持細胞で構成される。非ミオサイトは最初線維芽細胞／間葉細胞であり、またそれらは内皮及び平滑筋細胞を含む。実際、ミオサイトは成人心筋質量の大部分を形成しているが、心臓に存在する全細胞数の約３０％にしか相当しない。ホルモン的、生理的、血行力学的、及び病理学的な刺激に対する反応では、成人心室筋細胞は、肥大化プロセスの活性化を通して負担が増えるのに適合することができる。この反応は、細胞の分裂及び心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）の遺伝子を含む胎児遺伝子の活性化の付随なしに起こる、個々の心筋細胞の収縮性タンパク質の含有量とミオサイトの細胞サイズの増加により特徴付けられる。Ｃ ｈ ｉ ｅ ｎ等， ＦＡＳＥＢ Ｊ．， ５： ３ ０ ３ ７－３ ０ ４ ６（１ ９ ９ １）； Ｃ ｈ ｉ ｅ ｎ等， Ａ ｎ ｎ ｕ． Ｒ ｅ ｖ． Ｐ ｈ ｙ ｓ ｉ ｏ ｌ．， ５ ５： ７ ７－９ ５（１ ９ ９ ３）。細胞外マトリックス内及び心筋内冠動脈の周りにある間質性コラーゲンの蓄積と関連したミオサイトの大きさの増大の結果として起こる心筋質量の増加は、ヒトにおいて圧負荷に引き続いて起こる左心室肥大において記述されている。Ｃ ａ ｓ ｐ ａ ｒ ｉ等， Ｃ ａ ｒ ｄ ｉ ｏ ｖ ａ ｓ ｃ． Ｒ ｅ ｓ．， １ １：５ ５ ４－５ ５ ８（１ ９ ７ ７）； Ｓ ｃ ｈ ｗ ａ ｒ ｚ等， Ａｍ． Ｊ． Ｃ ａ ｒ ｄ ｉ ｏ ｌ．， ４ ２： ８ ９ ５－９ ０ ３（１ ９ ７ ８）； Ｈ ｅ ｓ ｓ等， Ｃ ｉ ｒ ｃ ｕ ｌ ａ ｔ ｉ ｏ ｎ， ６ ３： ３ ６ ０－３ ７ １（１ ９ ８ １）； Ｐ ｅ ａ ｒ ｌ ｍ ａ ｎ等， Ｌ ａ ｂ． Ｉ ｎ ｖ ｅ ｓ ｔ．， ４ ６ １ ５ ８－１ ６ ４（１ ９ ８ ２）。

【０００４】

また非ミオサイト支持細胞によって産生されたパラ分泌因子はさらに心臓肥大の発達に関わり得ることが示唆され、さらに様々な非ミオサイト由来肥大因子、例えば白血球抑制因子（ＬＩＦ）及びエンドセリン等が同定されている。Ｍ ｅ ｔ ｃ ａ ｌ ｆ， Ｇ ｒ ｏ ｗ ｔ ｈ Ｆ ａ ｃ ｔ ｏ ｒ ｓ， ７： １ ６ ９－１ ７ ３（１ ９ ９ ２）； Ｋ ｕ ｒ ｚ ｒ ｏ ｃ ｋ等， Ｅ ｎ ｄ ｏ ｃ ｒ ｉ ｎ ｎ ｅ Ｒ ｅ ｖ ｉ ｅ ｗ ｓ， １ ２： ２ ０ ８－２ １ ７（１ ９ ９ １）； Ｉ ｎ ｏ ｕ ｅ等， Ｐ ｒ ｏ ｃ．Ｎ ａ ｔ ｌ．Ａ ｃ ａ ｄ．Ｓ ｃ ｉ．ＵＳＡ， ８ ６： ２ ８ ６ ３－２ ８ ６ ７（１ ９ ８ ９）； Ｙ ａ ｎ ａ ｇ ｉ ｓ ａ ｗ ａ ａ ｎ ｄ Ｍ ａ ｓ ａ ｋ ｉ， Ｔ ｒ ｅ ｄ ｓ Ｐ ｈ ａ ｒ ｍ．Ｓ ｃ ｉ．， １ ０： ３ ７ ４－３ ７ ８（１ ９ ８ ９）； 米国特許第５５７３７６２（１９９６年１１月１２日公開）。心臓肥大の潜在的な介在物質とされる更なる例示的な因子は、カルジオトロフィン－１（ＣＴ－１）（Ｐ ｅ ｎ ｎ ｉ ｃ ａ等， Ｐ ｒ ｏ ｃ． Ｎ ａ ｔ． Ａ ｃ ａ ｄ． Ｓ ｃ ｉ． ＵＳＡ， ９ ２： １ １ ４ ２－１ １ ４ ６（１ ９ ９ ５））、カテコールアミン類、副腎皮質ステロイド類、アンジオテンシン、及びプロスタグランジン類を含む。

現在のところ、心肥大の治療は潜在的な心臓疾患に依存して異なる。カテコールアミン類、副腎皮質ステロイド類、アンジオテンシン、プロスタグランジン類、ＬＩＦ、エンドセリン、（エンドセリン－１、－２、及び－３及び大（ｂ ｉ ｇ）エンドセリンを含む）及びＣＴ－１は、肥大の潜在的な介在物質とされる因子にはいる。例えば、β－アドレナリン受容体遮断薬（β－遮断薬、例えばプロプラノロール、チモロール、タートアルオロール（ｔ ｅ ｒ ｔ ａ ｌ ｏ ｌ ｏ ｌ）、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、カルベジロール、等）及びベラパミルは、肥大型心筋症の治療に広く用いられている。症状（例えば胸痛）及び運動負荷でのβ－遮断薬の有益な効果は、主に心拍数を減らすことに依存し、その結果弛緩期を延長し、受動的に心室充満を増大する。Ｔ ｈ ｏ ｍ ｐ ｓ ｏ ｎ等， Ｂｒ． Ｈ ｅ ａ ｒ ｔ Ｊ．， ４ ４： ４ ８ ８－９ ８（１ ９ ８ ０）； Ｈ ａ ｒ ｒ ｉ ｓ ｏ ｎ等， Ｃ ｉ ｒ ｃ ｕ ｌ ａ ｔ ｉ ｏ ｎ， ２ ９： ８ ４－９ ８ （１ ９ ６ ４）。ベラパミルは心室充満を向上させ、恐らく心筋虚

血を減少させるということが記載されている。Ｂｏｎｏｗ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，７２：８５３－６４（１９８５）。
またニフェジピン及びジルチアゼムは時に肥大型心筋症の治療に利用される。Ｌｏｒｅｌｌ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，６５：４９９－５０７（１９８２）；Ｂｅｔｏｃｃｈｉ等，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，７８：４５１－４５７（１９９６）。しかしながら、強力な血管拡張特性のために、特に流出障害をもつ患者には、ニフェジピンは害になりうる。ジソピラミドはその負の筋収縮特性によって症状を和らげるのに使用される。Ｐｏｌｌｉｃｋ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３０７：９９７－９９９（１９８２）。しかしながら、多くの患者において、最初の効果は徐々に減ってくる。Ｗｉｇｌｅ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９２：１６８０－１６９２（１９９５）。抗高血圧薬治療は、血圧の上昇に関連する心臓肥大に有益な効果を有することが報告されている。抗高血圧治療に使用される、単独で又は組み合わせて使用される薬の例としては、カルシウムアンタゴニスト、例えばニトレンジピン；アドレナリン受容体阻害薬、例えば上に挙げたもの；例えばキナプリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、リシノプリルのようなアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害薬；利尿薬、例えばクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチルクロチアジド（ｍｅｔｈｙｌｃｈｌｏｔｈｉａｚｉｄｅ）、ベンズチアジド、ジクロロフェナミド、アセタゾラミド、及びインダパミド；及びカルシウムチャネル阻害剤、例えばジルチアゼン、ニフェジピン、ベラパミル、及びニカルジピンがある。
例えば、ジルチアゼン及びカプトリルを用いた高血圧の治療は、左心室筋質量の減少を示すが、心臓拡張機能のドップラー指数は正常にならなかった。Ｓｚｌａｃｈｃｉｃ等，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，６３：１９８－２０１（１９８９）；Ｓｈａｈｉ等，Ｌａｎｃｅｔ，３３６：４５８－４６１（１９９０）。これらの発見は、過剰量となった間質性コラーゲンが左心室肥大の退化後に残りうることを表すと解釈される。Ｒｏｓｓｉ等，Ａｍ．Ｈｅａｒｔ Ｊ．，１２４：７００－７０９（１９９２）。上掲のＲｏｓｓｉ等は、実験用ラットにおいて、圧負担心臓肥大での間質性線維症及び心筋細胞肥大の抑制及び退化でのカプトプリルの影響を研究した。
【０００５】
心筋収縮能を直接増加する薬剤（変力剤）は、初め、心不全を持つ患者に、短期間において心拍出量を改善するために有用であると思われていた。しかしながら、ジゴキシゲニンを除いた全ての陽性変力剤は、短期的に心臓の性能を改善するにしても、長期的には死亡率を高める。Ｍａｓｓｉｅ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．ｉｎＣａｒｄｉｏｌｏｇｙ，１２：２０９－２１７（１９９７）；Ｒｅｄｄｙ等，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１２：２３３－２４１（１９９７）。最近、β－アドレナリン受容体阻害剤は心不全での利用が提唱されている。臨床試験から明らかになったことは、心臓機能の改善が死亡率を増加させずに達成されうることが示唆されるが、患者の生存率が向上することは未だ実証されていない。また、ＣＨＦ治療のカルジオトロピン－１又はそのアンタゴニスト、又は成長ホルモン及び／又はインシュリン様成長因子－Ｉに関する米国特許第５９３５９２４号、５６２４８０６号；５６６１１２２号；及び５６１０１３４号及び国際公開第９５／２８１７３号参照。他の治療様式は心臓移植であるが、これはドナー心臓の入手可能性により制限がある。
エンドセリンは２１アミノ酸を含んでなる血管収縮ペプチドであり、ブタ動脈内皮培養上清から単離され、構造的に決定される。Ｙａｎａｇｉｓａｗａ等，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：４１１－４１５（１９９８）。エンドセリンは後に様々な作用が発見され、エンドセリンアンタゴニストのようなエンドセリン抗体は心筋梗塞、腎不全、及び他の病気の治療に有効であることが証明されている。エンドセリンは生体内に存在し、血管収縮活性を示すため、それは循環系の調節に関する内生要因であることが予想され、さらに高血圧、心筋梗塞のような心疾患、急性腎不全のような腎臓病に関与しうる。エンドセリンアンタゴニストは、例えば米国特許第５７７３４１４号；日本特許公開３１３０２９９／１９９１号、欧州特許４５７１９５号、欧州特許４６０６７９号；及び欧州特許５５２４８９号

に記載されている。エンドセリン受容体アンタゴニストを同定するための新規のエンドセリンＢ受容体は米国特許番号５７７３２２３号に記載されている。
心疾患の現在の治療は主に、カプトプリル、及び利尿薬のようなアンジオテンシン転換酵素（ＡＣＥ）抑制剤の使用に向けられている。これらの薬剤は、血流力学的側面、及び運動負荷を改善し、ＣＨＦを持つ患者の死亡率及び発病率を減少させる。Ｋｒａｍｅｒ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，６７（４）：８０７－８１６（１９８３）；Ｃａｐｔｏｐｒｉｌ Ｍｕｌｔｉｃｅｎｔｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｇｒｏｕｐ，Ｊ．Ａ．Ｃ．Ｃ．，２（４）：７５５－７６３（１９８３）；Ｔｈｅ ＣＯＮＳＥＮＳＵＳ Ｔｒｉａｌ Ｓｔｕｄｙ Ｇｒｏｕｐ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３１６（２３）：１４２９－１４３５（１９８７）；Ｔｈｅ ＳＯＬＶＤ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒｓ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２５（５）：２９３－３０２（１９９１）。さらにそれらは高血圧、左心室機能障害、アテローム硬化性血管疾患、及び糖尿病性ネフロパシーに利用される。上掲のＢｒｏｗｎ及びＶａｕｇｈａｎ。しかしながら、効果が証明されたにも関わらず、ＡＣＥ抑制剤の反応は限度がある。例えば、心不全の状況で延命したとき、ＡＣＥ抑制剤は末期心不全への進行を遅らせるようだが、ＡＣＥ抑制剤に関し大多数の患者が機能的クラスＩＩＩの心不全を有する。
さらに、機能的許容能力の改善及び運動時間はほんのわずかで、死亡率は減少はするが、依然として高い。Ｔｈｅ ＣＯＮＳＥＳＵＳ Ｔｒｉａｌ Ｓｔｕｄｙ Ｇｒｏｕｐ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３１６（２３）：１４２９－１４５３（１９８７）；Ｔｈｅ ＳＯＬＶＤ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒｓ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２５（５）：２９３－３０２（１９９１）；Ｃｏｈｎ等，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２５（５）：３０３－３１０（１９９１）；Ｔｈｅ Ｃａｐｔｏｐｒｉｌ－Ｄｉｇｏｘｉｎ Ｍｕｌｔｉｃｅｎｔｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｇｒｏｕｐ，ＪＡＭＡ，２５９（４）：５３９－５４４（１９８８）。従って、ＡＣＥ抑制剤は心不全患者の６０％以上において症状を緩和することができず、約１５－２０％まで心不全の死亡率を減少させるにすぎないようである。さらに副作用については、上掲のＢｒｏｕｎ及びＶａｕｇｈａｎ参照。
【０００６】
ＡＣＥ抑制剤の代替物は、特定のＡＴ１受容体アンタゴニストによって表される。臨床研究では、心臓血管及び腎臓の疾患の治療において、これら２つの様態の効果の比較が計画されている。しかしながら、動物モデルのデータはＡＣＥ／ＡｎｇＩＩ経路が、心臓肥大に明確に関係しているが、唯一のものではないか、この役割での活性な主要経路ではないことを示唆する。マウス遺伝子「ノックアウト」モデルは経路の個々の成分を試験するために作成されている。あるそのようなモデルで、ＡｎｇＩＩに対する主要な心臓病受容体、ＡＴｓｕｂ１Ａが遺伝学的に欠失された；これらのマウスは、ＡｎｇＩＩが実験的に与えられたとき 、肥大が発達しなかった（ＡｎｇＩＩの二次的な肥大除去におけるモデルでの基本的な成功を確認）。しかしながら、大動脈がこれらの動物（高血圧心臓ストレスモデル）で収縮されたとき、心臓はなおも肥大性になる。このことは、このレセプター（ＡＴｓｕｂ１Ａ）に無関係な別のシグナル伝達経路が高血圧において活性化されていることを示唆している。ＡＣＥ抑制剤は恐らくこれらの経路を抑制することはできないであろう。Ｈａｒａｄａ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９７：１９５２－１９５９（１９９８）参照。また、心臓肥大の過程及び機構に関連する謎に関してはＨｏｍｃｙ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９７：１８９０－１８９２（１９９８）参照。
毎年約７５０，０００人の患者が急性心筋梗塞（ＡＭＩ）に懸かり、アメリカ合衆国での全死亡のおよそ４分の１がＡＭＩによるものである。近年、血栓溶解剤、例えばストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、及び特に組織プラスミノゲン活性剤（ｔ－ＰＡ）は、心筋梗塞に罹患した患者の生存率を大きく向上させた。１．５から４時間の連続静脈注射として投与したとき、ｔ－ＰＡは治療を施した患者の６９％から９０％が９０分で冠血管解放を引き起こす。Ｔｏｐｏｌ等，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，６１：７２３－７２８（１９８８）；Ｎｅｕｈａｕｓ等，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１２

：５８１－５８７（１９８８）；Ｎｅｕｈａｕｓ等，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１４：１５６６－１５６９（１９８９）。最も高い開放率は、高い投与量又は急速な投与療法において報告されている。Ｔｏｐｏｌ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１５：９２２－９２４（１９９０）。またｔ－ＰＡは一回のボーラスとして投与され得るし、それに関連する短い半減期に依存しているが、注入療法に適している。Ｔｅｂｂｅ等，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，６４：４４８－４５３（１９８９）。ｔ－ＰＡ変異体は、特に長い半減期及び高いフィブリン特異性を有するように作成されているが、ＴＮＫｔ－ＰＡ（ａＴ１０３Ｎ，Ｎ１１７Ｑ，ＫＨＲＲ（２９６－２９９）ＡＡＡＡｔ－ＰＡ変異体、Ｋｅｙｔ等，ＰＲＯｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９１：３６７０－３６７４（１９９４））は特にボーラス投与に適している。しかしながら、これら全ての発達にもかかわらず、患者の生存の長期予後は、心臓肥大の監視及び治療を含む患者の注入後の監視及び治療にかなり依存する。

【０００７】

２．３．成長因子

報告によると、様々な自然発生ポリペプチドが内皮細胞の増殖を誘導する。これらのポリペプチドは、塩基性の及び酸性の線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）（Ｂｕｒｇｅｓｓ及びＭａｃｉａｇ，Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，５８：５７５（１９８９））、血小板由来内皮細胞増殖因子（ＰＤ－ＥＣＧＦ）（Ｉｓｈｉｋａｗａ等，Ｎａｔｕｒｅ，３３８：５５７（１９８９））、及び血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）である。Ｌｅｕｎｇ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４６：１３０６（１９８９）；Ｆｅｒｒａｒａ及びＨｅｎｚｅｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１６１：８５１（１９８９）；Ｔｉｓｃｈｅｒ等，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１６５：１１９８（１９８９）；１９９６年７月３１日に特許付与された欧州特許第４７１７５４Ｂ号。

ヒトＶＥＧＦ（ｈＶＥＧＦ）ｃＤＮＡで核酸移入した細胞による条件培地は毛細血管内皮細胞の増殖を促進するのに対し、コントロールではそうではなかった。Ｌｅｕｎｇ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ２４６：１３０６（１９８９）。いくつかの付加ｃＤＮＡはｈＶＥＧＦの１２１－、１８９－、及び２０６－アミノ酸アイソフォーム（また集合的にｈＶＥＧＦ関連タンパク質と呼ばれる）をコードするヒトｃＤＮＡライブラリで同定された。１２１－アミノ酸タンパク質は、ｈＶＥＧＦの残基１１６及び１５９の間の４４アミノ酸が欠失している特徴によってｈＶＥＧＦと異なる。１８９－アミノ酸タンパク質は、ｈＶＥＧＦの残基１１６で２４アミノ酸が挿入している特徴によってｈＶＥＧＦと異なり、明らかにヒト血管透過性因子（ｈＶＰＦ）と同一である。２０６－アミノ酸タンパク質は、ｈＶＥＧＦの残基１１６で４１アミノ酸が挿入している特徴によってｈＶＥＧＦと異なる。Ｈｏｕｃｋ等，Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．，５：１８０６（１９９１）；Ｆｅｒｒａｒａ等，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，４７：２１１（１９９１）；Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１３：１８（１９９２）；Ｋｅｃｋ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４６：１３０９（１９８９）；Ｃｏｎｎｏｌｌｙ等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６４：２００１７（１９８９）；１９９０年５月３０日に公開された欧州特許第３７０９８９号。

現在、前から存在する内皮からの新しい血管の形成を含む脈管形成は、様々な疾患の病因と関連しているということがかなり証明されている。これらは、固形腫瘍及び転移、アテローム性動脈硬化症、水晶体後線維増殖症、血管腫、慢性炎症、増殖性網膜症（例えば糖尿病性網膜症）のような眼内新生血管症候群、加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）、血管新生緑内障、移植された角膜細胞及び他の細胞の免疫反応、リウマチ様関節炎、及び乾癬を含む。Ｆｏｌｋｍａｎ等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６７：１０９３１－１０９３４（１９９２）；Ｋｌａｇｓｂｒｕｎ等，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，５３：２１７－２３９（１９９１）；及びＧａｒｎｅｒ Ａ．，”Ｖａｓｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ”，Ｉｎ：Ｐａｔｈｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｏｃｕｌａｒ Ｄｉｓｅａｓｅ．Ａ Ｄｙｎａｍｉｃ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｇａｒｎｅｒ Ａ．，Ｋｌｉｎｔｗｏｒ

ｔｈ ＧＫ, ｅｄｓ．, ２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ, ＮＹ, １９９４）, ｐｐ １６２５－１７１０。
腫瘍成長の場合には、脈管形成は過形成から腫瘍形成への変化、固形腫瘍の成長用の滋養物の提供に非常に重要であると思われる。Ｆｏｌｋｍａｎ等, Ｎａｔｕｒｅ, ３３９：５８（１９８９）。新血管新生は、正常な細胞に比べて腫瘍細胞の成長を有利にし、増殖自立性を与える。通常、腫瘍は、利用可能な毛細血管床からの距離に依存した、たかだか数立方ミリメートルの大きさにのみ増殖可能な異常な単一細胞として発症し、長期間、更なる増殖及び汎発を伴わない「休眠状態」で留まることができる。その後、特定の腫瘍は、内皮細胞を活性化する血管原性表現型にスイッチし、新規の毛細血管中へと成長し、成熟を行う。これら新規形成された血管は、原発腫瘍の成長の継続を可能ならしめるだけでなく、転移性腫瘍細胞の汎発及び再コロニー化も可能にする。従って、腫瘍部分の微細血管密度と乳癌並びにいくつかの他の腫瘍での患者生存率の間には相関関係が見られる。Ｗｅｉｄｎｅｒ等, Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ, ３２４：１－６（１９９１）；Ｈｏｒａｋ等, Ｌａｎｃｅｔ, ３４０：１１２０－１１２４（１９９２）；Ｍａｃｃｈｉａｒｉｎｉ等, Ｌａｎｃｅｔ, ３４０：１４５－１４６（１９９２）。血管形成スイッチをコントロールする正確なメカニズムはよく理解されていない、しかし、腫瘍塊の新血管形成の結果、多くの血管形成の刺激因子及び阻害因子の正味のバランスが保たれることになる（Ｆｏｌｋｍａｎ, １９９５, Ｎａｔ Ｍｅｄ １（１）：２７－３１）。脈管形成の正の制御因子を探求することで、ａＦＧＦ、ｂＦＧＦ、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β、ＨＧＦ、ＴＮＦ－α、アンジオテンシン、ＩＬ－８、等を含む多くの候補が与えられた。上掲のＦｏｌｋｍａｎ等, Ｊ．Ｂ．Ｃ．、及び上掲のＫｌａｇｓｂｒｕｎ等。これまでに定義された負の制御因子はトロンボスポンジン（Ｇｏｏｄ等, Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．, ８７：６６２４－６６２８（１９９０））、プロラクチンの１６－キロダルトンＮ－末端断片（Ｃｌａｐｐ等, Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ, １３３：１２９２－１２９９（１９９３））、アンジオスタチン（Ｏ’Ｒｅｉｌｌｙ等, Ｃｅｌｌ, ７９：３１５－３２８（１９９４））、及びエンドスタチン。Ｏ’Ｒｅｉｌｌｙ等, Ｃｅｌｌ, ８８：２７７－２８５（１９９６）。

【０００８】

ここ数年の研究で、血管内皮細胞の増殖を刺激するだけでなく、血管浸透及び脈管形成を誘発することのＶＥＧＦの重要な役割が明らかになっている。Ｆｅｒｒａｒａ等, Ｅｎｄｏｃｒ．Ｒｅｖ．, １８：４－２５（１９９７）。一つのＶＥＧＦ対立遺伝子さえ喪失すると胎児死亡に至るという知見は、血管系の発達と分化におけるこの因子が担っている代替のない役割を示している。さらに、ＶＥＧＦは腫瘍及び眼内疾患に関連した新血管新生の重要な媒介物であることが示されている。Ｆｅｒｒａｒａ等, Ｅｎｄｏｃｒ．Ｒｅｖ．, 上掲。ＶＥＧＦｍＲＮＡは検査した多くのヒト腫瘍で過剰発現している。Ｂｅｒｋｍａｎ等, Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．, ９１：１５３－１５９（１９９３）；Ｂｒｏｗｎ等, Ｈｕｍａｎ Ｐａｔｈｏｌ．, ２６：８９－９１（１９９５）；Ｂｒｏｗｎ等, Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．, ５３：４７２７－４７３５（１９９３）；Ｍａｔｔｅｒｎ等, Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ, ７３：９３１－９３４（１９９６）；Ｄｖｏｒａｋ等, Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．, １４６：１０２９－１０３９（１９９５）。

また、眼の流体中のＶＥＧＦの濃度レベルは、糖尿病及び他の虚血関連網膜症を有する患者における血管の活性増殖の存在性と高い相関関係がある。Ａｉｅｌｌｏ等, Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．, ３３１：１４８０－１４８７（１９９４）。さらに、近年の研究により、ＡＭＤの影響を受けている患者の脈絡膜新生血管膜にＶＥＧＦが局在化していることが示されている。Ｌｏｐｅｚ等, Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．, ３７：８５５－８６８（１９９６）。

抗－ＶＥＧＦ中和抗体は、ヌードマウスにおいて、様々なヒト腫瘍株化細胞の成長を抑制し（Ｋｉｍ等, Ｎａｔｕｒｅ, ３６２：８４１－８４４（１９９３）；Ｗａｒｒｅｎ等, Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．, ９５：１７８９－１７９７（１９９５）；Ｂｏｒ

ｇｓｔｒｏｍ等，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，５６：４０３２－４０３９（１９９６）；Ｍｅｌｎｙｋ等，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，５６：９２１－９２４（１９９６））、また虚血性網膜疾患における眼内血管形成を阻害する。Ａｄａｍｉｓ等，Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．，１１４：６６－７１（１９９６）。よって、抗－ＶＥＧＦモノクローナル抗体又はＶＥＧＦ作用に対する他のインヒビターは、固形腫瘍及び種々の眼内新血管疾患の治療用の候補薬とされている。このような抗体は、例えば１９９８年1月１４日に公開されたＥＰ８１７，６４８及び１９９８年１０月１５日に共に公開された国際公開第９８／４５３３１号及び国際公開第９８／４５３３２号に記載されている。

【０００９】

ある種の細胞により発現する遺伝子の複合体を素早く誘導することができる、トランスフォーミング発ガン遺伝子を含む、いくつかの他の成長因子及び分裂促進因子が存在する。Ｌａｕ及びＮａｔｈａｎｓ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ａｓｐｅｃｔｓ ｏｆ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，６：１６５－２０２（１９９１）。前初期遺伝子又は初期反応遺伝子と命名されているこれらの遺伝子は、新規タンパク質合成と無関係に、成長因子又は分裂促進因子と接触後数分間で転写的に活性化される。これらの前初期遺伝子のグループは、分化及び増殖、再生、及び傷治療等の複雑な生物学的プロセスを調整するのに必要な、分泌性の細胞外タンパク質をコードする。Ｒｙｓｅｃｋ等，Ｃｅｌｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．，２：２３５－２３３（１９９１）。

このグループに属する高度に関連したタンパク質には、ｃｅｆ１０（Ｓｉｍｍｏｎｓ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８６：１１７８－１１８２（１９８９））、血清－又は血小板誘導成長因子（ＰＤＧＦ）により素早く活性化されるｃｙｒ６１（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ等，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１０：３５６９－３５７７（１９９０））、トランスフォーミング成長因子β（ＴＧＦ－β）による活性化後に高レベルでヒト血管内皮細胞により分泌され、ＰＤＧＦ様の生物学的及び免疫学的活性を示し、特定の細胞表面レセプターに対してＰＤＧＦと競合するヒト結合組織成長因子（ＣＴＧＦ）（Ｂｒａｄｈａｍ等，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１１４：１２８５－１２９４（１９９１））、ｆｉｓｐ－１２（Ｒｙｓｅｃｋ等，Ｃｅｌｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．，２：２３５－２３３（１９９１））、ヒト血管ＩＢＰ－様成長因子（ＶＩＧＦ）（ＷＯ９６／１７９３１）、及び通常は成人腎臓細胞に静止され、骨髄芽球－関連－ウイルスＩ型誘発腎芽細胞腫において過剰発現することが見出されているｎｏｖが含まれる。Ｊｏｌｏｉｔ等，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１２：１０－２１（１９９２）。

これらの前初期遺伝子の発現は、成長因子により誘発される事象のカスケードにおける「第３のメッセンジャー」として作用する。また、それらは複雑な生物学的プロセス、例えば分化及び細胞増殖が通常の事象である傷治療を統合及び調整するのに必要であると考えられている。

付加的な分裂促進因子として、インシュリン様成長因子結合タンパク質（ＩＧＦＢＰｓ）が、インシュリン様成長因子（ＩＧＦ）との複合体において、線維芽細胞及び平滑筋細胞表面レセプターへのＩＧＦの結合性を増加させるように刺激することが示されている。Ｃｌｅｍｍｏｎｓら．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，７７：１５４８（１９８６）。様々なインビトロでのＩＧＦ作用に対するＩＧＦＢＰの阻害効果は、脂肪細胞によるグルコース輸送の刺激、軟骨細胞によるサルフェートの取り込み、及び線維芽細胞中へのチミジンの取り込みを含む。Ｚａｐｆ等，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，６３：１０７７（１９７９）。さらに、正常な細胞での、成長因子媒介性分裂促進因子活性におけるＩＧＦＢＰの阻害効果が示されている。

【００１０】

２．４．さらなる治療の必要性

多くの病気及び疾患における血管内皮細胞の成長及び血管形成の役割に鑑みると、これらのプロセスに起因する一又は複数の生物学的影響を低減又は抑制する手段を有していることが好ましい。また、正常及び病気の状態、特にガンにおいて病原性ポリペプチドの存在

を検査する手段を有していることも望ましい。さらに、特定の側面では、心臓肥大の治療には一般的に適用できる治療法がないので、心臓ミオサイト肥大を防止又は低減可能な因子を同定することは、病態生理学的な心臓成長を阻害するための新規な治療方策の開発において非常に重要である。様々な心臓血管及び発癌遺伝子疾患のためのいくつかの治療様式が存在するが、さらなる治療的アプローチがなお必要とされている。

【００１１】

３．発明の概要

本発明は、哺乳類における血管形成及び／又は心臓血管新生を調節（例えば、促進又は阻害）するための組成物及び方法に関する。本発明は、ある種の生物学的活性の調節（例えば、促進又は阻害）をテストする種々の心臓血管アッセイにおいて陽性であることをテストする化合物（即ち、タンパク質）の同定に基づく。従って、血管形成の促進又は阻害、血管内皮細胞成長の阻害又は刺激、血管内皮細胞の成長又は増殖の刺激、腫瘍成長の阻害、血管形成依存性組織成長の阻害、血管形成依存性組織成長の刺激、心臓肥大の阻害及び心臓肥大の刺激、例えば鬱血性心不全の治療等の効果が望まれているところでは、当該化合物は、ある効果、例えば、血管形成の促進又は阻害、血管内皮細胞増殖の阻害又は刺激、血管内皮細胞の生育又は増殖の刺激、腫瘍成長の阻害、血管形成依存性組織成長、例えばうっ血性心不全の治療の心肥大の阻害及び心肥大の刺激などが望まれる、疾患の診断及び／又は治療（予防及び寛解を含む）に有用な薬剤及び／又は薬物成分であると考えられる。さらに、本発明の組成物及び方法は、血管形成関連疾患の治療のため、臨床試験における効果をモニタリングするため、及びそのような血管形成関連疾患になり易い患者を同定するための臨床的評価を受ける患者の診断上のモニタリングを提供する。

一実施態様において、本発明は薬剤的に許容される担体と混合されたＰＲＯポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗－ＰＲＯ抗体を含んでなる組成物を提供する。一態様では、組成物は治療的有効量のポリペプチドを含有する。他の態様では、組成物はさらなる活性成分、すなわち、心臓血管、内皮又は血管形成薬又はアンジオスタチック（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｃ）薬、好ましくは血管形成又はアンジオスタティック薬を含有する。好ましくは組成物は無菌である。ＰＲＯポリペプチド、アゴニスト、アンタゴニスト又は抗体は、液状の製薬調製物の形態で投与することができ、これは、貯蔵安定性が延びるように保存できる。保存された液状の製薬調製物は複数回投与用のＰＲＯポリペプチド、アゴニスト、アンタゴニスト又は抗体を含有していてもよく、よって繰り返し使用に適している。好ましい実施態様において、組成物は抗体を含み、抗体はモノクローナル抗体、抗体断片、ヒト化抗体又は一本鎖抗体である。

【００１２】

さらなる実施態様において、本発明は薬剤的に許容される担体と、治療的有効量のＰＲＯポリペプチド、アゴニスト、アンタゴニスト又は抗体との混合物を含有する、心臓血管、内皮又は血管形成疾患の治療に有用なこのような組成物の調製方法を提供する。

またさらなる態様において、本発明は：

（ａ）ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストを含有する物質の組成物；

（ｂ）該組成物を収容する容器；及び

（ｃ）心臓血管、内皮又は血管形成疾患の治療における該ＰＲＯポリペプチドの使用を記した、該容器に添付されるラベル又は当該容器に収納される包装挿入物を具備する製造品を提供し、前記アゴニスト又はアンタゴニストはＰＲＯポリペプチドに結合する抗体であってよい。該組成物は、治療的有効量のＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストを含んでいてよい。

他の実施態様において、本発明は、ＰＲＯポリペプチドのアゴニストを同定する方法を提供し、それは：

（ａ）細胞とスクリーニングすべき試験化合物とを、ＰＲＯポリペプチドによって通常誘発される細胞性反応の誘発に適した条件下で接触させ；そして

（ｂ）前記細胞性反応の誘発を測定して、試験化合物が有効なアゴニストであるか否かを

決定することを含んでなり、前記細胞性反応の誘発が前記試験化合物が有効なアゴニストであることを示す。
他の実施態様において、本発明は、ＰＲＯポリペプチドのアゴニストを同定する方法を提供し、それは：
（ａ）細胞とスクリーニングすべき試験化合物とを、ＰＲＯポリペプチドによる細胞増殖の刺激に適した条件下で接触させ；そして
（ｂ）前記細胞の増殖を測定して、試験化合物が有効なアゴニストであるか否かを決定することを含んでなり、当該細胞増殖の刺激が前記試験化合物が有効なアゴニストであることを示す。
【００１３】
他の実施態様では、本発明はＰＲＯポリペプチドの活性を阻害する化合物の同定方法を提供し、それは、試験化合物をＰＲＯポリペプチドと、試験化合物とポリペプチドとが相互作用するのに十分な条件及び時間で接触させ、ＰＲＯポリペプチドの活性が阻害されるか否かを測定することを含む。特に好ましい態様では、試験化合物又はＰＲＯポリペプチドのいずれかが固体支持体に固定化される。他の好ましい態様では、非固定化成分は検出可能な標識を担持する。好ましい態様では、この方法は：
（ａ）細胞とスクリーニングすべき試験化合物とを、ＰＲＯポリペプチドの存在下で、ＰＲＯポリペプチドによって通常誘発される細胞性反応の誘発に適した条件下で接触させ；そして
（ｂ）前記細胞性反応の誘発を測定して、試験化合物が有効なアゴニストであるか否かを決定する工程を含む。
他の好ましい態様においては、この方法は：
（ａ）細胞とスクリーニングすべき試験化合物とを、ＰＲＯポリペプチドの存在下で、ＰＲＯポリペプチドによる細胞増殖の刺激に適した条件下で接触させ；そして
（ｂ）前記細胞の増殖を測定して、試験化合物が有効なアゴニストであるか否かを決定する工程を含む。
他の実施態様では、本発明は、通常はＰＲＯポリペプチドを発現する細胞における当該細胞の発現を阻害する化合物の同定方法を提供し、当該方法は、細胞と試験化合物とを接触させ、ＰＲＯポリペプチドの発現が阻害されるか否かを測定することを含む。好ましい態様では、この方法は：
（ａ）細胞とスクリーニングすべき試験化合物とをＰＲＯポリペプチドを発現させるのに適した条件下で接触させ；そして
（ｂ）前記ポリペプチドの発現の阻害を測定する工程を含む。
またさらなる実施態様では、本発明は、前掲の方法により同定された化合物等の、ＰＲＯポリペプチドの発現を阻害する化合物を提供する。
【００１４】
本発明の他の態様は、前掲の方法により同定されてもよいＰＲＯポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストに向けられる。
ＰＲＯポリペプチドの一又は複数の機能又は活性を阻害するＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストの一種は抗体である。よって、他の態様では、本発明はＰＲＯポリペプチドに結合する単離された抗体を提供する。好ましい態様において、抗体はモノクローナル抗体であり、好ましくは非ヒト相補性決定領域（ＣＤＲ）残基及びヒトフレームワーク領域（ＦＲ）残基を有する。抗体は標識されていても固体支持体上に固定化されていてもよい。さらなる態様では、抗体は抗体断片、一本鎖抗体、又はヒト化抗体である。好ましくは、抗体はポリペプチドに特異的に結合する。
またさらなる態様において、本発明はＰＲＯポリペプチドをコードする核酸配列中の変異に関連した疾患又は疾患に対する感受性を診断する方法であって、ＰＲＯポリペプチドコード化核酸配列中の前記変異の存在又は非存在を決定することを含んでなり、前記変異の存在または非存在が前記疾患又は前記疾患に対する感受性の存在を示す方法を提供する。
またさらなる態様において、本発明は、哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾

患を診断する方法を提供し、それは、（ａ）前記哺乳動物から得た組織細胞の試験試料、及び（ｂ）同じ細胞型の公知の正常組織細胞の対照試料におけるＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子の発現レベルを分析することを含んでなり、対照試料に比較した場合の試験試料中の発現レベルの高低が、前記哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患の存在を示す。ＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子の発現は、場合によっては、対照試料と比較した際の試験試料中のｍＲＮＡ又はポリペプチドのレベルの測定によってなされてもよい。

またさらなる態様において、本発明は、哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患を診断する方法を提供し、それは、前記哺乳動物から得た組織細胞の試験試料におけるポリペプチドの有無を検出することを含んでなり、前記試験試料における前記ポリペプチドの有無が前記哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患の存在を示す。

【００１５】

またさらなる態様では、本発明は、哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患を診断する方法を提供し、それは、（ａ）前記哺乳動物から得た組織細胞の試験試料を抗－ＰＲＯ抗体と接触させ、そして（ｂ）試験試料中での前記抗体とＰＲＯポリペプチドとの複合体形成を検出することを含んでなり、前記複合体の形成が前記哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患の存在を示す。検出は、定性的でも定量的でもよく、同じ細胞型の公知の正常組織細胞の対照試料における複合体形成のモニタリングと比較して実施してもよい。試験試料における複合体形成量の多少が、試験組織細胞を得た当該哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成不全の存在を示す。抗体は、好ましくは検出可能な標識を担持している。複合体形成は、例えば、光学顕微鏡、フローサイトメトリー、蛍光定量法、又はこの分野で知られた他の技術によってモニターできる。試験試料は通常、心臓血管、内皮又は血管形成疾患を持つと推定される個体から得る。

他の実施態様では、本発明は、試料中のＰＲＯポリペプチドの存在を測定する方法を提供し、それは、ＰＲＯポリペプチドを含有すると推測される試料を抗－ＰＲＯ抗体と接触させ、前記抗体の前記試料の成分への結合を測定することを含んでなる。特別な態様では、当該試料はＰＲＯポリペプチドを含むと推定される細胞を含み、抗体は細胞に結合する。抗体は、好ましくは検出可能に標識され及び／又は固体支持体に固定化される。

さらなる態様において、本発明は、抗－ＰＲＯ抗体と担体とを適切な包装内に具備してなる心臓血管、内皮又は血管形成疾患の診断キットを提供する。好ましくは、そのようなキットは、前記抗体をＰＲＯポリペプチド存在検出に使用するための指示書をさらに具備する。好ましくは、担体は例えばバッファーである。好ましくは、心臓血管、内皮又は血管形成疾患は癌である。

さらに他の実施態様では、本発明は、哺乳動物における心臓血管、内皮又は血管形成疾患を治療する方法を提供し、それは、ＰＲＯポリペプチドの有効量を当該哺乳動物に投与することを含んでなる。好ましくは、疾患は心臓肥大、創傷又は火傷などの外傷、又は癌の一型である。さらなる態様では、心臓血管、内皮又は血管形成疾患が癌の一型であるならば、哺乳動物は、血管形成術、又は心臓血管、内皮又は血管形成疾患を治療するための薬剤、例えばＡＣＥインヒビター、又は化学治療薬にさらに曝露される。好ましくは哺乳動物はヒト、好ましくは心臓肥大を起こす危険性のあるヒト、より好ましくは心筋梗塞を罹患しているヒトである。

他の好ましい態様において、心臓肥大は、$PEG_{2\alpha}$レベルの上昇が存在することにより特徴付けられる。あるいは、心臓肥大は心筋梗塞により誘発され、ここで、好ましくはＰＲＯポリペプチドの投与は、心筋梗塞に続いて４８時間、好ましくは２４時間以内に開始される。

【００１６】

他の好ましい実施態様において、心臓血管、内皮又は血管形成疾患は心臓肥大であり、前記ＰＲＯポリペプチドは心臓血管、内皮又は血管形成薬と共に投与される。この目的のために好ましい心臓血管、内皮又は血管形成薬は、抗高血圧薬、ＡＣＥインヒビター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト及び血栓溶解剤からなるグループから選択される。血

栓溶解剤が投与される場合、好ましくは、ＰＲＯポリペプチドはこのような薬剤の投与後に投与される。より好ましくは、血栓溶解剤は組換えヒト組織プラスミノーゲン活性化因子である。
他の好ましい態様において、心臓血管、内皮又は血管形成疾患は心臓肥大であり、ＰＲＯポリペプチドは急性心筋梗塞の治療のための一次血管形成術に続いて投与され、ここで好ましくは、当該哺乳動物は血管形成術又は心臓血管、内皮又は血管形成薬にさらに曝露される。
他の好ましい実施態様において、心臓血管、内皮又は血管形成疾患は癌であり、ＰＲＯポリペプチドは化学治療薬、成長阻害薬又は細胞毒性薬と組合せて投与される。
さらなる実施態様において、本発明は、哺乳動物の心臓血管、内皮又は血管形成疾患の治療方法を提供し、それは、ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、アンタゴニスト又は抗体の有効量を当該哺乳動物に投与することを含んでなる。好ましくは、心臓血管、内皮又は血管形成疾患は心臓肥大、外傷、癌、又は加齢性黄斑変性である。また好ましくは哺乳動物はヒトであり、有効量の血管形成又はアンジオスタチック薬はアゴニスト、アンタゴニスト又は抗体と共に投与される。
【００１７】
またさらなる実施態様において、本発明は、心臓血管、内皮又は血管形成疾患を患っている哺乳動物の心臓血管、内皮又は血管形成疾患の治療方法を提供し、それは、（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストのいずれかをコードする核酸分子を哺乳動物に投与することを含んでなり、ここで前記アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体であってよい。好ましい実施態様において哺乳動物はヒトである。他の好ましい実施態様において、遺伝子は、エキソビボの遺伝子治療を介して投与される。さらなる好ましい実施態様において、遺伝子はベクター、より好ましくはアデノウイルス、アデノ関連ウイルス、レンチウイルス、又はレトロウイルスベクター内に包含される。
また、他の態様において、本発明は、プロモータ、（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニストポリペプチド、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストポリペプチドをコードする核酸分子、及びポリペプチドの細胞分泌のためのシグナル配列から本質的になるレトロウイルスベクターを含有する組換えレトロウイルス粒子を提供し、ここでレトロウイルスベクターはレトロウイルス構造タンパク質を付随している。好ましくは、シグナル配列は哺乳動物、例えば天然ＰＲＯポリペプチドからのものである。
また、さらなる実施態様において、本発明は、レトロウイルス構造タンパク質を発現する核酸構造体を含有し、プロモータ、（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニストポリペプチド、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストポリペプチドをコードする核酸分子、及びポリペプチドの細胞分泌のためのシグナル配列から本質的になるレトロウイルスベクターをさらに含有するエキソビボ産生細胞（Ｐｒｏｄｕｃｅｒ　ｃｅｌｌ）を提供し、ここで当該産生細胞は、組換えレトロウイルス粒子を生産させる構造タンパク質を付随するレトロウイルスベクターを包含する。
また他の実施態様において、本発明は、哺乳動物の内皮細胞の成長を阻害する方法を提供し、それは（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストを哺乳動物に投与することを含んでなり、当該哺乳動物の内皮細胞の成長は阻害され、前記アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体であってよい。好ましくは、哺乳動物はヒトであり、内皮細胞の成長は腫瘍又は網膜疾患に関連している。
また他の実施態様において、本発明は、哺乳動物の内皮細胞の成長を刺激する方法を提供し、それは（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストを哺乳動物に投与することを含んでなり、当該哺乳動物の内皮細胞の成長が刺激され、前記アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体であってよい。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

また他の実施態様において、本発明は、哺乳動物の心臓肥大を阻害する方法を提供し、それは（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストを哺乳動物に投与することを含んでなり、前記哺乳動物の心臓肥大が阻害され、前記アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体であってよい。好ましくは、哺乳動物はヒトであり、心臓肥大は心筋梗塞によって誘発されたものである。

【００１８】

また他の実施態様において、本発明は、哺乳動物の心臓肥大を刺激する方法を提供し、それは（ａ）ＰＲＯポリペプチド、（ｂ）ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト、又は（ｃ）ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストを哺乳動物に投与することを含んでなり、前記哺乳動物の心臓肥大が刺激され、前記アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体であってよい。好ましくは、哺乳動物は鬱血性心不全を罹患したヒトである。

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物においてＰＲＯポリペプチドにより誘発される血管形成を阻害する方法を提供し、それは、当該哺乳動物に治療的有効量の抗－ＰＲＯ抗体を投与することを含んでなる。好ましくは、哺乳動物は鬱血性心不全を罹患したヒトである。

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物においてＰＲＯポリペプチドにより誘発される血管形成を刺激する方法を提供し、それは、当該哺乳動物に治療的有効量のＰＲＯポリペプチドを投与することを含んでなる。好ましくは、哺乳動物はヒトであり、より好ましくは血管形成は組織再生又は外傷治癒を促進する。

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物へのＰＲＯ２１，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２０５，ＰＲＯ２１４，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２２９，ＰＲＯ２３１，ＰＲＯ２３８，ＰＲＯ２４１，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ２６３，ＰＲＯ２６５，ＰＲＯ２９５，ＰＲＯ３２１，ＰＲＯ３２２，ＰＲＯ３３７，ＰＲＯ３６３，ＰＲＯ３６５，ＰＲＯ４４４，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２０，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７７１，ＰＲＯ７８８，ＰＲＯ７９１，ＰＲＯ８１９，ＰＲＯ８２７，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ１００５，ＰＲＯ１００６，ＰＲＯ１００７，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１０５４，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０７５，ＰＲＯ１０７９，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１３１，ＰＲＯ１１５５，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９０，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１１９５，ＰＲＯ１２４４，ＰＲＯ１２７２，ＰＲＯ１２７３，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１２８６，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３２９，ＰＲＯ１３４７，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８２，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１９，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４７７，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５０８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８２，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８０１，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１８８７，ＰＲＯ１８９０，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３４４４，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３２４，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４３４１，ＰＲＯ４３４２，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４３５６，ＰＲＯ４３７１，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４２２，ＰＲＯ４４２５，ＰＲＯ４４９９，ＰＲＯ５７２３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ５７３７，ＰＲＯ５７７６，ＰＲＯ６００６，ＰＲＯ６０２９，ＰＲＯ６０７１，ＰＲＯ７４３６，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ９８２１，ＰＲＯ９８７３，ＰＲＯ１００００８，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ１９６７０，ＰＲＯ２００４０，ＰＲＯ２００４４，ＰＲＯ２１０５５，ＰＲＯ２１３８４又はＰＲＯ２８６３１ポリペプチド、そのアゴニスト又はそのアンタゴニストの投与を含んでなる哺乳動物における内皮細胞の増殖を調節（例えば、阻害又は刺激）する方法であって、前記哺乳動物において内皮細胞の増殖が調節される方法を提供する。

【００１９】

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物へのＰＲＯ１６２，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ

１８２，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２０４，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２３０，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７３８，ＰＲＯ８２６，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ８４０，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ９８２，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１０８３，ＰＲＯ１１３４，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８２，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１２６５，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０８，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３３７，ＰＲＯ１３３８，ＰＲＯ１３４３，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８７，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１５，ＰＲＯ１４３４，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１５６７，ＰＲＯ１６００，ＰＲＯ１７５４，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８６５，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１９１７，ＰＲＯ１９２８，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３５６２，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４３４５，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４３０，ＰＲＯ４５０３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ９８２０，ＰＲＯ９９４０，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ２１０５５，ＰＲＯ２１１８４又はＰＲＯ２１３６６ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストの投与を含んでなる哺乳動物における平滑筋細胞の増殖を調節（例えば、阻害又は刺激）する方法であって、前記哺乳動物において平滑筋細胞の増殖が調節される方法を提供する。

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物へのＰＲＯ２１ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストの投与を含んでなる哺乳動物における心肥大を調節（例えば、誘導又は減少）する方法であって、前記哺乳動物において心肥大が刺激される方法を提供する。

また他の実施態様では、本発明は、哺乳動物へのＰＲＯ４３０２ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストの投与を含んでなる哺乳動物における内皮細胞のアポトーシスを調節（例えば、誘導又は減少）する方法であって、前記哺乳動物において心肥大が調節される方法を提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は、哺乳動物へのＰＲＯ１３７６又はＰＲＯ１４４９ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストの治療的有効量を投与することを含んでなる哺乳動物における血管形成を調節（例えば、阻害又は刺激）する方法であって、前記血管形成が調節される方法を提供する。

さらに他の実施態様において、本発明は、ＰＲＯ１７８，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２２８，ＰＲＯ３０１，ＰＲＯ３０２，ＰＲＯ５３２，ＰＲＯ７２４，ＰＲＯ７３０，ＰＲＯ７３４，ＰＲＯ７９３，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ９３８，ＰＲＯ１０１２，ＰＲＯ１１２０，ＰＲＯ１１３９，ＰＲＯ１１９８，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１３６１，ＰＲＯ１８６４，ＰＲＯ１８７３，ＰＲＯ２０１０，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３１３，ＰＲＯ４５２７，ＰＲＯ４５３８，ＰＲＯ４５５３，ＰＲＯ４９９５，ＰＲＯ５７３０，ＰＲＯ６００８，ＰＲＯ７２２３，ＰＲＯ７２４８ｏｒＰＲＯ７２６１ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストを哺乳動物に投与することを含んでなる哺乳動物における内皮細胞管形成を調節（例えば、誘導又は減退）することにより血管形成を調節（例えば、誘導又は減退）する方法であって、前記哺乳動物における内皮細胞管形成が調節される方法を提供する。

本発明の他の実施態様において、本発明はＰＲＯポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸配列を提供する。

【００２０】

一態様では、単離された核酸分子は、（ａ）ここに開示する全長アミノ酸配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠くアミノ酸配列、ここに開示するシグナルペプチド有又は無の膜貫通タンパク質の細胞外ドメイン、又はここに開示する全長アミノ酸配列の特に同定された他の断片を持つＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は（ｂ）（ａ）の

ＤＮＡ分子の相補鎖に対して少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％の核酸配列同一性、あるいは、少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。

他の態様では、単離された核酸分子は、（ａ）ここに開示する全長ＰＲＯポリペプチドｃＤＮＡコード化配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠くＰＲＯポリペプチドのコード化配列、ここに開示するシグナルペプチド有又は無の膜貫通ＰＲＯポリペプチドの細胞外ドメインのコード化配列、又はここに開示する全長アミノ酸配列の特に同定された他の断片のコード化配列を持つＤＮＡ分子、又は（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補鎖に対して少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％の核酸配列同一性、あるいは、少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。

さらなる態様では、本発明は（ａ）ここに開示するＡＴＣＣに寄託されたヒトタンパク質ｃＤＮＡの任意のものにコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補鎖に対して少なくとも約８０％の配列同一性、好ましくは少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％の核酸配列同一性、あるいは、少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子に関する。

本発明の他の態様は、膜貫通ドメインが欠失しているか又は膜貫通ドメインが不活性化されているＰＲＯポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、又はそのようなコード化ヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子を提供し、そのようなポリペプチドの膜貫通ドメインはここに開示される。従って、ここに記載されるＰＲＯポリペプチドの可溶性細胞外ドメインが考慮される。

【００２１】

他の実施態様はＰＲＯポリペプチドコード化配列の断片、又はその相補鎖に向けられ、それらは、例えば、場合によっては抗－ＰＲＯ抗体に対する結合部位を含むポリペプチドをコードするＰＲＯポリペプチドのコード化断片のハイブリッド形成プローブとして、又はアンチセンスオリゴヌクレオチドプローブとしての用途が見いだされる。このような核酸断片は、通常は少なくとも約２０，３０，４０，５０，６０，７０，８０，９０，１００，１１０，１２０，１３０，１４０，１５０，１６０，１７０，１８０，１９０，２００，２５０，３００，３５０，４００，４５０，５００，６００，７００又は８００ヌクレオチド長であり、あるいは、少なくとも約１０００ヌクレオチド長であって、ここで「約」という語の内容は参照する長さのプラス又はマイナス１０％のヌクレオチド配列長を指すことを意味する。ＰＲＯポリペプチドコード化ヌクレオチド配列の新規な断片は、多くの周知の配列アラインメントプログラムの任意のものを用いてＰＲＯポリペプチドコード化ヌクレオチド配列と他の公知のヌクレオチド配列とを整列させ、いずれのＰＲＯポリペプチドコード化ヌクレオチド配列断片が新規であるかを決定することにより、定法で同定してもよいことを付言しておく。このようなＰＲＯポリペプチドコード化ヌクレオチド配列は全てここで考慮される。また、これらのヌクレオチド分子断片、好ましくは抗－ＰＲＯ抗体に対する結合部位を含むＰＲＯポリペプチド断片によってコードされるＰＲＯポリペプチド断片も考慮される。

【００２２】

他の実施態様では、本発明は、上記で特定された単離された核酸配列の任意のものにコードされる単離されたＰＲＯポリペプチドを提供する。

ある態様では、本発明は、ここに開示する全長アミノ酸配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠くアミノ酸配列、ここに開示するシグナルペプチド有又は無の膜貫通タンパク質の細胞外ドメイン、又はここに開示する全長アミノ酸配列の特に同定された他の断片を持つＰＲＯポリペプチドに対して少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８

４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％のアミノ酸配列同一性、あるいは、少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離されたＰＲＯポリペプチドを提供する。

さらなる態様では、本発明は、ここに開示するＡＴＣＣに寄託されたヒトタンパク質ｃＤＮＡの任意のものにコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％のアミノ酸配列同一性、あるいは、少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離されたＰＲＯポリペプチドを提供する。

特別な実施態様では、本発明は、Ｎ－末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持たず、上記したようなアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされる単離されたＰＲＯポリペプチドを提供する。それらを製造する方法もここに記載され、それらの方法は、適当なコード化核酸分子を含むベクターを含む宿主細胞をＰＲＯポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、培養培地からＰＲＯポリペプチドを回収することを含む。

本発明の他の態様は、膜貫通ドメインの欠失した又は膜貫通ドメインが不活性化された、単離されたＰＲＯポリペプチドを提供する。それらを製造する方法もここに記載され、それらの方法は、適当なコード化核酸分子を含むベクターを含む宿主細胞をＰＲＯポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、細胞培地からＰＲＯポリペプチドを回収することを含む。

さらに他の実施態様では、本発明は、ここで同定される天然ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストを提供する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗－ＰＲＯ抗体又は小分子である。

さらなる実施態様では、本発明は、ＰＲＯポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定する方法に関し、それは、ＰＲＯポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ＰＲＯポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニタリングすることを含む。好ましくは、ＰＲＯポリペプチドは天然ＰＲＯポリペプチドである。

【００２３】

またさらなる実施態様では、本発明は、ＰＲＯポリペプチド、又はここに記載するＰＲＯポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗－ＰＲＯ抗体を、担体と組み合わせて含有する物質の組成物に関する。場合によっては、担体は薬剤的に許容される担体である。

本発明の他の実施態様は、ＰＲＯポリペプチド、又は上記したようなそのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗－ＰＲＯ抗体の、ＰＲＯポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニスト又は抗－ＰＲＯ抗体に起因する状態の治療において有用な医薬の調製のための使用に向けられる。

本発明のさらなる実施態様では、本発明は、ここに記載するポリペプチドの任意のものをコードするＤＮＡを含むベクターを提供する。そのようなベクターの任意のものを含む宿主細胞も提供される。例として、宿主細胞はＣＨＯ細胞、大腸菌、又はバキュウロウイルス感染昆虫細胞であってよい。ここに記載する任意のポリペプチドの製造方法がさらに提供され、それは、宿主細胞を所望のポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、細胞培地から所望のポリペプチドを回収することを含む。

他の実施態様では、本発明は、異種ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合した、ここに記載する任意のポリペプチドを含んでなるキメラ分子を提供する。そのようなキメラ分子の例は、エピトープタグ配列又は免疫グロブリンのＦｃ領域に融合したここに記載の任意のポリペプチドを含む。

他の実施態様では、本発明は、上記又は下記のポリペプチドの任意のものに特異的に結合する抗体を提供する。場合によっては、抗体はモノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗体断片又は一本鎖抗体である。

さらに他の実施態様では、本発明は、ゲノム及びｃＤＮＡヌクレオチド配列又はアンチセンスプローブの単離に有用なオリゴヌクレオチドプローブを提供し、それらのプローブは上記又は下記のヌクレオチド配列の任意のものから誘導されうる。

【００２４】

５．発明の詳細な説明

５．１．定義

「心臓血管、内皮及び血管形成疾患」、「心臓血管、内皮及び血管形成機能不全」、「心臓血管、内皮又は血管形成疾患」及び「心臓血管、内皮又は血管形成機能不全」という用語は相互交換可能に使用され、並びに血管、例えば動脈、毛細管、静脈、及び／又はリンパ管それ自体の病気の、糖尿病などの血管に影響を与える全身疾患の一部を称する。これには、血管形成及び／又は心臓血管新生を刺激する徴候、及び血管形成及び／又は心臓血管新生を阻害する徴候が含まれている。このような疾患には、例えば動脈の病気、例えばアテローム性動脈硬化、高血圧、炎症性脈管炎、レーノー病及びレーノー現象、動脈瘤、及び動脈再狭窄；静脈及びリンパ管の疾患、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎、及びリンパ浮腫；及び他の血管疾患、例えば末梢血管病、癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管外皮細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫、及びリンパ管肉腫、腫瘍血管形成、外傷、例えば傷、火傷、及び他に損傷を被った組織、移植固定、瘢痕化、虚血再潅流傷害、慢性関節リュウマチ、脳血管の病気、腎臓病、例えば急性腎不全、及び骨粗鬆症が含まれる。また、アンギナ、心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大、及び心不全、例えばＣＨＦも含まれる。

ここで使用される場合の「肥大」とは、腫瘍形成に関与しない正常な成長とは無関係に組織又は構造体の大きさが増加することとして定義される。器官又は組織の肥大は個々の細胞の大きさの増加（真性肥大）、又は組織を形成する細胞数の増加（過形成）、又はその両方のいずれかによる。ある種の器官、例えば心臓は誕生後、短い期間で分割能力を失う。従って、「心臓肥大」は心臓の大きさが増加するものとして定義され、成人においては、細胞分割が付随することのない、収縮性タンパク質の含有量とミオサイトの細胞サイズの増加により特徴付けられる。肥大を刺激する原因となるストレスの特徴（例えば、プレロードの増加、アフターロードの増加、心筋梗塞の場合と同様のミオサイトの損失、収縮性の一次低下）が、反応の性質の決定において重要な役割を担っていることは明らかである。心臓肥大の初期段階は、通常、ミオフィブリルとミトコンドリアのサイズの増加、並びにミトコンドリアと核の拡大により形態学的に特徴付けられる。この段階において、筋細胞は正常なものよりもより大きくなり、細胞組織はかなり保存される。心臓肥大の段階がさらに進行すると、特定のオルガネラ、例えばミトコンドリアの数及びサイズが優先的に増加し、新規の収縮エレメントは不規則な方法で、細胞の局在領域に添加される。長年にわたって肥大を被っている細胞は、隣接するミオフィブリルを置換し、正常なＺ膜レジストレーションの破壊を引き起こす、高度に分葉された膜を有する、かなり拡大した核を含む、細胞組織体におけるより明らかな分裂を示す。「心臓肥大」という用語は、根底にある心疾患に関係なく、心筋の種々の度合いの構造的ダメージにより特徴付けられる病状の進行における全ての段階を含むように使用される。この故に、その用語は、心臓肥大の進行における生理学的病状、例えば血圧の上昇、大動脈狭窄、又は心筋梗塞も含まれる。

【００２５】

「心不全」は、心臓が代謝中の組織の要求が必要とする速さで血液を送らない心機能の異常を指す。心不全は虚血、先天的、リュウマチ性又は特発的形態を含む、種々の因子が原因となり得る。

「うっ血性心不全」（ＣＨＦ）は、末梢組織まで酸素化された血液を送達させるために、十分な心拍出量（経時的に心臓により押し出される血液量）を供給することのできない心臓の進行性の病状である。 ＣＨＦが進行すると、構造的及び血行力学的ダメージが生じる。これらのダメージは色々と現れ、一つの特徴的徴候は心室肥大である。ＣＨＦは多くの心疾患の共通した終末結果である。

「心筋梗塞」は、しばしば多重冠動脈血栓症を伴う、冠動脈のアテローム性動脈硬化の結果であると一般的にされている。それは、心室壁の全厚みにわたって心筋壊死がある壁内梗塞、及び心室壁を通って心外膜に至る全ての経路に伸長することなく、壊死が内皮下層、心筋壁内、又はその両方にある副心内膜（非壁内）梗塞２つのタイプに分けることができる。心筋梗塞は、血行力学的影響の変化と心臓のダメージを受けた構造及び健康なゾーンにおける変化の両方に原因があることが知られている。よって、例えば心筋梗塞により心臓の最大流出量及び心臓鼓動容量が低減する。また、心筋梗塞に関連して、間隙に生じるＤＮＡ合成が刺激され、影響を受けていない心臓領域におけるコラーゲンの形成が増加する。

長期間にわたる高血圧において、心臓のストレス及び圧力が増加する結果、例えば全末梢耐性が増加して、心臓肥大は長期間「高血圧」を付随するようになる。慢性的に圧力が加わる結果、肥大した心室の特徴は、心拡張の実行が損なわれることである。Ｆｏｕａｄ等，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，４：１５００－１５０６（１９８４）；Ｓｍｉｔｈ等，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，５：８６９－８７４（１９８５）。長期間にわたる左心室の弛緩が、心収縮機能が正常又は通常であるにかかわらず、早期に本質的な高血圧にみられた。Ｈａｒｔｆｏｒｄ等，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，６：３２９－３３８（１９８４）。しかし、血圧レベルと心臓肥大との間には近い並行性はない。ヒトにおいて、抗高血圧治療に応じて左心室機能の改善が報告されているが、利尿薬（ヒドロクロロチアジド）、β－ブロッカー（プレパノロール）、又はカルシウムチャンネルブロッカー（ジルチアゼム）で治療している患者は、心拡張機能が改善されることなく左心室肥大への逆戻りがみられる。Ｉｎｏｕｙｅ等，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，５３：１５８３－７（１９８４）。

【００２６】

心臓肥大に関連した他の複合的心疾患は「肥大性心筋症」である。この病状は形態学的、機能的及び臨床的特性が非常に多様であること（Ｍａｒｏｎ等，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３１６：７８０－７８９（１９８７）；Ｓｐｉｒｉｔｏ等，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２０：７４９－７５５（１９８９）；Ｌｏｕｉｅ及びＥｄｗａｒｄｓ，ＰＲＯｇ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｄｉｓ．，３６：２７５－３０８（１９９４）；Ｗｉｇｌｅ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９２：１６８０－１６９２（１９９５））により特徴付けられる、その異種性は全年齢の患者を悩ますという点で強調される。Ｓｐｉｒｉｔｏ等，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３３６：７７５－７８５（１９９７）。また、肥大心筋症の原因となる要因は多様であり、ほとんど理解されていない。一般的に、サルコメアタンパク質をコードする遺伝子における変異が肥大性心筋症に関与している。近年のデータでは、β－ミオシン重鎖変異が、家族性肥大性心筋症の原因の約３０から４０パーセントであると計測されていることを示唆している。Ｗａｔｋｉｎｓ等，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２６：１１０８－１１１４（１９９２）；Ｓｃｈｗａｒｔｚ等，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９１：５３２－５４０（１９９５）；Ｍａｒｉａｎ及びＲｏｂｅｒｔｓ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９２：１３３６－１３４７（１９９５）；Ｔｈｉｅｒｆｅｌｄｅｒ等，Ｃｅｌｌ，７７：７０１－７１２（１９９４）；Ｗａｔｋｉｎｓ等，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．，１１：４３４－４３７（１９９５）。β－ミオシン重鎖の他にも、他の位置の遺伝子変異に、心臓トロポニンＴ、アルファトポミオシン、心臓ミオシン結合プロテインＣ、必須ミオシン軽鎖、及び調節性ミオシン軽鎖が含まれる。Ｍａｌｉｋ及びＷａｔｋｉｎｓ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１２：２９５－３０２（１９９７）を参照されたい。

上弁「大動脈狭窄」は、上行大動脈が狭くなることにより特徴付けられる遺伝性血管疾患であるが、肺動脈を含む他の動脈もさらに影響をうけるおそれがある。未治療の大動脈狭窄では、心内圧力が増加し、結果として心臓肥大が生じ、最終的には心不全及び死に至る。この疾患の病因は十分には理解されていないが、中間平滑筋の過形及び肥大がことによってはこの疾患の顕著な特徴である。エラスチン遺伝子の分子変異体が大動脈狭窄の進行の病因に関与していることが、１９９７年７月２２日公開の米国特許第５，６５０，２８

２号に報告されている。
「心臓弁逆流」は心臓弁の疾患の結果による心臓病の結果として生じる。リュウマチ熱のような種々の病気は、弁オリフィスの収縮又は引っ張りを引き起こすものであるが、他の病気は、心内膜炎、心内膜又は心房オリフィスの内側の膜の炎症、及び心臓の動きに関する。欠損、例えば弁狭窄又は弁の欠損近接により、心臓腔における血液の蓄積、又は弁を通過しての血液の逆流が生じる。弁狭窄又は不全を長期間治癒しないと、心臓肥大や心筋に関連したダメージを被る結果となり、最終的には弁の交換が必要となる。
これら全て、及び心臓肥大が付随するしないに関わらず他の心臓血管、内皮及び血管形成疾患の治療が本発明に含まれる。
【００２７】
「癌」、「癌性」及び「悪性」という用語は、典型的には調節されない細胞成長を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指すか記述する。癌の例には、これらに限定されるものではないが、腺癌、リンパ腫、芽細胞腫、黒色腫、肉腫、及び白血病を含む癌腫が含まれる。このような癌のより特定の例には、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、例えば肝癌（ｈｅｐａｔｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）及び肝細胞腫（ｈｅｐａｔｏｍａ）、膀胱癌、乳癌、大腸癌、結腸直腸癌、子宮体癌、唾液腺癌、腎細胞癌及びウィルムス腫瘍等の腎臓癌、基底細胞癌、黒色腫、前立腺癌、産卵口癌、甲状腺癌、精巣癌、食道癌、及び様々な種類の頭部及び頸部の癌が含まれる。ここでの治療に好適な癌は乳癌、大腸癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌及び上述に記した血管腫瘍に係るものである。
ここで用いられる「細胞毒性薬」という用語は、細胞の機能を阻害又は阻止し及び／又は細胞破壊を生ずる物質を指す。この用語は、放射性同位体（例えば、^{131}Ｉ、^{125}Ｉ、^{90}Ｙ及び^{186}Ｒｅ）、化学治療薬、及び細菌、真菌、植物又は動物起源の酵素活性毒素等の毒素、又はそれらの断片を含むことを意図する。
「化学治療薬」は、癌の治療に有用な化学化合物である。化学治療薬の例には、アルキル化剤、葉酸アンタゴニスト、核酸代謝の代謝拮抗物質、抗生物質、ピリミジン類似物、５－フルオロウラシル、シスプラチン、プリンヌクレオシド、アミン類、アミノ酸、トリアゾールヌクレオシド、又はコルチコステロイド類が含まれる。特定の例には、アドリアマイシン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、シトシンアラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）、シクロホスファミド、チオテパ、ブスルファン、サイトキシン、タキソール、トキソテア、メトトレキセート、シスプラチン、メルファラン、ビンブラスチン、ブレオマイシン、エトポシド、イフォスファミド、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カルボプラチン、テニポシド、ダウノマイシン、カルミノマイシン、アミノプテリン、ダクチノマイシン、マイトマイシン、エスペラマイシン（米国特許第４，６７５，１８７号参照）、メルファラン及び関連するナイトロジェンマスタードを含む。また、タモキシフェン及びオナプリストン等の腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように機能するホルモン薬もこの定義に含まれる。
【００２８】
「成長阻害薬」は、ここで用いられる場合、インビトロ又はインビボで、細胞、例えばＷｎｔ－過剰発現癌細胞の成長を阻害する化合物又は組成物を称する。即ち、成長阻害薬は、Ｓ期における悪性細胞のパーセンテージをかなり低減させるものである。成長阻害薬の例は、細胞周期の進行を（Ｓ期以外の位置で）阻止する薬剤、例えば、Ｇ１停止及びＭ期停止を誘発する薬剤を含む。古典的なＭ期ブロッカーは、ビンカス（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキソール、及びトポＩＩ阻害剤、例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンを含む。Ｇ１停止させるこれらの薬剤は、Ｓ期停止にも波及し、例えば、ＤＮＡアルキル化剤、例えばタモキシフェン、プレドニソン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキセート、５－フルオロウラシル及びＡｒａ－Ｃである。さらなる情報は、Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ及びＩｓｒａｅｌ，編集，Ｃｈａｐｔｅｒ １，Ｍｕｒａｋａｍｉらによる表題「Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎ

ｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃｄｒｕｇｓ」（ＷＢＳａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、特に１３頁に見出される。さらなる例には、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、酸性又は塩基性ＦＧＦ又は肝実質細胞成長因子（ＨＧＦ）の血管形成活性を阻害又は中和可能な抗体、組織因子の凝固活性を阻害又は中和可能な抗体、プロテインＣ又はプロテインＳ（１９９１年２月２１日に公開されたＷＯ９１／０１７５３を参照されたい）、又はＨＥＲ２レセプターに結合可能な抗体（ＷＯ８９／０６６９２）、例えば４Ｄ５抗体（及びそれらの機能的等価物）（例えばＷＯ９２／２２６５３）が含まれる。

「治療」とは、心臓血管、内皮及び血管形成疾患の病的状態の進行の防止又は改変を意図して行われる。治療の概念は最も広い意味に使用され、任意の段階の心臓血管、内皮及び血管形成疾患の防止（予防）、緩和、低減、及び治癒を特に含む。従って、「治療」は治癒的処置、及び予防的又は防止的手段の両方を称し、目的は肥大のような心臓血管、内皮及び血管形成疾患を防止し又は遅延させ（低減させ）又は改善することにある。治療が必要なものとは、既に疾患に罹っているもの、並びに疾患に罹りやすいもの又は疾患が防止されているものを含む。疾患は、特発症、心栄養性（ｃａｒｄｉｏｔｒｏｐｈｉｃ）、又は筋栄養性の原因、又は虚血又は虚血発作、例えば心筋梗塞を含む、任意の原因の結果によるものである。

「慢性」投与とは、急性様式とは異なり連続的な様式で薬剤を投与し、初期の治療効果、例えば抗肥大効果を長時間に渡って維持することを称する。

治療の目的のための「哺乳動物」は、ヒト、家庭及び農業用動物、動物園、スポーツ、又はペット動物、例えばイヌ、ウマ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタなどを含む哺乳類に分類される任意の動物を称する。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

一又は複数のさらなる治療薬と「組み合わせた」投与とは、同時（同時期）及び任意の順序での連続した投与を含む。

【００２９】

「心臓血管、内皮及び血管形成薬」なる用語は、一般的に、心臓血管、内皮及び血管形成疾患の治療に作用する任意の薬剤を称する。心臓血管剤の例は、血圧、心拍数、心収縮、及び内皮及び平滑筋の生物学を調節する血管ホメオスタシスを促進するもので、全因子は心臓血管病における役割を有している。これらの特定の例には、アンジオテンシン－ＩＩレセプターアンタゴニスト；エンドセリンレセプターアンタゴニスト、例えばＢＯＳＥＮＴＡＮ™及びＭＯＸＯＮＯＤＩＮ™；インターフェロン－ガンマ（ＩＦＮ－γ）；デス－アスパラタート－アンジオテンシンＩ；血栓溶解剤、例えばストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、ｔ－ＰＡ、及び半減期がより長く、非常に高いフィブリン特異性を有するように設計されたｔ－ＰＡ変異体、ＴＮＫ－ｔ－ＰＡ（Ｔ１０３Ｎ、Ｎ１１７Ｑ、ＫＨＲＲ（２９６－２９９）ＡＡＡＡｔ－ＰＡ変異体，Ｋｅｙｔ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９１：３６７０－３６７４（１９９４））：強心薬又は昇圧薬、例えばジゴキシゲニン、及びβ－アドレナリン様レセプターブロック剤、例えばプロプラノロール、チモロール、タータロロール、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、及びカーベジロール；アンジオテンシン転換酵素（ＡＣＥ）インヒビター、例えばクイナピリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル及びリシノプリル；ジウレティクス、例えばクロロチアザイド、ヒドロクロロチアザイド、ヒドロフルメタザイド、メチルクロチアザイド、ベンズチアザイド、ジクロロフェナミド、アセタゾラミド、及びインダパミド；及びカルシウムチャンネルブロッカー、例えばジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル及びニカルジピンが含まれる。この種の好ましい一カテゴリーは、心臓肥大、又は心臓肥大の進行における生理学的状態、例えば血圧の上昇、大動脈狭窄又は心筋梗塞の治療に使用される治療薬である。

「血管形成薬」及び「内皮薬」は、血管形成及び／又は内皮細胞の成長、又は適切であるならば血管形成を促進する活性剤である。これには、傷の治癒を促進する因子、例えば成長ホルモン、インシュリン様成長因子－Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）、ＶＥＧＦ、ＶＩＧＦ、ＰＤＧ

Ｆ、表皮成長因子（ＥＧＦ）、ＣＴＧＦ及びそのファミリーのメンバー、ＥＧＦ、及びＴＧＦ－α及びＴＧＦ－βが含まれる。
「アンジオスタチック薬」は血管形成又は管形成を阻害、又は癌細胞の成長を阻害又は防止する活性剤である。例には、上述した血管形成剤の抗体又は他のアンタゴニスト、例えばＶＥＧＦに対する抗体が含まれる。さらに、細胞治療薬、例えば細胞毒性薬、化学治療薬、成長阻害薬、アポトーシス薬、及び癌を治療する他の薬剤、例えば抗－ＨＥＲ－２、抗－ＣＤ２０、及び生物活性及び有機化学薬が含まれる。
本発明における薬理学的意味で、活性剤、例えばＰＲＯポリペプチド、又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗－ＰＲＯ抗体の「治療的有効量」とは、哺乳動物の心臓血管、内皮及び血管形成疾患の治療に有効な量を称するものであり、経験的に決定することができる。
ここで使用される場合、活性剤、例えばＰＲＯポリペプチド、又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗－ＰＲＯ抗体の「有効量」とは記載した目的の実行に有効な量を称するものであり、このような量は、所望する効果に応じて経験的に決定することができる。
ここで用いられる用語「ＰＲＯポリペプチド」及び「ＰＲＯ」は、直後に数値符号がある場合に種々のポリペプチドを指し、完全な符号（例えば、ＰＲＯ／数字）は、ここに記載する特定のポリペプチド配列を意味する。「数字」という用語がここで使用される実際の数値符号として与えられる「ＰＲＯ／数字ポリペプチド」及び「ＰＲＯ／数字」という用語は、天然配列ポリペプチド及び変異体（ここで更に詳細に定義する）を含む。ここに記載されるＰＲＯポリペプチドは、ヒト組織型又は他の供給源といった種々の供給源から単離してもよく、組換え又は合成方法によって調製してもよい。
【００３０】
「天然配列ＰＲＯポリペプチド」は、天然由来の対応するＰＲＯポリペプチドと同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含んでいる。このような天然配列ＰＲＯポリペプチドは、自然から単離することもできるし、組換え又は合成手段により生産することもできる。「天然配列ＰＲＯポリペプチド」という用語には、特に、特定のＰＲＯポリペプチドの自然に生じる切断又は分泌形態（例えば、細胞外ドメイン配列）、自然に生じる変異形態（例えば、選択的にスプライシングされた形態）及びそのポリペプチドの自然に生じる対立遺伝子変異体が含まれる。本発明の種々の実施態様において、ここに開示される天然配列ＰＲＯポリペプチドは、添付の図面に示される全長アミノ酸配列を含む成熟又は全長天然配列ポリペプチドである。開始及び停止コドンは、図において太字及び下線で示した。しかし、添付の図面に開示したＰＲＯポリペプチドは、図面におけるアミノ酸位置１としてここに標記されるメチオニン残基で始まるように示されているが、図面におけるアミノ酸位置１の上流又は下流に位置する他のメチオニン残基をＰＲＯポリペプチドの開始アミノ酸残基として用いることも考えられるし可能でもある。
ＰＲＯポリペプチド「細胞外ドメイン」又は「ＥＣＤ」は、膜貫通及び細胞質ドメインを実質的に有しないＰＲＯポリペプチドの形態を意味する。通常、ＰＲＯポリペプチドＥＣＤは、それらの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを１％未満、好ましくはそのようなドメインを０．５％未満しか持たない。本発明のＰＲＯポリペプチドについて同定された任意の膜貫通ドメインは、疎水性ドメインのその型を同定するために当該分野において日常的に使用される基準に従い同定されることが理解されるであろう。膜貫通ドメインの厳密な境界は変わり得るが、最初に同定されたドメインのいずれかの末端から約５アミノ酸を越えない可能性が高い。従って、ＰＲＯポリペプチド細胞外ドメインは、場合によっては、実施例又は明細書で同定されたように膜貫通ドメイン及び／又は細胞外ドメインの境界のいずれかの側から約５を越えないアミノ酸を含んでもよく、シグナルペプチドを伴う又は伴わないにかかわらず、それらのポリペプチド及びそれらをコードする核酸は、本発明で考慮される。
ここに開示する種々のＰＲＯポリペプチドの「シグナルペプチド」の適切な位置は、本明細書及び／又は添付の図面に示す。しかし、注記するように、シグナルペプチドのＣ－末

端境界は変化しうるが、ここで最初に同定されたシグナルペプチドＣ－末端境界のいずれかの側で約５アミノ酸未満である可能性が最も高く、シグナルペプチドのＣ－末端境界は、そのような型のアミノ酸配列成分を同定するのに日常的に使用される基準に従って同定しうる（例えば、Ｎｉｅｌｓｅｎ等，ＰＲＯｔ．Ｅｎｇ．１０：１－６（１９９７）及びｖｏｎ Ｈｅｉｎｊｅ等，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．１４：４６８３－４６９０（１９８６））。さらに、幾つかの場合には、分泌ポリペプチドからのシグナルペプチドの切断は完全に均一ではなく、一以上の分泌種をもたらすことも認められる。シグナルペプチドがここで同定されたシグナルペプチドのＣ－末端境界の何れかの側の約５アミノ酸未満内で切断されるこれらの成熟ポリペプチド、及びそれらをコードするポリヌクレオチドは、本発明で考慮される。

【００３１】

「ＰＲＯポリペプチド変異体」とは、上記又は下記に定義されるように、ここに開示される全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠くＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示されたような、シグナルペプチドを持つか持たないＰＲＯポリペプチドの細胞外ドメイン又はここに開示された全長ＰＲＯポリペプチド配列の任意の他の断片と、少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性を有する活性ＰＲＯポリペプチドを意味する。このようなＰＲＯポリペプチド変異体には、例えば、全長天然アミノ酸配列のＮ－又はＣ－末端において一又は複数のアミノ酸残基が付加、もしくは欠失されたＰＲＯポリペプチドが含まれる。通常、ＰＲＯポリペプチド変異体は、ここに開示される全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠くＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示されたようなシグナルペプチドを持つか持たないＰＲＯポリペプチドの細胞外ドメイン又はここに開示された全長ＰＲＯポリペプチド配列の任意の他の特に明確にされた断片と、少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％又は９８％のアミノ酸配列同一性、そして、或いは少なくとも約９９％のアミノ酸配列同一性を有している。通常は、ＰＲＯ変異体ポリペプチドは、少なくとも約１０，２０，３０，４０，５０，６０，７０，８０，９０，１００，１５０又は２００アミノ酸長であり、或いは少なくとも約３００アミノ酸長であり、又はそれより長い。

【００３２】

ここに定義されるＰＲＯポリペプチド配列に対する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入し、如何なる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした、ＰＲＯ配列のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定するためのアラインメントは、当業者の技量の範囲にある種々の方法、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、ＡＬＩＧＮ－２又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウエアのような公に入手可能なコンピュータソフトウエアを使用することにより達成可能である。当業者であれば、比較される配列の全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。しかし、ここでの目的のためには、％アミノ酸配列同一性値は、以下に記載するように、ＡＬＩＧＮ－２プログラム用の完全なソースコードが表１に与えられている配列比較プログラムＡＬＩＧＮ－２を用いて得られる。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムはジェネンテク社によって作成され、表１に示したソースコードは米国著作権事務所，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．，２０５５９に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下で登録されている。ＡＬＩＧＮ－２はジェネンテク社、Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａを通して公的に入手可能であり、また表１に与えたソースコードからコンパイルしてもよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ（登録商標）Ｖ４．０Ｄでの使用のためにコンパイルされる。全ての配列比較パラメータは、Ａ

ＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され変動しない。
ここでの目的のためには、与えられたアミノ酸配列Ａの、与えられたアミノ酸配列Ｂに対しての、それとの、又はそれと対照しての％アミノ酸配列同一性（あるいは、与えられたアミノ酸配列Ｂに対して、それと、又はそれと対照して或る程度の％アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Ａと言うこともできる）は次のように計算される：
分率Ｘ／Ｙの１００倍
ここで、Ｘは配列アラインメントプログラムＡＬＩＧＮ－２のＡ及びＢのアラインメントによって同一であると一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、ＹはＢの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと異なる場合、ＡのＢに対する％アミノ酸配列同一性は、ＢのＡに対する％アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。この方法を用いた％アミノ酸配列同一性の計算の例として、表２－３は、「比較タンパク質」と称されるアミノ酸配列の、「ＰＲＯ」と称されるアミノ酸配列に対する％アミノ酸配列同一性の計算方法を示す。
【００３３】
特に断らない限りは、ここでの全ての％アミノ酸配列同一性値は上記のようにＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムを用いて得られる。しかしながら、％アミノ酸配列同一性は、配列比較プログラムＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ等，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９９７））を用いて決定してもよい。ＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２配列比較プログラムは、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ．からダウンロードでき、また他の手段ではＮａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤから得られる。ＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２は幾つかの検索パラメータを使用し、それら検索パラメータの全ては初期値に設定され、例えば、ｕｎｍａｓｋ＝可、鎖＝全て、予測される発生＝１０、最小低複合長＝１５／５、マルチパスｅ－値＝０．０１、マルチパスの定数＝２５、最終ギャップアラインメントのドロップオフ＝２５、及びスコアリングマトリクス＝ＢＬＯＳＵＭ６２である。
アミノ酸配列比較にＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２が用いられる状況では、与えられたアミノ酸配列Ａの、与えられたアミノ酸配列Ｂに対しての、それとの、又はそれに対照しての％アミノ酸配列同一性（あるいは、与えられたアミノ酸配列Ｂに対しての、それとの又はそれに対照しての或る程度の％アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Ａと言うこともできる）は次のように計算される：
分率Ｘ／Ｙの１００倍
ここで、Ｘは配列アラインメントプログラムＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２のＡ及びＢのアラインメントによって同一であると一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、ＹはＢの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと異なる場合、ＡのＢに対する％アミノ酸配列同一性は、ＢのＡに対する％アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。
さらに、％アミノ酸配列同一性値は、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２コンピュータプログラム（Ａｌｔｓｃｈｕｌ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を用いて決定してもよい。殆どのＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２検索パラメータは初期値に設定される。初期値に設定されない、即ち調節可能なパラメータは以下の値に設定する：オーバーラップスパン＝１、オーバーラップフラクション＝０．１２５、ワード閾値（Ｔ）＝１１、及びスコアリングマトリクス＝ＢＬＯＳＵＭ６２。ここでの目的のために、％アミノ酸配列同一性値は、（ａ）天然ＰＲＯポリペプチドから誘導された配列を有する対象とするＰＲＯポリペプチドのアミノ酸配列と、対象とする比較アミノ酸配列（即ち、対象とするＰＲＯポリペプチドが比較されるＰＲＯポリペプチド変異体であってもよい配列）との間の、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２によって決定した一致する同一アミノ酸残基の数を、（ｂ）対象とするＰＲＯポリペプチドの残基の総数で除した商によって決定される。例えば、「アミノ酸配列Ｂに対して少なくとも８０％のアミノ酸配列同一性を

持つ又は持っているアミノ酸配列Ａを含んでなるポリペプチド」という表現では、アミノ酸配列Ａが対象とする比較アミノ酸配列であり、アミノ酸配列Ｂが対象とするＰＲＯポリペプチドのアミノ酸配列である。

【００３４】

「ＰＲＯ変異体ポリヌクレオチド」又は「ＰＲＯ変異体核酸配列」は、以下に定義するような活性なＰＲＯポリペプチドをコードする核酸分子を意味し、ここに開示する全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠く全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチド有又は無のＰＲＯポリペプチド細胞外ドメイン、又はここに開示する全長ＰＲＯポリペプチド配列の任意の他の断片をコードする核酸配列に対して少なくとも約８０％の核酸配列同一性を有する。通常は、ＰＲＯ変異体ポリヌクレオチドは、ここに開示する全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠く全長天然配列ＰＲＯポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチド有又は無のＰＲＯポリペプチド細胞外ドメイン、又はここに開示する全長ＰＲＯポリペプチド配列の他の断片をコードする核酸配列と少なくとも約８０％，８１％，８２％，８３％，８４％，８５％，８６％，８７％，８８％，８９％，９０％，９１％，９２％，９３％，９４％，９５％，９６％，９７％，又は９８％の核酸配列同一性、そして、或いは少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有している。変異体は、天然のヌクレオチド配列を含まない。

通常は、ＰＲＯ変異体ポリヌクレオチドは、少なくとも約３０，６０，９０，１２０，１５０，１８０，２１０，２４０，２７０，３００，４５０又は６００ヌクレオチド長であり、或いは少なくとも約９００ヌクレオチド長、又はそれより長い。

【００３５】

ここに同定されたＰＲＯポリペプチドコード化核酸配列に対する「パーセント（％）核酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入し、如何なる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした、ＰＲＯポリペプチドコード化配列のヌクレオチドと同一である候補配列中のヌクレオチドのパーセントとして定義される。パーセント核酸配列同一性を決定するためのアラインメントは、当業者の技量の範囲にある種々の方法、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、ＡＬＩＧＮ－２又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウエアのような公に入手可能なコンピュータソフトウエアを使用することにより達成可能である。当業者であれば、比較される配列の全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。しかし、ここでの目的のためには、％核酸配列同一性値は、以下に記載するように、ＡＬＩＧＮ－２プログラム用の完全なソースコードが表１に与えられている配列比較プログラムＡＬＩＧＮ－２を用いて得られる。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムはジェネンテク社によって作成され、表１に示したソースコードは米国著作権事務所，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．，２０５５９に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下で登録されている。ＡＬＩＧＮ－２はジェネンテク社、Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａを通して公的に入手可能であり、またＦｉｇ２Ａ－Ｐに与えたソースコードからコンパイルしてもよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ（登録商標）Ｖ４．０Ｄでの使用のためにコンパイルされる。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され変動しない。

ここでの目的のためには、与えられた核酸配列Ｃの、与えられた核酸配列Ｄに対しての、それとの又はそれに対照しての％核酸配列同一性（あるいは、与えられた核酸配列Ｄに対しての、それとの又はそれに対照しての或る程度の％核酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Ｃと言うこともできる）は次のように計算される：

分率Ｗ／Ｚの１００倍

ここで、Ｗは配列アラインメントプログラムＡＬＩＧＮ－２のＣ及びＤのアラインメントによって同一であると一致したスコアのヌクレオチドの数であり、ＺはＤの全ヌクレオチ

ド数である。核酸配列Ｃの長さが核酸配列Ｄの長さと異なる場合、ＣのＤに対する％核酸配列同一性は、ＤのＣに対する％核酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。この方法を用いた％核酸配列同一性の計算の例として、表４－５は、「比較ＤＮＡ」と称される核酸配列の「ＰＲＯ－ＤＮＡ」と称される核酸配列に対する％核酸配列同一性の計算方法を示す。

特に断らない限りは、ここでの全ての％核酸配列同一性値は上記のようにＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムを用いて得られる。しかしながら、％核酸配列同一性は、配列比較プログラムＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ等，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９９７））を用いて決定してもよい。ＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２配列比較プログラムは、ｈｔｔｐ：／／ｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖからダウンロードでき、あるいはその他、国立医療研究所，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤから得られる。ＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２は幾つかの検索パラメータを使用し、それら検索パラメータの全ては初期値に設定され、例えば、ｕｎｍａｓｋ＝可、鎖＝全て、予測される発生＝１０、最小低複合長＝１５／５、マルチパスｅ－値＝０．０１、マルチパスの定数＝２５、最終ギャップアラインメントのドロップオフ＝２５、及びスコアリングマトリクス＝ＢＬＯＳＵＭ６２である。

【００３６】

配列比較にＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２が用いられる状況では、与えられた核酸配列Ｃの、与えられた核酸配列Ｄに対しての、それとの、又はそれに対照しての％核酸配列同一性（あるいは、与えられた核酸配列Ｄに対しての、それとの又はそれに対照しての或る程度の％核酸配列同一性を持つ又は含む与えられた核酸配列Ｃと言うこともできる）は次のように計算される：

分率Ｗ／Ｚの１００倍

ここで、Ｗは配列アラインメントプログラムＮＣＢＩ－ＢＬＡＳＴ２のＣ及びＤのアラインメントによって同一であると一致したスコアのヌクレオチドの数であり、ＺはＤの全ヌクレオチド数である。核酸配列Ｃの長さが核酸配列Ｄの長さと異なる場合、ＣのＤに対する％核酸配列同一性は、ＤのＣに対する％核酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。

さらに、％核酸配列同一性値は、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２コンピュータプログラム（Ａｌｔｓｃｈｕｌ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を用いて決定してもよい。殆どのＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２検索パラメータは初期値に設定される。初期値に設定されない、即ち調節可能なパラメータは以下の値に設定する：オーバーラップスパン＝１、オーバーラップフラクション＝０．１２５、ワード閾値（Ｔ）＝１１、及びスコアリングマトリクス＝ＢＬＯＳＵＭ６２。ここでの目的のために、％核酸配列同一性値は、（ａ）天然配列ＰＲＯポリペプチドコード化核酸から誘導された配列を有する対象とするＰＲＯポリペプチドコード化配列の核酸配列と、対象とする比較核酸分子（即ち、対象とするＰＲＯポリペプチドコード化核酸分子の配列が比較される変異体ポリヌクレオチドであってもよい配列）との間の、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２によって決定した一致する同一ヌクレオチドの数を、（ｂ）対象とするＰＲＯポリペプチドコード化核酸のヌクレオチドの総数で除した商によって決定される。例えば、「核酸配列Ｂに対して少なくとも８０％のアミノ酸配列同一性を持つ又は持っている核酸配列Ａを含んでなる単離された核酸分子」という表現では、核酸配列Ａが対象とする比較核酸配列であり、核酸配列Ｂが対象とするＰＲＯポリペプチドコード化核酸分子の核酸配列である。

他の実施態様では、ＰＲＯ変異体ポリヌクレオチドは、活性なＰＲＯポリペプチドをコードする核酸分子であり、好ましくは緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で、ここでの明細書及び添付の図中に示される全長ＰＲＯポリペプチドをコードするヌクレオチド配列にハイブリッド形成できる。ＰＲＯ変異体ポリペプチドは、ＰＲＯ変異体ポリヌクレオチドにコードされるものであってもよい。

【００３７】

「単離された」とは、ここで開示された種々のポリペプチドを記述するために使用すると

きは、その自然環境の成分から同定され分離され及び／又は回収されたポリペプチドを意味する。好ましくは、単離されたポリペプチドは、自然に結合する全ての成分と結合していない。その自然環境の汚染成分とは、そのポリペプチドの診断又は治療への使用を典型的には妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。好ましい実施態様において、ポリペプチドは、（１）スピニングカップシークエネーターを使用することにより、少なくとも１５残基のＮ末端あるいは内部アミノ酸配列を得るのに充分なほど、あるいは、（２）クーマシーブルーあるいは好ましくは銀染色を用いた非還元あるいは還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥによる均一性まで精製される。単離されたポリペプチドには、ＰＲＯポリペプチドの自然環境の少なくとも１つの成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイツのポリペプチドが含まれる。しかしながら、通常は、単離されたポリペプチドは少なくとも１つの精製工程により調製される。ＰＲＯポリペプチドをコードする「単離された」核酸分子、又は抗－ＰＲＯ抗体をコードする「単離された」核酸分子は、同定され、ＰＲＯ－コード化核酸の天然源、又は抗－ＰＲＯ－コード化核酸の天然源に通常付随している少なくとも１つの汚染核酸分子から分離された核酸分子である。好ましくは、単離された核酸分子は、自然に結合する全ての汚染物質と結合していない。単離されたＰＲＯ－コード化核酸分子又は単離された抗－ＰＲＯ－コード化核酸分子は、天然に見出される形態あるいは設定以外のものである。ゆえに、単離された核酸分子は、天然の細胞中に存在するＰＲＯ－コード化核酸分子又は抗－ＰＲＯ－コード化核酸分子とは区別される。しかし、ＰＲＯポリペプチドをコードする単離された核酸分子、又は抗－ＰＲＯ抗体をコードする単離された核酸分子は、例えば、核酸分子が天然細胞のものとは異なった染色体位置にあるＰＲＯポリペプチド又は抗－ＰＲＯ抗体を通常は発現する細胞に含まれるＰＲＯ－核酸分子、又は抗－ＰＲＯ－核酸分子を含む。

【００３８】

「コントロール配列」という用語は、特定の宿主生物において作用可能に結合したコード配列を発現するために必要なＤＮＡ配列を指す。例えば原核生物に好適なコントロール配列は、プロモーター、場合によってはオペレータ配列、及びリボソーム結合部位を含む。真核生物の細胞は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサーを利用することが知られている。

核酸は、他の核酸配列と機能的な関係にあるときに「作用可能に結合し」ている。例えば、プレ配列あるいは分泌リーダーのＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に参画するプレタンパク質として発現されているなら、そのＰＲＯポリペプチドのＤＮＡに作用可能に結合している；プロモーター又はエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼすならば、コード配列に作用可能に結合している；又はリボソーム結合部位は、もしそれが翻訳を容易にするような位置にあるなら、コード配列と作用可能に結合している。一般的に、「作用可能に結合している」とは、結合したＤＮＡ配列が近接しており、分泌リーダーの場合には近接していて読みフェーズにあることを意味する。しかし、エンハンサーは必ずしも近接している必要はない。結合は簡便な制限部位でのライゲーションにより達成される。そのような部位が存在しない場合は、従来の手法に従って、合成オリゴヌクレオチドアダプターあるいはリンカーが使用される。

ハイブリッド形成反応の「緊縮性」は、当業者によって容易に決定され、一般的にプローブ長、洗浄温度、及び塩濃度に依存する経験的な計算である。一般に、プローブが長くなると適切なアニーリングのための温度が高くなり、プローブが短くなると温度は低くなる。ハイブリッド形成は、一般的に、相補的ストランドがその融点より低い環境に存在する場合における変性ＤＮＡの再アニールする能力に依存する。プローブとハイブリッド形成可能な配列との間の所望の相同性の程度が高くなると、使用できる相対温度が高くなる。その結果、より高い相対温度は、反応条件をより緊縮性にするが、低い温度は緊縮性を低下させる。ハイブリッド形成反応の緊縮性の更なる詳細及び説明は、Ａｕｓｕｂｅｌ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，（１９９５）を参照のこと

。
ここで定義される「緊縮性条件」又は「高度の緊縮性条件」は、（１）洗浄のために低イオン強度及び高温度、例えば、５０℃において０．０１５Ｍの塩化ナトリウム／０．００１５Ｍのクエン酸ナトリウム／０．１％のドデシル硫酸ナトリウムを用いるもの；（２）ハイブリッド形成中にホルムアミド等の変性剤、例えば、４２℃において５０％（ｖ／ｖ）ホルムアミドと０．１％ウシ血清アルブミン／０．１％フィコール／０．１％のポリビニルピロリドン／５０ｍＭのｐＨ６．５のリン酸ナトリウムバッファー、及び７５０ｍＭの塩化ナトリウム、７５ｍＭクエン酸ナトリウムを用いるもの；（３）４２℃における５０％ホルムアミド、５ｘＳＳＣ（０．７５ＭのＮａＣｌ、０．０７５Ｍのクエン酸ナトリウム）、５０ｍＭのリン酸ナトリウム（ｐＨ６．８）、０．１％のピロリン酸ナトリウム、５ｘデンハード液、超音波処理サケ精子ＤＮＡ（５０μｇ／ｍｌ）、０．１％ＳＤＳ、及び１０％のデキストラン硫酸と、４２℃における０．２ｘＳＳＣ（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）中の洗浄及び５５℃での５０％ホルムアミド、次いで５５℃におけるＥＤＴＡを含む０．１ｘＳＳＣからなる高緊縮性洗浄を用いるものによって同定される。
「中程度の緊縮性条件」は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ等，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，１９８９）に記載されているように同定され、上記の緊縮性より低い洗浄溶液及びハイブリッド形成条件（例えば、温度、イオン強度及び％ＳＤＳ）の使用を含む。中程度の緊縮性条件は、２０％ホルムアミド、５ｘＳＳＣ（１５０ｍＭのＮａＣｌ、１５ｍＭのクエン酸三ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．６）、５ｘデンハード液、１０％デキストラン硫酸、及び２０ｍｇ／ｍｌの変性剪断サケ精子ＤＮＡを含む溶液中の３７℃での終夜インキュベーション、次いで１ｘＳＳＣ中３７－５０℃でのフィルターの洗浄といった条件である。当業者であれば、プローブ長などの因子に適合させる必要に応じて、どのようにして温度、イオン強度等を調節するかを認識するであろう。
【００３９】
「エピトープタグ」なる修飾詞は、ここで用いられるときは、「タグポリペプチド」に融合したＰＲＯポリペプチドを含んでなるキメラポリペプチドを指す。タグポリペプチドは、その抗体が産生され得るエピトープを提供するのに十分な数の残基を有しているが、その長さは融合するポリペプチドの活性を阻害しないよう充分に短い。また、タグポリペプチドは、好ましくは、抗体が他のエピトープと実質的に交差反応をしないようにかなり独特である。適切なタグポリペプチドは、一般に、少なくとも６のアミノ酸残基、通常は約８から５０のアミノ酸残基（好ましくは約１０から約２０のアミノ酸残基）を有する。
ＰＲＯ変異体における「活性な」及び「活性」とは、天然又は天然発生ＰＲＯポリペプチドの生物学的及び／又は免疫学的活性を保持するＰＲＯタンパク質の形態を称する。
ここで開示されているスクリーニングアッセイにより同定可能なＰＲＯポリペプチドに拮抗する分子（例えば、有機又は無機小分子、ペプチド等）における「生物学的活性」とは、ここで同定されたＰＲＯポリペプチドに結合又は複合体化、又は他の細胞タンパク質とＰＲＯポリペプチドとの相互作用を干渉、又はＰＲＯポリペプチドの転写又は翻訳を阻害する分子の能力を称するときに使用される。特に好ましい生物学的活性には、血管に影響を及ぼす全身疾患、例えば真性糖尿病、並びに動脈、毛細管、静脈及び／又はリンパ管の病気、及び癌に作用する心臓肥大活性が含まれる。
「アンタゴニスト」なる用語は最も広い意味で用いられ、ここに開示した天然ＰＲＯポリペプチドの一又は複数の生物学的活性、例えば適切であるならば、その分裂促進又は血管形成活性を阻止、阻害、又は中和する任意の分子を含む。ＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストは、ＰＲＯポリペプチドの細胞レセプターへの結合に干渉する、ＰＲＯポリペプチドにより活性化される細胞を無力化又は死亡させる、又はＰＲＯポリペプチドが細胞レセプターに結合した後に血管内皮細胞の活性化に干渉することにより作用する。ＰＲＯポリペプチドアンタゴニストによる仲介のこのような点の全ては、この発明の目的と等しいと考えられる。アンタゴニストは、分裂促進、血管形成、又はＰＲＯポリペプチドの他の生

物学的活性を阻害し、よって、腫瘍、特に固形悪性腫瘍、慢性関節リュウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化、糖尿病、他の網膜症、水晶体後繊維増殖症、年齢関連性斑変性、新血管新生緑内障、血管腫、甲状腺過形成（グレイブス病を含む）、角膜及び他の組織の移植、及び慢性炎症を含む、所望しない過度の新血管新生により特徴付けられる病気又は疾患の治療に有用である。また、アンタゴニストは、所望しない過度の血管浸透性により特徴付けられる病気又は疾患、例えば脳腫瘍に関連した浮腫、悪性腫瘍に関連した腹水症、メーグス症候群、肺炎、ネフローゼ症候群、心外膜液（例えば心膜炎に関連したもの）、胸膜滲出の治療に有用である。同様に「アゴニスト」なる用語は最も広い意味で用いられ、ここに開示した天然ＰＲＯポリペプチドの生物学的活性を模倣する任意の分子を含む。好適なアゴニスト又はアンタゴニスト分子は特に、アゴニスト又はアンタゴニスト抗体又は抗体断片、天然ＰＲＯポリペプチドの断片又はアミノ酸配列変異体、ペプチド、有機小分子等を含む。

「小分子」とは、ここでは約５００ダルトン以下の分子量を有するものと定義する。

ここで使用される場合の「ＰＲＯポリペプチドレセプター」なる用語は、ＰＲＯポリペプチドの細胞性レセプター、通常は血管内皮細胞に見出される細胞表面レセプター、並びにＰＲＯポリペプチドに結合する能力を保持しているそれらの変異体を称する。

【００４０】

「抗体」（ＡＢｓ）と「免疫グロブリン」（Ｉｇｓ）は同じ構造的特徴を有する糖タンパク質である。抗体は特定の抗原に対して結合特異性を示すものであるが、免疫グロブリンは、抗体及び抗原特異性を欠く他の抗体様分子の両方を含むものである。後者の種類のポリペプチドは、例えばリンパ系により低レベルで、骨髄腫により増加したレベルで産生される。「抗体」という用語は最も広い意味において使用され、限定するものではないが、特に無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２つの無傷の抗体から形成された多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、及びそれらが所望の生物活性を示す限り抗体断片も含む。

「天然抗体」及び「天然免疫グロブリン」は、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖からなる、約１５００００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は一つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しており、ジスルフィド結合の数は、異なった免疫グロブリンアイソタイプの重鎖の中で変化する。また各重鎖と軽鎖は、規則的に離間した鎖間ジスルフィド結合を有している。各重鎖は、多くの定常ドメインが続く可変ドメイン（V_H）を一端に有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン（V_L）を、他端に定常ドメインを有し；軽鎖の定常ドメインは重鎖の第一定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖及び重鎖可変ドメイン間の界面を形成すると考えられている。

「可変」という用語は、可変ドメインのある部位が、抗体の中で配列が広範囲に異なっており、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性に使用されているという事実を称する。しかしながら、可変性は抗体の可変ドメインにわたって一様には分布していない。軽鎖及び重鎖の可変ドメインの両方の高頻度可変領域又は相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる３つのセグメントに濃縮される。可変ドメインのより高度に保持された部分はフレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、βシート構造を結合し、ある場合にはその一部を形成するループ結合を形成する、３つのＣＤＲにより連結されたβシート配置を主にとる４つのＦＲ領域をそれぞれ含んでいる。各鎖のＣＤＲは、ＦＲにより近接して結合せしめられ、他の鎖のＣＤＲと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している。Ｋａｂａｔ等，ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２，Ｖｏｌ．Ｉ，６４７－６６９頁［１９９１］を参照のこと。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関連しているものではないが、種々のエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞障害活性への抗体の関与を示す。

【００４１】

「抗体断片」には、無傷の抗体の一部、好ましくは無傷の抗体の抗原結合又は可変領域が含まれる。抗体断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$及びＦｖ断片；ダイア

ボディー（ｄｉａｂｏｄｉｅｓ）；直鎖状抗体（Ｚａｐａｔａ等，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２［１９９５］）；単鎖抗体分子；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれる。

抗体のパパイン消化により、各々が単一の抗原結合部位を有する「Ｆａｂ」断片と呼ばれる２つの同一の抗原結合断片と、その名称が容易に結晶化する能力を表す、残りの「Ｆｃ」断片が産生される。ペプシン処理により、２つの抗原結合部位を有し、更に抗原を架橋させ得るＦ（ａｂ’）$_2$断片が得られる。

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む最小抗体断片である。この領域は、堅固な非共有結合をなした一つの重鎖及び一つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。この配置において、各可変ドメインの３つのＣＤＲは相互に作用して$V_H - V_L$二量体表面に抗原結合部位を形成する。集合的に、６つのＣＤＲが抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、単一の可変ドメイン（又は抗原に対して特異的な３つのＣＤＲのみを含むＦｖの半分）でさえ、全結合部位よりも親和性が低くなるが、抗原を認識して結合する能力を有している。

またＦａｂ断片は、軽鎖の定常ドメインと重鎖の第一定常領域（ＣＨ１）を有する。Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む重鎖ＣＨ１領域のカルボキシ末端に数個の残基が付加している点でＦａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を担持しているＦａｂ’に対するここでの命名である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体断片は、間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として生産された。抗体断片の他の化学結合も知られている。

任意の脊椎動物種からの抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる２つの明確に区別される型の一つが割り当てられる。

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには５つの主たるクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭがあり、それらのいくつかは更にサブクラス（アイソタイプ）、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４、ＩｇＡ及びＩｇＡ２に分割される。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、σ、ε、γ及びμと呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び３次元構造はよく知られている。

【００４２】

ここで使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す、すなわち、集団を構成する個々の抗体が、少量で存在しうる自然に生じる可能な突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、一つの抗原部位に対している。更に、異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を典型的には含む通常の（ポリクローナル）抗体と比べて、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対するものである。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の免疫グロブリンによって汚染されていないハイブリドーマ培養から合成される点で有利である。「モノクローナル」との修飾詞は、実質的に均一な抗体集団から得られているという抗体の特徴を示し、抗体を何か特定の方法で生産しなければならないことを意味するものではない。例えば、本発明において使用されるモノクローナル抗体は、最初にＫｏｈｌｅｒ等，Ｎａｔｕｒｅ ２５６，４９５（１９７５）により開示されたハイブリドーマ法によって作ることができ、あるいは組換えＤＮＡ法によって作ることができる（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号参照）。また「モノクローナル抗体」は、例えばＣｌａｃｋｓｏｎ等，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）、及びＭａｒｋｓほか，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９１）に記載された技術を用いてファージ抗体ライブラリから単離することもできる。

ここで、モノクローナル抗体は、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の種由来の抗体あるいは特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一であるか相同であり、鎖の残りの部分が他の種由来の抗体あるいは他の抗体クラスあるいはサブクラスに属

する抗体の対応する配列と同一であるか相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、並びにそれが所望の生物的活性を有する限りそれら抗体の断片を特に含む（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎほか，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５［１９８４］）。

非ヒト（例えばマウス）抗体の「ヒト化」形とは、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖あるいはそれらの断片（例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$あるいは抗体の他の抗原結合サブ配列）であって、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むものである。大部分においてヒト化抗体はレシピエントのＣＤＲの残基が、マウス、ラット又はウサギのような所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲの残基によって置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。ある場合には、ヒト免疫グロブリンのＦｖＦＲ領域残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、移入されたＣＤＲもしくはフレームワーク配列にも見出されない残基を含んでもよい。これらの修飾は抗体の特性を更に洗練し、最適化するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、全てあるいはほとんど全てのＣＤＲ領域が非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、全てあるいはほとんど全てのＦＲ領域がヒト免疫グロブリン配列のものである、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体は、最適には免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒトの免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含んでなる。更なる詳細は、Ｊｏｎｅｓ等，Ｎａｔｕｒｅ ３２１，５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ等，Ｎａｔｕｒｅ ３３２，３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２，５９３－５９６（１９９２）を参照のこと。ヒト化抗体は、抗体の抗原結合領域が、関心のある抗原でマカクザルを免疫化することにより生産された抗体から由来するプリマタイズしたＰＲＩＭＡＴＩＺＥＤ^{TM}抗体を含む。

【００４３】

「一本鎖Ｆｖ」又は「ｓＦｖ」抗体断片は、抗体のV_H及びV_Lドメインを含有するもので、これらのドメインはポリペプチド単鎖に存在する。好ましくは、Ｆｖポリペプチドは、ｓＦｖが抗原結合に対する所望の構造を形成できるようにするポリペプチドリンカーをV_HとV_Lドメインの間に更に含んでいる。ｓＦｖのレビューには、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ及びＭｏｏｒｅ編（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４）ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

「ダイアボディー」という用語は、２つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片を意味するもので、断片は軽鎖可変ドメイン（V_L）に結合した重鎖可変ドメイン（V_H）を同じポリペプチド鎖（V_H－V_L）に含有する。同じ鎖上での二つのドメイン間の対合が許されないほど短いリンカーを使用することにより、ドメインが、他の鎖の相補的ドメインとの対合を強いられ、二つの抗原結合部位をつくりだす。ダイアボディーは、例えば、欧州特許第４０４，０９７号；国際公開９３／１１１６１号；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）に更に詳しく記載されている。

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定され分離及び／又は回収されたものである。その自然環境の汚染成分とは、その抗体の診断又は治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。好ましい実施態様において、抗体は、（１）ローリ法（Ｌｏｗｒｙ ｍｅｔｈｏｄ）で測定した場合９５％を越える抗体、最も好ましくは９９重量％を越えるまで、（２）スピニングカップシークエネーターを使用することにより、少なくとも１５残基のＮ末端あるいは内部アミノ酸配列を得るのに充分なほど、あるいは、（３）クーマシーブルーあるいは好ましくは銀染色を用いた非還元あるいは還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥによる均一性まで精製される。単離された抗体には、抗体の自然環境の少なくとも１つの成分が存在しな

いため、組換え細胞内のインサイツの抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離された抗体は少なくとも１つの精製工程により調製される。
特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド上のエピトープに「特異的に結合する」、又は「特異的である」抗体は、他の如何なるポリペプチド又はポリペプチドエピトープと実質的に結合することなく特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド上のエピトープに結合するものである。
「標識」なる語は、ここで用いられる場合、抗体に直接又は間接的に複合して「標識」抗体を生成する検出可能な化合物又は組成物を称する。標識は、それ自身検出可能でもよく（例えば、放射性標識又は蛍光標識）、又は酵素標識の場合、検出可能な基質化合物又は組成物の化学変換を触媒してもよい。検出可能な標識として提供できる放射性核種は、例えば、Ｉ－１３１、Ｉ－１２３、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８８、Ａｔ－２１１、Ｃｕ－６７、Ｂｉ－２１２、及びＰｄ－１０９を含む。また、標識は毒素などの検出できない物質であってもよい。
【００４４】
「固相」とは、本発明の抗体がそれに付着することのできる非水性マトリクスを意味する。ここに含まれる固相の例は、部分的又は全体的に、ガラス（例えば、孔制御ガラス）、多糖類（例えばアガロース）、ポリアクリルアミド、ポリスチレン、ポリビニルアルコール及びシリコーンから形成されたものを含む。或る種の実施態様では、内容に応じて、固相はアッセイプレートのウェルを構成することができ；その他では精製カラム（例えばアフィニティクロマトグラフィーカラム）とすることもできる。また、この用語は、米国特許第４，２７５，１４９号に記載されたような、別個の粒子の不連続な固相も包含する。
「リポソーム」は、種々の型の脂質、リン脂質及び／又は界面活性剤からなる小型の小胞であり、哺乳動物への薬物（ＰＲＯポリペプチド又はここに開示されているそれらの抗体など）の輸送に有用である。リポソームの成分は、通常は生体膜の脂質配列に類似する二層形式に配列させる。
ここで用いられる「イムノアドヘシン」なる用語は、異種タンパク質（「アドヘシン」）の結合特異性と免疫グロブリン定常ドメインのエフェクター機能とを結合した抗体様分子を指す。構造的には、イムノアドヘシンは、所望の結合特異性を持ち、抗体の抗原認識及び結合部位以外である（即ち「異種の」）アミノ酸配列と、免疫グロブリン定常ドメイン配列との融合物を含む。イムノアドヘシン分子のアドヘシン部分は、典型的には少なくともレセプター又はリガンドの結合部位を含む隣接アミノ酸配列である。イムノアドヘシンの免疫グロブリン定常ドメイン配列は、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３又はＩｇＧ－４サブタイプ、ＩｇＡ（ＩｇＡ－１及びＩｇＡ－２を含む）、ＩｇＥ、ＩｇＤ又はＩｇＭなどの任意の免疫グロブリンから得ることができる。
以下に示すように、表１はＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムの安全なソースコードを与える。このソースコードは、ＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステムでの使用のために日常的にコンパイルされ、ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムを与える。
さらに、表２－５は、ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムを用いた％アミノ酸配列同一性（表２－３）及び％核酸配列同一性（表４－５）を決定するために下記の方法を使用した仮説的例示を示す図であり、「ＰＲＯ」は対象とする仮説的ＰＲＯポリペプチドのアミノ酸配列を示し、「比較タンパク質」は対象とする「ＰＲＯ」ポリペプチドが比較されるポリペプチドのアミノ酸配列を示し、「ＰＲＯ－ＤＮＡ」は対象とするＰＲＯ－コード化核酸配列を示し、「比較ＤＮＡ」は対象とする「ＰＲＯ－ＤＮＡ」核酸分子が比較される核酸分子のヌクレオチド配列を示し、「Ｘ」、「Ｙ」及び「Ｚ」は各々異なる仮説的アミノ酸残基を示し、「Ｎ」、「Ｌ」及び「Ｖ」は各々異なる仮説的ヌクレオチドを示す。
【００４５】

表1

```
/*
 *
 * C-C increased from 12 to 15
 * Z is average of EQ
 * B is average of ND
 * match with stop is _M; stop-stop = 0; J (joker) match = 0
 */
#define  _M      -8      /* value of a match with a stop */

int      _day[26][26] = {
/*        A  B  C  D  E  F  G  H  I  J  K  L  M  N  O  P  Q  R  S  T  U  V  W  X  Y  Z */
/* A */    { 2, 0,-2, 0, 0,-4, 1,-1,-1, 0,-1,-2,-1, 0,_M, 1, 0,-2, 1, 1, 0, 0,-6, 0,-3, 0},
/* B */    { 0, 3,-4, 3, 2,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 2,_M,-1, 1, 0, 0, 0, 0,-2,-5, 0,-3, 1},
/* C */    {-2,-4,15,-5,-5,-4,-3,-3,-2, 0,-5,-6,-5,-4,_M,-3,-5,-4, 0,-2, 0,-2,-8, 0, 0,-5},
/* D */    { 0, 3,-5, 4, 3,-6, 1, 1,-2, 0, 0,-4,-3, 2,_M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 2},
/* E */    { 0, 2,-5, 3, 4,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 1,_M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 3},
/* F */    {-4,-5,-4,-6,-5, 9,-5,-2, 1, 0,-5, 2, 0,-4,_M,-5,-5,-4,-3,-3, 0,-1, 0, 0, 7,-5},
/* G */    { 1, 0,-3, 1, 0,-5, 5,-2,-3, 0,-2,-4,-3, 0,_M,-1,-1,-3, 1, 0, 0,-1,-7, 0,-5, 0},
/* H */    {-1, 1,-3, 1, 1,-2,-2, 6,-2, 0, 0,-2,-2, 2,_M, 0, 3, 2,-1,-1, 0,-2,-3, 0, 0, 2},
/* I */    {-1,-2,-2,-2,-2,-2, 1,-3,-2, 5, 0,-2, 2, 2,-2,_M,-2,-2,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-5, 0,-1,-2},
/* J */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* K */    {-1, 0,-5, 0, 0,-5,-2, 0,-2, 0, 5,-3, 0, 1,_M,-1, 1, 3, 0, 0, 0,-2,-3, 0,-4, 0},
/* L */    {-2,-3,-6,-4,-3, 2,-4,-2, 2, 0,-3, 6, 4,-3,_M,-3,-2,-3,-3,-1, 0, 2,-2, 0,-1,-2},
/* M */    {-1,-2,-5,-3,-2, 0,-3,-2, 2, 0, 0, 4, 6,-2,_M,-2,-1, 0,-2,-1, 0, 2,-4, 0,-2,-1},
/* N */    { 0, 2,-4, 2, 1,-4, 0, 2,-2, 0, 1,-3,-2, 2,_M,-1, 1, 0, 1, 0, 0,-2,-4, 0,-2, 1},
/* O */    {_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M, 0,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M},
/* P */    { 1,-1,-3,-1,-1,-5,-1, 0,-2, 0,-1,-3,-2,-1,_M, 6, 0, 0, 1, 0, 0,-1,-6, 0,-5, 0},
/* Q */    { 0, 1,-5, 2, 2,-5,-1, 3,-2, 0, 1,-2,-1, 1,_M, 0, 4, 1,-1,-1, 0,-2,-5, 0,-4, 3},
/* R */    {-2, 0,-4,-1,-1,-4,-3, 2,-2, 0, 3,-3, 0, 0,_M, 0, 1, 6, 0,-1, 0,-2, 2, 0,-4, 0},
/* S */    { 1, 0, 0, 0, 0,-3, 1,-1,-1, 0, 0,-3,-2, 1,_M, 1,-1, 0, 2, 1, 0,-1,-2, 0,-3, 0},
/* T */    { 1, 0,-2, 0, 0,-3, 0,-1, 0, 0, 0,-1,-1, 0,_M, 0,-1,-1, 1, 3, 0, 0,-5, 0,-3, 0},
/* U */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* V */    { 0,-2,-2,-2,-2,-1,-1,-2, 4, 0,-2, 2, 2,-2,_M,-1,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-6, 0,-2,-2},
/* W */    {-6,-5,-8,-7,-7, 0,-7,-3,-5, 0,-3,-2,-4,-4,_M,-6,-5, 2,-2,-5, 0,-6,17, 0, 0,-6},
/* X */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* Y */    {-3,-3, 0,-4,-4, 7,-5, 0,-1, 0,-4,-1,-2,-2,_M,-5,-4,-4,-3,-3, 0,-2, 0, 0,10,-4},
/* Z */    { 0, 1,-5, 2, 3,-5, 0, 2,-2, 0, 0,-2,-1, 1,_M, 0, 3, 0, 0, 0, 0,-2,-6, 0,-4, 4}
};
```

表１（続き）

```
/*
 */
#include <stdio.h>
#include <ctype.h>

#define   MAXJMP 16       /* max jumps in a diag */
#define   MAXGAP          24      /* don't continue to penalize gaps larger than this */
#define   JMPS            1024    /* max jmps in an path */
#define   MX              4       /* save if there's at least MX-1 bases since last jmp */

#define   DMAT            3       /* value of matching bases */
#define   DMIS            0       /* penalty for mismatched bases */
#define   DINS0           8       /* penalty for a gap */
#define   DINS1           1       /* penalty per base */
#define   PINS0           8       /* penalty for a gap */
#define   PINS1           4       /* penalty per residue */

struct jmp {
        short           n[MAXJMP];      /* size of jmp (neg for dely) */
        unsigned short  x[MAXJMP];      /* base no. of jmp in seq x */
};                                      /* limits seq to 2^16 -1 */

struct diag {
        int             score;          /* score at last jmp */
        long            offset;         /* offset of prev block */
        short           ijmp;           /* current jmp index */
        struct jmp      jp;             /* list of jmps */
};

struct path {
        int     spc;            /* number of leading spaces */
        short   n[JMPS];  /* size of jmp (gap) */
        int     x[JMPS];  /* loc of jmp (last elem before gap) */
};

char            *ofile;                 /* output file name */
char            *namex[2];              /* seq names: getseqs() */
char            *prog;                  /* prog name for err msgs */
char            *seqx[2];               /* seqs: getseqs() */
int             dmax;                   /* best diag: nw() */
int             dmax0;                  /* final diag */
int             dna;                    /* set if dna: main() */
int             endgaps;                /* set if penalizing end gaps */
int             gapx, gapy;             /* total gaps in seqs */
int             len0, len1;             /* seq lens */
int             ngapx, ngapy;           /* total size of gaps */
int             smax;                   /* max score: nw() */
int             *xbm;                   /* bitmap for matching */
long            offset;                 /* current offset in jmp file */
struct  diag    *dx;                    /* holds diagonals */
struct  path    pp[2];                  /* holds path for seqs */

char            *calloc(), *malloc(), *index(), *strcpy();
char            *getseq(), *g_calloc();
```

表１（続き）

```
/* Needleman-Wunsch alignment program
 *
 * usage: progs file1 file2
 *     where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.
 *     The sequences can be in upper- or lower-case an may contain ambiguity
 *     Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored
 *     Max file length is 65535 (limited by unsigned short x in the jmp struct)
 *     A sequence with 1/3 or more of its elements ACGTU is assumed to be DNA
 *     Output is in the file "align.out"
 *
 * The program may create a tmp file in /tmp to hold info about traceback.
 * Original version developed under BSD 4.3 on a vax 8650
 */
#include "nw.h"
#include "day.h"

static    _dbval[26] = {
        1,14,2,13,0,0,4,11,0,0,12,0,3,15,0,0,0,5,6,8,8,7,9,0,10,0
};

static    _pbval[26] = {
        1, 2|(1<<('D'-'A'))|(1<<('N'-'A')), 4, 8, 16, 32, 64,
        128, 256, 0xFFFFFFF, 1<<10, 1<<11, 1<<12, 1<<13, 1<<14,
        1<<15, 1<<16, 1<<17, 1<<18, 1<<19, 1<<20, 1<<21, 1<<22,
        1<<23, 1<<24, 1<<25|(1<<('E'-'A'))|(1<<('Q'-'A'))
};

main(ac, av)                                                    main
        int     ac;
        char    *av[];
{
        prog = av[0];
        if (ac != 3) {
                fprintf(stderr,"usage: %s file1 file2¥n", prog);
                fprintf(stderr,"where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.¥n");
                fprintf(stderr,"The sequences can be in upper- or lower-case¥n");
                fprintf(stderr,"Any lines beginning with ';' or '<' are ignored¥n");
                fprintf(stderr,"Output is in the file ¥"align.out¥"¥n");
                exit(1);
        }
        namex[0] = av[1];
        namex[1] = av[2];
        seqx[0] = getseq(namex[0], &len0);
        seqx[1] = getseq(namex[1], &len1);
        xbm = (dna)?  _dbval :  _pbval;

        endgaps = 0;                        /* 1 to penalize endgaps */
        ofile = "align.out";            /* output file */

        nw( );                  /* fill in the matrix, get the possible jmps */
        readjmps( );            /* get the actual jmps */
        print( );               /* print stats, alignment */

        cleanup(0);             /* unlink any tmp files */
}
```

表１（続き）

```
/* do the alignment, return best score: main( )
 * dna: values in Fitch and Smith, PNAS, 80, 1382-1386, 1983
 * pro: PAM 250 values
 * When scores are equal, we prefer mismatches to any gap, prefer
 * a new gap to extending an ongoing gap, and prefer a gap in seqx
 * to a gap in seq y.
 */
nw( )                                                                    nw
{
        char            *px, *py;       /* seqs and ptrs */
        int             *ndely, *dely;  /* keep track of dely */
        int             ndelx, delx;    /* keep track of delx */
        int             *tmp;           /* for swapping row0, row1 */
        int             mis;            /* score for each type */
        int             ins0, ins1;     /* insertion penalties */
        register        id;             /* diagonal index */
        register        ij;             /* jmp index */
        register        *col0, *col1;   /* score for curr, last row */
        register        xx, yy;         /* index into seqs */

        dx = (struct diag *)g_calloc("to get diags", len0+len1+1, sizeof(struct diag));

        ndely = (int *)g_calloc("to get ndely", len1+1, sizeof(int));
        dely = (int *)g_calloc("to get dely", len1+1, sizeof(int));
        col0 = (int *)g_calloc("to get col0", len1+1, sizeof(int));
        col1 = (int *)g_calloc("to get col1", len1+1, sizeof(int));
        ins0 = (dna)? DINS0 : PINS0;
        ins1 = (dna)? DINS1 : PINS1;

        smax = -10000;
        if (endgaps) {
                for (col0[0] = dely[0] = -ins0, yy = 1; yy <= len1; yy++) {
                        col0[yy] = dely[yy] = col0[yy-1] - ins1;
                        ndely[yy] = yy;
                }
                col0[0] = 0;            /* Waterman Bull Math Biol 84 */
        }
        else
                for (yy = 1; yy <= len1; yy++)
                        dely[yy] = -ins0;

        /* fill in match matrix
         */
        for (px = seqx[0], xx = 1; xx <= len0; px++, xx++) {
                /* initialize first entry in col
                 */
                if (endgaps) {
                        if (xx == 1)
                                col1[0] = delx = -(ins0+ins1);
                        else
                                col1[0] = delx = col0[0] - ins1;
                        ndelx = xx;
                }
                else {
                        col1[0] = 0;
                        delx = -ins0;
                        ndelx = 0;
                }
```

表１（続き）

...nw

```
for (py = seqx[1], yy = 1; yy <= len1; py++, yy++) {
        mis = col0[yy-1];
        if (dna)
                mis += (xbm[*px-'A']&xbm[*py-'A'])? DMAT : DMIS;
        else
                mis += _day[*px-'A'][*py-'A'];

        /* update penalty for del in x seq;
         * favor new del over ongong del
         * ignore MAXGAP if weighting endgaps
         */
        if (endgaps || ndely[yy] < MAXGAP) {
                if (col0[yy] - ins0 >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else {
                        dely[yy] -= ins1;
                        ndely[yy]++;
                }
        } else {
                if (col0[yy] - (ins0+ins1) >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else
                        ndely[yy]++;
        }

        /* update penalty for del in y seq;
         * favor new del over ongong del
         */
        if (endgaps || ndelx < MAXGAP) {
                if (col1[yy-1] - ins0 >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else {
                        delx -= ins1;
                        ndelx++;
                }
        } else {
                if (col1[yy-1] - (ins0+ins1) >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else
                        ndelx++;
        }

        /* pick the maximum score; we're favoring
         * mis over any del and delx over dely
         */
```

表１（続き）

...nw

```
                id = xx - yy + len1 - 1;
                if (mis >= delx && mis >= dely[yy])
                        col1[yy] = mis;
                else if (delx >= dely[yy]) {
                        col1[yy] = delx;
                        ij = dx[id].ijmp;
                        if (dx[id].jp.n[0] && (!dna    || (ndelx >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = ndelx;
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = delx;
                }
                else {
                        col1[yy] = dely[yy];
                        ij = dx[id].ijmp;
if (dx[id].jp.n[0] && (!dna || (ndely[yy] >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = -ndely[yy];
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = dely[yy];
                }
                if (xx == len0 && yy < len1) {
                        /* last col
                          */
                        if (endgaps)
                                col1[yy] -= ins0+ins1*(len1-yy);
                        if (col1[yy] > smax) {
                                smax = col1[yy];
                                dmax = id;
                        }
                }
        }
        if (endgaps && xx < len0)
                col1[yy-1] -= ins0+ins1*(len0-xx);
        if (col1[yy-1] > smax) {
                smax = col1[yy-1];
                dmax = id;
        }
        tmp = col0; col0 = col1; col1 = tmp;
}
(void) free((char *)ndely);
(void) free((char *)dely);
(void) free((char *)col0);
(void) free((char *)col1);                              }
```

【００４６】

表１（続き）

```
/*
 *
 * print( ) - only routine visible outside this module
 *
 * static:
 * getmat( ) - trace back best path, count matches: print( )
 * pr_align( ) - print alignment of described in array p[]: print( )
 * dumpblock( ) - dump a block of lines with numbers, stars: pr_align( )
 * nums( ) - put out a number line: dumpblock( )
 * putline( ) - put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock( )
 * stars( ) - -put a line of stars: dumpblock( )
 * stripname( ) - strip any path and prefix from a seqname
 */

#include "nw.h"

#define SPC     3
#define P_LINE  256     /* maximum output line */
#define P_SPC   3       /* space between name or num and seq */

extern  _day[26][26];
int     olen;           /* set output line length */
FILE    *fx;            /* output file */

print( )                                                        print
{
        int     lx, ly, firstgap, lastgap;      /* overlap */

        if ((fx = fopen(ofile, "w")) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: can't write %s¥n", prog, ofile);
                cleanup(1);
        }
        fprintf(fx, "<first sequence: %s (length = %d)¥n", namex[0], len0);
        fprintf(fx, "<second sequence: %s (length = %d)¥n", namex[1], len1);
        olen = 60;
        lx = len0;
        ly = len1;
        firstgap = lastgap = 0;
        if (dmax < len1 - 1) {/* leading gap in x */
                pp[0].spc = firstgap = len1 - dmax - 1;
                ly -= pp[0].spc;
        }
        else if (dmax > len1 - 1) {     /* leading gap in y */
                pp[1].spc = firstgap = dmax - (len1 - 1);
                lx -= pp[1].spc;
        }
        if (dmax0 < len0 - 1) {         /* trailing gap in x */
                lastgap = len0 - dmax0 -1;
                lx -= lastgap;
        }
        else if (dmax0 > len0 - 1) {    /* trailing gap in y */
                lastgap = dmax0 - (len0 - 1);
                ly -= lastgap;
        }
        getmat(lx, ly, firstgap, lastgap);
        pr_align( );
}
```

表１（続き）

getmat

```
/*
 * trace back the best path, count matches
 */
static
getmat(lx, ly, firstgap, lastgap)
        int     lx, ly;                 /* "core" (minus endgaps) */
        int     firstgap, lastgap;      /* leading trailing overlap */
{
        int             nm, i0, i1, siz0, siz1;
        char            outx[32];
        double          pct;
        register        n0, n1;
        register char   *p0, *p1;

        /* get total matches, score
         */
        i0 = i1 = siz0 = siz1 = 0;
        p0 = seqx[0] + pp[1].spc;
        p1 = seqx[1] + pp[0].spc;
        n0 = pp[1].spc + 1;
        n1 = pp[0].spc + 1;

        nm = 0;
        while ( *p0 && *p1 ) {
                if (siz0) {
                        p1++;
                        n1++;
                        siz0--;
                }
                else if (siz1) {
                        p0++;
                        n0++;
                        siz1--;
                }
                else {
                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A'])
                                nm++;
                        if (n0++ == pp[0].x[i0])
                                siz0 = pp[0].n[i0++];
                        if (n1++ == pp[1].x[i1])
                                siz1 = pp[1].n[i1++];
                        p0++;
                        p1++;
                }
        }

        /* pct homology:
         * if penalizing endgaps, base is the shorter seq
         * else, knock off overhangs and take shorter core
         */
        if (endgaps)
                lx = (len0 < len1)? len0 : len1;
        else
                lx = (lx < ly)? lx : ly;
        pct = 100.*(double)nm/(double)lx;
        fprintf(fx, "¥n");
        fprintf(fx, "<%d match%s in an overlap of %d: %.2f percent similarity¥n",
                nm, (nm == 1)? "" : "es", lx, pct);
```

表１（続き）

```
        fprintf(fx, "<gaps in first sequence: %d", gapx);                    ...getmat
        if (gapx) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapx, (dna)? "base":"residue", (ngapx == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);

        fprintf(fx, ", gaps in second sequence: %d", gapy);
        if (gapy) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapy, (dna)? "base":"residue", (ngapy == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);
        }
        if (dna)
                fprintf(fx,
                "¥n<score: %d (match = %d, mismatch = %d, gap penalty = %d + %d per base)¥n",
                smax, DMAT, DMIS, DINS0, DINS1);
        else
                fprintf(fx,
                "¥n<score: %d (Dayhoff PAM 250 matrix, gap penalty = %d + %d per residue)¥n",
                smax, PINS0, PINS1);
        if (endgaps)
                fprintf(fx,
                "<endgaps penalized. left endgap: %d %s%s, right endgap: %d %s%s¥n",
                firstgap, (dna)? "base" : "residue", (firstgap == 1)? "" : "s",
                lastgap, (dna)? "base" : "residue", (lastgap == 1)? "" : "s");
        else
                fprintf(fx, "<endgaps not penalized¥n");
}

 static          nm;             /* matches in core - for checking */
 static          lmax;           /* lengths of stripped file names */
 static          ij[2];          /* jmp index for a path */
 static          nc[2];          /* number at start of current line */
 static          ni[2];          /* current elem number - for gapping */
 static          siz[2];
 static char     *ps[2];         /* ptr to current element */
 static char     *po[2];         /* ptr to next output char slot */
 static char     out[2][P_LINE]; /* output line */
 static char     star[P_LINE];   /* set by stars() */

/*
 * print alignment of described in struct path pp[]
 */
static
pr_align()                                                          pr_align
{
        int             nn;     /* char count */
        int             more;
        register        i;

        for (i =  0, lmax = 0; i < 2; i++) {
                nn = stripname(namex[i]);
                if (nn > lmax)
                        lmax = nn;

                nc[i] = 1;
                ni[i] = 1;
                siz[i] = ij[i] = 0;
                ps[i] = seqx[i];
                po[i] = out[i];                         }
```

表１（続き）

...pr_align

```
        for (nn = nm = 0, more = 1; more; ) {
                for (i = more = 0; i < 2; i++) {
                        /*
                         * do we have more of this sequence?
                         */
                        if (!*ps[i])
                                continue;

                        more++;

                        if (pp[i].spc) {        /* leading space */
                                *po[i]++ = ' ';
                                pp[i].spc--;
                        }
                        else if (siz[i]) {      /* in a gap */
                                *po[i]++ = '-';
                                siz[i]--;
                        }
                        else {                  /* we're putting a seq element
                                                 */
                                *po[i] = *ps[i];
                                if (islower(*ps[i]))
                                        *ps[i] = toupper(*ps[i]);
                                po[i]++;
                                ps[i]++;

                                /*
                                 * are we at next gap for this seq?
                                 */
                                if (ni[i] == pp[i].x[ij[i]]) {
                                        /*
                                         * we need to merge all gaps
                                         * at this location
                                         */
                                        siz[i] = pp[i].n[ij[i]++];
                                        while (ni[i] == pp[i].x[ij[i]])
                                                siz[i] += pp[i].n[ij[i]++];
                                }
                                ni[i]++;
                        }
                }
                if (++nn == olen || !more && nn) {
                        dumpblock();
                        for (i = 0; i < 2; i++)
                                po[i] = out[i];
                        nn = 0;
                }
        }
}

/*
 * dump a block of lines, including numbers, stars: pr_align()
 */
static
dumpblock()
{
        register    i;

        for (i = 0; i < 2; i++)
*po[i]- = '¥0';
```

dumpblock

表１（続き）

...dumpblock

```
        (void) putc('¥n', fx);
        for (i = 0; i < 2; i++) {
                if (*out[i] && (*out[i] != ' ' || *(po[i]) != ' ')) {
                        if (i == 0)
                                nums(i);
                        if (i == 0 && *out[1])
                                stars( );
                        putline(i);
                        if (i == 0 && *out[1])
                                fprintf(fx, star);
                        if (i == 1)
                                nums(i);
                }
        }
}

/*
 * put out a number line: dumpblock( )
 */
static
nums(ix)                                                                    nums
        int     ix;     /* index in out[] holding seq line */
{
        char            nline[P_LINE];
        register        i, j;
        register char   *pn, *px, *py;

        for (pn = nline, i = 0; i < lmax+P_SPC; i++, pn++)
                *pn = ' ';
        for (i = nc[ix], py = out[ix]; *py; py++, pn++) {
                if (*py == ' ' || *py == '-')
                        *pn = ' ';
                else {
                        if (i%10 == 0 || (i == 1 && nc[ix] != 1)) {
                                j = (i < 0)? -i : i;
                                for (px = pn; j; j /= 10, px--)
                                        *px = j%10 + '0';
                                if (i < 0)
                                        *px = '-';
                        }
                        else
                                *pn = ' ';
                        i++;
                }
        }
        *pn = '¥0';
        nc[ix] = i;
        for (pn = nline; *pn; pn++)
                (void) putc(*pn, fx);
        (void) putc('¥n', fx);
}

/*
 * put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock( )
 */
static
putline(ix)                                                                 putline
        int     ix;                             {
```

表１（続き）

...putline

```
        int             i;
        register char   *px;

        for (px = namex[ix], i = 0; *px && *px != ':'; px++, i++)
                (void) putc(*px, fx);
        for (; i < lmax+P_SPC; i++)
                (void) putc(' ', fx);

        /* these count from 1:
         * ni[] is current element (from 1)
         * nc[] is number at start of current line
         */
        for (px = out[ix]; *px; px++)
                (void) putc(*px&0x7F, fx);
        (void) putc('¥n', fx);
}


/*
 * put a line of stars (seqs always in out[0], out[1]): dumpblock()
 */
static
stars()                                                                 stars
{
        int             i;
        register char   *p0, *p1, cx, *px;

        if (!*out[0] || (*out[0] == ' ' && *(po[0]) == ' ') ||
            !*out[1] || (*out[1] == ' ' && *(po[1]) == ' '))
                return;
        px = star;
        for (i = lmax+P_SPC; i; i--)
                *px++ = ' ';

        for (p0 = out[0], p1 = out[1]; *p0 && *p1; p0++, p1++) {
                if (isalpha(*p0) && isalpha(*p1)) {

                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A']) {
                                cx = '*';
                                nm++;
                        }
                        else if (!dna && _day[*p0-'A'][*p1-'A'] > 0)
                                cx = ':';
                        else
                                cx = ' ';
                }
                else
                        cx = ' ';
                *px++ = cx;
        }
        *px++ = '¥n';
        *px = '¥0';
}
```

【００４７】

表１（続き）

```
/*
 * strip path or prefix from pn, return len: pr_align( )
 */
static
stripname(pn)                                                    stripname
        char    *pn;    /* file name (may be path) */
{
        register char   *px, *py;

        py = 0;
        for (px = pn; *px; px++)
                if (*px == '/')
                        py = px + 1;
        if (py)
                (void) strcpy(pn, py);
        return(strlen(pn));

}
```

表１（続き）

```
/*
 * cleanup( ) - cleanup any tmp file
 * getseq( ) - read in seq, set dna, len, maxlen
 * g_calloc( ) - calloc( ) with error checkin
 * readjmps( ) - get the good jmps, from tmp file if necessary
 * writejmps( ) - write a filled array of jmps to a tmp file: nw( )
 */
#include "nw.h"
#include <sys/file.h>

char    *jname = "/tmp/homgXXXXXX";             /* tmp file for jmps */
FILE    *fj;

int     cleanup( );                             /* cleanup tmp file */
long    lseek( );

/*
 * remove any tmp file if we blow
 */
cleanup(i)                                                          cleanup
        int     i;
{
        if (fj)
                (void) unlink(jname);
        exit(i);
}

/*
 * read, return ptr to seq, set dna, len, maxlen
 * skip lines starting with ';', '<', or '>'
 * seq in upper or lower case
 */
char    *
getseq(file, len)                                                   getseq
        char    *file;      /* file name */
        int     *len;       /* seq len */
{
        char                line[1024], *pseq;
        register char       *px, *py;
        int                 natgc, tlen;
        FILE                *fp;

        if ((fp = fopen(file,"r")) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: can't read %s¥n", prog, file);
                exit(1);
        }
        tlen = natgc = 0;
        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '¥n'; px++)
                        if (isupper(*px) || islower(*px))
                                tlen++;
        }
        if ((pseq = malloc((unsigned)(tlen+6))) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: malloc( ) failed to get %d bytes for %s¥n", prog, tlen+6, file);
                exit(1);
        }
        pseq[0] = pseq[1] = pseq[2] = pseq[3] = '¥0';
```

表１（続き）

...getseq

```
        py = pseq + 4;
        *len = tlen;
        rewind(fp);

        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '¥n'; px++) {
                        if (isupper(*px))
                                *py++ = *px;
                        else if (islower(*px))
                                *py++ = toupper(*px);
                        if (index("ATGCU",*(py-1)))
                                natgc++;
                }
        }
        *py++ = '¥0';
        *py = '¥0';
        (void) fclose(fp);
        dna = natgc > (tlen/3);
        return(pseq+4);
}

char    *
g_calloc(msg, nx, sz)                                                   g_calloc
        char    *msg;           /* program, calling routine */
        int     nx, sz;         /* number and size of elements */
{
        char            *px, *calloc( );

        if ((px = calloc((unsigned)nx, (unsigned)sz)) == 0) {
                if (*msg) {
                        fprintf(stderr, "%s: g_calloc( ) failed %s (n=%d, sz=%d)¥n", prog, msg, nx, sz);
                        exit(1);
                }
        }
        return(px);
}

/*
 * get final jmps from dx[] or tmp file, set pp[], reset dmax: main( )
 */
readjmps( )                                                             readjmps
{
        int             fd = -1;
        int             siz, i0, i1;
        register        i, j, xx;

        if (fj) {
                (void) fclose(fj);
                if ((fd = open(jname, O_RDONLY, 0)) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't open( ) %s¥n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
        }
        for (i = i0 = i1 = 0, dmax0 = dmax, xx = len0; ; i++) {
                while (1) {
                        for (j = dx[dmax].ijmp; j >= 0 && dx[dmax].jp.x[j] >= xx; j--)
                                ;
```

表１（続き）

...readjmps

```
                if (j < 0 && dx[dmax].offset && fj) {
                        (void) lseek(fd, dx[dmax].offset, 0);
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].jp, sizeof(struct jmp));
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].offset, sizeof(dx[dmax].offset));
                        dx[dmax].ijmp = MAXJMP-1;
                }
                else
                        break;
        }
        if (i >= JMPS) {
                fprintf(stderr, "%s: too many gaps in alignment¥n", prog);
                cleanup(1);
        }
        if (j >= 0) {
                siz = dx[dmax].jp.n[j];
                xx = dx[dmax].jp.x[j];
                dmax += siz;
                if (siz < 0) {                  /* gap in second seq */
                        pp[1].n[i1] = -siz;
                        xx += siz;
                        /* id = xx - yy + len1 - 1
                         */
                        pp[1].x[i1] = xx - dmax + len1 - 1;
                        gapy++;
                        ngapy -= siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (-siz < MAXGAP || endgaps)? -siz : MAXGAP;
                        i1++;
                }
                else if (siz > 0) {     /* gap in first seq */
                        pp[0].n[i0] = siz;
                        pp[0].x[i0] = xx;
                        gapx++;
                        ngapx += siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (siz < MAXGAP || endgaps)? siz : MAXGAP;
                        i0++;
                }
        }
        else
                break;
}

/* reverse the order of jmps
 */
for (j = 0, i0--; j < i0; j++, i0--) {
        i = pp[0].n[j]; pp[0].n[j] = pp[0].n[i0]; pp[0].n[i0] = i;
        i = pp[0].x[j]; pp[0].x[j] = pp[0].x[i0]; pp[0].x[i0] = i;
}
for (j = 0, i1--; j < i1; j++, i1--) {
        i = pp[1].n[j]; pp[1].n[j] = pp[1].n[i1]; pp[1].n[i1] = i;
        i = pp[1].x[j]; pp[1].x[j] = pp[1].x[i1]; pp[1].x[i1] = i;
}
if (fd >= 0)
        (void) close(fd);
if (fj) {
        (void) unlink(jname);
        fj = 0;
        offset = 0;}                                    }
```

表１（続き）

```
/*
 * write a filled jmp struct offset of the prev one (if any): nw( )
 */
writejmps(ix)                                                                    writejmps
        int     ix;
{
        char    *mktemp( );

        if (!fj) {
                if (mktemp(jname) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't mktemp( ) %s¥n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
                if ((fj = fopen(jname, "w")) == 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't write %s¥n", prog, jname);
                        exit(1);
                }
        }
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].jp, sizeof(struct jmp), 1, fj);
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].offset, sizeof(dx[ix].offset), 1, fj);
}
```

【００４８】

表２

PRO	XXXXXXXXXXXXXXX	(長さ＝15 アミノ酸)
比較タンパク質	XXXXXYYYYYYY	(長さ＝12 アミノ酸)

% アミノ酸配列同一性＝
(２つのポリペプチド間において、ALIGN-2によって決定された同一に一致するアミノ酸残基の数) ÷
(PROポリペプチドのアミノ酸残基の総数)＝
5 ÷ 15＝33.3%

表３

PRO	XXXXXXXXXX	(長さ＝10 アミノ酸)
比較タンパク質	XXXXXYYYYYYZZYZ	(長さ＝15 アミノ酸)

% アミノ酸配列同一性＝
(２つのポリペプチド間において、ALIGN-2によって決定された同一に一致するアミノ酸残基の数) ÷
(PROポリペプチドのアミノ酸残基の総数)＝
5 ÷ 10＝50%

表４

PRO-DNA	NNNNNNNNNNNNN	(長さ＝14 ヌクレオチド)
比較 DNA	NNNNNNLLLLLLLLL	(長さ＝16 ヌクレオチド)

% 核酸配列同一性＝
(２つの核酸配列間において、ALIGN-2によって決定された同一に一致するヌクレオチドの数) ÷
(PRO-DNA核酸配列のヌクレオチドの総数)＝
6 ÷ 14＝42.9%

表５

PRO-DNA	NNNNNNNNNNNN	(長さ＝12 ヌクレオチド)
比較 DNA	NNNNLLLVV	(長さ＝9 ヌクレオチド)

% 核酸配列同一性＝
(２つの核酸配列間において、ALIGN-2によって決定された同一に一致するヌクレオチドの数) ÷
(PRO-DNA核酸配列のヌクレオチドの総数)＝
4 ÷ 12＝33.3%

【００４９】
５．２．本発明の組成物及び方法
５．２．１．ＰＲＯ変異体
ここに記載した全長天然配列ＰＲＯに加えて、ＰＲＯ変異体も調製できると考えられる。ＰＲＯ変異体は、ＰＲＯポリペプチドＤＮＡに適当なヌクレオチド変化を導入することにより、及び／又は所望のＰＲＯポリペプチドを合成することにより調製できる。当業者は、グリコシル化部位の数又は位置の変化あるいは膜固着特性の変化などのアミノ酸変化がＰＲＯポリペプチドの翻訳後プロセスを変えうることを理解するであろう。
天然全長配列ＰＲＯ又はここに記載したＰＲＯポリペプチドの種々のドメインにおける変

異は、例えば、米国特許第５，３６４，９３４号に記載されている保存的及び非保存的変異についての任意の技術及び指針を用いてなすことができる。変異は、結果として天然配列ＰＲＯポリペプチドと比較した場合にＰＲＯポリペプチドのアミノ酸配列が変化するＰＲＯポリペプチドをコードする一又は複数のコドンの置換、欠失又は挿入であってよい。場合によっては、変異は少なくとも１つのアミノ酸のＰＲＯポリペプチドの一又は複数のドメインの任意の他のアミノ酸による置換である。いずれのアミノ酸残基が所望の活性に悪影響を与えることなく挿入、置換又は欠失されるかの指針は、ＰＲＯポリペプチドの配列を相同性の知られたタンパク質分子の配列と比較し、相同性の高い領域内でなされるアミノ酸配列変化を最小にすることによって見出される。アミノ酸置換は、一のアミノ酸の類似した構造及び／又は化学特性を持つ他のアミノ酸での置換、例えばロイシンのセリンでの置換、即ち保存的アミノ酸置換の結果とすることができる。挿入及び欠失は、場合によっては１から５のアミノ酸の範囲内とすることができる。許容される変異は、配列においてアミノ酸の挿入、欠失又は置換を系統的に作成し、得られた変異体を全長又は成熟型天然配列によって示される活性について試験することにより決定される。

【００５０】

特別の実施態様では、関心のある保存的置換を、好ましい置換を先頭にして表６に示す。このような置換が生物学的活性の変化をもたらす場合、表６に例示的置換を示し又は以下にアミノ酸分類でさらに記載するように、より置換的な変化が導入され生成物がスクリーニングされる。

表６

元の残基	例示的置換	好ましい置換
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; ノルロイシン	leu
Leu (L)	ノルロイシン; 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; ノルロイシン	leu

【００５１】

ＰＲＯポリペプチドの機能及び免疫学的同一性の置換的修飾は、（ａ）置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシート又は螺旋配置、（ｂ）標的部位の分子の電荷又は疎水性、又は（ｃ）側鎖の嵩を維持しながら、それらの効果において実質的に異なる置換基を選択することにより達成される。天然発生残基は共通の側鎖特性に基づいてグループに分けることができる：

（１）疎水性：ノルロイシン，ｍｅｔ，ａｌａ，ｖａｌ，ｌｅｕ，ｉｌｅ；

（２）中性の親水性：ｃｙｓ，ｓｅｒ，ｔｈｒ；

（３）酸性：ａｓｐ，ｇｌｕ；
（４）塩基性：ａｓｎ，ｇｌｎ，ｈｉｓ，ｌｙｓ，ａｒｇ；
（５）鎖配向に影響する残基：ｇｌｙ，ＰＲＯ；及び
（６）芳香族：ｔｒｐ，ｔｙｒ，ｐｈｅ
非保存的置換は、これらの分類の一つのメンバーを他の分類に交換することを必要とするであろう。また、そのように置換された残基は、保存的置換部位、好ましくは残された（非保存）部位に導入されうる。

【００５２】
変異は、オリゴヌクレオチド媒介（部位特異的）突然変異誘発、アラニンスキャンニング、及びＰＣＲ突然変異誘発等の当該技術において公知の技術を使用して作成することができる。部位指向性突然変異誘発［Ｃａｒｔｅｒ等，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１３：４３３１（１９８６）；Ｚｏｌｌｅｒ等，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１０：６４８７（１９８７）］、カセット突然変異誘発［Ｗｅｌｌｓ等，Ｇｅｎｅ，３４：３１５（１９８５）］、制限選択突然変異誘発［Ｗｅｌｌｓ等，Ｐｈｉｌｏｓ．Ｔｒａｎｓ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄｏｎ ＳｅｒＡ，３１７：４１５（１９８６）］又は他の周知の技術が、ＰＲＯ変異体ＤＮＡを製造するために、クローン化されたＤＮＡに実施できる。
また、隣接配列に沿って一又は複数のアミノ酸を同定するのにスキャンニングアミノ酸分析を用いることができる。好ましいスキャンニングアミノ酸は比較的小さく、中性のアミノ酸である。そのようなアミノ酸は、アラニン、グリシン、セリン、及びシステインを含む。アラニンは、ベータ炭素を越える側鎖を排除し変異体の主鎖構造を変化させにくいので、この群の中で典型的に好ましいスキャンニングアミノ酸である［Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ及びＷｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５（１９８９）］。また、アラニンは最もありふれたアミノ酸であるため典型的には好ましい。さらに、それは埋もれた及び露出した位置の両方に見られることが多い［Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，（Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ＆ Ｃｏ．，Ｎ．Ｙ．）；Ｃｈｏｔｈｉａ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１５０：１（１９７６）］。アラニン置換が十分な量の変異体を生じない場合は、アイソテリック（ｉｓｏｔｅｒｉｃ）アミノ酸を用いることができる。

【００５３】
５．２．２．ＰＲＯポリペプチドの修飾
ＰＲＯポリペプチドの共有結合的修飾は本発明の範囲内に含まれる。共有結合的修飾の一型は、ＰＲＯポリペプチドの標的とするアミノ酸残基を、ＰＲＯポリペプチドの選択された側鎖又はＮ又はＣ末端残基と反応できる有機誘導体化試薬と反応させることである。二官能性試薬での誘導体化が、例えばＰＲＯポリペプチドを水不溶性支持体マトリクスあるいは抗－ＰＲＯ抗体の精製方法及びその逆で用いるための表面に架橋させるのに有用である。通常用いられる架橋剤は、例えば、１，１－ビス（ジアゾアセチル）－２－フェニルエタン、グルタルアルデヒド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、例えば４－アジドサリチル酸、３，３’－ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）等のジスクシンイミジルエステルを含むホモ二官能性イミドエステル、ビス－Ｎ－マレイミド－１，８－オクタン等の二官能性マレイミド、及びメチル－３－［（ｐ－アジドフェニル）－ジチオ］プロピオイミダート等の試薬を含む。
他の修飾は、グルタミニル及びアスパラギニル残基の各々対応するグルタミル及びアスパルチル残基への脱アミノ化、プロリン及びリシンのヒドロキシル化、セリル又はトレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リシン、アルギニン、及びヒスチジン側鎖のα－アミノ基のメチル化［Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ＆ Ｃｏ．，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ｐｐ．７９－８６（１９８３）］、Ｎ末端アミンのアセチル化、及び任意のＣ末端カルボキシル基のアミド化を含む。

【００５４】

本発明の範囲内に含まれるＰＲＯポリペプチドの共有結合的修飾の他の型は、ポリペプチドの天然グリコシル化パターンの変更を含む。「天然グリコシル化パターンの変更」とは、ここで意図されるのは、天然配列ＰＲＯポリペプチドに見られる一又は複数の炭水化物部分の欠失（存在するグリコシル化部位の除去又は化学的及び／又は酵素的手段によるグリコシル化の削除のいずれかによる）、及び／又は天然配列ＰＲＯポリペプチドに存在しない一又は複数のグリコシル化部位の付加を意味する。さらに、この成句は、存在する種々の炭水化物部分の性質及び割合の変化を含む、天然タンパク質のグリコシル化における定性的変化を含む。

ＰＲＯポリペプチドへのグリコシル化部位の付加はアミノ酸配列の変更を伴ってもよい。この変更は、例えば、一又は複数のセリン又はトレオニン残基の天然配列ＰＲＯポリペプチド（Ｏ－結合グリコシル化部位）への付加、又は置換によってなされてもよい。ＰＲＯアミノ酸配列は、場合によっては、ＤＮＡレベルでの変化、特に、ＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡを予め選択された塩基において変異させ、所望のアミノ酸に翻訳されるコドンを生成させることを通して変更されてもよい。

【００５５】

ＰＲＯポリペプチド上に糖鎖の数を増加させる他の方法は、グリコシドのポリペプチドへの化学的又は酵素的結合による。このような方法は、この技術分野において、例えば、１９８７年９月１１日に発行されたＷＯ ８７／０５３３０、及びＡｐｌｉｎ及びＷｒｉｓｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，ｐｐ．２５９－３０６（１９８１）に記載されている。

ＰＲＯポリペプチド上に存在する糖鎖部分の除去は、化学的又は酵素的に、あるいはグルコシル化の標的として提示されたアミノ酸残基をコードするコドンの変異的置換によってなすことができる。化学的脱グリコシル化技術は、この分野で知られており、例えば、Ｈａｋｉｍｕｄｄｉｎ等，Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．，２５９：５２（１９８７）により、及びＥｄｇｅ等，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１１８：１３１（１９８１）により記載されている。ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素的切断は、Ｔｈｏｔａｋｕｒａ等，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１３８：３５０（１９８７）に記載されているように、種々のエンド及びエキソグリコシダーゼを用いることにより達成される。

ＰＲＯポリペプチドの共有結合的修飾の他の型は、ＰＲＯポリペプチドの、種々の非タンパク質様ポリマー、例えばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール、又はポリオキシアルキレンの一つへの、米国特許第４，６４０，８３５号；第４，４９６，６８９号；第４，３０１，１４４号；第４，６７０，４１７号；第４，７９１，１９２号又は第４，１７９，３３７号に記載された方法での結合を含む。

【００５６】

また、本発明のＰＲＯは、他の異種ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合したＰＲＯポリペプチドを含むキメラ分子を形成する方法で修飾してもよい。

一実施態様では、このようなキメラ分子は、種々の組織への送達、及び、より特別には、例えば、ヒト免疫欠損ウィルスのＴＡＴタンパク質のタンパク質伝達ドメインを用いて、脳－血管関門を通過、のためにＰＲＯポリペプチドを標的とするタンパク質伝達ドメインとＰＲＯポリペプチドとの融合を含む（Ｓｃｈｗａｒｚｅ等，１９９９，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８５：１６５９－７２）。

他の実施態様では、このようなキメラ分子は、抗タグ抗体が選択的に結合できるエピトープを提供するタグポリペプチドとＰＲＯポリペプチドとの融合を含む。エピトープタグは、一般的にはＰＲＯポリペプチドのアミノ又はカルボキシル末端に位置する。このようなＰＲＯポリペプチドのエピトープタグ形態の存在は、タグポリペプチドに対する抗体を用いて検出することができる。また、エピトープタグの提供は、抗タグ抗体又はエピトープタグに結合する他の型の親和性マトリクスを用いたアフィニティ精製によってＰＲＯポリペプチドを容易に精製できるようにする。種々のタグポリペプチド及びそれら各々の抗体はこの分野で良く知られている。例としては、ポリ－ヒスチジン（ｐｏｌｙ－Ｈｉｓ）又

はポリ－ヒスチジン－グリシン（ｐｏｌｙ－Ｈｉｓ－ｇｌｙ）タグ；ｆｌｕ ＨＡタグポリペプチド及びその抗体１２ＣＡ５［Ｆｉｅｌｄ等，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，８：２１５９－２１６５（１９８８）］；ｃ－ｍｙｃタグ及びそれに対する８Ｆ９、３Ｃ７、６Ｅ１０、Ｇ４、Ｂ７及び９Ｅ１０抗体［Ｅｖａｎ等，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，５：３６１０－３６１６（１９８５）］；及び単純ヘルペスウイルス糖タンパク質Ｄ（ｇＤ）タグ及びその抗体［Ｐａｂｏｒｓｋｙ等，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，３（６）：５４７－５５３（１９９０）］を含む。他のタグポリペプチドは、フラッグペプチド［Ｈｏｐｐ等，ＢｉｏＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，６：１２０４－１２１０（１９８８）］；ＫＴ３エピトープペプチド［Ｍａｒｔｉｎ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５５：１９２－１９４（１９９２）］；α－チューブリンエピトープペプチド［Ｓｋｉｎｎｅｒ等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６６：１５１６３－１５１６６（１９９１）］；及びＴ７遺伝子１０タンパク質ペプチドタグ［Ｌｕｔｚ－Ｆｒｅｙｅｒｍｕｔｈ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８７：６３９３－６３９７（１９９０）］を含む。

それに換わる実施態様では、キメラ分子はＰＲＯポリペプチドと免疫グロブリン又は免疫グロブリンの特定領域との融合体を含んでもよい。キメラ分子の二価形態（「イムノアドヘシン」とも呼ばれる）については、そのような融合体はＩｇＧ分子のＦｃ領域であり得る。Ｉｇ融合体は、好ましくはＩｇ分子内の少なくとも１つの可変領域に換えてＰＲＯポリペプチドの可溶化（膜貫通ドメイン欠失又は不活性化）形態を含む。特に好ましい実施態様では、免疫グロブリン融合体は、ＩｇＧ１分子のヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ３、又はヒンジ、ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３領域を含む。免疫グロブリン融合体の製造については、１９９５年６月２７日発行の米国特許第５，４２８，１３０号を参照のこと。

【００５７】

５．２．３．ＰＲＯポリペプチドの調製

本発明は、本出願においてＰＲＯポリペプチドと称される、新規に同定及び単離されたヌクレオチド配列コード化ポリペプチドを提供するものである。特に、ＰＲＯポリペプチドをコードするｃＤＮＡは、以下の実施例にさらなる詳細が開示されているようにして、同定され単離される。分離発現環状部に生産されるタンパク質は、異なるＰＲＯ番号が付与されるが、ＵＮＱ番号は任意の付与されるＤＮＡ及びコード化タンパク質で唯一であり、変わることはないであろう。しかしながら、簡単にする目的で、本出願においては、ＰＲＯ ＤＮＡにコードされるタンパク質、さらなる天然相同体、及びＰＲＯポリペプチドの先の定義に含まれる変異体は、由来又は調製方法に無関係に、それぞれ「ＰＲＯ」と称される。

以下の説明は、主として、ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸を含むベクターで形質転換又は形質移入された細胞を培養することによりＰＲＯポリペプチドを生産する方法に関する。もちろん、当該分野においてよく知られている他の方法を用いてＰＲＯポリペプチドを調製することができると考えられる。例えば、ＰＲＯポリペプチド配列、又はその一部は、固相技術を用いた直接ペプチド合成によって生産してもよい。Ｓｔｅｗａｒｔ等，Ｓｏｌｉｄ－Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，（Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ Ｃｏ．，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ １９６９）；Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８５：２１４９－２１５４（１９６３）参照。手動技術又は自動によるインビトロタンパク質合成を行ってもよい。自動合成は、例えば、アプライド・バイオシステムズ・ペプチド合成機（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）を用いて、製造者の指示により実施してもよい。ＰＲＯポリペプチドの種々の部分は、別々に化学的に合成され、化学的又は酵素的方法を用いて結合させて全長ＰＲＯポリペプチドを生産してもよい。

【００５８】

５．２．３．１．ＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡの単離

ＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡは、ＰＲＯポリペプチドをコードするｍＲＮＡを保有していてそれを検出可能なレベルで発現すると考えられる組織から調製されたｃＤＮ

Ａライブラリから得ることができる。従って、ヒトＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡは、実施例に記載されるように、ヒトの組織から調製されたｃＤＮＡライブラリから簡便に得ることができる。またＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子は、ゲノムライブラリから又はオリゴヌクレオチド合成により得ることもできる。
ライブラリは、対象となる遺伝子あるいはそれによりコードされるタンパク質を同定するために設計されたプローブ（ＰＲＯポリペプチドに対する抗体又は少なくとも約２０－８０塩基のオリゴヌクレオチド等）によってスクリーニングできる。選択されたプローブによるｃＤＮＡ又はゲノムライブラリのスクリーニングは、例えばＳａｍｂｒｏｏｋ等，上掲に記載されている標準的な手順を使用して実施することができる。所望のＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子を単離する他の方法はＰＣＲ法を使用するものである。Ｓａｍｂｒｏｏｋ等，上掲；Ｄｉｅｆｆｅｎｂａｃｈ等，ＰＣＲ Ｐｒｉｍｅｒ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９５）。
下記の実施例には、ｃＤＮＡライブラリのスクリーニング技術を記載している。プローブとして選択されたオリゴヌクレオチド配列は、充分な長さで、疑陽性が最小化されるよう充分に明瞭でなければならない。オリゴヌクレオチドは、スクリーニングされるライブラリ内のＤＮＡとのハイブリッド形成時に検出可能であるように標識されていることが好ましい。標識化の方法は当該分野において良く知られており、^{32}Ｐ標識されたＡＴＰのような放射線標識、ビオチン化あるいは酵素標識の使用が含まれる。中程度の厳密性及び高度の厳密性を含むハイブリッド形成条件は、上掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等に与えられている。
このようなライブラリスクリーニング法において同定された配列は、Ｇｅｎｂａｎｋ等の公共データベース又は個人の配列データベースに寄託され公衆に利用可能とされている周知の配列と比較及びアラインメントすることができる。分子の決定された領域内又は全長配列に渡っての（アミノ酸又は核酸レベルのいずれかでの）配列同一性は、相同性を測定する種々のアルゴリズムを使用する、コンピュータソフトウエアプログラム、例えばＡＬＩＧＮ、ＤＮＡｓｔａｒ及びＩＮＨＥＲＩＴにより決定することができる。
タンパク質コード化配列を有する核酸は、初めてここで開示された推定アミノ酸配列を使用し、また必要ならば、ｃＤＮＡに逆転写されなかったｍＲＮＡの生成中間体及び先駆物質を検出する上掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等に記述されているような従来のプライマー伸展法を使用し、選択されたｃＤＮＡ又はゲノムライブラリをスクリーニングすることにより得られる。
【００５９】
５．２．３．２．宿主細胞の選択及び形質転換
宿主細胞を、ここに記載したＰＲＯポリペプチド生産のための発現又はクローニングベクターで形質移入又は形質転換し、プロモーターを誘導し、形質転換体を選択し、又は所望の配列をコードする遺伝子を増幅するために適当に変性された常套的栄養培地で培養する。培養条件、例えば培地、温度、ｐＨ等々は、過度の実験をすることなく当業者が選ぶことができる。一般に、細胞培養の生産性を最大にするための原理、プロトコール、及び実用技術は、Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｍ．Ｂｕｔｌｅｒ編（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，１９９１）及びＳａｍｂｒｏｏｋ等，上掲に見出すことができる。
形質移入の方法、例えば、$CaPO_4$処理及びエレクトロポレーションは当業者に知られている。用いられる宿主細胞に応じて、その細胞に対して適した標準的な方法を用いて形質転換はなされる。前掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等に記載された塩化カルシウムを用いるカルシウム処理又はエレクトロポレーションは、原核生物又は実質的な細胞壁障壁を含む他の細胞に対して一般に用いられる。アグロバクテリウム・トゥメファシエンス（Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ）による感染が、Ｓｈａｗ等，Ｇｅｎｅ，２３：３１５（１９８３）及び１９８９年６月２９日公開の国際特許出願公開公報第ＷＯ８９／０５８５９号に記載されたように、ある種の植物細胞の形質転換に用いられる。

このような細胞壁のない哺乳動物の細胞に対しては、Ｇｒａｈａｍ及びｖａｎ ｄｅｒ Ｅｂ，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，５２：４５６－４５７（１９７８）のリン酸カルシウム沈降法が用いられる。哺乳動物細胞の宿主系形質転換の一般的な態様は米国特許第４，３９９，２１６号に記載されている。酵母中への形質転換は、典型的には、Ｖａｎ ｓｏｌｉｎｇｅｎ等，Ｊ．Ｂａｃｔ．，１３０：９４６（１９７７）及びＨｓｉａｏ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ），７６：３８２９（１９７９）の方法に従って実施される。しかしながら、ＤＮＡを細胞中に導入する他の方法、例えば、核マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、無傷の細胞、又はポリカチオン、例えばポリブレン、ポリオルニチン等を用いる細菌プロトプラスト融合もまた用いることができる。哺乳動物細胞を形質転換するための種々の技術については、Ｋｅｏｗｎ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１８５：５２７－５３７（１９９０）及びＭａｎｓｏｕｒ等，Ｎａｔｕｒｅ，３３６：３４８－３５２（１９８８）を参照のこと。

【００６０】

ここに記載のベクターにＤＮＡをクローニングあるいは発現するために適切な宿主細胞は、原核生物、酵母菌、又は高等真核生物細胞を含む。適切な原核生物は、限定するものではないが、真正細菌、例えばグラム陰性又はグラム陽性生物体、例えば大腸菌のような腸内細菌科を含む。種々の大腸菌株が公衆に利用可能であり、例えば、大腸菌Ｋ１２株ＭＭ２９４（ＡＴＣＣ３１，４４６）；大腸菌Ｘ１７７６（ＡＴＣＣ３１，５３７）；大腸菌株Ｗ３１１０（ＡＴＣＣ２７，３２５）及びＫ５７７２（ＡＴＣＣ５３，６３５）である。他の好ましい原核動物宿主細胞は、大腸菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、エンテロバクター、エルビニア（Ｅｒｗｉｎｉａ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、プロテウス（Ｐｒｏｔｅｕｓ）、サルモネラ、例えば、ネズミチフス菌、セラチア、例えば、セラチアマルセサンス（Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃａｎｓ）、及び赤痢菌、並びに桿菌、例えばバシリスブチリス（Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）及びバシリリチェニフォルミス（Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓ）（例えば、１９８９年４月１２日発行のＤＤ２６６，７１０に記載されたバシリリチェニフォルミス４１Ｐ）、シュードモナス、例えば緑膿筋及びストレプトマイセスなどの腸内細菌科を含む。これらの例は限定ではなく例示である。株Ｗ３１１０は、組換えＤＮＡ生産発行のための共通の宿主株であるので一つの特に好ましい宿主又は親宿主である。好ましくは、宿主細胞は最小量のタンパク質分解酵素を分泌する。例えば、株Ｗ３１１０は、宿主に外来のタンパク質をコードする遺伝子における遺伝子変異をするように修飾してもよく、そのような宿主の例としては、完全な遺伝子型ｔｏｎＡを有する大腸菌Ｗ３１１０株１Ａ２；完全な遺伝子型ｔｏｎＡ ｐｔｒ３を有する大腸菌Ｗ３１１０株９Ｅ４；完全な遺伝子型ｔｏｎＡ ｐｔｒ３ ｐｈｏＡ Ｅ１５（ａｒｇＦ－ｌａｃ）１６９ ｄｅｇＰ ｏｍｐ Ｔkan^rを有する大腸菌Ｗ３１１０株２７Ｃ７（ＡＴＣＣ ５５，２４４）；完全な遺伝子型ｔｏｎＡ ｐｔｒ３ ｐｈｏＡ Ｅ１５（ａｒｇＦ－ｌａｃ）１６９ ｄｅｇＰ ｏｍｐＴ ｒｂｓ７ｉｌｖＧkan^rを有する大腸菌Ｗ３１１０株３７Ｄ６；非カナマイシン耐性ｄｅｇＰ欠失変異を持つ３７Ｄ６株である大腸菌Ｗ３１１０株４０Ｂ４；及び１９９０年８月７日発行の米国特許第４，９４６，７８３号に開示された変異周辺質プロテアーゼを有する大腸菌株を含む。あるいは、クローニングのインビトロ法、例えばＰＣＲ又は他の核酸ポリメラーゼ反応が好ましい。

【００６１】

原核生物に加えて、糸状菌又は酵母菌のような真核微生物は、ＰＲＯポリペプチドコード化ベクターのための適切なクローニング又は発現宿主である。サッカロミセス・セレヴィシアは、通常用いられる下等真核生物宿主微生物である。他に、シゾサッカロミセスプロンブ（Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ Ｐｏｍｂｅ）（Ｂｅａｃｈ及びＮｕｒｓｅ，Ｎａｔｕｒｅ，２９０：１４０［１９８１］；１９８５年５月２日発行のＥＰ１３９，３８３）；クルベロミセスホスツ（Ｋｌｕｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｈｏｓｔｓ）（米国特許第４，９４３，５２９号；Ｆｌｅｅｒ等，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：９６８－９７５（１９９１））、例えばケーラクチス（Ｋ．ｌａｃｔｉｓ）（Ｍ

W９８－８C，ＣＢＳ６８３，ＣＢＳ４５７４；Ｌｏｕｖｅｎｃｏｕｒｔ等，Ｊ．Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ．７３７［１９８３］）、ケーフラギリス（K．ｆｒａｇｉｌｉｓ）（ＡＴＣＣ１２，４２４）、ケーブルガリクス（K．ｂｕｌｇａｒｉｃｕｓ）（ＡＴＣＣ１６，０４５）、ケーウィケラミイ（K．ｗｉｃｋｅｒａｍｉｉ）（ＡＴＣＣ２４，１７８）、ケーワルチイ（K．ｗａｌｔｉｉ）（ＡＴＣＣ５６，５００）、ケードロソフィラルム（K．ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａｒｕｍ）（ＡＴＣＣ３６，９０６；Ｖａｎ ｄｅｎ Ｂｅｒｇ等，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，８：１３５（１９９０））、ケーテモトレランス（K．ｔｈｅｍｏｔｏｌｅｒａｎｓ）及びケーマルキシアナス（K．ｍａｒｘｉａｎｕｓ）；ヤロウィア（ｙａｒｒｏｗｉａ）（ＥＰ４０２，２２６）；ピッチャパストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）（ＥＰ１８３，０７０；Ｓｒｅｅｋｒｉｓｈｎａ等，Ｊ．Ｂａｓｉｃ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ，２８：２６５－２７８［１９８８］）；カンジダ；トリコデルマレーシア（ｒｅｅｓｉａ）（ＥＰ２４４，２３４）；アカパンカビ（Ｃａｓｅ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７６：５２５９－５２６３［１９７９］）；シュワニオマイセス（ｓｃｈｗａｎｎｉｏｍｙｃｅｓ）、例えばシュワニオマイセスオクシデンタリス（ｏｃｃｉｄｅｎｔａｌｉｓ）（１９９０年１０月３１日発行のＥＰ３９４，５３８）；及び糸状真菌、例えば、ニューロスポラ、ペニシリウム、トリポクラジウム（Ｔｏｌｙｐｏｃｌａｄｉｕｍ）（１９９１年１月１０日発行のＷＯ９１／００３５７）；及びコウジ菌、例えば偽巣性コウジ菌（Ｂａｌｌａｎｃｅ等，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１１２：２８４－２８９［１９８３］；Ｔｉｌｂｕｒｎ等，Ｇｅｎｅ，２６：２０５－２２１［１９８３］；Ｙｅｌｔｏｎ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：１４７０－１４７４［１９８４］）及びクロカビ（Ｋｅｌｌｙ及びＨｙｎｅｓ，ＥＭＢＯ Ｊ．，４：４７５－４７９［１９８５］）が含まれる。ここで好ましいメチロトロピック（ｍｅｔｈｙｌｏｔｒｏｐｉｃ）酵母は、これらに限られないが、ハンセヌラ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ）、カンジダ、クロエケラ（Ｋｌｏｅｃｋｅｒａ）、ピチア（Ｐｉｃｈｉａ）、サッカロミセス、トルロプシス（Ｔｏｒｕｌｏｐｓｉｓ）、及びロドトルラ（Ｒｈｏｄｏｔｏｒｕｌａ）からなる属から選択されるメタノールで成長可能な酵母を含む。この酵母の分類の例示である特定の種のリストは、Ｃ．Ａｎｔｈｏｎｙ，Ｔｈｅ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｍｅｔｈｙｌｏｔｒｏｐｈｓ，２６９（１９８２）に記載されている。

グリコシル化ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸の発現に適切な宿主細胞は、多細胞生物から誘導される。無脊椎動物細胞の例としては、ショウジョウバエＳ２及びスポドスペラＳｆ９等の昆虫細胞並びに植物細胞が含まれる。有用な哺乳動物宿主株化細胞の例は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）及びＣＯＳ細胞を含む。より詳細な例は、ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７，ＡＴＣＣ ＣＲＬ １６５１）；ヒト胚腎臓株（２９３又は懸濁培養での増殖のためにサブクローン化された２９３細胞、Ｇｒａｈａｍ等，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．，３６：５９（１９７７））；チャイニーズハムスター卵巣細胞／－ＤＨＦＲ（ＣＨＯ，Ｕｒｌａｕｂ及びＣｈａｓｉｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６（１９８０））；マウスのセルトリ細胞（ＴＭ４，Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．，２３：２４３－２５１（１９８０））；ヒト肺細胞（Ｗ１３８，ＡＴＣＣ ＣＣＬ ７５）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ Ｇ２，ＨＢ ８０６５）；及びマウス乳房腫瘍細胞（ＭＭＴ０６０５６２，ＡＴＣＣ ＣＣＬ５１）を含む。適切な宿主細胞の選択は、この分野の技術常識内にある。

【００６２】

５．２．３．３．複製可能なベクターの選択及び使用

ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸（例えば、ｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡ）は、クローニング（ＤＮＡの増幅）又は発現のために複製可能なベクター内に挿入される。様々なベクターが公的に入手可能である。ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス粒子、又はファージの形態とすることができる。適切な核酸配列が、種々の手法によって

ベクターに挿入される。一般に、ＤＮＡはこの分野で周知の技術を用いて適当な制限エンドヌクレアーゼ部位に挿入される。ベクター成分としては、一般に、これらに制限されるものではないが、配列が分泌されるならば、一又は複数のシグナル配列、複製開始点、一又は複数のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター、及び転写終結配列を含む。これらの成分の一又は複数を含む適当なベクターの作成には、当業者に知られた標準的なライゲーション技術を用いる。

ＰＲＯポリペプチドは直接的に組換え手法によって生産されるだけではなく、シグナル配列あるいは成熟タンパク質あるいはポリペプチドのＮ－末端に特異的切断部位を有する他のポリペプチドである異種性ポリペプチドとの融合ペプチドとしても生産される。一般に、シグナル配列はベクターの成分であるか、ベクターに挿入されるＰＲＯをコードするＤＮＡの一部である。シグナル配列は、例えばアルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、ｌｐｐあるいは熱安定性エンテロトキシンＩＩリーダーの群から選択される原核生物シグナル配列であってよい。酵母の分泌に関しては、シグナル配列は、酵母インベルターゼリーダー、アルファ因子リーダー（酵母菌属（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ）及びクルイベロマイシス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ）α因子リーダーを含み、後者は米国特許第５，０１０，１８２号に記載されている）、又は酸ホスフォターゼリーダー、白体（Ｃ．ａｌｂｉｃａｎｓ）グルコアミラーゼリーダー（１９９０年４月４日発行のＥＰ３６２１７９）、又は１９９０年１１月１５日に公開されたＷＯ９０／１３６４６に記載されているシグナルであり得る。哺乳動物細胞の発現においては、哺乳動物シグナル配列は、同一あるいは関連ある種の分泌ポリペプチド由来のシグナル配列並びにウイルス分泌リーダーのようなタンパク質の直接分泌に使用してもよい。

【００６３】

発現及びクローニングベクターは共に一又は複数の選択された宿主細胞においてベクターの複製を可能にする核酸配列を含む。そのような配列は多くの細菌、酵母及びウイルスに対してよく知られている。プラスミドｐＢＲ３２２に由来する複製開始点は大部分のグラム陰性細菌に好適であり、２μプラスミド開始点は酵母に適しており、様々なウイルス開始点（ＳＶ４０、ポリオーマ、アデノウイルス、ＶＳＶ又はＢＰＶ）は哺乳動物細胞におけるクローニングベクターに有用である。

発現及びクローニングベクターは、典型的には、選択可能マーカーとも称される選択遺伝子を含む。典型的な選択遺伝子は、（ａ）アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキセートあるいはテトラサイクリンのような抗生物質あるいは他の毒素に耐性を与え、（ｂ）栄養要求性欠陥を補い、又は（ｃ）例えばバシリに対する遺伝子コードＤ－アラニンラセマーゼのような、複合培地から得られない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。

哺乳動物細胞に適切な選択可能マーカーの例は、ＤＨＦＲあるいはチミジンキナーゼのように、ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸を取り込むことのできる細胞成分を同定することのできるものである。野生型ＤＨＦＲを用いた場合の好適な宿主細胞は、Ｕｒｌａｕｂ等により，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６（１９８０）に記載されているようにして調製され増殖されたＤＨＦＲ活性に欠陥のあるＣＨＯ株化細胞である。酵母菌中での使用に好適な選択遺伝子は酵母プラスミドＹＲｐ７に存在するｔｒｐ１遺伝子である。Ｓｔｉｎｃｈｃｏｍｂ等，Ｎａｔｕｒｅ，２８２：３９（１９７９）；Ｋｉｎｇｓｍａｎ等，Ｇｅｎｅ，７：１４１（１９７９）；Ｔｓｃｈｅｍｐｅｒ等，Ｇｅｎｅ，１０：１５７（１９８０）。ｔｒｐ１遺伝子は、例えば、ＡＴＣＣ番号４４０７６あるいはＰＥＰ４－１のようなトリプトファン内で成長する能力を欠く酵母菌の突然変異株に対する選択マーカーを提供する。Ｊｏｎｅｓ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，８５：１２（１９７７）。

発現及びクローニングベクターは、通常、ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸配列に作用可能に結合し、ｍＲＮＡ合成を制御するプロモーターを含む。種々の可能な宿主細胞により認識される好適なプロモーターが知られている。原核生物宿主での使用に好適なプロモーターはβ－ラクタマーゼ及びラクトースプロモーター系［Ｃｈａｎｇ等，Ｎａｔｕ

ｒｅ，２７５：６１５（１９７８）；Ｇｏｅｄｄｅｌ等，Ｎａｔｕｒｅ，２８１：５４４（１９７９）］、アルカリホスファターゼ、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター系［Ｇｏｅｄｄｅｌ，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，８：４０５７（１９８０）；ＥＰ ３６，７７６］、及びハイブリッドプロモーター、例えばｔａｃプロモーター［ｄｅＢｏｅｒ 等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８０：２１－２５（１９８３）］を含む。細菌系で使用するプロモータもまたＰＲＯをコードするＤＮＡと作用可能に結合したシャイン・ダルガーノ（Ｓ．Ｄ．）配列を有する。

酵母宿主と共に用いて好適なプロモーター配列の例としては、３－ホスホグリセラートキナーゼ（Ｈｉｔｚｅｍａｎ 等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５５：２０７３（１９８０））又は他の糖分解酵素（Ｈｅｓｓ 等，Ｊ．Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇ．，７：１４９（１９６８）；Ｈｏｌｌａｎｄ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１７：４９００（１９８７））、例えばエノラーゼ、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グルコース－６－リン酸イソメラーゼ、３－ホスホグリセレートムターゼ、ピルビン酸キナーゼ、トリオセリン酸イソメラーゼ、ホスホグルコースイソメラーゼ、及びグルコキナーゼが含まれる。

他の酵母プロモーターとしては、成長条件によって転写が制御される付加的効果を有する誘発的プロモーターであり、アルコールデヒドロゲナーゼ２、イソチトクロムＣ、酸ホスファターゼ、窒素代謝と関連する分解性酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼ、及びマルトース及びガラクトースの利用を支配する酵素のプロモーター領域がある。酵母菌での発現に好適に用いられるベクターとプロモータはＥＰ ７３，６５７に更に記載されている。

【００６４】

哺乳動物の宿主細胞におけるベクターからＰＲＯ核酸の転写は、例えば、ポリオーマウィルス、伝染性上皮腫ウィルス（１９８９年７月５日公開のＵＫ ２，２１１，５０４）、アデノウィルス（例えばアデノウィルス２）、ウシ乳頭腫ウィルス、トリ肉腫ウィルス、サイトメガロウィルス、レトロウィルス、Ｂ型肝炎ウィルス及びサルウィルス４０（ＳＶ４０）のようなウィルスのゲノムから得られるプロモーター、異種性哺乳動物プロモーター、例えばアクチンプロモーター又は免疫グロブリンプロモーター、及び熱衝撃プロモーターから得られるプロモーターによって、このようなプロモーターが宿主細胞系に適合し得る限り制御される。

より高等の真核生物による所望のＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡの転写は、ベクター中にエンハンサー配列を挿入することによって増強され得る。エンハンサーは、通常は約１０から３００塩基対で、プロモーターに作用してその転写を増強するＤＮＡのシス作動要素である。哺乳動物遺伝子由来の多くのエンハンサー配列が現在知られている（グロビン、エラスターゼ、アルブミン、α－フェトプロテイン及びインスリン）。しかしながら、典型的には、真核細胞ウィルス由来のエンハンサーが用いられるであろう。例としては、複製起点の後期側のＳＶ４０エンハンサー（１００－２７０塩基対）、サイトメガロウィルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後期側のポリオーマエンハンサー及びアデノウィルスエンハンサーが含まれる。エンハンサーは、ＰＲＯポリペプチドをコードする配列の５’又は３’位でベクター中にスプライシングされ得るが、好ましくはプロモーターから５’位に位置している。

また真核生物宿主細胞（酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒト、又は他の多細胞生物由来の有核細胞）に用いられる発現ベクターは、転写の終結及びｍＲＮＡの安定化に必要な配列も含む。このような配列は、真核生物又はウィルスのＤＮＡ又はｃＤＮＡの通常は５’、時には３’の非翻訳領域から取得できる。これらの領域は、ＰＲＯをコードするｍＲＮＡの非翻訳部分にポリアデニル化フラグメントとして転写されるヌクレオチドセグメントを含む。

組換え脊椎動物細胞培養でのＰＲＯポリペプチドの合成に適応化するのに適切な他の方法、ベクター及び宿主細胞は、Ｇｅｔｈｉｎｇ等，Ｎａｔｕｒｅ，２９３：６２０－６２

５（１９８１）；Ｍａｎｔｅｉ等，Ｎａｔｕｒｅ，２８１：４０－４６（１９７９）；ＥＰ １１７，０６０；及びＥＰ １１７，０５８に記載されている。

【００６５】

５．２．３．４．遺伝子増幅／発現の検出

遺伝子の増幅及び／又は発現は、ここで提供された配列に基づき、適切に標識されたプローブを用い、例えば、従来よりのサザンブロット法、ｍＲＮＡの転写を定量化するノーザンブロット法（Ｔｈｏｍａｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：５２０１－５２０５（１９８０））、ドットブロット法（ＤＮＡ分析）、又はインサイツハイブリッド形成法によって、直接的に試料中で測定することができる。あるいは、ＤＮＡ二本鎖、ＲＮＡ二本鎖及びＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド二本鎖又はＤＮＡ－タンパク二本鎖を含む、特異的二本鎖を認識することができる抗体を用いることもできる。次いで、抗体を標識し、アッセイを実施することができ、ここで二本鎖は表面に結合しており、その結果二本鎖の表面での形成の時点でその二本鎖に結合した抗体の存在を検出することができる。

あるいは、遺伝子の発現は、遺伝子産物の発現を直接的に定量する免疫学的な方法、例えば細胞又は組織切片の免疫組織化学的染色及び細胞培養又は体液のアッセイによって測定することもできる。試料液の免疫組織化学的染色及び／又はアッセイに有用な抗体は、モノクローナルでもポリクローナルでもよく、任意の哺乳動物で調製することができる。簡便には、抗体は、天然配列ＰＲＯポリペプチドに対して、又はここで提供されるＤＮＡ配列をベースとした合成ペプチドに対して、又はＰＲＯポリペプチドをコードするＤＮＡに融合し特異的抗体エピトープをコードする外因性配列に対して調製され得る。

５．２．３．５．ＰＲＯポリペプチドの精製

ＰＲＯポリペプチドの形態は、培地又は宿主細胞の溶菌液から回収することができる。膜結合性であるならば、適切な洗浄液（例えばトリトン－Ｘ^{TM}１００）又は酵素的切断を用いて膜から引き離すことができる。ＰＲＯポリペプチドの発現に用いられる細胞は、凍結融解サイクル、超音波処理、機械的破壊、又は細胞溶解剤などの種々の化学的又は物理的手段によって破壊することができる。ＰＲＯポリペプチドを、組換え細胞タンパク又はポリペプチドから精製することが望ましい。適切な精製手順の例である次の手順により精製される：すなわち、イオン交換カラムでの分画；エタノール沈殿；逆相ＨＰＬＣ；シリカ又はカチオン交換樹脂、例えばＤＥＡＥによるクロマトグラフィー；クロマトフォーカシング；ＳＤＳ－ＰＡＧＥ；硫酸アンモニウム沈殿；例えばセファデックスＧ－７５を用いるゲル濾過；ＩｇＧのような汚染物を除くプロテインＡセファロースカラム；及びＰＲＯポリペプチドのエピトープタグ形態を結合させる金属キレート化カラムである。この分野で知られ、例えば、Ｄｅｕｔｓｃｈｅｒ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１８２（１９９０）；Ｓｃｏｐｅｓ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８２）に記載された多くのタンパク質精製方法を用いることができる。選ばれる精製過程は、例えば、用いられる生産方法及び特に生産される特定のＰＲＯの性質に依存する。

【００６６】

５．２．４．ＰＲＯポリペプチドの用途

５．２．４．１．心臓血管、内皮及び血管形成活性のアッセイ

種々のアッセイがここで記載されたポリペプチドの心臓血管、内皮及び血管形成活性をテストするために使用可能である。これらのアッセイは、以下の実施例中にて提供されるものも含む。

米国特許第５，７７３，４１４号に開示されているエンドセリンアンタゴニスト活性をテストするアッセイには、レセプターアッセイにおけるポリペプチドのヨード化エンドセリン－Ｉ結合を阻害する能力をテストするラット心室結合アッセイ、ウサギ腎動脈平滑筋細胞を使用し、放射能標識されたエンドセリン－Ｉの無傷細胞結合性をテストするエンドセリンレセプタ結合アッセイ、機能活性が第２のメッセッンジャーの細胞内レベルを測定す

ることにより、Ｒａｔ－Ｉ細胞内で測定されるイノシトールホスファート蓄積アッセイ、雄のニュージーランドウサギの内皮を使用するインビトロ（単離された血管）の研究、及びＳＤラットを使用するインビボの研究において、添加化合物の、培養血管平滑筋内に放出されるエンドセリン刺激アラキドン酸を低減させる能力を測定するアラキドン酸放出アッセイが含まれる。

組織生成活性のアッセイには、限定するものではないが、ＷＯ９５／１６０３５（骨、軟骨、腱）、；ＷＯ９５／０５８４６（神経、ニューロン）、及びＷＯ９１／０７４９１（皮膚、内皮）に記載されているものが含まれる。

傷治癒活性のアッセイには、例えば、Ｅａｇｌｓｔｅｉｎ及びＭｅｒｔｚ，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，７１：３８２－３８４（１９７８）の論文で改変されている、Ｗｉｎｔｅｒ，Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｗｏｕｎｄ Ｈｅａｌｉｎｇ，Ｍａｉｂａｃｈ，ＨＩ及びＲｏｖｅｅ，ＤＴ，編（Ｙｅａｒ Ｂｏｏｋ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ．Ｉｎｃ．，Ｃｈｉｃａｇｏ），ｐｐ７１－１１２に記載されているものが含まれる。

エンドセリンB_1（ETB_1）レセプターポリペプチドに結合し、シグナル変換活性を調節するＰＲＯポリペプチドに関連したテスト用分子のスクリーニングアッセイは、米国特許第５，７７３，２２３号に記載されたようにして、エンドセリンB_1レセプターポリペプチドをコードするＤＮＡで形質転換した宿主細胞を提供し、テスト用候補薬に細胞を曝露し、エンドセリンB_1レセプターシグナル変換活性を測定する。

心肥大アッセイにはいくつかある。インビトロアッセイには、成体ラット心臓ミオサイトの拡散の誘導が含まれる。このアッセイにおいて、心室ミオサイトは、Ｐｉｐｅｒら，「Ａｄｕｌｔ ｖｅｎｔｒｉｃｕｌａｒ ｒａｔ ｈｅａｒｔ ｍｕｓｃｌｅ ｃｅｌｌｓ」，Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｈｅａｒｔ ａｎｄ Ｖｅｓｓｅｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．Ｈ．Ｍ．Ｐｉｐｅｒ．ｅｄ（Ｂｅｒｌｉｎ：Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，１９９０），ｐｐ．３６－６０により詳細に記載されている手順を改変したものに本質的に従って、単一の（雄のＳＤ）ラットから単離される。この手順により、成長心室ミオサイトの単離、及び桿体フェノタイプ細胞の長期間にわたる培養が可能になる。フェニレフリンとプロスタグランジン$F_2\alpha$（$PGF_2\alpha$）は、これら成長細胞の転移反応を誘発することが示されている。種々の心肥大の潜在的インヒビターによる、$PGF_2\alpha$又は$PGF_2\alpha$類似体（例えばフルプロステノール）及びフェニレフリンにより誘発されるミオサイト転移阻害が次にテストされる。

【００６７】

インビボアッセイの一例は、インビボにおけるフルプロステノールにより誘発される心肥大の阻害をテストすることである。この薬理学的モデルは、フルプロステノール（$PGF_2\alpha$のアゴニスト類似体）の皮下注射によりラット（例えば、雄のＷｉｓｔａｒ又はＳＤ）に誘発された心肥大を阻害するＰＲＯポリペプチドの能力をテストするものである。心筋梗塞に誘発される病的な心肥大のあるラットにおいて、心筋内の$PGF_2\alpha$が検出可能なレベルまで慢性的に上昇していることが知られている。Ｌａｉら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．（Ｈｅａｒｔ Ｃｉｒｃ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．），２７１：Ｈ２１９７－Ｈ２２０８（１９９６）。従って、インビボでの心筋成長におけるフルプロステノールの影響を阻害可能な因子は、心肥大の治療に有用である可能性がある。心肥大におけるＰＲＯポリペプチドの効力は、ＰＲＯポリペプチドを受容しないフルプロステノール処理されたラットに対する、心臓、心室及び左心室（体重により正規化）の重量を測定することにより決定される。

インビボアッセイの他の例は、圧力負荷心肥大アッセイである。インビボテストにおいて、テスト用動物の腹部大動脈の収縮による圧力負荷心肥大を誘発することは共通している。典型的なプロトコルにおいて、ラット（例えば雄のＷｉｓｔａｒ又はＳＤ）は麻酔処理され、各ラットの腹部大動脈を横隔膜の真下まで狭窄する。Ｂｅｚｎａｋ Ｍ．，Ｃａｎ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，３３：９８５－９４（１９５５）。大動脈を外科的切開により曝露し、短い太針を管の隣におく。大動脈を針周囲に絹糸で結紮

して収縮させ、すぐに除去し、針の直径まで大動脈の管腔を低減させる。このアプローチは、例えばＲｏｓｓｉら，Ａｍ．Ｈｅａｒｔ Ｊ．，１２４：７００－７０９（１９９２）及びＯ’Ｒｏｕｒｋｅ及びＲｅｉｂｅｌ，Ｐ．Ｓ．Ｅ．Ｍ．Ｂ．，２００：９５－１００（１９９２）に記載されている。

また他のインビボアッセイにおいて、心肥大、続いて実験的に誘発された心筋梗塞（ＭＩ）における効果を測定する。ラットにおいて、急性ＭＩを左冠動脈結紮にて誘発し、さらにこれを心電図試験で確認する。また動物の擬似操作グループを対照動物として用意する。初期のデータには、心肥大はＭＩを有するグループに存在することが示され、体重に対し心臓重量は１８％増加していることが明らかとなった。上掲のＬａｉ等。心肥大の候補ブロッカー、例えばＰＲＯポリペプチドでこれらの動物を治療し、テストした候補薬の治療可能性についての貴重な情報を提供する。ＳＤラットを使用する、心肥大の誘発におけるさらなるアッセイテストは米国特許第５，７７３，４１５号に開示されている。

【００６８】

癌において、腫瘍の病原及び進行におけるここで同定された遺伝子の役割をさらに理解し、天然ＰＲＯポリペプチドの抗体及び他のアンタゴニスト、例えば小分子アンタゴニストを含む治療用候補薬の効力をテストするために、種々のよく知られた動物モデルを使用することができる。このようなモデルのインビボの性質は、ヒト患者に前兆となる反応を特に起こさせるものである。腫瘍及び癌（乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌等）の動物モデルには、非組換え及び組換え（トランスジェニク）動物が含まれる。非組換え動物モデルには、例えば齧歯動物、例えばネズミモデルが含まれる。このようなモデルは標準的な技術、例えば皮下注射、尾静脈注射、脾臓移植、腹膜移植、腎嚢下移植、又はオルソピン（ｏｒｔｈｏｐｉｎ）移植、例えば結腸組織に移植された結腸癌細胞を使用し、同系のマウスに腫瘍細胞を移入することにより作成することができる。例えば、１９９７年９月１８日に公開されたＰＣＴ公開番号ＷＯ９７／３３５５１を参照されたい。おそらくは癌遺伝子の研究に最も頻繁に使用される動物種は、免疫欠損マウス、特にヌードマウスである。胸腺刺激／形成不全を有するヌードマウスがヒト腫瘍異種移植片用の宿主として成功裡に作用するという知見はこの目的への広範な使用に導いた。常染色体劣性ｎｕ遺伝子は、例えばＡＳＷ、Ａ／Ｈｅ、ＡＫＲ、ＢＡＬＢ／ｃ、Ｂ１０．ＬＰ、Ｃ１７、Ｃ３Ｈ、Ｃ５７ＢＬ、Ｃ５７、ＣＢＡ、ＤＢＡ、ＤＤＤ、Ｉ／ｓｔ、ＮＣ、ＮＦＲ、ＮＦＳ、ＮＦＳ／Ｎ、ＮＺＢ、ＮＺＣ、ＮＺＷ、Ｐ、ＲＩＩＩ及びＳＪＬを含む、非常に多数の明確に同族のヌードマウスに導入される。さらに、ヌードマウス以外に免疫学的欠損を受け継いだ広範囲の他の動物を育て、腫瘍異種移植片のレシピエントとして使用する。さらなる詳細は、Ｔｈｅ Ｎｕｄｅ Ｍｏｕｓｅ ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｅ．Ｂｏｖｅｎ及びＢ．Ｗｉｎｏｇｒａｄ．ｅｄｓ．（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，１９９１）を参照されたい。

このような動物に導入された細胞は周知の腫瘍／癌細胞、例えば上述にて列挙した任意の腫瘍細胞系、例えばＢ１０４－１細胞系（ｎｅｕ原腫瘍遺伝子で形質移入された安定ＮＩＨ－３Ｔ３細胞系）；Ｃａｃｏ－２（ＡＴＣＣ ＨＴＢ－３７）；又は中程度に分化したグレードＩＩヒト結腸腺癌細胞系、ＨＴ－２９（ＡＴＣＣ ＨＴＢ－３８）、又は腫瘍及び癌からのものを誘導可能である。腫瘍又は癌細胞のサンプルは凍結及び液体窒素での保管等を含む標準的な状態で使用され、外科手術により患者から得ることができる。Ｋａｒｍａｌｉら，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ．４８：６８９－６９６（１９８３）。

【００６９】

腫瘍細胞は種々の手順によりヌードマウス等の動物に導入することができる。腫瘍の移植には、マウスの皮下（ｓ．ｃ．）空間が非常に適している。腫瘍は、固体ブロックとして、例えばトロカールの使用による針バイオプシー、又は細胞懸濁液を移植することもできる。固体ブロック又はトロカール移植用に適した大きさの腫瘍組織フラグメントが皮下空間に導入される。細胞懸濁液は一次腫瘍又は安定腫瘍細胞系から新鮮に調製され、皮下注射される。また、腫瘍細胞は皮下移植として注射することもできる。この位置において、移植片は真皮結合組織の下部と皮下組織との間に付与される。

乳癌の動物モデルは、Ｄｒｅｂｉｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８３：９１２９－９１３３（１９８６）に記載されたようにして、例えばラット神経芽細胞（当初単離されたｎｅｕ癌遺伝子からのもの）、又はｎｅｕ－形質転換ＮＩＨ－３Ｔ３細胞を、ヌードマウスに移植することにより作成することができる。

同様に、結腸癌の動物モデルは、動物、例えばヌードマウスに結腸癌細胞を通過させ、これらの動物に腫瘍を出現せしめることにより作成することができる。ヌードマウスにおけるヒト結腸癌の同所移植モデルは、例えばＷａｎｇら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，５４：４７２６－４７２８（１９９４）及びＴｏｏら，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，５５：６８１－６８４（１９９５）により記載されている。このモデルはＡｎｔｉＣａｎｃｅｒ，Ｉｎｃ．，（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から販売されている、いわゆる「ＭＥＴＡＭＯＵＳＥ^{TM}」に基づく。

動物内で生じた腫瘍は除去され、インビトロで培養することができる。ついで、インビトロ培養からの細胞を動物に継代させる。このような腫瘍はさらなるテスト又は薬剤スクリーニングの目的で役立ちうる。あるいは、継代により得られた腫瘍は単離可能で、継代前細胞及び一又は複数の継代段階の後に単離された細胞のＲＮＡは、関心のある遺伝子の差次的発現用に分析される。このような継代技術は、任意の周知の腫瘍又は癌細胞系で行うことができる。

例えば、Ｍｅｔｈ Ａ、ＣＭＳ４、ＣＭＳ５、ＣＭＳ２１及びＷＥＨＩ－１６４はＢＡＬＢ／ｃ雌マウス（ＤｅＬｅｏら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１４６：７２０（１９７７））の繊維肉腫を化学的に誘発し、種々の薬剤の抗腫瘍活性を研究する高度に制御されたモデル系を提供する。Ｐａｌｌａｄｉｎｏら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３８：４０２３－４０３２（１９８７）。簡単に言えば、腫瘍細胞は細胞培養におけるインビトロで増殖される。動物に注射をする前に細胞系を洗浄し、$10x10^{6}$から$10x10^{7}$細胞／ｍｌの細胞密度でバッファーに懸濁させる。ついで、動物に１０から１００μｌの細胞懸濁液を皮下注射すると、１から３週間で腫瘍が出現する。

さらに、最も詳細に研究されている試験用腫瘍の一つであるマウスのルイス肺（３ＬＬ）癌腫を研究用腫瘍モデルとして使用することができる。この腫瘍モデルの効力は、肺の小細胞癌腫（ＳＣＣＬ）と診断されたヒト患者における好ましい効果と相関している。この腫瘍は、病気になったマウス、又は培養されている細胞からの腫瘍フラグメントを注射することで、正常なマウスに導入することができる。Ｚｕｐｉら，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，４１：ｓｕｐｐｌ．４．３０（１９８０）。腫瘍が単一細胞の注射から出発して、感染した細胞がかなりの高割合で生存しているという証拠が示された。この腫瘍モデルについてのさらなる情報は、Ｚａｃｈａｒｓｋｉ，Ｈａｅｍｏｓｔａｓｉｓ，１６：３００－３２０（１９８６）を参照されたい。

【００７０】

移植腫瘍を有する動物モデルにおける試験化合物の効力を評価する方法の一つは、治療前又は後の腫瘍の大きさを測定することである。伝統的に、移植腫瘍の大きさは２又は３次元のスライドカリパスで測定される。２次元に限定する測定は腫瘍の大きさを正確に反映せず；よって通常は数学的公式を使用し、対応する量に転換する。しかし、腫瘍サイズの測定は非常に不正確である。候補薬の治療効果は治療誘発性の成長が遅れ、特定の成長が遅れた場合に、より良好であると記載することができる。腫瘍成長の記載における他の重要な変数は腫瘍量が２倍になる時間である。また、腫瘍成長の算出及び記載のためのコンピュータプログラム、例えばＲｙｇａａｒｄ及びＳｐａｎｇ－Ｔｈｏｍｓｅｎ，Ｐｒｏｃ．６ｔｈ Ｉｎｔ．Ｗｏｒｋｓｈｏｐ ｏｎ Ｉｍｍｕｎｅ－Ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ Ａｎｉｍａｌｓ．Ｗｕ及びＳｈｅｎｇ．ｅｄｓ．（Ｂａｓｅｌ．１９８９），ｐ．３０１により報告されているプログラムを入手することができる。しかし、治療後の壊死及び炎症反応は、実際には少なくとも当初には腫瘍サイズの増加の結果となり得ることに留意されるべきである。よって、これらの変化は形態計測とフローサイトメトリー分析を組み合わせて、注意深く監視する必要がある。

さらに、組換え（トランスジェニック）動物モデルは、ここで同定されたＰＲＯ遺伝子の

コード化部位を、関心のある動物のゲノムに導入し、トランスジェニック動物を作成するための標準的な技術を使用して加工することができる。トランスジェニック操作の標的として提供可能な動物には、限定するものではないが、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ヒツジ、ヤギ、ブタ、及び非ヒト霊長類、例えばヒヒ、チンパンジー及びサルが含まれる。このような動物に導入遺伝子を導入するための、当該技術における周知の技術には、前核のミクロ注射（米国特許第４，８７３，１９１号）；胚へのレトロウイルス媒介性遺伝子移動（例えば、Ｖａｎ ｄｅｒ Ｐｕｔｔｅｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：６１４８－６１５（１９８５））；胚幹細胞における遺伝子を標的化（Ｔｈｏｍｐｓｏｎら，Ｃｅｌｌ，５６：３１３－３２１（１９８９））；胚のエレクトロポレーション（Ｌｏ，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，３：１８０３－１８１４（１９８３））；及び精子媒介性遺伝子移動が含まれる。Ｌａｖｉｔｒａｎｏら，Ｃｅｌｌ，５７：７１７－７３（１９８９）。レビューには、例えば米国特許第４，７３６，８６６号を参照されたい。

本発明の目的において、トランスジェニック動物にはそれらの細胞の一部のみに導入遺伝子を担持するもの（「モザイク動物」）が含まれる。導入遺伝子は、単一の導入遺伝子として、又は鎖状体で組み込むことができ、例えば、ヘッド対ヘッド又はヘッド対テイルのタンデムで組み込むことができる。また特定の細胞系への導入遺伝子の選択的導入は、例えばＬａｓｋｏら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：６２３２－６３６（１９９２）の技術に続いて可能である。トランスジェニック動物における導入遺伝子の発現は通常の技術により監視可能である。例えば、サザンブロット分析又はＰＣＲ増幅を導入遺伝子の統合を証明するために使用することができる。ついで、ｍＲＮＡの発現レベルはインシトゥーハイブリッド形成、ノーザンブロット分析、ＰＣＲ又は免疫細胞化学等の技術を使用して分析することができる。動物は腫瘍又は癌進行の徴候のためにさらに試験される。

【００７１】

あるいは、動物の胚性細胞に導入されたＰＲＯポリペプチドをコードする変更ゲノムＤＮＡと、ＰＲＯポリペプチドをコードする内在性遺伝子との間の相同的組換えによって、ここで同定されるＰＲＯポリペプチドをコードする欠陥又は変更遺伝子を有する「ノックアウト」動物を構築することができる。例えば、特定のＰＲＯポリペプチドをコードするｃＤＮＡは、確立された技術に従い、該ポリペプチドをコードするゲノムＤＮＡのクローニングに使用できる。特定のＰＲＯポリペプチドをコードするゲノムＤＮＡの一部を欠失したり、組み込みを監視するために使用する選択可能なマーカーをコードする遺伝子等の他の遺伝子で置換することができる。典型的には、ベクターは無変化のフランキングＤＮＡ（５’と３’末端の両方）を数キロベース含む。例えば、相同的組換えベクターについてはＴｈｏｍａｓ及びＣａｐｅｃｃｈｉ，Ｃｅｌｌ，５１：５０３（１９８７）を参照のこと。ベクターは胚性幹細胞に（例えばエレクトロポレーションによって）導入し、導入されたＤＮＡが内在性ＤＮＡと相同的に組換えられた細胞が選択される。例えば、Ｌｉ等，Ｃｅｌｌ，６９：９１５（１９９２）参照。選択された細胞は次に動物（例えばマウス又はラット）の胚盤胞内に注入されて集合キメラを形成する。例えば、Ｂｒａｄｌｅｙ，Ｔｅｒａｔｏｃａｒｃｉｎｏｍａｓ ａｎｄ Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｅ．Ｊ．Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ，ｅｄ．（ＩＲＬ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９８７），ｐｐ．１１３－１５２参照。その後、キメラ性胚を適切な偽妊娠の雌性乳母に移植し、期間をおいて「ノックアウト」動物をつくり出す。胚細胞に相同的に組換えられたＤＮＡを有する子孫は標準的な技術により同定され、それらを利用して動物の全細胞が相同的に組換えられたＤＮＡを含む動物を繁殖させることができる。ノックアウト動物は、ＰＲＯポリペプチドが不在であることによるある種の病理的状態及びその病理的状態の進行に対する防御能力によって特徴付けられる。ここで同定されたＰＲＯポリペプチドに特異的に結合する抗体、及び他の候補薬の効果は、自発的動物腫瘍の治療においてさらに試験することができる。この研究のための適切な標的はネコ口部扁平上皮細胞癌腫（ＳＣＣ）である。ネコ口部ＳＣＣは侵入性が高く、こ

の悪性腫瘍はネコにおいて最も一般的な口部悪性腫瘍とされ、口部腫瘍の６０％以上がこの種において繰り返されると計測されている。それは遠くの部位にはめったに転移しないが、転移の発生率が低いのは、この腫瘍を有するネコの生存期間が短いことに反映されている。これらの腫瘍は、主としてネコの口腔の解剖学的構造により、通常外科手術により処理することができない。現在では、この腫瘍に対する効果的な治療はない。この研究に入る前に、各々のネコを完全な臨床実験用のバイオプシーとし、コンピュータＸ線断層撮影（ＣＴ）によりスキャンする。舌下口部扁平上皮細胞腫瘍であると診断されたネコはこの研究から除外する。舌はこのような腫瘍の結果として麻痺し、治療により腫瘍が死亡しても、動物は自分自身で食餌することができない。各々のネコを長期間繰り返し治療する。治療期間中、腫瘍の写真を毎日取り、続いて再チェックする。治療後、各ネコを他のＣＴスキャンにかける。ＣＴスキャンと胸部放射線写真を、その後８週間毎に評価する。データは、対照グループに対し、生存率、反応性及び毒性において異なっていると評価した。ポジティブ反応は、好ましくは生存の質の改善及び／又はライフスパンの増加を伴う腫瘍退行の証拠を必要とする。

さらに、イヌ、ネコ及びヒヒ他の自発的動物腫瘍、例えば線維肉腫、腺癌、リンパ腫、軟骨腫、又は平滑筋肉腫もテストすることができる。もちろん、イヌ及びネコの乳房腺癌は好ましいモデルであり、その外観及び性質はヒトのものと非常に似ている。しかし、このモデルの使用は動物におけるこの種の腫瘍の発生率により制限される。

また、当該技術で周知の他のインビトロ及びインビボ心臓血管、内皮及び血管形成試験もここで適切である。

【００７２】

５．２．４．２．組織分布

さらなる研究、例えば種々のヒト組織におけるｍＲＮＡ発現を測定することにより、ここで心臓血管、内皮及び血管形成アッセイの結果を証明することができる。

上述したように、種々の組織における遺伝子の増幅及び／又は発現は、ここで提供された配列に基づき、適切に標識されたプローブを用い、例えば、従来よりのサザンブロット法、ｍＲＮＡの転写を定量化するノーザンブロット法（Ｔｈｏｍａｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：５２０１－５２０５（１９８０））、ドットブロット法（ＤＮＡ分析）、又はインサイツハイブリッド形成法によって測定することができる。あるいは、ＤＮＡ二本鎖、ＲＮＡ二本鎖及びＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッド二本鎖又はＤＮＡ－タンパク二本鎖を含む、特異的二本鎖を認識することができる抗体を用いることもできる。

あるいは、種々の組織における遺伝子の発現は、遺伝子産物の発現を直接的に定量する免疫学的な方法、例えば組織切片の免疫組織化学的染色及び細胞培養又は体液のアッセイによって測定することもできる。試料液の免疫組織化学的染色及び／又はアッセイに有用な抗体は、モノクローナルでもポリクローナルでもよく、任意の哺乳動物で調製することができる。簡便には、抗体は、天然配列ＰＲＯポリペプチドに対して、又はここで提供されるＤＮＡ配列をベースとした合成ペプチドに対して、又はＰＲＯＤＮＡに融合し特異的抗体エピトープをコードする外来性配列に対して調製され得る。抗体生産のための一般的な技術、及びインサイツ－ハイブリッド形成のための特定のプロトコルは以下に提供する。

【００７３】

５．２．４．３．抗体結合性の研究

心臓血管、内皮及び血管形成アッセイに使用される内皮細胞又は他の細胞におけるＰＲＯポリペプチドの効果を阻害する抗－ＰＲＯ抗体の能力を試験する、心臓血管、内皮及び血管形成研究の結果は、抗体結合性を研究することで証明することができる。抗体の例としては、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、二重特異性及びヘテロ抱合体抗体が含まれ、その調製は以下に記載する。

抗体結合性の研究は任意の周知のアッセイ方法、例えば競合結合アッセイ、直接及び間接サンドイッチアッセイ、及び免疫沈降アッセイ等で行われうる。Ｚｏｌａ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，（

ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．１９８７）ｐｐ．１４７－１５８。
競合結合アッセイは、有限量の抗体との結合における、試験用サンプルに対して競合する標識された標準体の能力による。試験用サンプル中の標的タンパク質の量は、抗体が結合する標準体の量に対して逆比例する。結合する標準体の量の測定を容易にするため、好ましくは抗体は競合の前後に不溶化され、抗体に結合する分析物及び標準体は、便宜上、結合しないで残存する標準体及び分析物から分離する。
サンドイッチアッセイでは、検出される互いに異なる免疫原部分、又はエピトープ、又はタンパク質に結合可能な２つの抗体が使用される。サンドイッチアッセイにおいて、分析されるテスト用サンプルは、固体支持体に固定化された第１の抗体に結合し、その後、第２の抗体が分析物に結合し、よって不溶性の３部位複合体が形成される。例えば、米国特許第４，３７６，１１０号を参照されたい。第２の抗体は検出可能な部分で、それ自身がラベルされてもよく（直接サンドイッチアッセイ）、又は検出可能な部分でラベルされた抗免疫グロブリン抗体を使用して測定してもよい（間接サンドイッチアッセイ）。例えば、一方の種類のサンドイッチアッセイはＥＬＩＳＡアッセイであり、この場合、検出可能な部分は酵素である。
免疫組織化学において、組織サンプルは新鮮なものであるか凍結されていてもよく、パラフィンに包埋されていてもよく、防腐剤、例えばホルマリンで固定されていてもよい。
【００７４】
５．２．４．４．細胞ベースの腫瘍アッセイ
心臓血管、内皮及び血管形成疾患、例えば腫瘍のための細胞ベースのアッセイ及び動物モデルは、ここで心臓血管、内皮及び血管形成アッセイの発見を立証し、さらに、ここで同定された遺伝子と所望しない心臓血管、内皮及び血管形成細胞成長の進行及び病因との関係を理解するために使用可能である。所望しない心臓血管、内皮及び血管形成細胞成長、例えば腫瘍の進行及び病因におけるここで同定された遺伝子産物の役割は、ＰＲＯポリペプチドにより刺激又は阻害されると同定された細胞又は細胞系を使用して試験することができる。このような細胞には、例えば以下の実施例に示すものが含まれる。
異なるアプローチにおいて、特定の心臓血管、内皮及び血管形成疾患に係る周知の細胞種の細胞を、ｃＤＮＡを用いて形質移入し、これらのｃＤＮＡが過度の成長を誘発するか、又は成長を阻害する能力を分析する。心臓血管、内皮及び血管形成疾患が癌である場合、適切な腫瘍細胞には、例えば安定腫瘍細胞系、例えばＢ１０４－１－１細胞系（ｎｅｕ原腫瘍遺伝子で形質移入された安定ＮＩＨ－３Ｔ３細胞系）及びｒａｓ－形質移入ＮＩＨ－３Ｔ３細胞が含まれ、これらは所望する遺伝子を形質移入することができ、腫瘍形成成長を監視することができる。ついで、このような形質移入細胞系を使用し、ポリ－又はモノクローナル抗体又は抗体組成物が、形質移入細胞の成長における細胞増殖抑制又は細胞毒性活性を働かせることによる、又は抗体－依存性細胞性細胞毒性（ＡＤＣＣ）を媒介することによる腫瘍形成細胞成長を阻害する能力をテストする。さらに、ここで同定された遺伝子のコード化配列で形質移入された細胞を、心臓血管、内皮及び血管形成疾患、例えば癌の治療用の候補薬を同定するのに使用することができる。
さらに、トランスジェニック動物の腫瘍から得られた初代培養（上述に記載）を細胞ベースのアッセイに使用することができるが、安定細胞系が好ましい。トランスジェニック動物から一定の細胞系を誘導するための技術は当該技術においてよく知られている。例えばＳｍａｌｌ等，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，５：６４２－６４８（１９８５）を参照されたい。
【００７５】
５．２．４．５．遺伝子治療
以下の記載は、それによって疾患の症状が寛解され得る方法及び組成物に関してのものである。ある種の疾患は、少なくとも一部において、過剰レベルの遺伝子産物、又は異常な又は過剰な活性を示す遺伝子産物の存在によってもたらされる。従って、そのような遺伝子産物のレベル及び／又は活性の低下がそのような疾患の症状の寛解を引き起こす。
あるいは、ある種の他の疾患は、少なくとも一部において、遺伝子発現のレベルの欠如又

は低下、又は遺伝子産物活性レベルの低下によってもたらされる。従って、そのような遺伝子産物の遺伝子発現レベル及び／又は活性のレベルは、そのような疾患の症状の寛解をもたらす。
場合によっては、疾患状態における遺伝子の上方制御は、疾患状況に応答する遺伝子産物に関する防御的役割を反映する。そのような標的遺伝子の発現又は標的遺伝子産物の活性の促進は、それが発揮する防御的効果を補強することになろう。ある種の疾患状態は、そのような防御的遺伝子の異常に低いレベルの活性に起因する。また、このような場合、そのような遺伝子産物の遺伝子発現レベル及び／又は活性の増加は、そのような疾患症状の寛解をもたらすであろう。
ここに記載されるＰＲＯポリペプチド及びポリペプチジルアゴニスト及びアンタゴニストは、それらのペプチドを、しばしば遺伝子治療と呼ばれるインビボでの発現により本発明に従って用いてもよい。
核酸（場合によってはベクター内に含まれたもの）を患者の細胞に入れるために：インビボ及びエキソビボという２つの主要な方法がある。インビボ送達では、核酸は、通常はＰＲＯポリペプチドが必要とされている部位、すなわちＰＲＯポリペプチドの合成部位、もし知られているならばＰＲＯポリペプチドの生物学的活性が必要とされる部位（例えば傷）に、患者に直接注入される。エキソビボ処理では、患者の細胞を取り出し、核酸をこれらの単離された細胞に導入し、修飾された細胞を患者に、直接、又は例えば患者に埋め込まれる多孔性膜にカプセル化して投与する（米国特許第４，８９２，５３８号及び第５，２８３，１８７号参照）。核酸を生細胞に導入するために利用可能な種々の技術がある。これらの技術は、核酸が培養された細胞にインビトロで移入されるか、又は対象とする宿主にインビボで移入されるかによる。哺乳動物細胞にインビトロで核酸を移入するのに適した技術は、リポソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、形質導入、細胞融合、ＤＥＡＥ－デキストラン、リン酸カルシウム沈降法などを含む。形質導入は、複製欠陥、組換えウイルス（好ましくはレトロウイルス）粒子の細胞レセプターとの結合、次いで粒子に含まれる核酸の細胞への導入を含む。遺伝子のエキソビボ送達に通常用いられるベクターはレトロウイルスである。
【００７６】
現在インビボ核酸移入技術で好ましいのは、ウイルス又は非ウイルスベクター（アデノウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスＩウイルス、又はアデノ関連ウイルス（ＡＡＶ））、及び脂質ベースの系（遺伝子の脂質媒介移入に有用な脂質は、例えば、ＤＯＴＭＡ、ＤＯＰＥ、及びＤＣ－Ｃｈｏｌである；例えば、Ｔｏｎｋｉｎｓｏｎ等，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ，１４（１）：５４－６５（１９９６）参照）での形質移入を含む。遺伝子治療で使用するために最も好ましいベクターはウイルス、最も好ましくはアデノウイルス、ＡＡＶ、レンチウイルス、又はレトロウイルスである。レトロウイルスベクター等のウイルスベクターは、少なくとも１つの転写プロモーター／エンハンサー又は位置決定因子、あるいは選択的スプライシング、核ＲＮＡ輸出、又はメッセンジャーの翻訳後修飾などの他の手段により遺伝子発現を制御する他の因子を含む。さらに、レトロウイルスベクター等のウイルスベクターは、ＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子の存在下で転写されたとき、それに作用可能に結合し、翻訳開始配列として機能する核酸分子を含む。このようなベクター作成物はまた、用いるウイルスに適したパッケージングシグナル、末端反復配列（ＬＴＲ）又はその一部、及びポジティブ及びネガティブストランドプライマー結合部位を含む（これらがウイルスベクターに既に存在しない場合）。さらに、これらのベクターは、典型的には、それらが配置される宿主細胞からＰＲＯポリペプチドを分泌させるシグナル配列を含む。好ましくは、この目的のためのシグナル配列は哺乳動物シグナル配列、最も好ましくはＰＲＯポリペプチドのための天然シグナル配列である。場合によっては、ベクター作成物は、ポリアデニル化並びに一又は複数の制限部位を指向するシグナル及び翻訳終結配列も含む。例として、このようなベクターは典型的には５’ＬＴＲ、ｔＲＮＡ結合部位、パッケージングシグナル、第二鎖ＤＮＡ合成の開始点、及び３’ＬＴＲ又はその一部を含む。非ウイルスの他のベクター、例えばカチオン性脂

質、ポリリシン、及びデンドリマーを用いることもできる。
幾つかの状況では、核酸供給源を標的細胞にターゲティングする試薬、例えば細胞表面膜タンパク質に特異的な抗体又は標的細胞、標的細胞上のレセプターのリガンドなどとともに提供するのが望ましい。リポソームが用いられる場合、エンドサイトーシスを伴って細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質が、ターゲティング及び／又は取り込みの促進のために用いられ、例えば、特定の細胞型向性のキャプシドタンパク質又はそのフラグメント、サイクリングにおいて内部移行を受けるタンパク質の抗体、及び細胞内局在化をターゲティングし細胞内半減期を向上させるタンパク質である。レセプター媒介エンドサイトーシスの技術は、例えば、Ｗｕ等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６２：４４２９－４４３２（１９８７）及びＷａｇｎｅｒ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８７：３４１０－３４１４（１９９０）に記載されている。現在知られている遺伝子標識化及び遺伝子治療プロトコールの概説については、Ａｎｄｅｒｓｏｎ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５６：８０８－８１３（１９９２）を参照のこと。また、ＷＯ９３／２５６７３及びそこに引用された参考文献も参照。
好適な遺伝子治療及びレトロウイルス粒子及び構造タンパク質の作成方法は、米国特許第５，６８１，７４６号に見出される。
【００７７】
５．２．４．６．診断法としての遺伝子の用途
また本発明は、診断法としてのＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子の用途に関する。ＰＲＯポリペプチド中の変異体は腫瘍の原因であるため、変異した形態のＰＲＯポリペプチドの検出は、心臓血管、内皮及び血管形成疾患、又は心臓血管、内皮及び血管形成疾患、例えば腫瘍への感受性の診断を可能にする。
ヒトＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子に変異体を担持する個人は、種々の技術でＤＮＡレベルが検出される。診断用の核酸は患者の細胞、例えば血液、尿、唾液、組織バイオプシー、及び検屍物質から得ることができる。ゲノムＤＮＡは、分析の前にＰＣＲを使用して酵素的に増幅させる（Ｓａｉｋｉら，Ｎａｔｕｒｅ，３２４：１６３－１６６（１９８６））か、又は直接検出に使用することができる。ＲＮＡ又はｃＤＮＡは同じ目的のために使用することができる。例として、ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸に相補的なＰＣＲプライマーを、ＰＲＯポリペプチド変異体の同定及び分析に使用することができる。例えば、欠失及び挿入は正常な遺伝子型と比較した増幅産物の大きさの変化により検出することができる。点変異（ｐｏｉｎｔ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ）は、ＰＲＯポリペプチドをコードする放射能標識されたＲＮＡ、又はＰＲＯポリペプチドをコードする放射能標識されたアンチセンスＤＮＡ配列に対し、増幅ＤＮＡをハイブリッド形成させることにより同定することができる。完全な適合配列はＲＮアーゼＡ消化又は溶解温度の相違により非適合二重鎖と区別することができる。
ＤＮＡ配列の相違に基づく遺伝子テストは、変性剤を用いるか用いないで、ゲル中のＤＮＡフラグメントの電気泳動移動性の変化を検出することにより達成される。小配列の欠失及び挿入は高解像度のゲル電気泳動により可視化することができる。異なる配列のＤＮＡフラグメントは、変性ホルムアミジン勾配ゲルにおいて区別され、異なるＤＮＡフラグメントの移動は、特定の溶解又は部分的な溶解温度により、ゲルの異なる位置で阻害される。例えば、Ｍｙｅｒｓら，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３０：１２４２（１９８５）。
また、特定の位置における配列変化はヌクレアーゼ保護アッセイ、例えばＲＮアーゼ及びＳＩ保護、又は化学的切断方法、例えばＣｏｔｔｏｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８５：４３９７－４４０１（１９８５）により明らかになる。
よって、特定のＤＮＡ配列の欠失はハイブリッド形成、ＲＮアーゼ保護、化学的切断、直接ＤＮＡ配列化、又は制限酵素、例えば制限フラグメント長のポリモルフィズム（ＲＦＬＰ）の使用、及びゲノムＤＮＡのサザンブロット等の方法により達成することができる。
【００７８】
５．２．４．７．ＰＲＯポリペプチドレベル検出のための用途

より便宜的なゲル電気泳動及びＤＮＡ配列化に加えて、変異はインサイツ分析で検出することもできる。
ＰＲＯポリペプチドをコードする核酸の発現は、腫瘍形成に関連した血管の病気、又は新血管新生に連動している。ＰＲＯポリペプチドがシグナル配列を有している場合は、ｍＲＮＡは平滑筋細胞では少ないのに対して内皮細胞では高度に発現しており、このことはＰＲＯポリペプチドが血清中に存在していることを示している。従って、このＰＲＯポリペプチドのレベルの変化が腫瘍形成に関連した血管の病気、又は新血管新生であることを示しているために、抗－ＰＲＯポリペプチド抗体は、このような疾患の診断に使用することができる。
ＰＲＯポリペプチドに特異的な抗体を固体支持体上に取り付け、標識されたＰＲＯポリペプチド及び宿主から誘導されたサンプルを固体支持体に通過させる競合アッセイを使用することもでき、固体支持体に取り付けた検出されるレベルの量はサンプル中のＰＲＯポリペプチドの量と相関関係がある。
【００７９】
５．２．４．８．染色体マッピング
また、本発明の配列は染色体同定において重要である。配列は特異的に標的とされ、個人のヒト染色体の特定の位置にハイブリッド形成させることができる。さらに、染色体の特定の部位を同定するために、現在必要である。実際の配列データ（反復多形性）に基づいたいくつかの染色体マーキング試薬は、現在、染色体位置のマーキングのために入手可能である。本発明の染色体のＤＮＡマッピングは、病気に関連した遺伝子を有する配列を相関させるために、重要な第１段階である。
簡単に言えば、配列はｃＤＮＡからＰＣＲプライマー（好ましくは１５－２５塩基対）を調製することにより、染色体にマッピングすることができる。３’－非翻訳領域のコンピュータ分析を使用すると、ゲノムＤＮＡの一エクソン以上のスパンではないプライマーが素早く選択され、よって増幅プロセスがより複雑になる。これらのプライマーを、次に、個々のヒト染色体を遺伝子を含有する体細胞ハイブリッドのＰＣＲスクリーニングに使用する。プライマーに対応するヒト遺伝子を含有するハイブリッドのみが、増幅断片を作成するであろう。
体細胞ハイブリッドのＰＣＲマッピングは、特定の染色体に特定のＤＮＡを割り当てるための急速な手順である。同様のオリゴヌクレオチドプライマーを本発明で使用すると、サブ局部限定を、類似した方法で、大きなゲノムクローンのプール又は特定の染色体からの断片のパネルで達成することができる。同様に、その染色体へのマッピングに使用可能な他のマッピング方法には、インサイツハイブリッド形成、標識されたフローソート染色体を用いたプレスクリーニング、及び染色体特異性ｃＤＮＡライブラリを組み立てるためのハイブリッド形成によるプレ選択が含まれる。
中期染色体展開へのｃＤＮＡクローンの蛍光インサイツハイブリッド形成（ＦＩＳＨ）を、正確な染色体位置を一工程で提供するために使用することができる。この技術は５００又は６００塩基と短いｃＤＮＡで使用することができるが；２０００塩基対を越える長さのクローンは、単純な検出に対して十分なシグナル強さを有する独特の染色体位置に結合する見込みが高い。ＦＩＳＨには、ＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子を誘導するクローンの使用が必要であり、長くなればなる程良好になる。例えば、２０００塩基対で良好であり、４０００塩基対でより好ましく、４０００を越えても、時間の合理的なパーセンテージの良好な結果を得るのには、おそらく必要ではない。この技術のレビューについては、Ｖｅｒｍａ等，Ｈｕｍａｎ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ；ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｂａｓｉｃ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ（Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ．１９８８）を参照されたい。
一度、配列を厳密な染色体位置にマッピングすると、染色体上の配列の物理的位置は遺伝子地図データと相関可能である。このようなデータは、例えば、Ｖ．ＭｃＫｕｓｉｃｋ，Ｍｅｎｄｅｌｉａｎ Ｉｎｈｅｒｉｔａｎｃｅ ｉｎ Ｍａｎ（Ｊｏｈｎｓ Ｈｏｐｋｉｎｓ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｗｅｌｃｈ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｌｉｂｒａｒｙ）に見出される

。次に、同じ染色体領域にマッピングされる遺伝子と病気の関係を連鎖アッセイにより同定する（物理的に隣接する遺伝子の共同相続）。
次に、病気に罹患した又は病気に罹患しなかった個体間のｃＤＮＡ又はゲノム配列における差異を測定する必要がある。変異が病気に罹患し個体の数人又は全員に見出され、正常な個体では見出されない場合、変異は病気の原因であると思われる。
物理的マッピング及び遺伝子マッピング技術の現在の解像度によれば、病気に関連した染色体領域に厳密に位置するｃＤＮＡは、５０と５００潜在的原因遺伝子の間の一つである（このことは、１メガベースのマッピング解像度で、２０ｋｂ当たり１遺伝子であると仮定している）。
【００８０】
５．２．４．９．候補薬のスクリーニングアッセイ
本発明は、ＰＲＯポリペプチドに類似する（アゴニスト）又はＰＲＯポリペプチドの効果を阻害する（アンタゴニスト）ものを同定するための化合物のスクリーニング方法も包含する。アンタゴニスト候補薬のスクリーニングアッセイは、ここに同定した遺伝子にコードされるＰＲＯポリペプチドと結合又は複合体形成する化合物、又は他にコード化ポリペプチドと他の細胞性タンパク質との相互作用を阻害する化合物を同定するために設計される。このようなスクリーニングアッセイは、それを特に小分子候補薬の同定に適したものにする、化学的ライブラリの高スループットスクリーニングに適用可能なアッセイを含む。
このアッセイは、タンパク質－タンパク質結合アッセイ、生化学的スクリーニングアッセイ、イムノアッセイ、及び細胞ベースのアッセイで、この分野で知られたものを含む種々の方式で実施される。
アンタゴニストについての全てのアッセイは、それらが候補薬をここで同定された核酸にコードされるＰＲＯポリペプチドと、これら２つの成分が相互作用するのに十分な条件下及び時間で接触させることを必要とすることにおいて共通する。
結合アッセイにおいて、相互作用は結合であり、形成された複合体は単離されるか、又は反応混合物中で検出される。特別な実施態様では、ここに同定された遺伝子にコードされるＰＲＯポリペプチド又は候補薬が、共有又は非共有結合により固相、例えばミクロタイタープレートに固定化される。非共有結合は、一般的に固体表面をＰＲＯポリペプチドの溶液で被覆し乾燥させることにより達成される。あるいは、固定化されるＰＲＯポリペプチドに特異的な固定化抗体、例えばモノクローナル抗体を、それを固体表面に固着させるために用いることができる。アッセイは、固定化成分、例えば固着成分を含む被覆表面に、検出可能な標識で標識されていてもよい非固定化成分を添加することにより実施される。反応が完了したとき、未反応成分を例えば洗浄により除去し、固体表面に固着した複合体を検出する。最初の非固定化成分が検出可能な標識を有している場合、表面に固定化された標識の検出は複合体形成が起こったことを示す。最初の非固定化成分が標識を持たない場合は、複合体形成は、例えば、固定化された複合体に特異的に結合する標識抗体によって検出できる。
【００８１】
候補化合物が相互作用するがここに同定した遺伝子にコードされる特定のＰＲＯポリペプチドに結合しない場合、そのポリペプチドとの相互作用は、タンパク質－タンパク質相互作用を検出するために良く知られた方法によってアッセイすることができる。そのようなアッセイは、架橋、同時免疫沈降、及び勾配又はクロマトグラフィカラムを通す同時精製などの伝統的な手法を含む。さらに、タンパク質－タンパク質相互作用は、Ｃｈｅｖｒａｙ及びＮａｔｈａｎｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８９，５７８９－５７９３（１９９１）に開示されているようにして、（Ｆｉｅｌｄｓ及び共同研究者等［Ｆｉｅｌｄｓ及びＳｏｎｇ，Ｎａｔｕｒｅ（Ｌｏｎｄｏｎ）３４０，２４５－２４６（１９８９）；Ｃｈｉｅｎ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８８，９５７８－９５８２（１９９１））に記載された酵母菌ベースの遺伝子系を用いることにより監視することができる。酵母菌ＧＡＬ４などの多くの転写活性化

剤は、２つの物理的に別個のモジュラードメインからなり、一方はＤＮＡ結合ドメインとして作用し、他方は転写活性化ドメインとして機能する。以前の文献に記載された酵母菌発現系（一般に「２－ハイブリッド系」と呼ばれる）は、この特性の長所を利用して、２つのハイブリッドタンパク質を用い、一方では標的タンパク質がＧＡＬ４のＤＮＡ結合ドメインに融合し、他方では、候補となる活性化タンパク質が活性化ドメインに融合している。ＧＡＬ１－ｌａｃＺリポーター遺伝子のＧＡＬ４活性化プロモーターの制御下での発現は、タンパク質－タンパク質相互作用を介したＧＡＬ４活性の再構成に依存する。相互作用するポリペプチドを含むコロニーは、β－ガラクトシダーゼに対する色素生産性物質で検出される。２－ハイブリッド技術を用いた２つの特定なタンパク質間のタンパク質－タンパク質相互作用を同定するための完全なキット（ＭＡＴＣＨＭＡＫＥＲ（商品名））は、Ｃｌｏｎｔｅｃｈから商業的に入手可能である。この系は、特定のタンパク質相互作用に含まれるタンパク質ドメインのマッピング、並びにこの相互作用にとって重要なアミノ酸残基の特定にも拡張することができる。

ここで同定されたＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子と細胞内又は細胞外成分との相互作用を阻害する化合物は、次のように試験できる：通常は反応混合物は、遺伝子産物と細胞外又は細胞内成分を、それら２つの生成物が相互作用及び結合する条件下及び時間で含むように調製される。候補化合物が結合を阻害する能力を試験するために、反応は試験化合物の不存在及び存在下で実施される。さらに、プラシーボを第３の反応混合物に添加してポジティブコントロールを提供してもよい。混合物中に存在する試験化合物と細胞内又は細胞外成分との結合（複合体形成）は上記のようにモニターされる。試験化合物を含有する反応混合物ではなく対照反応における複合体の形成は、試験化合物が試験化合物とその結合パートナーとの相互作用を阻害することを示す。

【００８２】

ＰＲＯポリペプチドが同時有糸分裂促進物質ＣｏｎＡの存在下で内皮細胞の増殖を刺激する能力を有している場合、スクリーニング方法の一例では、この能力の利点が利用される。特に、増殖アッセイにおいて、ヒト臍帯静脈内皮細胞を得、９６－ウェル平底培養皿（Ｃｏｓｔａｒ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）で培養し、細胞の増殖を容易にするのに適切な反応混合物を補い、該混合物はＣｏｎ－Ａ（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ，Ｌａ Ｊｏｌｌａ，ＣＡ）を含有している。Ｃｏｎ－Ａ及びスクリーニングされる化合物を添加し、３７℃でインキュベートした後、培養物を^{3}－Ｈチミジンで標識し、ガラス繊維フィルター上に収集する（ｐｈＤ；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｗａｔｅｒｔｏｗｎ，ＭＡ）。３組の培養の平均^{3}－Ｈチミジン取り込み（ｃｐｍ）を、液体シンチレーション計測器を使用して測定する（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ．Ｉｒｖｉｎｅ．ＣＡ）。有意な^{3}－（Ｈ）チミジン混入率が内皮細胞の刺激において示された。

アンタゴニストを検定するために、上述したアッセイを行うが、このアッセイにおいて、ＰＲＯポリペプチドはスクリーニングされる化合物とともに添加してよく、ＰＲＯポリペプチド存在下での^{3}－（Ｈ）チミジン導入を阻害する化合物の能力が、化合物がＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストであることを示す。あるいは、アンタゴニストは、ＰＲＯポリペプチド及び膜結合ＰＲＯポリペプチドレセプター又は組換えレセプターを持つ潜在的アンタゴニストを、競合的阻害アッセイに適した条件下で結合させることにより検出してもよい。ＰＲＯポリペプチドは、放射活性等で標識でき、レセプターに結合したＰＲＯポリペプチド分子の数を潜在的アンタゴニストの有効性を決定するのに使用できる。レセプターをコードする遺伝子は、当業者に知られた多くの方法、例えばリガンドパンニング及びＦＡＣＳソートにより同定できる。Ｃｏｌｉｇａｎ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎ．，１（２）：Ｃｈａｐｔｅｒ ５（１９９１）。好ましくは、発現クローニングが用いられ、ポリアデニル化ＲＮＡがＰＲＯポリペプチドに反応性の細胞から調製され、このＲＮＡから生成されたｃＤＮＡライブラリがプールに分配され、ＣＯＳ細胞又はＰＲＯポリペプチド反応性でない他の細胞の形質移入に使用される。スライドガラスで成長させた形質移入細胞を標識したＰＲＯポリペプチドに曝露する。ＰＲＯ

ポリペプチドは、ヨウ素化又は部位特異的タンパク質キナーゼの認識部位の包含を含む種々の手段で標識できる。固定及びインキュベーションの後、スライドにオートラジオグラフィ分析を施す。ポジティブプールを同定し、相互作用サブプール化及び再スクリーニング工程を用いてサブプールを調製して再形質移入し、結果的に推定レセプターをコードする単一のクローンを生成する。

【００８３】

これに代わるレセプター同定のアプローチとして、標識したＰＲＯポリペプチドをレセプター分子を発現する細胞膜又は抽出調製物に光親和性結合させることができる。架橋材料はＰＡＧＥに溶解させ、Ｘ線フィルムに曝露する。レセプターを含む標識複合体を励起し、ペプチド断片に分離し、タンパク質マイクロ配列決定を施すことができる。マイクロ配列から得たアミノ酸配列は、推定レセプターをコードする遺伝子を同定するｃＤＮＡライブラリをスクリーニングする分解性オリゴヌクレオチドプローブの組の設計に用いられる。

アンタゴニストの他の検定では、レセプターを発現する哺乳動物細胞又は膜調製物を、候補化合物の存在下で標識ＰＲＯポリペプチドとともにインキュベートする。次いで、この相互作用を促進又は阻止する化合物の能力を測定する。

心臓血管、内皮及び血管形成疾患の治療に有用な組成物には、限定するものではないが、標的遺伝子産物の活性及び／又は発現を阻害する抗体、小有機及び無機分子、ペプチド、リンペプチド、アンチセンス及びリボザイム分子、トリプルヘリックス分子が含まれる。潜在的なアンタゴニストのより特別な例は、免疫グロブリンとＰＲＯポリペプチドとの融合体に結合するオリゴヌクレオチド、特に、限られないが、ポリ－及びモノクローナル抗体及び抗体断片、単鎖抗体、抗－イディオタイプ抗体、及びこれらの抗体又は断片のキメラ又はヒト化形態、並びにヒト抗体及び抗体断片を含む抗体を含んでいる。あるいは、潜在的アンタゴニストは、密接に関連したタンパク質、例えば、レセプターを認識するが影響せず、それによりＰＲＯポリペプチドの作用を競合的に阻害するＰＲＯポリペプチドの変異形態であってもよい。

他の潜在的なＰＲＯポリペプチドアンタゴニストは、アンチセンス技術を用いて調製されたアンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡ作成物であり、例えば、アンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡ分子は、標的ｍＲＮＡにハイブリッド形成してタンパク質翻訳を妨害することによりｍＲＮＡの翻訳を直接阻止するように作用する。アンチセンス技術は、トリプルヘリックス形成又はアンチセンスＤＮＡ又はＲＮＡを通して遺伝子発現を制御するのに使用でき、それらの方法はともに、ポリヌクレオチドのＤＮＡ又はＲＮＡへの結合に基づく。例えば、ここでの成熟ＰＲＯポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の５’コード化部分は、約１０から４０塩基対長のアンチセンスＲＮＡオリゴヌクレオチドの設計に使用される。ＤＮＡオリゴヌクレオチドは、転写に含まれる遺伝子の領域に相補的であるように設計され（トリプルヘリックス－Ｌｅｅ等，Ｎｕｃｌ，Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，６：３０７３（１９７９）；Ｃｏｏｎｅｙ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４１：４５６（１９８８）；Ｄｅｒｖａｎ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５１：１３６０（１９９１）参照）、それによりＰＲＯポリペプチドの転写及び生成を防止する。ここで述べるように、ＲＮＡの一部と「相補的な」配列とは、ＲＮＡとハイブリダイズ可能な相補性を持ち、安定な二重鎖を形成することを意味し；従って、二重鎖アンチセンス核酸の場合、二重鎖ＤＮＡの一本鎖がテストされ、三重鎖ヘリックス形成がアッセイされる。ハイブリダイズする能力は相補度とアンチセンス核酸の長さに依存するであろう。一般に、ハイブリダイズする核酸が長ければ長い程、より多くのＲＮＡとの塩基ミスマッチを包含することとなり、さらに安定二重鎖（又は場合によっては三重鎖）を形成する。当業者は、ハイブリダイズした複合体の融解温度を決定するための標準的な手法の使用により、可能な温度を評価することができる。アンチセンスＲＮＡオリゴヌクレオチドはインビボでｍＲＮＡにハイブリッド形成してｍＲＮＡ分子のＰＲＯポリペプチドへの翻訳を阻止する（アンチセンス－Ｏｋａｎｏ，Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．，５６：５６０（１９９１）；Ｏｌｉｇｏｄｅｏｘｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｓ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ Ｇｅｎ

ｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ：Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，１９８８））。

【００８４】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ又はＲＮＡ又はそのキメラ混合物又は誘導体又は修飾された種類、一本鎖又は二本鎖であってもよい。オリゴヌクレオチドは塩基部分、糖部分、又はリン酸骨格において、例えば、分子、ハイブリダイゼーションなどの安定性を改善するために修飾してもよい。オリゴヌクレオチドは、ペプチド（例えば、インビボにおいて、宿主細胞のレセプターを標的化するための）、又は細胞膜（例えば、Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒ等，１９８９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ ８６：６５５３－６５５６；Ｌｅｍａｉｔｒｅ等，１９８７，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８４：６４８－６５２；ＰＣＴ公報、ＷＯ８８／０９８１０，１９８８年１２月１５日発行を参照のこと）又は血管－脳関門（例えば、ＰＣＴ公報、ＷＯ８９／１０１３４，１９８８年４月２５日発行を参照のこと）輸送を促進する薬剤、ハイブリダイゼーション－トリガー切断剤（例えば、Ｋｒｏｌ等，１９８８，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ６：９５８－９７６を参照のこと）又はインターカレーティング剤（Ｚｏｎ，１９８８，Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．５：５３９－５４９）などの付加的な他の集団を含んでもよい。このために、オリゴヌクレオチドは他の分子、例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーション－トリガー架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーション－トリガー切断剤、などと結合してもよい。

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、限定はしないが、５－フルオロウラシル、５－ブロモウラシル、５－クロロウラシル、５－ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、４－アセチルシトシン、５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン、５－カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、β－Ｄ－ガラクトシルクエオシン、イノシン、Ｎ６－イソペンテニルアデニン、１－メチルグアニン、１－メチルイノシン、２，２－ジメチルグアニン、２－メチルアデニン、２－メチルグアニン、３－メチルシトシン、５－メチルシトシン、Ｎ６－アデニン、７－メチルグアニン、５－メチルアミノメチルウラシル、５－メトキシアミノメチル－２－チオウラシル、β－Ｄ－マンノシルクエオシン、５’－メトキシカルボキシメチルウラシル、５－メトキシウラシル、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデニン、ウラシル－５－オキシ酢酸（Ｖ）、ワイブトキソシン、シュードウラシル、クエオシン、２－チオシトシン、５－メチル－２－チオウラシル、２－チオウラシル、４－チオウラシル、５－メチルウラシル、ウラシル－５－オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル－５－オキシ酢酸（Ｖ）、５－メチル－２－チオウラシル、３－（３－アミノ－３－Ｎ－２－カルボキシプロピル）ウラシル、（ａｃｐ３）ｗ、及び２，６－ジアミノプリンを含む集団から選択される少なくとも一つの修飾された塩基部分を含んでもよい。

また、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、限定はしないが、アラビノース、２－フルオロアラビノース、キシルロース、及びヘキソースを含む集団から選択される少なくとも一つの修飾された糖部分を含んでもよい。

さらに他の実施態様において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホラミドチオエート、ホスホラミデート、ホスホルジアミデート、メチルホスホネート、アルキルホスホトリエステル及びホルムアセタール又はその類似体から成る集団から選択される少なくとも一つの修飾されたリン酸骨格を含む。

さらに他の実施態様において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは＿－アノメリックオリゴヌクレオチドである。＿－アノメリックオリゴヌクレオチドは、相補的なＲＮＡと特異的な二重鎖ハイブリッドを形成するが、通常の＿－ユニットとは反対に、鎖は互いに平行に並ぶ（Ｇａｕｔｉｅｒ等，１９８７，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．１５：６６２５－６６４１）。オリゴヌクレオチドは２’－Ｏ－メチルリボヌクレオチド（Ｉｎｏｕｅ等，１９８７，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１５：６１３１－６１４８）、又はキメラＲＮＡ－ＤＮＡ類似体である（Ｉｎｏｕｅ等，１９８７，Ｆｅｂｓ Ｌｅｔｔ．２１５：３２７－３３０）。

本発明のオリゴヌクレオチドは当該技術分野において既知の標準的な方法、例えば、自動ＤＮＡ合成機（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ，Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，などから購入できるような）の使用により合成してもよい。例えば、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドは、Ｓｔｅｉｎ等の方法（１９８８，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：３２０９）によって合成されてもよく、メチルホスホネートオリゴヌクレオチドは、調整された孔のガラスポリマー支持体などを用いて調製することができる（Ｓａｒｉｎ等，１９８８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８５：７４４８－７４５１）。

上記のオリゴヌクレオチドは、細胞に輸送され、アンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡをインビボで発現させて、ＰＲＯポリペプチドの生産を阻害することもできる。アンチセンスＤＮＡが用いられる場合、翻訳開始部位、例えば標的遺伝子ヌクレオチド配列の約－１０から＋１０位置の間から誘導されるオリゴデオキシリボヌクレオチドが好ましい。

【００８５】

アンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡ分子は、一般的に少なくとも約５塩基長、約１０塩基長、約１５塩基長、約２０塩基長、約２５塩基長、約３０塩基長、約３５塩基長、約４０塩基長、約４５塩基長、約５０塩基長、約５５塩基長、約６０塩基長、約６５塩基長、約７０塩基長、約７５塩基長、約８０塩基長、約８５塩基長、約９０塩基長、約９５塩基長、約１００塩基長、又はそれ以上である。

潜在的アンタゴニストは、ＰＲＯポリペプチドの活性部位、レセプター結合部位、又は成長因子又は他の関連結合部位に結合し、それによりＰＲＯポリペプチドの正常な生物学的活性を阻止する小分子を含む。小分子の例は、これらに限られないが、小型ペプチド又はペプチド様分子、好ましくは可溶性ペプチド、及び合成非ペプチド有機又は無機化合物を含む。

更なる潜在的アンタゴニストはリボザイムであるが、これはＲＮＡの特異的な切断を触媒することができる酵素的ＲＮＡ分子である。リボザイムは、相補的標的ＲＮＡへの配列特異的ハイブリッド形成、次いでヌクレオチド鎖切断的切断により作用する。潜在的ＲＮＡ標的内の特異的リボザイム切断部位は、既知の技術で同定できる。更なる詳細は、例えば、Ｒｏｓｓｉ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｂｉｏｌｏｇｙ ４：４６９－４７１（１９９４）及びＰＣＴ公報、番号ＷＯ ９７／３３５５１（１９９７年９月１８日発行）を参照されたい。

特異的な認識部位でｍＲＮＡを切断するリボザイムは標的遺伝子ｍＲＮＡを破壊するために使用可能であるが、ハンマーヘッドリボザイムの使用が好ましい。ハンマーヘッドリボザイムは、標的ｍＲＮＡと相補的な塩基対を形成する隣接領域によって決定される位置でｍＲＮＡを切断する。唯一の条件は、標的ｍＲＮＡは以下の２塩基配列：５’－ＵＧ－３’を持つことである。ハンマーヘッドリボザイムの構築及び生産は当該技術分野においてよく知られており、その全体としてここに文献により取り込まれているＭｙｅｒｓ，１９９５，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，（特に、８３３ページの図４を参照のこと）中、Ｈａｓｅｌｏｆｆ及びＧｅｒｌａｃｈ，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ，３３４：５８５－５９１中により詳細に記載されている。

好ましくはリボザイムは、切断認識部位が標的遺伝子ｍＲＮＡの５’末端近くに位置するように、即ち、効率を増大し、非機能的なｍＲＮＡ転写の細胞内蓄積を最小にするために加工される。

また、本発明のリボザイムは、テトラヒメナ サーモフィラ（ＩＶＳ、又はＬ－１９ ＩＶＳＲＮＡとして知られる）中で天然に産生され、Ｔｈｏｍａｓ Ｃｅｃｈ及び共同研究者（Ｚａｕｇ等，１９８４，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２４：５７４－５７８；Ｚａｕｇ及びＣｅｃｈ，１９８６，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３１：４７０－４７５；Ｚａｕｇ等，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ，３２４：４２９－４３３；Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐａｔｅｎｔｓ Ｉｎｃ．による、公開された国際特許出願番号ＷＯ８８／０４３００；Ｂｅｅｎ及

びＣｅｃｈ，１９８６，Ｃｅｌｌ，４７：２０７－２１６）により広範に記述されてきたＲＮＡエンドリボヌクレアーゼ（「Ｃｅｃｈ－タイプリボザイム」と後述される）も含む。Ｃｅｃｈ－タイプリボザイムは、標的ＲＮＡ配列とハイブリダイズした後、標的ＲＮＡの切断が生じる８塩基対の活性部位を持つ。本発明は標的遺伝子中に存在する８塩基対の活性配列を標的とするこれらＣｅｃｈ－タイプリボザイムを包含する。
アンチセンスのアプローチにおいて、リボザイムは、修飾されたオリゴヌクレオチド（例えば、改善された安定、標的化などのために）で構成され、インビボで標的遺伝子を発現する細胞へ送達される。送達の好ましい方法は、形質移入された細胞が、内在性の標的遺伝子メッセージを破壊し、翻訳を阻害するのに十分な量のリボザイムを生産するように、強力で構成的なｐｏｌ ＩＩＩ又はｐｏｌ ＩＩプロモーターのコントロール下において、リボザイムをコードするＤＮＡコンストラクトを用いることを含む。アンチセンス分子とは異なり、リボザイムは酵素的であるため、低い細胞内濃度が効率化のために要求される。
転写阻害に用いられるトリプルヘリックス形成における核酸分子は一本鎖でデオキシヌクレオチドからなる。これらのオリゴヌクレオチドの基本組成は、フーグスチン塩基対則を介するトリプルヘリックス形成を促進するように設計され、それは一般に二重鎖の一方の鎖上のプリン又はピリミジンのサイズ変更可能な伸展を必要とする。さらなる詳細は、例えば、上掲のＰＣＴ公報、番号ＷＯ ９７／３３５５１を参照されたい。
これらの小分子は、上記で議論したスクリーニングアッセイの一又は複数の任意のものにより及び／又は当業者に良く知られた他の任意のスクリーニング技術により同定できる。
【００８６】
５．２．４．１０．治療される心臓血管、内皮及び血管形成疾患のタイプ
ここで記載された心臓血管、内皮及び血管形成アッセイにおいて活性を有し、及び／又はそれらの遺伝子産物が心臓血管系に位置することが見出されているＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストは、血管に影響を及ぼす全身疾患、例えば真性糖尿病を含む種々の心臓血管、内皮及び血管形成疾患において治療用途を有していると思われる。それらの治療有効性は、動脈、毛細管、静脈、及び／又はリンパ管の病気を含みうる。以下治療例には、筋肉消耗病治療、骨粗鬆症治療、移植周囲の細胞成長を刺激するための移植固定補助、よってその意図する部位への結合を容易にするもの、組織又は血清中のＩＧＦ安定性の増加、適切であるならば、ＩＧＦレセプターへの結合性の増加（ＩＧＦがヒト骨髄赤血球及び顆粒球原種細胞の成長を高めることが、インビトロで示されているため）が含まれる。
また、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、赤血球生成又は顆粒球生成を刺激し、傷の治癒及び組織の再生を刺激し、組織、例えば結合組織、皮膚、骨、軟骨、筋肉、肺又は腎臓の再成長に関連した治療に関連し、内皮細胞の移動を刺激又は阻害し、及び血管性平滑筋の増殖及び内皮細胞の生産を増やすために使用することができる。ＰＲＯポリペプチド又はアンタゴニストにより媒介される血管形成の増加は、虚血組織、心臓の側枝冠動脈、続いて冠動脈狭窄に有益である。アンタゴニストは、このようなポリペプチドの作用を阻害し、例えば、ＰＲＯポリペプチドがそのような生成を促進する場合、傷の治癒又は胚線維症の間に、過度の結合組織の生成を制限するために使用される。これには急性心筋梗塞及び心不全が含まれる。
さらに、本発明は原因にかかわらず、治療的有効量のＰＲＯポリペプチド、又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストを投与することによる、心臓肥大の治療に関する。目的がヒト患者の治療である場合、ＰＲＯポリペプチドは、好ましくは組換えヒトＰＲＯポリペプチド（ｒｈＰＲＯポリペプチド）である。心臓肥大の治療は、心筋梗塞、高血圧、肥大性心筋症、及び心臓弁逆流を含む、多種多様な病状の結果における、その種々の段階の任意において行うことができる。治療は、根本にある心疾患にかかわらず、心筋の構造的ダメージを有するか又は有さない、心臓肥大の進行の全ての段階に広げることができる。
分子のアンタゴニストに対抗する場合、特定の指示に対し、分子それ自身又はそのアゴニストを使用するか否かの決定は、主として、分子が新血管新生、内皮細胞の発生、又は血

管形成を促進する、又はこれらの病状を阻害するか否かに依存する。例えば、分子が血管形成を促進する場合は、そのアンタゴニストは血管形成の制限又は防止が所望されている疾患の治療に有用である。このような疾病の例には、血管腫瘍、例えば血管腫、腫瘍血管形成、網膜の新血管新生、糖尿病性網膜症又は時期尚早の幼児性網膜症又は黄斑変性及び増殖性硝子体網膜症に関連した脈絡膜、慢性関節リュウマチ、クローン病、アテローム性動脈硬化、卵巣過剰刺激、乾癬、新血管新生に関連した子宮内膜症、気球血管形成が続く再狭窄、瘢痕組織過剰生成、例えば外科手術の後に形成されるケロイドのようなもの、心筋梗塞の後の線維症、又は胚線維症に関連した線維症障害が含まれる。
しかし、分子が血管形成を阻害するならば、上述した病状の治療に直接使用されることが予期される。

【００８７】
他方、分子が血管形成を刺激する場合、指示に対し、それ自体を所望する血管形成、例えば末梢血管病、高血圧、血管炎、レーノー病及びレーノー現象、動脈瘤、及び動脈再狭窄、血栓静脈炎、リンパ管炎、リンパ浮腫、創傷治癒及び組織の修復、虚血再潅流傷害、アンギナ、心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、慢性心疾患、心不全、例えばうっ血性心不全、及び骨粗鬆症等に使用される。
しかし、分子が血管形成を阻害するならば、そのアゴニスト又はアンタゴニストは血管形成が所望される病状の治療に使用される。
特定の型の病気は以下に記載され、ここでのＰＲＯポリペプチド又はそのアンタゴニストは疾患の予防、又は治療のための治療標的として、又は標的とする血管放出剤に有用なものとして提供される。アテローム性動脈硬化は、体液の蓄積、平滑筋細胞の増殖、及び動脈壁内の繊維組織の形成により、動脈内の厚みが増した脈管内膜にプラークが蓄積することにより特徴付けられる病気である。病気は、任意の器官において大、中及び小動脈を襲う。内皮及び血管平滑筋細胞機能の変化は、これらのプラークの蓄積及び緩和を調節する、重要な役割を担っていることが知られている。
高血圧は全身性動脈、肺動脈、又は門脈系において血圧が上昇することにより特徴付けられる。上昇した血圧は、欠陥のある内皮機能及び／又は血管病に帰着するか、又はこれらに起因する。
血管炎には、巨大細胞動脈炎、タカヤス動脈炎、多発性動脈ｎｏｄｏｓａ（細小血管障害形態を含む）、カワサキ病、微小多発性血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、種々の感染症関連の血管疾患（Ｈｅｎｏｃｈ－Ｓｃｈｏｎｌｅｉｎ ｐｒｕｐｕｒａを含む）が含まれる。
変更内皮細胞機能はこれらの病気において重要であることが示されている。
レーノー病及びレーノー現象は、冷気にさらされた手足を通って、循環の間欠性異常欠陥により特徴付けられるものである。変更内皮細胞機能がこれらの病気において重要であることが示されている。
動脈瘤は、変更内皮細胞及び／又は血管平滑筋細胞に関連した動脈又は静脈樹状分の嚢状又は紡錘状拡張症である。
動脈再狭窄（動脈壁再狭窄）は、内皮及び血管平滑筋細胞の増殖及び機能の変更の結果によるもので、続いて血管形成を生じる。
血栓静脈炎及びリンパ管炎は静脈及びリンパ管の炎症性疾患であり、それぞれ内皮細胞機能の変更に帰着するか、及び／又は起因する。同様に、リンパ浮腫は内皮細胞機能からのリンパ管の欠陥に関連した病状である。
良性及び悪性血管腫瘍のファミリーは、血管系の細胞エレメントの異常な増殖及び成長により特徴付けられる。例えば、リンパ管腫は、先天的で、しばしば膀胱のリンパ系の良性腫瘍、通常新生児に生じるリンパの奇形である。膀胱腫瘍は隣接した組織内で成長する傾向にある。膀胱腫瘍は、通常、子宮頸部及び腋か領域に生じる。また、それらは四肢の軟組織でも生じる。主たる徴候は膨張であり、時折、網状に構造化されたリンパ及びリンパ球（ｌｙｍｐｈｏｃｙｓｔ）は結合組織に囲まれている。リンパ管腫は、胎性リンパ管又はそれらの欠失に不適当に結合することに起因すると仮定されている。結果は局所的にリンパドレナージを害している。Ｇｒｉｅｎｅｒ等，Ｌｙｍｐｈｏｌｏｇｙ，４：１４

０－１４４（１９７１）。
【００８８】
ここでのＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの他の用途は、成長及び／又は転移可能な腫瘍の血管新生に関与する腫瘍血管形成にある。このプロセスは新しい血管の成長に依存する。新生物及び腫瘍血管形成に係る関連した病状の例には、乳癌腫、肺癌腫、胃癌腫、食道癌腫、結腸直腸癌腫、肝臓癌腫、卵巣癌腫、テコーマ、男性胚腫、子宮頸部癌腫、子宮内膜癌腫、子宮内膜過形成、子宮内膜症、繊維肉腫、絨毛癌、頭部及び首部の癌、鼻咽腔癌腫、喉頭癌腫、肝臓芽腫、カポジ肉腫、黒色腫、皮膚癌腫、血管腫、海面性血管腫、血管芽腫、膵臓癌腫、網膜癌腫、星状細胞腫、膠芽腫、シュワン細胞腫、乏突起膠細胞腫、髄芽腫、神経芽腫、横紋筋肉腫、骨原性肉腫、平滑筋肉腫、尿路肉腫、甲状腺癌腫、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌腫、前立腺癌腫、ｐｈａｋｏｍａｔｏｓｅｓに関連した異常な血管増殖、浮腫（例えば脳腫瘍に関連したもの）、及びＭｅｉｇｓ症候群が含まれる。
加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）は年輩者の集団における、ひどい視覚損失に至る原因である。ＡＭＤの滲出形態は脈絡膜新血管新生及び網膜色素内皮細胞剥離により特徴付けられる。脈絡膜新血管新生が予後の動的低下に関連しているため、ＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストは、重度のＡＭＤを低減させるのに有用であることが予期される。
また、外傷の治癒、例えば傷の治癒及び組織の修復は、ここでのＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストが目的とする用途である。新しい血管の形成及び緩和は、本質的に組織の治癒及び修復である。この範疇には、骨、軟骨、腱、靱帯、及び／又は神経組織の成長又は再生、並びに傷の治癒及び組織の再生及び交換、及び火傷、切断、及び潰瘍の治療が含まれる。骨が正常に形成されない環境で軟骨及び／又は骨の成長を誘発するＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、骨折及び軟骨のダメージ、又はヒト及び他の動物の欠損の治療に適用される。ＰＲＯポリペプチドまたはそのアゴニスト又はアンタゴニストを使用するこのような調製物は、骨折の低減及び人工関節の固定の改善において予防的に使用される。骨形成剤により誘発される新たな骨の形成は、先天的、外傷誘発性、又は腫瘍学的、切除誘発性頭蓋欠損の修復に寄与し、また美容形成外科においても有用である。
さらに、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、限定するものではないが、圧迫潰瘍、血管不全に関連した潰瘍、外科的又は外傷的な傷等を含む治癒していない傷を、より良好により早く閉塞させることを促進させるのに有用である。
またさらに、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、他の組織、例えば器官（例えば、膵臓、肝臓、腸、腎臓、皮膚又は内皮を含む）、筋肉（平滑筋、骨格筋又は心筋）、及び血管（血管内皮を含む）組織の生成又は再生、又はこのような組織を含む細胞成長の促進活性を示し得る。所望の効果の一部は、線維性瘢痕化を阻害又は調節して、正常な組織を再生することである。
【００８９】
またここでのＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、全身的サイトカインダメージからの病状、及び種々の組織における傷の再灌流、肺又は肝臓線維症の治療、及び再生又は保護に有用である。また、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、先駆組織又は細胞からの上述した組織の分化を促進又は阻害、又は上述した組織の成長を阻害するのに有用である。
さらに、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは歯周病の治療及び他の歯修復プロセスに使用することができる。このような薬剤は骨形成細胞を誘引し、骨形成細胞の成長を刺激し、又は骨形成細胞の原種の分化を誘発する環境で提供される。ここでのＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、血管が、骨の回転及び成長の調節において重要な役割を担っているため、骨粗鬆症又は骨関節症の、例えば骨及び／又は軟骨修復を刺激、又は炎症プロセスにより媒介される組織破壊（コラゲナーゼ活性、破骨細胞等）のプロセス又は炎症をブロックすることによる治療に有用である。

ここでＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストにあるとされる組織再生活性の他の範疇は、腱／靱帯形成である。組織が通常形成されない環境での腱／靱帯様組織又は他の組織形成を誘発するタンパク質は、ヒト及び他の動物の腱又は靱帯の裂け目、奇形、及びの腱又は靱帯の欠損の治癒に適用される。このような調製物は、腱又は靱帯組織へのダメージの予防、並びに腱又は靱帯の骨又は他の組織への固定の改善、及び腱又は靱帯組織の欠損の修復において予防的に使用される。ここでのＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの組成物により誘発される新しい腱／靱帯様組織形成は、先天的、外傷誘発性、又は他の由来による腱又は靱帯の他の欠損の修復に寄与し、また腱又は靱帯の取り付け又は修復のための美容形成外科においても有用である。ここでの組成物は、腱－又は靱帯－形成細胞を誘引、腱－又は靱帯－形成細胞の成長を刺激、腱－又は靱帯－形成細胞原種の分化を誘発、又はイクスビボでの回復インビボでの組織修復効果における腱／靱帯細胞又は原種の成長を誘発する環境で提供される。また、ここでの組成物は、腱炎、手根管症候群、及び他の腱又は靱帯欠損にも有用である。さらに組成物は、当該技術でよく知られている担体と同じ適切なマトリクス及び／又は金属イオン封鎖剤を含む。

【００９０】

ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは神経細胞の増殖、及び神経及び脳組織の再生、すなわち神経細胞又は神経組織の変性、死亡又は外傷に関与する中枢及び末梢神経系の病気及び神経障害、並びに機械的又は外傷的疾患の治療に有用である。特に、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、末梢神経系の病気、例えば末梢神経損傷、末梢神経障害及び局所的神経障害、及び中枢神経系の病気、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティントン病、筋萎縮性側索硬化症、及びシャイ・ドレーガー症候群の治療に使用される。本発明で治療されるさらなる病状には、機械的又は外傷的疾患、例えば脊髄疾患、頭部外傷及び脳血管疾患、例えば脳卒中が含まれる。また、化学療法又は他の医学的療法の結果による末梢神経障害も、ＰＲＯポリペプチド又はそれに対するアゴニスト又はアンタゴニストを使用しての治療が可能である。

虚血－再潅流傷害は他の徴候である。内皮細胞機能不全は虚血－再潅流傷害が続いて生じる事象の後遺症の開始及び調節の両方において重要である。

慢性関節リュウマチはさらなる徴候である。血管成長及び脈管構造を通過する炎症細胞の標的は、関節炎のリュウマチ様及び血清ネガティブの形態の病因の重要な要因である。

また、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、病状の進行の防止、無症候性の患者の死を含む急死の回避のために、心臓肥大を有する患者に予防的に投与される。このような予防的治療は大きな左心室心臓肥大（成人においては最大壁厚が３５ｍｍ又はそれ以上、又は子供においてはそれに匹敵する値）のケース、又は心臓における血管腫の負荷が特に強くなった場合の例において、特に正当である。

さらにＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、肥大性心筋症と診断された患者のかなりの部分に発現する、心房細動の治療に有用である。

さらなる徴候には、アンギナ、心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、及び心不全、例えば鬱血性心不全が含まれる。さらなる、非新生物病状には乾癬、糖尿病、及び時期尚早の網膜症、水晶体後方繊維増殖症、新血管緑内障を含む他の増殖性網膜症、甲状腺過形成（グレーブス病を含む）、角膜及び他の組織の移植、慢性的炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、子癇前症、腹水症、心膜滲出（例えば心膜炎に関連するもの）、及び胸膜滲出が含まれる。

上述した観点から、内皮細胞機能、増殖及び／又は形態を変更又はこれに衝撃を与えると示されている、ここで記載されたＰＲＯポリペプチド、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは、上述した多くの又は全ての疾患の原因及び病因において重要な役割を担っており、これらの疾患を標的とする血管関連剤、又はこれらのプロセスを増大又は阻害するための治療標的として提供可能であると思われる。

【００９１】

５．２．４．１１．投与プロトコール、スケジュール、用量及び製剤

ここに記載された分子及びそれらのアゴニスト及びアンタゴニストは、上述した種々の疾

患及び病気の予防及び治療薬として薬剤的に有用である。
ＰＲＯポリペプチド又はアゴニスト又はアンタゴニストの治療用組成物は、適当な純度を持つ所望の分子を任意の薬剤的に許容可能な担体、賦形剤、又は安定化剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．編，（１９８０））と、凍結乾燥した製剤又は水溶液の形態で混合することにより調製することができる。許容可能な担体、賦形剤、又は安定化剤は、好ましくは用いられる投与量及び濃度で受容者に非毒性であり、リン酸塩、クエン酸炎、及び他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド；ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリシン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストランを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡ等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール等の糖；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／又はＴＷＥＥＮ^{TM}、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ^{TM}又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の非イオン性界面活性剤を含む。
このような担体の更なる例は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、マグネシウムトリシリケート、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、及びポリエチレングリコールである。局所用の担体又はゲルベースの形態は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース又はメチルセルロース等の多糖類、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及びモクロウアルコールを含む。あらゆる投与について、従来のデポー形態が好適に用いられる。このような形態は、例えば、マイクロカプセル、ナノ－カプセル、リポソーム、硬膏剤、吸入形態、鼻スプレー、舌下状錠剤、及び徐放性製剤を含む。ＰＲＯポリペプチド又はアゴニスト又はアンタゴニストは、典型的にはそのような媒体中に約０．１ｍｇ／ｍｌから１００ｍｇ／ｍｌの濃度で処方される。

【００９２】

他の調製物は、形成された製品中に、ＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストを導入して含有される。このような製品は内皮細胞の成長及び血管形成の調節に使用することができる。加えて、腫瘍侵入及び転移をこれらの製品で調節してよい。インビボ投与に用いられるＰＲＯポリペプチド又はアゴニスト又はアンタゴニストは無菌でなければならない。これは、凍結乾燥及び再形成の前又は後の滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。ＰＲＯポリペプチドは通常は凍結乾燥形態又は全身投与される場合には溶液中に貯蔵される。凍結乾燥形態にある場合、ＰＲＯポリペプチド又はアゴニスト又はアンタゴニストは典型的には使用時の適当な希釈剤を含む他の成分と組み合わせて処方される。ＰＲＯポリペプチド又はアゴニスト又はアンタゴニストの液体製剤の例は、無菌の、透明な、無色の生鮮溶液で、皮下注射用の１回投与バイアルに充填されている。繰り返し使用に適切な防腐製薬組成物は、例えばポリペプチドの種類及び指示に主として依存し、
ａ）ＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニスト；
ｂ）溶液中のポリペプチド又は他の分子の安定性を最大にする範囲内のｐＨ、好ましくは約４－８のｐＨを維持可能なバッファー；

ｃ）主として、撹拌誘発性集合体に対しポリペプチド又は分子を安定化させる洗浄剤／界面活性剤；
ｄ）等張剤；
ｅ）フェノール、ベンジルアルコール及びベンゼトニウムハロゲン化物、例えば塩化物の群から選択される防腐剤；及び
ｆ）水；
を含有し得る。
使用される洗浄剤が非イオン性であるならば、それは、例えばポリソルベート（例えば、ＰＯＬＹＳＯＲＢＡＴＥ™（ＴＷＥＥＮ™）２０、８０等）、ポロキサマー（例えば、ＰＯＬＯＸＡＭＥＲ™１８８等）であってよい。非イオン性界面活性剤を使用することにより、ポリペプチドの変性を引き起こすことなく、表面応力の剪断に調製物をさらすことができる。さらに、このような界面活性剤含有調製物は、エアゾール装置、例えば静脈投与、及びニードレスジェット注入ガンに使用されるものにおいて、使用され得る（例えば、ＥＰ２５７，９５６を参照されたい）。
等張剤は、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの液体組成物を確実に等浸透圧とするために存在し、多価糖アルコール、好ましくは３価又は高級糖アルコール、例えばグリセリン、エリトリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール及びマンニトールが含まれる。これらの糖アルコールは、単独で、又は組合せて使用することもできる。また、塩化ナトリウム又は他の適切な塩を、溶液を等張にするために使用してもよい。
バッファーは、所望するｐＨに応じて、アセタート、シトラート、スクシナート又はホスファートバッファーであってよい。本発明の液状調製物の一種類のｐＨは、約４から８、好ましくはほぼ生理学的ｐＨの範囲に緩衝される。
防腐剤、フェノール、ベンジルアルコール及びベンゼトニウムハロゲン化物、例えば塩化物は、使用可能な周知の抗菌薬である。
【００９３】
治療用ＰＲＯポリペプチド組成物は、一般的に無菌のアクセスポートを具備する容器、例えば、静脈内溶液バッグ又は皮下注射針で穿孔可能なストッパーを具備するバイアルに配される。製剤は、好ましくは静脈内（ｉ．ｖ．）、皮下（ｓ．ｃ．）、又は筋肉内（ｉ．ｍ．）の繰り返し注射として、あるいは鼻内又は肺内送達に適したエアロゾル製剤として投与される（肺内送達については、例えばＥＰ ２５７，９５６参照）。
また、ＰＲＯポリペプチドは持続放出製剤の形態で投与することもできる。持続放出製剤の好適な例は、タンパク質を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、当該マトリクスは成形物、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリクスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、Ｌａｎｇｅｒ等，Ｊ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｍａｔｅｒ．Ｒｅｓ．，１５：１６７－２７７（１９８１）及びＬａｎｇｅｒ，Ｃｈｅｍ．Ｔｅｃｈ．，１２：９８－１０５（１９８２）に記載されたようなポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリアクチド（米国特許第３，７７３，９１９号、ＥＰ ５８，４８１）、Ｌ－グルタミン酸及びガンマエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー（Ｓｉｄｍａｎ等，Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ，２２：５４７－５５６（１９８３））、非分解性エチレン－酢酸ビニル（Ｌａｎｇｅｒ等，上掲）、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えばＬｕｐｒｏｎ Ｄｅｐｏｔ™（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注射可能な微小球）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシブチル酸（ＥＰ １３３，９８８）を含む。
エチレン－酢酸ビニルや乳酸－グリコール酸等の重合体は１００日以上分子を放出できるが、特定のヒドロゲルはより短い時間タンパク質を放出する。カプセル化タンパク質は、長時間体内に残存すると、３７℃で水分に曝されることで、変性又は凝集し、生理活性の喪失や免疫原生の変化のおそれがある。かかる機構によって安定性を得るための合理的な処置が考えられる。例えば、凝集機構がチオ－ジスルフィド交換による分子間Ｓ－Ｓ結合

であることが分かったら、スルフヒドリル残基を変更し、酸性溶液から凍結乾燥し、水分量を調整し、適当な添加物を使用し、特定の重合体マトリクス化合物を開発することで安定性を保証することができる。
ＰＲＯポリペプチドの持続放出組成物は、リポソーム的に包括されたＰＲＯポリペプチドを含む。ＰＲＯポリペプチドを含有するリポソームは、それ自体周知である方法、例えば、ＤＥ３，２１８，１２１、Ｅｐｓｔｅｉｎ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８－３６９２（１９８５）、Ｈｗａｎｇ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４０３０－４０３４（１９８０）、ＥＰ５２，３２２、ＥＰ３６，６７６、ＥＰ８８，０４６、ＥＰ１４３，９４９、ＥＰ１４２，６４１、特願昭５８－１１８００８、米国特許第４，４８５，０４５号及び第４，５４４，５４５号、及びＥＰ１０２，３２４等による方法によって調製する。通常、リポソームは、脂質含有量が約３０モル％以上コレステロールであり、選択される割合が最適な治療法に対して調整された微小（約２００－８００オングストローム）な単ラメラ状のものである。
【００９４】
ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの治療的有効量は、当然のことながら、治療（予防を含む）すべき病理学的状態、投与方法、治療に用いられる化合物の型、包含される任意の同時治療、患者の年齢、体重、一般的な医学的状態、医学的履歴などの要因によって変化し、それは担当する医師の技量の範囲内で良好に決定される。従って、治療者は、最大の治療効果が得られるように、投与量を滴定し投与経路を修正する必要がある。ＰＲＯポリペプチドが狭い範囲の宿主を有しているならば、ヒトの患者の治療には、ヒトＰＲＯポリペプチド、より好ましくは天然配列ヒトＰＲＯポリペプチドを含有する調製物であることが好ましい。臨床医は投与量が当該病状の治療において所望する効果が得られるまで、ＰＲＯポリペプチドを投与するであろう。例えば、目的がＣＨＦの治療である場合、この病状に関連した進行性心臓肥大を阻害する量とされる。この治療及び進行状況は、エコーカルジオグラフィーにより容易にモニターされる。同様に、肥大性心筋症の患者には、経験に基づいてＰＲＯポリペプチドを投与することができる。
上記の指針では、有効投与量は、一般的に約０．００１から約１．０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１－１．０ｍｇ／ｋｇ、最も好ましくは約０．０１－０．１ｍｇ／ｋｇの範囲内である。
成人の高血圧の治療における非経口用途では、注射の形態で、体重１ｋｇ当たり約０．０１から５０ｍｇ、好ましくは約０．０５から２０ｍｇ、最も好ましくは１から２０ｍｇのＰＲＯポリペプチドを、静脈内注射により１日に１から３回投与するのが有利である。経口投与では、ＰＲＯポリペプチドをベースとする分子を、好ましくは体重１ｋｇ当たり約５ｍｇから１ｇ、好ましくは約１０から１００ｍｇ、１日に１から３回投与する。内毒素汚染物質、安全レベルの最小量、例えば０．５ｎｇ／ｍｇタンパク質未満に保持すべきである。さらにヒト投与では、調製物は好ましくは滅菌され、発熱性であり、一般的に安全で、ＦＤＡ Ｏｆｆｉｃｅ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃｓ ｓｔａｎｄａｒｄｓで要求されるようにして精製される。
組織再生に使用されるＰＲＯポリペプチドを含有する製薬組成物の用量計画は、ポリペプチドの作用を変える種々の要因、例えば、形成が望まれる組織（例えば骨）の重量、傷害部位、傷害を受けた組織の状態、創傷の大きさ、傷害を受けた組織のタイプ（例えば、骨）、患者の年齢、性別、食餌、感染症の重傷度、投与時間、及び他の臨床的要因を考慮して、担当する医師により決定されるであろう。用量は、再構成に使用されるマトリクスの種類、製薬組成物の他のタンパク質含有物により変わり得る。例えば、他の周知の成長因子、例えばＩＧＦ－Ｉを最終組成物に添加すると、さらに用量に影響を与える。進行状況は組織／骨の成長及び／又は修復を、例えばＸ線、組織形態測定（ｈｉｓｔｏｍｏｒｐｈｏｍｅｔｒｉｃ ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎｓ）及びテトラサイクリン標識化により、定期的に評価することにより監視可能である。
【００９５】

ＰＲＯポリペプチド又はアンタゴニスト又はアゴニスト投与の経路は周知の方法に従い、例えば静脈内、筋肉内、脳内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、眼内、関節内、滑膜内、包膜内、経口、局所又は吸入経路による注射又は注入、あるいは以下に記載する持続放出系による。またＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストは腫瘍内、腫瘍周辺、病巣内、又は病巣周辺経路で好適に投与され、局所的並びに全身に治療効果を発揮する。腹腔内経路は、例えば卵巣腫瘍の治療に特に有用であることが予期されている。
ペプチド又は小分子がアンタゴニスト又はアゴニストとして使用される場合、好ましくは、液体又は固体の形態で経口的又は非経口的に哺乳動物に投与される。
塩を形成し下記において有用な分子の薬理学的に許容可能な塩類の例には、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩）、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えばピリジン塩、トリエチルアミン塩）、無機酸塩（例えば塩酸、硫酸塩、硝酸塩）及び有機酸塩（例えば酢酸塩、シュウ酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩）が含まれる。
ここで記載され、骨、軟骨、腱、又は靱帯再生に有用な組成物における治療方法には、移植又は装置としての、局所的（ｔｏｐｉｃａｌｌｙ）、全身的又は局部的（ｌｏｃａｌｌｙ）な組成物の投与が含まれる。投与した場合、有用な治療用組成物は、発熱物質を含有しない生理学的に許容可能な形態である。さらに組成物は、骨、軟骨又は組織のダメージ部位に送達される粘性のある形態で注射されるかカプセル化されることが望ましい。局所的投与は傷の治癒及び組織の修復に適している。好ましくは、骨及び／又は軟骨の形成のためには、組成物は、骨及び／又は軟骨のダメージ部位にタンパク質含有組成物を送達せしめ、好ましくは体内に再吸収可能な骨及び軟骨を発育する構造体を提供することのできるマトリクスを含む。このようなマトリクスは他の移植医療用途に使用される材料で作成される。

【００９６】

マトリクス材料の選択は、生物学的融和性、生物分解性能、機械的特性、美容的外観、及び界面活性に基づく。組成物の特定の用途は、適切な処方により定義される。組成物の潜在的マトリクスは生物分解性であり、化学的に定義される硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及びポリ無水物であってよい。他の潜在的マトリクスは生物分解性で生物学的に明確に定義された、例えば骨又は真皮コラーゲンである。さらなるマトリクスは純粋タンパク質又は細胞外マトリクス成分からなる。他の潜在的マトリクスは、非生物分解性であり、化学的に定義された、例えば焼結ヒドロキシアパタイト、生体ガラス、アルミナート、又は他のセラミックスである。
マトリクスは上述した任意の種類の材料、例えばポリ乳酸とヒドロキシアパタイト又はコラーゲンとリン酸三カルシウムの組合せからなるものであってもよい。生物セラミックは組成において、例えばカルシウム－アルミナート－ホスファートに変えてもよく、孔サイズ、粒子サイズ及び生物分解性能を変更するためのプロセスが施されていてもよい。
特定の一実施態様では、乳酸とグリコール酸が５０：５０（モル重量）のコポリマーであり、１５０から８００ミクロンの範囲の直径を有する多孔質粒子の形態である。いくつかの用途において、金属イオン封鎖剤、例えばカルボキシメチルセルロース、又は自己移植血塊を利用し、マトリクスからの分離から組成物を保護するのに有用である。
一好適なファミリーの金属イオン封鎖剤は、セルロース材料、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースを含むアルキルセルロース（ヒドロキシアルキルセルロースを含む）であり、好ましくはカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）のカチオン塩である。他の好ましい金属イオン封鎖剤には、ヒアルロン酸、アルギニン酸ナトリウム、ポリ（エチレングリコール）、ポリオキシエチレンオキシド、カルボキシビニルポリマー、及びポリ（ビニルアルコール）が含まれる。ここで有用な金属イオン封鎖剤の量は、調製物の全量に基づき、０．５－２０重量％、好ましくは１－１０重量％であり、ポリマーマトリクスからのポリペプチド（又はそのアンタゴニスト）の脱着を防止し、組成物に適切な操作性を付与し、さらに原細胞のマトリクスへの浸透

を防止し、よって、ポリペプチド（又はそのアンタゴニスト）に原細胞の骨形成活性を助長する機会を付与するのに必要な量である。

【００９７】

５．２．４．１２．組合せ治療

当問題となる疾患の防止又は治療におけるＰＲＯポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニストの効力は、同じ組成物又は別個の組成物において、これらの目的のために有効な他の薬剤と組合せるか、又は活性剤を連続して投与することにより改善される。

例えば、心肥大の治療のためには、ＰＲＯポリペプチド治療は、周知の心筋ミオサイト肥大因子のインヒビター、例えばフェニレフリン等のα－アドレナリンアゴニストのインヒビター；エンドセリン－１インヒビター、例えばＢＯＳＥＮＴＡＮ[TM]及びＭＯＸＯＮＯＤＩＮ[TM]；ＣＴ－１に対するインヒビター（米国特許第５，６７９，５４５号）；ＬＩＦに対するインヒビター；ＡＣＥインヒビター；デス－アスパラート－アンジオテンシンＩインヒビター（米国特許第５，７７３，４１５号）及びアンジオテンシンＩＩインヒビターの投与を組合せることができる。

高血圧に関連した心臓肥大の治療のためには、ＰＲＯポリペプチドを、β－アドレナリン様レセプターブロック剤、例えばプロプラノロール、チモロール、タータロロール、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、又はカーベジロール；ＡＣＥインヒビター、例えばクイナプリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル又はリシノプリル；ジウレティクス、例えばクロロチアザイド、ヒドロクロロチアザイド、ヒドロフルメタザイド、メチルクロチアザイド、ベンズチアザイド、ジクロロフェナミド、アセタゾラミド、又はインダパミド；及び／又はカルシウムチャンネルブロッカー、例えばジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル又はニカルジピンと組合せて投与することができる。一般名によりここで同定された治療薬を含む遺伝子製薬用組成物は市販されており、用量、投与方法、副作用、禁忌等の製造者の使用説明書に従い投与される。例えば、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｄａｔａ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｃｏ.：Ｍｏｎｔｖａｌｅ，Ｎ.Ｊ.，１９９７），５１版を参照されたい。

【００９８】

心臓肥大の治療における組合せ治療用の好ましい候補薬は、β－アドレナリン様レセプターブロック剤（プロプラノロール、チモロール、タータロロール、カルテオロール、ナドロール、ベタキソロール、ペンブトロール、アセトブトロール、アテノロール、メトプロロール、又はカーベジロール）、ベラパミル、ジフェジピン、又はジルチアゼムである。

高血圧を伴う肥大の治療には、カルシウムチャンネルブロッカー、例えばジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミル又はニカルジピン；β－アドレナリン様レセプターブロック剤；ジウレティクス、例えばクロロチアザイド、ヒドロクロロチアザイド、ヒドロフルメタザイド、メチルクロチアザイド、ベンズチアザイド、ジクロロフェナミド、アセタゾラミド、又はインダパミド；及び／又はＡＣＥインヒビター、例えばクイナプリル、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル、ベナゼプリル、フォシノプリル又はリシノプリルを使用する、抗高血圧治療薬の使用が必要である。

他の徴候のために、ＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストは、当該問題における骨及び／又は軟骨欠損、傷又は組織の治療に有用な他の薬剤と組合せてもよい。このような薬剤には、種々の成長因子、例えばＥＧＦ、ＰＤＧＦ、ＴＧＦ－α又はＴＧＦ－β、ＩＧＦ、ＦＧＦ、及びＣＴＧＦが含まれる。

加えて、癌の治療に使用されるＰＲＯポリペプチド又はそれらのアゴニスト又はアンタゴニストは、上述にて同定したような細胞毒性薬、化学治療薬又は成長阻害薬と組合せられる。また癌の治療のために、ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストは適切に連続投与されるか、又は、放射活性物質の照射又は投与を含んでも含まなくても、放射線学的治療と組合せられる。

ＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニストと組合せて投与される治療薬の有効量は、医師又

は獣医の裁量による。投与量とその調節は処理される病状に最大の治療効果が達成されるようになされる。例えば、高血圧の治療においては、これらの量は、理想的にはジウレティクス又はデジタルの使用、及び高血圧又は低血圧、腎損傷等を考慮に入れる。用量は、治療される特定の患者及び使用される治療薬の種類等の因子に依存する。典型的には、使用される量は、治療薬をＰＲＯポリペプチドと共に投与しない場合と同じ用量である。

【００９９】

５．２．４．１３．製造品

上述した疾患の診断又は治療に有用なＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストを含むキットのような製造品は、少なくとも１つの容器及びラベルを具備する。適切な容器には、例えばボトル、バイアル、シリンジ及び試験管が含まれる。容器はガラス又はプラスチックのような種々の物質から形成できる。容器は、状態の診断又は治療に有効な組成物を収容し、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は皮下注射針で穿孔可能なストッパーを具備する静脈内バッグ又はバイアルであってよい）。組成物中の活性剤はＰＲＯポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストである。容器上又は添付されるラベルには、組成物が選択した状態の診断又は治療に使用されることが示されている。この製造品は、薬剤的に許容可能なバッファー、例えばリン酸緩衝塩水、リンガー液、及びデキストロース溶液を収容した第２の容器をさらに具備してもよい。さらに、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用説明書を備えた包装挿入物を含む、商業的及び使用者の立場から望ましい他の材料を具備してもよい。また、この製造品は、上述の他の活性剤を収容した第２又は第３の容器を具備してもよい。

【０１００】

５．２．５．抗体

本発明の多くの有用な候補薬のいくつかは、ここで同定された遺伝子の生成、又は遺伝子生成物を阻害、及び／又は遺伝子生成物の活性を低減する抗体及び抗体フラグメントである。

５．２．５．１．ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体の調製方法は当業者に知られている。哺乳動物においてポリクローナル抗体は、例えば免疫化剤、及び所望するのであればアジュバントを、一又は複数回注射することで発生させることができる。典型的には、免疫化剤及び／又はアジュバントを複数回皮下又は腹腔内注射により、哺乳動物に注射する。免疫化剤は、ＰＲＯポリペプチド又はその融合タンパク質を含みうる。免疫化剤を免疫化された哺乳動物において免疫原性が知られているタンパク質に抱合させるのが有用である。このような免疫原タンパク質の例は限られないが、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン及び大豆トリプシンインヒビターが含まれる。使用され得るアジュバントの例には、フロイント完全アジュバント及びＭＰＬ－ＴＤＭアジュバント（モノホスホリル脂質Ａ、合成トレハロースジコリノミコラート）が含まれる。免疫化プロトコールは、過度の実験なく当業者により選択されるであろう。

【０１０１】

５．２．５．２．モノクローナル抗体

あるいは、抗－ＰＲＯ抗体はモノクローナル抗体であってもよい。モノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ及びＭｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）に記載されているようなハイブリドーマ法を使用することで調製することができる。ハイブリドーマ法では、マウス、ハムスター又は他の適切な宿主動物を典型的には免疫化剤により免疫化することで、免疫化剤に特異的に結合する抗体を生成するかあるいは生成可能なリンパ球を誘発する。また、リンパ球をインビトロで免疫化することもできる。

免疫化剤は、典型的には対象とするＰＲＯポリペプチド又はその融合タンパク質を含む。一般にヒト由来の細胞が望まれる場合には末梢血リンパ球（「ＰＢＬ」）が使用され、あるいは非ヒト哺乳動物源が望まれている場合は、脾臓細胞又はリンパ節細胞が使用される。次いで、ポリエチレングリコール等の適当な融合剤を用いてリンパ球を不死化株化細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する。Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａ

ｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６）ｐｐ．５９－１０３。不死化株化細胞は、通常は、形質転換した哺乳動物細胞、特に齧歯動物、ウシ、及びヒト由来の骨髄腫細胞である。通常、ラット又はマウスの骨髄腫株化細胞が使用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、未融合の不死化細胞の生存又は成長を阻害する一又は複数の物質を含有する適切な培地で培養される。例えば、親細胞が、酵素のヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ又はＨＰＲＴ）を欠いていると、ハイブリドーマの培地は、典型的には、ヒポキサチン、アミノプチリン及びチミジンを含み（「ＨＡＴ培地」）、この物質がＨＧＰＲＴ欠乏性細胞の増殖を阻止する。

好ましい不死化株化細胞は、効率的に融合し、選択された抗体生成細胞による安定した高レベルの抗体発現を支援し、ＨＡＴ培地のような培地に対して感受性である。より好ましい不死化株化細胞はマウス骨髄腫株であり、これは例えばカリフォルニア州サンディエゴのＳａｌｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒやバージニア州マナサスのアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションより入手可能である。ヒトモノクローナル抗体を生成するためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒト異種骨髄腫株化細胞も開示されている。Ｋｏｚｂｏｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）、Ｂｒｏｄｅｕｒ等，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）ｐｐ．５１－６３。

次いでハイブリドーマ細胞が培養される培養培地を、ＰＲＯポリペプチドに対するモノクローナル抗体の存在について検定する。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって生成されたモノクローナル抗体の結合特異性は免疫沈降又はラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）や酵素結合免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）等のインビトロ結合検定法によって測定する。このような技術及びアッセイは、当該分野において公知である。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばＭｕｎｓｏｎ及びＰｏｌｌａｒｄ，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１０７：２２０（１９８０）によるスキャッチャード分析法によって測定することができる。

【０１０２】

所望のハイブリドーマ細胞が同定された後、クローンを制限希釈工程によりサブクローニングし、標準的な方法で成長させることができる。Ｇｏｄｉｎｇ，上掲。この目的のための適当な培地には、例えば、ダルベッコの改変イーグル培地及びＲＰＭＩ－１６４０倍地が含まれる。あるいは、ハイブリドーマ細胞は哺乳動物においてインビボで腹水として成長させることもできる。

サブクローンによって分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテインＡ－セファロース法、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー法、ゲル電気泳動法、透析法又はアフィニティークロマトグラフィー等の従来の免疫グロブリン精製方法によって培養培地又は腹水液から単離又は精製される。

また、モノクローナル抗体は、組換えＤＮＡ法、例えば米国特許第４，８１６，５６７号に記載された方法により作成することができる。本発明のモノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、常套的な方法を用いて（例えば、マウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用して）、容易に単離し配列決定することができる。本発明のハイブリドーマ細胞はそのようなＤＮＡの好ましい供給源となる。ひとたび単離されたら、ＤＮＡは発現ベクター内に配することができ、これが宿主細胞、例えばサルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、あるいは免疫グロブリンタンパク質を生成等しない骨髄腫細胞内に形質移入され、組換え宿主細胞内でモノクローナル抗体の合成をすることができる。また、ＤＮＡは、例えば相同マウス配列に換えてヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列を置換することにより（米国特許第４，８１６，５６７号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ等，上掲）、又は免疫グロブリンコード配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の一部又は全部を共有結合することにより修飾することができる。このような非免疫グロブリンポリペプチドは、本発明の抗

体の定常ドメインに置換でき、あるいは本発明の抗体の１つの抗原結合部位の可変ドメインに置換でき、キメラ性二価抗体を生成する。
抗体は一価抗体であってもよい。一価抗体の調製方法は当該分野においてよく知られている。例えば、一つの方法は免疫グロブリン軽鎖と修飾重鎖の組換え発現を含む。重鎖は一般的に、重鎖の架橋を防止するようにＦｃ領域の任意の点で切断される。あるいは、関連するシステイン残基を他のアミノ酸残基で置換するか欠失させて架橋を防止する。
一価抗体の調製にはインビトロ法がまた適している。抗体の消化による、そのフラグメント、特にＦａｂフラグメントの生成は、当該分野において知られている慣用的技術を使用して達成できる。
【０１０３】
５．２．５．３．ヒト及びヒト化抗体
抗－ＰＲＯ抗体は、さらにヒト化抗体又はヒト抗体を含む。非ヒト（例えばマウス）抗体のヒト化形とは、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖あるいはそのフラグメント（例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$あるいは抗体の他の抗原結合サブ配列）であって、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むものである。ヒト化抗体はＣＤＲの残基が、マウス、ラット又はウサギのような所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲの残基によって置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）を含む。幾つかの例では、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク残基は、対応する非ヒト残基によって置換されている。また、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、移入されたＣＤＲもしくはフレームワーク配列にも見出されない残基を含んでいてもよい。一般に、ヒト化抗体は、全てあるいはほとんど全てのＣＤＲ領域が非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、全てあるいはほとんど全てのＦＲ領域がヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体は、最適には免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒトの免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含んでなる。Ｊｏｎｅｓ等，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ等，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，２：５９３－５９６（１９９２）。
非ヒト抗体をヒト化する方法はこの分野でよく知られている。一般的に、ヒト化抗体には非ヒトを源にする一又は複数のアミノ酸残基が導入される。これら非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、典型的には「移入」可変ドメインから得られる「移入」残基と称される。ヒト化は基本的に齧歯動物のＣＤＲ又はＣＤＲ配列でヒト抗体の該当する配列を置換することによりウィンター（Ｗｉｎｔｅｒ）及び共同研究者（Ｊｏｎｅｓ等，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ等，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６（１９８８））の方法に従って実施される。よって、このような「ヒト化」抗体は、無傷のヒト可変ドメインより実質的に少ない分が非ヒト種由来の対応する配列で置換されたキメラ抗体（米国特許第４，８１６，５６７号）である。実際には、ヒト化抗体は典型的には幾つかのＣＤＲ残基及び場合によっては幾つかのＦＲ残基が齧歯類抗体の類似する部位からの残基によって置換されたヒト抗体である。
また、ヒト抗体は、ファージ表示ライブラリを含むこの分野で知られた種々の方法を用いて作成することもできる。Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ及びＷｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓ等，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１）。また、Ｃｏｌｅ等及びＢｏｅｒｎｅｒ等の方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用することができる。Ｃｏｌｅ等，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ．ｐ．７７（１９８５）及びＢｏｅｒｎｅｒ等，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７（１）：８６－９５（１９９１）。同様に、ヒト抗体はヒト免疫グロブリン座位をトランスジェニック動物、例えば内在性免疫グロブリン遺伝子は部分的又は完全に不活性化されたマウスに導入することにより産生することができる。投与の際に、遺伝子再配列、

組立、及び抗体レパートリーを含むあらゆる観点においてヒトに見られるものに非常に類似しているヒト抗体の生産が観察される。このアプローチは、例えば米国特許第５，５４５，８０７号；同第５，５４５，８０６号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，６６１，０１６号、及び次の科学文献：Ｍａｒｋｓ等，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０，７７９－７８３（１９９２）；Ｌｏｎｂｅｒｇ等，Ｎａｔｕｒｅ ３６８ ８５６－８５９（１９９４）；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８，８１２－８１３（１９９４）；Ｆｉｓｈｗｉｌｄ等，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４，８４５－８５１（１９９６）；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４，８２６（１９９６）；Ｌｏｎｂｅｒｇ及びＨｕｓｚａｒ，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３ ６５－９３（１９９５）に記載されている。

【０１０４】

５．２．５．４．二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、好ましくはヒトもしくはヒト化抗体である。本ケースの場合において、結合特異性の一方はＰＲＯポリペプチドに対してであり、他方は任意の他の抗原、好ましくは細胞表面タンパク質又はレセプター又はレセプターサブユニットに対してである。

二重特異性抗体を作成する方法は当該技術分野において周知である。伝統的には、二重特異性抗体の組換え生産は、二つの重鎖が異なる特異性を持つ二つの免疫グロブリン重鎖／軽鎖対の同時発現に基づく。Ｍｉｌｓｔｅｉｎ及びＣｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ，３０５：５３７－５３９（１９８３）。免疫グロブリンの重鎖と軽鎖を無作為に取り揃えるため、これらハイブリドーマ（クアドローマ）は１０種の異なる抗体分子の潜在的混合物を生成し、その内一種のみが正しい二重特異性構造を有する。正しい分子の精製は、アフィニティークロマトグラフィー工程によって通常達成される。同様の手順が１９９３年５月１３日公開のＷＯ９３／０８８２９、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ等，ＥＭＢＯ Ｊ．，１０：３６５５－３６５６９（１９９１）に開示されている。

所望の結合特異性（抗体－抗原結合部位）を有する抗体可変ドメインを免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合できる。融合は、好ましくは少なくともヒンジ部、ＣＨ２及びＣＨ３領域の一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとのものである。少なくとも一つの融合には軽鎖結合に必要な部位を含む第一の重鎖定常領域（ＣＨ１）が存在することが望ましい。免疫グロブリン重鎖融合をコードするＤＮＡ、及び望むのであれば免疫グロブリン軽鎖を、別々の発現ベクターに挿入し、適当な宿主生物に同時形質移入する。二重特異性抗体を作成するための更なる詳細については、例えばＳｕｒｅｓｈ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１２１：２１０（１９８６）を参照されたい。

【０１０５】

５．２．５．５．ヘテロ抱合抗体

ヘテロ抱合抗体は、２つの共有結合した抗体からなる。このような抗体は、例えば、免疫系細胞を不要な細胞に対してターゲティングさせるため（米国特許第４，６７６，９８０号）及びＨＩＶ感染の治療のために（ＷＯ ９１／００３６０；ＷＯ ９２／２００３７３；ＥＰ ０３０８９）提案されている。この抗体は、架橋剤に関連したものを含む合成タンパク化学における既知の方法を使用して、インビトロで調製することができると考えられる。例えば、ジスルフィド交換反応を使用するか又はチオエーテル結合を形成することにより、免疫毒素を作成することができる。この目的に対して好適な試薬の例には、イミノチオレート及びメチル－４－メルカプトブチリミデート、及び例えば米国特許第４，６７６，９８０号に開示されているものが含まれる。

５．２．５．６．エフェクター機能の加工

本発明の抗体をエフェクター機能について改変し、例えば癌治療における抗体の有効性を向上させるのが望ましい。例えば、システイン残基をＦｃ領域に導入し、それにより、この領域に鎖間ジスルフィド結合を形成させるようにしてもよい。そのようにして生成された同種二量体抗体は、向上した内部移行能力及び／又は増加した補体媒介細胞殺傷及び抗

体－依存性細胞性細胞毒性（ＡＤＣＣ）を有しうる。Ｃａｒｏｎ等，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１７６：１１９１－１１９５（１９９２）及びＳｈｏｐｅｓ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：２９１８－２９２２（１９９２）参照。向上した抗腫瘍活性を持つ同種二量体抗体はまた、Ｗｏｌｆｆ等，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５３：２５６０－２５６５（１９９３）に記載されたような異種二官能性架橋を用いても調製しうる。あるいは、抗体は、２つのＦｃ領域を有するように加工して、それにより補体溶解及びＡＤＣＣ能力を向上させることもできる。Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎ等，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ３：２１９－２３０（１９８９）参照。

【０１０６】

５．２．５．７．免疫抱合体

本発明はまた、化学治療薬、毒素（例えば、細菌、真菌、植物又は動物由来の酵素活性毒素、又はそのフラグメント）などの細胞毒性薬、あるいは放射性同位体（即ち、放射性抱合）に抱合された抗体を含む免疫抱合体にも関する。

このような免疫複合体の生成に有用な化学治療薬は上記した。用いることのできる酵素活性毒素及びそのフラグメントは、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、（緑膿菌からの）外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデクシン（ｍｏｄｅｃｃｉｎ）Ａ鎖、アルファ－サルシン、アレウリテス・フォーディ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、ジアンチン（ｄｉａｎｔｈｉｎ）タンパク質、フィトラカ・アメリカーナ（Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、モモルディカ・チャランチア（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ）インヒビター、クルシン（ｃｕｒｃｉｎ）、クロチン（ｃｒｏｔｉｎ）、サパオナリア・オフィシナリス（ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）インヒビター、ゲロニン（ｇｅｌｏｎｉｎ）、ミトゲリン（ｍｉｔｏｇｅｌｌｉｎ）、レストリクトシン（ｒｅｓｔｒｉｃｔｏｃｉｎ）、フェノマイシン（ｐｈｅｎｏｍｙｃｉｎ）、エノマイシン（ｅｎｏｍｙｃｉｎ）及びトリコテセン（ｔｒｉｃｏｔｈｅｃｅｎｅ）を含む。様々な放射性ヌクレオチドが放射性抱合抗体の生成に利用可能である。例として、^{212}Ｂｉ、^{131}Ｉ、^{131}Ｉｎ、^{90}Ｙ及び^{186}Ｒｅを含む。

抗体及び細胞毒性薬の抱合体は、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えば、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオール）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（ジメチルアジピミデートＨＣｌ等）、活性エステル（ジスクシンイミジルスベレート等）、アルデヒド（グルタルアルデヒド等）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン等）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン等）、ジイソシアネート（トリエン２，６－ジイソシアネート等）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン等）を用いて作成できる。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載されたように調製することができる。カーボン－１４－標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドの抗体への抱合のためのキレート剤の例である。ＷＯ ９４／１１０２６参照。

他の実施態様では、腫瘍の予備標的化で使用するために、抗体は「レセプター」（ストレプトアビジン等）に抱合されてもよく、抗体－レセプター複合体は患者に投与され、次いで清澄化剤を用いて未結合複合体を循環から除去し、次に細胞毒性薬（例えば、放射性ヌクレオチド等）に抱合された「リガンド」（アビジン等）を投与する。

５．２．５．８．免疫リポソーム

また、ここに開示する抗体は、免疫リポソームとして調製してもよい。抗体を含むリポソームは、Ｅｐｓｔｅｉｎ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：３６８８（１９８５）；Ｈｗａｎｇ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４０３０（１９８０）；及び米国特許第４，４８５，０４５号及び第４，５４４，５４５号に記載されたような、この分野で知られた方法で調製され

る。向上した循環時間を持つリポソームは、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。
特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール及びＰＥＧ－誘導ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物での逆相蒸発法によって生成される。リポソームは、所定サイズの孔のフィルターを通して押し出され、所望の径を有するリポソームが生成される。本発明の抗体のＦａｂ’フラグメントは、Ｍａｒｔｉｎ等，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５７：２８６－２８８（１９８２）に記載されているように、ジスルフィド交換反応を介してリポソームに抱合され得る。化学治療薬（ドキソルビシン等）は、場合によってはリポソーム内に包含される。Ｇａｂｉｚｏｎ等，Ｊ．Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８１（１９）１４８４（１９８９）参照。

【０１０７】

５．２．５．９．抗体の薬剤的組成物

ここで同定されるＰＲＯポリペプチドに特異的に結合する抗体、並びに上記に開示したスクリーニングアッセイで同定された他の分子は、上記及び下記に記した種々の疾患の治療のために、薬剤的組成物の形態で投与することができる。
ＰＲＯポリペプチドが細胞内であり、全抗体が阻害剤として用いられる場合、内在化抗体が好ましい。しかし、リポフェクション又はリポソームも抗体、又は抗体フラグメントを細胞に導入するのに使用できる。抗体フラグメントが用いられる場合、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小阻害フラグメントが好ましい。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合する能力を保持したペプチド分子が設計できる。このようなペプチドは、化学的に合成でき、及び／又は組換えＤＮＡ技術によって生成できる。例えば、Ｍａｒａｓｃｏ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９０，７８８９－７８９３（１９９３）参照。
ここでの製剤は、治療すべき特定の徴候に必要な場合に１以上の活性化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を持つものも含んでよい。あるいは、又はそれに加えて、組成物は、細胞毒性薬、サイトカイン、化学療法剤又は成長阻害剤を含んでもよい。これらの分子は、適切には、意図する目的に有効な量の組み合わせで存在する。
また、活性成分は、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば、各々ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン－マイクロカプセル及びポリ（メタクリル酸メチル）マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミン小球、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）中、又はマイクロエマルション中に包括されていてもよい。これらの技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，上掲に開示されている。
インビボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜を通した濾過により容易に達成される。
持続放出製剤を調製してもよい。持続放出製剤の好適な例は、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、このマトリクスは成形された物品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形状である。持続放出性マトリクスの例は、ポリエステルヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸及びγ－エチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、ＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（商品名）（乳酸－グリコール酸コポリマーと酢酸リュープロリドの注射可能な小球）などの分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、ポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシブチル酸を含む。エチレン－酢酸ビニル及び乳酸－グリコール酸などのポリマーは分子を１００日に渡って放出することができるが、ある種のヒドロゲルはより短時間でタンパク質を放出してしまう。カプセル化された抗体が身体内に長時間残ると、それらは３７℃の水分に露出されることにより変性又は凝集し、その結果、生物学的活性の低下及び起こりうる免疫原性の変化をもたらす。合理的な方法は、含まれる機構に依存する安定

化について工夫することができる。例えば、凝集機構がチオージスルフィド交換を通した分子間Ｓ－Ｓ結合形成であると発見された場合、安定化はスルフヒドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、水分含有量の制御、適切な添加剤の付加、及び特異的ポリマーマトリクス組成物の開発によって達成されうる。

【０１０８】

５．２．５．１０．抗体を使用する治療方法

ＰＲＯポリペプチドに対する抗体を上述した種々の心臓血管、内皮及び血管形成病の治療に使用できることが予期されている。

抗体は、哺乳動物、好ましくはヒトに、周知の方法、例えば、ボーラスとして又は所定時間に渡る連続注入による静脈内投与、筋肉内、腹膜内、脳脊髄内、皮下、関節間、滑膜内、鞘内、経口、局所、又は吸入経路などにより投与される。抗体の静脈内投与が好ましい。

他の治療的養生法を例えば上述の本発明の抗体の投与と組み合わせてもよい。例えば、抗体で癌の治療をする場合は、このような抗体で治療される患者は放射線治療を受けてもよい。あるいは、又はそれに加えて、患者に化学治療薬を投与してもよい。このような化学治療薬の調製法及び用量スケジュールは、製造者の指示に従って使用されるか、熟練した実務者により経験的に決定される。そのような化学治療に対する調製法及び用量スケジュールはまたＣｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ Ｓｅｒｖｉｃｅ Ｍ．Ｃ．Ｐｅｒｒｙ編，（Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ，１９９２）にも記載されている。化学治療薬は、抗体の投与に先立って、又は続いて投与してもよく、あるいはそれらと同時に投与してもよい。抗体は、タモキシフェン又はＥＶＩＳＴＡ^{TM}等の抗エストロゲン化合物又はオナプリストンなどの抗プロゲステロン（ＥＰ ６１６８１２参照）の、それらの分子について知られた用量と組み合わせてもよい。

また、抗体を癌の治療に使用する場合、他の腫瘍関連抗原に対する抗体、例えば一又は複数のＥｒｂＢ２、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４、又はＶＥＧＦレセプターに結合する抗体を投与することも好ましい。また、上述した薬剤も含む。抗体は適切に連続投与されるか、又は、放射活性物質の照射又は投与を含んでも含まなくても、放射線学的治療と組合せられる。あるいは、又はそれに加えて、ここで開示されており、同じか、又は二又はそれ以上の異なる抗原に対して結合する二又はそれ以上の抗体を、患者に同時投与してもよい。ときどきは、患者に一又は複数のサイトカインを投与することも有利である。好ましい実施態様では、ここの抗体は、成長阻害剤と同時投与される。例えば、まず成長阻害剤を投与し、続いて本発明の抗体を投与する。しかしながら、同時投与、又は本発明の抗癌剤を最初に投与することも考えられる。成長阻害剤についての適切な用量は現在用いられている量であるが、成長阻害剤とこの抗体との組み合わせ（相乗）効果により減少させ得る。

【０１０９】

一実施態様において、腫瘍の血管新生は、組合せ治療において攻撃される。抗－ＰＲＯポリペプチド抗体及び他の抗体（例えば抗－ＶＥＧＦ）は、例えば腫瘍又は転移病巣の壊死がみられるように決定された治療的有効量で、腫瘍を有する患者に投与される。この治療は、好ましい効果が観察されるか、又は腫瘍又は任意の転移病巣の痕跡がなくなるまで続けられる。ついで、ＴＮＦを、補助剤、例えばアルファー、ベーター又はガンマーインターフェロン、抗－ＨＥＲ２抗体、ヘレグリン（ｈｅｒｅｇｕｌｉｎ）、抗ヘレグリン抗体、Ｄ－因子、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、又は腫瘍中の微細血管凝固促進剤、例えば抗－プロテインＣ抗体、抗－プロテインＳ抗体、又はＣ４ｂ結合プロテイン（１９９１年２月２１日公開のＷＯ９１／０１７５３）、又は熱又は放射線と組合わせて投与される。

補助剤はその有効性に応じて変わり、便宜的な方式でスクリーニングされるマトリクスにより、腫瘍における影響力と比較することが望ましい。抗－ＰＲＯポリペプチド抗体及びＴＮＦの投与は、所望する臨床効果が達成されるまで繰り返される。また、抗－ＰＲＯポ

リペプチド抗体は、ＴＮＦ、場合によっては補助剤と共に投与される。固形腫瘍が、四肢又は一般的な循環器からの単離が可能な他の位置で見出される例では、ここに記載される治療薬は単離された腫瘍又は器官に投与される。他の実施態様において、ＦＧＦ又はＰＤＧＦアンタゴニスト、例えば抗－ＦＧＦ又は抗－ＰＤＧＦ中和剤は、抗－ＰＲＯポリペプチド抗体と共に患者に投与される。抗－ＰＲＯポリペプチド抗体を用いた治療は、好ましくは傷の治癒又は所望する新血管新生の期間中は中止する。

心臓血管、内皮及び血管形成疾患の予防又は治療のための、ここでの抗体の適切な用量は、上記で定義したような治療される疾患の型、疾患の重篤さ及び経過、防止又は治療目的で薬剤が投与されるか否か、従前の治療、患者の臨床履歴及び抗体に対する反応、及び主治医の裁量による。抗体は、適切には患者に一回又は一連の治療に渡って適切に投与される。

例えば、疾患の型及び重篤さに応じて、約１μｇ／ｋｇから５０ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１－２０ｍｇ／ｋｇ）の抗体が、例えば、１又はそれ以上の別々の投与あるいは連続注入のいずれにしても、患者に投与するための最初の候補用量である。典型的な１日又は週毎の用量は、上記の要因に応じて、約１μｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇ又はそれ以上であろう。数日以上に渡る繰り返し投与のためには、状態に応じて、疾患の徴候に所望の抑制が現れるまで治療が続けられる。しかしながら、他の用量計画が有用であることもある。この治療の進行は、従来の技術及びアッセイ、例えばＸ線腫瘍イメージングによって容易に監視される。

【０１１０】

５．２．５．１１．抗体の製造品

また、抗体を収容する容器とラベルを含む製造品を提供する。このような製造品は上述しており、ここで活性剤は抗－ＰＲＯ抗体である。

５．２．５．１２．抗体を使用する腫瘍の診断及び予知

抗体が使用される徴候が癌である場合、或る種の腫瘍で過剰発現される成長レセプター等の細胞表面タンパク質は候補薬剤又は腫瘍（例えば、癌）治療の優れた標的であるが、ＰＲＯポリペプチドと同じタンパク質は腫瘍の診断及び予知におけるさらなる用途が見出されている。例えば、ＰＲＯポリペプチドに対して向けられる抗体は腫瘍の診断及び予知に使用することができる。

例えば、抗体断片を含む抗体は、ＰＲＯポリペプチドをコードする遺伝子を含む遺伝子の発現の定性的又は定量的検出に用いることができる。抗体は、好ましくは検出可能な、例えば蛍光標識を備え、結合は光学顕微鏡、フローサイトメトリー、フルオロメトリー、又はこの分野で知られた他の技術によって監視できる。このような結合アッセイは、実質的に上述のように実施される。

マーカー遺伝子産物に結合する抗体のインサイツ検出は、例えば、免疫蛍光又は免疫電子顕微鏡によって実施できる。この目的のために、組織学的試料を患者から取り出し、好ましくは生物学的試料に抗体を被せることにより、標識抗体をそれに適用する。この手法はまた、試験される組織におけるマーカー遺伝子産物の分布も決定できるようにする。当業者には、インサイツ検出のために広範な組織学的方法が容易に利用できることは明らかであろう。

【０１１１】

以下の実施例は例示するためにのみ提供されるものであって、本発明の範囲を決して限定することを意図するものではない。

本明細書で引用した全ての特許及び文献の開示の全体を、出典明示によりここに取り込む。

６．実施例

実施例で言及されている市販試薬は、特に示さない限りは製造者の使用説明に従い使用した。ＡＴＣＣ登録番号により以下の実施例及び明細書全体を通して特定されている細胞の供給源はアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、マナッサス、ＶＡである。特に記さない限り、本発明は上記及び以下の教科書に記載されたもののような組換えＤＮＡ

技術の標準的な手法を用いた：上掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等；Ａｕｓｕｂｅｌ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｇｒｅｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎ．Ｙ．，１９８９）；Ｉｎｎｉｓ等，ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．；Ｎ．Ｙ．，１９９０）；Ｈａｒｌｏｗ等，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ １９８８）；Ｇａｉｔ，Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９８４）；Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ，１９８７；Ｃｏｌｉｇａｎ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１９９１。

【０１１２】

６．１．実施例１：新規なポリペプチド及びそれをコードするｃＤＮＡを同定するための細胞外ドメイン相同性スクリーニング

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０の既知の分泌タンパク質からの細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースの検索に使用した。ＥＳＴデータベースは、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）及び企業のデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（商品名）、Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴ又はＢＬＡＳＴ－２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を用いて、ＥＣＤタンパク質配列のＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施した。既知のタンパク質をコードせず、ＢＬＡＳＴスコア７０（９０の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）で集団化してコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

この細胞外ドメイン相同性スクリーニングを用いて、ｐｈｒａｐを用いて他の同定されたＥＳＴ配列に対してコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。さらに、得られたコンセンサスＤＮＡ配列を、しばしば（常にではない）ＢＬＡＳＴ又はＢＬＡＳＴ－２及びｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを用いて伸長し、コンセンサス配列を上で議論したＥＳＴ配列の供給源を用いて可能な限り伸長させた。

上記のように得られたコンセンサス配列に基づいて、次いでオリゴヌクレオチドを合成し、ＰＣＲにより対象とする配列を含むｃＤＮＡライブラリを同定するため、及びＰＲＯポリペプチドの全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして用いるために使用した。正方向及び逆方向ＰＣＲプライマーは一般的に２０から３０ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約１００－１０００ ｂｐ長のＰＣＲ産物を与えるために設計される。プローブ配列は、典型的に４０－５５ｂｐ長である。幾つかの場合には、コンセンサス配列が約１－１．５ｋｂｐより大きいときに付加的なオリゴヌクレオチドが合成される。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ ＰＲＯｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，のように、ＰＣＲプライマー対でのＰＣＲ増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

ｃＤＮＡクローンの単離に用いたｃＤＮＡライブラリは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法によって作成した。ｃＤＮＡは、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴでプライムし、平滑末端でＳａｌＩヘミキナーゼアダプターに結合させ、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動で適当にサイズ分類し、そして適切なクローニングベクター（ｐＲＫＢ又はｐＲＫＤ等；ｐＲＫ５ＢはＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ等，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：

１２７８－１２８０（１９９１）参照）に、独特のＸｈｏＩ及びＮｏｔＩ部位において、所定の方向でクローニングした。

【０１１３】

６．２．実施例２：アミラーゼスクリーニングによるｃＤＮＡクローンの単離

６．２．１．オリゴｄＴプライムｃＤＮＡライブラリの調製

ｍＲＮＡを対象とするヒト組織から、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡからの試薬及びプロトコールを用いて単離した（Ｆａｓｔ Ｔｒａｃｋ ２）。このＲＮＡを、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ（Ｓｕｐｅｒ Ｓｃｒｉｐｔ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｓｙｓｔｅｍ）からの試薬及びプロトコールを用いるベクターｐＲＫ５ＤにおけるオリゴｄＴプライムしたｃＤＮＡライブラリの生成に使用した。この方法において、二本鎖ｃＤＮＡは１０００ｂｐを越えるサイズ分類し、ＳａｌＩ／ＮｏｔＩ結合ｃＤＮＡをＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ切断ベクターにクローニングした。ｐＲＫ５Ｄを、ｓｐ６転写開始部位、それに続くＳｆｉＩ制限酵素部位、さらにＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ ｃＤＮＡクローニング部位を持つベクターにクローニングした。

６．２．２．ランダムプライムｃＤＮＡライブラリの調製

一次ｃＤＮＡクローンの５’末端を好ましく表現するために二次ｃＤＮＡライブラリを作成した。Ｓｐ６ＲＮＡを（上記の）一次ライブラリから生成し、このＲＮＡを、ベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０におけるＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（上で参照したＳｕｐｅｒ Ｓｃｒｉｐｔ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｓｙｓｔｅｍ）からの試薬及びプロトコールを用いてランダムプライムしたｃＤＮＡライブラリの生成に使用した。この方法において、二本鎖ｃＤＮＡを５００－１０００ｂｐにサイズ分類し、平滑末端でＮｏｔＩアダプターに結合させ、ＳｆｉＩ部位で切断し、そしてＳｆｉＩ／ＮｏｔＩ切断ベクターにクローニングした。ｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０は、ｃＤＮＡクローニング部位の前に酵母アルコールデヒドロゲナーゼプロモータ、及びクローニング部位の後にマウスアミラーゼ配列（分泌シグナルを持たない成熟配列）に次いで酵母アルコールデヒドロゲナーゼ転写終結区を有するクローニングベクターである。即ち、アミラーゼ配列でフレームに融合するこのベクターにクローニングされたｃＤＮＡは、適当に形質移入された酵母コロニーからのアミラーゼの分泌を導くであろう。

【０１１４】

６．２．３．形質転換及び検出

上記２パラグラフに記載したライブラリからのＤＮＡを氷上で冷却し、それにエレクトロコンピテントＤＨ１０Ｂ細菌（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、２０ｍｌ）を添加した。細菌及びベクターの混合物は、次いで製造者に推奨されているように電気穿孔した。次いで、ＳＯＣ培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、１ｍｌ）を添加し、この混合物を３７℃で３０分間インキュベートした。形質転換体は、次いでアンピシリンを含む２０標準１５０ｍｍＬＢプレートに蒔き、１６時間インキュベートした（３７℃）。ポジティブコロニーをプレートから拾い、細菌ペレットから標準的な方法、例えばＣｓＣｌ－勾配を用いてＤＮＡを単離した。精製ＤＮＡは、次いで以下の酵母プロトコールで用いた。

酵母方法は３つの範疇に分けられる：（１）酵母のプラスミド／ｃＤＮＡ結合ベクターでの形質転換；（２）アミラーゼを分泌する酵母クローンの検出及び単離；及び（３）酵母コロニーから直接的な挿入物のＰＣＲ増幅及び配列決定及びさらなる分析のためのＤＮＡの精製。

用いた酵母菌株はＨＤ５６－５Ａ（ＡＴＣＣ－９０７８５）であった。この株は以下の遺伝子型：ＭＡＴアルファ、ｕｒａ３－５２、ｌｅｕ２－３、ｌｅｕ２－１１２、ｈｉｓ３－１１、ｈｉｓ３－１５、MAL^{+}、SUC^{+}、GAL^{+}を有する。好ましくは、不完全な翻訳後経路を持つ酵母変異体を用いることができる。このような変異体は、ｓｅｃ７１、ｓｅｃ７２、ｓｅｃ６２に転位不全対立遺伝子を持つが、切断されたｓｅｃ７１が最も好ましい。あるいは、これらの遺伝子の正常な操作を阻害するアンタゴニスト（アンチセンスヌクレオチド及び／又はリガンドを含む）、この翻訳後経路に含まれる他のタンパク

質（例えば、ＳＥＣ６１ｐ、ＳＥＣ７２ｐ、ＳＥＣ６２ｐ、ＳＥＣ６３ｐ、ＴＤＪ１ｐ又はＳＳＡ１ｐ－４ｐ）又はこれらのタンパク質の複合体形成も、アミラーゼ発現酵母と組み合わせて好ましく用いられる。
形質転換は、Ｇｉｅｔｚ等，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．，２０：１４２５（１９９２）に概略が記されたプロトコールに基づいて実施された。形質転換細胞は、次いで寒天からＹＥＰＤ複合培地ブロス（１００ｍｌ）に播種し、３０℃で終夜成長させた。ＹＥＰＤブロスは、Ｋａｉｓｅｒ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｙｅａｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０７（１９９４）に記載されているように調製した。終夜培地は、次いで新鮮なＹＥＰＤブロス（５００ｍｌ）中におよそ$2x10^6$細胞／ｍｌ（約OD_{600}＝０．１）に希釈し、$1x10^7$細胞／ｍｌ（約OD_{600}＝０．４－０．５）まで再成長させた。
【０１１５】
次いで細胞を回収し、５，０００ｒｐｍで５分間のＳｏｒｖａｌ ＧＳ３ ローターのＧＳ３ローターボトルに移し、上清を捨て、次いで無菌水に再懸濁することにより形質転換のために調製し、そして５０ｍｌのファルコン管内で、Ｂｅｃｋｍａｎ ＧＳ－６ＫＲ遠心機において３，５００ｒｐｍで再度遠心分離した。上清を捨て、細胞をＬｉＡｃ／ＴＥ（１０ｍｌ，１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ，１ｍＭのＥＤＴＡ ｐＨ７．５，１００ｍＭのLi_2OOCCH_3）で続けて洗浄し、ＬｉＡｃ／ＴＥ（２．５ｍｌ）中に再懸濁させた。
形質転換は、マイクロチューブ内で、調製した細胞（１００μｌ）を新鮮な変性一本鎖サケ精子ＤＮＡ（Ｌｏｆｓｔｒａｎｄ Ｌａｂｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｂｕｒｇ，ＭＤ）及び形質転換ＤＮＡ（１μｇ．ｖｏｌ．＜１０μｌ）と混合することにより起こした。混合物はボルテックスにより簡単に混合し、次いで４０％ＰＥＧ／ＴＥ（６００μｌ，４０％のポリエチレングリコール－４０００，１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ，１ｍＭのＥＤＴＡ，１００ｍＭのLi_2OOCCH_3，ｐＨ７．５）を添加した。この混合物を緩く撹拌し、３０℃で撹拌しながら３０分間インキュベートした。次いで細胞に４２℃で１５分間熱衝撃を与え、反応容器をミクロチューブ内で１２，０００ｒｐｍで５－１０秒間遠心分離し、デカント及びＴＥ（５００μｌ，１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ，１ｍＭのＥＤＴＡ ｐＨ７．５）への再懸濁に次いで遠心分離した。次いで、細胞をＴＥ（１ｍｌ）中に希釈し、アリコート（２００μｌ）を１５０ｍｍ成長プレート（ＶＷＲ）に予め調製した選択培地に拡げた。
あるいは、複数の少量反応ではなく、形質転換を１回の大規模反応で実施したが、試薬の量はしかるべくスケールアップした。
用いた選択培地は、Ｋａｉｓｅｒ等，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｙｅａｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０８－２１０（１９９４）に記載されているように調製したウラシルを欠く合成完全デキストロース寒天（ＳＣＤ－Ｕｒａ）であった。形質転換体は３０℃で２－３日成長させた。
アミラーゼを分泌するコロニーの検出は、選択成長培地における赤色デンプンの包含により実施した。Ｂｉｅｌｙ等，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１７２：１７６－１７９（１９８８）に記載された方法に従って、デンプンを赤色染料（反応性 Ｒｅｄ－１２０，Ｓｉｇｍａ）に結合させた。結合したデンプンをＳＣＤ－Ｕｒａ寒天プレートに最終濃度０．１５％（ｗ／ｖ）で導入し、リン酸カリウムでｐＨ７．０に緩衝した（最終濃度５０－１００ｍＭ）。
ポジティブコロニーを拾って新鮮な選択培地（１５０ｍｍプレート）に画線し、良好に単離され同定可能な単一コロニーを得た。アミラーゼ分泌についてポジティブな良好に単離されたコロニーは、緩衝ＳＣＤ－Ｕｒａ寒天への赤色デンプンの直接導入により検出した。ポジティブコロニーは、デンプンを分解して、ポジティブコロニーの周囲に直接目視できる暈を形成する能力により決定した。

【０１１６】
６．２．４．ＰＣＲ増幅によるＤＮＡの単離
ポジティブコロニーが単離された場合、その一部を楊枝で拾い、９６ウェルプレートにおいて無菌水（３０μｌ）に希釈した。この時点で、ポジティブコロニーは凍結して次の分析のために保存するか、即座に増幅するかのいずれかである。細胞のアリコート（５μｌ）を、０．５μｌのＫｌｅｎｔａｑ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）；４．０μｌの１０ｍＭ ｄＮＴＰ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ－Ｃｅｔｕｓ）；２．５μｌのＫｅｎｔａｑバッファー（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）；０．２５μｌの正方向オリゴ１；０．２５μｌの逆方向オリゴ２；１２．５μｌの蒸留水を含有する２５μｌ容量におけるＰＣＲ反応のテンプレートとして使用した。正方向オリゴヌクレオチド１の配列は：
５’－ＴＧＴＡＡＡＡＣＧＡＣＧＧＣＣＡＧＴＴＡＡＡＴＡＧＡＣＣＴＧＣＡＡＴＴＡＴＴＡＡＴＣＴ－３’
（配列番号：３８２）であった。
逆方向オリゴヌクレオチド２の配列は：
５’－ＣＡＧＧＡＡＡＣＡＧＣＴＡＴＧＡＣＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＣＣＡＴＴ－３’
（配列番号：３８３）であった。
次いで、ＰＣＲは以下の通り実施した：

a.	変性	92℃、5分間
b．次の3サイクル：	変性	92℃、30秒間
	アニール	59℃、30秒間
	伸長	72℃、60秒間
c．次の3サイクル：	変性	92℃、30秒間
	アニール	57℃、30秒間
	伸長	72℃、60秒間
d．次の２５サイクル：	変性	92℃、30秒間
	アニール	55℃、30秒間
	伸長	72℃、60秒間
e.	保持	4℃

下線を施した領域は、各々ＡＤＨプロモーター領域及びアミラーゼ領域にアニーリングされ、挿入物が存在しない場合はベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０からの３０７ｂｐ領域を増幅する。典型的には、これらのオリゴヌクレオチドの５’末端の最初の１８ヌクレオチドは、配列プライマーのアニーリング部位を含んでいた。即ち、空のベクターからのＰＣＲ反応の全生成物は３４３ｂｐであった。しかしながら、シグナル配列融合ｃＤＮＡは、かなり長いヌクレオチド配列をもたらした。
ＰＣＲに続いて、反応のアリコート（５μｌ）を、上掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等に記載されたように１％アガロースゲル中でトリス－ボレート－ＥＤＴＡ（ＴＢＥ）緩衝系を用いたアガロースゲル電気泳動により試験した。４００ｂｐより大きな単一で強いＰＣＲ産物をもたらすクローンを、９６ Ｑｉａｑｕｉｃｋ ＰＣＲ 清浄化カラム（Ｑｉａｇｅｎ Ｉｎｃ．，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，ＣＡ）での精製の後にＤＮＡ配列によりさらに分析した。
【０１１７】
６．３．実施例３：シグナルアルゴリズム分析を用いたｃＤＮＡクローンの単離
種々のポリペプチドーコード化核酸配列は、ジェネンテク，インク（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された独自の配列発見アルゴリズムを、公的（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）及び／又は私的（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）データベースからのＥＳＴｓ並びに集団化及び構築されたＥＳＴ断片に適用することにより同定した。シグナル配列アルゴリズムは、考慮している配列又は配列断片の５’－末端の第１の、場合によっては第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）を取り囲むＤＮＡヌクレオチド

の性質に基づく分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧに続くヌクレオチドは、停止コドンを持たない少なくとも３５の不明瞭でないアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが必要なアミノ酸を有する場合、第２のものは試験しない。何れも要件を満たさない場合、候補配列にスコアをつけなかった。ＥＳＴ配列が真正のシグナル配列を含むか否かを決定するために、ＡＴＧコドンを取り囲むＤＮＡ及び対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られた７つのセンサー（評価パラメータ）の組を用いてスコアをつけた。このアルゴリズムの使用により、多くのポリペプチド－コード化核酸配列の同定がなされた。

【０１１８】

６．４．実施例４：ヒトＰＲＯポリペプチドをコードするｃＤＮＡクローンの単離

上述の実施例１から３に記載された技術を用いて、多数の全長ｃＤＮＡクローンがここで開示されたＰＲＯポリペプチドをコードするものとして同定された。そして、これらのｃＤＮＡは、下記の表７に示してあるように、ブダペスト条約の条項に従ってアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、１０８０１ ユニバーシティ・ブルバード、マナッサス、バージニア　２０１１０－２２０９米国（ＡＴＣＣ）へ寄託した。

【０１１９】

表7

材料	ATCC 寄託番号	寄託日
23330-1390	209775	4/14/1998
23339-1130	209282	9/18/1997
26846-1397	203406	10/27/1998
26847-1395	209772	4/14/1998
27865-1091	209296	9/23/1997
30868-1156	1437-PTA	3/2/2000
30871-1157	209380	10/16/1997
32286-1191	209385	10/16/1997
33089-1132	209262	9/16/1997
33092-1202	209420	10/28/1997
33100-1159	209377	10/16/1997
33223-1136	209264	9/16/1997
34392-1170	209526	12/10/1997
34431-1177	209399	10/17/1997
34433-1308	209719	3/31/1998
34434-1139	209252	9/16/1997
35600-1162	209370	10/16/1997
35673-1201	209418	10/28/1997
35880-1160	209379	10/16/1997
35918-1174	209402	10/17/1997
36350-1158	209378	10/16/1997
36638-1056	209456	11/12/1997
38268-1188	209421	10/28/1997
40370-1217	209485	11/21/1997
40628-1216	209432	11/7/1997
43316-1237	209487	11/21/1997
44196-1353	209847	5/6/1998
45409-2511	203579	1/12/1999
45419-1252	209616	2/5/1998
46777-1253	209619	2/5/1998
48336-1309	209669	3/11/1998
48606-1479	203040	7/1/1998
49435-1219	209480	11/21/1997
49631-1328	209806	4/28/1998

50919-1361	209848	5/6/1998
50920-1325	209700	3/26/1998
50921-1458	209859	5/12/1998
52758-1399	209773	4/14/1998
53517-1366-1	209802	4/23/1998
53915-1258	209593	1/21/1998
53974-1401	209774	4/14/1998
53987-1438	209858	5/12/1998
56047-1456	209948	6/9/1998
56050-1455	203011	6/23/1998
56110-1437	203113	8/11/1998
56405-1357	209849	5/6/1998
56433-1406	209857	5/12/1998
56439-1376	209864	5/14/1998
56529-1647	203293	9/29/1998
56865-1491	203022	6/23/1998
56965-1356	209842	5/6/1998
57033-1403-1	209905	5/27/1998
57037-1444	209903	5/27/1998
57039-1402	209777	4/14/1998
57689-1385	209869	5/14/1998
57690-1374	209950	6/9/1998
57694-1341	203017	6/23/1998
57695-1340	203006	6/23/1998
57699-1412	203020	6/23/1998
57700-1408	203583	1/12/1999
57708-1411	203021	6/23/1998
57838-1337	203014	6/23/1998
58847-1383	209879	5/20/1998
58852-1637	203271	9/22/1998
58853-1423	203016	6/23/1998
59212-1627	203245	9/9/1998
59220-1514	209962	6/9/1998
59493-1420	203050	7/1/1998
59497-1496	209941	6/4/1998
59586-1520	203288	9/29/1998

59588-1571	203106	8/11/1998
59620-1463	209989	6/16/1998
59622-1334	209984	6/16/1998
59777-1480	203111	8/11/1998
59848-1512	203088	8/4/1998
59849-1504	209986	6/16/1998
60621-1516	203091	8/4/1998
60622-1525	203090	8/4/1998
60764-1533	203452	11/10/1998
60783-1611	203130	8/18/1998
61755-1554	203112	8/11/1998
62306-1570	203254	9/9/1998
62312-2558	203836	3/9/1999
62814-1521	203093	8/4/1998
62872-1509	203100	8/4/1998
64883-1526	203253	9/9/1998
64886-1601	203241	9/9/1998
64889-1541	203250	9/9/1998
64896-1539	203238	9/9/1998
64897-1628	203216	9/15/1998
64903-1553	203223	9/15/1998
64908-1163-1	203243	9/9/1998
64950-1590	203224	9/15/1998
65402-1540	203252	9/9/1998
65404-1551	203244	9/9/1998
65405-1547	203476	11/17/1998
65410-1569	203231	9/15/1998
65412-1523	203094	8/4/1998
66307-2661	431-PTA	7/27/1999
66526-1616	203246	9/9/1998
66659-1593	203269	9/22/1998
66660-1585	203279	9/22/1998
66667-1596	203267	9/22/1998
66672-1586	203265	9/22/1998
66675-1587	203282	9/22/1998
67300-1605	203163	8/25/1998

68818-2536	203657	2/9/1999
68862-2546	203652	2/9/1999
68872-1620	203160	8/25/1998
71290-1630	203275	9/22/1998
73736-1657	203466	11/17/1998
73739-1645	203270	9/22/1998
73742-1662	203316	10/6/1998
76385-1692	203664	2/9/1999
76393-1664	203323	10/6/1998
76399-1700	203472	11/17/1998
76400-2528	203573	1/12/1999
76510-2504	203477	11/17/1998
76529-1666	203315	10/6/1998
76532-1702	203473	11/17/1998
76541-1675	203409	10/27/1998
77503-1686	203362	10/20/1998
77624-2515	203553	12/22/1998
79230-2525	203549	12/22/1998
79862-2522	203550	12/22/1998
80145-2594	204-PTA	6/8/1999
80899-2501	203539	12/15/1998
81754-2532	203542	12/15/1998
81757-2512	203543	12/15/1998
81761-2583	203862	3/23/1999
82358-2738	510-PTA	8/10/1999
82364-2538	203603	1/20/1999
82403-2959	2317-PTA	8/1/2000
83500-2506	203391	10/29/1998
83560-2569	203816	3/2/1999
84210-2576	203818	3/2/1999
84920-2614	203966	4/27/1999
86576-2595	203868	3/23/1999
92218-2554	203834	3/9/1999
92233-2599	134-PTA	5/25/1999
92256-2596	203891	3/30/1999
92265-2669	256-PTA	6/22/1999

92274-2617	203971	4/27/1999
92929-2534-1	203586	1/12/1999
93011-2637	20-PTA	5/4/1999
94854-2586	203864	3/23/1999
96787-2534-1	203589	1/12/1999
96867-2620	203972	4/27/1999
96872-2674	550-PTA	8/17/1999
96878-2626	23-PTA	5/4/1999
96889-2641	119-PTA	5/25/1999
100312-2645	44-PTA	5/11/1999
105782-2693	387-PTA	7/20/1999
105849-2704	473-PTA	8/3/1999
108725-2766	863-PTA	10/19/1999
108769-2765	861-PTA	10/19/1999
119498-2965	2298-PTA	7/25/2000
119535-2756	613-PTA	8/31/1999
125185-2806	1031-PTA	12/7/1999
131639-2874	1784-PTA	4/25/2000
139623-2893	1670-PTA	4/11/2000
143076-2787	1028-PTA	12/7/1999
143276-2975	2387-PTA	8/8/2000
164625-2890	1535-PTA	3/21/2000
167678-2963	2302-PTA	7/25/2000
170021-2923	1906-PTA	5/23/2000
170212-3000	2583-PTA	10/10/2000
177313-2982	2251-PTA	7/19/2000

【０１２０】
この寄託は、特許手続き上の微生物の寄託の国際的承認に関するブダペスト条約及びその規則（ブダペスト条約）の規定に従って行われた。これは、寄託の日付から３０年間、寄託の生存可能な培養が維持されることを保証するものである。寄託物はブダペスト条約の条項に従い、またジェネンテク社とＡＴＣＣとの間の合意に従い、ＡＴＣＣから入手することができ、これは、どれが最初であろうとも、関連した米国特許の発行時又は任意の米国又は外国特許出願の公開時に、寄託培養物の後代を永久かつ非制限的に入手可能とすることを保証し、米国特許法第１２２条及びそれに従う特許庁長官規則（特に参照番号８８６ＯＧ６３８の３７ＣＦＲ第１．１４条を含む）に従って権利を有すると米国特許庁長官が決定した者に子孫を入手可能とすることを保証するものである。
本出願の譲受人は、寄託した培養物が、適切な条件下で培養されていた場合に死亡もしくは損失又は破壊されたならば、材料は通知時に同一の他のものと即座に取り替えることに同意する。寄託物質の入手可能性は、特許法に従いあらゆる政府の権限下で認められた権利に違反して、本発明を実施するライセンスであるとみなされるものではない。

【０１２１】
６．５．実施例５：ＰＲＯ１８７３，ＰＲＯ７２２３，ＰＲＯ７２４８，ＰＲＯ７３０，ＰＲＯ５３２，ＰＲＯ７２６１，ＰＲＯ７３４，ＰＲＯ７７１，ＰＲＯ２０１０，ＰＲＯ５７２３，ＰＲＯ３４４４，ＰＲＯ９９４０，ＰＲＯ３５６２，ＰＲＯ１０００８，ＰＲＯ５７３０，ＰＲＯ６００８，ＰＲＯ４５２７，ＰＲＯ４５３８及びＰＲＯ４５５３
添付の図中に示されるＰＲＯ１８７３，ＰＲＯ７２２３，ＰＲＯ７２４８，ＰＲＯ７３０，ＰＲＯ５３２，ＰＲＯ７２６１，ＰＲＯ７３４，ＰＲＯ７７１，ＰＲＯ２０１０，ＰＲＯ５７２３，ＰＲＯ３４４４，ＰＲＯ９９４０，ＰＲＯ３５６２，ＰＲＯ１０００８，ＰＲＯ５７３０，ＰＲＯ６００８，ＰＲＯ４５２７，ＰＲＯ４５３８及びＰＲＯ４５５３ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子はＧｅｎＢａｎｋを通じて入手した。

【０１２２】
６．６．実施例６：ＰＲＯのハイブリッド形成プローブとしての使用
以下の方法は、ＰＲＯをコードするヌクレオチド配列のハイブリッド形成プローブとしての使用を記述する。全長又は成熟ＰＲＯ（添付の図中に示される）又はその断片のコード化配列を含むＤＮＡは、ヒト組織ｃＤＮＡライブラリ又はヒト組織ゲノムライブラリの相同なＤＮＡ（ＰＲＯの天然発生変異体をコードするもの等）のスクリーニングのためのプローブとして用いられ得る。
ハイブリッド形成及びいずれかのライブラリＤＮＡを含むフィルターの洗浄は、以下の高緊縮性条件下で実施される。ＰＲＯポリペプチドをコードしている遺伝子から誘導された放射標識プローブのフィルターへのハイブリッド形成は、５０％ホルムアミド、５ｘ ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ、０．１％ピロリン酸ナトリウム、５０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ６．８、２ｘデンハード液、及び１０％デキストラン硫酸の溶液中で４２℃で２０時間実施した。フィルターの洗浄は、０．１ｘＳＳＣ及び０．１％ＳＤＳ水溶液中で、４２℃で実施した。
全長天然配列をコードするＤＮＡと所望の同一性を持つＤＮＡは、次いでこの分野で知られた標準的技術を用いて同定できる。

【０１２３】
６．７．実施例７：大腸菌におけるＰＲＯの発現
この実施例は、大腸菌中における組み換え発現によるＰＲＯの非グリコシル化型の調製を例証する。
ＤＮＡ配列コード化は選択されたＰＣＲプライマーを利用して最初に増幅される。このプライマーは、選択された発現ベクター上の制限酵素部位に対応する制限酵素部位を含まなければならない。様々な発現ベクターを使用することができる。適したベクターの例としては、アンピシリン及びテトラサイクリン耐性に対する遺伝子を含むｐＢＲ３２２（大腸菌由来；Ｂｏｌｉｖａｒら，Ｇｅｎｅ，２：９５（１９７７）を参照のこと）がある。ベクターは制限酵素によって消化され、脱リン酸化される。次いで、ＰＣＲ増幅配列をベクターにライゲーションする。ベクターは好ましくは抗生物質耐性遺伝子、ｔｒｐプロモーター、ポリＨｉｓリーダー（最初の６つのＳＴＩＩコドン、ポリＨｉｓ配列、及びエンテロキナーゼ切断部位を含む）、ＰＲＯコード領域、ラムダ転写集結因子及びａｒｇＵ遺伝子をコードする配列を含む。
次いで、Ｓａｍｂｒｏｏｋら，上記に記載されている方法を用いて選択された大腸菌株を形質転換するために、このライゲーション混合物を利用した。形質転換体をＬＢプレート上でのその成長能力によって同定し、次いで抗生物質耐性コロニーを選択する。プラスミドＤＮＡを単離し、それを制限分析及びＤＮＡ配列決定によって確認することができる。
選択されたクローンを、抗生物質が補填されたＬＢブロスのような液体培地で一晩かけて成長させることができる。この一晩の培養を、次により大きなスケールでの培養を播種するために使用してもよい。そして、細胞を所望の光学密度になるまで成長させ、その間に

発現プロモーターが作用し始める。
更に数時間、細胞を培養した後に、遠心分離によって細胞を収集することが可能である。遠心分離によって得られた細胞ペレットは、当該分野で公知の様々な薬剤を使用して可溶化でき、次いで、この溶解したＰＲＯタンパク質を、タンパク質の堅固な結合を可能にする条件下において金属キレート化カラムを用いて精製すること可能である。
【０１２４】
以下の手法を用いて、ポリ－Ｈｉｓタグ形態でＰＲＯを大腸菌で発現させてもよい。ＰＲＯをコードするＤＮＡを、選択したＰＣＲプライマーを用いて最初に増幅した。このプライマーは、選択された発現ベクターの制限酵素部位に対応する制限酵素部位、及び効率的で信頼性のある翻訳開始、金属キレートカラムでの迅速な精製、及びエンテロキナーゼでのタンパク質分解的除去を与える他の有用な配列を含む。次いで、ＰＣＲ増幅されたポリ－Ｈｉｓタグ配列を発現ベクターへ結合させ、これを株５２（Ｗ３１１０ ｆｕｈＡ（ｔｏｎＡ） ｌｏｎ ｇａｌＥ ｒｐｏＨｔｓ（ｈｔｐＲｔｓ） ｃｌｐＰ（ｌａｃＩｑ））に基づく大腸菌宿主の形質転換に使用した。形質転換体を、最初に５０ｍｇ／ｍｌのカルベニシリンを含有するＬＢ中で、３０℃で振盪しながら３－５のＯ．Ｄ．６００に達するまで成長させた。ついで培養液をＣＲＡＰ培地（３．５７ｇの$(NH_4)_2SO_4$、０．７１ｇのクエン酸ナトリウム・$2H_2O$、１．０７ｇのＫＣｌ、５．３６ｇのＤｉｆｃｏ酵母抽出物、５００ｍＬ水中の５．３６ｇのＳｈｅｆｆｉｅｌｄ ｈｙｃａｓｅ ＳＦ、並びに１１０ｍＭのＭＰＯＳ、ｐＨ７．３、０．５５％（ｗ／ｖ）のグルコース及び７ｍＭの$MgSO_4$の混合で調製）中にて５０－１００倍希釈し、３０℃で振盪によって約２０－３０時間成長させた。ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより発現を確認するために試料を取り出し、細胞がペレットとなるようにバルク培地を遠心分離した。精製及びリフォールディング（再折りたたみ）まで、細胞ペレットを凍結させた。
０．５から１Ｌの発酵（６－１０ｇペレット）からの大腸菌ペーストを、７Ｍのグアニジン、２０ｍＭのトリス、ｐＨ８バッファー中で１０容量（ｗ／ｖ）で再懸濁させた。固体硫酸ナトリウム及びテトラチオン酸ナトリウムを添加して最終濃度を各々０．１Ｍ及び０．０２Ｍとし、溶液を４℃で終夜撹拌した。この工程により、すべてのシステイン残基が亜硫酸によりブロックされた変性タンパク質が生じる。溶液をＢｅｃｋｍａｎ Ｕｌｔｒａｃｅｎｔｉｆｕｇｅ中で４０，０００ｒｐｍで３０分間濃縮した。上清を金属キレートカラムバッファー（６Ｍのグアニジン、２０ｍＭのトリス、ｐＨ７．４）の３－５容量で希釈し、透明にするために０．２２ミクロンフィルターを通して濾過する。透明抽出物を、金属キレートカラムバッファーで平衡化させた５ｍｌのＱｉａｇｅｎ Ni^{2+}－ＮＴＡ金属キレートカラムに負荷した。カラムを５０ｍＭのイミダゾール（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ，Ｕｔｒｏｌ ｇｒａｄｅ）を含む添加バッファー、ｐＨ７．４で洗浄した。タンパク質を２５０ｍＭのイミダゾールを含有するバッファーで溶離した。所望のタンパク質を含有する画分をプールし、４℃で保存した。タンパク質濃度は、そのアミノ酸配列に基づいて計算した吸光係数を用いて２８０ｎｍにおけるその吸収により見積もった。
【０１２５】
試料を２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．６、０．３ＭのＮａＣｌ、２．５Ｍの尿素、５ｍＭのシステイン、２０ｍＭのグリシン及び１ｍＭのＥＤＴＡからなる新たに調製した再生バッファー中で徐々に希釈することによって、タンパク質を再生させた。リフォールディング容量は、最終的なタンパク質濃度が５０～１００マイクログラム／ｍｌとなるように選択した。リフォールディング溶液を４℃で１２－３６時間ゆっくり撹拌した。リフォールディング反応はＴＦＡを採取濃度０．４％（約３のｐＨ）で添加することにより停止させた。タンパク質をさらに精製する前に、溶液を０．２２ミクロンフィルターを通して濾過し、アセトニトリルを最終濃度２－１０％で添加した。再生したタンパク質を、Ｐｏｒｏｓ Ｒ１／Ｈ逆相カラムで、０．１％ＴＦＡの移動バッファーと１０～８０％のアセトニトリル勾配での溶離を用いてクロマトグラフにかけた。A_{280}吸収を持つ画分のアリコートをＳＤＳポリアクリルアミドゲルで分析し、相同な再生タンパク質を含有する画分をプールした。一般的に、殆どの正しく再生したタンパク質種は、これらの種が最もコンパク

トであり、その疎水性内面が逆相樹脂との相互作用から遮蔽されているので、アセトニトリルの最低濃度で溶離される。凝集した種は通常、より高いアセトニトリル濃度で溶離される。誤って再生したタンパク質を所望の形態から除くのに加えて、逆相工程は試料からエンドトキシンも除去する。

所望の再生したＰＲＯポリペプチドを含有する画分をプールし、溶液に向けた窒素の弱い気流を用いてアセトニトリルを除去した。タンパク質を、透析又は調製バッファーで平衡化したＧ２５　Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）樹脂でのゲル濾過及び滅菌濾過により、０．１４Ｍの塩化ナトリウム及び４％のマンニトールを含む２０ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ６．８に調製した。

ここで開示された多くのＰＲＯポリペプチドは、上記の方法によって成功裏に発現した。

【０１２６】

６．８．実施例８：哺乳動物細胞におけるＰＲＯの発現

この実施例は、哺乳動物細胞での組換え発現による潜在的にグリコシル化形態のＰＲＯの調製を例示する。

発現ベクターとしてベクターｐＲＫ５（１９８９年３月１５日発行のＥＰ　３０７，２４７参照）を用いた。場合によっては、ＰＲＯＤＮＡを選択した制限酵素でｐＲＫ５に結合させ、上掲のＳａｍｂｒｏｏｋ等に記載されたような結合方法を用いてＰＲＯ　ＤＮＡの挿入を行う。得られたベクターは、ｐＲＫ５－ＰＲＯと呼ばれる。

一実施態様では、選択された宿主細胞は２９３細胞とすることができる。ヒト２９３細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　１５７３）は、子ウシ胎児血清及び場合によっては滋養成分又は抗生物質を添加したＤＭＥＭなどの媒質中で組織培養プレートにおいて成長させて集密化した。約１０μｇのｐＲＫ５－ＰＲＯを約１μｇのＶＡ　ＲＮＡ遺伝子をコードするＤＮＡ［Ｔｈｉｍｍａｐｐａｙａ等，Ｃｅｌｌ，３１：５４３（１９８２））］と混合し、５００μｌの１ｍＭトリス－ＨＣｌ、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、０．２２７ＭのＣａＣｌ$_2$に溶解させた。この混合物に、滴状の、５００μｌの５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．３５）、２８０ｍＭのＮａＣｌ、１．５ｍＭのＮａＰＯ$_4$を添加し、２５℃で１０分間析出物を形成させた。析出物を懸濁し、２９３細胞に加えて３７℃で約４時間定着させた。培養培地を吸引し、２ｍｌのＰＢＳ中２０％グリセロールを３０秒間添加した。２９３細胞は、次いで無血清培地で洗浄し、新鮮な培地を添加し、細胞を約５日間インキュベートした。

形質移入の約２４時間後、培養培地を除去し、培養培地（のみ）又は２００μＣｉ／ｍｌの^{35}Ｓ－システイン及び２００μＣｉ／ｍｌの^{35}Ｓ－メチオニンを含む培養培地で置換した。１２時間のインキュベーションの後、条件培地を回収し、スピンフィルターで濃縮し、１５％ＳＤＳゲルに添加した。処理したゲルを乾燥させ、ＰＲＯポリペプチドの存在を現す選択された時間にわたってフィルムに曝露した。形質転換した細胞を含む培地は、更なるインキュベーションを施し（無血清培地で）、培地を選択されたバイオアッセイで試験した。

【０１２７】

これに換わる技術では、ＰＲＯを、Ｓｏｍｐａｒｙｒａｃ等，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１２：７５７５（１９８１）に記載されたデキストラン硫酸法を用いて２９３細胞に一過的に導入してもよい。２９３細胞は、スピナーフラスコ内で最大密度まで成長させ、７００μｇのｐＲＫ５－ＰＲＯ　ＤＮＡを添加する。細胞は、まずスピナーフラスコから遠心分離によって濃縮し、ＰＢＳで洗浄した。ＤＮＡ－デキストラン沈殿物を細胞ペレット上で４時間インキュベートした。細胞を２０％グリセロールで９０秒間処理し、組織培養培地で洗浄し、組織培養培地、５μｇ／ｍｌウシインシュリン及び０．１μｇ／ｍｌウシトランスフェリンを含むスピナーフラスコに再度導入した。約４日後に、条件培地を遠心分離して濾過し、細胞及び細胞片を除去した。次いで発現されたＰＲＯをコードする発現された遺伝子を含む試料を濃縮し、透析又はカラムクロマトグラフィー等の選択した方法によって濃縮及び精製した。

他の実施態様では、ＰＲＯをＣＨＯ細胞で発現させることができる。ｐＲＫ５－ＰＲＯは

、$CaPO_4$又はＤＥＡＥ－デキストランなどの公知の試薬を用いてＣＨＯ細胞に形質移入することができる。上記したように、細胞培地をインキュベートし、培地を培養培地（単独）又は^{35}Ｓ－メチオニン等の放射性標識を含む培地に置換することができる。ＰＲＯポリペプチドの存在を同定した後、培養培地を無血清培地に置換してもよい。好ましくは、培地を約６日間インキュベートし、次いで条件培地を収集する。次いで、発現されたＰＲＯポリペプチドを含む培地を濃縮して、選択した方法によって精製することができる。

また、エピトープタグ化ＰＲＯを、宿主ＣＨＯ細胞において発現させてもよい。ＰＲＯはｐＲＫ５ベクターからサブクローニングしてもよい。サブクローン挿入物はＰＣＲを行ってバキュロウイルス発現ベクター中にポリ－Ｈｉｓタグ等の選択されたエピトープタグとインフレームで融合できる。ポリ－ＨｉｓタグＰＲＯ挿入物は、次いで、安定なクローンの選択のためのＤＨＦＲ等の選択マーカーを含むＳＶ４０誘導ベクターにサブクローニングできる。最後に、ＣＨＯ細胞をＳＶ４０誘導ベクターで（上記のように）形質移入した。発現を確認するために、上記のように標識化を行ってもよい。発現されたポリ－ＨｉｓタグＰＲＯを含む培地を次いで濃縮し、Ni^{2+}－キレートアフィニティクロマトグラフィー等の選択された方法により精製できる。

また、ＰＲＯはＣＨＯ細胞及び／又はＣＯＳ細胞中で一過的手法か、又はＣＨＯ細胞中では他の安定発現の手法によって発現させてもよい。

ＣＨＯ細胞における安定な発現は以下の方法を用いて実施された。タンパク質は、そのタンパク質の可溶化形態（例えば、細胞外ドメイン）のコード化配列がＩｇＧ１のヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ２ドメイン及び／又はポリ－Ｈｉｓタグ形態を含む定常領域配列に融合したＩｇＧ作成物（イムノアドヘシン）として発現された。

ＰＣＲ増幅に続いて、対応するＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ等，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｎｉｔ ３．１６，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９７）に記載されたような標準的技術を用いてＣＨＯ発現ベクターにサブクローニングした。ＣＨＯ発現ベクターは、対象とするＤＮＡの５’及び３’に適合する制限部位を有し、ｃＤＮＡの便利なシャトル化ができるように作成される。ベクターは、Ｌｕｃａｓ等，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：９，１７７４－１７７９（１９９６）に記載されたようにＣＨＯ細胞での発現を用い、対象とするｃＤＮＡ及びジヒドロフォレートレダクターゼ（ＤＨＦＲ）の発現の制御にＳＶ４０初期プロモーター／エンハンサーを用いる。ＤＨＦＲ発現は、形質移入に続くプラスミドの安定な維持のための選択を可能にする。

所望のプラスミドＤＮＡの１２マイクログラムを、市販の形質移入試薬Ｓｕｐｅｒｆｅｃｔ（登録商標）（Ｑｉａｇｅｎ），Ｄｏｓｐｅｒ（登録商標）及びＦｕｇｅｎｅ（登録商標）（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ）を使用して約一千万のＣＨＯ細胞に導入した。細胞は、上掲のＬｕｃａｓ等に記載されているように成長させた。約$3x10^7$細胞を、下記のような更なる成長及び生産のためにアンプル中で凍結させた。

【０１２８】

プラスミドＤＮＡを含むアンプルを水槽に配して解凍し、ボルテックスにより混合した。内容物を１０ｍＬの媒質を含む遠心管にピペットして、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。上清を吸引して細胞を１０ｍＬの選択培地（０．２μｍ濾過ＰＳ２０、５％の０．２μｍ透析濾過ウシ胎児血清を添加）中に懸濁させた。次いで細胞を９０ｍＬの選択培地を含む１００ｍｌスピナーに分けた。１－２日後、細胞を１５０ｍＬの選択培地を満たした２５０ｍＬスピナーに移し、３７℃でインキュベートした。さらに２－３日後、２５０ｍＬ、５００ｍＬ及び２０００ｍＬのスピナーを$3x10^5$細胞／ｍＬで播種した。細胞培地を遠心分離により新鮮培地に交換し、生産培地に再懸濁させた。任意の適切なＣＨＯ培地を用いてもよいが、実際には１９９２年６月１６日に発行の米国特許第５，１２２，４６９号に記載された生産培地を使用した。３Ｌの生産スピナーを$1.2x10^6$細胞／ｍＬで播種した。０日目に、細胞数とｐＨを測定した。１日目に、スピナーをサンプルし、濾過空気での散布を実施した。２日目に、スピナーをサンプルし、温度を３３℃に変え

、５００ｇ／Ｌのグルコース及び０．６ｍＬの１０％消泡剤（例えば３５％ポリジメチルシロキサンエマルション、Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ ３６５ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｇｒａｄｅ Ｅｍｕｌｓｉｏｎ）の３０ｍＬとした。生産を通して、ｐＨは７．２近傍に調節し維持した。１０日後、又は生存率が７０％を下回るまで、細胞培地を遠心分離で回収して０．２２μｍフィルターを通して濾過した。濾過物は、４℃で貯蔵するか、即座に精製用カラムに負荷した。

ポリ－Ｈｉｓタグ作成物について、タンパク質はNi^{2+}－ＮＴＡカラム（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて精製した。精製の前に、イミダゾールを条件培地に５ｍＭの濃度まで添加した。条件培地を、０．３ＭのＮａＣｌ及び５ｍＭイミダゾールを含む２０ｍＭのＨｅｐｅｓ，ｐＨ７．４バッファーで平衡化した６ｍｌのNi^{2+}－ＮＴＡカラムに４－５ｍｌ／分の流速で４℃においてポンプ供給した。負荷後、カラムをさらに平衡バッファーで洗浄し、タンパク質を０．２５Ｍイミダゾールを含む平衡バッファーで溶離した。高度に精製されたタンパク質は、続いて１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、０．１４ＭのＮａＣｌ及び４％のマンニトールを含む貯蔵バッファー中で２５ｍｌのＧ２５ Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を用いて脱塩し、－８０℃で貯蔵した。

イムノアドヘシン（Ｆｃ含有）作成物を以下のようにして条件培地から精製した。条件培地を、２０ｍＭのリン酸ナトリウムバッファー，ｐＨ６．８で平衡化した５ｍｌのプロテインＡカラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）に負荷した。負荷後、カラムを平衡バッファーで強く洗浄した後、１００ｍＭのクエン酸，ｐＨ３．５で溶離した。溶離したタンパク質は、１ｍｌの画分を２７５μｌの１Ｍトリスバッファー，ｐＨ９を含む管に回収することにより即座に中性化した。高度に精製されたタンパク質は、続いてポリ－Ｈｉｓタグタンパク質について上記した貯蔵バッファー中で脱塩した。均一性はＳＤＳポリアクリルアミドゲルで試験し、エドマン（Ｅｄｍａｎ）分解によりＮ－末端アミノ酸配列決定した。

ここに開示されるＰＲＯポリペプチドの多くが上述のごとく成功裏に発現された。

【０１２９】

６．９．実施例９：酵母菌でのＰＲＯの発現

以下の方法は、酵母菌中でのＰＲＯの組換え発現を記載する。

第１に、ＡＤＨ２／ＧＡＰＤＨプロモーターからのＰＲＯの細胞内生産又は分泌のための酵母菌発現ベクターを作成する。ＰＲＯをコードするＤＮＡ及びプロモーターを選択したプラスミドの適当な制限酵素部位に挿入してＰＲＯの細胞内発現を指示する。分泌のために、ＰＲＯをコードするＤＮＡを選択したプラスミドに、ＡＤＨ２／ＧＡＰＤＨプロモーター、天然ＰＲＯシグナルペプチド又は他の哺乳類シグナルペプチドをコードするＤＮＡ、又は、例えば酵母菌アルファ因子分泌シグナル／リーダー配列、及び（必要ならば）ＰＲＯの発現のためのリンカー配列とともにクローニングすることができる。

酵母菌株ＡＢ１１０等の酵母菌は、次いで上記の発現プラスミドで形質転換し、選択された発酵培地中で培養できる。形質転換した酵母菌上清は、１０％トリクロロ酢酸での沈降及びＳＤＳ－ＰＡＧＥによる分離で分析し、次いでクマシーブルー染色でゲルの染色をすることができる。

続いて組換えＰＲＯは、発酵培地から遠心分離により酵母菌細胞を除去し、次いで選択されたカートリッジフィルターを用いて培地を濃縮することによって単離及び精製できる。ＰＲＯを含む濃縮物は、選択されたカラムクロマトグラフィー樹脂を用いてさらに精製してもよい。

ここに開示されるＰＲＯポリペプチド多くが上述のごとく成功裏に発現された。

【０１３０】

６．１０．実施例１０：バキュロウイルス感染昆虫細胞でのＰＲＯの発現

以下の方法は、バキュロウイルス感染昆虫細胞中における組換え発現を記載する。

ＰＲＯをコードする配列は、バキュロウイルス発現ベクターに含まれるエピトープタグの上流に融合させた。このようなエピトープタグは、ポリ－Ｈｉｓタグ及び免疫グロブリンタグ（ＩｇＧのＦｃ領域など）を含む。ｐＶＬ１３９３（Ｎｏｖａｇｅｎ）などの市販されているプラスミドから誘導されるプラスミドを含む種々のプラスミドを用いることがで

きる。簡単には、ＰＲＯ又はＰＲＯのコード化配列の所定部分（膜貫通タンパク質の細胞外ドメインをコードする配列、又は該タンパク質が細胞外のものならば成熟タンパク質をコードする配列など）が、５’及び３’領域に相補的なプライマーでのＰＣＲにより増幅される。５’プライマーは、隣接する（選択された）制限酵素部位を包含していてもよい。生成物は、次いで、選択された制限酵素で消化され、発現ベクターにサブクローニングされる。

組換えバキュロウイルスは、上記のプラスミド及びＢａｃｕｌｏＧｏｌｄＴＭウイルスＤＮＡ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）を、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ（「Ｓｆ９」）細胞（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １７１１）中にリポフェクチン（ＧＩＢＣＯ－ＢＲＬから市販）を用いて同時形質移入することにより作成される。２８℃で４－５日インキュベートした後、放出されたウイルスを回収し、更なる増幅に用いた。ウイルス感染及びタンパク質発現は、Ｏ’Ｒｅｉｌｌｅｙ等, Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｖｅｃｔｏｒｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, Ｏｘｆｏｒｄ：Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９４）に記載されているように実施した。

次いで、発現されたポリ－ＨｉｓタグＰＲＯは、例えば、Ni^{2+}－キレートアフィニティクロマトグラフィーにより以下のように精製される。抽出物は、Ｒｕｐｅｒｔ等, Ｎａｔｕｒｅ, ３６２：１７５－１７９（１９９３）に記載されているように、ウイルス感染した組み換えＳｆ９細胞から調製した。簡単には、Ｓｆ９細胞を洗浄し、超音波処理用バッファー（２５ｍｌのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７．９；１２．５ｍＭの$MgCl_2$；０．１ｍＭのＥＤＴＡ；１０％のグリセロール；０．１％のＮＰ－４０；０．４ＭのＫＣｌ）中に再懸濁し、氷上で２回２０秒間超音波処理した。超音波処理物を遠心分離で透明化し、上清を負荷バッファー（５０ｍＭリン酸塩、３００ｍＭＮａＣｌ、１０％のグリセロール、ｐＨ７．８）で５０倍希釈し、０．４５μｍフィルターで濾過した。Ni^{2+}－ＮＴＡアガロースカラム（Ｑｉａｇｅｎから市販）を５ｍｌの総容積で調製し、２５ｍｌの水で洗浄し、２５ｍｌの負荷バッファーで平衡させた。濾過した細胞抽出物は、毎分０．５ｍｌでカラムに負荷した。カラムを、分画回収が始まる点であるA_{280}のベースラインまで負荷バッファーで洗浄した。次に、カラムを、結合タンパク質を非特異的に溶離する二次洗浄バッファー（５０ｍＭのリン酸塩；３００ｍＭのＮａＣｌ、１０％のグリセロール、ｐＨ６．０）で洗浄した。A_{280}のベースラインに再度到達した後、カラムを二次洗浄バッファー中で０から５００ｍＭのイミダゾール勾配で展開した。１ｍｌの分画を回収し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及び銀染色又はアルカリホスファターゼ（Ｑｉａｇｅｎ）に複合したNi^{2+}－ＮＴＡでのウェスタンブロットで分析した。溶離したHis_{10}－タグＰＲＯを含む分画をプールし、負荷バッファーで透析した。

【０１３１】

あるいは、ＩｇＧタグ（又はＦｃタグ）ＰＲＯの精製は、例えば、プロテインＡ又はプロテインＧカラムクロマトグラフィーを含む公知のクロマトグラフィー技術を用いて実施できる。

ＰＣＲ増幅に続いて、対応するコード化配列をバキュロウイルス発現ベクター（ＩｇＧ融合物に対するｐｂ．ＰＨ．ＩｇＧ及びポリ－Ｈｉｓタグに対するｐｂ．ＰＨ．Ｈｉｓ．ｃ）にサブクローニングし、そのベクター及びＢａｃｕｌｏｇｏｌｄ（登録商標）バキュロウイルスＤＮＡ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）を１０５スポドプテラフルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）（「Ｓｆ９」）細胞（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １７１１）にリポフェクチン（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ）を用いて同時形質移入した。ｐｂ．ＰＨ．ＩｇＧ及びｐｂ．ＰＨ．Ｈｉｓは、市販のバキュロウイルス発現ベクターｐＶＬ１３９３（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）の修飾物であり、Ｈｉｓ又はＦｃタグ配列を含むように修飾されたポリリンカー領域を持つ。細胞を、１０％のＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）を添加したＨｉｎｋのＴＮＭ－ＦＨ培地で成長させた。細胞は、２８℃で５日間インキュベートした。上清を回収し、続いて１０％ＦＢＳを添加したＨｉｎｋのＴＮＭ－ＦＨ培地におけるＳｆ９細胞感染による約１０の感染効率（ＭＯＩ）での最初のウイルス増幅に用いた。細胞を２

８℃で３日間インキュベートした。上清を回収し、バキュロウイルス発現ベクターにおける作成物の発現を、１ｍｌの上清の２５ｍＬのヒスチジンタグタンパク質用のＮｉ$^{2+}$－ＮＴＡビーズ（ＱＩＡＧＥＮ）又はＩｇＧタグタンパク質用のプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂビーズ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）へのバッチ結合、次いでクマシーブルー染色により周知の濃度のタンパク質標準と比較するＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析により測定した。
第１の増幅ウイルス上清をＥＳＦ－９２１培地（Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍｓ ＬＬＣ）で成長させたＳｆ９細胞のスピナー培地（５００ｍｌ）の約０．１のＭＯＩでの感染に使用した。細胞は２８℃で３日間インキュベートした。上清を回収して濾過した。バッチ結合及びＳＤＳ－ＰＡＧＥを、スピナー培地の発現が確認されるまで、必要に応じて繰り返した。
形質移入細胞からの条件培地（０．５～３Ｌ）を、遠心分離により細胞を除去し０．２２ミクロンフィルターを通して濾過することにより回収した。ポリ－Ｈｉｓタグ作成物については、配列を含むタンパク質をＮｉ$^{2+}$－ＮＴＡカラム（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて精製した。精製前に、イミダゾールを条件培地に５ｍＭの濃度まで添加した。条件培地を、０．３ＭのＮａＣｌ及び５ｍＭイミダゾールを含む２０ｍＭのＨｅｐｅｓ，ｐＨ７．４バッファーで平衡化した６ｍｌのＮｉ$^{2+}$－ＮＴＡカラムに４－５ｍｌ／分の流速で４℃においてポンプ供給した。負荷後、カラムをさらに平衡バッファーで洗浄し、タンパク質を０．２５Ｍイミダゾールを含む平衡バッファーで溶離した。高度に精製されたタンパク質は、続いて１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、０．１４ＭのＮａＣｌ及び４％のマンニトールを含む貯蔵バッファー，ｐＨ６．８中で２５ｍｌのＧ２５ Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カラムを用いて脱塩し、－８０℃で貯蔵した。

【０１３２】

タンパク質のイムノアドヘシン（Ｆｃ含有）作成物を以下のようにして条件培地から精製した。条件培地を、２０ｍＭのリン酸ナトリウムバッファー，ｐＨ６．８で平衡化した５ｍｌのプロテインＡカラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）に負荷した。負荷後、カラムを平衡バッファーで強く洗浄した後、１００ｍＭのクエン酸，ｐＨ３．５で溶離した。溶離したタンパク質は、１ｍｌの画分を２７５ｍＬの１Ｍトリスバッファー，ｐＨ９を含む管に回収することにより即座に中性化した。高度に精製されたタンパク質は、続いてポリ－Ｈｉｓタグタンパク質について上記した貯蔵バッファー中で脱塩した。タンパク質の均一性はＳＤＳポリアクリルアミドゲル（ＰＥＧ）電気泳動及びエドマン（Ｅｄｍａｎ）分解によるＮ－末端アミノ酸配列決定により評価できる。
あるいは、修飾バキュロウイルス法をｈｉｇｈ５細胞取り込みに使用してもよい。この方法では、所望の配列をコードするＤＮＡは、Ｐｆｕ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）等の適当な系で増幅されても、又はバキュロウイルス発現ベクターの含まれるエピトープタグの上流（５’－）に融合させてもよい。このようなエピトープタグは、ポリ－Ｈｉｓタグ及び免疫グロブリンタグ（ＩｇＧのＦｃ領域等）を含む。種々のプラスミドを用いることができ、ｐＩＥ１－１（Ｎｏｖａｇｅｎ）等の市販のプラスミドから誘導されたプラスミドを含む。ｐＩＥ１－１及びｐＩＥ１－２ベクターは、安定に形質転換された昆虫細胞（１）におけるバキュロウイルスｉｅ１プロモーターからの組換えタンパク質の構成的発現のために設計される。このプラスミドは複数のクローニング部位の方向においてのみ相違し、未感染昆虫細胞におけるｉｅ１媒介遺伝子発現に重要であることが知られた全てのプロモーター配列並びにｈｒ５エンハンサー成分を含む。ｐＩＥ１－１及びｐＩＥ１－２は翻訳開始部位を含み、融合タンパク質の製造に使用できる。簡単には、所望の配列又は配列の所望の部分（膜貫通タンパク質の細胞外ドメインをコードする配列など）を、５’及び３’領域に相補的なプライマーでのＰＣＲにより増幅する。５’プライマーは隣接する（選択された）制限酵素部位を導入してもよい。生成物は、次いで、選択された制限酵素で消化して発現ベクターにサブクローニングされる。例えば、ｐＩＥｌ－１の誘導体はヒトＩｇＧ（ｐｂ．ＰＨ．ＩｇＧ）のＦｃ領域又は８ヒスチジン（ｐｂ．ＰＨ．Ｈｉｓ）タグ下流（３’－）を含むことができる。好ましくは、ベクター作成物は確認のために配列決定される。

【０１３３】
Ｈｉｇｈ－５細胞は、２７℃、CO_2無し、ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐ無しの条件下で５０％の集密度まで成長させた。１５０ｍｍプレート各々について、配列を含む３０μｇのｐＩＥベースベクターを１ｍｌのＥｘ－細胞培地（媒質：Ｅｘ－細胞４０１＋１／１００のＬ－Ｇｌｕ ＪＲＨ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ ＃１４４０１－７８Ｐ（注：この媒質は光感受性））と混合し、別の管において、１００μｌのセルフェクチン（ＣｅｌｌＦＥＣＴＩＮ（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ ＃１０３６２－０１０）（ボルテックスで混合））を１ｍｌのＥｘ－細胞培地と混合した。２つの溶液を混合し、室温で１５分間インキュベーションした。８ｍｌのＥｘ－細胞培地を２ｍｌのＤＮＡ／セルフェクチン混合物に添加し、Ｅｘ－細胞培地で１回洗浄したｈｉｇｈ－５細胞上に層形成させた。次いでプレートを暗中室温で１時間インキュベートした。次いでＤＮＡ／セルフェクチン混合物を吸引し、細胞をＥｘ－細胞で１回洗浄して過剰のセルフェクチンを除去した。３０ｍｌの新鮮なＥｘ－細胞培地を添加し、細胞を２８℃で３日間インキュベートした。上清を回収して、バキュロウイルス発現ベクターでの配列の発現を、１ｍｌの上清の２５ｍＬのヒスチジンタグタンパク質用のNi^{2+}－ＮＴＡビーズ（ＱＩＡＧＥＮ）又はＩｇＧタグタンパク質用のプロテインＡセファロースＣＬ－４Ｂビーズ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）へのバッチ結合、次いでクマシーブルー染色により周知の濃度のタンパク質標準と比較するＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析により測定した。
形質移入細胞からの条件培地（０．５～３Ｌ）を、遠心分離により細胞を除去し０．２２ミクロンフィルターを通して濾過することにより回収した。ポリ－Ｈｉｓタグ作成物については、タンパク質作成物をNi^{2+}－ＮＴＡカラム（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて精製した。精製前に、イミダゾールを条件培地に５ｍＭの濃度まで添加した。条件培地を、０．３ＭのＮａＣｌ及び５ｍＭイミダゾールを含む２０ｍＭのＨｅｐｅｓ，ｐＨ７．４バッファーで平衡化した６ｍｌのNi^{2+}－ＮＴＡカラムに４－５ｍｌ／分の流速で４８℃においてポンプ供給した。負荷後、カラムをさらに平衡バッファーで洗浄し、タンパク質を０．２５Ｍイミダゾールを含む平衡バッファーで溶離した。高度に精製されたタンパク質は、続いて１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、０．１４ＭのＮａＣｌ及び４％のマンニトールを含む貯蔵バッファー，ｐＨ６．８中で２５ｍｌのＧ２５ Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カラムを用いて脱塩し、－８０℃で貯蔵した。
タンパク質のイムノアドヘシン（Ｆｃ含有）作成物を以下のようにして条件培地から精製した。条件培地を、２０ｍＭのリン酸ナトリウムバッファー，ｐＨ６．８で平衡化した５ｍｌのプロテインＡカラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）に負荷した。負荷後、カラムを平衡バッファーで強く洗浄した後、１００ｍＭのクエン酸，ｐＨ３．５で溶離した。溶離したタンパク質は、１ｍｌの画分を２７５ｍｌの１Ｍトリスバッファー，ｐＨ９を含む管に回収することにより即座に中性化した。高度に精製されたタンパク質は、続いてポリ－Ｈｉｓタグタンパク質について上記した貯蔵バッファー中で脱塩した。配列の均一性はＳＤＳポリアクリルアミドゲル及びエドマン（Ｅｄｍａｎ）分解によるＮ－末端アミノ酸配列決定及び所望又は必要に応じて他の分析手法により評価できる。
ここに開示のＰＲＯポリペプチドの多くが、上記の方法により成功裏に発現された。
【０１３４】
６．１１．実施例１１：ＰＲＯに結合する抗体の調製
この実施例は、他の何れかのポリペプチド又はポリペプチドエピトープと実質的に結合することなく、ＰＲＯポリペプチド又はＰＲＯポリペプチド上のエピトープに特異的に結合できるモノクローナル抗体の調製を例示する。
モノクローナル抗体の生産のための技術は、この分野で知られており、例えば、上掲のＧｏｄｉｎｇに記載されている。用いられ得る免疫原は、精製ＰＲＯ、ＰＲＯを含む融合タンパク質、細胞表面に組換えＰＲＯをコードする遺伝子を発現する細胞を含む。免疫原の選択は、当業者が過度の実験をすることなくなすことができる。
Ｂａｌｂ／ｃ等のマウスを、完全フロイントアジュバントに乳化して皮下又は腹腔内に１－１００マイクログラムで注入したＰＲＯ免疫原で免疫化する。あるいは、免疫原をＭＰ

Ｌ－ＴＤＭアジュバント（Ｒｉｂｉ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｈａｍｉｌｔｏｎ，ＭＴ）に乳化し、動物の後足蹠に注入してもよい。免疫化したマウスは、次いで１０から１２日後に、選択したアジュバント中に乳化した付加的免疫原で追加免疫する。その後、数週間、マウスをさらなる免疫化注射で追加免疫する。抗－ＰＲＯ抗体の検出のためのＥＬＩＳＡアッセイで試験するために、レトロオービタル出血からの血清試料をマウスから周期的に採取してもよい。

【０１３５】

適当な抗体力価が検出された後、抗体に「ポジティブ」な動物に、ＰＲＯの静脈内注射の最後の注入をすることができる。３から４日後、マウスを屠殺し、脾臓細胞を取り出した。次いで脾臓細胞を（３５％ポリエチレングリコールを用いて）、ＡＴＣＣから番号ＣＲＬ１５９７で入手可能なＰ３Ｘ６３ＡｇＵ．１等の選択されたマウス骨髄腫細胞系に融合させた。融合によりハイブリドーマ細胞が生成され、次いで、ＨＡＴ（ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジン）培地を含む９６ウェル組織培養プレートに蒔き、非融合細胞、骨髄腫ハイブリッド、及び脾臓細胞ハイブリッドの増殖を阻害した。

ハイブリドーマ細胞は、ＰＲＯに対する反応性についてＥＬＩＳＡでスクリーニングされる。所望のＰＲＯに対するモノクローナル抗体を分泌する「ポジティブ」ハイブリドーマ細胞の決定は、技術常識の範囲内である。

ポジティブハイブリドーマ細胞を同系のＢａｌｂ／ｃマウスに腹腔内注入し、抗－ＰＲＯモノクローナル抗体を含む腹水を生成させる。あるいは、ハイブリドーマ細胞を、組織培養フラスコ又はローラーボトルで成長させることもできる。腹水中に生成されたモノクローナル抗体の精製は、硫酸アンモニウム沈降、それに続くゲル排除クロマトグラフィーを用いて行うことができる。あるいは、抗体のプロテインＡ又はプロテインＧへの親和性に基づくアフィニティクロマトグラフィーを用いることもできる。

【０１３６】

６．１２．実施例１２：特異的抗体を用いたＰＲＯポリペプチドの精製

天然又は組換えＰＲＯポリペプチドは、この分野の種々の標準的なタンパク質精製方法によって精製できる。例えば、プロ－ＰＲＯポリペプチド、成熟ＰＲＯポリペプチド、又はプレ－ＰＲＯポリペプチドは、対象とするＰＲＯポリペプチドに特異的な抗体を用いた免疫親和性クロマトグラフィーによって精製される。一般に、免疫親和性カラムは抗ＰＲＯポリペプチド抗体を活性化クロマトグラフィー樹脂に共有結合させて作成される。

ポリクローナル免疫グロブリンは、硫酸アンモニウムでの沈殿又は固定化プロテインＡ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＬＫＢ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）での精製のいずれかにより免疫血清から調製される。同様に、モノクローナル抗体は、硫酸アンモニウム沈殿又は固定化プロテインＡでのクロマトグラフィーによりマウス腹水液から調製される。部分的に精製された免疫グロブリンは、ＣｎＢｒ－活性化セファロース（商品名）（Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＬＫＢ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）等のクロマトグラフィー樹脂に共有結合される。抗体が樹脂に結合され、樹脂がブロックされ、誘導体樹脂は製造者の指示に従って洗浄される。

このような免疫親和性カラムは、可溶化形態のＰＲＯポリペプチドを含有する細胞からの画分を調製することによるＰＲＯポリペプチドの精製において利用される。この調製物は、洗浄剤の添加又はこの分野で公知の方法により微分遠心分離を介して得られる全細胞又は細胞成分画分の可溶化により誘導される。あるいは、シグナル配列を含む可溶化ＰＲＯポリペプチドは、細胞が成長する培地中に有用な量で分泌される。

可溶化ＰＲＯポリペプチド含有調製物は、免疫親和性カラムを通され、カラムはＰＲＯポリペプチドの好ましい吸着をさせる条件下（例えば、洗浄剤存在下の高イオン強度バッファー）で洗浄される。次いで、カラムは、抗体／ＰＲＯポリペプチド結合を分解する条件下（例えば、約２－３といった低ｐＨ、高濃度の尿素又はチオシアン酸イオン等のカオトロープ）で溶離され、ＰＲＯポリペプチドが回収される。

【０１３７】

６．１３．実施例１３：薬物スクリーニング

本発明は、ＰＲＯポリペプチド又はその結合断片を種々の薬物スクリーニング技術において使用することによる化合物のスクリーニングにとって特に有用である。そのような試験に用いられるＰＲＯポリペプチド又は断片は、溶液中の自由状態でも、固体支持体に固定されても、細胞表面に担持されていても、或いは細胞内に位置していてもよい。薬剤スクリーニングの１つの方法では、ＰＲＯポリペプチド又は断片を発現する組換え核酸で安定に形質移入される真核生物又は原核生物宿主細胞を利用する。薬剤は、そのような形質移入細胞に対して、競合的結合アッセイによってスクリーニングされる。生存可能又は固定化形態のいずれかによって、このような細胞は標準的な結合アッセイで使用できる。例えば、ＰＲＯポリペプチド又は断片と試験される試薬の間での複合体の形成を測定してよい。あるいは、試験する試薬によって生ずるＰＲＯポリペプチドとその標的細胞又は標的レセプターとの間の複合体形成における減少を試験することもできる。

従って、本発明は、ＰＲＯポリペプチド関連疾患又は障害に影響を与えうる薬剤又は任意の他の試薬のスクリーニング方法を提供する。これらの方法は、当該技術分野に周知の方法により、その試薬をＰＲＯポリペプチド又は断片に接触させ、（Ｉ）試薬とＰＲＯポリペプチド又は断片との間の複合体の存在について、又は（ｉｉ）ＰＲＯポリペプチド又は断片と細胞との間の複合体の存在について、検定することを含む。これらの競合結合アッセイでは、ＰＲＯポリペプチド又は断片が典型的には標識される。適切なインキュベーションの後、自由なＰＲＯポリペプチド又は断片を結合形態のものから分離し、自由又は未複合の標識の量が、特定の試薬がＰＲＯポリペプチドに結合する又はＰＲＯポリペプチド／細胞複合体を阻害する能力の尺度となる。

【０１３８】

薬剤スクリーニングのための他の技術は、ポリペプチドに対して適当な結合親和性を持つ化合物についての高スループットスクリーニングを提供し、１９８４年９月１３日に公開されたＷＯ８４／０３５６４に詳細に記載されている。簡単に述べれば、多数の異なる小型ペプチド試験化合物が、プラスチックピン等の固体支持体又は幾つかの他の表面上で合成される。ＰＲＯポリペプチドに適用すると、ペプチド試験化合物はＰＲＯポリペプチドと反応して洗浄される。結合したＰＲＯポリペプチドはこの分野で良く知られた方法により検出される。精製したＰＲＯポリペプチドは、上記の薬剤スクリーニング技術に使用するためにプレート上に直接被覆することもできる。さらに、非中和抗体は、ペプチドを捕捉し、それを固体支持体上に固定化するのに使用できる。

また、本発明は、ＰＲＯポリペプチドに結合可能な中和抗体がＰＲＯポリペプチド又はその断片について試験化合物と特異的に競合する競合薬剤スクリーニングアッセイも考慮する。この方法において、抗体は、ＰＲＯポリペプチドで、１つ又は複数の抗原決定基を持つ任意のペプチドの存在を検出するのに使用できる。

【０１３９】

６．１４．実施例１４：合理的薬物設計

合理的薬物設計の目的は、対象とする生物学的活性ポリペプチド（即ち、ＰＲＯポリペプチド）又はそれらが相互作用する小分子、例えばアゴニスト、アンタゴニスト、又はインヒビターの構造的類似物を製造することである。これらの例の任意のものが、ＰＲＯポリペプチドのより活性で安定な形態又はインビボでＰＲＯポリペプチドに機能を促進又は阻害する薬物の創作に使用できる（参考、Ｈｏｄｇｓｏｎ，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：１９－２１（１９９１））。

【０１４０】

１つの方法において、ＰＲＯポリペプチド、又はＰＲＯポリペプチド－インヒビター複合体の三次元構造が、Ｘ線結晶学により、コンピュータモデル化により、最も典型的には２つの方法の組み合わせにより決定される。分子の構造を解明し活性部位を決定するためには、ＰＲＯポリペプチドの形状及び電荷の両方が確認されなければならない。数は少ないが、ＰＲＯポリペプチドの構造に関する有用な情報が相同タンパク質の構造に基づいたモデル化によって得られることもある。両方の場合において、関連する構造情報は、類似ＰＲＯポリペプチド様分子の設計又は効果的なインヒビターの同定に使用される。合理的な

薬剤設計の有用な例は、Ｂｒａｘｔｏｎ及びＷｅｌｌｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３１：７７９６－７８０１（１９９２）に示されているような向上した活性又は安定性を持つ分子、又はＡｔｈａｕｄａら，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１１３：７４２－７４６（１９９３）に示されているような天然ペプチドのインヒビター、アゴニスト、又はアンタゴニストとして作用する分子を含む。

【０１４１】

また、上記のような機能アッセイによって選択された標的特異的な抗体を単離しその結晶構造を解明することもできる。この方法は、原理的には、それに続く薬剤設計が基礎をおくことのできるファーマコア（ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ）を生成する。機能的な薬理学的に活性な抗体に対する抗イディオタイプ抗体（抗ｉｄｓ）を生成することにより、タンパク質結晶学をバイパスすることができる。鏡像の鏡像として、抗ｉｄｓの結合部位は最初のレセプターの類似物であると予測できる。抗ｉｄは、次いで、化学的又は生物学的に製造したペプチドのバンクからペプチドを同定及び単離するのに使用できる。単離されたペプチドは、ファーマコアとして機能するであろう。

本発明によって、Ｘ線結晶学などの分析実験を実施するために十分な量のＰＲＯポリペプチドが入手可能である。さらに、ここに提供したＰＲＯポリペプチドアミノ酸配列の知識は、Ｘ線結晶学に代わる又はそれに加わるコンピュータモデル化技術で用いられるガイダンスを提供する。

【０１４２】

６．１５．実施例１５：内皮細胞増殖の刺激（アッセイ８）

このアッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドが副腎皮質毛細管内皮細胞（ＡＣＥ）成長を刺激する能力を示すか否かを測定するように設計されている。このアッセイにおいて陽性と試験されたポリペプチドは、例えば創傷治癒、及びこれに類似のものを含み、血管新生が有益である症状や疾患の治療的処置において有用であると期待される（これらＰＲＯポリペプチドのアゴニストがそうであるように）。このアッセイにおいて陽性と試験されたＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストは、癌性腫瘍の治療的処置に対して有用であると期待される。

ウシ副腎皮質毛細管内皮（ＡＣＥ）細胞（初代培養からのもの、最大１２－１４継代）を９６ウェルのプレートにおいて１００マイクロリットル当たり５００細胞／ウェルでプレーティングした。アッセイ媒体は、低グルコースＤＭＥＭ、１０％子ウシ血清、２ｍＭグルタミン、及び１ｘペニシリン／ストレプトマイシン／ファンギゾンを含む。対照ウェルは以下を含む：（１）ＡＣＥ細胞無添加；（２）ＡＣＥ細胞のみ；（３）ＡＣＥ細胞＋ＶＥＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）；及び（４）ＡＣＥ細胞＋ＦＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）。次いで、対照及び試験試料（１００マイクロリットル容量）をウェルに添加した（各々、１％、０．１％及び０．０１％希釈）。細胞培地を３７℃／５％CO_2で６－７日間インキュベートした。インキュベーションの後、ウェル中の培地を吸引して細胞をＰＢＳで１ｘ洗浄した。次いで、酸ホスファターゼ反応混合物（１００マイクロリットル、０．１Ｍ酢酸ナトリウム，ｐＨ５．５，０．１％　トリトンＸ－１００、１０ｍＭのリン酸ｐ－ニトロフェニル）を各ウェルに添加した。３７℃で２時間のインキュベーション後に、１０マイクロリットルの１ＮのＮａＯＨの添加により反応を停止させた。光学密度（ＯＤ）を４０５ｎｍでマイクロプレートリーダーで測定した。

ＰＲＯポリペプチドの活性は、（１）細胞のみのバックグラウンドに対する、及び（２）ＶＥＧＦによる最大刺激に対する（酸ホスファターゼ活性、ＯＤ４０５ｎｍで測定した）増殖増加の倍数として計算した。最大刺激についての活性参照としてＶＥＧＦ（３－１０ｎｇ／ｍｌ）及びＦＧＦ（１－５ｎｇ／ｍｌ）を使用した。アッセイの結果は、観察された刺激がバックグラウンドを越えて≧５０％である場合に「陽性」と考えた。ＶＥＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）対照は１％希釈において１．２４倍の刺激を与え；ＦＧＦ（５ｎｇ／ｍｌ）対照は１％希釈において１．４６倍の刺激を与えた。

試験されたＰＲＯ２１がこのアッセイにおいてポジティブであった。

【０１４３】

６．１６．実施例１６：血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）の刺激による内皮細胞成長の阻害（アッセイ９）
ＶＥＧＦに刺激された内皮細胞の増殖を阻害する種々のＰＲＯポリペプチドの能力を試験した。このアッセイにおいてポリペプチド試験がポジティブであると哺乳類の内皮細胞の成長の阻害に有用であり、このような効果は、例えば腫瘍成長の阻害等に有利である。
特に、ウシ副腎皮質性毛細管内皮（ＡＣＥ）細胞（一次培地から、最大１２－１４継代）を９６－ウェルのプレート１００マイクロリットルあたり５００細胞／ウェルで蒔いた。アッセイ用培地は、低グルコースＤＭＥＭ、１０％のウシ血清、２ｍＭのグルタミン、１ｘペニシリン／ストレプトマイシン／フンギゾンを含有する。対照ウェルは次のものを含む：（１）ＡＣＥ細胞を添加しないもの；（２）ＡＣＥ細胞単独；（３）ＡＣＥ細胞プラス５ｎｇ／ｍｌのＦＧＦ；（４）ＡＣＥ細胞プラス３ｎｇ／ｍｌのＶＥＧＦ；（５）ＡＣＥ細胞プラス３ｎｇ／ｍｌのＶＥＧＦプラス１ｎｇ／ｍｌのＴＧＦ－ベータ；及び（６）ＡＣＥ細胞プラス３ｎｇ／ｍｌのＶＥＧＦプラス５ｎｇ／ｍｌのＬＩＦ。ついで、試験用試料であるポリ－ｈｉｓタグＰＲＯポリペプチド（１００マイクロリットル容量中）をウェル（それぞれ１％、０．１％及び０．０１％に希釈）に添加した。細胞を３７℃／５％のCO_2で６－７日インキュベートした。インキュベート後、ウェルの培地を吸引し、細胞を１ｘ ＰＢＳで洗浄した。酸ホスファターゼ反応混合物（１００マイクロリットル、０．１Ｍの酢酸ナトリウム、ｐＨ５．５、０．１％のトリトンＸ－１００、１０ｍＭのｐ－ニトロフェニルホスフェート）を各ウェルに添加した。３７℃で２時間インキュベートした後、１０マイクロリットルの１ＮのＮａＯＨの添加で反応を停止した。光学密度（ＯＤ）をマイクロプレートリーダーで４０５ｎｍにおいて測定した。
ＰＲＯポリペプチドの活性を、刺激無しの細胞に対するＶＥＧＦ（３ｎｇ／ｍｌ）刺激増殖のパーセント阻害（ＯＤ４０５ｎｍにおける酸ホスファターゼ活性を測定することにより決定）として算出した。ＴＧＦ－βはＶＥＧＦ刺激ＡＣＥ細胞増殖を７０－９０％阻止するので、１ｎｇ／ｍｌで活性参照として使用した。結果は、ＰＲＯポリペプチドの癌治療、特に腫瘍新脈管形成の阻害における有用性を示している。数値（相対阻害度）は刺激なし細胞に対するＰＲＯポリペプチドによるＶＥＧＦ刺激増殖のパーセント阻害を算出し、ついで１ｎｇ／ｍｌ濃度でのＴＧＦ－βが、ＶＥＧＦ刺激細胞増殖を７０－９０％阻止することが知られていることで得られたパーセント阻害をパーセンテージに除することで決定される。結果は、ＰＲＯポリペプチドが内皮細胞成長のＶＥＧＦ刺激を３０％又はそれ以上（相対阻害度３０％又はそれ以上）を阻害したときにポジティブと考える。
試験されたＰＲＯ２４７，ＰＲＯ７２０及びＰＲＯ４３０２がこのアッセイにおいてポジティブであった。
【０１４４】
６．１７．実施例１７：ＬＩＦ＋ＥＴ－１によって誘導される心臓新生児肥大の刺激（アッセイ７５）
このアッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドがＬＩＦ及びエンドセリン－１（ＥＴ－１）によって誘導される新生児心臓肥大を刺激する能力を示すかどうか決定するためにデザインされる。本アッセイにおいてポジティブな反応を与える試験化合物は、心筋肥大の望ましくないレベルに特徴付けられ又は関連する心不全の疾病又は疾患の治療上の処置に対して有用である。
生後１日のＳＤラット由来の心筋細胞（７．５ ｘ １０^4／ｍｌで１８０μｌ、血清＜０．１，新しく単離されたもの）は、一日目にＤＭＥＭ／Ｆ１２＋４％ ＦＣＳで予めコートした９６ウェルプレートへ移される。その後、試験ＰＲＯポリペプチドサンプル又は成長培地のみ（ネガティブコントロール）が、２日目に２０μｌ用量でウェル中に直接添加される。その後、３日目にＬＩＦ＋ＥＴ－１がウェルに添加される。細胞はさらに培養２日後に染色され、その後、翌日に可視的にスコア化される。ＰＲＯポリペプチド処理筋細胞がゼロより大きなスコアを得た場合、アッセイにおいてポジティブとなる。ゼロのスコアは非応答細胞を示し、１又は２のスコアは増強（即ち、それらは、視覚的に非処理の筋細胞より概して大きく、又より数が多い）を示す。

ＰＲＯ２１ポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった。
６．１８．実施例１８：内皮細胞アポトーシスの検出（ＦＡＣＳ）（アッセイ９６）
本発明のＰＲＯポリペプチドの内皮細胞においてアポトーシスを誘導する能力は、ゼラチン化されたＴ－１７５フラスコ中、１０継代に満たないＨＵＶＥＣ細胞を用いて、ヒト静脈性臍静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ，Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ）中にて試験された。本アッセイにおいてポジティブの試験ＰＲＯポリペプチドは、内皮細胞のアポトーシスが有益である状態を治療的に処置するために有用であると予想され、例えば、腫瘍の治療上の処置を含む。
１日目、細胞は継代し［ゼラチン化した６ｃｍディッシュあたり４２０，０００細胞－（１１ｘ１０^{3}細胞／ｃｍ^2 Ｆａｌｃｏｎ，Ｐｒｉｍａｒｉａ）］、血清を含む培地（ＣＳ－Ｃ，Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍ）中で一晩又は１６時間から２４時間成長させた。
２日目、細胞を５ｍｌのＰＢＳで一回洗浄した；０％血清培地３ｍｌをＶＥＧＦと共に添加した（１００ｎｇ／ｍｌ）；及びＰＲＯの３０μｌ試験化合物（最終希釈１％）又は０％血清培地（ネガティブコントロール）が添加された。混合物は収集するまで４８時間インキュベートした。
その後、ＦＡＣＳ分析のために細胞を収集した。培地は吸引し、細胞は一回ＰＢＳで洗浄した。１ｘトリプシン、５ｍｌをＴ－１７５フラスコ中の細胞に添加し、細胞がプレートから剥がれるまで（約５－１０分間）細胞を静置した。トリプシン処理は５ｍｌの成長培地を添加することにより停止した。細胞は、４℃にて、５分間、１０００ｒｐｍで遠心した。培地を吸引し、１０％血清を補充した培地（Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍ）の１０ｍｌ中に細胞を懸濁し、アネキシン－ＦＩＴＣ（Ｂｉｏ Ｖｉｓｏｎ）５μｌを添加され冷却されたチューブをＦＡＣＳにかけた。ポジティブな結果は、ＰＲＯポリペプチド処理サンプル中でネガティブコントロールと比較して増強されたアポトーシスとして決定された。
ＰＲＯ４３０２ポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった。
【０１４５】
６．１９．実施例１９：ＨＵＶＥＣ細胞におけるｃ－ｆｏｓの誘導（アッセイ１２３）
本アッセイは、ＰＲＯポリペプチドがＨＵＶＥＣ細胞においてｃ－ｆｏｓを誘導する能力を示すかどうかを決定するためにデザインされる。ポジティブとして試験されるＰＲＯポリペプチドは、血管形成が有益である状態又は疾患の治療的処置にとって有用であり、例えば、創傷治癒など（ＰＲＯポリペプチドのアゴニストがそうであるように）が含まれる。このアッセイでポジティブと試験されるＰＲＯポリペプチドのアンタゴニストは癌性腫瘍の治療的処置に対して有用であることが期待される。
成長培地中（５０％ Ｈａｍ’ｓ Ｆ１２ｗ／ｏ ＧＨＴ：低グルコース、及び５０％ ＤＭＥＭ グリシン無し：ＮａＨＣＯ３，１％ グルタミン，１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ，１０％ＦＢＳ，１０ｎｇ／ｍｌ ｂＦＧＦ）のヒト静脈性臍静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ，Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ）は、細胞密度５ｘ１０^{3}細胞／ウェルで９６－ウェルマイクロタイタープレート上にプレートした。プレートの翌日（２日目）、細胞は、成長培地を除去し、無血清培地を置換することにより、２４時間飢餓状態にした。３日目、細胞を１００μｌ／ウェルの試験サンプルとコントロールで処理した（ポジティブコントロール＝成長培地；ネガティブコントロール＝Ｐｒｏｔｅｉｎ ３２バッファー＝１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ，１４０ｍＭ ＮａＣｌ，４％（ｗ／ｖ）マンニトール，ｐＨ６．８）。細胞の一プレートを３７℃、５％CO_2下にて３０分間インキュベートした。他の細胞のプレートは、３７℃、５％CO_2下にて６０分間インキュベートした。サンプルを除去し、ＲＮｅａｓｙ ９６ ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いてＲＮＡを収集した。次いで、該ＲＮＡをｃ－ｆｏｓ，ｅｇｒ－１及びＧＡＰＤＨの誘導に関しＴａｑｍａｎを用いてアッセイした。
ネガティブコントロール（上述のＰｒｏｔｅｉｎ ３２／ＨＥＰＥＳ バッファー）値に対する増加倍率の活性の測定値は、ネガティブコントロールと比較した試験サンプル中のＧＡＰＤＨに対するｃ－ｆｏｓの増加倍率を計算することにより得られた。ＰＲＯポリペプ

チドが少なくともネガティブバッファーコントロールに対して２倍値を示す場合、結果はポジティブとした。
ＰＲＯ１３７６ポリペプチドはこのアッセイにおいてポジティブであった。
６．２０．実施例２０：正常ヒト腸骨動脈内皮細胞の増殖（アッセイ１３８）
本アッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドが、培養下においてヒト腸骨動脈内皮細胞の増殖を誘導する能力を示し、その結果、有用な成長因子として機能するかどうかを決定するためにデザインされる。
０日目、ヒト腸骨動脈内皮細胞（最大１２－１４継代の細胞株由来）を９６－ウェルプレート中に１００マイクロリットルあたり１０００細胞／ウェルでプレートし、完全培地中で一晩インキュベートした［上皮細胞成長培地（ＥＧＭ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）、＋サプリメント：ヒト上皮成長因子（ｈＥＧＦ）、ウシ脳抽出液（ＢＢＥ）、ヒドロコルチゾン、ＧＡ－１０００、及びウシ胎児血清（ＦＢＳ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）］。１日目、完全培地は、基礎培地［ＥＧＭ＋１％ ＦＢＳ］と１％，０．１％，０．０１％でＰＲＯポリペプチドの添加により置換された。７日目、細胞増殖の評価は、Ｃｒｙｓｔａｌ ＶｉｏｌｅｔによるＡｌａｍａｒ Ｂｌｕｅアッセイによって実施された。結果はコントロールバッファー中で観察された細胞増殖の％で表される。
以下のＰＲＯポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった：ＰＲＯ２１４，ＰＲＯ２３８，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ３６３，ＰＲＯ３６５，ＰＲＯ７９１，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１２７２，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３２９，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１９，ＰＲＯ１５０８，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１８９０，ＰＲＯ４３２４，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４９９，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ６００６，ＰＲＯ９８２１，ＰＲＯ９８７３，ＰＲＯ１００００８，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ１９６７０，ＰＲＯ２００４０，ＰＲＯ２００４４，ＰＲＯ２１３８４ 及び ＰＲＯ２８６３１。
【０１４６】
６．２１．実施例２１：プールされたヒト臍静脈内皮細胞の増殖（アッセイ１３９）
本アッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドが、培養下においてプールされたヒト臍静脈内皮細胞の増殖を誘導する能力を示し、その結果、有用な成長因子として機能するかどうかを決定するためにデザインされる。
０日目、プールされたヒト臍静脈内皮細胞（最大１２－１４継代の細胞株由来）を９６－ウェルプレート中に１００マイクロリットルあたり１０００細胞／ウェルでプレートし、完全培地中で一晩インキュベートした［上皮細胞成長培地（ＥＧＭ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）、＋サプリメント：ヒト上皮成長因子（ｈＥＧＦ）、ウシ脳抽出液（ＢＢＥ）、ヒドロコルチゾン、ＧＡ－１０００、及びウシ胎児血清（ＦＢＳ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）］。１日目、完全培地は、基礎培地［ＥＧＭ＋１％ ＦＢＳ］と１％，０．１％，０．０１％でＰＲＯポリペプチドの添加により置換された。７日目、細胞増殖の評価は、Ｃｒｙｓｔａｌ ＶｉｏｌｅｔによるＡｌａｍａｒ Ｂｌｕｅアッセイによって実施された。結果はコントロールバッファー中で観察された細胞成長の％で表される。
以下のＰＲＯポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった：ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２０５，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２２９，ＰＲＯ２３１，ＰＲＯ２３８，ＰＲＯ２４１，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ２６３，ＰＲＯ２６５，ＰＲＯ２９５，ＰＲＯ３２１，ＰＲＯ３２２，ＰＲＯ３３７，ＰＲＯ３６３，ＰＲＯ４４４，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７７１，ＰＲＯ７８８，ＰＲＯ８１９，ＰＲＯ８２７，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ１００５，ＰＲＯ１００６，ＰＲＯ１００７，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０５４，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０７５，ＰＲＯ１０７９，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１３１，ＰＲＯ１１５５，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１９０，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１１９５，ＰＲＯ１２４４，Ｐ

ＲＯ１２７２，ＰＲＯ１２７３，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１２８６，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３２９，ＰＲＯ１３４７，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８２，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１９，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４７７，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８２，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８０１，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１８８７，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３４４４，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３２４，ＰＲＯ４３４１，ＰＲＯ４３４２，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４３５６，ＰＲＯ４３７１，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４２２，ＰＲＯ４４２５，ＰＲＯ５７２３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ５７３７，ＰＲＯ５７７６，ＰＲＯ６０２９，ＰＲＯ６０７１，ＰＲＯ７４３６，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ１００００８，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ２１０５５ 及び ＰＲＯ２１３８４。

【０１４７】

６．２２．実施例２２：ヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖（アッセイ１４０）

本アッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドが、培養下においてヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖を誘導する能力を示し、その結果、有用な成長因子として機能するかどうかを決定するためにデザインされる。

０日目、ヒト冠動脈平滑筋細胞（最大１２－１４継代の細胞株由来）を９６－ウェルプレート中に１００マイクロリットルあたり１０００細胞／ウェルでプレートし、完全培地中で一晩インキュベートした［平滑筋成長培地（ＳｍＧＭ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）、＋サプリメント：インスリン、ヒト上皮成長因子（ｈＥＧＦ）、ヒト線維芽細胞成長因子（ｈＦＧＦ）、及びウシ胎児血清（ＦＢＳ，Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ）］。１日目、完全培地は、基礎培地［ＳｍＧＭ＋１％ ＦＢＳ］と１％，０．１％，０．０１％でＰＲＯポリペプチドの添加により置換された。７日目、細胞増殖の評価は、Ｃｒｙｓｔａｌ ＶｉｏｌｅｔによるＡｌａｍａｒ Ｂｌｕｅアッセイによって実施された。結果はコントロールバッファー中で観察された細胞増殖の％で表される。

以下のＰＲＯポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった：ＰＲＯ１６２，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ１８２，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２０４，ＰＲＯ２２１，ＰＲＯ２３０，ＰＲＯ２５６，ＰＲＯ２５８，ＰＲＯ５３３，ＰＲＯ６９７，ＰＲＯ７２５，ＰＲＯ７３８，ＰＲＯ８２６，ＰＲＯ８３６，ＰＲＯ８４０，ＰＲＯ８４６，ＰＲＯ８６５，ＰＲＯ９８２，ＰＲＯ１０２５，ＰＲＯ１０２９，ＰＲＯ１０７１，ＰＲＯ１０８０，ＰＲＯ１０８３，ＰＲＯ１１３４，ＰＲＯ１１６０，ＰＲＯ１１８２，ＰＲＯ１１８４，ＰＲＯ１１８６，ＰＲＯ１１９２，ＰＲＯ１２６５，ＰＲＯ１２７４，ＰＲＯ１２７９，ＰＲＯ１２８３，ＰＲＯ１３０６，ＰＲＯ１３０８，ＰＲＯ１３０９，ＰＲＯ１３２５，ＰＲＯ１３３７，ＰＲＯ１３３８，ＰＲＯ１３４３，ＰＲＯ１３７６，ＰＲＯ１３８７，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４１５，ＰＲＯ１４３４，ＰＲＯ１４７４，ＰＲＯ１４８８，ＰＲＯ１５５０，ＰＲＯ１５５６，ＰＲＯ１５６７，ＰＲＯ１６００，ＰＲＯ１７５４，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７６０，ＰＲＯ１７８７，ＰＲＯ１８６５，ＰＲＯ１８６８，ＰＲＯ１９１７，ＰＲＯ１９２８，ＰＲＯ３４３８，ＰＲＯ３５６２，ＰＲＯ４３０２，ＰＲＯ４３３３，ＰＲＯ４３４５，ＰＲＯ４３５３，ＰＲＯ４３５４，ＰＲＯ４４０５，ＰＲＯ４４０８，ＰＲＯ４４３０，ＰＲＯ４５０３，ＰＲＯ５７２５，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９７７１，ＰＲＯ９８２０，ＰＲＯ９９４０，ＰＲＯ１００９６，ＰＲＯ２１０５５，ＰＲＯ２１１８４ 及び ＰＲＯ２１３６６。

【０１４８】

６．２３．実施例２３：成長因子で処理されたＨＵＶＥＣ細胞におけるＰＲＯポリペプチドの過剰発現を検出するためのマイクロアレイ解析

本アッセイは、本発明のＰＲＯポリペプチドがＨＵＶＥＣ細胞中での内皮細胞管形成を刺激することにより血管形成を誘導する能力を示すかどうか決定するためにデザインされる。

しばしば、数千もの遺伝子配列を含む核酸マイクロアレイは、様々な刺激（例えば、成長因子）に曝された組織中において、その正常組織、つまり刺激に曝されない組織と比較した場合、差次的に発現している遺伝子を同定するために有用である。核酸マイクロアレイを使用する場合、試験及びコントロール組織試料からの試験及びコントロールｍＲＮＡ試料が逆転写され、ｃＤＮＡプローブを生成するために標識される。次いで、このｃＤＮＡプローブは、固体支持体上に固定化された多くの核酸とハイブリダイズされる。このアレイは、アレイの各メンバーの配列と位置がわかるように構成されている。標識プローブとある特定のアレイのメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現していることを示す。試験（刺激に曝された組織）からのプローブのハイブリダイゼーションシグナルが、コントロール（正常組織、曝されていない組織）試料からのプローブのハイブリダイゼーションシグナルより大きい場合は、刺激に曝された組織において過剰発現している遺伝子又は複数遺伝子が同定される。この結果の意味するところは、刺激に曝された組織で過剰発現しているタンパク質が、刺激に曝された組織内における機能的変化（例えば、管形成など）に関与するということである。

核酸のハイブリダイゼーション及びマイクロアレイ技術の方法論は、当業者には良く知られている。本実施例では、ハイブリダイゼーション及びプローブ、スライドのための核酸の特別な調製、並びにハイブリダイゼーションの条件は、２０００年３月３１日に出願された米国仮出願一連番号 ６０／１９３，７６７にすべて詳述されており、ここにおいて文献として取り入れられている。

【０１４９】

本実施例において、コラーゲンゲル又はフィブリンゲルのどちらかにおいて成長するＨＵＶＥＣ細胞が、種々の成長因子の添加により管を形成するために誘導された。特に、コラーゲンゲルはすでに、Ｙａｎｇ等，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，１９９９，１５５（３）：８８７－８９５及びＸｉｎ等，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２００１，１５８（３）：１１１１－１１２０中の記載に従い調製された。ＨＵＶＥＣ細胞のゲル化の後、Ｍ１９９を含み１％ＦＢＳが添加された１Ｘ基礎培地、１ＸＩＴＳ、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、５０μｇ／ｍｌアスコルビン酸、２６．５ｍＭ $NaHCO_3$、１００Ｕ／ｍｌ ペニシリン及び１００Ｕ／ｍｌストレプトマイシンが添加された。管形成は、ホルボルミリスチン酸アセテート（５０ｎＭ）、血管内皮細胞成長因子（４０ｎｇ／ｍｌ）及び塩基性線維芽細胞成長因子（４０ｎｇ／ｍｌ）（”ＰＭＡ成長因子混合物”）、又は肝細胞成長因子（４０ｎｇ／ｍｌ）及び血管内皮細胞成長因子（４０ｎｇ／ｍｌ）（ＨＧＦ／ＶＥＧＦ混合物）のいずれかを指示された期間に含有させることにより誘導された。フィブリンゲルはＨｕｖｅｃ（4×10^5細胞／ｍｌ）を１％ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）及びヒトフィブリノーゲン（２．５ｍｇ／ｍｌ）を含むＭ１９９中に懸濁することにより調製された。その後、トロンビン（５０Ｕ／ｍｌ）は１パートトロンビン溶液：３０パートフィブリノーゲン懸濁液の割合でフィブリノーゲン懸濁液に添加された。その後、溶液は１０ｃｍの組織培養プレート上に重層され（総体積：１５ｍｌ／プレート）、次に３７℃で２０分間凝固させた。その後、組織培養液（ＰＭＡ（５０ｎＭ），ｂＦＧＦ（４０ｎｇ／ｍｌ）及びＶＥＧＦ（４０ｎｇ／ｍｌ）を含む１０ｍｌのＢＭ）が添加され、細胞は、３７℃、５％ CO_2 の空気中にて指示された期間培養した。

全ＲＮＡは、０，４，８，２４，４０及び５０時間インキュベートしたＨＵＶＥＣ細胞から、異なるマトリックス及び培地の組合わせ中で、ＴＲＩｚｏｌ抽出の後、ＲＮＡｅａｓｙ Ｍｉｎｉ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いた第二の抽出を使用して抽出された。全ＲＮＡは後にマイクロアレイにハイブリダイズされたｃＲＮＡを調製するために使用された。

本実験では、ここに記載のＰＲＯポリペプチドコード化核酸配列から誘導された核酸プローブをマイクロアレイの作製に用い、上記のＨＵＶＥＣ細胞由来のＲＮＡをそれとのハイブリダイゼーションに用いた。二組による比較は、ベースラインとしてタイム０のチップを用いて行われた。３つの複製サンプルが各実験条件及び時間に対して分析された。それ

故、各処理に対して３つのタイム０サンプル及び各継時点に３つの複製が存在した。従って、各タイム０に対する３対３の比較が各時点において行われた。これにより、各時点において９つの比較が行われた。３つのタイム０のどれと比較しても、各異なるマトリックス及び培地の組合わせにおける３つのタイム０ではない全ての複製物中で発現が増大した遺伝子のみがポジティブとされた。このストリンジェントなデータ分析方法は擬似ネガティブを許容しうるが、擬似ポジティブを最小にする。

ＰＲＯ１７８，ＰＲＯ１９５，ＰＲＯ２２８，ＰＲＯ３０１，ＰＲＯ３０２，ＰＲＯ５３２，ＰＲＯ７２４，ＰＲＯ７３０，ＰＲＯ７３４，ＰＲＯ７９３，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ９３８，ＰＲＯ１０１２，ＰＲＯ１１２０，ＰＲＯ１１３９，ＰＲＯ１１９８，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１３６１，ＰＲＯ１８６４，ＰＲＯ１８７３，ＰＲＯ２０１０，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３１３，ＰＲＯ４５２７，ＰＲＯ４５３８，ＰＲＯ４５５３，ＰＲＯ４９９５，ＰＲＯ５７３０，ＰＲＯ６００８，ＰＲＯ７２２３，ＰＲＯ７２４８ 及び ＰＲＯ７２６１ポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった。

【０１５０】

６．２４．実施例２４：インサイツハイブリッド形成

インサイツハイブリッド形成は、細胞又は組織調製物内での核酸配列の検出及び局在化のための強力で多用途の技術である。それは、例えば、遺伝子発現部位の同定、転写物の組織分布の分析、ウイルス感染の同定と局在化、特定のｍＲＮＡ合成における変化の追跡及び染色体マッピングにおける補助に有用である。

インサイツハイブリッド形成は、Ｌｕ及びＧｉｌｌｅｔｔ，Ｃｅｌｌ Ｖｉｓｉｏｎ １：１６９－１７６（１９９４）のプロトコールの最適化バージョンに従って、ＰＣＲ生成^{33}Ｐ－標識リボプローブを用いて実施される。簡単には、ホルマリン固定、パラフィン包埋ヒト組織を切片化し、脱パラフィンし、プロテイナーゼＫ（２０ｇ／ｍｌ）で１５分間３７℃で脱タンパクし、さらに上掲のＬｕ及びＧｉｌｌｅｔｔに記載されたようにインサイツハイブリッド形成する。（^{33}－Ｐ）ＵＴＰ－標識アンチセンスリボプローブをＰＣＲ産物から生成し、５５℃で終夜ハイブリッド形成する。スライドをＫｏｄａｋ ＮＴＢ２^{TM}核トラックエマルションに浸漬して４週間露出する。

６．２４．１．^{33}Ｐ－リボプローブ合成

６．０μｌ（１２５ｍＣｉ）の^{33}Ｐ－ＵＴＰ（Ａｍｅｒｓｈａｍ ＢＦ １００２，ＳＡ＜２０００ Ｃｉ／ｍｍｏｌ）をスピード真空乾燥させた。乾燥^{33}Ｐ－ＵＴＰを含む各管に以下の成分を添加した：

２．０μｌの５ｘ転写バッファー

１．０μｌのＤＴＴ（１００ｍＭ）

２．０μｌのＮＴＰ混合物（２．５ｍＭ：各１０μｌの１０ｍＭ ＧＴＰ，ＣＴＰ及びＡＴＰ＋１０μｌのH_2O）

１．０μｌのＵＴＰ（５０μＭ）

１．０μｌのＲＮＡｓｉｎ

１．０μｌのＤＮＡテンプレート（１μｇ）

１．０μｌのH_2O

１．０μｌのＲＮＡポリメラーゼ（ＰＣＲ産物についてＴ３＝ＡＳ，Ｔ７＝Ｓ，通常）

チューブを３７℃で１時間インキュベートした。１．０μｌのＲＱ１ ＤＮａｓｅを添加し、次いで３７℃で１５分間インキュベートした。９０μｌのＴＥ（１０ｍＭトリスｐＨ７．６／１ｍＭのＥＤＴＡｐＨ８．０）を添加し、混合物をＤＥ８１紙にピペットした。残りの溶液をＭＩＣＲＯＣＯＮ－５０^{TM}限外濾過ユニットに負荷し、プログラム１０を用いてスピンさせた（６分間）。濾過ユニットを第２の管に変換し、プログラム２を用いてスピンさせた（３分間）。最終回収スピンの後、１００μｌのＴＥを添加した。１μｌの最終生成物をＤＥ８１紙にピペットし６ｍｌのＢＩＯＦＬＵＯＲ ＩＩ^{TM}で数えた。プローブをＴＢＥ／尿素ゲル上で泳動した。１－３μｌのプローブ又は５μｌのＲＮＡ ＭｒｋＩＩＩを３μｌの負荷バッファーに添加した。加熱ブロック上で９５℃に３分間加

熱した後、ゲルを即座に氷上に置いた。ゲルのウェルをフラッシングし、試料を負荷し、１８０－２５０ボルトで４５分間泳動した。ゲルをプラスチックラップ（ＳＡＲＡＮ^{TM}商標）でラップし、－７０℃冷凍機内で補強スクリーンを持つＸＡＲフィルムに１時間から終夜露出した。

【０１５１】

６．２４．２．^{33}Ｐ－ハイブリッド形成

６．２４．２．１．凍結切片の前処理

スライドを冷凍機から取り出し、アルミニウムトレイに配置して室温で１０分間解凍した。トレイを５５℃のインキュベータに５分間配置して凝結を減らした。スライドを蒸気フード内において氷上４％パラホルムアルデヒド中で５分間固定し、０．５ｘＳＳＣで５分間室温で洗浄した（２５ｍｌ ２０ｘＳＳＣ ＋ ９７５ｍｌ ＳＱ H_2O）。０．５μｇ／ｍｌのプロテイナーゼＫ中、３７℃で１０分間の脱タンパクの後（２５０ｍｌの予備加熱ＲＮａｓｅ無しＲＮａｓｅバッファー中の１０ｍｇ／ｍｌストック１２．５μｌ）、切片を０．５ｘＳＳＣで１０分間室温で洗浄した。切片を、７０％、９５％、及び１００％エタノール中、各２分間脱水した。

６．２４．２．２．パラフィン包埋切片の前処理

スライドを脱パラフィンし、ＳＱ H_2O中に配置し、２ｘＳＳＣで室温において各々５分間２回リンスした。切片を２０μｇ／ｍｌのプロテイナーゼＫ（２５０ｍｌのＲＮａｓｅ無しＲＮａｓｅバッファー中１０ｍｇ／ｍｌを５００μｌ；３７℃、１５分間）－ヒト胚組織又は８ｘプロテイナーゼＫ（２５０ｍｌのＲＮａｓｅバッファー中１００μｌ、３７℃、３０分間）－ホルマリン組織で脱タンパクした。続く０．５ｘＳＳＣでのリンス及び脱水は上記のように実施した。

６．２４．２．３．プレハイブリッド化

スライドをＢｏｘバッファー（４ ｘ ＳＳＣ、５０％ホルムアミド）－飽和濾紙で列を作ったプラスチックボックスに並べた。組織を５０μｌのハイブリッド形成バッファー（３．７５ｇデキストラン硫酸＋６ｍｌＳＱ H_2O）で被覆し、ボルテックスし、キャップを外して２分間マイクロ波で加熱した。氷上で冷却した後、１８．７５ｍｌのホルムアミド、３．７５ｍｌの２０ｘＳＳＣ及び９ｍｌのＳＱ H_2Oを添加し、組織を良くボルテックスし、４２℃で１－４時間インキュベートした。

６．２４．２．４．ハイブリッド形成

スライド当たり１．０ｘ１０^{6} ｃｐｍのプローブ及び１．０μｌのｔＲＮＡ（５０ｍｇ／ｍｌストック）を９５℃で３分間加熱した。スライドを氷上で冷却し、スライド当たり４８μｌのハイブリッド形成バッファーを添加した。ボルテックスの後、５０μｌの^{33}Ｐ混合物をスライド上のプレハイブリッド５０μｌに添加した。スライドを５５℃で終夜インキュベートした。

６．２４．２．５．洗浄

洗浄は、２ｘ１０分間、２ｘＳＳＣ、ＥＤＴＡで室温で実施し（４００ｍｌの２０ｘＳＳＣ＋１６ｍｌの０．２５Ｍ ＥＤＴＡ、V_f＝４Ｌ）、次いでＲＮＡｓｅＡ処理を３７℃で３０分間行った（２５０ｍｌＲＮａｓｅバッファー中１０ｍｇ／ｍｌを５００μｌ＝２０μｇ／ｍｌ）。スライドを２ｘ１０分間、２ｘＳＳＣ、ＥＤＴＡで室温において洗浄した。緊縮性洗浄条件は次の通り：５５℃で２時間、０．１ｘＳＳＣ、ＥＤＴＡ（２０ｍｌの２０ｘＳＳＣ＋１６ｍｌのＥＤＴＡ、V_f＝４Ｌ）。

【０１５２】

６．２４．２．６．オリゴヌクレオチド

ここに開示したＤＮＡ配列の３つについてインサイツ分析を実施した。プローブを作成するのに使用したプライマー及び／又はこれらの分析に対して用いたプローブは次の通りである：

DNA33100-p1：5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GCC CGG GTG GAG GTG GAA C AG AAA 3'（配列番号：３７５）
DNA33100-p2：5'CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA CAC AGA CAG AGC CCC A TA CGC 3'（配列番号：３７６）
DNA34431-p1：5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GGC CAG GGA AAT CCG GAT G TC TC 3'（配列番号：３７７）
DNA34431-p2：5'CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA GTA AGG GGA TGC CAC C GA GTA 3'（配列番号：３７８）
DNA38268-p1：5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GGC CAG CTA CCC GCA GGA G GA GG 3'（配列番号：３７９）
DNA38268-p2：5'CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA TCC CAG GTG ATG AGG T CC AGA 3'（配列番号：３８０）
DNA64908 probe:
5'CCATCTCGGAGACCTTTGTGCAGCGTGTATACCAGCCTTACCTCACCACTTGCGACGGACACAGAGCCTG CAGCACCTACCGAACCATCTACCGGACTGCCTATCGCCGTAGCCCTGGGGTGACTCCCGCAAGCCTCGCTAT GCTTGCTGCCCTGGTTGGAAGAGGACCAGTGGGCTCCCTGGGGCTTGTGGAGCAGCAATATGCCAGCCTCCA TGTGGGAATGGAGGGAGTTGCATCCGCCCAGGACACTGCCGCTGCCCTGTGGGATGGCAGGGAGATACTTGC CAGACAGATGTTGATGAATGCAGTACAGGAGAGGCCAGTTGTCCCCAGCGCTGTGTCAATACTGTGGGAAGT TACTGGTGCCAGGGATGGGAGGGACAAAGCCCATCTGCAGATGGGACGCGCTGCCTGTCTAAGGAGGGGCCC TCCCGGTGGCCCCAACCCCACAGCAGGAGTGGACAGCA3'（配列番号：３８１）

【０１５３】
６．２４．２．７．結果
インサイツ分析が実施され、これらの解析結果が以下に示される：
６．２４．２．７．１．ＤＮＡ３３１００－１１５９（ＰＲＯ２２９）（スカベンジャー－Ｒ／ＣＤ６ホモログＴＮＦモチーフ）
特異的なポジティブシグナルがヒト胎児及び成人の単核貪食細胞（マクロファージ）、脾臓、肝臓、リンパ節及び胸腺中に観察された。他の全ての細胞はネガティブであった。
６．２４．２．７．２．ＤＮＡ３４４３１－１１７７（ＰＲＯ２６３）（ＣＤ４４）
特異的なポジティブシグナルがヒト胎児組織及び胎盤の単核細胞中に、強い発現を伴って副腎皮質の上皮細胞中に観察された。全ての成人組織はネガティブであった。
６．２４．２．７．３．ＤＮＡ３８２６８－１１８８（ＰＲＯ２９５）（インテグリン）
特異的なポジティブシグナルがヒト胎児神経節細胞、胎児神経細胞、成人副腎髄質、及び成人神経細胞中に観察された。他の全ての組織はネガティブであった。
６．２４．２．７．４．ＤＮＡ６４９０８－１１６３－１（ＰＲＯ１４４９）
特異的なポジティブシグナルが発生中の脈管構造（Ｅ７からＥ１１）、内皮細胞及び内皮細胞前駆体中に、ホールマウントのマウス胎児インサイツハイブリダイゼーションにおいて観察された（Ｆｉｇ３７５）。また、特異的な発現がＥ１２以後の血管及び表皮のサブセット中にも観察された。ＰＲＯ１４４９と約７８％のアミノ酸同一性を持つＰＲＯ１４４９のマウスオルソログがプローブとして使用された。
正常な成人組織中において、発現は低いレベルから全く確認されないものまであった。存在する場合、発現は血管に限定された（Ｆｉｇ３７６）。さらに、Ｆｉｇ３７６は、成人組織における最も高い発現は、脳の白質内の血管中に局部的に観察されたことを示す。また、限定はしないが、腫瘍の脈管構造を含む多くの炎症化及び疾患性組織の脈管構造中においても、上昇した発現が観察された。続くマウスＰＲＯ１４４９のオルソログのニワトリ胎児の眼中の脈絡膜層へのエレクトロポレーションの結果、新規血管形成がエレクトロポレーションされた眼（右上）中に観察されたが、同じ胎児由来のコントロール側（左上）、または、コントロールのｃＤＮＡでエレクトロポレーションが行われた胎児（右下）においては観察されなかった（Ｆｉｇ３７７）。
【０１５４】
上記の文書による明細書は、当業者に本発明を実施できるようにするために十分であると

考えられる。寄託した態様は、本発明のある側面の一つの説明として意図されており、機能的に等価なあらゆる作成物がこの発明の範囲内にあるため、寄託された作成物により、本発明の範囲が限定されるものではない。ここでの物質の寄託は、ここに含まれる文書による説明が、そのベストモードを含む、本発明の任意の側面の実施を可能にするために不十分であることを認めるものではないし、それが表す特定の例証に対して請求の範囲を制限するものと解釈されるものでもない。実際、ここに示し記載したものに加えて、本発明を様々に改変することは、前記の記載から当業者にとっては明らかなものであり、添付の請求の範囲内に入るものである。

【図面の簡単な説明】

【図１】Ｆｉｇ１は、天然配列ＰＲＯ１８１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１）を示し、配列番号：１は、ここで「ＤＮＡ２３３３０－１３９０」と命名されるクローンである。

【図２】Ｆｉｇ２は、Ｆｉｇ１に示した配列番号：１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２）を示す。

【図３】Ｆｉｇ３は、天然配列ＰＲＯ１７８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３）を示し、配列番号：３は、ここで「ＤＮＡ２３３３９－１１３０」と命名されるクローンである。

【図４】Ｆｉｇ４は、Ｆｉｇ３に示した配列番号：３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４）を示す。

【図５】Ｆｉｇ５は、天然配列ＰＲＯ４４４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：５）を示し、配列番号：５は、ここで「ＤＮＡ２６８４６－１３９７」と命名されるクローンである。

【図６】Ｆｉｇ６は、Ｆｉｇ５に示した配列番号：５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６）を示す。

【図７】Ｆｉｇ７は、天然配列ＰＲＯ１９５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：７）を示し、配列番号：７は、ここで「ＤＮＡ２６８４７－１３９５」と命名されるクローンである。

【図８】Ｆｉｇ８は、Ｆｉｇ７に示した配列番号：７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８）を示す。

【図９】Ｆｉｇ９は、天然配列ＰＲＯ１８２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：９）を示し、配列番号：９は、ここで「ＤＮＡ２７８６５－１０９１」と命名されるクローンである。

【図１０】Ｆｉｇ１０は、Ｆｉｇ９に示した配列番号：９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１０）を示す。

【図１１】Ｆｉｇ１１は、天然配列ＰＲＯ２０５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１１）を示し、配列番号：１１は、ここで「ＤＮＡ３０８６８－１１５６」と命名されるクローンである。

【図１２】Ｆｉｇ１２は、Ｆｉｇ１１に示した配列番号：１１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２）を示す。

【図１３】Ｆｉｇ１３は、天然配列ＰＲＯ２０４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１３）を示し、配列番号：１３は、ここで「ＤＮＡ３０８７１－１１５７」と命名されるクローンである。

【図１４】Ｆｉｇ１４は、Ｆｉｇ１３に示した配列番号：１３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４）を示す。

【図１５】Ｆｉｇ１５は、天然配列ＰＲＯ１８７３　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１５）を示し、配列番号：１５は、ここで「ＤＮＡ３０８８０」と命名されるクローンである。

【図１６】Ｆｉｇ１６は、Ｆｉｇ１５に示した配列番号：１５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６）を示す。

【図１７】Ｆｉｇ１７は、天然配列ＰＲＯ２１４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番

号：１７）を示し、配列番号：１７は、ここで「ＤＮＡ３２２８６－１１９１」と命名されるクローンである。
【図１８】Ｆｉｇ１８は、Ｆｉｇ１７に示した配列番号：１７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８）を示す。
【図１９】Ｆｉｇ１９は、天然配列ＰＲＯ２２１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１９）を示し、配列番号：１９は、ここで「ＤＮＡ３３０８９－１１３２」と命名されるクローンである。
【図２０】Ｆｉｇ２０は、Ｆｉｇ１９に示した配列番号：１９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２０）を示す。
【図２１】Ｆｉｇ２１は、天然配列ＰＲＯ２２８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２１）を示し、配列番号：２１は、ここで「ＤＮＡ３３０９２－１２０２」と命名されるクローンである。
【図２２】Ｆｉｇ２２は、Ｆｉｇ２１に示した配列番号：２１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２）を示す。
【図２３】Ｆｉｇ２３は、天然配列ＰＲＯ２２９　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２３）を示し、配列番号：２３は、ここで「ＤＮＡ３３１００－１１５９」と命名されるクローンである。
【図２４】Ｆｉｇ２４は、Ｆｉｇ２３に示した配列番号：２３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４）を示す。
【図２５】Ｆｉｇ２５は、天然配列ＰＲＯ２３０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２５）を示し、配列番号：２５は、ここで「ＤＮＡ３３２２３－１１３６」と命名されるクローンである。
【図２６】Ｆｉｇ２６は、Ｆｉｇ２５に示した配列番号：２５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６）を示す。
【図２７】Ｆｉｇ２７は、天然配列ＰＲＯ７２２３　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７）を示し、配列番号：２７は、ここで「ＤＮＡ３４３８５」と命名されるクローンである。
【図２８】Ｆｉｇ２８は、Ｆｉｇ２７に示した配列番号：２７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８）を示す。
【図２９】Ｆｉｇ２９は、天然配列ＰＲＯ２４１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２９）を示し、配列番号：２９は、ここで「ＤＮＡ３４３９２－１１７０」と命名されるクローンである。
【図３０】Ｆｉｇ３０は、Ｆｉｇ２９に示した配列番号：２９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３０）を示す。
【図３１】Ｆｉｇ３１は、天然配列ＰＲＯ２６３　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３１）を示し、配列番号：３１は、ここで「ＤＮＡ３４４３１－１１７７」と命名されるクローンである。
【図３２】Ｆｉｇ３２は、Ｆｉｇ３１に示した配列番号：３１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２）を示す。
【図３３】Ｆｉｇ３３は、天然配列ＰＲＯ３２１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３３）を示し、配列番号：３３は、ここで「ＤＮＡ３４４３３－１３０８」と命名されるクローンである。
【図３４】Ｆｉｇ３４は、Ｆｉｇ３３に示した配列番号：３３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４）を示す。
【図３５】Ｆｉｇ３５は、天然配列ＰＲＯ２３１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３５）を示し、配列番号：３５は、ここで「ＤＮＡ３４４３４－１１３９」と命名されるクローンである。
【図３６】Ｆｉｇ３６は、Ｆｉｇ３５に示した配列番号：３５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６）を示す。
【図３７】Ｆｉｇ３７は、天然配列ＰＲＯ２３８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番

号：３７）を示し、配列番号：３７は、ここで「ＤＮＡ３５６００－１１６２」と命名されるクローンである。
【図３８】Ｆｉｇ３８は、Ｆｉｇ３７に示した配列番号：３７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３８）を示す。
【図３９】Ｆｉｇ３９は、天然配列ＰＲＯ２４７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３９）を示し、配列番号：３９は、ここで「ＤＮＡ３５６７３－１２０１」と命名されるクローンである。
【図４０】Ｆｉｇ４０は、Ｆｉｇ３９に示した配列番号：３９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４０）を示す。
【図４１】Ｆｉｇ４１は、天然配列ＰＲＯ２５６　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：４１）を示し、配列番号：４１は、ここで「ＤＮＡ３５８８０－１１６０」と命名されるクローンである。
【図４２】Ｆｉｇ４２は、Ｆｉｇ４１に示した配列番号：４１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４２）を示す。
【図４３】Ｆｉｇ４３は、天然配列ＰＲＯ２５８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：４３）を示し、配列番号：４３は、ここで「ＤＮＡ３５９１８－１１７４」と命名されるクローンである。
【図４４】Ｆｉｇ４４は、Ｆｉｇ４３に示した配列番号：４３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４４）を示す。
【図４５】Ｆｉｇ４５は、天然配列ＰＲＯ２６５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：４５）を示し、配列番号：４５は、ここで「ＤＮＡ３６３５０－１１５８」と命名されるクローンである。
【図４６】Ｆｉｇ４６は、Ｆｉｇ４５に示した配列番号：４５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４６）を示す。
【図４７】Ｆｉｇ４７は、天然配列ＰＲＯ２１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：４７）を示し、配列番号：４７は、ここで「ＤＮＡ３６６３８－１０５６」と命名されるクローンである。
【図４８】Ｆｉｇ４８は、Ｆｉｇ４７に示した配列番号：４７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：４８）を示す。
【図４９】Ｆｉｇ４９は、天然配列ＰＲＯ２９５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：４９）を示し、配列番号：４９は、ここで「ＤＮＡ３８２６８－１１８８」と命名されるクローンである。
【図５０】Ｆｉｇ５０は、Ｆｉｇ４９に示した配列番号：４９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：５０）を示す。
【図５１】Ｆｉｇ５１は、天然配列ＰＲＯ３０２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：５１）を示し、配列番号：５１は、ここで「ＤＮＡ４０３７０－１２１７」と命名されるクローンである。
【図５２】Ｆｉｇ５２は、Ｆｉｇ５１に示した配列番号：５１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：５２）を示す。
【図５３】Ｆｉｇ５３は、天然配列ＰＲＯ３０１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：５３）を示し、配列番号：５３は、ここで「ＤＮＡ４０６２８－１２１６」と命名されるクローンである。
【図５４】Ｆｉｇ５４は、Ｆｉｇ５３に示した配列番号：５３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：５４）を示す。
【図５５】Ｆｉｇ５５は、天然配列ＰＲＯ３３７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：５５）を示し、配列番号：５５は、ここで「ＤＮＡ４３３１６－１２３７」と命名されるクローンである。
【図５６】Ｆｉｇ５６は、Ｆｉｇ５５に示した配列番号：５５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：５６）を示す。
【図５７】Ｆｉｇ５７は、天然配列ＰＲＯ７２４８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列

番号：５７）を示し、配列番号：５７は、ここで「ＤＮＡ４４１９５」と命名されるクローンである。
【図５８】Ｆｉｇ５８は、Ｆｉｇ５７に示した配列番号：５７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：５８）を示す。
【図５９】Ｆｉｇ５９は、天然配列ＰＲＯ８４６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：５９）を示し、配列番号：５９は、ここで「ＤＮＡ４４１９６－１３５３」と命名されるクローンである。
【図６０】Ｆｉｇ６０は、Ｆｉｇ５９に示した配列番号：５９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６０）を示す。
【図６１】Ｆｉｇ６１は、天然配列ＰＲＯ１８６４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：６１）を示し、配列番号：６１は、ここで「ＤＮＡ４５４０９－２５１１」と命名されるクローンである。
【図６２】Ｆｉｇ６２は、Ｆｉｇ６１に示した配列番号：６１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６２）を示す。
【図６３】Ｆｉｇ６３は、天然配列ＰＲＯ３６３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：６３）を示し、配列番号：６３は、ここで「ＤＮＡ４５４１９－１２５２」と命名されるクローンである。
【図６４】Ｆｉｇ６４は、Ｆｉｇ６３に示した配列番号：６３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６４）を示す。
【図６５】Ｆｉｇ６５は、天然配列ＰＲＯ７３０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：６５）を示し、配列番号：６５は、ここで「ＤＮＡ４５６２４－１４００」と命名されるクローンである。
【図６６】Ｆｉｇ６６は、Ｆｉｇ６５に示した配列番号：６５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６６）を示す。
【図６７】Ｆｉｇ６７は、天然配列ＰＲＯ３６５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：６７）を示し、配列番号：６７は、ここで「ＤＮＡ４６７７７－１２５３」と命名されるクローンである。
【図６８】Ｆｉｇ６８は、Ｆｉｇ６７に示した配列番号：６７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：６８）を示す。
【図６９】Ｆｉｇ６９は、天然配列ＰＲＯ５３２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：６９）を示し、配列番号：６９は、ここで「ＤＮＡ４８３３５」と命名されるクローンである。
【図７０】Ｆｉｇ７０は、Ｆｉｇ６９に示した配列番号：６９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：７０）を示す。
【図７１】Ｆｉｇ７１は、天然配列ＰＲＯ３２２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：７１）を示し、配列番号：７１は、ここで「ＤＮＡ４８３３６－１３０９」と命名されるクローンである。
【図７２】Ｆｉｇ７２は、Ｆｉｇ７１に示した配列番号：７１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：７２）を示す。
【図７３】Ｆｉｇ７３は、天然配列ＰＲＯ１１２０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：７３）を示し、配列番号：７３は、ここで「ＤＮＡ４８６０６－１４７９」と命名されるクローンである。
【図７４】Ｆｉｇ７４は、Ｆｉｇ７３に示した配列番号：７３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：７４）を示す。
【図７５】Ｆｉｇ７５は、天然配列ＰＲＯ７２６１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：７５）を示し、配列番号：７５は、ここで「ＤＮＡ４９１４９」と命名されるクローンである。
【図７６】Ｆｉｇ７６は、Ｆｉｇ７５に示した配列番号：７５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：７６）を示す。
【図７７】Ｆｉｇ７７は、天然配列ＰＲＯ５３３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番

号：７７）を示し、配列番号：７７は、ここで「ＤＮＡ４９４３５－１２１９」と命名されるクローンである。
【図７８】Ｆｉｇ７８は、Ｆｉｇ７７に示した配列番号：７７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：７８）を示す。
【図７９】Ｆｉｇ７９は、天然配列ＰＲＯ７２４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：７９）を示し、配列番号：７９は、ここで「ＤＮＡ４９６３１－１３２８」と命名されるクローンである。
【図８０】Ｆｉｇ８０は、Ｆｉｇ７９に示した配列番号：７９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８０）を示す。
【図８１】Ｆｉｇ８１は、天然配列ＰＲＯ７３４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：８１）を示し、配列番号：８１は、ここで「ＤＮＡ４９８１７」と命名されるクローンである。
【図８２】Ｆｉｇ８２は、Ｆｉｇ８１に示した配列番号：８１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８２）を示す。
【図８３】Ｆｉｇ８３は、天然配列ＰＲＯ７７１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：８３）を示し、配列番号：８３は、ここで「ＤＮＡ４９８２９－１３４６」と命名されるクローンである。
【図８４】Ｆｉｇ８４は、Ｆｉｇ８３に示した配列番号：８３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８４）を示す。
【図８５】Ｆｉｇ８５は、天然配列ＰＲＯ２０１０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：８５）を示し、配列番号：８５は、ここで「ＤＮＡ５０７９２」と命名されるクローンである。
【図８６】Ｆｉｇ８６は、Ｆｉｇ８５に示した配列番号：８５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８６）を示す。
【図８７】Ｆｉｇ８７は、天然配列ＰＲＯ８７１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：８７）を示し、配列番号：８７は、ここで「ＤＮＡ５０９１９－１３６１」と命名されるクローンである。
【図８８】Ｆｉｇ８８は、Ｆｉｇ８７に示した配列番号：８７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：８８）を示す。
【図８９】Ｆｉｇ８９は、天然配列ＰＲＯ６９７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：８９）を示し、配列番号：８９は、ここで「ＤＮＡ５０９２０－１３２５」と命名されるクローンである。
【図９０】Ｆｉｇ９０は、Ｆｉｇ８９に示した配列番号：８９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：９０）を示す。
【図９１】Ｆｉｇ９１は、天然配列ＰＲＯ１０８３　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：９１）を示し、配列番号：９１は、ここで「ＤＮＡ５０９２１－１４５８」と命名されるクローンである。
【図９２】Ｆｉｇ９２は、Ｆｉｇ９１に示した配列番号：９１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２）を示す。
【図９３】Ｆｉｇ９３は、天然配列ＰＲＯ７２５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：９３）を示し、配列番号：９３は、ここで「ＤＮＡ５２７５８－１３９９」と命名されるクローンである。
【図９４】Ｆｉｇ９４は、Ｆｉｇ９３に示した配列番号：９３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：９４）を示す。
【図９５】Ｆｉｇ９５は、天然配列ＰＲＯ７２０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：９５）を示し、配列番号：９５は、ここで「ＤＮＡ５３５１７－１３６６－１」と命名されるクローンである。
【図９６】Ｆｉｇ９６は、Ｆｉｇ９５に示した配列番号：９５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：９６）を示す。
【図９７】Ｆｉｇ９７は、天然配列ＰＲＯ７３８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番

号：９７）を示し、配列番号：９７は、ここで「ＤＮＡ５３９１５－１２５８」と命名されるクローンである。
【図９８】Ｆｉｇ９８は、Ｆｉｇ９７に示した配列番号：９７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：９８）を示す。
【図９９】Ｆｉｇ９９は、天然配列ＰＲＯ８６５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：９９）を示し、配列番号：９９は、ここで「ＤＮＡ５３９７４－１４０１」と命名されるクローンである。
【図１００】Ｆｉｇ１００は、Ｆｉｇ９９に示した配列番号：９９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１００）を示す。
【図１０１】Ｆｉｇ１０１は、天然配列ＰＲＯ８４０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１０１）を示し、配列番号：１０１は、ここで「ＤＮＡ５３９８７－１４３８」と命名されるクローンである。
【図１０２】Ｆｉｇ１０２は、Ｆｉｇ１０１に示した配列番号：１０１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１０２）を示す。
【図１０３】Ｆｉｇ１０３は、天然配列ＰＲＯ１０８０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１０３）を示し、配列番号：１０３は、ここで「ＤＮＡ５６０４７－１４５６」と命名されるクローンである。
【図１０４】Ｆｉｇ１０４は、Ｆｉｇ１０３に示した配列番号：１０３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１０４）を示す。
【図１０５】Ｆｉｇ１０５は、天然配列ＰＲＯ１０７９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１０５）を示し、配列番号：１０５は、ここで「ＤＮＡ５６０５０－１４５５」と命名されるクローンである。
【図１０６】Ｆｉｇ１０６は、Ｆｉｇ１０５に示した配列番号：１０５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１０６）を示す。
【図１０７】Ｆｉｇ１０７は、天然配列ＰＲＯ７９３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１０７）を示し、配列番号：１０７は、ここで「ＤＮＡ５６１１０－１４３７」と命名されるクローンである。
【図１０８】Ｆｉｇ１０８は、Ｆｉｇ１０７に示した配列番号：１０７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１０８）を示す。
【図１１９】Ｆｉｇ１０９は、天然配列ＰＲＯ７８８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１０９）を示し、配列番号：１０９は、ここで「ＤＮＡ５６４０５－１３５７」と命名されるクローンである。
【図１１０】Ｆｉｇ１１０は、Ｆｉｇ１０９に示した配列番号：１０９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１１０）を示す。
【図１１１】Ｆｉｇ１１１は、天然配列ＰＲＯ９３８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１１１）を示し、配列番号：１１１は、ここで「ＤＮＡ５６４３３－１４０６」と命名されるクローンである。
【図１１２】Ｆｉｇ１１２は、Ｆｉｇ１１１に示した配列番号：１１１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１１２）を示す。
【図１１３】Ｆｉｇ１１３は、天然配列ＰＲＯ１０１２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１１３）を示し、配列番号：１１３は、ここで「ＤＮＡ５６４３９－１３７６」と命名されるクローンである。
【図１１４】Ｆｉｇ１１４は、Ｆｉｇ１１３に示した配列番号：１１３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１１４）を示す。
【図１１５】Ｆｉｇ１１５は、天然配列ＰＲＯ１４７７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１１５）を示し、配列番号：１１５は、ここで「ＤＮＡ５６５２９－１６４７」と命名されるクローンである。
【図１１６】Ｆｉｇ１１６は、Ｆｉｇ１１５に示した配列番号：１１５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１１６）を示す。
【図１１７】Ｆｉｇ１１７は、天然配列ＰＲＯ１１３４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：１１７）を示し、配列番号：１１７は、ここで「ＤＮＡ５６８６５－１４９１」と命名されるクローンである。
【図１１８】Ｆｉｇ１１８は、Ｆｉｇ１１７に示した配列番号：１１７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１１８）を示す。
【図１１９】Ｆｉｇ１１９は、天然配列ＰＲＯ１６２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１１９）を示し、配列番号：１１９は、ここで「ＤＮＡ５６９６５－１３５６」と命名されるクローンである。
【図１２０】Ｆｉｇ１２０は、Ｆｉｇ１１９に示した配列番号：１１９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２０）を示す。
【図１２１】Ｆｉｇ１２１は、天然配列ＰＲＯ１１１４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１２１）を示し、配列番号：１２１は、ここで「ＤＮＡ５７０３３－１４３０－１」と命名されるクローンである。
【図１２２】Ｆｉｇ１２２は、Ｆｉｇ１２１に示した配列番号：１２１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２２）を示す。
【図１２３】Ｆｉｇ１２３は、天然配列ＰＲＯ８２８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１２３）を示し、配列番号：１２３は、ここで「ＤＮＡ５７０３７－１４４４」と命名されるクローンである。
【図１２４】Ｆｉｇ１２４は、Ｆｉｇ１２３に示した配列番号：１２３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２４）を示す。
【図１２５】Ｆｉｇ１２５は、天然配列ＰＲＯ８２７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１２５）を示し、配列番号：１２５は、ここで「ＤＮＡ５７０３９－１４０２」と命名されるクローンである。
【図１２６】Ｆｉｇ１２６は、Ｆｉｇ１２５に示した配列番号：１２５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２６）を示す。
【図１２７】Ｆｉｇ１２７は、天然配列ＰＲＯ１０７５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１２７）を示し、配列番号：１２７は、ここで「ＤＮＡ５７６８９－１３８５」と命名されるクローンである。
【図１２８】Ｆｉｇ１２８は、Ｆｉｇ１２７に示した配列番号：１２７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１２８）を示す。
【図１２９】Ｆｉｇ１２９は、天然配列ＰＲＯ１００７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１２９）を示し、配列番号：１２９は、ここで「ＤＮＡ５７６９０－１３７４」と命名されるクローンである。
【図１３０】Ｆｉｇ１３０は、Ｆｉｇ１２９に示した配列番号：１２９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１３０）を示す。
【図１３１】Ｆｉｇ１３１は、天然配列ＰＲＯ８２６　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１３１）を示し、配列番号：１３１は、ここで「ＤＮＡ５７６９４－１３４１」と命名されるクローンである。
【図１３２】Ｆｉｇ１３２は、Ｆｉｇ１３１に示した配列番号：１３１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１３２）を示す。
【図１３３】Ｆｉｇ１３３は、天然配列ＰＲＯ８１９　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１３３）を示し、配列番号：１３２は、ここで「ＤＮＡ５７６９５－１３４０」と命名されるクローンである。
【図１３４】Ｆｉｇ１３４は、Ｆｉｇ１３３に示した配列番号：１３３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１３４）を示す。
【図１３５】Ｆｉｇ１３５は、天然配列ＰＲＯ１００６　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１３５）を示し、配列番号：１３５は、ここで「ＤＮＡ５７６９９－１４１２」と命名されるクローンである。
【図１３６】Ｆｉｇ１３６は、Ｆｉｇ１３５に示した配列番号：１３５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１３６）を示す。
【図１３７】Ｆｉｇ１３７は、天然配列ＰＲＯ９８２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配

列番号：１３７）を示し、配列番号：１３７は、ここで「ＤＮＡ５７７００－１４０８」と命名されるクローンである。
【図１３８】Ｆｉｇ１３８は、Ｆｉｇ１３７に示した配列番号：１３７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１３８）を示す。
【図１３９】Ｆｉｇ１３９は、天然配列ＰＲＯ１００５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１３９）を示し、配列番号：１３９は、ここで「ＤＮＡ５７７０８－１４１１」と命名されるクローンである。
【図１４０】Ｆｉｇ１４０は、Ｆｉｇ１３９に示した配列番号：１３９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４０）を示す。
【図１４１】Ｆｉｇ１４１は、天然配列ＰＲＯ７９１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１４１）を示し、配列番号：１４１は、ここで「ＤＮＡ５７８３８－１３３７」と命名されるクローンである。
【図１４２】Ｆｉｇ１４２は、Ｆｉｇ１４１に示した配列番号：１４１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４２）を示す。
【図１４３】Ｆｉｇ１４３は、天然配列ＰＲＯ１０７１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１４３）を示し、配列番号：１４３は、ここで「ＤＮＡ５８８４７－１３８３」と命名されるクローンである。
【図１４４】Ｆｉｇ１４４は、Ｆｉｇ１４３に示した配列番号：１４３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４４）を示す。
【図１４５】Ｆｉｇ１４５は、天然配列ＰＲＯ１４１５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１４５）を示し、配列番号：１４５は、ここで「ＤＮＡ５８８５２－１６３７」と命名されるクローンである。
【図１４６】Ｆｉｇ１４６は、Ｆｉｇ１４５に示した配列番号：１４５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４６）を示す。
【図１４７】Ｆｉｇ１４７は、天然配列ＰＲＯ１０５４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１４７）を示し、配列番号：１４７は、ここで「ＤＮＡ５８８５３－１４２３」と命名されるクローンである。
【図１４８】Ｆｉｇ１４８は、Ｆｉｇ１４７に示した配列番号：１４７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１４８）を示す。
【図１４９】Ｆｉｇ１４９は、天然配列ＰＲＯ１４１１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１４９）を示し、配列番号：１４９は、ここで「ＤＮＡ５９２１２－１６２７」と命名されるクローンである。
【図１５０】Ｆｉｇ１５０は、Ｆｉｇ１４９に示した配列番号：１４９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１５０）を示す。
【図１５１】Ｆｉｇ１５１は、天然配列ＰＲＯ１１８４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１５１）を示し、配列番号：１５１は、ここで「ＤＮＡ５９２２０－１５１４」と命名されるクローンである。
【図１５２】Ｆｉｇ１５２は、Ｆｉｇ１５１に示した配列番号：１５１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１５２）を示す。
【図１５３】Ｆｉｇ１５３は、天然配列ＰＲＯ１０２９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１５３）を示し、配列番号：１５３は、ここで「ＤＮＡ５９４９３－１４２０」と命名されるクローンである。
【図１５４】Ｆｉｇ１５４は、Ｆｉｇ１５３に示した配列番号：１５３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１５４）を示す。
【図１５５】Ｆｉｇ１５５は、天然配列ＰＲＯ１１３９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１５５）を示し、配列番号：１５５は、ここで「ＤＮＡ５９４９７－１４９６」と命名されるクローンである。
【図１５６】Ｆｉｇ１５６は、Ｆｉｇ１５５に示した配列番号：１５５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１５６）を示す。
【図１５７】Ｆｉｇ１５７は、天然配列ＰＲＯ１１９０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：１５７）を示し、配列番号：１５７は、ここで「ＤＮＡ５９５８６－１５２０」と命名されるクローンである。
【図１５８】Ｆｉｇ１５８は、Ｆｉｇ１５７に示した配列番号：１５７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１５８）を示す。
【図１５９】Ｆｉｇ１５９は、天然配列ＰＲＯ１３０９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１５９）を示し、配列番号：１５９は、ここで「ＤＮＡ５９５８８－１５７１」と命名されるクローンである。
【図１６０】Ｆｉｇ１６０は、Ｆｉｇ１５９に示した配列番号：１５９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６０）を示す。
【図１６１】Ｆｉｇ１６１は、天然配列ＰＲＯ８３６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１６１）を示し、配列番号：１６１は、ここで「ＤＮＡ５９６２０－１４６３」と命名されるクローンである。
【図１６２】Ｆｉｇ１６２は、Ｆｉｇ１６１に示した配列番号：１６１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６２）を示す。
【図１６３】Ｆｉｇ１６３は、天然配列ＰＲＯ１０２５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１６３）を示し、配列番号：１６３は、ここで「ＤＮＡ５９６２２－１３３４」と命名されるクローンである。
【図１６４】Ｆｉｇ１６４は、Ｆｉｇ１６３に示した配列番号：１６３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６４）を示す。
【図１６５】Ｆｉｇ１６５は、天然配列ＰＲＯ１１３１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１６５）を示し、配列番号：１６５は、ここで「ＤＮＡ５９７７７－１４８０」と命名されるクローンである。
【図１６６】Ｆｉｇ１６６は、Ｆｉｇ１６５に示した配列番号：１６５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６６）を示す。
【図１６７】Ｆｉｇ１６７は、天然配列ＰＲＯ１１８２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１６７）を示し、配列番号：１６７は、ここで「ＤＮＡ５９８４８－１５１２」と命名されるクローンである。
【図１６８】Ｆｉｇ１６８は、Ｆｉｇ１６７に示した配列番号：１６７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１６８）を示す。
【図１６９】Ｆｉｇ１６９は、天然配列ＰＲＯ１１５５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１６９）を示し、配列番号：１６９は、ここで「ＤＮＡ５９８４９－１５０４」と命名されるクローンである。
【図１７０】Ｆｉｇ１７０は、Ｆｉｇ１６９に示した配列番号：１６９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１７０）を示す。
【図１７１】Ｆｉｇ１７１は、天然配列ＰＲＯ１１８６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１７１）を示し、配列番号：１７１は、ここで「ＤＮＡ６０６２１－１５１６」と命名されるクローンである。
【図１７２】Ｆｉｇ１７２は、Ｆｉｇ１７１に示した配列番号：１７１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１７２）を示す。
【図１７３】Ｆｉｇ１７３は、天然配列ＰＲＯ１１９８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１７３）を示し、配列番号：１７３は、ここで「ＤＮＡ６０６２２－１５２５」と命名されるクローンである。
【図１７４】Ｆｉｇ１７４は、Ｆｉｇ１７３に示した配列番号：１７３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１７４）を示す。
【図１７５】Ｆｉｇ１７５は、天然配列ＰＲＯ１２６５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１７５）を示し、配列番号：１７５は、ここで「ＤＮＡ６０７６４－１５３３」と命名されるクローンである。
【図１７６】Ｆｉｇ１７６は、Ｆｉｇ１７５に示した配列番号：１７５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１７６）を示す。
【図１７７】Ｆｉｇ１７７は、天然配列ＰＲＯ１３６１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：１７７）を示し、配列番号：１７７は、ここで「ＤＮＡ６０７８３－１６１１」と命名されるクローンである。
【図１７８】Ｆｉｇ１７８は、Ｆｉｇ１７７に示した配列番号：１７７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１７８）を示す。
【図１７９】Ｆｉｇ１７９は、天然配列ＰＲＯ１２８７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１７９）を示し、配列番号：１７９は、ここで「ＤＮＡ６１７５５－１５５４」と命名されるクローンである。
【図１８０】Ｆｉｇ１８０は、Ｆｉｇ１７９に示した配列番号：１７９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８０）を示す。
【図１８１】Ｆｉｇ１８１は、天然配列ＰＲＯ１３０８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１８１）を示し、配列番号：１８１は、ここで「ＤＮＡ６２３０６－１５７０」と命名されるクローンである。
【図１８２】Ｆｉｇ１８２は、Ｆｉｇ１８１に示した配列番号：１８１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８２）を示す。
【図１８３】Ｆｉｇ１８３は、天然配列ＰＲＯ４３１３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１８３）を示し、配列番号：１８３は、ここで「ＤＮＡ６２３１２－２５５８」と命名されるクローンである。
【図１８４】Ｆｉｇ１８４は、Ｆｉｇ１８３に示した配列番号：１８３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８４）を示す。
【図１８５】Ｆｉｇ１８５は、天然配列ＰＲＯ１１９２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１８５）を示し、配列番号：１８５は、ここで「ＤＮＡ６２８１４－１５２１」と命名されるクローンである。
【図１８６】Ｆｉｇ１８６は、Ｆｉｇ１８５に示した配列番号：１８５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８６）を示す。
【図１８７】Ｆｉｇ１８７は、天然配列ＰＲＯ１１６０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１８７）を示し、配列番号：１８７は、ここで「ＤＮＡ６２８７２－１５０９」と命名されるクローンである。
【図１８８】Ｆｉｇ１８８は、Ｆｉｇ１８７に示した配列番号：１８７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１８８）を示す。
【図１８９】Ｆｉｇ１８９は、天然配列ＰＲＯ１２４４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１８９）を示し、配列番号：１８９は、ここで「ＤＮＡ６４８８３－１５２６」と命名されるクローンである。
【図１９０】Ｆｉｇ１９０は、Ｆｉｇ１８９に示した配列番号：１８９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１９０）を示す。
【図１９１】Ｆｉｇ１９１は、天然配列ＰＲＯ１３５６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１９１）を示し、配列番号：１９１は、ここで「ＤＮＡ６４８８６－１６０１」と命名されるクローンである。
【図１９２】Ｆｉｇ１９２は、Ｆｉｇ１９１に示した配列番号：１９１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１９２）を示す。
【図１９３】Ｆｉｇ１９３は、天然配列ＰＲＯ１２７４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１９３）を示し、配列番号：１９３は、ここで「ＤＮＡ６４８８９－１５４１」と命名されるクローンである。
【図１９４】Ｆｉｇ１９４は、Ｆｉｇ１９３に示した配列番号：１９３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１９４）を示す。
【図１９５】Ｆｉｇ１９５は、天然配列ＰＲＯ１２７２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１９５）を示し、配列番号：１９５は、ここで「ＤＮＡ６４８９６－１５３９」と命名されるクローンである。
【図１９６】Ｆｉｇ１９６は、Ｆｉｇ１９５に示した配列番号：１９５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１９６）を示す。
【図１９７】Ｆｉｇ１９７は、天然配列ＰＲＯ１４１２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：１９７）を示し、配列番号：１９７は、ここで「ＤＮＡ６４８９７－１６２８」と命名されるクローンである。
【図１９８】Ｆｉｇ１９８は、Ｆｉｇ１９７に示した配列番号：１９７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：１９８）を示す。
【図１９９】Ｆｉｇ１９９は、天然配列ＰＲＯ１２８６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：１９９）を示し、配列番号：１９９は、ここで「ＤＮＡ６４９０３－１５５３」と命名されるクローンである。
【図２００】Ｆｉｇ２００は、Ｆｉｇ１９９に示した配列番号：１９９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２００）を示す。
【図２０１】Ｆｉｇ２０１は、天然配列ＰＲＯ１３４７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２０１）を示し、配列番号：２０１は、ここで「ＤＮＡ６４９５０－１５９０」と命名されるクローンである。
【図２０２】Ｆｉｇ２０２は、Ｆｉｇ２０１に示した配列番号：２０１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２０２）を示す。
【図２０３】Ｆｉｇ２０３は、天然配列ＰＲＯ１２７３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２０３）を示し、配列番号：２０３は、ここで「ＤＮＡ６５４０２－１５４０」と命名されるクローンである。
【図２０４】Ｆｉｇ２０４は、Ｆｉｇ２０３に示した配列番号：２０３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２０４）を示す。
【図２０５】Ｆｉｇ２０５は、天然配列ＰＲＯ１２８３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２０５）を示し、配列番号：２０５は、ここで「ＤＮＡ６５４０４－１５５１」と命名されるクローンである。
【図２０６】Ｆｉｇ２０６は、Ｆｉｇ２０５に示した配列番号：２０５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２０６）を示す。
【図２０７】Ｆｉｇ２０７は、天然配列ＰＲＯ１２７９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２０７）を示し、配列番号：２０７は、ここで「ＤＮＡ６５４０５－１５４７」と命名されるクローンである。
【図２０８】Ｆｉｇ２０８は、Ｆｉｇ２０７に示した配列番号：２０７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２０８）を示す。
【図２０９】Ｆｉｇ２０９は、天然配列ＰＲＯ１３０６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２０９）を示し、配列番号：２０９は、ここで「ＤＮＡ６５４１０－１５６９」と命名されるクローンである。
【図２１０】Ｆｉｇ２１０は、Ｆｉｇ２０９に示した配列番号：２０９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２１０）を示す。
【図２１１】Ｆｉｇ２１１は、天然配列ＰＲＯ１１９５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２１１）を示し、配列番号：２１１は、ここで「ＤＮＡ６５４１２－１５２３」と命名されるクローンである。
【図２１２】Ｆｉｇ２１２は、Ｆｉｇ２１１に示した配列番号：２１１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２１２）を示す。
【図２１３】Ｆｉｇ２１３は、天然配列ＰＲＯ４９９５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２１３）を示し、配列番号：２１３は、ここで「ＤＮＡ６６３０７－２６６１」と命名されるクローンである。
【図２１４】Ｆｉｇ２１４は、Ｆｉｇ２１３に示した配列番号：２１３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２１４）を示す。
【図２１５】Ｆｉｇ２１５は、天然配列ＰＲＯ１３８２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２１５）を示し、配列番号：２１５は、ここで「ＤＮＡ６６５２６－１６１６」と命名されるクローンである。
【図２１６】Ｆｉｇ２１６は、Ｆｉｇ２１５に示した配列番号：２１５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２１６）を示す。
【図２１７】Ｆｉｇ２１７は、天然配列ＰＲＯ１３２５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：２１７）を示し、配列番号：２１７は、ここで「ＤＮＡ６６６５９－１５９３」と命名されるクローンである。
【図２１８】Ｆｉｇ２１８は、Ｆｉｇ２１７に示した配列番号：２１７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２１８）を示す。
【図２１９】Ｆｉｇ２１９は、天然配列ＰＲＯ１３２９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２１９）を示し、配列番号：２１９は、ここで「ＤＮＡ６６６６０－１５８５」と命名されるクローンである。
【図２２０】Ｆｉｇ２２０は、Ｆｉｇ２１９に示した配列番号：２１９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２０）を示す。
【図２２１】Ｆｉｇ２２１は、天然配列ＰＲＯ１３３８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２２１）を示し、配列番号：２２１は、ここで「ＤＮＡ６６６６７－１５９６」と命名されるクローンである。
【図２２２】Ｆｉｇ２２２は、Ｆｉｇ２２１に示した配列番号：２２１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２２）を示す。
【図２２３】Ｆｉｇ２２３は、天然配列ＰＲ１３３７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２２３）を示し、配列番号：２２３は、ここで「ＤＮＡ６６６７２－１５８６」と命名されるクローンである。
【図２２４】Ｆｉｇ２２４は、Ｆｉｇ２２３に示した配列番号：２２３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２４）を示す。
【図２２５】Ｆｉｇ２２５は、天然配列ＰＲＯ１３４３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２２５）を示し、配列番号：２２５は、ここで「ＤＮＡ６６６７５－１５８７」と命名されるクローンである。
【図２２６】Ｆｉｇ２２６は、Ｆｉｇ２２５に示した配列番号：２２５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２６）を示す。
【図２２７】Ｆｉｇ２２７は、天然配列ＰＲＯ１３７６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７）を示し、配列番号：２７は、ここで「ＤＮＡ６７３００－１６０５」と命名されるクローンである。
【図２２８】Ｆｉｇ２２８は、Ｆｉｇ２２７に示した配列番号：２２７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２２８）を示す。
【図２２９】Ｆｉｇ２２９は、天然配列ＰＲＯ１４３４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２２９）を示し、配列番号：２２９は、ここで「ＤＮＡ６８８１８－２５３６」と命名されるクローンである。
【図２３０】Ｆｉｇ２３０は、Ｆｉｇ２２９に示した配列番号：２２９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２３０）を示す。
【図２３１】Ｆｉｇ２３１は、天然配列ＰＲＯ３５７９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２３１）を示し、配列番号：２３１は、ここで「ＤＮＡ６８８６２－２５４６」と命名されるクローンである。
【図２３２】Ｆｉｇ２３２は、Ｆｉｇ２３１に示した配列番号：２３１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２３２）を示す。
【図２３３】Ｆｉｇ２３３は、天然配列ＰＲＯ１３８７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２３３）を示し、配列番号：２３３は、ここで「ＤＮＡ６８８７２－１６２０」と命名されるクローンである。
【図２３４】Ｆｉｇ２３４は、Ｆｉｇ２３３に示した配列番号：２３３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２３４）を示す。
【図２３５】Ｆｉｇ２３５は、天然配列ＰＲＯ１４１９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２３５）を示し、配列番号：２３５は、ここで「ＤＮＡ７１２９０－１６３０」と命名されるクローンである。
【図２３６】Ｆｉｇ２３６は、Ｆｉｇ２３５に示した配列番号：２３５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２３６）を示す。
【図２３７】Ｆｉｇ２３７は、天然配列ＰＲＯ１４８８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：２３７）を示し、配列番号：２３７は、ここで「ＤＮＡ７３７３６－１６５７」と命名されるクローンである。
【図２３８】Ｆｉｇ２３８は、Ｆｉｇ２３７に示した配列番号：２３７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２３８）を示す。
【図２３９】Ｆｉｇ２３９は、天然配列ＰＲＯ１４７４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２３９）を示し、配列番号：２３９は、ここで「ＤＮＡ７３７３９－１６４５」と命名されるクローンである。
【図２４０】Ｆｉｇ２４０は、Ｆｉｇ２３９に示した配列番号：２３９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４０）を示す。
【図２４１】Ｆｉｇ２４１は、天然配列ＰＲＯ１５０８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２４１）を示し、配列番号：２４１は、ここで「ＤＮＡ７３７４２－１６６２」と命名されるクローンである。
【図２４２】Ｆｉｇ２４２は、Ｆｉｇ２４１に示した配列番号：２４１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４２）を示す。
【図２４３】Ｆｉｇ２４３は、天然配列ＰＲＯ１７５４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２４３）を示し、配列番号：２４３は、ここで「ＤＮＡ７６３８５－１６９２」と命名されるクローンである。
【図２４４】Ｆｉｇ２４４は、Ｆｉｇ２４３に示した配列番号：２４３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４４）を示す。
【図２４５】Ｆｉｇ２４５は、天然配列ＰＲＯ１５５０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２４５）を示し、配列番号：２４５は、ここで「ＤＮＡ７６３９３－１６６４」と命名されるクローンである。
【図２４６】Ｆｉｇ２４６は、Ｆｉｇ２４５に示した配列番号：２４５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４６）を示す。
【図２４７】Ｆｉｇ２４７は、天然配列ＰＲＯ１７５８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２４７）を示し、配列番号：２４７は、ここで「ＤＮＡ７６３９９－１７００」と命名されるクローンである。
【図２４８】Ｆｉｇ２４８は、Ｆｉｇ２４７に示した配列番号：２４７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２４８）を示す。
【図２４９】Ｆｉｇ２４９は、天然配列ＰＲＯ１９１７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２４９）を示し、配列番号：２４９は、ここで「ＤＮＡ７６４００－２５２８」と命名されるクローンである。
【図２５０】Ｆｉｇ２５０は、Ｆｉｇ２４９に示した配列番号：２４９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２５０）を示す。
【図２５１】Ｆｉｇ２５１は、天然配列ＰＲＯ１７８７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２５１）を示し、配列番号：２５１は、ここで「ＤＮＡ７６５１０－２５０４」と命名されるクローンである。
【図２５２】Ｆｉｇ２５２は、Ｆｉｇ２５１に示した配列番号：２５１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２５２）を示す。
【図２５３】Ｆｉｇ２５３は、天然配列ＰＲＯ１５５６　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２５３）を示し、配列番号：２５３は、ここで「ＤＮＡ７６５２９－１６６６」と命名されるクローンである。
【図２５４】Ｆｉｇ２５４は、Ｆｉｇ２５３に示した配列番号：２５３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２５４）を示す。
【図２５５】Ｆｉｇ２５５は、天然配列ＰＲＯ１７６０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２５５）を示し、配列番号：２５５は、ここで「ＤＮＡ７６５３２－１７０２」と命名されるクローンである。
【図２５６】Ｆｉｇ２５６は、Ｆｉｇ２５５に示した配列番号：２５５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２５６）を示す。
【図２５７】Ｆｉｇ２５７は、天然配列ＰＲＯ１５６７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：２５７）を示し、配列番号：２５７は、ここで「ＤＮＡ７６５４１－１６７５」と命名されるクローンである。
【図２５８】Ｆｉｇ２５８は、Ｆｉｇ２５７に示した配列番号：２５７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２５８）を示す。
【図２５９】Ｆｉｇ２５９は、天然配列ＰＲＯ１６００ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２５９）を示し、配列番号：２５９は、ここで「ＤＮＡ７７５０３－１６８６」と命名されるクローンである。
【図２６０】Ｆｉｇ２６０は、Ｆｉｇ２５９に示した配列番号：２５９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６０）を示す。
【図２６１】Ｆｉｇ２６１は、天然配列ＰＲＯ１８６８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２６１）を示し、配列番号：２６１は、ここで「ＤＮＡ７７６２４－２５１５」と命名されるクローンである。
【図２６２】Ｆｉｇ２６２は、Ｆｉｇ２６１に示した配列番号：２６１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６２）を示す。
【図２６３】Ｆｉｇ２６３は、天然配列ＰＲＯ１８９０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２６３）を示し、配列番号：２６３は、ここで「ＤＮＡ７９２３０－２５２５」と命名されるクローンである。
【図２６４】Ｆｉｇ２６４は、Ｆｉｇ２６３に示した配列番号：２６３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６４）を示す。
【図２６５】Ｆｉｇ２６５は、天然配列ＰＲＯ１８８７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２６５）を示し、配列番号：２６５は、ここで「ＤＮＡ７９８６２－２５２２」と命名されるクローンである。
【図２６６】Ｆｉｇ２６６は、Ｆｉｇ２６５に示した配列番号：２６５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６６）を示す。
【図２６７】Ｆｉｇ２６７は、天然配列ＰＲＯ４３５３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２６７）を示し、配列番号：２６７は、ここで「ＤＮＡ８０１４５－２５９４」と命名されるクローンである。
【図２６８】Ｆｉｇ２６８は、Ｆｉｇ２６７に示した配列番号：２６７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２６８）を示す。
【図２６９】Ｆｉｇ２６９は、天然配列ＰＲＯ１７８２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２６９）を示し、配列番号：２６９は、ここで「ＤＮＡ８０８９９－２５０１」と命名されるクローンである。
【図２７０】Ｆｉｇ２７０は、Ｆｉｇ２６９に示した配列番号：２６９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２７０）を示す。
【図２７１】Ｆｉｇ２７１は、天然配列ＰＲＯ１９２８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７１）を示し、配列番号：２７１は、ここで「ＤＮＡ８１７５４－２５３２」と命名されるクローンである。
【図２７２】Ｆｉｇ２７２は、Ｆｉｇ２７１に示した配列番号：２７１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２７２）を示す。
【図２７３】Ｆｉｇ２７３は、天然配列ＰＲＯ１８６５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７３）を示し、配列番号：２７３は、ここで「ＤＮＡ８１７５７－２５１２」と命名されるクローンである。
【図２７４】Ｆｉｇ２７４は、Ｆｉｇ２７３に示した配列番号：２７３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２７４）を示す。
【図２７５】Ｆｉｇ２７５は、天然配列ＰＲＯ４３４１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７５）を示し、配列番号：２７５は、ここで「ＤＮＡ８１７６１－２５８３」と命名されるクローンである。
【図２７６】Ｆｉｇ２７６は、Ｆｉｇ２７５に示した配列番号：２７５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２７６）を示す。
【図２７７】Ｆｉｇ２７７は、天然配列ＰＲＯ６７１４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：２７７）を示し、配列番号：２７７は、ここで「ＤＮＡ８２３５８－２７３８」と命名されるクローンである。
【図２７８】Ｆｉｇ２７８は、Ｆｉｇ２７７に示した配列番号：２７７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２７８）を示す。
【図２７９】Ｆｉｇ２７９は、天然配列ＰＲＯ５７２３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２７９）を示し、配列番号：２７９は、ここで「ＤＮＡ８２３６１」と命名されるクローンである。
【図２８０】Ｆｉｇ２８０は、Ｆｉｇ２７９に示した配列番号：２７９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８０）を示す。
【図２８１】Ｆｉｇ２８１は、天然配列ＰＲＯ３４３８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２８１）を示し、配列番号：２８１は、ここで「ＤＮＡ８２３６４－２５３８」と命名されるクローンである。
【図２８２】Ｆｉｇ２８２は、Ｆｉｇ２８１に示した配列番号：２８１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８２）を示す。
【図２８３】Ｆｉｇ２８３は、天然配列ＰＲＯ６０７１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２８３）を示し、配列番号：２８３は、ここで「ＤＮＡ８２４０３－２９５９」と命名されるクローンである。
【図２８４】Ｆｉｇ２８４は、Ｆｉｇ２８３に示した配列番号：２８３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８４）を示す。
【図２８５】Ｆｉｇ２８５は、天然配列ＰＲＯ１８０１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２８５）を示し、配列番号：２８５は、ここで「ＤＮＡ８３５００－２５０６」と命名されるクローンである。
【図２８６】Ｆｉｇ２８６は、Ｆｉｇ２８５に示した配列番号：２８５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８６）を示す。
【図２８７】Ｆｉｇ２８７は、天然配列ＰＲＯ４３２４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２８７）を示し、配列番号：２８７は、ここで「ＤＮＡ８３５６０－２５６９」と命名されるクローンである。
【図２８８】Ｆｉｇ２８８は、Ｆｉｇ２８７に示した配列番号：２８７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２８８）を示す。
【図２８９】Ｆｉｇ２８９は、天然配列ＰＲＯ４３３３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２８９）を示し、配列番号：２８９は、ここで「ＤＮＡ８４２１０－２５７６」と命名されるクローンである。
【図２９０】Ｆｉｇ２９０は、Ｆｉｇ２８９に示した配列番号：２８９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２９０）を示す。
【図２９１】Ｆｉｇ２９１は、天然配列ＰＲＯ４４０５ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２９１）を示し、配列番号：２９１は、ここで「ＤＮＡ８４９２０－２６１４」と命名されるクローンである。
【図２９２】Ｆｉｇ２９２は、Ｆｉｇ２９１に示した配列番号：２９１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２９２）を示す。
【図２９３】Ｆｉｇ２９３は、天然配列ＰＲＯ４３５６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２９３）を示し、配列番号：２９３は、ここで「ＤＮＡ８６５７６－２５９５」と命名されるクローンである。
【図２９４】Ｆｉｇ２９４は、Ｆｉｇ２９３に示した配列番号：２９３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２９４）を示す。
【図２９５】Ｆｉｇ２９５は、天然配列ＰＲＯ３４４４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２９５）を示し、配列番号：２９５は、ここで「ＤＮＡ８７９９７」と命名されるクローンである。
【図２９６】Ｆｉｇ２９６は、Ｆｉｇ２９５に示した配列番号：２９５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２９６）を示す。
【図２９７】Ｆｉｇ２９７は、天然配列ＰＲＯ４３０２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：２９７）を示し、配列番号：２９７は、ここで「ＤＮＡ９２２１８－２５５４」と命名されるクローンである。
【図２９８】Ｆｉｇ２９８は、Ｆｉｇ２９７に示した配列番号：２９７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：２９８）を示す。
【図２９９】Ｆｉｇ２９９は、天然配列ＰＲＯ４３７１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：２９９）を示し、配列番号：２９９は、ここで「ＤＮＡ９２２３３－２５９９」と命名されるクローンである。
【図３００】Ｆｉｇ３００は、Ｆｉｇ２９９に示した配列番号：２９９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３００）を示す。
【図３０１】Ｆｉｇ３０１は、天然配列ＰＲＯ４３５４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３０１）を示し、配列番号：３０１は、ここで「ＤＮＡ９２２５６－２５９６」と命名されるクローンである。
【図３０２】Ｆｉｇ３０２は、Ｆｉｇ３０１に示した配列番号：３０１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３０２）を示す。
【図３０３】Ｆｉｇ３０３は、天然配列ＰＲＯ５７２５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３０３）を示し、配列番号：３０３は、ここで「ＤＮＡ９２２６５－２６６９」と命名されるクローンである。
【図３０４】Ｆｉｇ３０４は、Ｆｉｇ３０３に示した配列番号：３０３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３０４）を示す。
【図３０５】Ｆｉｇ３０５は、天然配列ＰＲＯ４４０８　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３０５）を示し、配列番号：３０５は、ここで「ＤＮＡ９２２７４－２６１７」と命名されるクローンである。
【図３０６】Ｆｉｇ３０６は、Ｆｉｇ３０５に示した配列番号：３０５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３０６）を示す。
【図３０７】Ｆｉｇ３０７は、天然配列ＰＲＯ９９４０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３０７）を示し、配列番号：３０７は、ここで「ＤＮＡ９２２８２」と命名されるクローンである。
【図３０８】Ｆｉｇ３０８は、Ｆｉｇ３０７に示した配列番号：３０７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３０８）を示す。
【図３０９】Ｆｉｇ３０９は、天然配列ＰＲＯ５７３７　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３０９）を示し、配列番号：３０９は、ここで「ＤＮＡ９２９２９－２５３４－１」と命名されるクローンである。
【図３１０】Ｆｉｇ３１０は、Ｆｉｇ３０９に示した配列番号：３０９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３１０）を示す。
【図３１１】Ｆｉｇ３１１は、天然配列ＰＲＯ４４２５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３１１）を示し、配列番号：３１１は、ここで「ＤＮＡ９３０１１－２６３７」と命名されるクローンである。
【図３１２】Ｆｉｇ３１２は、Ｆｉｇ３１１に示した配列番号：３１１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３１２）を示す。
【図３１３】Ｆｉｇ３１３は、天然配列ＰＲＯ４３４５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３１３）を示し、配列番号：３１３は、ここで「ＤＮＡ９４８５４－２５８６」と命名されるクローンである。
【図３１４】Ｆｉｇ３１４は、Ｆｉｇ３１３に示した配列番号：３１３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３１４）を示す。
【図３１５】Ｆｉｇ３１５は、天然配列ＰＲＯ４３４２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３１５）を示し、配列番号：３１５は、ここで「ＤＮＡ９６７８７－２５３４－１」と命名されるクローンである。
【図３１６】Ｆｉｇ３１６は、Ｆｉｇ３１５に示した配列番号：３１５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３１６）を示す。
【図３１７】Ｆｉｇ３１７は、天然配列ＰＲＯ３５６２　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：３１７）を示し、配列番号：３１７は、ここで「ＤＮＡ９６７９１」と命名されるクローンである。
【図３１８】Ｆｉｇ３１８は、Ｆｉｇ３１７に示した配列番号：３１７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３１８）を示す。
【図３１９】Ｆｉｇ３１９は、天然配列ＰＲＯ４４２２ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３１９）を示し、配列番号：３１９は、ここで「ＤＮＡ９６８６７－２６２０」と命名されるクローンである。
【図３２０】Ｆｉｇ３２０は、Ｆｉｇ３１９に示した配列番号：３１９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２０）を示す。
【図３２１】Ｆｉｇ３２１は、天然配列ＰＲＯ５７７６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３２１）を示し、配列番号：３２１は、ここで「ＤＮＡ９６８７２－２６７４」と命名されるクローンである。
【図３２２】Ｆｉｇ３２２は、Ｆｉｇ３２１に示した配列番号：３２１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２２）を示す。
【図３２３】Ｆｉｇ３２３は、天然配列ＰＲＯ４４３０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３２３）を示し、配列番号：３２３は、ここで「ＤＮＡ９６８７８－２６２６」と命名されるクローンである。
【図３２４】Ｆｉｇ３２４は、Ｆｉｇ３２３に示した配列番号：３２３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２４）を示す。
【図３２５】Ｆｉｇ３２５は、天然配列ＰＲＯ４４９９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３２５）を示し、配列番号：３２５は、ここで「ＤＮＡ９６８８９－２６４１」と命名されるクローンである。
【図３２６】Ｆｉｇ３２６は、Ｆｉｇ３２５に示した配列番号：３２５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２６）を示す。
【図３２７】Ｆｉｇ３２７は、天然配列ＰＲＯ４５０３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３２７）を示し、配列番号：３２７は、ここで「ＤＮＡ１００３１２－２６４５」と命名されるクローンである。
【図３２８】Ｆｉｇ３２８は、Ｆｉｇ３２７に示した配列番号：３２７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３２８）を示す。
【図３２９】Ｆｉｇ３２９は、天然配列ＰＲＯ１００００８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３２９）を示し、配列番号：３２９は、ここで「ＤＮＡ１０１９２１」と命名されるクローンである。
【図３３０】Ｆｉｇ３３０は、Ｆｉｇ３２９に示した配列番号：３２９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３３０）を示す。
【図３３１】Ｆｉｇ３３１は、天然配列ＰＲＯ５７３０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３３１）を示し、配列番号：３３１は、ここで「ＤＮＡ１０１９２６」と命名されるクローンである。
【図３３２】Ｆｉｇ３３２は、Ｆｉｇ３３１に示した配列番号：３３１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３３２）を示す。
【図３３３】Ｆｉｇ３３３は、天然配列ＰＲＯ６００８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３３３）を示し、配列番号：３３３は、ここで「ＤＮＡ１０２８４４」と命名されるクローンである。
【図３３４】Ｆｉｇ３３４は、Ｆｉｇ３３３に示した配列番号：３３３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３３４）を示す。
【図３３５】Ｆｉｇ３３５は、天然配列ＰＲＯ４５２７ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３３５）を示し、配列番号：３３５は、ここで「ＤＮＡ１０３１９７」と命名されるクローンである。
【図３３６】Ｆｉｇ３３６は、Ｆｉｇ３３５に示した配列番号：３３５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３３６）を示す。
【図３３７】Ｆｉｇ３３７は、天然配列ＰＲＯ４５３８ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（

配列番号：３３７）を示し、配列番号：３３７は、ここで「ＤＮＡ１０３２０８」と命名されるクローンである。
【図３３８】Ｆｉｇ３３８は、Ｆｉｇ３３７に示した配列番号：３３７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３３８）を示す。
【図３３９】Ｆｉｇ３３９は、天然配列ＰＲＯ４５５３ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３３９）を示し、配列番号：３３９は、ここで「ＤＮＡ１０３２２３」と命名されるクローンである。
【図３４０】Ｆｉｇ３４０は、Ｆｉｇ３３９に示した配列番号：３３９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４０）を示す。
【図３４１】Ｆｉｇ３４１は、天然配列ＰＲＯ６００６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３４１）を示し、配列番号：３４１は、ここで「ＤＮＡ１０５７８２－２６９３」と命名されるクローンである。
【図３４２】Ｆｉｇ３４２は、Ｆｉｇ３４１に示した配列番号：３４１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４２）を示す。
【図３４３】Ｆｉｇ３４３は、天然配列ＰＲＯ６０２９ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３４３）を示し、配列番号：３４３は、ここで「ＤＮＡ１０５８４９－２７０４」と命名されるクローンである。
【図３４４】Ｆｉｇ３４４は、Ｆｉｇ３４３に示した配列番号：３４３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４４）を示す。
【図３４５】Ｆｉｇ３４５は、天然配列ＰＲＯ９８２１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３４５）を示し、配列番号：３４５は、ここで「ＤＮＡ１０８７２５－２７６６」と命名されるクローンである。
【図３４６】Ｆｉｇ３４６は、Ｆｉｇ３４５に示した配列番号：３４５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４６）を示す。
【図３４７】Ｆｉｇ３４７は、天然配列ＰＲＯ９８２０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３４７）を示し、配列番号：３４７は、ここで「ＤＮＡ１０８７６９－２７６５」と命名されるクローンである。
【図３４８】Ｆｉｇ３４８は、Ｆｉｇ３４７に示した配列番号：３４７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３４８）を示す。
【図３４９】Ｆｉｇ３４９は、天然配列ＰＲＯ９７７１ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３４９）を示し、配列番号：３４９は、ここで「ＤＮＡ１１９４９８－２９６５」と命名されるクローンである。
【図３５０】Ｆｉｇ３５０は、Ｆｉｇ３４９に示した配列番号：３４９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３５０）を示す。
【図３５１】Ｆｉｇ３５１は、天然配列ＰＲＯ７４３６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３５１）を示し、配列番号：３５１は、ここで「ＤＮＡ１１９５３５－２７５６」と命名されるクローンである。
【図３５２】Ｆｉｇ３５２は、Ｆｉｇ３５１に示した配列番号：３５１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３５２）を示す。
【図３５３】Ｆｉｇ３５３は、天然配列ＰＲＯ１００９６ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３５３）を示し、配列番号：３５３は、ここで「ＤＮＡ１２５１８５－２８０６」と命名されるクローンである。
【図３５４】Ｆｉｇ３５４は、Ｆｉｇ３５３に示した配列番号：３５３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３５４）を示す。
【図３５５】Ｆｉｇ３５５は、天然配列ＰＲＯ１９６７０ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３５５）を示し、配列番号：３５５は、ここで「ＤＮＡ１３１６３９－２８７４」と命名されるクローンである。
【図３５６】Ｆｉｇ３５６は、Ｆｉｇ３５５に示した配列番号：３５５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３５６）を示す。
【図３５７】Ｆｉｇ３５７は、天然配列ＰＲＯ２００４４ ｃＤＮＡのヌクレオチド配列

（配列番号：３５７）を示し、配列番号：３５７は、ここで「ＤＮＡ１３９６２３－２８９３」と命名されるクローンである。
【図３５８】Ｆｉｇ３５８は、Ｆｉｇ３５７に示した配列番号：３５７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３５８）を示す。
【図３５９】Ｆｉｇ３５９は、天然配列ＰＲＯ９８７３　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３５９）を示し、配列番号：３５９は、ここで「ＤＮＡ１４３０７６－２７８７」と命名されるクローンである。
【図３６０】Ｆｉｇ３６０は、Ｆｉｇ３５９に示した配列番号：３５９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６０）を示す。
【図３６１】Ｆｉｇ３６１は、天然配列ＰＲＯ２１３６６　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３６１）を示し、配列番号：３６１は、ここで「ＤＮＡ１４３２７６－２９７５」と命名されるクローンである。
【図３６２】Ｆｉｇ３６２は、Ｆｉｇ３６１に示した配列番号：３６１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６２）を示す。
【図３６３】Ｆｉｇ３６３は、天然配列ＰＲＯ２００４０　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３６３）を示し、配列番号：３６３は、ここで「ＤＮＡ１６４６２５－２８９０」と命名されるクローンである。
【図３６４】Ｆｉｇ３６４は、Ｆｉｇ３６３に示した配列番号：３６３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６４）を示す。
【図３６５】Ｆｉｇ３６５は、天然配列ＰＲＯ２１１８４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３６５）を示し、配列番号：３６５は、ここで「ＤＮＡ１６７６７８－２９６３」と命名されるクローンである。
【図３６６】Ｆｉｇ３６６は、Ｆｉｇ３６５に示した配列番号：３６５のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６６）を示す。
【図３６７】Ｆｉｇ３６７は、天然配列ＰＲＯ２１０５５　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３６７）を示し、配列番号：３６７は、ここで「ＤＮＡ１７００２１－２９２３」と命名されるクローンである。
【図３６８】Ｆｉｇ３６８は、Ｆｉｇ３６７に示した配列番号：３６７のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３６８）を示す。
【図３６９】Ｆｉｇ３６９は、天然配列ＰＲＯ２８６３１　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３６９）を示し、配列番号：３６９は、ここで「ＤＮＡ１７０２１２－３００」と命名されるクローンである。
【図３７０】Ｆｉｇ３７０は、Ｆｉｇ３６９に示した配列番号：３６９のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３７０）を示す。
【図３７１】Ｆｉｇ３７１は、天然配列ＰＲＯ２１３８４　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３７１）を示し、配列番号：３７１は、ここで「ＤＮＡ１７７３１３－２９８２」と命名されるクローンである。
【図３７２】Ｆｉｇ３７２は、Ｆｉｇ３７１に示した配列番号：３７１のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３７２）を示す。
【図３７３】Ｆｉｇ３７３は、天然配列ＰＲＯ１４４９　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号：３７３）を示し、配列番号：３７３は、ここで「ＤＮＡ６４９０８－１１６３－１」と命名されるクローンである。
【図３７４】Ｆｉｇ３７４は、Ｆｉｇ３７３に示した配列番号：３７３のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：３７４）を示す。
【図３７５】Ｆｉｇ３７５は、ＰＲＯ１４４９と約７８％のアミノ酸同一性を有するＰＲＯ１４４９のマウスオルソログを用いた、マウス胎児におけるインサイツハイブリダイゼーションのホールマウントによる結果を示す。結果から、ＰＲＯ１４４９オルソログは発生中の脈管構造中で発現されることが示される。さらに、切片は、内皮細胞及び内皮細胞の前駆細胞中での発現を示す。
【図３７６】Ｆｉｇ３７６は、ＰＲＯ１４４９と約７８％のアミノ酸同一性を持つＰＲＯ

１４４９のオルソログが、多くの炎症化及び疾患性の組織の脈管構造中で発現されており、正常な成体の血管中では非常に低いか、又は欠損していることを示す。

【図３７７】Ｆｉｇ３７７は、ＰＲＯ１４４９と約７８％のアミノ酸同一性を持つＰＲＯ１４４９のオルソログが、ニワトリ胎児の眼中における異所性の血管を誘導することを示す。

【図２】

MAPTFAAPCYMLALLLTAALIFFAIWHIIAFDELKTDYKNPIDQCNTLNPLVLPEYLIHA
PFCVMPLCAAEWLTLGLNMPLLAYHIWRYMSRPVMSGPGLYDPTTIMNADILAYCQKEGW
CKLAFYLLAFFYYLYGMIYVLVSS

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-20

II型膜貫通ドメイン:
アミノ酸 11-31

他の膜貫通ドメイン:
アミノ酸 57-77 及び 123-143

【図４】

MGKPWLRALQLLLLLGASWARAGAPRCTYTFVLPPQKFTGAVCWSGPASTRATPEAANAS
ELAALRMRVGRHEELLRELQRLAAADGAVAGEVRALRKESRGLSARLGQLRAQLQHEAGP
GAGPGADLGAEPAAALALLGERVLNASAEAQRAAARFHQLDVKFRELAQLVTQQSSLIAR
LERLCPGGAGGQQQVLPPPPLVPVVPVRLVGSTSDTSRMLDPAPEPQRDQTQRQQEPMAS
PMPAGHPAVPTKPVGPWQDCAEARQAGHEQSGVYELRVGRHVVSVWCEQQLEGGGWTVIQ
RRQDGSVNFFTTWQHYKAGFGRPDGEYWLGLEPVYQLTSRGDHELLVLLEDWGGRGARAH
YDGFSLEPESDHYRLRLGQYHGDAGDSLSWHNDKPFSTVDRDRDSYSGNCALYQRGGWWY
HACAHSNLNGVWHHGGHYRSRYQDGVYWAEFRGGAYSLRKAAMLIRPLKL

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-20

Ｎ－グリコシル化部位:
アミノ酸 58-62;145-149

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 97-101

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 441-448

Ｎ－ミリストイル化部位:
アミノ酸
16-22;23-29;87-93;108-114;121-127;125-131;129-135;187-193;29
3-299;353-359;378-384;445-451;453-459

細胞接着配列:
アミノ酸 340-343

フィブリノーゲンβ及びγ鎖C 末端ドメインシグネチャー:
アミノ酸 418-431

【図６】

MIVFGWAVFLASRSLGQGLLLTLEEHIAHFLGTGGAATTMGNSCICRDDSGTDDSVDTQQ
QQAENSAVPTADTRSQPRDFVRPPRRGRGPHEPRRKKQNVDGLVLDTLAVIRTLVDKO

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-16

カゼインキナーゼII リン酸化部位:
アミノ酸 22-26, 50-54, 113-117

Ｎ－ミリストイル化部位:
アミノ酸 18-24, 32-38, 34-40, 35-41, 51-57

【図８】

MAAPKGSLWVRTQLGLPPLLLLTMALAGGSGTASAEAPDSVLGDTASCHRACQLTYPLHT
YPKEEELYACQRGCRLFSICQPVDDGIDLNRTKLECESACTRAYSQSDEQYACHLGCQNQ
LPFAELRQEQLMSLMPKMHLLFFLTLVRSFWSDMMDSAQSFITSSWTFYLQADDGKIVIF
QSKPEIQYAPHLEQEPTNLRESSLSKMSYLQMRNSQAHRNFLEDGESDGFLRCLSLNSGW
ILTTTLVLSVMVLLWICCATVATAVEQYVPSEKLSIYGDLEFMNEQKLNRYPASSLVVVR
SKTEDHEEAGPLPTKVNLAHSEI

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-31

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 241-260

Ｎ－グリコシル化部位:
アミノ酸 90-93

【図１０】

MKGSIFTLFLFSVLFAISEVRSKESVRLCGLEYIRTVIYICASSRWRRHLEGIPQAQQAE
TGNSFQLPHKREFSEENPAQNLPKVDASGEDRLWGGQMPTEELWKSKKHSVMSRQDLQTL
CCTDGCSMTDLSALC

重要な特徴：
シグナル配列：
アミノ酸　　1-18

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　107-111

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　3-9,52-58,96-102,125-131

インスリンファミリーシグネチャー：
アミノ酸　　121-136

インスリンファミリータンパク質：
アミノ酸　　28-46

【図１２】

MFKCWSVVLVLGFIFLESEGRPTKEGGYGLKSYQPLMRLRHKQEKNQESSRVKGFMIQDG
PPGSCENKYCGLGRHCVTSRETGQAECACMDLCKRHYKPVCGSDGEFYENHCEVHRAACL
KKQKITIVHNEDCFPKGDKCKTTEYSKMKNMLLDLQNQKYIMQENENFNGDDISRKKLLV
DQMPKYFDADSNGLVDINELTQVIKQSELGKDLFDCTLYVLLKYDDFNADKHLALEEFYR
APQVIQLSLPEDQKLSITAATVGQSAVLSCAIQGTLRPPIIWKRNNIILNNLDLEDINDF
GDDGSLYITKVTTTHVGNYTCYADGYEQVYQTHIFQVNVPPVI

シグナル配列：
アミノ酸　　1-20

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　318-322

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　21-29;211-220

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　63-69;83-89;317-323

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　260-271

【図１６】

MANYTLAPEDEYDVLIEGELRSDEARQCDKYDAQALSAQLVPSLCSAVFVIGVLDNLLVV
LILVKYKGLKRVENIYLLNLAVSNLCFLLTLPFWAHAGGDPMCKILIGLYFVGLYSETFF
NCLLTVQRYLVFLHKGNFFSARRRVPCGIITSVLAWVTAILATLPEYVVYKPQMEDQKYK
CAFSRTPFLPADETFWKHFLTLKMNISVLVLPLFIFTFLYVQMRKTLRFREQRYSLFKLV
FAIMVVFLLMWAPYNIAFFLSTFKEHFSLSDCKSSYNLDKSVHITKLIATTHCCINPLLY
AFLDGTFSKYLCRCFHLRSNTPLQPRGQSAQGTSRBBPDHSTEV

シグナル配列：
なし

膜貫通ドメイン：
41-61, 76-96, 109-129, 147-167, 199-219, 237-257, 285-305

7回膜貫通レセプター(ロドプシンファミリー)：
55-300

N-グリコシル化部位：
3-6, 205-208

チロシンキナーゼリン酸化部位：
70-76, 171-179, 228-234

N-ミリストイル化部位：
52-57, 136-141, 148-153

Gタンパク質共役レセプター：
55-85, 96-136, 209-220, 235-254, 292-308

【図２０】

MNLVDLWLTRSLSMCLLLQSFVLMILCFHSASMCPKGCLCSSSGGLNVTCSNANLKEIPR
DLPPETVLLYLDSNQITSIPNEIFKDLHQLRVLNLSKNGIEFIDEHAFKGVAETLQTLDL
SDNRIQSVHKNAFNNLKARARIANNPWHCDCTLQQVLRSMASNHETAHNVICKTSVLDEH
AGRPFLNAANDADLCNLPKKTTDYAMLVIMFGWFTMVISYVVYYVRQNQEDARRHLEYLK
SLPSRQKKADEPDDISTVV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-33

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　205-220

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　47-51, 94-98

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　199-203

カゼインキナーゼ II リン酸化部位：
アミノ酸　　162-166, 175-179

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　37-43, 45-51, 110-116

【図２４】

MALLFSLILAICTRPGFLASPSGVRLVGGLHRCEGRVEVEQKGQWGTVCDDGWDIKDVAV
LCRELGCGAASGTPSGILYEPPAEKEQKVLIQSVSCTGTEDTLAQCRQEEVYDCSHDEDA
GASCENPESSFSPVPEGVRLADGPGHCKGRVEVKHQNQWYTVCQTGWSLRAAKVVCRQLG
CGRAVLTQKRCNKHAYGRKPIWLSQMSCSGREATLQDCPSGPWGKNTCNHDEDTWVECED
PFDLRLVGGDNLCSGRLEVLHKGVWGSVCDDNWGEKEDQVVCKQLGCGKSLSPSFRDRKC
YGPGVGRIWLDNVRCSGEEQSLEQCQHRFWGFHDCTHQEDVAVICSV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-15

カゼインキナーゼ II リン酸化部位：
アミノ酸　　47-51, 97-101, 115-119, 209-213, 214-218, 234-238, 267-271, 294-298, 316-320, 336-340

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　29-35, 43-49, 66-72, 68-74, 72-78, 98-104, 137-143, 180-186, 263-269, 286-292

アミド化部位：
アミノ酸　　196-200

スペラクトレセプター反復ドメインシグネチャー：
アミノ酸　　29-67, 249-287

【図２６】

MWRCPLGLLLLLLPLAGHLALGAQQGRGRRRLAPGLHLRGIRDAGGRYCQEQDLCCRGRAD
DCALPYLGAICYCDLFCNRTVSDCCPDPWDPCLGVPPPPPPIQGCMHGGRIYPVLGTYWD
NCNRCTCQENRQWHGGSRHDQSHQPGQLWLAGWEPQRLLGHDPG

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　78-82, 161-165

カゼインキナーゼ II リン酸化部位：
アミノ酸　　80-84, 117-121, 126-130, 169-173, 205-209, 296-300, 411-415

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　21-27, 39-45, 44-50, 104-110, 160-164, 224-230, 269-275, 378-384, 442-448

アミド化部位：
アミノ酸　　26-30, 318-322

真核生物のチオール(システイン)プロテアーゼヒスチジン活性化部位：
アミノ酸　　398-409

【図２８】

MQQDLMRSRLDTEVANLSVIMEEMKLVDSKHGQLIKNFTILQGPPGPRGPRGDRGSQGPP
GPTGNKGQKGEKGEPGPPGPAGERGPIGPAGPPGERGGKGSKGSQGPKGSRGSPGKPGPQ
GPSGDPGPPGPPGPKEGLPGPQGPPGPQGLQGTVGEPGVPGPRGLPGLPGVPGMPGPKGPP
GPPGPSGAVVPLALQNEPTPAPEDNSCPPHWKNFTDKCYYFSVEKEIPEDAKLFCEDKSS
HLVFINTREEQQWIKKQMVGRESHWIGLTDSERENEWKWLDGTSPDYKNWKAGQPDNWGH
GHGPGEDCAGLIYAGQWNDFQCEDVNNFICEKDRETVLSSAL

シグナル配列：
なし

膜貫通ドメイン：
なし

N-グリコシル化部位：
16-19, 37-40, 213-216

チロシンキナーゼリン酸化部位：
212-220

N-ミリストイル化部位：
97-102, 100-105, 148-153, 267-272, 293-298, 310-315

細胞接着配列：
51-53

C型レクチンドメインシグネチャー：
308-330

レクチンC型ドメイン：
233-330

コラーゲントリプルヘリックスリピート：
43-102, 127-186

【図３０】

MKEYVLLLFLALCSAKPFFSPSHIALKNMMLKDMEDTDDDDDDDDDDDDEDNSLFPTRE
PRSHFFPFDLFPMCPFGCQCYSRVVHCSDLGLTSVPTNIPFDTRMLDLQNNKIKEIKEND
FKGLTSLYGLILNNNKLTKIHPKAFLTTKKLRRLYLSHNQLSEIPLNLPKSLAELRIHEN
KVKKIQKDTFKGMNALHVLEMSANPLDNNGIEPGAFEGVTVFHIRIAEAKLTSVPKGLPP
TLLELHLDYNKISTVELEDFKRYKELQRLGLGNNKITDIENGSLANIPRVREIHLENNKL
KKIPSGLPELKYLQIIFLHSNSIARVGVNDFCPTVPKMKKSLYSAISLFNNPVKYWEMQP
ATFRCVLSRMSVQLGNPGM

シグナル配列：
アミノ酸　　1-15

N－グリコシル化部位：
アミノ酸　　281-285

N－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　129-135, 210-216, 214-220, 237-243, 270-276, 282-288

ロイシンジッパーパターン：
アミノ酸　　154-176

【図３２】

MARCFSLVLLLTSIWTTRLLVQGSLRAEELSIQVSCRIMGITLVSKKANQQLNFTEAKEA
CRLLGLSLAGKDQVETALKASFETCSYGWVGDGFVVISRISPNPKCGKNGVGVLIWKVPV
SRQFAAYCYNSSDTWTNSCIPEIITTKDPIFNTQTATQTTEFIVSDSTYSVASPYSTIPA
PTTTPPAPASTSIPRRKKLICVTEVFMETSTMSTETEPFVENKAAFKNEAAGFGGVPTAL
LVLALLFFGAAAGLGFCYVKRYVKAFPFTNKNQQKEMIETKVVKEEKANDSNPNEESKKT
DKNPEESKSPSKTTVRCLEAEV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-16

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　235-254

N－グリコシル化部位：
アミノ酸　　53-57, 130-134, 289-293

カゼインキナーゼⅡリン酸化部位：
アミノ酸　　145-149, 214-218

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　79-88

N－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　23-29, 65-71, 234-240, 235-239, 249-255, 253-259

【図３４】

MATEGAAQLGNRVAGMVCSLWVLLLVSSVLALEEVLLDTTGETSEIGWLTYPPGGWDEVS
VLDDQRRLTRTFEACKVAGAPPGTGQDNWLQTHFVERRGAQRAHIRLHFSVRACSSLGVS
GGTCRSTPTLYYRQAEEPDSPDSVSSWHLKRWTKVDTIAADESFPSSSSSSSSSSSSAAW
AVGPHGAGQRAGLQLNVKERSFGPLTQRGPYVAFQDTGACLALVAVRLFSYTCPAVLRSF
ASFPETQASGAGGASLVAAVGTCVAHAEPEEDGVGGQAGGSPPRLHCNGEGKWMVAVGGC
RCQPGYQPARGDKACQACPRGLYKASAGNAPCSPCPARSHAPNPAAPVCPCLEGFYRASS
DPPEAPCTGPPSAPQSLWFEVQGSALMLHWRLPRELGGRGDLLFNVVCKECHGRQEPASG
GGGTCHRCRDEVHFDPRQRGLTESRVLVGGLRAHVPYILEVQAVNGVSELSPDPPQAAAI
NVSTSHEVPSAVPVVHQVSRASNSITVSWPQPDQTNGNILDYQLRYYDQAEDESHSFTLT
SETNTATVTQLSPGHIYGFQVRARTAAGHGPYGGKVYFQTLPQGSLSSQLPERLSLVIGS
TLGALAFLLLAAITVLAVVFQRKRRGTGYTEQLQQYSSPGLGVKYYIDPSTYEDPCQAIR
ELAREVDPAYIKEEVIGTGSFGEVRQGRLQPRGRREQTVAIQALWAGGAESLQMTFLGR
AAVLGQFQHPNILRLEGVVTKSRPLMVLTEFMELGPLDSFLRQREGQFSSLQLVAMQRGV
AAAMQYLSSFAFVHRSLSAHSVLVNSHLVCKVARLGHSPQGPSCLLRWAAPEVIAHGKHT
HVGSDELWRTALLGHE

シグナル配列：
アミノ酸　　1-31

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　217-234;598-618

N－グリコシル化部位：
アミノ酸　　481-485

グリコサミノグリカン接着部位
アミノ酸　　249-253;419-423

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　66-70;150-154;624-628

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　644-673;664-671

N－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　10-16;15-21;79-85;99-105;118-124;188-194;192-198;218-224;250-256;261-267;275-281;276-282;298-304;321-327;328-334;420-426;421-427;440-446;449-455;599-605;626-632;708-714;766-772;779-785

アミド化部位：
アミノ酸　　693-697

細胞接着配列：
アミノ酸　　310-313;399-402

【図３６】

MITGVFSMRLWTPVGVLTSLAYCLHQRRVALAELQEADGQCPVDRSLLKLKMVQVVFRHG
ARSPLKPLPLEEQVEWNPQLLEVPPQTQFDYTVTNLAGGPKPYSPYDSQYHETTLKGGMF
AGQLTKVGMQQMFALGERLRKNYVEDIPFLSPTFNPQEVFIRSTNIFRNLESTRCLLAGL
FQCQKEGPIIIHTDEADSEVLYPNYQSCWSLRQRTRGRRQTASLQPGISEDLKKVKDRMG
IDSSDKVDFFILLDNVAAEQAHNLPSCPMLKRFARMIEQRAVDTSLYILPKEDRESLQMA
VGPFFLHILESNLLKAMDSATAPDKIRKLYLYAAHDVTFIPLLMTLGIFDHKWPPFAVDLT
MELYQHLESKEWFVQLYYHGKEQVPRGCPDGLCPLDMFLNAMSVYTLSPEKYHALCSQTQ
VMEVGNEE

シグナル配列：
アミノ酸　　1-23

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　218-222

カゼインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　87-91, 104-108, 320-324

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　280-288

N－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　15-21, 117-123, 118-124, 179-185, 240-246, 387-393

アミド化部位：
アミノ酸　　216-220

ロイシンジッパーパターン：
アミノ酸　　10-32

ヒスチジンアシッドホスファターゼホスホヒスチジンシグネチャー：
アミノ酸　　50-65

【図３８】

MDFITSTAILPLLFGCLGVFGLFRLLQWVRGKAYLRNAVVVITGATSGLGKECAKVFYAA
GAKLVLCGRNGGALEELIRELTASHATKVQTHKPYLVTFDLTDSGAIVAAAAEILQCFGY
VDILVNNAGISYRGTIMDTTVDVDKRVMETNYFGPVALTKALLPSMIKRRQGHIVAISSI
QGKMSIPFRSAYAASKHATQAFFDCLRAEMEQYEIEVTVISPGYIHTNLSVNAITADGSR
YGVMDTTTAQGRSPVEVAQDVLAAVGKKKKDVILADLLPSLAVYLRTLAPGLFFSLMASR
ARKERKSKNS

シグナル配列：
アミノ酸　　1-21

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　104-120, 278-292

N－グリコシル化部位：
アミノ酸　　228-232

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　47-51

カゼインキナーゼⅡリン酸化部位：
アミノ酸　　135-139, 139-143, 253-257

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　145-153, 146-153

N－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　44-50, 105-111, 238-244, 242-248, 291-297

アミド化部位
アミノ酸　　265-269

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　6-17

【図４０】

MRQTIIKVIKFILIICYTVYYVHNIKFDVDCTVDIESLTGYRTVRCAHPLATLFKILASF
YISLVIFYGLICMYTLWWMLRRSLKKYSFESIREESSYSDIPDVKNDPAFMLHLIDQYDP
LYSKRFAVFLSEVSENKLRQLNLNNEWTLDKLRQRLTKNAQDKLELHLFMLSGIPDTVFD
LVELEVLKLELIPDVTIPPSIAQLTGLKELWLYHTAAKIEAPAIAPLRENLRALHIKFTD
IKEIPLWIYSLKTLEELHLTGNLSAENNRYIVIDGLRELKRLKVLRLKSNLSKLPQVVTD
VGVHLQKLSINNEGTKLIVLNSLKKMANLTELELIRCDLERIPHSIFSLHNLQEIDLKDN
NLKTIEEIISFQHLHRLTCLKLWYNHIAYIPIQIGNLTNLERLYLNRNKIEKIPTQLFYC
RKLRYLDLSHNNLTFLPADIGLLQNLQNLAITANRIETLPPELFQCRKLRALHLGNNVLQ
SLPSRVGELTNLTQIELRGNRLECLPVELGECPLLKRSGLVVEEDLFNTLPPEVKERLWR
ADKEQA

膜貫通ドメイン:
アミノ酸　　51-75 (II型)

N－グリコシル化部位:
アミノ酸　　262-266, 290-294, 328-332, 396-400, 432-436, 491-495

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸　　85-89

カゼインキナーゼ II リン酸化部位:
アミノ酸　　91-95, 97-101, 177-181, 253-257, 330-334, 364-368, 398-402, 493-497

Nーミリストイル化部位:
アミノ酸　　173-179, 261-267, 395-401, 441-447

【図４２】

MAPARTMARARLAPAGIPAVALWLLCTLGLQGTQAGPPPAPPGLPAGADCLNSFTAGVPG
FVLDTNASVSNGATFLESPTVRRGWDCVRACCTTQNCNLALVELQPDRGEDAIAACFLIN
CLYEQNFVCKFAPREGFINYLTREVYRSYRQLRTQGFGGSGIPKAWAGIDLKVQPQEPLV
LKDVENTDWRLLRGDTDVRVERKDPNQVELWGLKEGTYLFQLTVTSSDHPEDTANVTVTV
LSTKQTEDYCLASNKVGRCRGSFPRWYYDPTEQICKSFVYGGCLGNKNNYLREEECILAC
RGVQGGPLRGSSGAQATFPQGPSMERRHPVCSGTCQPTQFRCSNGCCIDSFLECDDTPNC
PDASDEAACEKYTSGFDELQRIHFPSDKGHCVDLPDTGLCKESIPRWYYNPFSRHCARFT
YGGCYGNKNNFEEEQQCLESCRGISKKDVPGLRRSIPIPSTGSVEMAVTVFLVICIVVVV
AILGYCFFKNQRKDFHGHHHHPPPTPASSTVSTTEDTEHLVYNHTTRPL

シグナル配列:
アミノ酸　　1-35

膜貫通ドメイン:
アミノ酸　　466-483

N－グリコシル化部位:
アミノ酸　　66-70;235-239;523-527

Nーミリストイル化部位:
アミノ酸
29-35;43-49;161-167;212-218;281-287;282-288;285-291;
310-316;313-319;422-428;423-429;426-432

細胞接着配列:
アミノ酸　　193-199

勝性トリプシンインヒビター(Kunitz)ファミリーシグネチャー:
アミノ酸　　278-298;419-438

【図４４】

MGAPAASLLLLLLLFACCWAPGGANLSQDDSQPWTSDETVVAGGTVVLKCQVKDHEDSSL
QWSNPAQQTLYFGEKRALRDNRIQLVTSTPHELSISISNVALADEGEYTCSIFTMPVRTA
KSLVTVLGIPQKPIITGYKSSLREKDTATLNCQSSGSKPAARLTWRKGDQELHGEPTRIQ
EDPNGKTFTVSSSVTFQVTREDDGASIVCSVNHESLKGADRSTSQRIEVLYTPTAMIRPD
PPHPREGQKLLLHCEGRGNPVPQQYLWSKEGSVPPLKMTQESALIFPFLNKSDSGTYGCT
ATSNMGSYKAYYTLNVNDPSPVPSSSSTYHAIIGGIVAFIVFLLLIMLIFLGHYLIRHKG
TYLTHEAKGSDDAPDADTAIINAEGGQSGGDDKKEYFI

シグナル配列:
アミノ酸　　1-20

膜貫通ドメイン:
アミノ酸　　331-352

N－グリコシル化部位:
アミノ酸　　25-29, 290-294

カゼインキナーゼ II リン酸化部位:
アミノ酸　　27-31, 35-39, 89-93, 141-145, 199-203, 388-392

Nーミリストイル化部位:
アミノ酸　　2-8, 23-29, 156-162, 218-224, 295-301, 298-304, 306-310, 334-340, 360-364, 385-389, 386-390

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位:
アミノ酸　　7-18

【図４６】

MGLQTTKWPSHGAFFLKSWLIISLGLYSQVSKLLACPSVCRCDRNFVYCNERSLTSVPLG
IPEGVTVLYLHNNQINNAGFPAELHNVQSVHTVYLYGNQLDEFPMNLPKNVRVLHLQENN
IQTISRAALAQLLKLEELHLDDNSISTVGVEDGAFREAISLKLLFLSKNHLSSVPVGLPV
DLQELRVDENRIAVISDMAFQNLTSLERLIVDGNLLTNKGIAEGTFSHLTKLKEFSIVRN
SLSHPPPDLPGTHLIRLYLQDNQINHIPLTAFSNLRKLERLDISNNQLRMLTQGVFDNLS
NLKQLTARNNPWFCDCSIKWVTEWLKYIPSSLNVRGFMCQGPEQVRGMAVRELNMNLLSC
PTTTPGLPLFTPAPSTASPTTQPPTLSIPNPSRSYTPPTPTTSKLPTIPDWDGRERVTPP
ISERIQLSIHFVNDTSIQVSWLSLFTVMAYKLTWVKMGHSLVGGIVQERIVSGEKQHLSL
VNLEPRSTYRICLVPLDAFNYRAVEDTICSEATTHASYLNNGSNTASSHEQTTSHSMGSP
FLLAGLIGGAVIFVLVVLLSVFCWHMHKKGRYTSQKWKYNRGRRKDDYCEAGTKKDNSIL
EMTETSFQIVSLNNDQLLKGDFRLQPIYTPNGGINYTDCHIPNNMRYCNSSVPDLEHCHT

シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-42

膜貫通ドメイン:
アミノ酸　　542-561

N－グリコシル化部位:
アミノ酸　　202-206, 298-302, 433-437, 521-525, 635-639, 649-653

カゼインキナーゼ II リン酸化部位:
アミノ酸　　204-208, 407-411, 527-531, 593-597, 598-602, 651-655

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸　　319-328

Nーミリストイル化部位:
アミノ酸　　2-8, 60-66, 149-155, 213-219, 220-226, 294-300, 522-528, 545-551, 633-639

アミド化部位:
アミノ酸　　581-585

ロイシンジッパーパターン:
アミノ酸　　164-186

ホスホリパーゼA2アスパラギン酸活性部位
アミノ酸　　39-50

【図５０】

MQRLGATLLCLLLAAAVPTAPAPAPTATSAPVKPGPALSYPQEEATLNEMFREVEELMED
TQHKLRSAVEEMRAEEAAAAKASSEVNLANLPPSYHNETNTDTKVGNNTIHVHRSIHKITN
NQTGQMVFSETVITSVGDEEGRRSHECIIDEDCGPSMYCQFASFQYTCQPCRGQRMLCTR
DSECCGDQLCVWGHCTKMATRGSNGTICDNQRDCQPGLCCAFQRGLLFPVCTPLPVEGEL
CHDPASRLLDLITWELEPDGALDRCPCASGLLCQPHSHSLVYVCKPTFVGSRDQDGEILL
PREVPDEYEVGSFMEEVRQELEDLERSLTEEMALGEPAAAAAALLGGEEI

シグナル配列：
アミノ酸　　1-19

Ｎ－グリコシル化部位：
アミノ酸　　96-100, 106-110, 121-125, 204-208

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位：
アミノ酸　　46-50, 67-71, 98-102, 135-139, 206-210, 312-316, 327-331

Ｎ－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　202-208, 217-223

アミド化部位：
アミノ酸　　140-144

【図５２】

MELALRRSPVPRWLLLLPLLLGLNAGAVIDWPTEEGKEVWDYVTVRKDAYMFWWLYYATN
SCKNFSELPLVMWLQGGPGGSSTGFGNFEEIGPLDSDLKPRKTTWLQAASLLFVDNPVGT
GFSYVNGSGAYAKDLAMVASDMMVLLKTFFSCHKEFQTVPFYIFSESYGGKMAAGIGLEL
YKAIQRGTIKCNPAGVALGDSWISPVDSVLSWGPYLYSMSLLEDKGLAEVSKVAEQVLNA
VNKGLYREATELWGKAEMIIEQNTDGVNFYNILTKSTPTSTMESSLEFTQSHLVCLCQRH
VRHLQRDALSQLMNGPIRKKLKIIPEDQSWGGQATNVPVMMEEDFMKPVISIVDELLEAG
INVTVYNGQLDLIVDTMGQEAWVRKLKWPELPKFSQLKWKALYSDPKSLETSAFVKSYKN
LAFYWILKAGHMVPSDQGDMALKMMRLVTQQE

シグナル配列：
アミノ酸　　1-25

Ｎ－グリコシル化部位：
アミノ酸　　64-68, 126-130, 362-366

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：

アミノ酸　　101-105

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位：
アミノ酸　　204-208, 220-224, 280-284, 284-288, 351-355, 449-453

Ｎ－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　22-28, 76-82, 79-85, 80-86, 119-125, 169-175, 187-193, 195-201, 331-337, 332-338, 360-366

【図５４】

MGTKAQVERKLLCLFILAILLCSLALGSVTVHSSEPEVRIPENNPVKLSCAYSGFSSPRV
EWKFDQGDTTRLVCYNNKITASYEDRVTFLPTGITFKSVTREDTGTYTCMVSEEGGNSYG
EVKVKLIVLVPPSKPTVNIPSSATIGNRAVLTCSEQDGSPPSEYTWFKDGIVMPTNPKST
RAFSNSSYVLNPTTGELVFDPLSASDTGEYSCEARNGYGTPMTSNAVRMEAVERNVGVIV
AAVLVTLILLGILVFGIWFAYSRGHFDRTKKGTSSKKVIYSQPSARSEGEFKQTSSFLV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-27

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　238-255

Ｎ－グリコシル化部位：
アミノ酸　　185-189

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：

アミノ酸　　270-274

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位：
アミノ酸　　34-38, 82-86, 100-104, 118-122, 152-156, 154-158, 193-197, 203-207, 287-291

Ｎ－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　105-111, 116-122, 158-164, 219-225, 237-243, 256-262

【図５８】

LRRLRLQGNPLWCGCQARPLLEWLARARVRSDGACQGPRRLRGEALDALRPWDLRCPGDA
AQEEEELERRAVAGPRAPPRGPPRGPGEERAVAPCPRACVCVPESRHSSCEGCGLQAVPR
GFPSDTQLLDLRRNHFPSVPRAAFPGLGHLVSLHLQHCGIAELEAGALAGLGRLIYLYLS
DNQLAGLSAAALEGAPRLGYLYLERNRFLQVPGAAXRALPSLFSLHLQDNAVDRLAPGDL
GRTRALRWVYLSGNRITEVSLGALGPARELEKLHLDRNQLREVPTGALEGLPALLELQLS
GNPLRALRDGAFQPVGRSLQHLFLNSSGLEQICPGAFSGLGPGLQSLHLQKNQLRALPAL
PSLSQLELIDLSSNPFPCDCQLLPLHEWLTGLNLRVGATCATPPNARGQRVKAAAAVFED
CPGWAARKAKRTPASRPSARRTPIKGRQCGADKNILFPTWYHTVEPTSLS

シグナル配列：
なし

膜貫通ドメイン：
なし

Ｎ－グリコシル化部位：
325-328

グリコサミノグリカン接着部位：
338-341

プロテインキナーゼＣリン酸化部位：
438-440

Ｎ－ミリストイル化部位：
166-171, 186-191, 253-258, 286-291, 335-340, 339-344, 450-455

ロイシンリッチリピートＮ－末端ドメイン：
94-123

ロイシンリッチリピート：
125-148, 149-172, 173-196, 197-220, 221-244, 245-268, 269-292, 293-316, 318-341, 343-364, 365-386

ロイシンリッチリピートＣ－末端ドメイン：
374-422

【図６０】

MRLLVLLWGCLLLPGYEALEGPEEISGFEGDTVSLQCTYREELRDHRKYWCRKGGILFSR
CSGTIYAEEEGQETMKGRVSIRDSRQELSLIVTLWNLTLQDAGEYWCGVEKRGPDESLLI
SLFVPPGPCCPPSPSPTFQPLATTRLQPKAKAQQTQPPGLTSPGLYPAATTAKQGKTGAE
APPLPGTSQYGHERTSQYTGTSPHPATSPPAGSSRPPMQLDSTSAEDTSPALSSGSSKPR
VSIPMVRILAPVLVLLSLLSAAGLIAFCSHLLLWRKEAQQATETQRNEKFWLSRLTAEEK
EAPSQAPEGDVISMPPLHTSEEELGFSKFVSA

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　248-269

Ｎ－グリコシル化部位：
アミノ酸　　96-99

フィブリノーゲンβ及びγ鎖Ｃ 末端ドメイン：
アミノ酸　　104-113

Ig様 V型 ドメイン：
アミノ酸　　13-128

【図６２】

MNHLPEDMENALTGSQSSHASLRNIHSINPTQLMARIESYEGREKKGISDVRRTFCLFVT
FDLLFVTLLWIIELNVNGGIENTLEKEVMQYDYYSSYFDIFLLAVPRFKVLILAYAVCRL
RHWWAIALTTAVTSAFLLAKVILSKLFSQGAFGYVLPIISFILAWIETWFLDFKVLPQRA
EEENRLLIVQDASERAALIPGGLSDGQFYSPPESEAGSEEAEEKQDSEKPLLEL

たんぱく質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　54-72, 100-118, 130-144, 146-166

Ｎ－ミリストイル化部位：
アミノ酸　　14-20, 78-84, 79-85, 202-208, 217-223

【図６４】

MSLLLLLLLVSYYVGTLGTHTEIKRVAEEKVTLPCHHQLGLPEKDTLDIEWLLTDNEGNQ
KVVITYSSRHVYNNLTEEQKGRVAFASNFLAGDASLQIEPLKPSDEGRYTCKVKNSGRYV
WSHVILKVLVRPSKPKCELEGELTEGSDLTLQCESSSGTEPIVYYWQRIREKEGEDERLP
PKSRIDYNHPGRVLLQNLTMSYSGLYQCTAGNEAGKESCVVRVTVQYVQSIGMVAGAVTG
IVAGALLIFLLVWLLIRRKDKERYEEERPNSIREDAEAPKARLVKPSSSSGSRSSRSG
SSSTRSTANSASRSQRTLSTDAAPQPGLATQAYSLVGPEVRGSEPKKVHHANLTKAETTP
SMIPSQSRAFQTV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-16

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　232-251

【図６６】

MGQCGITSSKTVLVFLNLIFWGAAGILCYVGAYVFITYDDYDRFFEDVYTLIPAVVIIAV
GALLFIIGLIGCCATIRESRCGLATFVIILLLVFVTEVVVVLGYVYRAKVENEVDRSIQ
KVYKTYNGTNPDAASRAIDYVQRQLHCCGIHNYSDWENTDWFKETKNQSVPLSCCRETAS
NCNGSLAHPSDLYAEGCEALVVKKLQEIMMHVIWAALAFAAIQLLGMLCACIVLCRRSRD
PAYELLITGGTVA

シグナルペプチド：
なし

II型 膜貫通ドメイン：
11-38

他の膜貫通ドメイン：
48-68, 87-107, 208-235

N-グリコシル化部位：
127-131, 152-156, 167-171, 183-187

チロシンキナーゼリン酸化部位：
236-244

N-ミリストイル化部位：
5-11, 68-74, 71-77, 226-232

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
62-73, 221-232

膜貫通４ファミリータンパク質：
7-35, 56-106

【図６８】

MRPLAGGLLKVVFVVFASLCAWYSGYLLAELIPDAPLSSAAYSIRSIGERPVLKAPVPKR
QKCDHWTPCPSDTYAYRLLSGGGRSKYAKICPEDNLLMGEQLGNVARGINIAIVNYVTGN
VTATRCFDMYEGDNSGPMTKFIQSAAPKSLLFMVTYDDGSTRLNNDAKNAIEALGSKEIR
NMKFRSSWVFIAAKGLELPSEIQREKINHSDAKNNRYSGWPAEIQIEGCIPKERS

シグナル配列：
アミノ酸　　1-20

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　120-124, 208-212

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　80-84

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　81-87, 108-114, 119-125

【図７０】

MLPPAIHFYLLPLACILMKSCLAFKNDATRILYSHVVKPVPAHPSSNSTLNQARNGGRHF
SNTGLDRNTRVQVGCRELRSTKYISDGQCTSISPLKELVCAGECLPLPVLPNWIGGGYGT
KYWSRRSSQEWRCVNDKTRTQRIQLQCQDGSTRTYKITVVTACKCKRYTRQHNESSHNFE
SMSPAKPVQHHRERKRASKSSKHSMS

シグナル配列：
1-23

膜貫通ドメイン：
なし

N グリコシル化部位：
47-50, 173-176

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：

125-128, 166-169, 195-198

N-ミリストイル化部位：
64-69, 87-92, 115-120, 116-121, 150-155

【図７２】

MGRPRPRAAKTWMFLLLLGGAWAGHSRAQEDKVLGGHECQPHSQPWQAALFQGQQLLCGG
VLVGGNWVLTAAHCKKPKYTVRLGDHSLQNKDGPEQEIPVVQSIPHPCYNSSDVEDHNHD
LMLLQLRDQASLGSKVKPISLADHCTQPGQKCTVSGWGTVTSPRENFPDTLNCAEVKIFP
QKKCEDAYPGQITDGMVCAGSSKGADTCQGDSGGPLVCDGALQGITSWGSDPCGRSDKPG
VYTNICRYLDWIKKIIGSKG

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-23

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　51-71

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　110-113

セリンプロテアーゼ，トリプシンファミリー，ヒスチジン活性部位：
アミノ酸　　69-74 及び 207-217

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　182-188

クリングルドメインタンパク質モチーフ：
アミノ酸　　205-217

【図７４】

MGPPSLVLCLLSATVFSLLGGSSAFLSHHRLKGRFQRDRRNIRPNIILVLTDDQD
MQVMNKTRRIMEQGGAHFINAFVTTPMCCPSRSSILTGKYVHNHNTYTNNENCSS
QHESRTFAVYLNSTGYRTAFFGKYLNEYNGSYVPPGWKEWVGLLKNSRFYNYTLC
EKHGSDYSKDYLTDLITNDSVSFFRTSKKMYPHRPVLMVISHAAPHGPEDSAPQY
NASQHITPSYNYAPNPDKHWIMRYTGPMKPIHMEFTNMLQRKRLQTLMSVDDSME
LVETGELDNTYIVYTADHGYHIGQFGLVKGKSMPYEFDIRVPFYVRGPNVEAGCL
LNIDLAPTILDIAGLDIPADMDGKSILKLLDTERPVNRFHLKKKMRVWRDSFLVE
HKRDNDKVDAQEENFLPKYQRVKDLCQRAEYQTACEQLGQKWQCVEDATGKLKLH
MRLGGSRALSNLVPKYYGQGSEACTCDSGDYKLSLAGRRKKLFKKKYKASYVRSR
AIEVDGRVYHVGLGDAAQPRNLTKRHWPGAPEDQDDKDGGDFSGTGGLPDYSAAN
HRCYILENDTVQCDLDLYKSLQAWKDHKLHIDHEIETLQNKIKNLREVRGHLKKK
DCHKISYHTQHKGRLKHRGSSLHPFRKGLQEKDKVWLLREQKRKKKLRKLLKRLQ
SMPGLTCFTHDNQHWQTAPFWTLGPFCACTSANNNTYWCMRTINETHNFLFCEFA
YPDLNTDPYQLMNAVNTLDRDVLNQLHVQLMELRSCKGYKQCNPRTRNMDLDGGS
QPQRRKWPEMKRPSSKSLGQLWEGWEG

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

スルファターゼシグネチャー１：
アミノ酸　　86-99

スルファターゼとの相同領域：
アミノ酸　　87-106, 133-146, 216-229, 291-320, 365-375

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　65-69, 112-116, 132-136, 149-153, 171-175,
198-202, 241-245, 561-565, 608-612, 717-721, 754-758,
764-768

【図７６】

MCSPPPHSPEIIYSWVFNEFPSFVAEDSRRFISQETGNLYISKVQTSDVGSYICLVKNTV
TNARVLSPFTPLTLRNDGVMGEYEPKIEVHFPFTVTAAKGTIVKMECFALGNPVPTIYWM
KVNGYIPSKARLRKSQAVLEIPNVQLDDAGIYECRAENSRGKNSPRGQLQVYTYPHWVEK
LNDTQLDSGSPLRWECKATGKPRPTYRWLKNGVPLSPQSRVEMVNGVLMIHNVNQSDAGM
YQCLAENKYGAIYASAELKILASAPTFALNQLKKTIIVTKDQEVVIECKPQGSPKPTISW
KKGDRAVRENKRIAILPDGSLRILNASKSDEGKYVCRGENVFGSAE

シグナル配列:
なし

膜貫通ドメイン:
なし

N グリコシル化部位:
182-185, 234-237, 325-328

チロシンキナーゼリン酸化部位:
328-334

N ミリストイル化部位:
50-55, 150-155, 239-244, 250-255

イムノグロブリンドメイン:
2-56, 100-156, 189-245, 281-338

【図７８】

MRSGCVVVHVWILAGLWLAVAGRPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFL
RIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDC
AFEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLR
GHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-22

カゼインキナーゼ II リン酸化部位:
アミノ酸 78-82, 116-120, 190-194, 204-208

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 15-21, 54-60, 66-72, 201-207

原核生物の膜のリポタンパク質接着部位:
アミノ酸 48-59

【図８０】

MLLATLLLLLLGGALAHPDRIIFPNHACEDPPAVLLEVQGTLQRPLVRDSRTSPANCTWL
ILGSKEQTVTIRFQKLHLAGCGSERLTLRSPLQPLISLCEAPPSPLQLPGGNVTITYSYAG
ARAPMGQGFLLSYSQDWLMCLQEEPQCLNHRCVSAVQRCDGVDACGDGSDEAGCSSDPFP
GLTFRPVPSLPCNVTLEDFYGVFSSPGYTHLASVSHPQSCHWLLDPHDGRRLAVRFTALD
LGPGDAVHVYDGPGPPESSRLLRSLTHFSNGKAVTVETLSGQAVVSYHTVAWSNGRGFNA
TYHVRGYCLPWDRPCGLGSGLGAGEGLGERCYSEAQRCDGSWDCADGTDEEDCPGCPPGH
FPCGAAGTSGATACYLPADRCNYQTFCADGADERRCRHCQPGNFRCRDEKCVYETWVCDG
QPDCADGSDEWDCSYVLPRKVITAAVIGSLVCGLLLVIALGCTCKLYAIRTQEYSIPAPL
SRMEAEIVQQQAPPSYGQLIAQGAIPPVEDFPTENPNDNSVLGNLRSLLQILRQDMTPGG
GPGARRRQRGRLMRRLVRRLRRWGLLPRTNTPARASEARSQVTPSAAPLEALDGGTGPAR
EGGAVGGQDGEQAPPLPIKAPLPSASTSPAPTTVPEAPGPLPSLPLEPSLLSGVVQALRG
RLLLPSLGPPGPTRSPPGPHTAVLALEDEDDVLLVPLAEPGVWVAEAEDEPLLT

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-16

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 442-462

LDL-レセプタークラスA(LDLRA)ドメインタンパク質:
アミノ酸 411-431, 152-171, 331-350 及び 374-393

【図８２】

MDSLASLVLCGVSLLLSGTVEGAMDLILINSLPLVSDAETSLTCIASGWRPHEPITIGRD
PRALMNQHQDPLEVTQDVTREWAKKVVWKREKASKINGAYFCEGRVRGEAIRIRTMKMRQ
QASFLPATLTMTVDKGDNVNISFKKVLIKEEDAVIYKNGSFIHSVPRHEVPDILEVHLPH
AQPQDAGVYSARYIGGNLFTSAFTRLIVRRCEAQKWGPECNHLCTACMNNGVCHEDTGEC
ICPPGFMGRTCEKACELHTFGRTCKERCSGQEGCKSYVFCLPDPYGCSCATGWKGLQCNE
ACHPGFYGPDCKLRCSCNNGEMCDRFQGCLCSPGWQGLQCEREGIPRMTPKIVDLPDHIE
VNSGKFNPICKASGWPLPTNEEMTLVKPDGTVLHPKDFNHTDHFSVAIFTIHRILPPDSG
VWVCSVNTVAGMVEKPFNISVKVLPKPLNAPNVIDTGHNFAVINISSEPYFGDGPIKSKK
LLYKPVNHYEAWQHIQVTNEIVTLNYLEPRTEYELCVQLVRRGEGGEGHPGPVRRFTTAS
IGLPPPRGLNLLPKSQTTLNLTWQPIFPSSEDDFYVEVERRSVQKSDQQNIKVPGNLTSV
LLNNLHPREQYVVRARVNTKAQGEWSEDLTAWTLSDILPPQPENIKISNITHSSAVISWT
ILDGYSISSITIRYKVQGKNEDQHVDVKIKNATIIQYQLKGLEPETAYQVDIFAENNIGS
SNPAPSHELVTLPESQAPADLGGGKMLLIAILGSAGMTCLTVLLAFLIILQLKRANVQRR
MAQAFQNVREEPAVQFNSGTLALNRKVKNNPDPTIYPVLDWNDIKFQDVIGEGNFGQVLK
ARIKKDGLRMDAAIKRMKEYASKDDHRDFAGELEVLCKLGHHPNIINLLGACEHRGYLYL
AIEYAPHGNLLDFLRKSRVLETDPAFAIANSTASTLSSQQLLHFAADVARGMDYLSQKQF
IHRDLAARNILVGENYVAKIADFGLSRGQEVYVKKTMGRLPVRWMAIESLNYSVYTTNSD
VWSYGVLLWEIVSLGGTPYCGMTCAELYEKLPQGYRLEKPLNCDDEVYDLMRQCWREKPY
ERPSFAQILVSLNRMLEERKTYVNTTLYEKFTYAGIDCSAEEAA

シグナル配列:
1-38

膜貫通ドメイン:
750-770

N-グリコシル化部位:
140-143, 158-161, 399-402, 438-441, 464-467, 560-563, 596-599, 649-652, 691-694, 930-933, 1011-1014, 1104-1107

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:
534-537

チロシンキナーゼリン酸化部位:
149-156, 808-816, 1094-1102

N-ミリストイル化部位:
18-23, 98-103, 187-192, 196-201, 270-275, 286-291, 295-300, 420-425, 595-600, 984-989, 1036-1041, 1041-1046, 1115-1120

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位:
882-892

EGF様ドメインシステインパターンシグネチャー:
240-251, 287-298, 329-340

チロシンプロテインキナーゼ特異的活性部位シグネチャー:
960-972

プロテインキナーゼドメイン:
824-1092

フィブロネクチンIII型ドメイン:
444-529, 543-626, 639-724

EGF様ドメイン:
220-251, 268-298

ラミニン EGF ラミニンEGF様(ドメインIII及びV):
219-268

イムノグロブリンドメイン:
156-193

ジンクフィンガー:
295-313

レセプタートリプシンキナーゼ:
844-868, 869-898, 936-982, 986-1024, 1025-1052, 1052-1088

【図８４】

MLKVSAVLCVCAAAWCSQSLAAAAAVAAAGGRSDGGNFLDDKQWLTTISQYDKEVGQWNK
FRDEVEDDYFRTWSPGKPFDQALDPAKDPCLKMKCSRHKVCIAQDSQTAVCISHRRLTHR
MKEAGVDHRQWRGPILSTCKQCPVVYPSPVCGSDGHTYSFQCKLEYQACVLGKQISVKCE
GHCPCPSDKPTSTSRNVKRACSDLEFREVANRLRDWPKALHESGSQNKKTKTLLRPERSR
FDTSILPICKDSLGWMFNRLDTNYDLLLDQSELRSIYLDKNEQCTKAFFNSCDTYKDSLI
SNNEWCYCFQRQQDPPCQTELSNIQKRQGVKKLLGQYIPLCDEDGYYKPTQCHGSVGQCW
CVDRYGNEVMGSRINGVADCAIDPEISGDFASGDFHEWTDDEDDEDDIMNDEDEIEDDDE
DEGDDDDGGDDHDVYI

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-16

ロイシンジッパーパターン:
アミノ酸 246-267

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 357-362, 371-376 及び 376-381

チログロブリン1型リピートタンパク質:
アミノ酸 353-365 及び 339-352

【図８６】

MGRRALLLLLLSPLAPWATIALRPALRALGSLHLPTNPTSLPAVAKNYSVLYFQQKVDHF
GFNTVKTFNQRYLVADKYWKKNGGSILFVTGNEGDIIWFCNNTGFMWDVAEELKAMLVFA
EHRYYGESLPFGDNSFKDSRHLNFLTSEQALADFAELIKHLKRTIPGAENQPVIAIGGSY
GGMLAAWFRMKYPHMVVGALAASAPIWQFEDLVPCGVFMKIVTTDFRKSGPHCSESIHRS
WDAINRLSNTGSGLQWLTGALHLCSPLTSQDIQHLKDWISSETWVNLAMVDYPYASNFLQP
LPAWPIKVVCQYLKNPNVSDSLLLQNIFQALNVYYNYSGQVKCLNISETATSSLGTLGWS
YQACTEVVMPFCTNGVDDMFEPHSWNLKELSDDCFQQWGVRPRPSWITTMYGGKNISSHT
NIVFSNGELDPWSGGGVTKDITDTLVAVTISEGAHHLDLRTKNALDPMSVLLARSLEVRH
MKNWIRDFYDSAGKQH

シグナル配列：
1-18

膜貫通ドメイン：
なし

N-グリコシル化部位：
47-50, 101-104, 317-320, 336-339, 345-348, 415-418

グリコサミノグリカン接着部位：
433-436

N-ミリストイル化部位：
178-183, 181-186, 182-187, 198-203, 339-344, 434-439

アミド化部位：
1-4

α／βヒドラーゼ折畳み：
115-372

【図８８】

MSNIYIQEPPTNGKVLLKTTAGDIDIELWSKEAPKACRNFIQLCLRAYYDNTIFHRVVPG
FIVQGGDPTGTGSGGESIYGAPFKDEPHSRLRFNRRGLVAMANAGSHDNGSQFFFTLGRA
DELNNKHTIFGKVTGDTVYNMLRLSEVDIDDDERPHNPHKIKSCEVLFNPFDDIIPRRIK
RLKKEKPEEEVKKLKPKGTKNFSLLSFGEEAEEEEEEVNRVSQSMKGKSKSSHDLLKDDP
HLSSVPVVSESEKGDAPDLVDDGEDESAEHDEYIDGDEKNLMRERIAKKLKKDTSANVKSA
GEGEVEKKSVSRSEELRKEARQLKRELLAAKQKKVENAAKQAEKRSEEEEAPPDGAVAEY
RREKQKYEALRKQQSKKGTSREDQTLALLNQFKSKLTQAIAETPENDIPETEVKDDEGWM
SHVLQPEDKSRKVKDASMQDSDTFEIYDPRNPVNKRRREESKKLMREKKERR

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-21

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　109-112 及び 201-204

サイクロフィリン型ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼシグネチャー：
アミノ酸　49-66

サイクロフィリン型ペプチジル－プロリンシス－トランスイソメラーゼとの相同領域：
アミノ酸　96-140, 49-89 及び 22-51

【図９０】

MLQGPGSLLLLFLASHCCLGSARGLFLFGQPDFSYKRSNCKPIPVNLQLCHGIEYQNMRL
PNLLGHETMKEVLEQAGAWIPLVMKQCHPDTKKFLCSLFAPVCLDDLDETIQPCHSLCVQ
VKDRCAPVMSAFGFPWPDMLECDRFPQDNDLCIPLASSDHLLPATEEAPKVCEACKNKND
DDNDIMETLCKNDFALKIKVKEITYINRDTKIILETKSKTIYKLNGVSERDLKKSVLWLK
DSLQCTCEEMNDINAPYLVMGQKQGGELVITSVKRWQKGQREFKRISRSIRKLQC

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-20

システインリッチドメイン，frizzledのN末端と相同：
アミノ酸　6-153

【図９２】

MTPQSLLQTTLPLLSLLFLVQGAHGRGHREDPRPCSQRNQTHRSSLHYKPTPDLRISIEN
SEEALTVHAPFPAAHPASRSFPDPRGLYHFCLYWNRHAGRLHLLYGKRDFLLSDKASSLL
CFQHQEESLAQGPPLLATSVTSWWSPQNISLPSAASFTFSFHSPPHTAAHNASVDMCELK
RDLQLLSQFLKHPQKASRRPSAAPASQQLQSLESKLTSVRFMGDMVSFEEDRINATVWKL
QPTAGLQDLHISRQEEEQSEIMEYSVLLPRTLFQRTKGRSGEAEKRLLLVDFSSQALFQ
DKNSSQVLGEKVLGIVVQNTKVANLTEPVVLTFQHQLQPKNVTLQCVFWVEDPTLSSPGH
WSSACCETVRRETQTSCFCNHLTYFAVLMVSSVEVDAVHKHYLSLLSYVGCVVSALACLV
TIAAYLCSRVPLPCRRKPRDYTIKVHMNLLLAVFLLDTSFLLSEPVALTGSEAGCRASAI
FLHFSLLTCLSWMGLEGYNLYRLVVEVFGTYVPGYLLKLSAMGWGFPIFLVTLVALVDVD
NYGPIILAVHRTPEGVIYPSMCWIRDSLVSYITNLGLFSLVFLFNMAMLATMVVQILRLR
PHTQKWSHVLTLLGLSLVLGLPWALIFFSFASGTFQLVVLYLFSIITSFQGFLIFIWYWS
MRLQARGGPSPLKSNSDSARLPISSGSTSSSRI

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-25

推定上の膜貫通ドメイン：
アミノ酸　382-398, 402-420, 445-468, 473-491, 519-537, 568-590 及び 634-657

微小体C-末端標的シグナル：
アミノ酸　691-693

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　198-201 及び 370-373

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　39-42, 148-151, 171-174, 234-237, 303-306, 324-327 及び 341-344

Gタンパク質共役レセプターファミリー2タンパク質：
アミノ酸　475-504

【図９４】

MKLMVLVFTIGLTLLLGVQAMPANRLSCYRKILKDHNCHNLPEGVADLTQIDVNVQDHFW
DGKGCEMICYCNPSELLCCPKDVFFGPKISFVIPCNNQ

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-20

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　72-76

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　63-71

【図９８】

MDDSTEREQSRLTSCLKKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLLALLSCC
LTVVSFYQVAALQGDLASLRAELQGHHAEKLPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKIFEPPAP
GEGNSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSVTFVPWLLSFKRGSALEE
KENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSLVTLFRCIQNMPETL
PNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　47-72

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　124-127, 242-245

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　33-36, 173-176

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　96-101

TNF ファミリータンパク質：
アミノ酸　172-206

【図１００】

MGRGWGFLFGLLGAVWLLSSGHGEEQPPETAAQRCFCQVSGYLDDCTCDVETIDRFNNYR
LFPRLQKLLESDYFRYYKVNLKRPCPFWNDISQCGRRDCAVKPCQSDEVPDGIKSASYKY
SEEANNLIEECEQAERLGAVDESLSEETQKAVLQWTKHDDSSDNFCEADDIQSPAEYVD
LLLNPERYTGYKGPDAWKIWNVIYEENCFKPQTIKRPLNPLASGQGTSEENTFYSWLEGL
CVEKRAFYRLISGLHASINVHLSARYLLQETWLEKKWGHNITEFQQRFDGILTEGEGPRR
LKNLYFLYLIELRALSKVLPFFERPDPQLPTGNKIQDEENKMLLEILHEIKSFPLHPDE
NSFFAGDKKGAHKLKEDFRLHFRNISRIMDCVGCFKCRLWGKLQTQGLGTALKILFSEKL
IANMPESGPSYEFHLTRQEIVSLFNAFGRISTSVKELENFRNLLQNIH

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-23

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　280-283 及び 384-387

アミド化部位：
アミノ酸　94-97

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　20-23 及び 223-226

アミノトランスフェラーゼクラス－Ⅴピリドキサルーリン酸塩：
アミノ酸　216-222

インターロイキン－7タンパク質：
アミノ酸　338-343

【図１０２】

MQLPRWWELGDPCAWTGQGRGTRRMSPATTGTFLLTVYSIFSKVHSDRNVYPSAGVLFVH
VLEREYFKGEPPPYPKPGEISNDPITFNTNLMGYPDRPGWLRYIQRTPYSDGVLYGSPTA
ENVGKPTIIEITAYNRRTFETARHNLIINIMSAEDFPLFYQAEFFIKNMNVEEMLASEVL
GDFLGAVKNVWQPERLNAINITSALDRGGRVPLPINDLKEGVYVMVGADVPFSSCLREVE
NPQNQLRCSQEMEPVITCDKKFRTQFYIDWCKTSLVDKTKQVSTYQEVIRGEGILPDGGE
YKPPSDSLKSRDYYTDFLITLAVPSAVALVLFLILAYIMCCRREGVEKRNMQTPDIQLVH
HSAIQKSTKELRDMSKNRRIAWPLSTLPVFHPVTGEIIPPLHTDNYDSTNMPLMQTQQNL
PHQTQIPQQQTTGKWYP

シグナル配列：
アミノ酸　　1-46

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　319-338

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　200-204

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　23-27

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　43-52

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　17-23;112-118;116-122;185-191

【図１０４】

MAPQNLSTFCLLLLYLIGAVIAGRDFYKILGVPRSASIKDIKKAYRKLALQLHPDRNPDD
PQAQEKFQDLGAAYEVLSDSEKRKQYDTYGEEGLKDGHQSSHGDIFSHFFGDFGFMFGGT
PRQQDRNIPRGSDIIVDLEVTLEEVYAGNFVEVVRNKPVARQAPGKRKCNCRQEMRTTQL
GPGRFQMTQEVVCDECPNVKLVNEERTLEVEIEPGVRDGMEYPFIGEGEPHVDGEPGDLR
FRIKVVKHPIFERRGDDLYTNVTISLVESLVGFEMDITHLDGHKVHISRDKITRPGAKLW
KKGEGLPNFDNNNIKGSLIITFDVDFPKEQLTEEAREGIKQLLKQGSVQKVYNGLQGY

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

細胞接着配列：
アミノ酸　　254-257

Nt-dnaJドメインシグネチャー：
アミノ酸　　67-87

Nt-dnaJドメインタンパク質との相同領域：
アミノ酸　　26-58

N グリコシル化部位：
アミノ酸　　5-9, 261-265

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　253-260

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　18-24, 31-37, 93-99, 215-221

アミド化部位：
アミノ酸　　164-168

【図１０８】

MISLTDTQKIGMGLTGFGVPFLFFGMILFFDKALLAIGNVLFVAGLAFVIGLERTFRPFF
QKHKMKATGFFLGGVFVVLIGWPLIGMIPEIYGPFLLFRGFPPVVVGPIRRVPVLGSLLN
LPGIRSFVDKVGESNNMV

重要な特徴：
膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　12-30(II型), 33-52, 69-89 及び 93-109

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　11-16, 51-56 及び 116-121

アミノアシル-トランスファーRNA合成酵素クラスIIタンパク質：
アミノ酸　　49-59

【図１１０】

MRGTRLALLALVLAACGELAPALRCYVCPEPTGVSDCVTIATCTTNETMCKTTLYSREIV
YPFQGDSTVTKSCASKCKPSDVDGIGQTLPVSCCNTELCNVDGAPALNSLHCGALTLLPL
LSLRL

重要な特徴：
シグナルペプチド：
　　1-17

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　46-49

【図１１２】

MAGGRCGPQLTALLAAWIAAVAATAGPFEAALPPEQSRVQPMTASNWTLVMEGEWMLKPY
APWCPSCQQTDSEWEAFAKNGEILQISVGKVDVIQEPGLSGRFFVTTLPAFFHAKDGIFR
RYRGPGIFEDLQNYILEKKWQSVEPLTGWKSPASLTMSGMAGLFSISGKIWHLHNYFTVT
LGIPAWCSYVFFVIATLVFGLFMGLVLVVISECFYVPLPRHLSERSEQNRRSEEAHRAEQ
LQDAEEEKDDSNEEENKDSLVDDEEEKEDLGDEDEAEEEEEDNLAAGVDEERSEANDQG
PPGEDGVTREEVEPEEAEEGISEQPCPADTEVVEDSLRQRKSQHADKGL

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　191-211

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　46-49

チオレドキシンファミリータンパク質：（ジスルフィドイソメラーゼとの相同領域）

アミノ酸　　56-72

フラボドキシンタンパク質：
アミノ酸　　173-187

【図１１４】

MGVWLNKDDYIRDLKRIILCFLIVYMAILVGTDQDFYSLLGVSKTASSRRIRQAFKKLAL
KLHPDKNPNNPNAHGDFLKINRAYEVLKDEDLRKKYDKYGEKGLEDNQGGQYESWNYYRY
DFGIYDDDPEIITLERREFDAAVNSGELWFVNFYSPGCSHCHDLAPTWRDFAKEVDGLLR
IGAVNCGDDRMLCRMKGVNSYPSLFIFRSGMAPVKYHGDRSKESLVSFAMQHVRSTVTEL
WTGNFVNSIQTAFAAGIGWLITFCSKGGDCLTSQTRLRLSGMLFLNSLDAKEIYLEVIHN
LPDFELLSANTLEDRLAHHRWLLFFHFGKNENSNDPELKKLKTLLKNDHIQVGRFDCSSA
PDICSNLYVFQPSLAVFKGQGTKEYSIHHGKKILYDILAFAKESVNSHVTTLGPQNFPAN
DKEPWLVDFFAPWCPPCRALLPELRRASNLLYGQLKFGTLDCTVHEGLCNMYNIQAYPTT
VVFNQSNIHEYEGHHSAEQILEFIEDLMNPSVVSLTPTTFNELVTQRKHNEVWMVDFYSP
WCHPCQVLMPEWKRMARTLTGLINVGSIDCQQYHSPCAQENVQRYPEIRFFPPKSNKAYQ
YHSYNGWNRDAYSLRIWGLGFLPQVSTDLTPQTFSHKVLQGKNHWVIDFYAPWCGPCQNF
APSFELLARMIKGKVKAGKVDCQAYAQTCQKAGIRAYPTVKFYFYERAKRNFQHEQINTR
DAKAIAALISEKLETLRNQGKRNKDEL

重要な特徴：
小胞体欄的配列：
アミノ酸　　744-747

チトクロームCファミリーヘム結合部位シグネチャー：
アミノ酸　　158-163

Nt-dnaJドメインシグネチャー：
アミノ酸　　77-96

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　484-487

【図１１６】

MAACEGRRSGALGSSQSDFLTPPVGGAPWAVATTVVMYPPPPPPPHRDFISVTLSFGESY
DNSKSWRRRSCWRKWKQLSRLQRNMILPLLAFLLFCGLLFYINLADHWKALAFRLEEEQK
MRPEIAGLKPANPPVLPAPQKADTDPENLPEISSQKTQRHIQRGPPHLQIRPPSQDLKDG
TQEEATKRQEAPVDPRPEGDPQRTVISWRGAVIEPEQGTRLPSRRAEVPTKPPLPPARTQ
GTPVHLNYRQKGVIDVPLHAWKGYRKFAWGHDELKPVSRSFSEWFGLGLTLIDALDTMWI
LGLRKEPEEARKWVSKKLHPEKDVDVNLFESTIRILGGLLSAYHLSGDSLFLRKAEDFGN
RLMPAFRTPSKIPYSDVNIGTGVAHPPRWTSDSTVAEVTSIQLEFRELSRLTGDKKFQEA
VEKVTQHIHGLSGKKDGLVPMFINTHSGLFTHLGVFTLGARADSYYEYLLKQWIQGGKQE
TQLLEDYVEAIEGVRTHLLRHSEPSKLTFVGELAHGRFSAKMDHLVCFLPGTLALGVYHG
LPASHMELAQELMETCYQMNRQMETGLSPEIVHFNLYPQPGRRDVEVKPADRHNLLRPET
VESLFYLYRVTGDRKYQDWGWEILQSFSRFTRVPSGGYSSINNVQDPQKPEPRDKMESFF
LGETLKYLFLLFSDDDNLLSLDAYVFNTEAHPLPIWTFA

タンパク質の重要な特徴：
膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　21-40 及び 84-105 (II型)

【図１２０】

MLPPMALPSVSWMLLSCLILLCQVQGETQKELPSPRISCPKGSKAVGSPCYALFLSPKS
WMDADLACQKRPSGKLVSVLSGAEGSPVSSLVRSISNSYSYIWIGLHDPTQGSEPDGDGW
EWSSTDVMNYFAWEKNPSTILNPGHCGSLSRSTGFLKWKDYNCDAKLPYVCKFKD

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-26

C型レクチンドメインシグネチャー：
アミノ酸　　146-171

【図１２２】

MQTFTMVLEEIWTSLFMWFFYALIPCLLTDEVAILPAPQNLSVLSTNMKHLLMWSPVIAP
GETVYYSVEYQGEYESLYTSHIWIPSSWCSLTEGPECDVTDDITATVPYNLRVRATLGSQ
TSAWSILKHPFNRNSTILTRPGMEITKDGFHLVIELEDLGPQFEFLVAYWRREPGAEEHV
KMVRSGGIPVHLETMEPGAAYCVKAQTFVKAIGRYSAPSQTECVEVQGEAIPLVLALFAF
VGFMLILVVVPLFVWKMGRLLQYSCCPVVVLPDTLKITNSPQKLISCRREEVDACATAVM
SPEELLRAWIS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-29

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　230-255

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　40-43　及び 134-137

組織因子タンパク質相同性：
アミノ酸　　92-119

インテグリンα鎖タンパク質相同性：
アミノ酸　　232-262

【図１２６】

MELPFVTHLFLPLVFLTGLCSPFNLDEHHPRLFPGPPEAEPGYSVLQHVGGGQRWMLVGA
PWDGPSGDRRGDVYRCPVGGAHNAPCAKGHLGDYQLGNSSHPAVNMHLGMSLLETDGDGG
FMVS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

細胞接着配列：
アミノ酸　　70-73

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　98-101

インテグリンα鎖タンパク質：
アミノ酸　　67-81

【図１２８】

MHPAVFLSLPDLRCSLLLLVTWVPTPVTTEITSLATENIDEILNNADVALVNFYADWCRF
SQMLHPIFEEASDVIKEEFPNENQVVFARVDCDQHSDIAQRYRISKYPTLKLFRNGMMMK
REYRGQRSVKALADYIRQQKSDPIQEIRDLAEITTLDRSKRNIIGYFEQKDSDNYRVFER
VANILHDDCAFLSAFGDVSKPERYSGDNIIYKPPGHSAPDMVYLGAMTNFDVTYNWIQDK
CVPLVRKITFENGEELTEEGLPFLILFHMKEDTESLEIFQNEVARQLISEKGTINFLHAD
CDKFRHPLLHIQKTPADCPVIAIDSFRHMYVFGDFKDVLIPGKLKQFVFDLHSGKLHREF
HHGPDPTDTAPGEQAQDVASSPPESSFQKLAPSEYRYTLLRDRDEL

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-29

小胞体標的配列：
アミノ酸　　403-406

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　203-211

チオレドキシンファミリイータンパク質：
アミノ酸　　50-66

【図１３８】

MRPRCCILALVCWITVFLLQCSKGTTDAPVGSGLWLCQPTPRCGNKIYNPSEQCCYDDAI
LSLKETRRCGSTCTFWPCFELCCPESPGPQQKFLVKLRVLGMKSQCHLSPISRSCTRNRR
HVLYP

重要な特徴：
シグナル配列：
アミノ酸　　1-21

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　33-39, 70-76

【図１４０】

MKFTIVFAGLLGVFLAPALANYNINVNDDNNNAGSGQQSVSVNNEHNVANVDNNNGWDSW
NSIWDYGNGFAATRLFQKKTCIVHKMNKEVMPSIQSLDALVKEKKLQGKGPGGPPPKGLM
YSVNPNKVDDLSKFGKNIANMCRGIPTYMAEEMQEASLFFYSGTCYTTSVLWIVDISFCG
DTVEN

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　67-72, 118-123, 163-168

フラボドキシンタンパク質相同性：
アミノ酸　　156-174

【図１４２】

MAAAAATKILLCLPLLLLLSGWSRAGRADPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKT
FLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLRDIQLENYTPKEPLT
LQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVAM
SFHYFSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMSSGTTQLRATATTLILCCLLIILPC
FILPGI

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-25

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　224-246

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　68-72, 82-86

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　200-206, 210-216

アミド化部位：
アミノ酸　　77-81

【図１４４】

MECCRRATPGTLLLFLAFLLLSSRTARSEEDRDGLWDAWGPWSECSRTCGGGASYSLRRC
LSSKSCECGRNIRYRTCSNVDCPPEAGDFRAQQCSAHNDVKHHGQFYEWLPVSNDPDNPCS
LKCQAKGTTLVVELAPKVLDGTRCYTESLDMCISGLCQIVGCDHQLGSTVKEDNCGVCNG
DGSTCRLVRGQYKSQLSATKSDDTVVALPYGSRHIRLVLKGPDHLYLETKTLQGTKGENS
LSSTGTPLVDNSSVDFQKPPDKEILRMAGPLTADPIVKIRNSGSADSTVQPIFYQPIIHR
WRETDFPPCSATCGGGYQLTSAECYDLRSNRVVADQYCHYYPENIKPKPKLQECNLDPCP
ASDGYKQIMPYDLYHPLPRWEATPWTACSSSCGGGIQSRAVSCVEEDIQGHVTSVEEWKC
MYTPKMPIAQPCNIFDCPKWLAQEWSPCTVTCGQGLRYRVVLCIDHRGMHTGGCSPKTKP
HIKEECIVPTPCYKPKEKLPVEAKLPWFKQAQELEEGAAVSEEPS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-25

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　251-254

トロンボスポンジン1：
アミノ酸　　385-399

フォン・ビルブランド因子C型ドメインタンパク質：
アミノ酸　　385-399, 445-459 及び 42-56

【図１４６】

MVSAAAPSLLILLLLLLGSVPATDARSVPLKATFLEDVAGSGEAEGSSASSPSLPPPWTP
ALSPTSMGPQPTTLGGPSPPTNFLDGIVDFPRQYVMLIAVVGSLAFLLMFIVCAAVITRQ
KQKASAYYPSSFPKKKYVDQSDRAGGPRAFSEVPDRAPDSRPEEALDSSRQLQADILAAT
QNLKSPTRAALGGGDGARMVEGRGAEEEEKGSQEGDQSVQGHGVPVETPEAQEEPCSGVL
EGAVVAGEGQGELEGSLLLAQEAQGPVGPPESPCACSSVHPSV

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-25

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　94-118

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　18-24, 40-46, 46-52, 145-151, 192-198, 193-199, 211-217, 238-244, 242-248

【図１５０】

MKFQGPLACLLLALCLGSGEAGPLQSGEESTGTNIGRALGHGLGDALSEGVGKAIGKEAG
GAAGSKVSEALGQGTREAVGTGVRQVPGPGAADALGNRVGEAAHALGNTGHEIGRQAEDV
IRHGADAVRGSWQGVPGHSGAWETSGGHGIPGSQGGLGGQGQGNPGGLGTPWVHGYPGNS
AGSFGMNPQGAPWGQGGNGGPPNFGTNTQGAVAQPGYGSVRASNQNEGCTNPPPSGSGGG
SSNSGGGSGSQSGSSGSGSNGDNNNGSSSGGSSSGSSSGSSSGGSSGGSSGSNSGGS
RGDSGSESSWGSSTGSSSGNHGGSGGGNGHKPGCEKPGNEARGSGESGIQGFRGQGVSSN
MREISKEGNRLLGGSGDNYRGQGSSWGSGCGDAVGGVNTVNSETSPGMFNPDTFWKNFKS
KLGFINWDAINKDQRSSRIP

シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-21

N-グリコシル化部位:
アミノ酸　　265-269

グリコサミノグリカン接着部位:
アミノ酸　　235-239, 237-241, 244-248, 255-259, 324-328, 388-392

カゼインキナーゼ II リン酸化部位:
アミノ酸　　26-30, 109-113, 259-263, 300-304, 304-308

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸　　17-23, 32-38, 42-48, 50-56, 60-66, 61-67, 64-70, 74-80, 90-96, 96-102, 130-136, 140-146, 149-155, 152-158, 155-161, 159-165, 163-169, 178-184, 190-196, 194-200, 199-205, 218-224, 236-242, 238-244, 239-245, 240-246, 245-251, 246-252, 249-252, 253-259, 256-262, 266-272, 270-276, 271-277, 275-281, 279-285, 283-289, 284-290, 287-293, 288-294, 291-297, 292-298, 295-301, 298-304, 305-311, 311-317, 315-321, 319-325, 322-328, 323-329, 325-331, 343-349, 354-360, 356-362, 374-380, 381-387, 383-389, 387-393, 389-395, 395-401

細胞接着配列:
アミノ酸　　301-304

【図１５８】

MLRGTMTAWRGMRPEVTLACLLLATAGCFADLNEVPQVTVQPASTVQKPGGTVILGCVVE
PPRMNVTWRLNGKELNGSDDALGVLITHGTLVITALNNHTVGRYQCVARMPAGAVASVPA
TVTLANLQDFKLDVQHVIKVDEGNTAVIACHLPESHPKAQVRYSVKQEWLEASRGNYLIM
PSGNLQIVNASQEDEGMYKCAAYNPVTQEVKTSGSSDRLVRVRSTAESAARIIYPPEAQTI
IVTKGQSLILECVASGIPPPRVTWAKDGSSVTGYNKTRFLLSNLLIDTTSEEDSGTYRCM
ADNGVGQPGAAVILYNVQVPEPPEVTMELSQLVIPWGQSAKLTCEVRGNPPPSVLWLRNA
VPLISSQRLRLSRRALRVLSMGPEDEGVYQCMAENEVGSAHAVVQLRTSRPSITPRLWQD
AELATGTPPVSPSKLGNPEQMLRGQPALPRPPTSVGPASPKCPGERGQGAPARAPIILSS
PRTSKTDSYELVWRPRHEGSGRAPILYYVVKHRKQVTNSSDDWTISGTPANQHRLTLTRL
DPGSLYEVEMAAYNCAGEGQTAMVTFRTGRRPKPEIMASKEQQIQRDDPGASPQSSSQPD
HGRLSPPEAPDRPTISTASETSVYVTWIPRGNGGFPIQSFRVEYKKLKKVGDWILATSAI
PPSRLSVEITGLEKGTSYKFRVRALNMLGESEPSAPSRPYVVSGYSGRVYERPVAGPYIT
FTDAVNETTIMLKWMYIPASNNNTPIHGFYIYYRPTDSDNDSDYKKDMVEGDKYWHSISH
LQPETSYDIKMQCFNEGGESEFSNVMICETKARKSSGQPGRLPPPTLAPPQPPLPETIER
PVGTGAMVARSSDLPYLIVGVVLGSIVLIIVTFIPFCLWRAWSKQKHTTDLGFPRSALPP
SCPYTMVPLGGLPGHQASGQPYLSGISGRACANGIHMNRGCPSAAVGYPGMKPQQHCPGE
LQQQSDTSSLLRQTHLGNGYDPQSHQITRGPKSSPDEGSFLYTLPDDSTHQLLQPHHDCC
QRQEQPAAVGQSGVRRAPDSPVLRAVWDPPPHSGPPCCLGLVPVEEVDSPDSCQVSGGDW
CPQHPVGAYVGQEPGMQLSPGPLVRVSFETPPLTI

シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-30

膜貫通ドメイン:
アミノ酸　　16-30 (II型), 854-879

【図１６２】

MAPQSLPSSRMAPLGMLLGLLMAACFTPCLSHQNLKEFALTNPEKSSTKETERKETKAEE
ELDAEVLEVFHPTHEWQALQPGQAVPAGSHVRLNLQTGEREAKLQYEDKFRNNLKGKRLD
INTNTYTSQDLKSALAKFKEGAEMESSKEDKARQAEVKRLFRPIEELKKDFDELNVVIET
DMQIMVRLINKFNSSSSSLEEKIAALFDLEYYVHQMDNAQDLLSFGGLQVVINGLNSTEP
LVKEYAAFVLGAAFSSNPKVQVEAIEGGALQKLLVTLATEQPLTAKKKVLFALCSLLRHF
PYAQRQFLKLGGLQVLRTLVQEKGTEVLAVRVVTLLYDLVTEKMFAEEEAELTQEMSPEK
LQQYRQVHLLPGLWEQGWCEITAHLLALPEHDAREKVLQTLGVLLTTCRDRYRQDPQLGR
TLASLQAEYQVLASLELQDGEDEGYFQELLGSVNSLLKELR

単変な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-29

仮想のYJL126w／YLR351c／yhcXファミリータンパク質:
アミノ酸　　364-373

N-グリコシル化部位:
アミノ酸　　193-197, 236-240

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸　　15-21, 19-25, 234-240, 251-257, 402-408, 451-457

SLS1タンパク質との相同的領域:
アミノ酸　　68-340

【図１６４】

MLQLWKLVLLCGVLTGTSESLLDNLGNDLSNVVDKLEPVLHEGLETVDNTLKGILEKLKV
DLGVLQKSSAWQLAKQKAQEAEKLLNNVISKLLPTNTDIFGLKISNSLILDVKAEPIDDG
KGLNLSFPVTANVTVAGPIIGQIINLKASLDLLTAVTIETDPQTHQPVAVLGECASDPTS
ISLSLLDKHSQIINKFVNSVINTLKSTVSSLLQKEICPLIRIFIHSLDVNVIQQVVDNPQ
HKTQLQTLI

重要な特徴:

シグナルペプチド:
1-15

膜貫通ドメイン:
なし

N-グリコシル化部位:
124-128, 132-136

N-ミリストイル化部位:
12-18, 16-22, 26-32, 101-107, 122-128, 141-147

ロイシンジッパーパターン:
44-66

【図１７０】

MRIMLLFTAILAFSLAQSFGAVCKEPQEEVVPGGGRSKRDPDLYQLLQRLFKSHSSLEGL
LKALSQASTDPKESTSPEKRDMHDFFVGLMGKRSVQPEGKTGPFLPSVRVPRPLHPNQLG
STGKSSLGTEEQRPL

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-18

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸　　36-45

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸　　33-39, 59-65

アミド化部位:
アミノ酸　　90-94

ロイシンジッパーパターン:
アミノ酸　　43-65

タキキニンファミリーシグネチャー:
アミノ酸　　86-92

【図１７２】

MRGATRVSIMLLLVTVSDCAVITGACERDVQCGAGTCCAISLWLRGLRMCTPLGREGEEC
HPGSHKVPFFRKRKHRTCPCLPNLLCSRFPDGRYRCSMDLKNINF

シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-19

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸　　88-95

N ミリストイル化部位:
アミノ酸　　33-39, 35-41, 46-52

【図１７６】

MAPLALHLLVLVPILLSLVASQDWKAERSQDPPEKCMQDPDYEQLLKVVTWGLNRTLKPQ
RVIVVGAGVAGLVAAKVLSDAGHKVTILEADNRIGGRIFTYRDQNTGWIGELGAMRMPSS
HRILHKLCQGLGLNLTKFTQYDKNTWTEVHEVKLRNYVVEKVPEKLGYALRPQEKGHSPE
DIYQMALNQALKDLKALGCRKAMKKFERHTLLEYLLGEGNLSRPAVQLLGDVMSEDGFFY
LSFAEALRAHSCLSDRLQYSRIVGGWDLLPRALLSSLSGLVLLNAPVVAMTQGPHDVHVQ
IETSPPARNLKVLKADVVLLTASGPAVKRITFSPPLPRHMQEALRRLHYVPATKVFLSFR
RPFWREEHIEGGHSNTDRPSRMIFYPPPREGALLLASYTWSDAAAAPAGLSREEALRLAL
DDVAALHGPVVRQLWDGTGVVKRWAEDQHSQGGFVVQPPALWQTEKDDWTVPYGRIYFAG
EHTAYPHGWVETAVKSALRAAIKINSRKGPASDTASPEGHASDMEGQGHVHGVASSPSHD
LAKEBGSHPPVQGQLSLQNTTHTRTSH

シグナルペプチド:
アミノ酸　　1-21

【図１７８】

MEGAPPGSLALRLLLFVALPASGWLTTGAPEPPPLSGAPQDGIRINVTTLKDDGDISKQQ
VVLNITYESGQVYVNDLPVNSGVTRISCQTLIVKNENLENLERKEYFGIVSVRILVHEWP
MTSGSSLQLIVIQEEVVEIDGKQVQQKDVTEIDILVKNRGVLRHSNYTLPLEESMLYSIS
RDSDILPTLPNLSKKESVSSLQTTSQYLIRNVETTVDEDVLPGKLPETPLRAEPPSSYKV
MCQWMEKFRKDLCRFWSNVFPVFFQFLNIMVVGITGAAVVITILKVFFPVSEYKGILQLD
KVDVIPVTAINLYPDGPEKRAENLEDKTCI

シグナルペプチド:
1-23

膜貫通ドメイン:
266-284

ロイシンジッパーパターン:
155-177

N-グリコシル化部位:
46-50, 64-68, 166-170, 191-195

モチーフ名:N ミリストイル化部位:
3-9, 42-48, 273-279

【図１８２】

MRPGAPGPLWPLPWGALAWAVGPVSSMGSGNPAPGGVCWLQQGQRATCSLVLQTDVTRAE
CCASGNIDTAWSNLTHPGNKINLLGFLGLVHCLPCKDSCDGVECGPGKACRMLGGRPRCE
CAPDCSGLPARLQVCGSDGATYRDECELRAARCRGHPDLSVMYRGRCRKSCEHVVCPRPQ
SCVVDQTGSAHCVVCRAAPCPVPSSPGQELCGNNNVTYISSCHMRQATCFLGRSIGVRHA
GSCAGTPEEPPGGESAEREENFV

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　73-77, 215-219

オステオネクチンドメインタンパク質：
アミノ酸　　97-130, 169-202

【図１８４】

MGALIISGSSAGPVTKQASLPPWGLSHGRCGFLLYMEMTLCSHRTQSFSELSQSLMRPGF
LQMPYISCAKLSKIWFPASKPCLLAFLEVFLLMSRLSLFSKMICFLFLSPLFPPHIYTHAS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-41

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　88-107

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位：
アミノ酸　　47-50

Ｎ-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　24-29

【図１９０】

MAARWRFWCVSVTMVVALLIVCDVPSASAQRKKEMVLSEKVSQLMEWTNKRPVIRMNGDK
FRRLVKAPPRNYSVIVMFTALQLHRQCVVCKQADEEFQILANSWRYSSAFTNRIPFAMVD
FDEGSDVFQMLNMNSAPTFINPPAKGKPKRGDTYELQVRGFSAEQIARWIADRTDVNIRV
IRPPNYAGPLMLGLLLAVIGGLVYLRRSNMEFLFNKTGWAFAALCFVLAMTSGQMWNHIR
GPPYAHKNPHTGHVNYIHGSSQAQFVAETHIVLLFNGGVTLGMVLLCEAATSDMDIGKRK
IMCVAGIGLVVLFFSWMLSIFRSKYHGYPYSPLMS

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-29

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　183-205, 217-237, 217-287, 301-321

【図１９２】

MASLGLQLVGYILGLLGLLGTLVAMLLPSWKTSSYVGASIVTAVGFSKGLWMECATHSTG
ITQCDIYSTLLGLPADIQAAQAMMVTSSAISSLACIISVVGMRCTVFCQESRAKDRVAVA
GGVFFILGGLLGFIPVAWNLHGILRDFYSPLVPDSMKFEIGSALYLGIISSLFSLIAGII
LCFSCSSQRNRSNYYDAYQAQPLATRSSPRPGQPPKVKSEFNSYSLTGYV

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-24

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　82-102, 117-140, 163-182

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　190-193

PMP-22／EMP／MP20ファミリータンパク質：
アミノ酸　　46-59

【図１９４】

MAPRGCIVAVFAIFCISRLLCSHGAPVAPMTPYLMLCQPHKRCGDKFYDPLQHCCYDDAV
VPLARTQTCGNCTFRVCFEQCCPWTFMVKLINQNCDSARTSDDRLCRSVS

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-24

【図１９６】

MMLHSALGLCLLLVTVSSNLAIAIKKEKRPPQTLSRGWGDDITWVQTYEEGLFYAQKSKK
PLMVIHHLEDCQYSQALKKVFAQNEEIQEMAQNKFIMLNLMHETTDKNLSPDGQYVPRIM
FVDPSLTVRADIAGRYSNRLYTYSPRDLPLLIENMKKALRLIQSEL

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-23

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　51-57

【図１９８】

MGVPTALEAGSWRWGSLLFALFLAASLGPVAAPKVATPYSLYVCPEGQNVTLTCRLLGPV
DKGHDVTFYKTWYRSSRGEVQTCSERRPIRNLTFQDLHLHHGGHQAANTSHDLAQRHGLE
SASDHHGNFSITMRNLTLLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVHGAMELQVQTGKDAPSNCVV
YPSSSQDSENITAAALATGACIVGILCLPLILLLVYKQRQAASNRRAQELVRMDSNIQGI
ENPGFEASPPAQGIPEAKVRHPLSYVAQRQPSESGRHLLSEPSTPLSPPGPGDVFFPSLD
PVPDSPNFHVI

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-28

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　190-216

【図２００】

MDSLRKMLISVAMLGAGAGVGYALLVIVTPGERRKQEMLKEMPLQDPRSRSEEAARTQQLL
LATLQEAATTQENVAWRKNWMVGGEGGASGRSP

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-18

【図２０２】

MALMLSLVLSLLKLGSGQWQVFGPDKPVQALVGEDAAFSCFLSPKTNAEAMEVRFFRGQF
SSVVHLYRDGKDQPFMQMPQYQGRTKLVKDSIAEGRISLRLENITVLDAGLYGCRISSQS
YYQKAIWELQVSALGSVPLISITGYVDRDIQLLCQSSGWFPRPTAKWKGPQGQDLSTDSR
TNRDMHGLFDVEISLTVQRNAGSISCSMRHAHLSREVESRVQIGDTFFEPISWHLATKVL
GILCCGLFPGIVGLKIFFSKFQWKIQAELDWRRKHGQAELRDARKHAVSVTLDPETAHPK
LCVSDLKTVTHRKAPQEVPHSEKRFTRKSVVASQSFQAGKHYWEVDGGHNKRWRVGVCRD
DVDRRKEYVTLSPDHGYWVLRLNGEHLYFTLNPRFISVPPRTPPTKIGVFLDYECGTISF
FNINDQSLIYTFTCRFEGLLRPYIEYPSYNEQNGTPIVICPVTQESEKEASWQRASAIPE
TSNSESSSQATTPPLPRGEM

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　239-255

【図２０４】

MGGLLLAAFLALVSVPRAQAVWLGRLDPEQLLGPWYVLAVASREKGFAMEKDMKNVVGVV
VTLTPENNLRTLSSQHGLGGCDQSVMDLIKRNSGWVFENPSIGVLELWVLATNFRDYAII
FTQLEFGDEPFNTVELYSLTETASQEAMGLFTKWSRSLGFLSQ

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

【図２０６】

MKTLFLGVTLGLAAALSFTLEEEDITGTWYVKAMVVDKDFPEDERRPRKVSPVKVTALGGG
KLEATFTFMREDRCIQKKILMRKTEEPGKYSAYGGRKLMYLQELPRRDHYIFYCKDQHHG
GLLHMGKLVGRNSDTNREALEEFKKLVQRKGLSHEDIFTPLQTGSCVPEH

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

【図２０８】

MRILQLILLALATGLVGGETRIIKGFECKPHSQPWQAALFEKTRLLCGATLIAPRWLLTA
AHCLKPRYIVHLGQHNLQKEEGCEQTRTATESFPHPGFNNSLPNKDHRNDIMLVKMASPV
SITWAVRPLTLSSRCVTAGTSCLISGWGSTSSPQLRLPHTLRCANITIIEHQKCENAYPG
NITDTMVCASVQEGGKDSCQGDSGGPLVCNQSLQGIISWGQDPCAITRKPGVYTKVCKYV
DWIQETMKNN

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-18

セリンプロテアーゼ，トリプシンファミリー，ヒスチジン活性部位：
アミノ酸　　58-63

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　99-102, 165-168, 181-184, 210-213

グリコサミノグリカン搭着部位：
アミノ酸　　145-148

キリングルドメインタンパク質：
アミノ酸　　197-209, 47-64

セリンプロテアーゼ，トリプシンファミリー，ヒスチジンタンパク質：
アミノ酸　　199-209, 47-63, 220-243

アップルドメインタンパク質：
アミノ酸　　222-249, 189-222

【図２１４】

MPEMPEDMEQEEVNIPNRRVLVTGATGLLGRAVHKRFQQNNWHAVGCGFRRARPKFEQVN
LLDSNAVHHIIHDFQPHVIVHCAAERRPDVVENQPDAASQLNVDASGNLAKEAAAVGAFL
IYISSDYVFDGTNPPYREEDIPAPLNLYGKTKLDGEKAVLENNLGAAVLRIPILYGEVEK
LEESAVTVMFDKVQFSNKSANMDHWQQRFPTHVKDVATVCRQLAEKRMLDPSIKGTFHWS
GNEQMTKYEMACAIADAFNLPSSHLRPITDSPVLGAQRPRNAQLDCSKLETLGIGQRTPF
RIGIKESLWPFLIDKRWRQTVFH

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-30

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 105-127

N-グリコシル化部位:
アミノ酸 197-201

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 303-309

短鎖デヒドロゲナーゼ／レダクターゼファミリータンパク質:
アミノ酸 18-30

【図２１６】

MGSGRRALSAVPAVLLVLTLPGLPVWAQNDTEPIVLEGKCLVVCDSNPATDSKGSSSSPL
GISVRAANSKVAFSAVRSTNHEPSEMSNKTRIIYFDQILVNVGNFFTLESVFVAPRKGIY
SFSFHVIKVYQSQTIQVNLMLNGKPVISAFAGDKDVTREAATNGVLLYLDKEDKVYLKLE
KGNLVGGWQYSTFSGFLVFPL

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-27

【図２１８】

MFALGLPPLVLLVASVFSHLGVLGPKNVSQKDARFERTYVDEVNSELVNIYTFNHTVTRN
RTEGVRVSVNVLNKQKGAPLLFVVRQKEAVVSFQVPLILRGMFQRKYLYQKVERTLCQPP
TKNESEIQFFYVDVSTLSPVNTTYQLRVSRMDDFVLRTGEQFSFNTTAAQPQYFKYEFPE
GVDSVIVKVTSNKAFPCSVISIQDVLCPVYDLDNNVAFIGMYQTMTKKAAITVQRKDFPS
NSFYVVVVVKTEDQACGGSLPFYPFAEDEPVDQGHRQKTLSVLVSQAVTSEAYVSGMLFC
LGIFLSFYLLTVLLACWENWRQKKKTLLVAIDRACPESGHPRVLADSFPGSSPYEGYNYG
SFENVSGSTDGLVDSAGTGDLSYGYQGRSFEPVGTRPRVDSMSSVEEDDYDTLTDIDSDK
NVIRTKQYLYVADLARKDKRVLRKKYQIYFWNIATIAVFYALPVVQLVITYQTVVNVTGN
QDICYYNFLCAHPLGNLSAFNNILSNLGYILLGLLFLLILQREINHNRALLRNDLCALE
CGIPKHFGLFYAMGTALMMEGLLSACYHVCPNYTNFQFDTSFMYMIAGLCMLKLYQKRHP
DINASAYSAYACLAIVIFFSVLGVVFGKGNTAFWIVFSIIHLIATLLLSTOLYYMGRWKL
DSGIFRRILHVLYTDCIRQCSGPLYVDRMVLLVMGNVINWSLAAYGLIMRPNDFASYLLA
IGICNLLLYFAFYIIMKLRSGERIKLIPLLCIVCTSVVWGFALPFFPQGLSTWQKTPAES
REHNRDCILLDFPDDHDIWHFLSSIAMFGSFLVLLTLDDDLDTVQRDKIYVF

プロテインの重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-18

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 292-317, 451-470, 501-520, 607-627, 751-770

ロイシンジッパーパターン:
アミノ酸 497-518

N グリコシル化部位:
アミノ酸 27-30, 54-57, 60-63, 123-126, 141-144, 165-168, 364-367, 476-479, 496-499, 572-575, 603-606, 699-702

【図２２０】

MRSTILLFCLLGSTRSLPQLKPALGLPPTKLAPDQGTLPNQQQSNQVPPSLSLIPLTQML
TLGPDLHLLNPAAGMTPGTQTHPLTLGGLNVQQQLHPHVLPIFVTQLGAQGTILSSERLP
QIFTSLIIHSLFPGGTLPTSQAGANPDVQDGSLPAGGAGVNPATQGTPAGRLPTPSGTDD
DFAVTTPAGIQRSTHAIEEATTESANGIQ

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-16

【図２２２】

MARMSPVIAACQLVLGLLMTSLTESSIQNSECPQLCVCEIRPWFTPQSTYREATTVDCND
LRLTRIPSNLSSDTQVLLLQSNNIAKTVDELQQLFNLTELDFSQNNFTNIKEVGLANLTQ
LTTLHLEENQITEMTDYCLQDLSNLQELYINHNQISTISAHAFAGLKNLLRLHLNSNKLK
VIDSRWFDSTPNLEILMIGENPVIGILDMNFKPLANLRSLVLAGMVLTDIPGNALVGLDS
LESLSFYDNKLVKVPQLALQKVPNLKFLDLNKNPIHKIQEGDFKNMLRLKELGINNMGEL
VSVDRYALDNLPELTKLEATNNPKLSYIHRLAFRSVPALESLMLNNNALNAIYQKTVESL
PNLREISIHSNPLRCDCVIHWINSNKTNIRFMEPLSMFCAMPPEYKGHQVKEVLIQDSSE
QCLPMISHDSFPNRLNVDIGTTVFLDCRAMAEPEPEIYWVTPIGNKITVETLSDKYKLSS
EGTLEISNIQIEDSGRYTCVAQNVQGADTRVATIKVNGTLLDGTQVLKIYVKQTESHSIL
VSWKVNSNVMTSNLKWSSATMKIDNPHITYTARVPVDVHEYNLTHLQPSTDYEVCLTVSN
IHQQTQKSCVNVTTKNAAFAVDISDQETSTALAAVMGSMFAVISLASIAVYFAKRFKRKN
YHHSLKKYMQKTSSIPLNELYPPLINLWEGDSEKDKDGSADTKPTQVDTSRSYYMW

重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-25

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 508-530

N-グリコシル化部位:
アミノ酸 69-73;96-100;106-110;117-121;385-389;517-521;582-586;611-615

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 573-582

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 16-22;224-230;464-470;637-643;698-704

【図２２４】

MASYLYGVLFAVGLCAPIYCVSPANAPSAYPRPSSTKSTPASQVYSLNTDPAFRLYRRLV
LETPSQNIPFSPVSVSTSLAMLSLGAHSVTKTQILQGLGFNLTHTPESAIHQGFQHLVHS
LTVPSKDLTLKMGSALFVKKELQLQANFLGNVKRLYEAEVFSTDFSNPSIAQARINSHVK
KKTQGKVVDIIQGLDLLTAMVLVNHIFFKAKWEKPFHLEYTRKNFPFLVGEQVTVQVPMM
RQKEQFAFGVDTELNCFVLQMDYKGDAVAFFVLPSKGKMRQLEQALSARTLIKWSHSLQK
RWIEVFIPRFSISASYNLETILPKMGIQNAFDKNADFSGIAKRDSGLQVSKATHKAVLDVS
EEGTEATAATTTKPIVRSKDGPSYFTVSFNRTFLMMITNKATDGILFLGKVENPTKS

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-20

【図２２６】

MHLARLVGSCSLLLLLGALSGWAASDDPIRKVIEGINRGLSNAEREVGKALDGINSGITH
AGREVEKVFNGLSNMGSHTGKELDKGVQGLNHGMDKVAHEINHGIGQAGKEAEKLGHGVN
NAAGQAGKEADKAVQGPHTGVHQAGKEAEKLGQGVNHAADQAGKEVEKLGQGAHHAAGQA
GKELQNAHNGVNQASKEANQLLNGNHQSGSSSHQGGATTPLASGASVNTPFINLPALWR
SVANIMP

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-25

周囲スポロゾイト(CS)反復との相同領域:
アミノ酸 35-225

【図２２８】

METRPRLGATCLLGFSFLLLVISSDGHNGLGKGFGDHIHWRTLEDGKKEAAASGLPLMVI
IHKSWCGACKALKPKFAESTEISELSHNFVMVNLEDEEEPKDEDFSPDGGYIPRILFLDP
SGKVHPEIINENGNPSYKYFYVSAEQVVQGMKEAQERLTGDAFRKKHLEDEL

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-23

チオレドキシンファミリータンパク質相同性ブロック:
アミノ酸 58-75

【図２３０】

MPSSTAMAVGALSSSLLVTCCLMVALCSPSIPLEKLAQAPEQPGQEKREHATRDGPGRVN
ELGRPARDEGGSGRDWKSKSGRGLAGREPWSKLKQAWVSQGGGAKAGDLQVRPRGDTPQA
EALAAAAQDAIGPELAPTPEPPEEYVYPDYRGKGCVDESGFVYAIGEKFAPGPSACPCLC
TEEGPLCAQPECPRLHPRCIHVDTSQCCPQCKERKNYCEFRGKTYQTLEEFVVSPCERCR
CEANGEVLCTVSACPQTECVDPVYEPDQCCPICKNGPNCPAETAVIPAGREVKTDECTIC
HCTYEEGTWRIERQAMCTRHECRQM

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-27

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 11-30

グリコサミノグリカン接着部位:
アミノ酸 80-83

N ミリストイル化部位:
アミノ酸 10-15, 102-107, 103-108

細胞接着配列:
アミノ酸 114-117

EGF様ドメインシステインパターンシグネチャー:
アミノ酸 176-187

【図２３２】

MHSRGREIVVLLNPWSINEAVSSYCTYPIKQDSKSPGIMVSWKGIYFILTLPWGSFFGSI
FMLSPFLPLMFVNPSWYRWINNRLVATWLTLPVALLETMFGVKVIITGDAFVPGERSVII
MNHRTRMDWMFLWNCLMRYSYLRLEKICLKASLKGVPGFGWAMQAAAYIFIHRKWKDDKS
HFEDMIDYFCDIHEPLQLLIFPEGTDLTENSKSRSNAFAEKNGLQKYEYVLHPRTTGFTF
VVDRLREGKNLDAVHDITVAYPHNIPQSEKHLLQGDFPREIHFHVERYPIDTLPTSKEDL
QLWCHKRWEEKEERLRSFYQGEKNFYFTGQSVIPPCKSELRVLVVKLLSILYWTLFSPAM
CLLIYLYSLVKWYPIITIVIFVLQERIPGGLEIISLACYRLLHKQPHLNSKKNE

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　44-63, 90-108, 354-377

【図２３６】

MKKVLLLITAILAVAVGFPVSQDQEREKRSISDSDELASGPFVFPYPYPFRPLPPIPFFR
FPWFRRNFPIPIPESAPTTPLPSEK

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

B3 ホルデインとの相同領域：
アミノ酸　　47-85

【図２３８】

MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTG
QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLT
SGLVFVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGL
LCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　8-30 (II型) , 82-102, 121-140, 166-186

【図２４０】

MKITGGLLLLCTVVYFCSSSKAASLSPKKVDCSIYKKYPVVAIPCPITYLPVCGSDYITY
GNECHLCTESLKSNGRVQFLHDGSC

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-19

【図２５０】

MLRAPGCLLRTSVAPAAALAAALLSSLARCSLLEPRDPVASSLSPYFGTKTRYEDVNPVL
LSGPEAPWRDPELLRGTCTPVQLVALIRHGTRYPTVKQTRKLRQLHGLLQARGSRDGGAS
STGSSRDLGAALADWPLWYADWMDGQLVEKGRQDMRQLALRLASLFPALFSRENYGRLRLI
TSSKHRCMDSSAAFLQGLWQHYHPGLPPPDVADMSEFGPPTVNDKLMRFFDHCEKFLTEVE
KNATALYHVEAPKTGPEMQNILKKVAATLQVFVNDLNADLIQVAFFTCSFDLAIKGVKSP
WCDVFDIDDAKVLEYLNDLKQYWKRGYGYTINSRSSCTLFQDIFQHLDKAVEQKQRSQPI
SSPVILQFGHAETLLPLLSLMGYFKDKEPLTAYNYKKQMHRKFRSGLIVPYASNLIPVLY
HCENAKTPKEQFRVQMLLNEKVLPLAYSQETVSFYEDLKNHYKDILQSCQTSEECELARA
NSTSDEL

重要な特徴：
シグナル配列：
アミノ酸　　1-30

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　242-246, 481-485

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　107-113, 113-119, 117-123, 118-124, 128-134

小胞体標的配列：
アミノ酸　　484-489

【図２５２】

MAASAGAGAVIAAPDSRRWLWSVLAAALGLLTAGVSALEVYTPKEIFVANGIQGKLTCKF
KSTSTTGGLTSVSWSFQPEGADTTVSFFHYSQGQVYLGNYPPFKDRISWAGDLDKKDASI
NIENMQFIHNGTYICDVKNPPDIVVQPGHIRLYVVEKENLPVFPVWVVVGIVTAVVLGLT
LLISMILAVLYRRKNSKRDYTGCSTSESLSPVKQAPRKSPSDTEGLVKSLPSGSHQGPVI
YAQLDHSGGHHSDKINKSESVVYADIRKN

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-37

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　161-183

【図２５４】

MAAASAGATRLLLLLLMAVAAPSRARGSGCRAGTGARGAGAEGREGEACGTVGLLLEHSF
EIDDSANFRKRGSLLWNQQDGTLSLSQRQLSEEERGRLRDVAALNGLYRVRIPRRPGALD
GLEAGGYVSSFVPACSLVESHLSDQLTLHVDVAGNVVGVSVVTHPGGCRGHEVEDVDLEL
FNTSVQLQPPTTAPGPETAAFIERLEMEQAQKAKNPQEQKSFFAKYWMYIIPVVLFLMMS
GAPDTGGQGGGGGGGGGGSGLCCVPPSL

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-24

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　226-243

【図２４２】

MAASPARPAVLALTGLALLLLLCWGPGGISGNKLKLMLQKREAPVPTKTKVAVDENKAKE
FLGSLKRQKRQLWDRTRPEVQQWYQQPLYMGFDEAKFEDDITYWLNRDRNGHSEYYGDYYQ
RHYDEDSAIGPRSPYGFRHGASVNYDDY

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-30

【図２４４】

MKPLLLVLAALGFLTQVIPASAGGSKCVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCCISYS
FLPKPDLPQLIGNHWQSRRRNTQRKDKKQQTTVTS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-16

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　1-22

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　50-53

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　79-82

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　23-28

【図２４６】

MRPQGPAASPQRLRGLLLLLLLQLPAPSSASEIPKGKQKAQLRQREVVDLYNGMCLQGPA
GVPGRDGSPGANVIPGTPGIPGRDGFKGEKGECLRESFEESWTPNYKQCSWSSLNYGIDL
GKIAECTFTKMRSNSALRVLFSGSLRLKCRNACCQRWYFTFNGAECSGPLPIEAIIYLDQ
GSPEMNSTINIHRTSSVEGLCEGIGAGLVDVAIWVGTCSDYPKGDASTGWNSVSRIIIEE
LPK

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-30

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　195-217

【図２４８】

MALLLCLVCLTAALAHGCLHCHSNFSKKFSFYRHHVNFKSWWVGDIPVSGALLTDWSDDT
MKELHLAIPAKTTREKLDQVATAVYQMMDQLYQGKMYFPGYFPNELRNIFREQVHLIQNA
IIERHLAPGSWGGGQLSREGPSLAPEGSMPSPRGDLP

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-15

【図２５６】

MVPGAAGWCCLVLWLPACVAAHGFRIHDYLYFQVLSPGDIRYIFTATPAKDFGGIFHTRY
EQIHLVPAEPPRACGELSNGPFIQDQIALVERGGCSFLSKTRVVQEHGGRAVIISDNAVD
NDSFYVEMIQDSTQRTADIPALFLLGRDGYMIRRSLEQHGLPWAIISIPVNVTSIPTFEL
LQPPWTFW

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

【図２５８】

MHRPEAMLLLLTLALLGGPTWAGKMYGPGGGKYFSTTEDYDHEITGLRVSVGLLLVKSVQ
VKLGDSWDVKLGALGGNTQEVTLQPGEYITKVFVAFQAFLRGMVMYTSKDRYFYPGKLDG
QISSAYPSQEGQVLVGIYGQYQLLGIKSIGFEWNYPLEEPTTEPPVNLTYSANSPVGR

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

【図２６０】

MAQSLALSLLILVLAFGIPRTQGSDGQAQDCCLKYSQRKIPAKVVRSYRKQEPSLGCSIP
AILFLPRKRSQAELCADPKELWVQQLMQHLDKTPSPQKPAQGCRKDRGASKTGKKGKGSK
GCKRTERSQTPKGP

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-17

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　67-71

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　17-23, 23-29, 27-33, 108-114, 118-124, 121-127

アミド化部位：
アミノ酸　　112-116

小サイトカイン：
アミノ酸　　51-91

【図２６２】

MALRRPPRLRLCARLPDFFLLLLFRGCLIGAVNLKSSNRTPVVQEFESVELSCIITDSQT
SDPRIEWKKIQDEQTTYVFFDNKIQGDLAGRAEILGKTSLKIWNVTRRDSALYRCEVVAR
NDRKEIDEIVIELTVQVKPVTPVCRVPKAVPVGKMATLHCQESEGHPRPHYSWYRNDVPL
PTDSRANPRFRNSSFHLNSETGTLVFTAVHKDDSGQYYCIASNDAGSARCEEQEMEVYDL
NIGGIIGGVLVVLAVLALITLGICCAYRRGYFINNKQDGESYKNPGKPDGVNYIRTDEEG
DFRHKSSFVI

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-30

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　243-263

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　104-107, 192-195

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　107-110

カゼインキナーゼ II リン酸化部位：
アミノ酸　　106-109, 296-299

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　69-77

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　26-31, 215-220, 226-231, 243-248, 244-249, 262-267

【図２６４】

MSRVVSLLLGAALLCGHGAFCRRVVSGQKVCFADFKHPCYKMAYFHELSSRVSFQEARLA
CESEGGVLLSLENEAEQKLIESMLQNLTKPGTGISDGDFWIGLWRNGDGQTSGACPDLYQ
WSDGSNSQYRNWYTDEPSCGSEKCVVMYHQPTANPGLGGPYLYQWNDDRCNMKHNYICKY
EPEINPTAPVEKPYLTNQPGDTHQNVVVTEAGIIPNLIYVVIPTIPLLLLILVAFGTCCF
QMLHKSKGRTKTSPNQSTLWISKSTRKESGMEV

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-21

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　214-235

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　86-89 及び 255-258

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　266-269

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　27-32, 66-71, 91-96, 93-98, 102-107, 109-114, 140-145 及び 212-217

【図２６６】

MERAVRVESGVLVGVVCLLLACPATATGPEVAQPEVDTTLGRVRGRQVGVKGTDRLVNVF
LGIPFAQPPLGPDRFSAPHPAQPWEGVRDASTAPPMCLQDVESMNSSRFVLNGKQQIFSV
SEDCLVLNVYSPAEVPAGSGRPVMVWVHGGALITGAATSYDGSALAAYGDVVVVTVQYRL
GVLGFFSTGDEHAPGNQGFLDVVAALRWVQENIAPFGGDLNCVTVFGGSAGGSIISGLVL
SPVAAGLFHRAITQSGVITTPGIIDSHPWPLAQKIANTLACSSSPAEMVQCLQQKEGEE
LVLSKKLKNTIYPLTVDGTVFPKSPKELLKEKPFHSVPFLMGVNNHEFSWLIPRGWGLLD
TMEQMSREDMLAISTPVLTSLDVPPEMMPTVIDEYLGGSNSDAQAKCQAFQEFMGDVFINV
PTVSFSRYLRDSGSPVFFYEFQHRPSSFAKIKPAWVKADHGAEGAFVFGGPFLMDESSRL
AFPEATEEEKQLSLTMMAQWTHFARTGDPNSKALPFWPQFNQAEQYLEINPVPRAGQKFR
EAWMQFWSETLPSKIQQWHQKQKNRKAQEDL

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-27

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　226-245

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　105-109

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　10-16, 49-55, 62-68, 86-92, 150-156, 155-161, 162-168, 217-223, 227-233, 228-234, 232-238, 262-268, 357-363, 461-467

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　12-23

カルボキシルエステラーゼB型セリン活性部位：
アミノ酸　　216-232

【図２６８】

MQTPRASPPRPALLLLLLLLGGAHGLFPEEPPPLSVAPRDYLNHYPVFVGSGPGRLTPAE
GADDLNIQRVLRVNRTLFIGDRDNLYRVELEPPTSTELRYQRKLTWRSNPSDINVCRMKG
KQEGECRNFVKVLLLRDESTLFVCGSNAFNPVCANYSIDTLQPVGDNISGMARCPYDPKH
ANVALFSDGMLFTATVTDFLAIDAVIYRSLGDRPTLRTVKHDSKWFKEPYFVHAVEWGSH
VYFFFRETAMEFNYLEKVVVSRVARVCKNDVGGSPRVLEKQWTSFLKARLNCSVPGDSHF
YFNVLQAVTGVVSLGGRPVVLAVFSTPSNSIPGSAVCAFDLTQVAAVFEGRPREQKSPES
IWTPVPEDQVPRPRPGCCAAPGMQYNASSALPDDILNFVKTHPLMDEAVPSLGKAPWILR
TLMRHQLTRVAVDVGAGPWGNQTVVFLGSEAGTVLKFLVRPNASTSGTSGLSVFLEEFET
YRPDRCGRPGGGETGQRLLSLSLDAAAGGLLAAFPRCVVRVFVARCQQYSGCMKNCIGSQ
DFYCGWAPDGSCIFLSPGTRAAFEQDVSGASTSGLGDCTGLLRASLSEDRAGLVSVNLLV
TSSVAAFVVGAVVSGFSVGWFVGLRERRELARRKDKEAILAHGAGEAVLSVSRLGERRAQ
GPGGRGGGGGGGAGVPPEALLAPLMQNGWAKATLLQGGPHDLDSGLLPTPEQTPLPQKRL
PTPHPHPHALGPRAWDHGHPLLPASASSSLLLLAPARAPEQPPAPGEPTPDGRLYAARPG
RASHGDFPLTPHASPDRRRVVSAPTGPLDPASAADGLPRPWSPPPTGSLRRPLGPHAPPA
ATLRRTHTFNSGEARPGDRHRGCHARPGTDLARLLPYGGADRTAPPVP

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-25

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　318-339, 598-617

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　74-78, 155-159, 167-171, 291-295, 386-390, 441-445, 462-466

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　51-55, 573-577

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　102-106

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　21-27, 50-56, 189-195, 333-339, 382-388, 448-454, 490-496, 491-497, 508-514, 509-515, 531-537, 558-564, 569-575, 574-580, 580-586, 610-616, 643-649, 663-669, 666-672, 667-673, 668-674, 669-675, 670-676, 868-874, 879-885

【図２７０】

MKLSGMPLLLSLALFCFLTGVFSQGGQVDCGEPQDPKVYCTRESNPHCGSDGQTYGNKCA
FCKAIVKSGGKISLKHPGKC

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-23

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　26-32, 52-58, 56-62, 69-75

カザルセリンプロテアーゼ阻害剤ファミリーシグネチャー：
アミノ酸　　40-63

【図２７２】

MGLLLLVLFLSLLPVAYTIMSLPPSFDCGPFRCRVSVARERHLPSRGSLLRGPRPRIPVLV
SCQPVKGHGTLGESPMPFKRVPCQDGNVRSFCVCAVHFSSHQPPVAVECLK

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-18

N ミリストイル化部位：
アミノ酸　　86-92

亜鉛カルボキシペプチダーゼ、亜鉛一結合領域2シグネチャー：
アミノ酸　　68-79

【図２７４】

MISAAWSIFLIGTKIGLPLQVAPLSVMAKSCPSVCRCDAGFIYCNDRFLTSIPTGIPEDA
TTLYLQNNQINNAGIPSDLKNLLKVERIYLYHNSLDEFPTNLPKYVKELHLQENNIRTIT
YDSLSKIPYLEELHLDDNSVSAVSIEEGAFRDSNYLRLLFLSRNHLSTIPWGLPRTIEEL
RLDDNRISTISSPSLQGLTSLKRLVLDGNLLNNHGLGDKVFFNLVNLTELSLVRNSLTAA
PVNLPGTNLRKLYLQDNHINRVPPNAFSYLRQLYRLDMSNNNLSNLPQGIFDDLDNITQL
ILRNNPWYCGCKMKWVRDWLQSLPVKVNVRGLMCQAPEKVRGMAIKDLNAELFDCKDSGI
VSTIQITTAIPNTVYPAQGQWPAPVTKQPDIKNPKLTKDQQTTGSPSRKTITITVKSVTS
DTIHISWKLALPMTALRLSWLKLGHSPAFGSITSTIVTGERSEYLVTALEPDSPYKVCMV
PMETSNLYLFDETPVCIETETAPLRMYNPTTTLNREQEKEPYKNPNLPLAAIIGGAVALV
TIALLALVCWYVHRNGSLFSRNCAYSKGRRRKDDYARAGTKKDNSILEIRETSFQMLPIS
NEPISKEEPVIHTIPPPNGMNLYKNNHSESSSNRSYRDSGIPDSDHSHS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-28

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　531-552

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　226-229, 282-285, 296-299, 555-558, 626-629, 633-636

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　515-522

N ミリストイル化部位：
アミノ酸　　12-17, 172-177, 208-213, 359-364, 534-539, 556-561, 640-645

アミド化部位：
アミノ酸　　567-570

ロイシンジッパーパターン：
アミノ酸　　159-180

ホスホリパーゼ A2 アスパラギン酸活性化部位：
アミノ酸　　34-44

【図２７６】

MAARSRSASGWALLLLVALWQQRAAGSGVFQLQLQEFINERGVLASGRPCEPGCRTFFRV
CLKHFQAVVSPGPCTFGTVSTPVLGTNSFAVRDDSSGGGRNPLQLPFNFTWPGTFSLIIE
AWHAPGDDLRPEALPPDALISKIAIQGSLAVGQNWLLDEQTSTLTRLRYSYRVICSDNYY
GDNCSRLCKKRNDHFGHYVCQPDGNLSCLPGWTGEYCQQPICLSGCHEQNGYCSKPAECL
CRPGWQGRLCNECIPHNGCRHGTCSTPWQCTCDEGWGGLFCDQDLNYCTHHSPCKNGATC
SNSGQRSYTCTCRPGYTGVDCELELSECDSNPCRNGGSCKDQEDGYHCLCPPGYYGLHCE
HSTLSCADSPCFNGGSCRERNQGANYACECPPNFTGSNCEKKVDRCTSNPCANGGQCLNR
GPSRMCRCRPGFTGTYCELHVSDCARNPCAHGGTCHDLENGLMCTCPAGFSGRRCEVRTS
IDACASSPCFNRATCYTDLSTDTFVCNCPYGFVGSRCEFPVGLPPSFPWVAVSLGVGLAV
LLVLLGMVAVAVRQLRLRRPDDGSREAMNNLSDFQKDNLIPAAQLKNTNQKKELEVDCGL
DKSNCGKQQNHTLDYNLAPGPLGRGTMPGKFPHSDKSLGEKAPLRLHSEKPECRISAICS
PRDSMYQSVCLISEERNECVIATEV

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-26

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　530-552

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　108-112, 183-187, 205-209, 393-397, 570-574, 610-614

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　96-100

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　340-347

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　42-48, 204-210, 258-264, 277-283, 297-303, 383-389, 415-421, 461-467, 522-528, 535-541, 563-569, 599-605, 625-631

アミド化部位：
アミノ酸　　471-475

アスパラギン酸及びアスパラギン水酸化部位：
アミノ酸　　339-351

EGF 様ドメインシステインパターンシグネチャー：
アミノ酸　　173-185, 206-218, 239-251, 270-282, 310-322, 348-360, 388-400, 426-438, 464-476, 506-518

カルシウム結合EGF 様：
アミノ酸　　224-245, 255-276, 295-316, 333-354, 373-394,

【図２７８】

MGRDLRPGSRVLLLLLLLLLVYLTQPGNGNEGSVTGSCYCGKRISSDSPPSVQFMNRLRK
HLRAYHRCLYYTRPQLLSWSVCGGNKDPWVQELMSCLDLKECGHAYSGIVAHQKHLLPTS
PPISQASEGASSDIHTPAQMLLSTLQSTQRPTLPVGSLSSDKELTRPNETTIHTAGHSLA
AGPSAGENQKQPEKNAGPTARTSATVPVLCLLAIIFILTAALSYVLCKRRRGQSPQSSPD
LPVHYIPVAPDSNT

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-26

膜貫通ドメイン：
204-223

N-グリコシル化部位：
168-172

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
42-46

N ミリストイル化部位：
29-35, 32-38, 36-42, 156-162

アミド化部位：
40-44

【図２８０】

MALLLCFVLLCGVVDFARSLSITTPEEMIEKAKGETAYLPCKFTLSPEDQGPLDIEWLIS
PADNQKVDQVIILYSGDKIYDDYYPDLKGRVHFTSNDLKSGDASINVTNLQLSDIGTYQC
KVKKAPGVANKKIHLVVLVKPSGARCYVDGSEEIGSDFKIKCEPKEGSLPLQYEWQKLSD
SQKMPTSWLAEMTSSVISVKNASSEYSGTYSCTVRNRVGSDQCLLRLNVVPPSNKAGLIA
GAIIGTLLALALIGLIIFCCRKKRREEKYKKEVHHDIREDVPPPKSRTSTARSYIGSNHS
SLGSMSPSNMEGYSKTQYNQVPSEDFERTPQSPTLPPAKFKYPYKTDGITVV

シグナル配列：
アミノ酸　　1-19

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　236-257

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　106-110, 201-205, 298-302

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　31-39, 78-85, 262-270

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　116-122, 208-214, 219-225, 237-243, 241-247, 245-251, 296-302

ミエリンPOタンパク質：
アミノ酸　　96-125

【図２８２】

MGLTLLLLLLLGLEGQGIVGSLPEVLQAPVGSSILVQCHYRLQDVKAQKVWCRFLPEGCQ
PLVSSAVDRRAPAGRRTFLTDLGGGLLQVEMVTLQEEDAGEYGCMVDGARGPQILHRVSL
NILPPEEEEETHKIGSLAENAFSDPAGSANPLEPSQDEKSIPLIWGAVLLVGLLVAAVVL
FAVMAKRKQESLLSGPPRQ

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-15

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　161-181

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　17-23, 172-178

アミド化部位：
アミノ酸　　73-79

【図２８４】

MGLPMIIAILLFQKPTVTEQLKKCWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCCLNIKEL
EACKKITKPPRPKPATLALTLQDYVTIIENFPSLKTQST

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
なし

膜貫通ドメイン：
なし

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
64-68

【図２８８】

MRTPQLALLQVFFLVFPDGVRPQPSSSPSGAVPTSLELQRGTDGGTLQSPSEATATRPAV
PGLPTVVPTLVTPSAPGNRTVDLFPVLPICVCDLTPGACDINCCCDRDCYLLHPRTVFSP
CLPGSVRSSSWVCVDNSVIFRSNSPFPSRVFMDSNGIRQFCVHVNNSNLNYFQKLQKVNA
TNFQALAAEFGGRSPTSTFQTQSPPSFYRAGDPILTYFPKWSVISLLRQPAGVGAGGLCA
ESNPAGFLESKSTTCTRFFKNLASSCTLDSALNAASYYNFTVLKVPRSMTDPQNMEFQVP
VILTSQANAPLLAGNTCQNVVSQVTYEIETNGTFGIQKVSVSLGQTNLTVEPGASLQQHF
ILRFRAPQQSTAASLTSPRSGNPGYIVGKPLLALTDDISYSMTLLQSQGNGSCSVKRHEV
QFGVNAISGCKLRLKKADCSHLQQEIYQTLHGRPRPEYVAIFGNADPAQKGGWTRILNRH
CSISAINCTSCCLIPVSLEIQVLWAYVGLLSNPQAHVSGVRFLYQCQSIQDSQQVTEVSL
TTLVNFVDITQKPQPPRGQPKMDWKWPFDFFPFKVAFSRGVFSQKCSVSPILILCLLLG
VLNLETM

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　484-505, 581-600

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　78-82, 165-169, 179-185, 279-285, 331-337, 347-351, 410-414, 487-491

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　30-36, 41-47, 124-130, 232-238, 236-242, 409-415

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　420-431

【図２９０】

MALKVLLEQEKTPFTLLVLLGYLSCKVTCESGDCRQQEFRDRSGNCVPCNQCGPGMELSK
ECGFGYGEDAQCVTCRLHRFKEDWGFQKCKPCLDCAVVNRFQKANCSATSDAICGDCLPG
FYRKTKLVGFQDMECVPCGDPPPPYEPHCASKVNLVKIASTASSPRDTALAAVICSALAT
VLLALLILCVIYCKRQFMEKKPSWSLRSQDIQYNGSELSCFDRPQLHEYAHRACCQCRRD
SVQTCGPVRLLPSMCCEEACSPNPATLGCGVHSAASLQARNAGPAGEMVPTFFGSLTQSI
CGEFSDAWPLMQNPMGGDNISFCDSYPELTGEDIHSLNPELESSTSLDSNSSQDLVGGAV
PVQSHSENFTAATDLSRYNNTLVESASTQDALTMRSQLDQESGAVIHPATQTSLQEA

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-25

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　169-192

N グリコシル化部位：
アミノ酸　　105-109;214-218;319-323;350-354;368-372;379-383

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　　200-204;238-242

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　207-214

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　55-61;215-221;270-276

原核細胞の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　259-270

TNFR／NGFRファミリーシステイン-リッチ領域タンパク質：
アミノ酸　　89-96

【図２９２】

MRLGSGTPATCCVAIEVLGIAVFLRGFFPAPVRSSARAEHGAEPPAPEPSAGASSNWTTL
PPPLFSKVVIVLIDALRDDFVFGSKGVKFMPYTTVLVEKGASHSFVAEAKPPTVTMPRIK
ALMTGSLPGFVDVIRNLNSPALLEDSVIRQAKAAGKRIVFYGDETWVKLFPKHFVEYDGT
TSFFVSDYTEVDNNVTRHLDKVLKRGDWDILILHYLGLDHIGHISGPNSPLIGQKLSEMD
SVLMKIHTSLQSKERETPLPNLLVLCGDHGMSETGSHGASSTEEVNTPLILISSAFERKP
GDIRHPKHVQ

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-34

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　58-76

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　56-60, 194-198

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　6-12, 52-58, 100-106, 125-131, 233-239, 270-276, 275-281, 278-284

アミド化部位：
アミノ酸　　154-158

細胞接着配列：
アミノ酸　　205-208

【図２９４】

MAMGVPRVILLCLFGAALCLTGSQALQCYSFEHTYFGPFDLRAMKLPSISCPHECFEAIL
SLDTGYRAPVTLVRKGCWTGPPAGQTQSNPDALPPDYSVVRGCTTDKCNAHLMTHDALPN
LSQAPDPPTLSGAECYACIGVHQDDCAIGRSRRVQCHQDQTACFQGSGRMTVGNFSVPVY
IRTCHRPSCTTEGTTSPWTAIDLQGSCCEGYLCNRKSMTQPFTSASATTPPRALQVLALL
LPVLLLVGLSA

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-19

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　233-251

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　120-124, 174-178

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　15-21, 84-90

【図２９６】

MVMLLLLLSALAGLFGAAEGQAFHLGKCPNPPVQENFDVNKYLGRWYEIEKIPTTFENG
RCIQANYSLMENGKIKVLNQELRADGTVNQIEGEATPVNLTEPAKLEVKFSWFMPSAPY
WILATDYENYALVYSCTCIIQLFHVDFAWILARNPNLPPETVDSLKNILTSNNIDVKKM
TVTDQVNCPKLS

シグナル配列：
1-16

N-グリコシル化部位：
65-68
98-101

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
175-178

N-ミリストイル化部位：
13-18
16-21

リポカリンタンパク質：
36-47
120-130

リポカリン／サイトゾルの脂肪酸結合タンパク質：
41-185

【図２９８】

MFKVIQRSVGPASLSLLTFKVYAAPKKDSPPKNSVKVDELSLYSVPEGQSKYVEEARSQL
EESISQLRHYCEPYTTWCQETYSQTKPKMQSLVQWGLDSYDYLQNAPPGFFPRLGVIGFA
GLIGLLLARGSKIKKLVYPPGFMGLAASLYYPQQAIVFAQVSGERLYDWGLRGYIVIEDL
WKENFQKPGNVKNSPGTK

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-23

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　111-130

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　26-30

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　36-44

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　124-130;144-150;189-195

【図３００】

MKASQCCCCLSHLLASVLLLLLLPELSGPLAVLLQAAEAAPGLGPPDPRPRTLPPLPPGP
TPAQQPGRGLAEAAGPRGSEGGNGSNPVAGLETDDHGGKAGEGSVGGGLAVSPNPGDKPM
TQRALTVLMVVSGAVLVYFVVRTVRMRRRNRKTRRYGVLDTNIENMELTPLEQDDEDDDN
TLFDANHPRR

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-28

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　124-140

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　83-87

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　69-75, 78-84, 81-87, 97-103, 103-109, 106-112, 157-160

【図３０２】

MGPVRLGILLFLFLAVHEAWAGMLKEEDDDTERLPSKCEVCKLLSTELQAELSRTGRSRE
VLELGQVLDTGKRKRHVPYSVSETRLEEALENLCERILDYSVHAERKGSLRYAKGQSQTM
ATLKGLVQKGVKVDLGIPLELWDEPSVEVTYLKKQCETMLEEFSDIVGDWYFHHQEQPLQ
NFLCEGHVLPAAETACLQETWTGKEITDGEEKTEGEEEQEEEEEEEEEGGDKMTKTGSH
PKLDREDL

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-21

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　106-110

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　115-121

アミド化部位：
アミノ酸　　70-74

【図３０４】

MMRCCRRRCCCRQPPHALRPLLLLPLVLLPPLAAAAAGPNRCDTIYQGFAECLIRLGDSM
GRGGELETICRSWNDFHACASQVLSGCPEEAAAVWESLQQEARQAPRPNNLHTLCGAPVH
VRERGTGSETNQETLRATAPALPMAPAPPLLAAALALAYLLRPLA

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-35

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 141-157

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 127-133

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位:
アミノ酸 77-88

【図３０６】

MGWTMRLVTAALLLGLMMVVTGDEDENSPCAHEALLDEDTLFCQGLEVFYPELGNIGCKV
VPDCNNYRQKITSWMEPIVKPFGAVDGAIYILVMVDPDAPSRAEPRQRFWRHWLVIDIKG
ADLKKGKIQGQELSAYQAPSPPAHSGFHRYQFPVYLQEGKVISLLPKENKTRGSWKMDRF
LNRFHLGEPEASTQFMTQNYQDSPTLQAPRGRASEPKHKTRQR

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-22

N-グリコシル化部位:
アミノ酸 169-173

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 59-68

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 54-60, 83-89, 130-136

ホスファチジルエタノールアミンシグネチャー:
アミノ酸 113-157

【図３０８】

MKLQCVSLWLLGTILILCSVDNHGLRRCLISTDMHHIEESFQEIKRAIQAKDTFFNVTIL
STLETLQIIKPLDVCCVTKNLLAFYVDRVFKDHQEPNPKILRKISSIANSFLYMQKTLRQ
CQEQRQCHCRQEATNATRVIHDNYDQLEVHAAAIKSLGELDVFLAWINKNHEVMFSA

シグナル配列:
アミノ酸 1-18

N-グリコシル化部位:
アミノ酸 56-60, 135-139

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 102-106

N ミリストイル化部位:
アミノ酸 24-30

アクチニン型アクチン結合ドメインシグネチャー1:
アミノ酸 159-169

【図３１０】

MRGTPGDADQGGRAVVQSITVAVITCKYPEALEQGRGDPIYLGIQNPEMCLYCEKVGEQP
TLQLKEQKIMDLYGQPEPVKPFLFYRAKTGRTSTLESVAFPDWFIASSKRDQPIILTSEL
GKSYNTAFELNIND

シグナル配列:
アミノ酸 1-17

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 10-16

細胞接着配列:
アミノ酸 36-39

【図３１２】

MRTPGPLPVLLLLLAGAPAARPTPPTCYSRMRALSQEITRDFNLLQVSEPSEPCVRYLPR
LYLDIHNYCVLDKLRDFVASPPCWKVAQVDSLKDKARKLYTIMNSPCRRDLVFLLDDCNA
LEYPIPVTTVLPDRQR

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-19

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 60-69

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 16-22

【図３１４】

MHRLIFVYTLICANFCSCRDTSATPQSASIKALRNANLRRDDLYRRDETIQVKGNGYVQS
PRFPNSYPRNLLLTWRLHSQENTRIQLVFDNQFGLEHAENDICRYDFVEVEDISETSTII
RGRWCGHKEVPPRIKSRTNQIKITFKSDDYFVAKPGFKIYYSLLEDFQPAAASETNWESV
TSSISGVSYNSPSVTDPTLIADALDKKIAEFDTVEDLLKYFNPESWQEDLENMYLDTPRY
RGRSYHDRKSKVDLDRLNDDAKRYSCTPRNYSVNIREELKLANVVFPPRCLLVQRCGGNC
GCGTVNWRSCTCNSGKTVKKYHEVLQFEPGHIKRRGRAKTMALVDIQLDHHERCDCICSS
RPPR

シグナルペプチド:
アミノ酸 1-18

N グリコシル化部位:
アミノ酸 270-274

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 262-266

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 256-265

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 94-100, 186-192, 297-303, 298-304

TonB-依存性レセプタータンパク質シグネチャー1:
アミノ酸 1-56

【図３１６】

MVLSGALCFRMKDSALKVLYLHNNQLLAGGLHAGKVIKGEEISVVPNRWLDASLSPVILG
VQGGSQCLSCGVGQEPTLTLEPVNIMELYLGAKESKSPTFYRRDMGLTSSPESAAYPGWF
LCTVPEADQPVRLTQLPENGGWNAPITDFYFQQCD

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 29-34, 30-35, 60-65, 63-68, 73-78, 91-96, 106-111

インターロイキン-1シグネチャー:
アミノ酸 111-131

インターロイキン-1タンパク質:
アミノ酸 8-29, 83-120, 95-134, 64-103

【図３１８】

MELGLGGLSTLSHCPWRRQPALWPTLAALALLSSVAEASLGSAPRSPAPREGPPPVLAS
PAGHLPGGRTARWCSGRARRPPPQPSRPAPPPPAPPSALPRGGRAARAGGPGSRARAAGA
RGCRLRSQLVPVRALGLGHRSDELVRFRFCSGSCRRARSPHDLSLASLLGAGALRPPPGS
RPVSQPCCRPTRYEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATACGCLG

シグナル配列:
アミノ酸 1-39

N-グリコシル化部位:
アミノ酸 202-206

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 6-12;67-73;102-108;109-115;119-125

【図３２０】

MSALWLLLGLLALMDLSESSNWGCYGNIQSLDTPGASCGIGRRHGLNYCGVRASERLAEI
DMPYLLKYQPMMQTIGQKYCMDPAVIAGVLSRKSPGDKILVNMGDRTSMVQDPGSQAPTS
WISESQVSQTTEVLTTRIKEIQRRFPTWTPDQYLRGGLCAYSGGAGYVRSSQDLSCDFCN
DVLARAKYLKRHGF

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-19

N ミリストイル化部位:
アミノ酸 23-29, 26-32, 35-41, 45-51, 50-56, 76-82, 156-162

アミド化部位:
アミノ酸 40-44

【図３２２】

MAWASRLGLLLALLLPVVGASTPGTVVRLNKAALGYVSEIGKAPLQRALQVTVPHFLDWS
GEALQPTRIRILLNVHVPRLHLKPIAGFGVRLLAAANFTPKVFRAPEPLELTLPVELLADT
RVTQSSIRTPVVSISACSLFSGHANEFDGSNSTSHALLVLVQKHIKAVLSNKLCLSISNL
VQGVNVHLGTLYGLNFVGPESQIKYSMVSVPTVTSDYISLEVNAVLFLLGNPIILPTDAT
PFVLPRHVGTEGSMATVGLSQQLFDSALLLLQKAGALNLDITGQLRSDDNLLNTSALGRL
IPEVARQFPEPMPVVLKVRLGATPVAMLHTNNATLRLQPPVEVLATASNSAFQSLFSLDV
VVNLRLQLSVSKVKLQGTTSVLGDVQLTVASSNVGFIDTDQVRTLMGTVFEKPLLDHLNA
LLAMGIALPGVVNLHYVAPEIFVYEGYVVISSGLFYQS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　217-236

N グリコシル化部位：
アミノ酸　　96-100;151-155;293-297;332-336

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　8-14;149-155;189-195;249-255;252-258;283-289

LBP／BPI／CETPファミリータンパク質：
アミノ酸　　22-50; 251-287

【図３２４】

MKALMLLTLSVLLCWVSADIRCHSCYKVFVLGCVDRQSCRLEPGQQCLTTHAYLGKMWVF
SNLRCGTPEEPCQEAFNQTNRKLGLTYNTTCCNKDNCNSAGPRPTPALGLVFLTSLAGLG
LWLLH

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-18

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　77-81, 88-92

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　84-90

Ly-6／u-PARドメインタンパク質シグネチャー：
アミノ酸　　85-98

【図３２６】

MAAACGPGAAGYCLLLGLHLFLLTAGPALGWNDPDRMLLRDVKALTLHYDRYTTSRRLDP
IPQLKCVGGTAGCDSYTPKVIQCQNKGWDGYDVQWECKTDLDIAYKFGKTVVSCEGYESS
EDQYVLRGSCGLEYNLDYTELGLQKLKESGKQHGFASFSDYYYKWSSADSCNMSGLITIV
VLLGIAFVVYKLFLSDGQYSPPPYSEYPPFSHRYQRFTNSAGPPPPGFKSEFTGPQNTGH
GATSGFGSAFTGQQGYENSGPGFWTGLGTGGILGYLFGSNRAATPFSDSWYYPSYPPSYP
GTWNRAYSPLHGGSGSYSVCSNSDTKTRTASGYGGTRRR

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-30

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　171-190

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　172-176

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　244-248, 259-263, 331-335

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　98-106

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　68-74, 69-75, 131-137, 241-247, 247-253, 266-272,
270-276, 278-284, 312-318

【図３２８】

MVSSWPARKASLLCVCAVLVLPWRTLGSPVILARRPGAWVPSWKGTSYTPQPHFPTNFYM
PWENLLHVGCPLPLFQQCPVLLINLRPAPHTFPVQVPAVIPGSPMLLRPDGFLEAAGPWM

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-27

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　8-12

【図３３０】

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIADYFETSSQCSK
PSVIFLTKRGRQVCADPSEWVQKYVSDLELSA

シグナル配列：
1-23

小サイトカイン（インテクリン／ケモキン）C-C サブファミリーシグネチャー：
1-35, 2-36, 10-44, 34-74, 50-90

小サイトカイン（インテクリン／ケモキン）：
24-89

【図３３２】

MSHKLGDPGFVVFATLVVIVALILIFVVGPRHGQTNILVYITICSVIGAFSVSCVKGLGI
AIKELFAGKPVLRHPLAWILLLSLIVCVSTQINYLNRALDIFNTSIVTPIYYVFFTTSVL
TCSAILFKEWQDMPVDDVIGTLSGFFTIIVGIFLLHAPKDVSFSLASLPVSFRKDEKAMN
GNLSNMYEVLNNNEESLTCGIEQHTGENVSRRNGNLTAP

シグナル配列：
1-33

膜貫通ドメイン：
40-60, 70-90, 103-123, 139-159

N-グリコシル化部位：
103-106, 182-185, 208-211, 215-218

N-ミリストイル化部位：
57-62, 140-145, 181-186, 214-219

【図３３４】

MAAGDGDVKLGTLGSGSESSNDGGSESPGDAGAAAEGGGWAAAALALLTGGGEMLLNVAL
VALVLLGAYRLWVRWGRRGLGAGAGAGEESPATSLPRMKKRDFSLEQLRQYDGSRNPRIL
LAVNGKVFDVTKGSKFYGPAGPYGIFAGRDASRGLATFCLDKDALRDEYDDLSDLNAVQM
ESVREWEMQFKEKYDYVGRLLKPGEEPSEYTDEEDTKDHNKQD

シグナルペプチド：
なし

膜貫通ドメイン：
45-65

チロシンキナーゼリン酸化部位：
202-210

N-ミリストイル化部位：
11-16, 16-21, 37-42, 38-43, 79-84, 81-86, 83-88, 144-149

アミド化部位：
75-78

【図３３６】

TGRGYCGDHESSFGAMEEPGATPQPYLGLLLEELRRVVAALPEGMRPDSNLYGFPWELVI
CAAVVGFFAVLFFLWRSFRSVRSRLYVGREKKLALMLSGLIEEKSKLLEKFSLVQKEYEG
YEVESSLKDASFEKEATEAQSLEATCEKLNRSNSELEDEILCLEKELKEEKSKHSEQDEL
MADISKRIQSLEDESKSLKSQVAEAKMTFQIFQMNEERLKIAIKDALNENSQLQESQKQL
LQEAEVWKEQVSELNKQKVTFEDSKVHAEQVLNDKRSHIKTLTERLLKMKDWAAMLGEDI
TDDDNLELRMNSESENGAYLDNPPKGALKKLIHAAKLNASLKTLEGERNQIYIQLSEVDK
TKEELTEHIKNLQTQQASLQSENTHFENENQKLQQKLKVMTELYQENEMKLHRKLTVEEN
YRLEKEEKLSKVDEKISHATERLETYRKRAKDLEEELERTIHSYQGQIISHEKKAHDNWL
AARNAERNLNDLRKENAHNRQKLTETELKFELLEKDPYALDVPNTAFGRGSRGPGNPLDH
QITNERGESSCDRLTDPHRAPSDTGSLSPPWDQDRRMMFPPPGQSYPDSALPPQRQDRFC
SNSGRLSGPAELRSFNMPSLDKMDGSMPSEMESSRNDTKDDLGNLNVPDSSLPAENEATG
PGFVPPPLAPIRGPLFPVDARGPFLRRGPPFPPPPPPGAMFGASRDYFPPRDFPGPPPAFF
AMRNVYPPRGFPPYLPPRPGFFPPPPPHSEGRSEFPSGLIPPSNEPATEHPEPQQET

シグナル配列：
なし

膜貫通ドメイン：
54-74

N-グリコシル化部位：
150-153, 338-341, 636-639

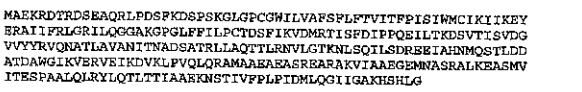
cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
413-416

チロシンキナーゼリン酸化部位：
414-421

N-ミリストイル化部位：
466-417, 625-630, 697-702

ロイシンジッパーパターン：
142-163

【図３３８】



MAEKRDTRDSEAQRLPDSFKDSPSKGLGPCGWILVAFSFLFTVITFPISIWMCIKIIKEY
ERAIIFRLGRILQGGAKGPGLFFILPCTDSFIKVDMRTISFDIPPQEILTKDSVTISVDG
VVYYRVQNATLAVANITNADSATRLLAQTTLRNVLGTKNLSQILSDRSEIAHNMQSTLDD
ATDAWGIKVERVEIKDVKLPVQLQRAMAAEAEASRRARAKVIAAEGEMNASRALKEASMV
ITESPAALQLRYLQTLTTIAAEKNSTIVFPLPIDMLQGIIGAKHSHLG

シグナル配列:
1-45

膜貫通ドメイン:
なし

N-グリコシル化部位:
128-131, 135-138, 159-162, 229-232, 264-267

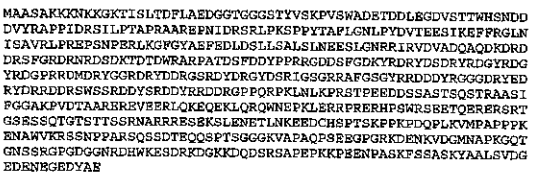
cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

4-7

N ミリストイル化部位:
26-31, 278-283, 281-286

SPFHドメイン／Band7ファミリー:
39-230

【図３４０】



MAASAKKNKKGKTISLTDFLAEDGGTGGGSTYVSKPVSWADETDDLEGDVSTTWHSNDD
DVYRAPPIDRSILPTAPRAARERPNIDRSRLPKSPPYTAPLGNLPYDVTEESIKEFFRGLN
ISAVRLPREPSNPERLKGPGYAEFEDLDSLLSALSLNEESLGNRRIRVDVADQAQDKDRD
DRSFGRDRNRDSDKTDTDWRARPATDSFDDYPPRRGDDSFGDKYRDRYDSDRYRDGYRDG
YRDGPRRDMDRYGGRDRYDDRGSRDYDRGYDSRIGSGRRAFGSGYRRDDDYRGGGDRYED
RYDRRDDRSWSSRDDYSRDDYRRDDRGPPQRPKLNLKPRSTPEEDDSSASTSQSTRAASI
FGGAKPVDTAARERRVEERLQKEQEKLQRQWNEPKLERRPRERHPSWRSEETQERERSRT
GSESSQTGTSTTSSRNARRRESSKSLENETLNKEEDCHSPTSKPPKPDQPLKVMPAPPPK
ENAWVKRSSNPPARSQSSDTEQQSPTSGGGKVAPAQPSEEGPGRKDENKVDGMNAPKGQT
GNSSRGPGDGGNRDHWKESDRKDGKKDQDSRSAPEPKKPSENPASKFSSASKYAALSVDG
EDENEGEDYAE

シグナル配列:
なし

膜貫通ドメイン:
なし

N-グリコシル化部位:
120-123, 448-451, 542-545

グリコサミノグリカン接着部位:
507-510

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

439-442, 486-489

チロシンキナーゼリン酸化部位:
225-233, 264-270

N ミリストイル化部位:
25-30, 26-31, 28-33, 118-123, 421-426, 428-433, 538-543

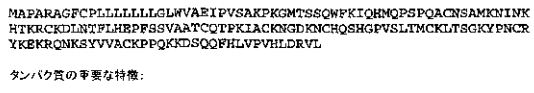
アミド化部位:
276-279, 522-525, 563-566

細胞接着配列:
215-217

真核生物の推定上のRNA結合領域RNP 1シグネチャー:
137-144

RNA認識モチーフ:
98-168

【図３４２】



MAPARAGFCPLLLLLLLGLWVAEIPVSAKPKGMTSSQWFKIQHMQPSPQACNSAMKNINK
HTKRCKDLNTFLHEPFSSVAATCQTPKIACKNGDKNCHQSHGPVSLTMCKLTSGKYPNCR
YKEKRQNKSYVVACKPPQKKDSQQFHLVPVHLDRVL

タンパク質の重要な特徴:

シグナルペプチド:
1-22

膜貫通ドメイン:
なし

N-グリコシル化部位:
127-131

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

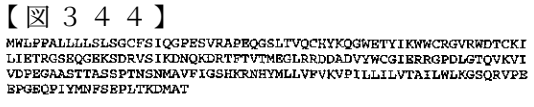
139-143

N ミリストイル化部位:
18-24, 32-38

酵性リボヌクレアーゼファミリーシグネチャー:
65-72

酵性リボヌクレアーゼファミリータンパク質:
49-93

【図３４４】



MWLPPALLLLSLSGCFSIQGPESVRAPEQGSLTVQCHYKQGWETYIKWWCRGVRWDTCKI
LIETRGSEQGEKSDRVSIKDNQKDRTFTVTMEGLRRDDADVYWCGIERRGPDLGTQVKVI
VDPEGAASTTASSPTNSNMAVFIGSHKRNHYMLLVFVKVPILLILVTAILWLKGSQRVPE
EPGEQPIYMNFSEPLTKDMAT

タンパク質の重要な特徴:
シグナルペプチド:
アミノ酸 1-17

膜貫通ドメイン:
アミノ酸 151-170

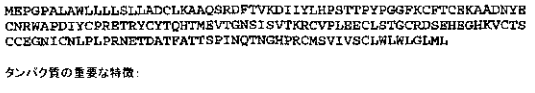
N グリコシル化部位:
アミノ酸 190-194

チロシンキナーゼリン酸化部位:
アミノ酸 95-103

N-ミリストイル化部位:
アミノ酸 66-72;125-131

原核生物の膜のリポプロテイン脂質接着部位:
アミノ酸 5-16

【図３４６】



MEPGPALAWLLLSLLADCLKAAQSRDFTVKDIIYLHPSTTPYPGGFKCFTCSKAADNYE
CNRWAPDIYCPRETRYCYTQHTMSVTGNSISVTKRCVPLEECLSTGCRDSEHEGHKVCTS
CCEGNICNLPLPRNETDATPATTSPINQTNGHPRCMSVIVSCLWLWLGLML

タンパク質の重要な特徴:

シグナルペプチド:
1-22

膜貫通ドメイン:
なし

N-グリコシル化部位:
134-138, 147-151

N-ミリストイル化部位:
45-51, 87-93, 106-112, 124-130

Ly-6/u-PARドメインタンパク質:
115-128

【図３４８】

MKPVWVATLLWMLLLVPRLGAARKGSPEEASFYYGTPPLGFSWGVGSSAYQTEGAWDQDG
KGPSIWDVFTHSGKGKVLGNETADVACDGYYKVQEDIILLRELHVNHYRFSLSWPRLLPT
GIRAEQVNKKGIEFYSDLIDALLSSNITPIVTLHHWDLPQLLQVKYGGWQNVSMANYFRD
YANLCFEAFGDRVKHWITFSDPRAMAEKGYETGHHAPGLKLRGTGLYKAAHHIIKAHAKT
WHSYNTTWRSKQQGLVGISLNCDWGEPVDISNPKDLEAAERYLQFCLGWFANPIYAGDYP
QVMKDYIGRKSAEQGLEMSRLPVFSLQEKSYIKGTSDFLGLGHFTTRYITERNYPSRQGP
SYQNDRDLIELVDPNWPDLGSKWLYSVPWGFRRLLNFAQTQYGDPPIYVMENGASQKFHC
TQLCDEWRIQYLKGYINEMLKAIKDGANIKGYTSWSLLDKFEWEKGYSDRYGFYYVEFND
RNKPRYPKASVQYYKKIIIANGFPNPRSVESWYLKALETCSINNQMLAAEPLLSHMQMVT
EIVVPTVCSLCVLITAVLLMLLLRRQS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-21

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　541-558

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　80-84,171-175,245-249

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　72-76

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　23-27,564-568

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　203-211,347-355,460-468,507-514

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　44-50,79-85,167-173,225-231,257-263,315-321

アミド化部位：
アミノ酸　　307-311

グリコシル加水分解酵素ファミリー1活性部位：
アミノ酸　　407-416

グリコシル加水分解酵素ファミリー1N-末端シグネチャー：
アミノ酸　　41-56

モチーフ名グリコシル加水分解酵素ファミリー：
アミノ酸　　37- 67

【図３５０】

MAGRLLGKALAAVSLSLALASVTIRSSRCRGIQAFRNSFSSSWFHLNTNVMSGSNGSKEN
SHNKARTSPYPGSKVERSQVPNEKVGWLVEWQDYKPVEYTAVSVLAGPRWADPQISESNF
SPKFNEKDGHVERKSKNGLYEIENGRPRNPAGRTGLVGRGLLGRWGPNHAADPIITRWKR
DSSGNKIMHPVSGKHILQFVAIKRRDCGEWAIPGGMVDPGEKISATLKREFGEEALNSLQ
KTSARKREIEEKLHKLFSQDHLVIYKGYVDDPRNTDNAWMETEAVNYHDETGEIMDNLML
EAGDDAGKVKWVDINDKLKLYASHSQFIKLVAEKRDAHWSEDSEADCHAL

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-20

膜貫通ドメイン：
なし

N-グリコシル化部位：
55-59

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
179-183

N ミリストイル化部位：
53-59, 56-62

mutTドメインシグネチャー：
215-235

【図３５２】

MEIPMGTQGCFSKSLLLSASILVLWMLQGSQAALYIQKIPEQPQKNQDLLLSVQGVPDTF
QDFNWYLGEETYGGTRLFTYIPGIQRPQRDGSAMGQRDIVGFPNGSMLLRRAQPTDSGTY
QVAITINSEWTMKAKTEVQVAEKNKELPSTHLPTNAGILAATIIGSLAAGALLISCIAYL
LVTRNWRGQSHRLPAPRGQGSLSILCSAVSPVPSVTPSTWMATTEKPELGPAHDAGDNNI
YEVMPSPVLLVSPISDTRSINPARPLPTPPHLQAEPENHQYQQDLLNPDPAPYCQLVPTS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-32

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　159-178

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　104-108

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　6-12;29-35;55-61;91-97;157-163;165-171

【図３５４】

MAALQKSVSSFLMGTLATSCLLLLALLVQGGAAAPISSHCRLDKSNFQQPYITNRTFMLA
KEASLADNNTDVRLIGEKLFHGVSMSERCYLMKQVLNFTLEEVLFPQSDRFQPYMQEVVP
FLARLSNRLSTCHIEGDDLHIQRNVQKLKDTVKKLGESGEIKAIGELDLLFMSLRNACI

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-33

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　54-58, 68-72, 97-101

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　14-20, 82-88

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
アミノ酸　　10-21

【図３５６】

MAAAPGLLFWLFVLGALWWVPGQSDLSHGRRFSDLKVCGDEECSMLMYRGKALEDFTGPD
CRFVNFKKGDDVYVYYKLAGGSLELWAGSVEHSPGYFPKDLIKVLHKYTEEELHIPADET
DFVCFEGGRDDFNSYNVEELLGSLELEDSVPEESKKARRVSQHRERKSPEESRGRELDPVP
EPEAFRADSEDGEGAFSESTEGLQGQPSAQESHPHTSGPAANAQGVQSSLDTFEEILHDK
LKVPGSESRTGNSSPASVERERKTDAYKVLKTEMSQRGSGQCVIHYSKGFRWHQNLSLFYK
DCF

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-22

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　294-298

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　30-34

チロシンキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　67-76

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　205-211, 225-231, 277-283

アミド化部位：
アミノ酸　　28-32

【図３５８】

MEAPGPRALRTALCGGCCLLLCAQLAVAGKGARGFGRGALIRLNIWPAVQGACKQLEVC
EHCVEGDRARNLSSCMWEQCRPEEPGHCVAQSEVVKEGCSIYNRSEACPAAHHHPTYEPK
TVTTGSPPVPEAHSPGFDGASFIGGVVLVLSLQAVAFFVLHFLKAKDSTYQTL

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-29

膜貫通ドメイン：
141-160

N-グリコシル化部位：
71-75, 103-107

チロシンキナーゼリン酸化部位：
164-171

N-ミリストイル化部位：
15-21

【図３６０】

MARILLLFLPGLVAVCAVHGIPMDRLASKKLCADDECVYTISLASAQEDYNAPDCRFINV
KKGQQIYVYSKLVKENGAGEFWAGSVYGDGQDEMGVVGYFPRNLVKEQRVYQEATKEVPT
TDIDFFCE

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-14

膜貫通ドメイン：
なし

N-ミリストイル化部位：
84-90

【図３６２】

MKIRNACAVLIEVLLFILEGVTGARKISTFSGPGSWPCNPKCDGRTYNPSEECCVHDTIL
PFKRINLCGPSCTYRPCFELCCPESYSPKKKFIVKLKVHGERSHCSSSPISRNCKSNKIF
HGEDIEDNQLSLRKKSGDQP

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-23

膜貫通ドメイン：
なし

グリコサミノグリカン接着部位：
31-35

N-ミリストイル化部位：
20-26, 34-40

【図３６４】

MPVDWFLLSLALGRSPVVLSLERLVGPQDATHCSPGLSCRLWDSDILCLPGDIVPAPGPV
LAPTHLQTELVLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEPEDEEKFGGAADSGVEEPRNAS
LQAQVVLSFQAYPTARCVLLEVQVPAALVQFGQSVGSVVYDCFEAALGSEVRIWSYTQPR
YEKELNHTQQLPALPWLNVSADGDNVHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPPKPRWHKNLT
GPQIITLNHTDLVPCLCIQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLLTLQSWL
LDAPCSLPAEAALCWRAPGGDPCQPLVPPLSWENVTVDKVLEFPLLKGHPNLCVQVNSSE
KLQLQECLWADSLGPLKDDVLLLETRGPQDNRSLCALEPSGCTSLPSKASTRAARLGEYL
LQDLQSGQCLQLWDDDLGALWACPMDKYIHKRWALVWLACLLPAAALSLILLLKKDHAKG
WLRLLKQDVRSGAAARGRAALLLYSADDSGFERLVGALASALCQLPLRVAVDLWSRRELS
AQGPVAWFHAQRRQTLQEGGVVVLLPSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAHGPHDAFRASLSC
VLPDFLQGRAPGSYVGACFDRLLHPDAVPALPRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRSG
RLQERAEQVSRALQPALDSYFHPPGTPAPGRGVGPGAGPGAGDGT

シグナル配列：
アミノ酸　　1-20

膜貫通ドメイン：
アミノ酸　　453-475

N-グリコシル化部位：
アミノ酸　　118-121, 186-189, 198-201, 211-214, 238-241,
248-251, 334-337, 357-360, 391-394

グリコサミノグリカン接着部位：
アミノ酸　　583-586

cAMP 及び cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
アミノ酸　　552-555

N-ミリストイル化部位：
アミノ酸　　107-112, 152-157, 319-324, 438-443, 516-521,
612-617, 692-697, 696-701, 700-705

【図３６６】

MLPPPRPAAALALPVLLLLLVVLTPPPTGARPSPGPDYLRRGWMRLLAEGEGCAPCRPEE
CAAPRGCLAGRVRDACGCCWECANLEGQLCDLDPSAHFYGHCGEQLECRLDTGGDLSRGE
VPEPLCACRSQSPLCGSDGHTYSQICRLQEAARARPDANLTVAHPGPCESGPQIVSHPYD
TWNVTGQDVIFGCEVFAYPMASIEWRKDGLDIQLPGDDPHISVQPRGGPQRFEVTGWLQI
QAVRPSDEGTYRCLGRNALGQVEAPASLTVLTPDQLNSTGIPQLRSLNLVPEEEARSEEN
DDYY

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-30

膜貫通ドメイン：
None

N グリコシル化部位：
159-163, 183-187, 277-281

チロシンキナーゼリン酸化部位：
244-252

N-ミリストイル化部位：
52-58, 66-72, 113-119, 249-255

Kazal型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン：
121-168

イムノグロブリンドメイン：
186-255

インスリン様成長因子結合タンパク質：
53-90

【図３６８】

MERGAGAKLLPLLLLLRATGFTCAQTDGRNGYTAVIEVTSGGPWGDWAWPEMCPDGPFAS
GFSLKVEPPQGIPGDDTALNGIRLHCARGNVLGNTHVVESQSGSWGEWSEPLWCRGGAYL
VAFSLRVEAPTTLGDNTAANNVRFRCSDGEELQGPGLSWGDFGDWSDHCPKGACGLQTKI
QGPRGLGDDTALNDARLFCCRS

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-24

膜貫通ドメイン：
なし

N-ミリストイル化部位：
41-47
89-95
156-162

成長因及びサイトカインレセプターファミリーシグネチャー2：
103-110

【図３７０】

MWGARRSSVSSSWNAASLLQLLLAALLAAGARASGEYCHGWLDAQGVWRIGPQCPERFDG
GDATICCGSCALRYCCSSAEARLDQGGCDNDRQQGAGEPGRADKDGPDGSAVPIYVPFLI
VGSVFVAFIILGSLVAACCCRCLRPKQDPQQSRAPGGNRLMETIPMIPSASTSRGSSSRQ
SSTAASSSSSANSGARAPPTRSQTNCCLPEGTMNNVYVNMPTNFSVLNCQQATQIVPHQG
QYLHPPYVGYTVQHDSVPMTAVPFFMDGLQPGYRQIQSPFPHTNSEQKMYPAVTV

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-33

膜貫通ドメイン：
54-78

N-グリコシル化部位：
223-226

cAMP- 及び cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
5-8

N-ミリストイル化部位：
3-8, 30-35, 60-65, 86-91, 132-137, 211-216, 268-273

原核生物の膜のリポタンパク質脂質接着部位：
128-138

【図３７２】

MCIRQLKFFTTACVCECPQNILSPQPSCVNLGMMWTWALWMLPSLCKFSLAALPAKPENI
SCVYYYRKNLTCTWSPGKETSYTQYTVKRTYAPGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFFLPRI
TIPDNYTIEVEAENGDGVIKSHMTYWRLENIAKTEPPKIFRVKPVLGIKRMIQIEWIKPE
LAPVSSDLKYTLRFRTVNSTSWMEVNFAKNRKDKNQTYNLTGLQPFTEYVIALRCAVKES
KFWSDWSQEKMGMTEEEAPCGLELWRVLKPAEADGRRPVRLLWKKARGAPVLEKTLGYNI
WYYPESNTNLTETMNTTNQQLELHLGGESFWVSMISYNSLGKSPVATLRIPAIQEKSPQC
IEVMQACVAEDQLVVKWQSSALDVNTWMIEWFPDVDSEPTTLSWESVSQATNWTIQQDKL
KPFWCYNISVYPMLHDKVGEPYSIQAYAKEGVPSEGPETKVENIGVKTVTITWKEIPKSE
RKGIICNYTIFYQAEGGKGFCKHAHSEVEKNPKPQIDAMDRPVVGMAPPSHCDLQPGMNH
LASLNLSENGAKSTHLLGFWGLNESEVIVPERRVLRKWKELL

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：
1-46

膜貫通ドメイン：
なし

N-グリコシル化部位：
59-63, 69-73, 99-103, 103-107, 125-129, 198-202, 215-219, 219-223, 309-313, 315-319, 412-416, 427-431, 487-491, 545-549, 563-567

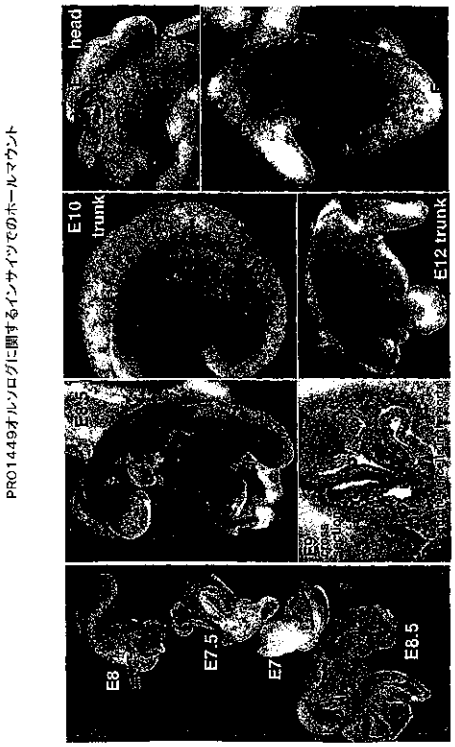
N-ミリストイル化部位：
32-38, 137-143, 483-489, 550-556, 561-567

アミド化部位：
274-278

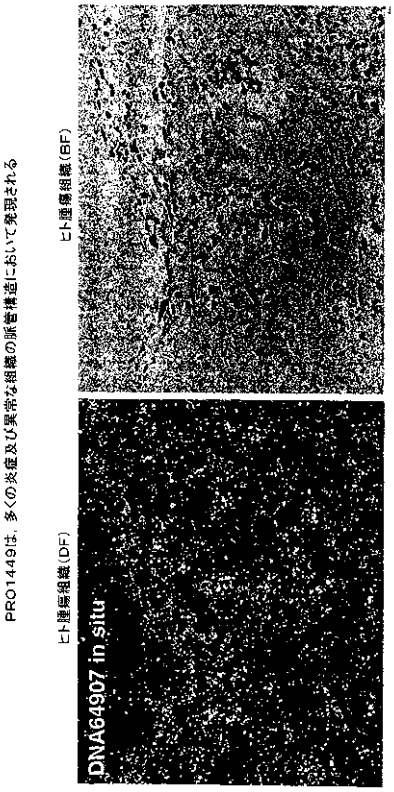
成長因子及びサイトカインレセプターファミリーシグネチャー1：
62-75

フィブロネクチンIII型ドメイン：
54-144
154-247

【図３７５】

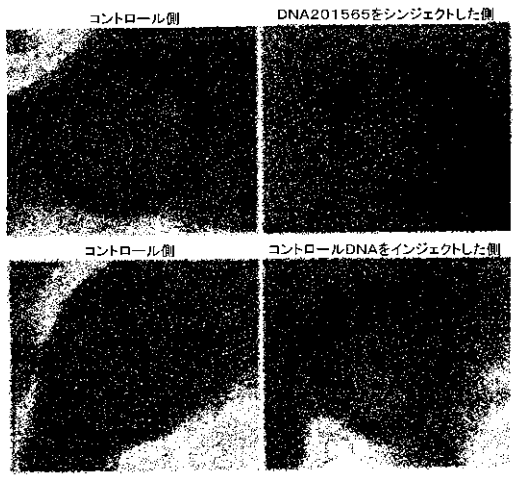


【図３７６】



【図３７７】

PRO1449のマウスオルソログはニワトリ胎児の眼中の異所性の血管を誘導する



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/00690 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07K 14/00

(21) International Application Number: PCT/US01/19692

(22) International Filing Date: 20 June 2001 (20.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/213,637	23 June 2000 (23.06.2000)	US
60/219,556	20 July 2000 (20.07.2000)	US
60/220,624	25 July 2000 (25.07.2000)	US
60/220,664	25 July 2000 (25.07.2000)	US
PCT/US00/20710	28 July 2000 (28.07.2000)	US
60/222,605	2 August 2000 (02.08.2000)	US
09/643,657	17 August 2000 (17.08.2000)	US
PCT/US00/23522	23 August 2000 (23.08.2000)	US
PCT/US00/23528	24 August 2000 (24.08.2000)	US
60/230,978	7 September 2000 (07.09.2000)	US
60/000,000	15 September 2000 (15.09.2000)	US
09/661,610	18 September 2000 (18.09.2000)	US
09/665,350	18 September 2000 (18.09.2000)	US
60/242,922	24 October 2000 (24.10.2000)	US
09/709,238	8 November 2000 (08.11.2000)	US
PCT/US00/30952	8 November 2000 (08.11.2000)	US
PCT/US00/30873	10 November 2000 (10.11.2000)	US
PCT/US00/32678	1 December 2000 (01.12.2000)	US
09/747,250	20 December 2000 (20.12.2000)	US
PCT/US00/34956	20 December 2000 (20.12.2000)	US
09/767,609	22 January 2001 (22.01.2001)	US
09/796,498	28 February 2001 (28.02.2001)	US
PCT/US01/06520	28 February 2001 (28.02.2001)	US
PCT/US01/06666	1 March 2001 (01.03.2001)	US
09/802,706	9 March 2001 (09.03.2001)	US
09/808,689	14 March 2001 (14.03.2001)	US
09/816,744	22 March 2001 (22.03.2001)	US
09/828,366	5 April 2001 (05.04.2001)	US
09/854,208	10 May 2001 (10.05.2001)	US
09/854,280	10 May 2001 (10.05.2001)	US
09/866,028	25 May 2001 (25.05.2001)	US
09/866,034	25 May 2001 (25.05.2001)	US
PCT/US01/17092	25 May 2001 (25.05.2001)	US
09/870,574	30 May 2001 (30.05.2001)	US
PCT/US01/17443	30 May 2001 (30.05.2001)	US
PCT/US01/17800	1 June 2001 (01.06.2001)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BAKER, Kevin, P.** [GB/US]; 14006 Indian Run Drive, Darnestown, MD 20878 (US). **FERRARA, Napoleone** [US/US]; 4704, 2090 Pacific Avenue, San Francisco, CA 94109 (US). **GERBER, Hanspeter** [CH/US]; #5, 1121 Tennessee Street, San Francisco, CA 94107 (US). **GERRITSEN, Mary, E.** [CA/US]; 341 Parrott Drive, San Mateo, CA 94402 (US). **GODDARD, Audrey** [CA/US]; 110 Congo Street, San Francisco, CA 94131 (US). **GODOWSKI, Paul, J.** [US/US]; 2627 Easton Drive, Burlingame, CA 94010 (US). **GURNEY, Austin, L.** [US/US]; 1 Debbie Lane, Belmont, CA 94002 (US). **HILLAN, Kenneth, J.** [GB/US]; 64 Seward Street, San Francisco, CA 94114 (US). **MARSTERS, Scot, A.** [US/CS]; 990 Cherry Street, San Carlos, CA 94070 (US). **PAN, James** [CA/US]; 2705 Coronet Boulevard, Belmont, CA 94002 (US). **PAONI, Nicholas, F.** [US/US]; 1756 Terrace Drive, Belmont, CA 94002 (US). **STEPHAN, Jean-Philippe, F.** [FR/US]; 320 C Lansdale Avenue, Millbrae, CA 94030 (US). **WATANABE, Colin, K.** [US/CS]; 128 Corliss Drive, Moraga, CA 94556 (US). **WILLIAMS, P., Mickey** [US/US]; 509 Alto Avenue, Half Moon Bay, CA 94019 (US). **WOOD, William, I.** [US/US]; 35 Southdown Court, Hillsborough, CA 94010 (US). **YE, Weilan** [CN/CS]; 119 Barkentine Street, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agents: **AGARWAL, Atulya, R.** et al.; c/o GENENTECH, INC., MS49, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

[Continued on next page]

WO 02/00690 A2

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISORDERS INVOLVING ANGIOGENESIS

(57) Abstract: Compositions and methods are disclosed for stimulating or inhibiting angiogenesis and/or cardiovascularization in mammals, including humans. Pharmaceutical compositions are based on polypeptides or antagonists thereto that have been identified for one or more of these uses. Disorders that can be diagnosed, prevented, or treated by the compositions herein include trauma such as wounds, various cancers, and disorders of the vessels including atherosclerosis and cardiac hypertrophy.In addition, the present invention is directed to novel polypeptides and to nucleic acid molecules encoding those polypeptides. Also provided herein are vectors and host cells comprising those nucleic acid sequences, chimeric polypeptide molecules comprising the polypeptides of the present invention fused to heterologous polypeptide sequences, antibodies which bind to the polypeptides of the present invention and to methods for producing the polypeptides of the present invention.

WO 02/00690 A2

(81) **Designated States** *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Designated States** *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISORDERS INVOLVING ANGIOGENESIS

1. Field of the Invention

The present invention relates to compositions and methods useful for the modulation (e.g., promotion or inhibition) of angiogenesis and/or cardiovascularization in mammals in need of such biological effect. The present invention further relates to the diagnosis and treatment of disorders involving angiogenesis (e.g., cardiovascular as well as oncological disorders).

2. Background of the Invention

2.1. Angiogenesis

Angiogenesis, defined as the growth or sprouting of new blood vessels from existing vessels, is a complex process that primarily occurs during embryonic development. Under normal physiological conditions in adults, angiogenesis takes place only in very restricted situations such as hair growth and wounding healing (Auerbach, W. and Auerbach, R., 1994, *Pharmacol Ther* 63(3):265-3 11; Ribatti et al.,1991, *Haematologica* 76(4):3 11-20; Risau, 1997, *Nature* 386(6626):67 1-4). Unregulated angiogenesis has gradually been recognized to be responsible for a wide range of disorders, including, but not limited to cardiovascular disease, cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis and diabetic retinopathy (Folkman, 1995, *Nat Med* 1(1):27-31; Isner, 1999, *Circulation* 99(13): 1653-5; Koch, 1998, *Arthritis Rheum* 41(6):951-62; Walsh, 1999, *Rheumatology (Oxford)* 38(2):103-12; Ware and Simons, 1997, *Nat Med* 3(2): 158-64).

2.2. Cardiac Disorders and Factors

Heart failure affects approximately five million Americans, and new cases of heart failure number about 400,000 each year. It is the single most frequent cause of hospitalization for people age 65 and older in the United States. Recent advances in the management of acute cardiac diseases, including acute myocardial infarction, are resulting in an expanding patient population that will eventually develop chronic heart failure. From 1979 to 1995, hospitalizations for congestive heart failure (CHF) rose from 377,000 to 872,000 (a 130 percent increase) and CHF deaths increased 116 percent.

CHF is a syndrome characterized by left ventricular dysfunction, reduced exercise tolerance, impaired quality of life, and markedly shortened life expectancy. The sine qua non of heart failure is an inability of the heart to pump blood at a rate sufficient to meet the metabolic needs of the body's tissues (in other words, there is insufficient cardiac output).

At least four major compensatory mechanisms are activated in the setting of heart failure to boost cardiac output, including peripheral vasoconstriction, increased heart rate, increased cardiac contractility, and increased plasma volume. These effects are mediated primarily by the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. *See*, Eichhorn, American Journal of Medicine, 104: 163-169 (1998). Increased output from the

sympathetic nervous system increases vascular tone, heart rate, and contractility. Angiotensin II elevates blood pressure by 1) directly stimulating vascular smooth muscle contraction, 2) promoting plasma volume expansion by stimulating aldosterone and antidiuretic hormone secretion, 3) stimulating sympathetic-mediated vascular tone, and 4) catalyzing the degradation of bradykinin, which has vasodilatory and natriuretic activity. *See*, review by Brown and Vaughan, Circulation, 97: 1411-1420 (1998). As noted below, angiotensin II may also have directly deleterious effects on the heart by promoting myocyte necrosis (impairing systolic function) and intracardiac fibrosis (impairing diastolic and in some cases systolic function). *See*, Weber, Circulation, 26: 4065-4082 (1998).

A consistent feature of congestive heart failure (CHF) is cardiac hypertrophy, an enlargement of the heart that is activated by both mechanical and hormonal stimuli and enables the heart to adapt to demands for increased cardiac output. Morgan and Baker, Circulation, 83: 13-25 (1991). This hypertrophic response is frequently associated with a variety of distinct pathological conditions such as hypertension, aortic stenosis, myocardial infarction, cardiomyopathy, valvular regurgitation, and intracardiac shunt, all of which result in chronic hemodynamic overload.

Hypertrophy is generally defined as an increase in size of an organ or structure independent of natural growth that does not involve tumor formation. Hypertrophy of the heart is due either to an increase in the mass of the individual cells (myocytes), or to an increase in the number of cells making up the tissue (hyperplasia), or both. While the enlargement of an embryonic heart is largely dependent on an increase in myocyte number (which continues until shortly after birth), post-natal cardiac myocytes lose their proliferative capacity. Further growth occurs through hypertrophy of the individual cells.

Adult myocyte hypertrophy is initially beneficial as a short term response to impaired cardiac function by permitting a decrease in the load on individual muscle fibers. With severe, long-standing overload, however, the hypertrophied cells begin to deteriorate and die. Katz, "Heart Failure", in: Katz A.M. ed., Physiology of the Heart (New York: Raven Press, 1992) pp. 638-668. Cardiac hypertrophy is a significant risk factor for both mortality and morbidity in the clinical course of heart failure. Katz, Trends Cardiovasc. Med., 5: 37-44 (1995). For further details of the causes and pathology of cardiac hypertrophy *see, e.g.*, Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, E. ed. (W.B. Saunders Co., 1988), Chapter 14, "Pathophysiology of Heart Failure."

On a cellular level, the heart is composed of myocytes and surrounding support cells, generically called non-myocytes. While non-myocytes are primarily fibroblast/mesenchymal cells, they also include endothelial and smooth muscle cells. Indeed, although myocytes make up most of the adult myocardial mass, they represent only about 30% of the total cell numbers present in heart. In response to hormonal, physiological, hemodynamic, and pathological stimuli, adult ventricular muscle cells can adapt to increased workloads through the activation of a hypertrophic process. This response is characterized by an increase in myocyte cell size and contractile protein content of individual cardiac muscle cells, without concomitant cell division and activation of embryonic genes, including the gene for atrial natriuretic peptide (ANP). Chien *et al.*, FASEB J., 5: 3037-3046 (1991); Chien *et al.*, Annu. Rev. Physiol., 55: 77-95 (1993). An increment in myocardial mass as a result of an increase in myocyte size that is associated with an accumulation of interstitial collagen within the extracellular matrix and around intramyocardial coronary arteries has been described in left ventricular hypertrophy secondary to pressure overload

in humans. Caspari *et al.*, Cardiovasc. Res., 11: 554-558 (1977); Schwarz *et al.*, Am. J. Cardiol., 42: 895-903 (1978); Hess *et al.*, Circulation, 63: 360-371 (1981); Pearlman *et al.*, Lab. Invest., 46: 158-164 (1982).

It has also been suggested that paracrine factors produced by non-myocyte supporting cells may additionally be involved in the development of cardiac hypertrophy, and various non-myocyte derived hypertrophic factors, such as, leukocyte inhibitory factor (LIF) and endothelin, have been identified. Metcalf, Growth Factors, 7: 169-173 (1992); Kurzrock *et al.*, Endocrine Reviews, 12: 208-217 (1991); Inoue *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 2863-2867 (1989); Yanagisawa and Masaki, Trends Pharm. Sci., 10: 374-378 (1989); U.S. Patent No. 5,573,762 (issued November 12, 1996). Further exemplary factors that have been identified as potential mediators of cardiac hypertrophy include cardiotrophin-1 (CT-1) (Pennica *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 92: 1142-1146 (1995)), catecholamines, adrenocorticosteroids, angiotensin, and prostaglandins.

At present, the treatment of cardiac hypertrophy varies depending on the underlying cardiac disease. Catecholamines, adrenocorticosteroids, angiotensin, prostaglandins, LIF, endothelin (including endothelin-1, -2, and -3 and big endothelin), and CT-1 are among the factors identified as potential mediators of hypertrophy. For example, beta-adrenergic receptor blocking drugs (beta-blockers, *e.g.*, propranolol, timolol, tertalolol, carteolol, nadolol, betaxolol, penbutolol, acetobutolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, etc.) and verapamil have been used extensively in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. The beneficial effects of beta-blockers on symptoms (*e.g.*, chest pain) and exercise tolerance are largely due to a decrease in the heart rate with a consequent prolongation of diastole and increased passive ventricular filling. Thompson *et al.*, Br. Heart J., 44: 488-98 (1980); Harrison *et al.*, Circulation, 29: 84-98 (1964). Verapamil has been described to improve ventricular filling and probably reducing myocardial ischemia. Bonow *et al.*, Circulation, 72: 853-64 (1985).

Nifedipine and diltiazem have also been used occasionally in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Lorell *et al.*, Circulation, 65: 499-507 (1982); Betocchi *et al.*, Am. J. Cardiol., 78: 451-457 (1996). However, because of its potent vasodilating properties, nifedipine may be harmful, especially in patients with outflow obstruction. Disopyramide has been used to relieve symptoms by virtue of its negative inotropic properties. Pollick, N. Engl. J. Med., 307: 997-999 (1982). In many patients, however, the initial benefits decrease with time. Wigle *et al.*, Circulation, 92: 1680-1692 (1995). Antihypertensive drug therapy has been reported to have beneficial effects on cardiac hypertrophy associated with elevated blood pressure. Examples of drugs used in antihypertensive therapy, alone or in combination, are calcium antagonists, *e.g.*, nitrendipine; adrenergic receptor blocking agents, *e.g.*, those listed above; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as quinapril, captopril, enalapril, ramipril, benazepril, fosinopril, and lisinopril; diuretics, *e.g.*, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethazide, methylchlothiazide, benzthiazide, dichlorphenamide, acetazolamide, and indapamide; and calcium channel blockers, *e.g.*, diltiazem, nifedipine, verapamil, and nicardipine.

For example, treatment of hypertension with diltiazem and captopril showed a decrease in left ventricular muscle mass, but the Doppler indices of diastolic function did not normalize. Szlachcic *et al.*, Am. J. Cardiol., 63: 198-201 (1989); Shahi *et al.*, Lancet, 336: 458-461 (1990). These findings were interpreted to indicate that excessive amounts of interstitial collagen may remain after regression of left ventricular hypertrophy. Rossi *et al.*, Am. Heart J., 124: 700-709 (1992). Rossi *et al.*, *supra*, investigated the effect of captopril on the prevention and

regression of myocardial cell hypertrophy and interstitial fibrosis in pressure overload cardiac hypertrophy, in experimental rats.

Agents that increase cardiac contractility directly (ionotropic agents) were initially thought to benefit patients with heart failure because they improved cardiac output in the short term. However, all positive inotropic agents except digoxigenin have been found to result in increased long-term mortality, in spite of short-term improvements in cardiac performance. Massie, Curr. Op. in Cardiology, 12: 209-217 (1997); Reddy *et al.*, Curr. Opin. Cardiol., 12: 233-241 (1997). Beta-adrenergic receptor blockers have recently been advocated for use in heart failure. Evidence from clinical trials suggests that improvements in cardiac function can be achieved without increased mortality, though documented improvements of patient survival have not yet been demonstrated. *See* also, U.S. Pat. Nos. 5,935,924, 5,624,806; 5,661,122; and 5,610,134 and WO 95/28173 regarding the use of cardiotropin-1 or antagonists thereof, or growth hormone and/or insulin-like growth factor-I in the treatment of CHF. Another treatment modality is heart transplantation, but this is limited by the availability of donor hearts.

Endothelin is a vasoconstricting peptide comprising 21 amino acids, isolated from swine arterial endothelial culture supernatant and structurally determined. Yanagisawa *et al.*, Nature, 332: 411-415 (1988). Endothelin was later found to exhibit various actions, and endothelin antibodies as endothelin antagonists have proven effective in the treatment of myocardial infarction, renal failure, and other diseases. Since endothelin is present in live bodies and exhibits vasoconstricting action, it is expected to be an endogenous factor involved in the regulation of the circulatory system, and may be associated with hypertension, cardiovascular diseases such as myocardial infarction, and renal diseases such as acute renal failure. Endothelin antagonists are described, for example, in U.S. Pat. No. 5,773,414; JP Pat. Publ. 3130299/1991, EP 457,195; EP 460,679; and EP 552,489. A new endothelin B receptor for identifying endothelin receptor antagonists is described in U.S. Pat. No. 5,773,223.

Current therapy for heart failure is primarily directed to using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, such as captopril, and diuretics. These drugs improve hemodynamic profile and exercise tolerance and reduce the incidence of morbidity and mortality in patients with CHF. Kramer *et al.*, Circulation, 67(4): 807-816 (1983); Captopril Multicenter Research Group, J.A.C.C., 2(4): 755-763 (1983); The CONSENSUS Trial Study Group, N. Engl. J. Med., 316(23): 1429-1435 (1987); The SOLVD Investigators, N. Engl. J. Med., 325(5): 293-302 (1991). Further, they are useful in treating hypertension, left ventricular dysfunction, atherosclerotic vascular disease, and diabetic nephropathy. Brown and Vaughan, *supra*. However, despite proven efficacy, response to ACE inhibitors has been limited. For example, while prolonging survival in the setting of heart failure, ACE inhibitors appear to slow the progression towards end-stage heart failure, and substantial numbers of patients on ACE inhibitors have functional class III heart failure.

Moreover, improvement of functional capacity and exercise time is only small and mortality, although reduced, continues to be high. The CONSENSUS Trial Study Group, N. Engl. J. Med., 316(23): 1429-1453 (1987); The SOLVD Investigators, N. Engl. J. Med., 325(5): 293-302 (1991); Cohn *et al.*, N. Engl. J. Med., 325(5): 303-310 (1991); The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group, JAMA, 259(4): 539-544 (1988). Hence, ACE inhibitors consistently appear unable to relieve symptoms in more than 60% of heart failure patients and reduce mortality of heart failure only by approximately 15-20%. For further adverse effects, *see* Brown and Vaughan,

supra.

An alternative to ACE inhibitors is represented by specific AT1 receptor antagonists. Clinical studies are planned to compare the efficacy of these two modalities in the treatment of cardiovascular and renal disease. However, animal model data suggests that the ACE/Ang II pathway, while clearly involved in cardiac hypertrophy, is not the only, or even the primary pathway active in this role. Mouse genetic "knockout" models have been made to test individual components of the pathway. In one such model, the primary cardiac receptor for Ang II, AT sub 1A, has been genetically deleted; these mice do not develop hypertrophy when Ang II is given experimentally (confirming the basic success of the model in eliminating hypertrophy secondary to Ang II). However, when the aorta is constricted in these animals (a model of hypertensive cardiac stress), the hearts still become hypertrophic. This suggests that alternative signaling pathways, not depending on this receptor (AT sub 1A), are activated in hypertension. ACE inhibitors would presumably not be able to inhibit these pathways. *See*, Harada *et al.*, Circulation, 97: 1952-1959 (1998). *See* also, Homey, Circulation, 97: 1890-1892 (1998) regarding the enigma associated with the process and mechanism of cardiac hypertrophy.

About 750,000 patients suffer from acute myocardial infarction (AMI) annually, and approximately one-fourth of all deaths in the United States are due to AMI. In recent years, thrombolytic agents, *e.g.*, streptokinase, urokinase, and in particular tissue plasminogen activator (t-PA) have significantly increased the survival of patients who suffered myocardial infarction. When administered as a continuous intravenous infusion over 1.5 to 4 hours, t-PA produces coronary patency at 90 minutes in 69% to 90% of the treated patients. Topol *et al.*, Am. J. Cardiol., 61: 723-728 (1988); Neuhaus *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 12: 581-587 (1988); Neuhaus *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 14: 1566-1569 (1989). The highest patency rates have been reported with high dose or accelerated dosing regimens. Topol, J. Am. Coll. Cardiol., 15: 922-924 (1990). t-PA may also be administered as a single bolus, although due to its relatively short half-life, it is better suited for infusion therapy. Tebbe *et al.*, Am. J. Cardiol., 64: 448-453 (1989). A t-PA variant, specifically designed to have longer half-life and very high fibrin specificity, TNK t-PA (a T103N, N117Q, KHRR(296-299)AAAA t-PA variant, Keyt *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 3670-3674 (1994)) is particularly suitable for bolus administration. However, despite all these advances, the long-term prognosis of patient survival depends greatly on the post-infarction monitoring and treatment of the patients, which should include monitoring and treatment of cardiac hypertrophy.

2.3. Growth Factors

Various naturally occurring polypeptides reportedly induce the proliferation of endothelial cells. Among those polypeptides are the basic and acidic fibroblast growth factors (FGF) (Burgess and Maciag, Annual Rev. Biochem., 58: 575 (1989)), platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) (Ishikawa *et al.*, Nature, 338: 557 (1989)), and vascular endothelial growth factor (VEGF). Leung *et al.*, Science, 246: 1306 (1989); Ferrara and Henzel, Biochem. Biophys. Res. Commun., 161: 851 (1989); Tischer *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 165: 1198 (1989); EP 471,754B granted July 31, 1996.

Media conditioned by cells transfected with the human VEGF (hVEGF) cDNA promoted the proliferation of capillary endothelial cells, whereas control cells did not. Leung *et al.*, Science, 246: 1306 (1989). Several

additional cDNAs were identified in human cDNA libraries that encode 121-, 189-, and 206-amino acid isoforms of hVEGF (also collectively referred to as hVEGF-related proteins). The 121-amino acid protein differs from hVEGF by virtue of the deletion of the 44 amino acids between residues 116 and 159 in hVEGF. The 189-amino acid protein differs from hVEGF by virtue of the insertion of 24 amino acids at residue 116 in hVEGF, and apparently is identical to human vascular permeability factor (hVPF). The 206-amino acid protein differs from hVEGF by virtue of an insertion of 41 amino acids at residue 116 in hVEGF. Houck *et al.*, Mol. Endocrin., 5: 1806 (1991); Ferrara *et al.*, J. Cell. Biochem., 47: 211 (1991); Ferrara *et al.*, Endocrine Reviews, 13: 18 (1992); Keck *et al.*, Science, 246: 1309 (1989); Connolly *et al.*, J. Biol. Chem., 264: 20017 (1989); EP 370,989 published May 30, 1990.

It is now well established that angiogenesis, which involves the formation of new blood vessels from preexisting endothelium, is implicated in the pathogenesis of a variety of disorders. These include solid tumors and metastasis, atherosclerosis, retrolental fibroplasia, hemangiomas, chronic inflammation, intraocular neovascular syndromes such as proliferative retinopathies, *e.g.*, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), neovascular glaucoma, immune rejection of transplanted corneal tissue and other tissues, rheumatoid arthritis, and psoriasis. Folkman *et al.*, J. Biol. Chem., 267: 10931-10934 (1992); Klagsbrun *et al.*, Annu. Rev. Physiol., 53: 217-239 (1991); and Garner A., "Vascular diseases", In: Pathobiology of Ocular Disease. A Dynamic Approach, Garner A., Klintworth GK, eds., 2nd Edition (Marcel Dekker, NY, 1994), pp 1625-1710.

In the case of tumor growth, angiogenesis appears to be crucial for the transition from hyperplasia to neoplasia, and for providing nourishment for the growth and metastasis of the tumor. Folkman *et al.*, Nature, 339: 58 (1989). The neovascularization allows the tumor cells to acquire a growth advantage and proliferative autonomy compared to the normal cells. A tumor usually begins as a single aberrant cell which can proliferate only to a size of a few cubic millimeters due to the distance from available capillary beds, and it can stay 'dormant' without further growth and dissemination for a long period of time. Some tumor cells then switch to the angiogenic phenotype to activate endothelial cells, which proliferate and mature into new capillary blood vessels. These newly formed blood vessels not only allow for continued growth of the primary tumor, but also for the dissemination and recolonization of metastatic tumor cells. Accordingly, a correlation has been observed between density of microvessels in tumor sections and patient survival in breast cancer as well as in several other tumors. Weidner *et al.*, N. Engl. J. Med. 324: 1-6 (1991); Horak *et al.*, Lancet, 340: 1120-1124 (1992); Macchiarini *et al.*, Lancet, 340: 145-146 (1992). The precise mechanisms that control the angiogenic switch is not well understood, but it is believed that neovascularization of tumor mass results from the net balance of a multitude of angiogenesis stimulators and inhibitors (Folkman, 1995, *Nat Med* 1(1):27-31).

The search for positive regulators of angiogenesis has yielded many candidates, including aFGF, bFGF, TGF-α, TGF-β, HGF, TNF-α, angiogenin, IL-8, etc. Folkman *et al.*, J.B.C., *supra*, and Klagsbrun *et al.*, *supra*. The negative regulators so far identified include thrombospondin (Good *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 87: 6624-6628 (1990)), the 16-kilodalton N-terminal fragment of prolactin (Clapp *et al.*, Endocrinology, 133: 1292-1299 (1993)), angiostatin (O'Reilly *et al.*, Cell, 79: 315-328 (1994)), and endostatin. O'Reilly *et al.*, Cell, 88: 277-285 (1996).

Work done over the last several years has established the key role of VEGF, not only in stimulating vascular endothelial cell proliferation, but also in inducing vascular permeability and angiogenesis. Ferrara *et al.*, Endocr. Rev., 18: 4-25 (1997). The finding that the loss of even a single VEGF allele results in embryonic lethality points to an irreplaceable role played by this factor in the development and differentiation of the vascular system. Furthermore, VEGF has been shown to be a key mediator of neovascularization associated with tumors and intraocular disorders. Ferrara *et al.*, Endocr. Rev., *supra*. The VEGF mRNA is overexpressed by the majority of human tumors examined. Berkman *et al.*, J. Clin. Invest., 91: 153-159 (1993); Brown *et al.*, Human Pathol., 26: 86-91 (1995); Brown *et al.*, Cancer Res., 53: 4727-4735 (1993); Mattern *et al.*, Brit. J. Cancer, 73: 931-934 (1996); Dvorak *et al.*, Am. J. Pathol., 146: 1029-1039 (1995).

Also, the concentration levels of VEGF in eye fluids are highly correlated to the presence of active proliferation of blood vessels in patients with diabetic and other ischemia-related retinopathies. Aiello *et al.*, N. Engl. J. Med., 331: 1480-1487 (1994). Furthermore, recent studies have demonstrated the localization of VEGF in choroidal neovascular membranes in patients affected by AMD. Lopez *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37: 855-868 (1996).

Anti-VEGF neutralizing antibodies suppress the growth of a variety of human tumor cell lines in nude mice (Kim *et al.*, Nature, 362: 841-844 (1993); Warren *et al.*, J. Clin. Invest., 95: 1789-1797 (1995); Borgström *et al.*, Cancer Res., 56: 4032-4039 (1996); Melnyk *et al.*, Cancer Res., 56: 921-924 (1996)) and also inhibit intraocular angiogenesis in models of ischemic retinal disorders. Adamis *et al.*, Arch. Ophthalmol., 114: 66-71 (1996). Therefore, anti-VEGF monoclonal antibodies or other inhibitors of VEGF action are promising candidates for the treatment of solid tumors and various intraocular neovascular disorders. Such antibodies are described, for example, in EP 817,648 published January 14, 1998 and in WO98/45331 and WO98/45332 both published October 15, 1998.

There exist several other growth factors and mitogens, including transforming oncogenes, that are capable of rapidly inducing a complex set of genes to be expressed by certain cells. Lau and Nathans, Molecular Aspects of Cellular Regulation, 6: 165-202 (1991). These genes, which have been named immediate-early- or early-response genes, are transcriptionally activated within minutes after contact with a growth factor or mitogen, independent of *de novo* protein synthesis. A group of these intermediate-early genes encodes secreted, extracellular proteins that are needed for coordination of complex biological processes such as differentiation and proliferation, regeneration, and wound healing. Ryseck *et al.*, Cell Growth Differ., 2: 235-233 (1991).

Highly-related proteins that belong to this group include *cef 10* (Simmons *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 1178-1182 (1989)), *cyr 61*, which is rapidly activated by serum- or platelet-derived growth factor (PDGF) (O'Brien *et al.*, Mol. Cell Biol., 10: 3569-3577 (1990), human connective tissue growth factor (CTGF) (Bradham *et al.*, J. Cell. Biol., 114: 1285-1294 (1991)), which is secreted by human vascular endothelial cells in high levels after activation with transforming growth factor beta (TGF-β), exhibits PDGF-like biological and immunological activities, and competes with PDGF for a particular cell surface receptor, *fisp-12* (Ryseck *et al.*, Cell Growth Differ., 2: 235-233 (1991)), human vascular IBP-like growth factor (VIGF) (WO 96/17931), and *nov*, normally arrested in adult kidney cells, which was found to be overexpressed in myeloblastosis-associated-virus-type-1-induced nephroblastomas. Joloit *et al.*, Mol. Cell. Biol., 12: 10-21 (1992).

The expression of these immediate-early genes acts as "third messengers" in the cascade of events triggered by growth factors. It is also thought that they are needed to integrate and coordinate complex biological processes, such as differentiation and wound healing in which cell proliferation is a common event.

As additional mitogens, insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) have been shown, in complex with insulin-like growth factor (IGF), to stimulate increased binding of IGF to fibroblast and smooth muscle cell surface receptors. Clemmons *et al.*, J. Clin. Invest., 77: 1548 (1986). Inhibitory effects of IGFBP on various IGF actions *in vitro* include stimulation of glucose transport by adipocytes, sulfate incorporation by chondrocytes, and thymidine incorporation in fibroblast. Zapf *et al.*, J. Clin. Invest., 63: 1077 (1979). In addition, inhibitory effects of IGFBPs on growth factor-mediated mitogen activity in normal cells have been shown.

2.4. Need for Further Treatments

In view of the role of vascular endothelial cell growth and angiogenesis in many diseases and disorders, it is desirable to have a means of reducing or inhibiting one or more of the biological effects causing these processes. It is also desirable to have a means of assaying for the presence of pathogenic polypeptides in normal and diseased conditions, and especially cancer. Further, in a specific aspect, as there is no generally applicable therapy for the treatment of cardiac hypertrophy, the identification of factors that can prevent or reduce cardiac myocyte hypertrophy is of primary importance in the development of new therapeutic strategies to inhibit pathophysiological cardiac growth. While there are several treatment modalities for various cardiovascular and oncologic disorders, there is still a need for additional therapeutic approaches.

3. Summary of the Invention

The present invention provides compositions and methods for modulating (*e.g.*, promoting or inhibiting) angiogenesis and/or cardiovascularization in mammals. The present invention is based on the identification of compounds (*i.e.*, proteins) that test positive in various cardiovascular assays that test modulation (*e.g.*, promotion or inhibition) of certain biological activities. Accordingly, the compounds are believed to be useful drugs and/or drug components for the diagnosis and/or treatment (including prevention and amelioration) of disorders where such effects are desired, such as the promotion or inhibition of angiogenesis, inhibition or stimulation of vascular endothelial cell growth, stimulation of growth or proliferation of vascular endothelial cells, inhibition of tumor growth, inhibition of angiogenesis-dependent tissue growth, stimulation of angiogenesis-dependent tissue growth, inhibition of cardiac hypertrophy and stimulation of cardiac hypertrophy, *e.g.*, for the treatment of congestive heart failure. In addition, the compositions and methods of the invention provide for the diagnostic monitoring of patients undergoing clinical evaluation for the treatment of angiogenesis-related disorders, for monitoring the efficacy of compounds in clinical trials and for identifying subjects who may be predisposed to such angiogenic-related disorders.

In one embodiment, the present invention provides a composition comprising a PRO polypeptide, an agonist or antagonist thereof, or an anti-PRO antibody in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier. In one aspect, the composition comprises a therapeutically effective amount of the polypeptide, agonist, antagonist

or antibody. In another aspect, the composition comprises a further active ingredient, namely, a cardiovascular, endothelial or angiogenic agent or an angiostatic agent, preferably an angiogenic or angiostatic agent. Preferably, the composition is sterile. The PRO polypeptide, agonist, antagonist or antibody may be administered in the form of a liquid pharmaceutical formulation, which may be preserved to achieve extended storage stability. Preserved liquid pharmaceutical formulations might contain multiple doses of PRO polypeptide, agonist, antagonist or antibody, and might, therefore, be suitable for repeated use. In a preferred embodiment, where the composition comprises an antibody, the antibody is a monoclonal antibody, an antibody fragment, a humanized antibody, or a single-chain antibody.

In a further embodiment, the present invention provides a method for preparing such a composition useful for the treatment of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder comprising admixing a therapeutically effective amount of a PRO polypeptide, agonist, antagonist or antibody with a pharmaceutically acceptable carrier.

In a still further aspect, the present invention provides an article of manufacture comprising:

(a) a composition of matter comprising a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof;

(b) a container containing said composition; and

(c) a label affixed to said container, or a package insert included in said container referring to the use of said PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof in the treatment of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder, wherein the agonist or antagonist may be an antibody which binds to the PRO polypeptide. The composition may comprise a therapeutically effective amount of the PRO polypeptide or the agonist or antagonist thereof.

In another embodiment, the present invention provides a method for identifying an agonist of a PRO polypeptide comprising:

(a) contacting cells and a test compound to be screened under conditions suitable for the induction of a cellular response normally induced by a PRO polypeptide; and

(b) determining the induction of said cellular response to determine if the test compound is an effective agonist, wherein the induction of said cellular response is indicative of said test compound being an effective agonist.

In another embodiment, the present invention provides a method for identifying an agonist of a PRO polypeptide comprising:

(a) contacting cells and a test compound to be screened under conditions suitable for the stimulation of cell proliferation by a PRO polypeptide; and

(b) measuring the proliferation of said cells to determine if the test compound is an effective agonist, wherein the stimulation of cell proliferation is indicative of said test compound being an effective agonist.

In another embodiment, the invention provides a method for identifying a compound that inhibits the activity of a PRO polypeptide comprising contacting a test compound with a PRO polypeptide under conditions and for a time sufficient to allow the test compound and polypeptide to interact and determining whether the activity of the PRO polypeptide is inhibited. In a specific preferred aspect, either the test compound or the PRO polypeptide is immobilized on a solid support. In another preferred aspect, the non-immobilized component carries a detectable

label. In a preferred aspect, this method comprises the steps of:

(a) contacting cells and a test compound to be screened in the presence of a PRO polypeptide under conditions suitable for the induction of a cellular response normally induced by a PRO polypeptide; and

(b) determining the induction of said cellular response to determine if the test compound is an effective antagonist.

In another preferred aspect, this process comprises the steps of:

(a) contacting cells and a test compound to be screened in the presence of a PRO polypeptide under conditions suitable for the stimulation of cell proliferation by a PRO polypeptide; and

(b) measuring the proliferation of the cells to determine if the test compound is an effective antagonist.

In another embodiment, the invention provides a method for identifying a compound that inhibits the expression of a PRO polypeptide in cells that normally expresses the polypeptide, wherein the method comprises contacting the cells with a test compound and determining whether the expression of the PRO polypeptide is inhibited. In a preferred aspect, this method comprises the steps of:

(a) contacting cells and a test compound to be screened under conditions suitable for allowing expression of the PRO polypeptide; and

(b) determining the inhibition of expression of said polypeptide.

In a still further embodiment, the invention provides a compound that inhibits the expression of a PRO polypeptide, such as a compound that is identified by the methods set forth above.

Another aspect of the present invention is directed to an agonist or an antagonist of a PRO polypeptide which may optionally be identified by the methods described above.

One type of antagonist of a PRO polypeptide that inhibits one or more of the functions or activities of the PRO polypeptide is an antibody. Hence, in another aspect, the invention provides an isolated antibody that binds a PRO polypeptide. In a preferred aspect, the antibody is a monoclonal antibody, which preferably has non-human complementarity-determining-region (CDR) residues and human framework-region (FR) residues. The antibody may be labeled and may be immobilized on a solid support. In a further aspect, the antibody is an antibody fragment, a single-chain antibody, or a humanized antibody. Preferably, the antibody specifically binds to the polypeptide.

In a still further aspect, the present invention provides a method for diagnosing a disease or susceptibility to a disease which is related to a mutation in a PRO polypeptide-encoding nucleic acid sequence comprising determining the presence or absence of said mutation in the PRO polypeptide nucleic acid sequence, wherein the presence or absence of said mutation is indicative of the presence of said disease or susceptibility to said disease.

In a still further aspect, the invention provides a method of diagnosing a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal which comprises analyzing the level of expression of a gene encoding a PRO polypeptide (a) in a test sample of tissue cells obtained from said mammal, and (b) in a control sample of known normal tissue cells of the same cell type, wherein a higher or lower expression level in the test sample as compared to the control sample is indicative of the presence of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in said mammal. The expression of a gene encoding a PRO polypeptide may optionally be accomplished by measuring

the level of mRNA or the polypeptide in the test sample as compared to the control sample.

In a still further aspect, the present invention provides a method of diagnosing a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal which comprises detecting the presence or absence of a PRO polypeptide in a test sample of tissue cells obtained from said mammal, wherein the presence or absence of said PRO polypeptide in said test sample is indicative of the presence of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in said mammal.

In a still further embodiment, the invention provides a method of diagnosing a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal comprising (a) contacting an anti-PRO antibody with a test sample of tissue cells obtained from the mammal, and (b) detecting the formation of a complex between the antibody and the PRO polypeptide in the test sample, wherein the formation of said complex is indicative of the presence of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in the mammal. The detection may be qualitative or quantitative, and may be performed in comparison with monitoring the complex formation in a control sample of known normal tissue cells of the same cell type. A larger or smaller quantity of complexes formed in the test sample indicates the presence of a cardiovascular, endothelial or angiogenic dysfunction in the mammal from which the test tissue cells were obtained. The antibody preferably carries a detectable label. Complex formation can be monitored, for example, by light microscopy, flow cytometry, fluorimetry, or other techniques known in the art. The test sample is usually obtained from an individual suspected to have a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder.

In another embodiment, the invention provides a method for determining the presence of a PRO polypeptide in a sample comprising exposing a sample suspected of containing the PRO polypeptide to an anti-PRO antibody and determining binding of said antibody to a component of said sample. In a specific aspect, the sample comprises a cell suspected of containing the PRO polypeptide and the antibody binds to the cell. The antibody is preferably detectably labeled and/or bound to a solid support.

In further aspects, the invention provides a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder diagnostic kit comprising an anti-PRO antibody and a carrier in suitable packaging. Preferably, such kit further comprises instructions for using said antibody to detect the presence of the PRO polypeptide. Preferably, the carrier is a buffer, for example. Preferably, the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is cancer.

In yet another embodiment, the present invention provides a method for treating a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of a PRO polypeptide. Preferably, the disorder is cardiac hypertrophy, trauma such as wounds or burns, or a type of cancer. In a further aspect, the mammal is further exposed to angioplasty or a drug that treats cardiovascular, endothelial or angiogenic disorders such as ACE inhibitors or chemotherapeutic agents if the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is a type of cancer. Preferably, the mammal is human, preferably one who is at risk of developing cardiac hypertrophy and more preferably has suffered myocardial infarction.

In another preferred aspect, the cardiac hypertrophy is characterized by the presence of an elevated level of $PGF_{2\alpha}$. Alternatively, the cardiac hypertrophy may be induced by myocardial infarction, wherein preferably the administration of the PRO polypeptide is initiated within 48 hours, more preferably within 24 hours, following myocardial infarction.

In another preferred embodiment, the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is cardiac hypertrophy and said PRO polypeptide is administered together with a cardiovascular, endothelial or angiogenic agent. The preferred cardiovascular, endothelial or angiogenic agent for this purpose is selected from the group consisting of an antihypertensive drug, an ACE inhibitor, an endothelin receptor antagonist and a thrombolytic agent. If a thrombolytic agent is administered, preferably the PRO polypeptide is administered following administration of such agent. More preferably, the thrombolytic agent is recombinant human tissue plasminogen activator.

In another preferred aspect, the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is cardiac hypertrophy and the PRO polypeptide is administered following primary angioplasty for the treatment of acute myocardial infarction, preferably wherein the mammal is further exposed to angioplasty or a cardiovascular, endothelial, or angiogenic agent.

In another preferred embodiment, the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is a cancer and the PRO polypeptide is administered in combination with a chemotherapeutic agent, a growth inhibitory agent or a cytotoxic agent.

In a further embodiment, the invention provides a method for treating a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of a PRO polypeptide agonist, antagonist or anti-PRO antibody. Preferably, the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is cardiac hypertrophy, trauma, a cancer, or age-related macular degeneration. Also preferred is where the mammal is human, and where an effective amount of an angiogenic or angiostatic agent is administered in conjunction with the agonist, antagonist or anti-PRO antibody.

In still further embodiments, the invention provides a method for treating a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal that suffers therefrom comprising administering to the mammal a nucleic acid molecule that codes for either (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist of a PRO polypeptide or (c) an antagonist of a PRO polypeptide, wherein said agonist or antagonist may be an anti-PRO antibody. In a preferred embodiment, the mammal is human. In another preferred embodiment, the gene is administered via *ex vivo* gene therapy. In a further preferred embodiment, the gene is comprised within a vector, more preferably an adenoviral, adeno-associated viral, lentiviral, or retroviral vector.

In yet another aspect, the invention provides a recombinant retroviral particle comprising a retroviral vector consisting essentially of a promoter, nucleic acid encoding (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist polypeptide of a PRO polypeptide, or (c) an antagonist polypeptide of a PRO polypeptide, and a signal sequence for cellular secretion of the polypeptide, wherein the retroviral vector is in association with retroviral structural proteins. Preferably, the signal sequence is from a mammal, such as from a native PRO polypeptide.

In a still further embodiment, the invention supplies an *ex vivo* producer cell comprising a nucleic acid construct that expresses retroviral structural proteins and also comprises a retroviral vector consisting essentially of a promoter, nucleic acid encoding (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist polypeptide of a PRO polypeptide or (c) an antagonist polypeptide of a PRO polypeptide, and a signal sequence for cellular secretion of the polypeptide, wherein said producer cell packages the retroviral vector in association with the structural proteins to produce

recombinant retroviral particles.

In yet another embodiment, the invention provides a method for inhibiting endothelial cell growth in a mammal comprising administering to the mammal (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist of a PRO polypeptide, or (c) an antagonist of a PRO polypeptide, wherein endothelial cell growth in said mammal is inhibited, and wherein said agonist or antagonist may be an anti-PRO antibody. Preferably, the mammal is human and the endothelial cell growth is associated with a tumor or a retinal disorder.

In yet another embodiment, the invention provides a method for stimulating endothelial cell growth in a mammal comprising administering to the mammal (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist of a PRO polypeptide, or (c) an antagonist of a PRO polypeptide, wherein endothelial cell growth in said mammal is stimulated, and wherein said agonist or antagonist may be an anti-PRO antibody. Preferably, the mammal is human.

In yet another embodiment, the invention provides a method for inhibiting cardiac hypertrophy in a mammal comprising administering to the mammal (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist of a PRO polypeptide, or (c) an antagonist of a PRO polypeptide, wherein cardiac hypertrophy in said mammal is inhibited, and wherein said agonist or antagonist may be an anti-PRO antibody. Preferably, the mammal is human and the cardiac hypertrophy has been induced by myocardial infarction.

In yet another embodiment, the invention provides a method for stimulating cardiac hypertrophy in a mammal comprising administering to the mammal (a) a PRO polypeptide, (b) an agonist of a PRO polypeptide, or (c) an antagonist of a PRO polypeptide, wherein cardiac hypertrophy in said mammal is stimulated, and wherein said agonist or antagonist may be an anti-PRO antibody. Preferably, the mammal is human who suffers from congestive heart failure.

In yet another embodiment, the invention provides a method for inhibiting angiogenesis induced by a PRO polypeptide in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of an anti-PRO antibody to the mammal. Preferably, the mammal is a human, and more preferably the mammal has a tumor or a retinal disorder.

In yet another embodiment, the invention provides a method for stimulating angiogenesis induced by a PRO polypeptide in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a PRO polypeptide to the mammal. Preferably, the mammal is a human, and more preferably angiogenesis would promote tissue regeneration or wound healing.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, inhibiting or stimulating) endothelial cell growth in a mammal comprising administering to the mammal a PRO21, PRO181, PRO205, PRO214, PRO221, PRO229, PRO231, PRO238, PRO241, PRO247, PRO256, PRO258, PRO263, PRO265, PRO295, PRO321, PRO322, PRO337, PRO363, PRO365, PRO444, PRO533, PRO697, PRO720, PRO725, PRO771, PRO788, PRO791, PRO819, PRO827, PRO828, PRO836, PRO846, PRO865, PRO1005, PRO1006, PRO1007, PRO1025, PRO1029, PRO1054, PRO1071, PRO1075, PRO1079, PRO1080, PRO1114, PRO1131, PRO1155, PRO1160, PRO1184, PRO1186, PRO1190, PRO1192, PRO1195, PRO1244, PRO1272, PRO1273, PRO1274, PRO1279, PRO1283, PRO1286, PRO1306, PRO1309, PRO1325, PRO1329, PRO1347, PRO1356, PRO1376, PRO1382, PRO1411, PRO1412, PRO1419, PRO1474, PRO1477, PRO1488, PRO1508, PRO1550,

PRO1556, PRO1760, PRO1782, PRO1787, PRO1801, PRO1868, PRO1887, PRO1890, PRO3438, PRO3444, PRO4302, PRO4324, PRO4333, PRO4341, PRO4342, PRO4353, PRO4354, PRO4356, PRO4371, PRO4405, PRO4408, PRO4422, PRO4425, PRO4499, PRO5723, PRO5725, PRO5737, PRO5776, PRO6006, PRO6029, PRO6071, PRO7456, PRO9771, PRO9821, PRO9873, PRO10008, PRO10096, PRO19670, PRO20040, PRO20044, PRO21055, PRO21384 or PRO28631 polypeptide, agonist or antagonist thereof, wherein endothelial cell growth in said mammal is modulated.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, inhibiting or stimulating) smooth muscle cell growth in a mammal comprising administering to the mammal a PRO162, PRO181, PRO182, PRO195, PRO204, PRO221, PRO230, PRO256, PRO258, PRO533, PRO697, PRO725, PRO738, PRO826, PRO836, PRO840, PRO846, PRO865, PRO982, PRO1025, PRO1029, PRO1071, PRO1080, PRO1083, PRO1134, PRO1160, PRO1182, PRO1184, PRO1186, PRO1192, PRO1265, PRO1274, PRO1279, PRO1283, PRO1306, PRO1308, PRO1309, PRO1325, PRO1337, PRO1338, PRO1343, PRO1376, PRO1387, PRO1411, PRO1412, PRO1415, PRO1434, PRO1474, PRO1488, PRO1550, PRO1556, PRO1567, PRO1600, PRO1754, PRO1758, PRO1760, PRO1787, PRO1865, PRO1868, PRO1917, PRO1928, PRO3438, PRO3562, PRO4302, PRO4333, PRO4345, PRO4353, PRO4354, PRO4405, PRO4408, PRO4430, PRO4503, PRO5725, PRO6714, PRO9771, PRO9820, PRO9940, PRO10096, PRO21055, PRO21184 or PRO21366 polypeptide, agonist or antagonist thereof, wherein endothelial cell growth in said mammal is modulated.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, inducing or reducing) cardiac hypertrophy in a mammal comprising administering to the mammal a PRO21 polypeptide, agonist or antagonist thereof, wherein cardiac hypertrophy in said mammal is modulated.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, inducing or reducing) endothelial cell apoptosis in a mammal comprising administering to the mammal a PRO4302 polypeptide, agonist or antagonist thereof, wherein cardiac hypertrophy in said mammal is modulated.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, stimulating or inhibiting) angiogenesis in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of a PRO1376 or PRO1449 polypeptide, agonist or antagonist thereof to the mammal, wherein said angiogenesis is modulated.

In yet another embodiment, the invention provides a method for modulating (*e.g.*, inducing or reducing) angiogenesis by modulating (*e.g.*, inducing or reducing) endothelial cell tube formation in a mammal comprising administering to the mammal a PRO178, PRO195, PRO228, PRO301, PRO302, PRO532, PRO724, PRO730, PRO734, PRO793, PRO871, PRO938, PRO1012, PRO1120, PRO1139, PRO1198, PRO1287, PRO1361, PRO1864, PRO1873, PRO2010, PRO3579, PRO4313, PRO4527, PRO4538, PRO4553, PRO4995, PRO5730, PRO6008, PRO7223, PRO7248 or PRO7261 polypeptide, agonist or antagonist thereof, wherein endothelial cell tube formation in said mammal is modulated.

In other embodiments of the present invention, the invention provides an isolated nucleic acid molecule comprising a nucleotide sequence that encodes a PRO polypeptide.

In one aspect, the isolated nucleic acid molecule comprises a nucleotide sequence having at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98%

nucleic acid sequence identity and alternatively at least about 99% nucleic acid sequence identity to (a) a DNA molecule encoding a PRO polypeptide having a full-length amino acid sequence as disclosed herein, an amino acid sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a transmembrane protein, with or without the signal peptide, as disclosed herein or any other specifically defined fragment of the full-length amino acid sequence as disclosed herein, or (b) the complement of the DNA molecule of (a).

In other aspects, the isolated nucleic acid molecule comprises a nucleotide sequence having at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% nucleic acid sequence identity and alternatively at least about 99% nucleic acid sequence identity to (a) a DNA molecule comprising the coding sequence of a full-length PRO polypeptide cDNA as disclosed herein, the coding sequence of a PRO polypeptide lacking the signal peptide as disclosed herein, the coding sequence of an extracellular domain of a transmembrane PRO polypeptide, with or without the signal peptide, as disclosed herein or the coding sequence of any other specifically defined fragment of the full-length amino acid sequence as disclosed herein, or (b) the complement of the DNA molecule of (a).

In a further aspect, the invention provides an isolated nucleic acid molecule comprising a nucleotide sequence having at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% nucleic acid sequence identity and alternatively at least about 99% nucleic acid sequence identity to (a) a DNA molecule that encodes the same mature polypeptide encoded by any of the human protein cDNAs deposited with the ATCC as disclosed herein, or (b) the complement of the DNA molecule of (a).

Another aspect of the present invention provides an isolated nucleic acid molecule comprising a nucleotide sequence encoding a PRO polypeptide which is either transmembrane domain-deleted or transmembrane domain-inactivated, or is complementary to such encoding nucleotide sequence, wherein the transmembrane domain(s) of such polypeptide are disclosed herein. Therefore, soluble extracellular domains of the herein described PRO polypeptides are contemplated.

Another embodiment is directed to fragments of a PRO polypeptide coding sequence, or the complement thereof, that may find use as, for example, hybridization probes, for encoding fragments of a PRO polypeptide that may optionally encode a polypeptide comprising a binding site for an anti-PRO antibody or as antisense oligonucleotide probes. Such nucleic acid fragments are usually at least about 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700 or 800 nucleotides in length and alternatively at least about 1000 nucleotides in length, wherein in this context the term "about" means the referenced nucleotide sequence length plus or minus 10% of that referenced length. It is noted that novel fragments of a PRO polypeptide-encoding nucleotide sequence may be determined in a routine manner by aligning the PRO polypeptide-encoding nucleotide sequence with other known nucleotide sequences using any of a number of well known sequence alignment programs and determining which PRO polypeptide-encoding nucleotide sequence fragment(s) are novel. All of such PRO polypeptide-encoding nucleotide sequences are contemplated herein. Also contemplated are the PRO polypeptide fragments encoded by these nucleotide molecule fragments, preferably those PRO polypeptide fragments that comprise a binding site for an anti-PRO antibody.

In another embodiment, the invention provides an isolated PRO polypeptide encoded by any of the isolated

nucleic acid sequences hereinabove identified.

In a certain aspect, the invention provides an isolated PRO polypeptide comprising an amino acid sequence having at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% amino acid sequence identity and alternatively at least about 99% amino acid sequence identity to a PRO polypeptide having a full-length amino acid sequence as disclosed herein, an amino acid sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a transmembrane protein, with or without the signal peptide, as disclosed herein or any other specifically defined fragment of the full-length amino acid sequence as disclosed herein.

In a further aspect, the invention provides an isolated PRO polypeptide comprising an amino acid sequence having at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% amino acid sequence identity and alternatively at least about 99% amino acid sequence identity to an amino acid sequence encoded by any of the human protein cDNAs deposited with the ATCC as disclosed herein.

In a specific aspect, the invention provides an isolated PRO polypeptide without the N-terminal signal sequence and/or the initiating methionine and that is encoded by a nucleotide sequence that encodes such an amino acid sequence as hereinbefore described. Processes for producing the same are also herein described, wherein those processes comprise culturing a host cell comprising a vector which comprises the appropriate encoding nucleic acid molecule under conditions suitable for expression of the PRO polypeptide and recovering the PRO polypeptide from the cell culture.

Another aspect of the invention provides an isolated PRO polypeptide which is either transmembrane domain-deleted or transmembrane domain-inactivated. Processes for producing the same are also herein described, wherein those processes comprise culturing a host cell comprising a vector which comprises the appropriate encoding nucleic acid molecule under conditions suitable for expression of the PRO polypeptide and recovering the PRO polypeptide from the cell culture.

In yet another embodiment, the invention provides agonists and antagonists of a native PRO polypeptide as defined herein. In a particular embodiment, the agonist or antagonist is an anti-PRO antibody or a small molecule.

In a further embodiment, the invention provides a method of identifying agonists or antagonists to a PRO polypeptide which comprise contacting the PRO polypeptide with a candidate molecule and monitoring a biological activity mediated by said PRO polypeptide. Preferably, the PRO polypeptide is a native PRO polypeptide.

In a still further embodiment, the invention provides a composition of matter comprising a PRO polypeptide, or an agonist or antagonist of a PRO polypeptide as herein described, or an anti-PRO antibody, in combination with a carrier. Optionally, the carrier is a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of the present invention is directed to the use of a PRO polypeptide, or an agonist or antagonist thereof as hereinbefore described, or an anti-PRO antibody, for the preparation of a medicament useful in the treatment of a condition which is responsive to the PRO polypeptide, an agonist or antagonist thereof or an anti-PRO antibody.

In additional embodiments of the present invention, the invention provides vectors comprising DNA encoding any of the herein described polypeptides. Host cells comprising any such vector are also provided. By way of example, the host cells may be CHO cells, *E. coli*, yeast, or Baculovirus-infected insect cells. A process for producing any of the herein described polypeptides is further provided and comprises culturing host cells under conditions suitable for expression of the desired polypeptide and recovering the desired polypeptide from the cell culture.

In other embodiments, the invention provides chimeric molecules comprising any of the herein described polypeptides fused to a heterologous polypeptide or amino acid sequence. Example of such chimeric molecules comprise any of the herein described polypeptides fused to an epitope tag sequence or a Fc region of an immunoglobulin.

In yet another embodiment, the invention provides an antibody which specifically binds to any of the above or below described polypeptides. Optionally, the antibody is a monoclonal antibody, humanized antibody, antibody fragment or single-chain antibody.

In yet other embodiments, the invention provides oligonucleotide probes useful for isolating genomic and cDNA nucleotide sequences or as antisense probes, wherein those probes may be derived from any of the above or below described nucleotide sequences.

4. Brief Description of the Drawings

Figure 1 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:1) of a native sequence PRO181 cDNA, wherein SEQ ID NO:1 is a clone designated herein as "DNA23330-1390".

Figure 2 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:2) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:1 shown in Figure 1.

Figure 3 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:3) of a native sequence PRO178 cDNA, wherein SEQ ID NO:3 is a clone designated herein as "DNA23339-1130".

Figure 4 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:4) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:3 shown in Figure 3.

Figure 5 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:5) of a native sequence PRO444 cDNA, wherein SEQ ID NO:5 is a clone designated herein as "DNA26846-1397".

Figure 6 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:6) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:5 shown in Figure 5.

Figure 7 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:7) of a native sequence PRO195 cDNA, wherein SEQ ID NO:7 is a clone designated herein as "DNA26847-1395".

Figure 8 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:8) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:7 shown in Figure 7.

Figure 9 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:9) of a native sequence PRO182 cDNA, wherein SEQ ID NO:9 is a clone designated herein as "DNA27865-1091".

Figure 10 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:10) derived from the coding sequence of SEQ ID

NO:9 shown in Figure 9.

Figure 11 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:11) of a native sequence PRO205 cDNA, wherein SEQ ID NO:11 is a clone designated herein as "DNA30868-1156".

Figure 12 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:12) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:11 shown in Figure 11.

Figure 13 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:13) of a native sequence PRO204 cDNA, wherein SEQ ID NO:13 is a clone designated herein as "DNA30871-1157".

Figure 14 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:14) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:13 shown in Figure 13.

Figure 15 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:15) of a native sequence PRO1873 cDNA, wherein SEQ ID NO:15 is a clone designated herein as "DNA30880".

Figure 16 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:16) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:15 shown in Figure 15.

Figure 17 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:17) of a native sequence PRO214 cDNA, wherein SEQ ID NO:17 is a clone designated herein as "DNA32286-1191".

Figure 18 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:18) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:17 shown in Figure 17.

Figure 19 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:19) of a native sequence PRO221 cDNA, wherein SEQ ID NO:19 is a clone designated herein as "DNA33089-1132".

Figure 20 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:20) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:19 shown in Figure 19.

Figure 21 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:21) of a native sequence PRO228 cDNA, wherein SEQ ID NO:21 is a clone designated herein as "DNA33092-1202".

Figure 22 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:22) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:21 shown in Figure 21.

Figure 23 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:23) of a native sequence PRO229 cDNA, wherein SEQ ID NO:23 is a clone designated herein as "DNA33100-1159".

Figure 24 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:24) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:23 shown in Figure 23.

Figure 25 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:25) of a native sequence PRO230 cDNA, wherein SEQ ID NO:25 is a clone designated herein as "DNA33223-1136".

Figure 26 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:26) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:25 shown in Figure 25.

Figure 27 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:27) of a native sequence PRO7223 cDNA, wherein SEQ ID NO:27 is a clone designated herein as "DNA34385".

Figure 28 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:28) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:27 shown in Figure 27.

Figure 29 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:29) of a native sequence PRO241 cDNA, wherein SEQ ID NO:29 is a clone designated herein as "DNA34392-1170".

Figure 30 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:30) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:29 shown in Figure 29.

Figure 31 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:31) of a native sequence PRO263 cDNA, wherein SEQ ID NO:31 is a clone designated herein as "DNA34431-1177".

Figure 32 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:32) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:31 shown in Figure 31.

Figure 33 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:33) of a native sequence PRO321 cDNA, wherein SEQ ID NO:33 is a clone designated herein as "DNA34433-1308".

Figure 34 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:34) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:33 shown in Figure 33.

Figure 35 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:35) of a native sequence PRO231 cDNA, wherein SEQ ID NO:35 is a clone designated herein as "DNA34434-1139".

Figure 36 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:36) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:35 shown in Figure 35.

Figure 37 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:37) of a native sequence PRO238 cDNA, wherein SEQ ID NO:37 is a clone designated herein as "DNA35600-1162".

Figure 38 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:38) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:37 shown in Figure 37.

Figure 39 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:39) of a native sequence PRO247 cDNA, wherein SEQ ID NO:39 is a clone designated herein as "DNA35673-1201".

Figure 40 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:40) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:39 shown in Figure 39.

Figure 41 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:41) of a native sequence PRO256 cDNA, wherein SEQ ID NO:41 is a clone designated herein as "DNA35880-1160".

Figure 42 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:42) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:41 shown in Figure 41.

Figure 43 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:43) of a native sequence PRO258 cDNA, wherein SEQ ID NO:43 is a clone designated herein as "DNA35918-1174".

Figure 44 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:44) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:43 shown in Figure 43.

Figure 45 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:45) of a native sequence PRO265 cDNA, wherein SEQ ID NO:45 is a clone designated herein as "DNA36350-1158".

Figure 46 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:46) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:45 shown in Figure 45.

Figure 47 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:47) of a native sequence PRO21 cDNA, wherein SEQ

ID NO:47 is a clone designated herein as "DNA36638-1056".

Figure 48 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:48) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:47 shown in Figure 47.

Figure 49 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:49) of a native sequence PRO295 cDNA, wherein SEQ ID NO:49 is a clone designated herein as "DNA38268-1188".

Figure 50 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:50) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:49 shown in Figure 49.

Figure 51 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:51) of a native sequence PRO302 cDNA, wherein SEQ ID NO:51 is a clone designated herein as "DNA40370-1217".

Figure 52 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:52) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:51 shown in Figure 51.

Figure 53 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:53) of a native sequence PRO301 cDNA, wherein SEQ ID NO:53 is a clone designated herein as "DNA40628-1216".

Figure 54 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:54) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:53 shown in Figure 53.

Figure 55 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:55) of a native sequence PRO337 cDNA, wherein SEQ ID NO:55 is a clone designated herein as "DNA43316-1237".

Figure 56 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:56) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:55 shown in Figure 55.

Figure 57 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:57) of a native sequence PRO7248 cDNA, wherein SEQ ID NO:57 is a clone designated herein as "DNA44195".

Figure 58 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:58) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:57 shown in Figure 57.

Figure 59 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:59) of a native sequence PRO846 cDNA, wherein SEQ ID NO:59 is a clone designated herein as "DNA44196-1353".

Figure 60 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:60) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:59 shown in Figure 59.

Figure 61 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:61) of a native sequence PRO1864 cDNA, wherein SEQ ID NO:61 is a clone designated herein as "DNA45409-2511".

Figure 62 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:62) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:61 shown in Figure 61.

Figure 63 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:63) of a native sequence PRO363 cDNA, wherein SEQ ID NO:63 is a clone designated herein as "DNA45419-1252".

Figure 64 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:64) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:63 shown in Figure 63.

Figure 65 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:65) of a native sequence PRO730 cDNA, wherein SEQ ID NO:65 is a clone designated herein as "DNA45624-1400".

Figure 66 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:66) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:65 shown in Figure 65.

Figure 67 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:67) of a native sequence PRO365 cDNA, wherein SEQ ID NO:67 is a clone designated herein as "DNA46777-1253".

Figure 68 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:68) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:67 shown in Figure 67.

Figure 69 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:69) of a native sequence PRO532 cDNA, wherein SEQ ID NO:69 is a clone designated herein as "DNA48335".

Figure 70 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:70) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:69 shown in Figure 69.

Figure 71 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:71) of a native sequence PRO322 cDNA, wherein SEQ ID NO:71 is a clone designated herein as "DNA48336-1309".

Figure 72 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:72) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:71 shown in Figure 71.

Figure 73 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:73) of a native sequence PRO1120 cDNA, wherein SEQ ID NO:73 is a clone designated herein as "DNA48606-1479".

Figure 74 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:74) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:73 shown in Figure 73.

Figure 75 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:75) of a native sequence PRO7261 cDNA, wherein SEQ ID NO:75 is a clone designated herein as "DNA49149".

Figure 76 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:76) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:75 shown in Figure 75.

Figure 77 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:77) of a native sequence PRO533 cDNA, wherein SEQ ID NO:77 is a clone designated herein as "DNA49435-1219".

Figure 78 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:78) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:77 shown in Figure 77.

Figure 79 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:79) of a native sequence PRO724 cDNA, wherein SEQ ID NO:79 is a clone designated herein as "DNA49631-1328".

Figure 80 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:80) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:79 shown in Figure 79.

Figure 81 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:81) of a native sequence PRO734 cDNA, wherein SEQ ID NO:81 is a clone designated herein as "DNA49817".

Figure 82 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:82) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:81 shown in Figure 81.

Figure 83 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:83) of a native sequence PRO771 cDNA, wherein SEQ ID NO:83 is a clone designated herein as "DNA49829-1346".

Figure 84 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:84) derived from the coding sequence of SEQ ID

NO:83 shown in Figure 83.

Figure 85 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:85) of a native sequence PRO2010 cDNA, wherein SEQ ID NO:85 is a clone designated herein as "DNA50792".

Figure 86 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:86) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:85 shown in Figure 85.

Figure 87 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:87) of a native sequence PRO871 cDNA, wherein SEQ ID NO:87 is a clone designated herein as "DNA50919-1361".

Figure 88 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:88) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:87 shown in Figure 87.

Figure 89 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:89) of a native sequence PRO697 cDNA, wherein SEQ ID NO:89 is a clone designated herein as "DNA50920-1325".

Figure 90 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:90) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:89 shown in Figure 89.

Figure 91 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:91) of a native sequence PRO1083 cDNA, wherein SEQ ID NO:91 is a clone designated herein as "DNA50921-1458".

Figure 92 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:22) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:91 shown in Figure 91.

Figure 93 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:93) of a native sequence PRO725 cDNA, wherein SEQ ID NO:93 is a clone designated herein as "DNA52758-1399".

Figure 94 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:94) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:93 shown in Figure 93.

Figure 95 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:95) of a native sequence PRO720 cDNA, wherein SEQ ID NO:95 is a clone designated herein as "DNA53517-1366-1".

Figure 96 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:96) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:95 shown in Figure 95.

Figure 97 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:97) of a native sequence PRO738 cDNA, wherein SEQ ID NO:97 is a clone designated herein as "DNA53915-1258".

Figure 98 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:98) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:97 shown in Figure 97.

Figure 99 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:99) of a native sequence PRO865 cDNA, wherein SEQ ID NO:99 is a clone designated herein as "DNA53974-1401".

Figure 100 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:100) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:99 shown in Figure 99.

Figure 101 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:101) of a native sequence PRO840 cDNA, wherein SEQ ID NO:101 is a clone designated herein as "DNA53987-1438".

Figure 102 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:102) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:101 shown in Figure 101.

Figure 103 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:103) of a native sequence PRO1080 cDNA, wherein SEQ ID NO:103 is a clone designated herein as "DNA56047-1456".

Figure 104 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:104) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:103 shown in Figure 103.

Figure 105 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:105) of a native sequence PRO1079 cDNA, wherein SEQ ID NO:105 is a clone designated herein as "DNA56050-1455".

Figure 106 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:106) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:105 shown in Figure 105.

Figure 107 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:107) of a native sequence PRO793 cDNA, wherein SEQ ID NO:107 is a clone designated herein as "DNA56110-1437".

Figure 108 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:108) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:107 shown in Figure 107.

Figure 109 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:109) of a native sequence PRO788 cDNA, wherein SEQ ID NO:109 is a clone designated herein as "DNA56405-1357".

Figure 110 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:110) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:109 shown in Figure 109.

Figure 111 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:111) of a native sequence PRO938 cDNA, wherein SEQ ID NO:111 is a clone designated herein as "DNA56433-1406".

Figure 112 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:112) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:111 shown in Figure 111.

Figure 113 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:113) of a native sequence PRO1012 cDNA, wherein SEQ ID NO:113 is a clone designated herein as "DNA56439-1376".

Figure 114 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:114) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:113 shown in Figure 113.

Figure 115 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:115) of a native sequence PRO1477 cDNA, wherein SEQ ID NO:115 is a clone designated herein as "DNA56529-1647".

Figure 116 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:116) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:115 shown in Figure 115.

Figure 117 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:117) of a native sequence PRO1134 cDNA, wherein SEQ ID NO:117 is a clone designated herein as "DNA56865-1491".

Figure 118 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:118) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:117 shown in Figure 117.

Figure 119 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:119) of a native sequence PRO162 cDNA, wherein SEQ ID NO:119 is a clone designated herein as "DNA56965-1356".

Figure 120 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:120) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:119 shown in Figure 119.

Figure 121 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:121) of a native sequence PRO1114 cDNA, wherein

SEQ ID NO:121 is a clone designated herein as "DNA57033-1403-1".

Figure 122 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:122) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:121 shown in Figure 121.

Figure 123 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:123) of a native sequence PRO828 cDNA, wherein SEQ ID NO:123 is a clone designated herein as "DNA57037-1444".

Figure 124 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:124) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:123 shown in Figure 123.

Figure 125 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:125) of a native sequence PRO827 cDNA, wherein SEQ ID NO:125 is a clone designated herein as "DNA57039-1402".

Figure 126 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:126) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:125 shown in Figure 125.

Figure 127 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:127) of a native sequence PRO1075 cDNA, wherein SEQ ID NO:127 is a clone designated herein as "DNA57689-1385".

Figure 128 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:128) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:127 shown in Figure 127.

Figure 129 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:129) of a native sequence PRO1007 cDNA, wherein SEQ ID NO:129 is a clone designated herein as "DNA57690-1374".

Figure 130 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:130) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:129 shown in Figure 129.

Figure 131 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:131) of a native sequence PRO826 cDNA, wherein SEQ ID NO:131 is a clone designated herein as "DNA57694-1341".

Figure 132 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:132) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:131 shown in Figure 131.

Figure 133 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:133) of a native sequence PRO819 cDNA, wherein SEQ ID NO:132 is a clone designated herein as "DNA57695-1340".

Figure 134 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:134) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:133 shown in Figure 133.

Figure 135 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:135) of a native sequence PRO1006 cDNA, wherein SEQ ID NO:135 is a clone designated herein as "DNA57699-1412".

Figure 136 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:136) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:135 shown in Figure 135.

Figure 137 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:137) of a native sequence PRO982 cDNA, wherein SEQ ID NO:137 is a clone designated herein as "DNA57700-1408".

Figure 138 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:138) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:137 shown in Figure 137.

Figure 139 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:139) of a native sequence PRO1005 cDNA, wherein SEQ ID NO:139 is a clone designated herein as "DNA57708-1411".

Figure 140 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:140) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:139 shown in Figure 139.

Figure 141 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:141) of a native sequence PRO791 cDNA, wherein SEQ ID NO:141 is a clone designated herein as "DNA57838-1337".

Figure 142 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:142) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:141 shown in Figure 141.

Figure 143 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:143) of a native sequence PRO1071 cDNA, wherein SEQ ID NO:143 is a clone designated herein as "DNA58847-1383".

Figure 144 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:144) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:143 shown in Figure 43.

Figure 145 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:145) of a native sequence PRO1415 cDNA, wherein SEQ ID NO:145 is a clone designated herein as "DNA58852-1637".

Figure 146 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:146) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:145 shown in Figure 145.

Figure 147 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:147) of a native sequence PRO1054 cDNA, wherein SEQ ID NO:147 is a clone designated herein as "DNA58853-1423".

Figure 148 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:148) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:147 shown in Figure 147.

Figure 149 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:149) of a native sequence PRO1411 cDNA, wherein SEQ ID NO:149 is a clone designated herein as "DNA59212-1627".

Figure 150 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:150) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:149 shown in Figure 149.

Figure 151 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:151) of a native sequence PRO1184 cDNA, wherein SEQ ID NO:151 is a clone designated herein as "DNA59220-1514".

Figure 152 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:152) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:151 shown in Figure 151.

Figure 153 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:153) of a native sequence PRO1029 cDNA, wherein SEQ ID NO:153 is a clone designated herein as "DNA59493-1420".

Figure 154 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:154) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:153 shown in Figure 153.

Figure 155 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:155) of a native sequence PRO1139 cDNA, wherein SEQ ID NO:155 is a clone designated herein as "DNA59497-1496".

Figure 156 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:156) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:155 shown in Figure 155.

Figure 157 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:157) of a native sequence PRO1190 cDNA, wherein SEQ ID NO:157 is a clone designated herein as "DNA59586-1520".

Figure 158 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:158) derived from the coding sequence of SEQ

ID NO:157 shown in Figure 157.

Figure 159 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:159) of a native sequence PRO1309 cDNA, wherein SEQ ID NO:159 is a clone designated herein as "DNA59588-1571".

Figure 160 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:160) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:159 shown in Figure 159.

Figure 161 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:161) of a native sequence PRO836 cDNA, wherein SEQ ID NO:161 is a clone designated herein as "DNA59620-1463".

Figure 162 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:162) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:161 shown in Figure 161.

Figure 163 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:163) of a native sequence PRO1025 cDNA, wherein SEQ ID NO:163 is a clone designated herein as "DNA59622-1334".

Figure 164 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:164) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:163 shown in Figure 163.

Figure 165 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:165) of a native sequence PRO1131 cDNA, wherein SEQ ID NO:165 is a clone designated herein as "DNA59777-1480".

Figure 166 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:166) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:165 shown in Figure 165.

Figure 167 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:167) of a native sequence PRO1182 cDNA, wherein SEQ ID NO:167 is a clone designated herein as "DNA59848-1512".

Figure 168 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:168) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:167 shown in Figure 167.

Figure 169 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:169) of a native sequence PRO1155 cDNA, wherein SEQ ID NO:169 is a clone designated herein as "DNA59849-1504".

Figure 170 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:170) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:169 shown in Figure 169.

Figure 171 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:171) of a native sequence PRO1186 cDNA, wherein SEQ ID NO:171 is a clone designated herein as "DNA60621-1516".

Figure 172 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:172) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:171 shown in Figure 171.

Figure 173 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:173) of a native sequence PRO1198 cDNA, wherein SEQ ID NO:173 is a clone designated herein as "DNA60622-1525".

Figure 174 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:174) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:173 shown in Figure 173.

Figure 175 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:175) of a native sequence PRO1265 cDNA, wherein SEQ ID NO:175 is a clone designated herein as "DNA60764-1533".

Figure 176 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:176) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:175 shown in Figure 175.

Figure 177 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:177) of a native sequence PRO1361 cDNA, wherein SEQ ID NO:177 is a clone designated herein as "DNA60783-1611".

Figure 178 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:178) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:177 shown in Figure 177.

Figure 179 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:179) of a native sequence PRO1287 cDNA, wherein SEQ ID NO:179 is a clone designated herein as "DNA61755-1554".

Figure 180 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:180) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:179 shown in Figure 179.

Figure 181 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:181) of a native sequence PRO1308 cDNA, wherein SEQ ID NO:181 is a clone designated herein as "DNA62306-1570".

Figure 182 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:182) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:181 shown in Figure 181.

Figure 183 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:183) of a native sequence PRO4313 cDNA, wherein SEQ ID NO:183 is a clone designated herein as "DNA62312-2558".

Figure 184 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:184) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:183 shown in Figure 183.

Figure 185 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:185) of a native sequence PRO1192 cDNA, wherein SEQ ID NO:185 is a clone designated herein as "DNA62814-1521".

Figure 186 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:186) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:185 shown in Figure 185.

Figure 187 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:187) of a native sequence PRO1160 cDNA, wherein SEQ ID NO:187 is a clone designated herein as "DNA62872-1509".

Figure 188 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:188) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:187 shown in Figure 187.

Figure 189 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:189) of a native sequence PRO1244 cDNA, wherein SEQ ID NO:189 is a clone designated herein as "DNA64883-1526".

Figure 190 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:190) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:189 shown in Figure 189.

Figure 191 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:191) of a native sequence PRO1356 cDNA, wherein SEQ ID NO:191 is a clone designated herein as "DNA64886-1601".

Figure 192 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:192) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:191 shown in Figure 191.

Figure 193 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:193) of a native sequence PRO1274 cDNA, wherein SEQ ID NO:193 is a clone designated herein as "DNA64889-1541".

Figure 194 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:194) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:193 shown in Figure 193.

Figure 195 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:195) of a native sequence PRO1272 cDNA, wherein

SEQ ID NO:195 is a clone designated herein as "DNA64896-1539".

Figure 196 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:196) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:195 shown in Figure 195.

Figure 197 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:197) of a native sequence PRO1412 cDNA, wherein SEQ ID NO:197 is a clone designated herein as "DNA64897-1628".

Figure 198 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:198) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:197 shown in Figure 197.

Figure 199 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:199) of a native sequence PRO1286 cDNA, wherein SEQ ID NO:199 is a clone designated herein as "DNA64903-1553".

Figure 200 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:200) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:199 shown in Figure 199.

Figure 201 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:201) of a native sequence PRO1347 cDNA, wherein SEQ ID NO:201 is a clone designated herein as "DNA64950-1590".

Figure 202 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:202) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:201 shown in Figure 201.

Figure 203 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:203) of a native sequence PRO1278 cDNA, wherein SEQ ID NO:203 is a clone designated herein as "DNA65402-1540".

Figure 204 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:204) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:203 shown in Figure 203.

Figure 205 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:205) of a native sequence PRO1283 cDNA, wherein SEQ ID NO:205 is a clone designated herein as "DNA65404-1551".

Figure 206 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:206) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:205 shown in Figure 205.

Figure 207 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:207) of a native sequence PRO1279 cDNA, wherein SEQ ID NO:207 is a clone designated herein as "DNA65405-1547".

Figure 208 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:208) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:207 shown in Figure 207.

Figure 209 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:209) of a native sequence PRO1306 cDNA, wherein SEQ ID NO:209 is a clone designated herein as "DNA65410-1569".

Figure 210 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:210) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:209 shown in Figure 209.

Figure 211 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:211) of a native sequence PRO1195 cDNA, wherein SEQ ID NO:211 is a clone designated herein as "DNA65412-1523".

Figure 212 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:212) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:211 shown in Figure 211.

Figure 213 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:213) of a native sequence PRO4995 cDNA, wherein SEQ ID NO:213 is a clone designated herein as "DNA66307-2661".

Figure 214 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:214) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:213 shown in Figure 213.

Figure 215 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:215) of a native sequence PRO1382 cDNA, wherein SEQ ID NO:215 is a clone designated herein as "DNA66526-1616".

Figure 216 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:216) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:215 shown in Figure 215.

Figure 217 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:217) of a native sequence PRO1325 cDNA, wherein SEQ ID NO:217 is a clone designated herein as "DNA66659-1593".

Figure 218 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:218) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:217 shown in Figure 217.

Figure 219 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:219) of a native sequence PRO1329 cDNA, wherein SEQ ID NO:219 is a clone designated herein as "DNA66660-1585".

Figure 220 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:220) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:219 shown in Figure 219.

Figure 221 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:221) of a native sequence PRO1338 cDNA, wherein SEQ ID NO:221 is a clone designated herein as "DNA66667-1596".

Figure 222 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:222) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:221 shown in Figure 221.

Figure 223 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:223) of a native sequence PRO1337 cDNA, wherein SEQ ID NO:223 is a clone designated herein as "DNA66672-1586".

Figure 224 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:224) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:223 shown in Figure 223.

Figure 225 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:225) of a native sequence PRO1343 cDNA, wherein SEQ ID NO:225 is a clone designated herein as "DNA66675-1587".

Figure 226 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:226) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:225 shown in Figure 225.

Figure 227 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:227) of a native sequence PRO1376 cDNA, wherein SEQ ID NO:227 is a clone designated herein as "DNA67300-1605".

Figure 228 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:228) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:227 shown in Figure 227.

Figure 229 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:229) of a native sequence PRO1434 cDNA, wherein SEQ ID NO:229 is a clone designated herein as "DNA68818-2536".

Figure 230 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:230) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:229 shown in Figure 229.

Figure 231 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:231) of a native sequence PRO3579 cDNA, wherein SEQ ID NO:231 is a clone designated herein as "DNA68862-2546".

Figure 232 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:232) derived from the coding sequence of SEQ

ID NO:231 shown in Figure 231.

Figure 233 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:233) of a native sequence PRO1387 cDNA, wherein SEQ ID NO:233 is a clone designated herein as "DNA58872-1620".

Figure 234 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:234) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:233 shown in Figure 233.

Figure 235 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:235) of a native sequence PRO1419 cDNA, wherein SEQ ID NO:235 is a clone designated herein as "DNA71290-1630".

Figure 236 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:236) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:235 shown in Figure 235.

Figure 237 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:237) of a native sequence PRO1488 cDNA, wherein SEQ ID NO:237 is a clone designated herein as "DNA73736-1657".

Figure 238 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:238) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:237 shown in Figure 237.

Figure 239 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:239) of a native sequence PRO1474 cDNA, wherein SEQ ID NO:239 is a clone designated herein as "DNA73739-1645".

Figure 240 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:240) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:239 shown in Figure 239.

Figure 241 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:241) of a native sequence PRO1508 cDNA, wherein SEQ ID NO:241 is a clone designated herein as "DNA73742-1662".

Figure 242 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:242) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:241 shown in Figure 241.

Figure 243 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:243) of a native sequence PRO1754 cDNA, wherein SEQ ID NO:243 is a clone designated herein as "DNA76385-1692".

Figure 244 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:244) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:243 shown in Figure 243.

Figure 245 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:245) of a native sequence PRO1550 cDNA, wherein SEQ ID NO:245 is a clone designated herein as "DNA76393-1664".

Figure 246 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:246) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:245 shown in Figure 245.

Figure 247 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:247) of a native sequence PRO1758 cDNA, wherein SEQ ID NO:247 is a clone designated herein as "DNA76399-1700".

Figure 248 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:248) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:247 shown in Figure 247.

Figure 249 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:249) of a native sequence PRO1917 cDNA, wherein SEQ ID NO:249 is a clone designated herein as "DNA76400-2528".

Figure 250 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:250) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:249 shown in Figure 249.

Figure 251 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:251) of a native sequence PRO1787 cDNA, wherein SEQ ID NO:251 is a clone designated herein as "DNA76510-2504".

Figure 252 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:252) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:251 shown in Figure 251.

Figure 253 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:253) of a native sequence PRO1556 cDNA, wherein SEQ ID NO:253 is a clone designated herein as "DNA76529-1666".

Figure 254 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:254) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:253 shown in Figure 253.

Figure 255 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:255) of a native sequence PRO1760 cDNA, wherein SEQ ID NO:255 is a clone designated herein as "DNA76532-1702".

Figure 256 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:256) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:255 shown in Figure 255.

Figure 257 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:257) of a native sequence PRO1567 cDNA, wherein SEQ ID NO:257 is a clone designated herein as "DNA76541-1675".

Figure 258 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:258) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:257 shown in Figure 257.

Figure 259 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:259) of a native sequence PRO1600 cDNA, wherein SEQ ID NO:259 is a clone designated herein as "DNA77503-1686".

Figure 260 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:260) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:259 shown in Figure 259.

Figure 261 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:261) of a native sequence PRO1868 cDNA, wherein SEQ ID NO:261 is a clone designated herein as "DNA77624-2515".

Figure 262 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:262) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:261 shown in Figure 261.

Figure 263 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:263) of a native sequence PRO1890 cDNA, wherein SEQ ID NO:263 is a clone designated herein as "DNA79238-2525".

Figure 264 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:264) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:263 shown in Figure 263.

Figure 265 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:265) of a native sequence PRO1887 cDNA, wherein SEQ ID NO:265 is a clone designated herein as "DNA79862-2522".

Figure 266 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:265) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:265 shown in Figure 265.

Figure 267 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:267) of a native sequence PRO4353 cDNA, wherein SEQ ID NO:267 is a clone designated herein as "DNA80145-2594".

Figure 268 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:268) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:267 shown in Figure 267.

Figure 269 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:269) of a native sequence PRO1782 cDNA, wherein

SEQ ID NO:269 is a clone designated herein as "DNA80899-2501".

Figure 270 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:270) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:269 shown in Figure 269.

Figure 271 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:271) of a native sequence PRO1928 cDNA, wherein SEQ ID NO:271 is a clone designated herein as "DNA81754-2532".

Figure 272 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:272) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:271 shown in Figure 271.

Figure 273 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:273) of a native sequence PRO1865 cDNA, wherein SEQ ID NO:273 is a clone designated herein as "DNA81757-2512".

Figure 274 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:274) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:273 shown in Figure 273.

Figure 275 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:275) of a native sequence PRO4341 cDNA, wherein SEQ ID NO:275 is a clone designated herein as "DNA81761-2583".

Figure 276 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:276) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:275 shown in Figure 275.

Figure 277 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:277) of a native sequence PRO6714 cDNA, wherein SEQ ID NO:277 is a clone designated herein as "DNA82358-2738".

Figure 278 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:278) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:277 shown in Figure 277.

Figure 279 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:279) of a native sequence PRO5723 cDNA, wherein SEQ ID NO:279 is a clone designated herein as "DNA82361".

Figure 280 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:280) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:279 shown in Figure 279.

Figure 281 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:281) of a native sequence PRO3438 cDNA, wherein SEQ ID NO:281 is a clone designated herein as "DNA82364-2538".

Figure 282 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:282) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:281 shown in Figure 281.

Figure 283 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:283) of a native sequence PRO6071 cDNA, wherein SEQ ID NO:283 is a clone designated herein as "DNA82405-2959".

Figure 284 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:284) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:283 shown in Figure 283.

Figure 285 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:285) of a native sequence PRO1801 cDNA, wherein SEQ ID NO:285 is a clone designated herein as "DNA83500-2506".

Figure 286 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:286) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:285 shown in Figure 285.

Figure 287 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:287) of a native sequence PRO4324 cDNA, wherein SEQ ID NO:287 is a clone designated herein as "DNA83560-2569".

Figure 288 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:288) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:287 shown in Figure 287.

Figure 289 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:289) of a native sequence PRO4333 cDNA, wherein SEQ ID NO:289 is a clone designated herein as "DNA84210-2576".

Figure 290 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:290) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:289 shown in Figure 289.

Figure 291 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:291) of a native sequence PRO4405 cDNA, wherein SEQ ID NO:291 is a clone designated herein as "DNA84920-2614".

Figure 292 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:292) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:291 shown in Figure 291.

Figure 293 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:293) of a native sequence PRO4356 cDNA, wherein SEQ ID NO:293 is a clone designated herein as "DNA86576-2595".

Figure 294 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:294) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:293 shown in Figure 293.

Figure 295 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:295) of a native sequence PRO3444 cDNA, wherein SEQ ID NO:295 is a clone designated herein as "DNA87997".

Figure 296 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:296) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:295 shown in Figure 295.

Figure 297 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:297) of a native sequence PRO4302 cDNA, wherein SEQ ID NO:297 is a clone designated herein as "DNA92218-2554".

Figure 298 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:298) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:297 shown in Figure 297.

Figure 299 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:299) of a native sequence PRO4371 cDNA, wherein SEQ ID NO:299 is a clone designated herein as "DNA92233-2599".

Figure 300 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:300) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:299 shown in Figure 299.

Figure 301 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:301) of a native sequence PRO4354 cDNA, wherein SEQ ID NO:301 is a clone designated herein as "DNA92256-2596".

Figure 302 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:302) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:301 shown in Figure 301.

Figure 303 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:303) of a native sequence PRO5725 cDNA, wherein SEQ ID NO:303 is a clone designated herein as "DNA92265-2669".

Figure 304 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:304) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:303 shown in Figure 303.

Figure 305 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:305) of a native sequence PRO4408 cDNA, wherein SEQ ID NO:305 is a clone designated herein as "DNA92274-2617".

Figure 306 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:306) derived from the coding sequence of SEQ

ID NO:305 shown in Figure 305.

Figure 307 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:307) of a native sequence PRO9940 cDNA, wherein SEQ ID NO:307 is a clone designated herein as "DNA92282".

Figure 308 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:308) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:307 shown in Figure 307.

Figure 309 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:309) of a native sequence PRO5737 cDNA, wherein SEQ ID NO:309 is a clone designated herein as "DNA92929-2534-1".

Figure 310 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:310) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:309 shown in Figure 309.

Figure 311 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:311) of a native sequence PRO4425 cDNA, wherein SEQ ID NO:311 is a clone designated herein as "DNA93011-2637".

Figure 312 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:312) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:311 shown in Figure 311.

Figure 313 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:313) of a native sequence PRO4345 cDNA, wherein SEQ ID NO:313 is a clone designated herein as "DNA94854-2586".

Figure 314 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:314) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:313 shown in Figure 313.

Figure 315 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:315) of a native sequence PRO4342 cDNA, wherein SEQ ID NO:315 is a clone designated herein as "DNA96787-2534-1".

Figure 316 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:316) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:315 shown in Figure 315.

Figure 317 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:317) of a native sequence PRO3562 cDNA, wherein SEQ ID NO:317 is a clone designated herein as "DNA96791".

Figure 318 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:318) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:317 shown in Figure 317.

Figure 319 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:319) of a native sequence PRO4422 cDNA, wherein SEQ ID NO:319 is a clone designated herein as "DNA96867-2620".

Figure 320 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:320) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:319 shown in Figure 319.

Figure 321 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:321) of a native sequence PRO5776 cDNA, wherein SEQ ID NO:321 is a clone designated herein as "DNA96872-2674".

Figure 322 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:322) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:321 shown in Figure 321.

Figure 323 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:323) of a native sequence PRO4430 cDNA, wherein SEQ ID NO:323 is a clone designated herein as "DNA96878-2626".

Figure 324 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:324) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:323 shown in Figure 323.

Figure 325 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:325) of a native sequence PRO4499 cDNA, wherein SEQ ID NO:325 is a clone designated herein as "DNA96889-2641".

Figure 326 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:326) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:325 shown in Figure 325.

Figure 327 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:327) of a native sequence PRO4503 cDNA, wherein SEQ ID NO:327 is a clone designated herein as "DNA100312-2645".

Figure 328 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:328) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:327 shown in Figure 327.

Figure 329 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:329) of a native sequence PRO10008 cDNA, wherein SEQ ID NO:329 is a clone designated herein as "DNA101921".

Figure 330 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:330) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:329 shown in Figure 329.

Figure 331 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:331) of a native sequence PRO5730 cDNA, wherein SEQ ID NO:331 is a clone designated herein as "DNA101926".

Figure 332 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:332) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:331 shown in Figure 331.

Figure 333 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:333) of a native sequence PRO6008 cDNA, wherein SEQ ID NO:333 is a clone designated herein as "DNA102844".

Figure 334 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:334) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:333 shown in Figure 333.

Figure 335 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:335) of a native sequence PRO4527 cDNA, wherein SEQ ID NO:335 is a clone designated herein as "DNA103197".

Figure 336 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:336) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:335 shown in Figure 335.

Figure 337 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:337) of a native sequence PRO4538 cDNA, wherein SEQ ID NO:337 is a clone designated herein as "DNA103208".

Figure 338 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:338) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:337 shown in Figure 337.

Figure 339 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:339) of a native sequence PRO4553 cDNA, wherein SEQ ID NO:339 is a clone designated herein as "DNA103223".

Figure 340 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:340) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:339 shown in Figure 339.

Figure 341 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:341) of a native sequence PRO6006 cDNA, wherein SEQ ID NO:341 is a clone designated herein as "DNA105782-2693".

Figure 342 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:342) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:341 shown in Figure 341.

Figure 343 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:343) of a native sequence PRO6029 cDNA, wherein

SEQ ID NO:343 is a clone designated herein as "DNA105849-2704".

Figure 344 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:344) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:343 shown in Figure 343.

Figure 345 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:345) of a native sequence PRO9821 cDNA, wherein SEQ ID NO:345 is a clone designated herein as "DNA108725-2766".

Figure 346 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:346) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:345 shown in Figure 345.

Figure 347 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:347) of a native sequence PRO9820 cDNA, wherein SEQ ID NO:347 is a clone designated herein as "DNA108769-2765".

Figure 348 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:348) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:347 shown in Figure 347.

Figure 349 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:349) of a native sequence PRO9771 cDNA, wherein SEQ ID NO:349 is a clone designated herein as "DNA119498-2965".

Figure 350 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:350) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:349 shown in Figure 349.

Figure 351 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:351) of a native sequence PRO7436 cDNA, wherein SEQ ID NO:351 is a clone designated herein as "DNA119535-2756".

Figure 352 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:352) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:351 shown in Figure 351.

Figure 353 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:353) of a native sequence PRO10096 cDNA, wherein SEQ ID NO:353 is a clone designated herein as "DNA125185-2806".

Figure 354 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:354) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:353 shown in Figure 353.

Figure 355 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:355) of a native sequence PRO19670 cDNA, wherein SEQ ID NO:355 is a clone designated herein as "DNA131639-2874".

Figure 356 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:356) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:355 shown in Figure 355.

Figure 357 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:357) of a native sequence PRO20044 cDNA, wherein SEQ ID NO:357 is a clone designated herein as "DNA139623-2893".

Figure 358 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:358) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:357 shown in Figure 357.

Figure 359 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:359) of a native sequence PRO9873 cDNA, wherein SEQ ID NO:359 is a clone designated herein as "DNA143076-2787".

Figure 360 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:360) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:359 shown in Figure 359.

Figure 361 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:361) of a native sequence PRO21366 cDNA, wherein SEQ ID NO:361 is a clone designated herein as "DNA143276-2975".

Figure 362 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:362) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:361 shown in Figure 361.

Figure 363 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:363) of a native sequence PRO20040 cDNA, wherein SEQ ID NO:363 is a clone designated herein as "DNA164625-2890".

Figure 364 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:364) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:363 shown in Figure 363.

Figure 365 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:365) of a native sequence PRO21184 cDNA, wherein SEQ ID NO:365 is a clone designated herein as "DNA167678-2963".

Figure 366 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:366) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:365 shown in Figure 365.

Figure 367 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:367) of a native sequence PRO21055 cDNA, wherein SEQ ID NO:367 is a clone designated herein as "DNA170021-2923".

Figure 368 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:368) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:367 shown in Figure 367.

Figure 369 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:369) of a native sequence PRO28631 cDNA, wherein SEQ ID NO:369 is a clone designated herein as "DNA170212-3000".

Figure 370 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:370) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:369 shown in Figure 369.

Figure 371 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:371) of a native sequence PRO21384 cDNA, wherein SEQ ID NO:371 is a clone designated herein as "DNA177313-2982".

Figure 372 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:372) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:371 shown in Figure 371.

Figure 373 shows a nucleotide sequence (SEQ ID NO:373) of a native sequence PRO1449 cDNA, wherein SEQ ID NO:373 is a clone designated herein as "DNA64908-1163-1".

Figure 374 shows the amino acid sequence (SEQ ID NO:374) derived from the coding sequence of SEQ ID NO:373 shown in Figure 373.

Figure 375 shows wholemount in situ hybridization results on mouse embryos using a mouse orthologue of PRO1449 which has about 78% amino acid identity with PRO1449. The results show that PRO1449 orthologue is expressed in the developing vasculature. The cross-section further shows expression in endothelial cells and progenitors of endothelial cells.

Figure 376 shows that a PRO1449 orthologue having about 78% amino acid identity with PRO1449 is expressed in vasculature of many inflamed and diseased tissues, but is very low, or lacking, in normal adult vessels.

Figure 377 shows that a PRO1449 orthologue having about 78% amino acid identity with PRO1449 induces ectopic vessels in the eyes of chicken embryos.

5. Detailed Description of the Invention

5.1. Definitions

The phrases "cardiovascular, endothelial and angiogenic disorder", "cardiovascular, endothelial and angiogenic dysfunction", "cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder" and "cardiovascular, endothelial or angiogenic dysfunction" are used interchangeably and refer in part to systemic disorders that affect vessels, such as diabetes *mellitus*, as well as diseases of the vessels themselves, such as of the arteries, capillaries, veins, and/or lymphatics. This would include indications that stimulate angiogenesis and/or cardiovascularization, and those that inhibit angiogenesis and/or cardiovascularization. Such disorders include, for example, arterial disease, such as atherosclerosis, hypertension, inflammatory vasculitides, Reynaud's disease and Reynaud's phenomenon, aneurysms, and arterial restenosis; venous and lymphatic disorders such as thrombophlebitis, lymphangitis, and lymphedema; and other vascular disorders such as peripheral vascular disease, cancer such as vascular tumors, *e.g.*, hemangioma (capillary and cavernous), glomus tumors, telangiectasia, bacillary angiomatosis, hemangioendothelioma, angiosarcoma, haemangiopericytoma, Kaposi's sarcoma, lymphangioma, and lymphangiosarcoma, tumor angiogenesis, trauma such as wounds, burns, and other injured tissue, implant fixation, scarring, ischemia reperfusion injury, rheumatoid arthritis, cerebrovascular disease, renal diseases such as acute renal failure, and osteoporosis. This would also include angina, myocardial infarctions such as acute myocardial infarctions, cardiac hypertrophy, and heart failure such as CHF.

"Hypertrophy", as used herein, is defined as an increase in mass of an organ or structure independent of natural growth that does not involve tumor formation. Hypertrophy of an organ or tissue is due either to an increase in the mass of the individual cells (true hypertrophy), or to an increase in the number of cells making up the tissue (hyperplasia), or both. Certain organs, such as the heart, lose the ability to divide shortly after birth. Accordingly, "cardiac hypertrophy" is defined as an increase in mass of the heart, which, in adults, is characterized by an increase in myocyte cell size and contractile protein content without concomitant cell division. The character of the stress responsible for inciting the hypertrophy, (*e.g.*, increased preload, increased afterload, loss of myocytes, as in myocardial infarction, or primary depression of contractility), appears to play a critical role in determining the nature of the response. The early stage of cardiac hypertrophy is usually characterized morphologically by increases in the size of myofibrils and mitochondria, as well as by enlargement of mitochondria and nuclei. At this stage, while muscle cells are larger than normal, cellular organization is largely preserved. At a more advanced stage of cardiac hypertrophy, there are preferential increases in the size or number of specific organelles, such as mitochondria, and new contractile elements are added in localized areas of the cells, in an irregular manner. Cells subjected to long-standing hypertrophy show more obvious disruptions in cellular organization, including markedly enlarged nuclei with highly lobulated membranes, which displace adjacent myofibrils and cause breakdown of normal Z-band registration. The phrase "cardiac hypertrophy" is used to include all stages of the progression of this condition, characterized by various degrees of structural damage of the heart muscle, regardless of the underlying cardiac disorder. Hence, the term also includes physiological conditions instrumental in the development of cardiac hypertrophy, such as elevated blood pressure, aortic stenosis, or myocardial infarction.

"Heart failure" refers to an abnormality of cardiac function where the heart does not pump blood at the rate

needed for the requirements of metabolizing tissues. The heart failure can be caused by a number of factors, including ischemic, congenital, rheumatic, or idiopathic forms.

"Congestive heart failure" (CHF) is a progressive pathologic state where the heart is increasingly unable to supply adequate cardiac output (the volume of blood pumped by the heart over time) to deliver the oxygenated blood to peripheral tissues. As CHF progresses, structural and hemodynamic damages occur. While these damages have a variety of manifestations, one characteristic symptom is ventricular hypertrophy. CHF is a common end result of a number of various cardiac disorders.

"Myocardial infarction" generally results from atherosclerosis of the coronary arteries, often with superimposed coronary thrombosis. It may be divided into two major types: transmural infarcts, in which myocardial necrosis involves the full thickness of the ventricular wall, and subendocardial (nontransmural) infarcts, in which the necrosis involves the subendocardium, the intramural myocardium, or both, without extending all the way through the ventricular wall to the epicardium. Myocardial infarction is known to cause both a change in hemodynamic effects and an alteration in structure in the damaged and healthy zones of the heart. Thus, for example, myocardial infarction reduces the maximum cardiac output and the stroke volume of the heart. Also associated with myocardial infarction is a stimulation of the DNA synthesis occurring in the interstice as well as an increase in the formation of collagen in the areas of the heart not affected.

As a result of the increased stress or strain placed on the heart in prolonged hypertension due, for example, to the increased total peripheral resistance, cardiac hypertrophy has long been associated with "hypertension". A characteristic of the ventricle that becomes hypertrophic as a result of chronic pressure overload is an impaired diastolic performance. Fouad *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 4: 1500-1506 (1984); Smith *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 5: 869-874 (1985). A prolonged left ventricular relaxation has been detected in early essential hypertension, in spite of normal or supranormal systolic function. Hartford *et al.*, Hypertension, 6: 329-338 (1984). However, there is no close parallelism between blood pressure levels and cardiac hypertrophy. Although improvement in left ventricular function in response to antihypertensive therapy has been reported in humans, patients variously treated with a diuretic (hydrochlorothiazide), a β-blocker (propranolol), or a calcium channel blocker (diltiazem), have shown reversal of left ventricular hypertrophy, without improvement in diastolic function. Inouye *et al.*, Am. J. Cardiol., 53: 1583-7 (1984).

Another complex cardiac disease associated with cardiac hypertrophy is "hypertrophic cardiomyopathy". This condition is characterized by a great diversity of morphologic, functional, and clinical features (Maron *et al.*, N. Engl. J. Med., 316: 780-789 (1987); Spirito *et al.*, N. Engl. J. Med., 320: 749-755 (1989); Louie and Edwards, Prog. Cardiovasc. Dis., 36: 275-308 (1994); Wigle *et al.*, Circulation, 92: 1680-1692 (1995)), the heterogeneity of which is accentuated by the fact that it afflicts patients of all ages. Spirito *et al.*, N. Engl. J. Med., 336: 775-785 (1997). The causative factors of hypertrophic cardiomyopathy are also diverse and little understood. In general, mutations in genes encoding sarcomeric proteins are associated with hypertrophic cardiomyopathy. Recent data suggest that β-myosin heavy chain mutations may account for approximately 30 to 40 percent of cases of familial hypertrophic cardiomyopathy. Watkins *et al.*, N. Engl. J. Med., 326: 1108-1114 (1992); Schwartz *et al*, Circulation, 91: 532-540 (1995); Marian and Roberts, Circulation, 92: 1336-1347 (1995); Thierfelder *et al.*, Cell, 77: 701-712

(1994); Watkins *et al.*, Nat. Gen., 11: 434-437 (1995). Besides β-myosin heavy chain, other locations of genetic mutations include cardiac troponin T, alpha tropomyosin, cardiac myosin binding protein C, essential myosin light chain, and regulatory myosin light chain. *See*, Malik and Watkins, Curr. Opin. Cardiol., 12: 295-302 (1997).

Supravalvular "aortic stenosis" is an inherited vascular disorder characterized by narrowing of the ascending aorta, but other arteries, including the pulmonary arteries, may also be affected. Untreated aortic stenosis may lead to increased intracardiac pressure resulting in myocardial hypertrophy and eventually heart failure and death. The pathogenesis of this disorder is not fully understood, but hypertrophy and possibly hyperplasia of medial smooth muscle are prominent features of this disorder. It has been reported that molecular variants of the elastin gene are involved in the development and pathogenesis of aortic stenosis. U.S. Patent No. 5,650,282 issued July 22, 1997.

"Valvular regurgitation" occurs as a result of heart diseases resulting in disorders of the cardiac valves. Various diseases, like rheumatic fever, can cause the shrinking or pulling apart of the valve orifice, while other diseases may result in endocarditis, an inflammation of the endocardium or lining membrane of the atrioventricular orifices and operation of the heart. Defects such as the narrowing of the valve stenosis or the defective closing of the valve result in an accumulation of blood in the heart cavity or regurgitation of blood past the valve. If uncorrected, prolonged valvular stenosis or insufficiency may result in cardiac hypertrophy and associated damage to the heart muscle, which may eventually necessitate valve replacement.

The treatment of all these, and other cardiovascular, endothelial and angiogenic disorders, which may or may not be accompanied by cardiac hypertrophy, is encompassed by the present invention.

The terms "cancer", "cancerous", and "malignant" refer to or describe the physiological condition in mammals that is typically characterized by unregulated cell growth. Examples of cancer include but are not limited to, carcinoma including adenocarcinoma, lymphoma, blastoma, melanoma, sarcoma, and leukemia. More particular examples of such cancers include squamous cell cancer, small-cell lung cancer, non-small cell lung cancer, gastrointestinal cancer, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, pancreatic cancer, glioblastoma, cervical cancer, ovarian cancer, liver cancer such as hepatic carcinoma and hepatoma, bladder cancer, breast cancer, colon cancer, colorectal cancer, endometrial carcinoma, salivary gland carcinoma, kidney cancer such as renal cell carcinoma and Wilms' tumors, basal cell carcinoma, melanoma, prostate cancer, vulval cancer, thyroid cancer, testicular cancer, esophageal cancer, and various types of head and neck cancer. The preferred cancers for treatment herein are breast, colon, lung, melanoma, ovarian, and others involving vascular tumors as noted above.

The term "cytotoxic agent" as used herein refers to a substance that inhibits or prevents the function of cells and/or causes destruction of cells. The term is intended to include radioactive isotopes (*e.g.*, ^{131}I, ^{125}I, ^{90}Y, and ^{186}Re), chemotherapeutic agents, and toxins such as enzymatically active toxins of bacterial, fungal, plant, or animal origin, or fragments thereof.

A "chemotherapeutic agent" is a chemical compound useful in the treatment of cancer. Examples of chemotherapeutic agents include alkylating agents, folic acid antagonists, anti-metabolites of nucleic acid metabolism, antibiotics, pyrimidine analogs, 5-fluorouracil, cisplatin, purine nucleosides, amines, amino acids, triazol nucleosides, or corticosteroids. Specific examples include Adriamycin, Doxorubicin, 5-Fluorouracil,

Cytosine arabinoside ("Ara-C"), Cyclophosphamide, Thiotepa, Busulfan, Cytoxin, Taxol, Toxotere, Methotrexate, Cisplatin, Melphalan, Vinblastine, Bleomycin, Etoposide, Ifosfamide, Mitomycin C, Mitoxantrone, Vincristine, Vinorelbine, Carboplatin, Teniposide, Daunomycin, Carminomycin, Aminopterin, Dactinomycin, Mitomycins, Esperamicins (*see* U.S. Pat. No. 4,675,187), Melphalan, and other related nitrogen mustards. Also included in this definition are hormonal agents that act to regulate or inhibit hormone action on tumors, such as tamoxifen and onapristone.

A "growth-inhibitory agent" when used herein refers to a compound or composition that inhibits growth of a cell, such as an Wnt-overexpressing cancer cell, either *in vitro* or *in vivo*. Thus, the growth-inhibitory agent is one which significantly reduces the percentage of malignant cells in S phase. Examples of growth-inhibitory agents include agents that block cell cycle progression (at a place other than S phase), such as agents that induce G1 arrest and M-phase arrest. Classical M-phase blockers include the vincas (vincristine and vinblastine), taxol, and topo II inhibitors such as doxorubicin, daunorubicin, etoposide, and bleomycin. Those agents that arrest G1 also spill over into S-phase arrest, for example, DNA alkylating agents such as tamoxifen, prednisone, dacarbazine, mechlorethamine, cisplatin, methotrexate, 5-fluorouracil, and ara-C. Further information can be found in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami *et al.* (WB Saunders: Philadelphia, 1995), especially p. 13. Additional examples include tumor necrosis factor (TNF), an antibody capable of inhibiting or neutralizing the angiogenic activity of acidic or basic FGF or hepatocyte growth factor (HGF), an antibody capable of inhibiting or neutralizing the coagulant activities of tissue factor, protein C, or protein S (*see*, WO 91/01753, published 21 February 1991), or an antibody capable of binding to HER2 receptor (WO 89/06692), such as the 4D5 antibody (and functional equivalents thereof) (e.g., WO 92/22653).

"Treatment" is an intervention performed with the intention of preventing the development or altering the pathology of a cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorder. The concept of treatment is used in the broadest sense, and specifically includes the prevention (prophylaxis), moderation, reduction, and curing of cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders of any stage. Accordingly, "treatment" refers to both therapeutic treatment and prophylactic or preventative measures, wherein the object is to prevent or slow down (lessen) or ameliorate a cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorder such as hypertrophy. Those in need of treatment include those already with the disorder as well as those prone to have the disorder or those in whom the disorder is to be prevented. The disorder may result from any cause, including idiopathic, cardiotrophic, or myotrophic causes, or ischemia or ischemic insults, such as myocardial infarction.

"Chronic" administration refers to administration of the agent(s) in a continuous mode as opposed to an acute mode, so as to maintain the initial effect, such as an anti-hypertrophic effect, for an extended period of time.

"Mammal" for purposes of treatment refers to any animal classified as a mammal, including humans, domestic and farm animals, and zoo, sports, or pet animals, such as dogs, horses, cats, cows, sheep, pigs, etc. Preferably, the mammal is human.

Administration "in combination with" one or more further therapeutic agents includes simultaneous (concurrent) and consecutive administration in any order.

The phrase "cardiovascular, endothelial or angiogenic agents" refers generically to any drug that acts in treating cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders. Examples of cardiovascular agents are those that promote vascular homeostasis by modulating blood pressure, heart rate, heart contractility, and endothelial and smooth muscle biology, all of which factors have a role in cardiovascular disease. Specific examples of these include angiotensin-II receptor antagonists; endothelin receptor antagonists such as, for example, BOSENTAN™ and MOXONODIN™; interferon-gamma (IFN-γ); des-aspartate-angiotensin I; thrombolytic agents, *e.g.*, streptokinase, urokinase, t-PA, and a t-PA variant specifically designed to have longer half-life and very high fibrin specificity, TNK t-PA (a T103N, N117Q, KHRR(296-299)AAAA t-PA variant, Keyt *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 3670-3674 (1994)); inotropic or hypertensive agents such as digoxigenin and β-adrenergic receptor blocking agents, *e.g.*, propranolol, timolol, tertalolol, carteolol, nadolol, betaxolol, penbutolol, acebutolol, atenolol, metoprolol, and carvedilol; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, *e.g.*, quinapril, captopril, enalapril, ramipril, benazepril, fosinopril, and lisinopril; diuretics, *e.g.*, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethazide, methylchlothiazide, benzthiazide, dichlorphenamide, acetazolamide, and indapamide; and calcium channel blockers, *e.g.*, diltiazem, nifedipine, verapamil, nicardipine. One preferred category of this type is a therapeutic agent used for the treatment of cardiac hypertrophy or of a physiological condition instrumental in the development of cardiac hypertrophy, such as elevated blood pressure, aortic stenosis, or myocardial infarction.

"Angiogenic agents" and "endothelial agents" are active agents that promote angiogenesis and/or endothelial cell growth, or, if applicable, vasculogenesis. This would include factors that accelerate wound healing, such as growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I), VEGF, VIGF, PDGF, epidermal growth factor (EGF), CTGF and members of its family, FGF, and TGF-α and TGF-β.

"Angiostatic agents" are active agents that inhibit angiogenesis or vasculogenesis or otherwise inhibit or prevent growth of cancer cells. Examples include antibodies or other antagonists to angiogenic agents as defined above, such as antibodies to VEGF. They additionally include cytotherapeutic agents such as cytotoxic agents, chemotherapeutic agents, growth-inhibitory agents, apoptotic agents, and other agents to treat cancer, such as anti-HER-2, anti-CD20, and other bioactive and organic chemical agents.

In a pharmacological sense, in the context of the present invention, a "therapeutically effective amount" of an active agent such as a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto or an anti-PRO antibody, refers to an amount effective in the treatment of a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal and can be determined empirically.

As used herein, an "effective amount" of an active agent such as a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto or an anti-PRO antibody, refers to an amount effective for carrying out a stated purpose, wherein such amounts may be determined empirically for the desired effect.

The terms "PRO polypeptide" and "PRO" as used herein and when immediately followed by a numerical designation refer to various polypeptides, wherein the complete designation (*i.e.*, PRO/number) refers to specific polypeptide sequences as described herein. The terms "PRO/number polypeptide" and "PRO/number" wherein the term "number" is provided as an actual numerical designation as used herein encompass native sequence polypeptides and polypeptide variants (which are further defined herein). The PRO polypeptides described herein

may be isolated from a variety of sources, such as from human tissue types or from another source, or prepared by recombinant or synthetic methods.

A "native sequence PRO polypeptide" comprises a polypeptide having the same amino acid sequence as the corresponding PRO polypeptide derived from nature. Such native sequence PRO polypeptides can be isolated from nature or can be produced by recombinant or synthetic means. The term "native sequence PRO polypeptide" specifically encompasses naturally-occurring truncated or secreted forms of the specific PRO polypeptide (*e.g.*, an extracellular domain sequence), naturally-occurring variant forms (*e.g.*, alternatively spliced forms) and naturally-occurring allelic variants of the polypeptide. In various embodiments of the invention, the native sequence PRO polypeptides disclosed herein are mature or full-length native sequence polypeptides comprising the full-length amino acids sequences shown in the accompanying figures. Start and stop codons are shown in bold font and underlined in the figures. However, while the PRO polypeptide disclosed in the accompanying figures are shown to begin with methionine residues designated herein as amino acid position 1 in the figures, it is conceivable and possible that other methionine residues located either upstream or downstream from the amino acid position 1 in the figures may be employed as the starting amino acid residue for the PRO polypeptides.

The PRO polypeptide "extracellular domain" or "ECD" refers to a form of the PRO polypeptide which is essentially free of the transmembrane and cytoplasmic domains. Ordinarily, a PRO polypeptide ECD will have less than 1% of such transmembrane and/or cytoplasmic domains and preferably, will have less than 0.5% of such domains. It will be understood that any transmembrane domains identified for the PRO polypeptides of the present invention are identified pursuant to criteria routinely employed in the art for identifying that type of hydrophobic domain. The exact boundaries of a transmembrane domain may vary but most likely by no more than about 5 amino acids at either end of the domain as initially identified herein. Optionally, therefore, an extracellular domain of a PRO polypeptide may contain from about 5 or fewer amino acids on either side of the transmembrane domain/extracellular domain boundary as identified in the Examples or specification and such polypeptides, with or without the associated signal peptide, and nucleic acid encoding them, are contemplated by the present invention.

The approximate location of the "signal peptides" of the various PRO polypeptides disclosed herein are shown in the present specification and/or the accompanying figures. It is noted, however, that the C-terminal boundary of a signal peptide may vary, but most likely by no more than about 5 amino acids on either side of the signal peptide C-terminal boundary as initially identified herein, wherein the C-terminal boundary of the signal peptide may be identified pursuant to criteria routinely employed in the art for identifying that type of amino acid sequence element (*e.g.*, Nielsen *et al.*, Prot. Eng., 10:1-6 (1997) and von Heinje *et al.*, Nucl. Acids Res., 14:4683-4690 (1986)). Moreover, it is also recognized that, in some cases, cleavage of a signal sequence from a secreted polypeptide is not entirely uniform, resulting in more than one secreted species. These mature polypeptides, where the signal peptide is cleaved within no more than about 5 amino acids on either side of the C-terminal boundary of the signal peptide as identified herein, and the polynucleotides encoding them, are contemplated by the present invention.

"PRO polypeptide variant" means an active PRO polypeptide as defined above or below having at least about 80% amino acid sequence identity with a full-length native sequence PRO polypeptide sequence as disclosed

herein, a PRO polypeptide sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a PRO polypeptide, with or without the signal peptide, as disclosed herein or any other fragment of a full-length PRO polypeptide sequence as disclosed herein. Such PRO polypeptide variants include, for instance, PRO polypeptides wherein one or more amino acid residues are added, or deleted, at the N- or C-terminus of the full-length native amino acid sequence. Ordinarily, a PRO polypeptide variant will have at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% amino acid sequence identity and alternatively at least about 99% amino acid sequence identity to a full-length native sequence PRO polypeptide sequence as disclosed herein, a PRO polypeptide sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a PRO polypeptide, with or without the signal peptide, as disclosed herein or any other specifically defined fragment of a full-length PRO polypeptide sequence as disclosed herein. Ordinarily, PRO variant polypeptides are at least about 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 or 200 amino acids in length and alternatively at least about 300 amino acids in length, or more.

"Percent (%) amino acid sequence identity" with respect to the PRO polypeptide sequences identified herein is defined as the percentage of amino acid residues in a candidate sequence that are identical with the amino acid residues in a PRO sequence, after aligning the sequences and introducing gaps, if necessary, to achieve the maximum percent sequence identity, and not considering any conservative substitutions as part of the sequence identity. Alignment for purposes of determining percent amino acid sequence identity can be achieved in various ways that are within the skill in the art, for instance, using publicly available computer software such as BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 or Megalign (DNASTAR) software. Those skilled in the art can determine appropriate parameters for measuring alignment, including any algorithms needed to achieve maximal alignment over the full-length of the sequences being compared. For purposes herein, however, % amino acid sequence identity values are obtained as described below by using the sequence comparison computer program ALIGN-2, wherein the complete source code for the ALIGN-2 program is provided in Table 1. The ALIGN-2 sequence comparison computer program was authored by Genentech, Inc., and the source code shown in Table 1 has been filed with user documentation in the U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, where it is registered under U.S. Copyright Registration No. TXU510087. The ALIGN-2 program is publicly available through Genentech, Inc., South San Francisco, California or may be compiled from the source code provided in Table 1. The ALIGN-2 program should be compiled for use on a UNIX operating system, preferably digital UNIX V4.0D. All sequence comparison parameters are set by the ALIGN-2 program and do not vary.

For purposes herein, the % amino acid sequence identity of a given amino acid sequence A to, with, or against a given amino acid sequence B (which can alternatively be phrased as a given amino acid sequence A that has or comprises a certain % amino acid sequence identity to, with, or against a given amino acid sequence B) is calculated as follows:

100 times the fraction X/Y

where X is the number of amino acid residues scored as identical matches by the sequence alignment program

ALIGN-2 in that program's alignment of A and B, and where Y is the total number of amino acid residues in B. It will be appreciated that where the length of amino acid sequence A is not equal to the length of amino acid sequence B, the % amino acid sequence identity of A to B will not equal the % amino acid sequence identity of B to A. As examples of % amino acid sequence identity calculations, Tables 2-3 demonstrate how to calculate the % amino acid sequence identity of the amino acid sequence designated "Comparison Protein" to the amino acid sequence designated "PRO".

Unless specifically stated otherwise, all % amino acid sequence identity values used herein are obtained as described above using the ALIGN-2 sequence comparison computer program. However, % amino acid sequence identity may also be determined using the sequence comparison program NCBI-BLAST2 (Altschul *et al.*, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)). The NCBI-BLAST2 sequence comparison program may be downloaded from http://www.ncbi.nlm.nih.gov, or otherwise obtained from the National Institute of Health, Bethesda, MD. NCBI-BLAST2 uses several search parameters, wherein all of those search parameters are set to default values including, for example, unmask = yes, strand = all, expected occurrences = 10, minimum low complexity length = 15/5, multi-pass e-value = 0.01, constant for multi-pass = 25, dropoff for final gapped alignment = 25 and scoring matrix = BLOSUM62.

In situations where NCBI-BLAST2 is employed for amino acid sequence comparisons, the % amino acid sequence identity of a given amino acid sequence A to, with, or against a given amino acid sequence B (which can alternatively be phrased as a given amino acid sequence A that has or comprises a certain % amino acid sequence identity to, with, or against a given amino acid sequence B) is calculated as follows:

100 times the fraction X/Y

where X is the number of amino acid residues scored as identical matches by the sequence alignment program NCBI-BLAST2 in that program's alignment of A and B, and where Y is the total number of amino acid residues in B. It will be appreciated that where the length of amino acid sequence A is not equal to the length of amino acid sequence B, the % amino acid sequence identity of A to B will not equal the % amino acid sequence identity of B to A.

In addition, % amino acid sequence identity may also be determined using the WU-BLAST-2 computer program (Altschul *et al.*, Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996)). Most of the WU-BLAST-2 search parameters are set to the default values. Those not set to default values, *i.e.*, the adjustable parameters, are set with the following values: overlap span = 1, overlap fraction = 0.125, word threshold (T) = 11, and scoring matrix = BLOSUM62. For purposes herein, a % amino acid sequence identity value is determined by dividing (a) the number of matching identical amino acids residues between the amino acid sequence of the PRO polypeptide of interest having a sequence derived from the native PRO polypeptide and the comparison amino acid sequence of interest (*i.e.*, the sequence against which the PRO polypeptide of interest is being compared which may be a PRO variant polypeptide) as determined by WU-BLAST-2 by (b) the total number of amino acid residues of the PRO polypeptide of interest. For example, in the statement "a polypeptide comprising an amino acid sequence A which

has or having at least 80% amino acid sequence identity to the amino acid sequence B", the amino acid sequence A is the comparison amino acid sequence of interest and the amino acid sequence B is the amino acid sequence of the PRO polypeptide of interest.

"PRO variant polynucleotide" or "PRO variant nucleic acid sequence" means a nucleic acid molecule which encodes an active PRO polypeptide as defined below and which has at least about 80% nucleic acid sequence identity with a nucleotide acid sequence encoding a full-length native sequence PRO polypeptide sequence as disclosed herein, a full-length native sequence PRO polypeptide sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a PRO polypeptide, with or without the signal peptide, as disclosed herein or any other fragment of a full-length PRO polypeptide sequence as disclosed herein. Ordinarily, a PRO variant polynucleotide will have at least about 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% or 98% nucleic acid sequence identity and alternatively at least about 99% nucleic acid sequence identity with a nucleic acid sequence encoding a full-length native sequence PRO polypeptide sequence as disclosed herein, a full-length native sequence PRO polypeptide sequence lacking the signal peptide as disclosed herein, an extracellular domain of a PRO polypeptide, with or without the signal sequence, as disclosed herein or any other fragment of a full-length PRO polypeptide sequence as disclosed herein. Variants do not encompass the native nucleotide sequence.

Ordinarily, PRO variant polynucleotides are at least about 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 450, or 600 nucleotides in length and alternatively at least about 900 nucleotides in length, or more.

"Percent (%) nucleic acid sequence identity" with respect to the PRO polypeptide-encoding nucleic acid sequences identified herein is defined as the percentage of nucleotides in a candidate sequence that are identical with the nucleotides in a PRO polypeptide-encoding nucleic acid sequence, after aligning the sequences and introducing gaps, if necessary, to achieve the maximum percent sequence identity. Alignment for purposes of determining percent nucleic acid sequence identity can be achieved in various ways that are within the skill in the art, for instance, using publicly available computer software such as BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 or Megalign (DNASTAR) software. Those skilled in the art can determine appropriate parameters for measuring alignment, including any algorithms needed to achieve maximal alignment over the full-length of the sequences being compared. For purposes herein, however, % nucleic acid sequence identity values are obtained as described below by using the sequence comparison computer program ALIGN-2, wherein the complete source code for the ALIGN-2 program is provided in Table 1. The ALIGN-2 sequence comparison computer program was authored by Genentech, Inc., and the source code shown in Table 1 has been filed with user documentation in the U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, where it is registered under U.S. Copyright Registration No. TXU510087. The ALIGN-2 program is publicly available through Genentech, Inc., South San Francisco, California or may be compiled from the source code provided in Table 1. The ALIGN-2 program should be compiled for use on a UNIX operating system, preferably digital UNIX V4.0D. All sequence comparison parameters are set by the ALIGN-2 program and do not vary.

For purposes herein, the % nucleic acid sequence identity of a given nucleic acid sequence C to, with, or against a given nucleic acid sequence D (which can alternatively be phrased as a given nucleic acid sequence C that

has or comprises a certain % nucleic acid sequence identity to, with, or against a given nucleic acid sequence D) is calculated as follows:

100 times the fraction W/Z

where W is the number of nucleotides scored as identical matches by the sequence alignment program ALIGN-2 in that program's alignment of C and D, and where Z is the total number of nucleotides in D. It will be appreciated that where the length of nucleic acid sequence C is not equal to the length of nucleic acid sequence D, the % nucleic acid sequence identity of C to D will not equal the % nucleic acid sequence identity of D to C. As examples of % nucleic acid sequence identity calculations, Tables 4-5 demonstrate how to calculate the % nucleic acid sequence identity of the nucleic acid sequence designated "Comparison DNA" to the nucleic acid sequence designated "PRO-DNA".

Unless specifically stated otherwise, all % nucleic acid sequence identity values used herein are obtained as described above using the ALIGN-2 sequence comparison computer program. However, % nucleic acid sequence identity may also be determined using the sequence comparison program NCBI-BLAST2 (Altschul *et al.*, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)). The NCBI-BLAST2 sequence comparison program may be downloaded from http://www.ncbi.nlm.nih.gov. or otherwise obtained from the National Institute of Health, Bethesda, MD. NCBI-BLAST2 uses several search parameters, wherein all of those search parameters are set to default values including, for example, unmask = yes, strand = all, expected occurrences = 10, minimum low complexity length = 15/5, multi-pass e-value = 0.01, constant for multi-pass = 25, dropoff for final gapped alignment = 25 and scoring matrix = BLOSUM62.

In situations where NCBI-BLAST2 is employed for sequence comparisons, the % nucleic acid sequence identity of a given nucleic acid sequence C to, with, or against a given nucleic acid sequence D (which can alternatively be phrased as a given nucleic acid sequence C that has or comprises a certain % nucleic acid sequence identity to, with, or against a given nucleic acid sequence D) is calculated as follows:

100 times the fraction W/Z

where W is the number of nucleotides scored as identical matches by the sequence alignment program NCBI-BLAST2 in that program's alignment of C and D, and where Z is the total number of nucleotides in D. It will be appreciated that where the length of nucleic acid sequence C is not equal to the length of nucleic acid sequence D, the % nucleic acid sequence identity of C to D will not equal the % nucleic acid sequence identity of D to C.

In addition, % nucleic acid sequence identity values may also be generated using the WU-BLAST-2 computer program (Altschul *et al.*, Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996)). Most of the WU-BLAST-2 search parameters are set to the default values. Those not set to default values, i.e., the adjustable parameters, are set with the following values: overlap span = 1, overlap fraction = 0.125, word threshold (T) = 11, and scoring matrix = BLOSUM62. For purposes herein, a % nucleic acid sequence identity value is determined by dividing (a)

the number of matching identical nucleotides between the nucleic acid sequence of the PRO polypeptide-encoding nucleic acid molecule of interest having a sequence derived from the native sequence PRO polypeptide-encoding nucleic acid and the comparison nucleic acid molecule of interest (i.e., the sequence against which the PRO polypeptide-encoding nucleic acid molecule of interest is being compared which may be a variant PRO polynucleotide) as determined by WU-BLAST-2 by (b) the total number of nucleotides of the PRO polypeptide-encoding nucleic acid molecule of interest. For example, in the statement "an isolated nucleic acid molecule comprising a nucleic acid sequence A which has or having at least 80% nucleic acid sequence identity to the nucleic acid sequence B", the nucleic acid sequence A is the comparison nucleic acid molecule of interest and the nucleic acid sequence B is the nucleic acid sequence of the PRO polypeptide-encoding nucleic acid molecule of interest.

In other embodiments, PRO variant polynucleotides are nucleic acid molecules that encode an active PRO polypeptide and which are capable of hybridizing, preferably under stringent hybridization and wash conditions, to nucleotide sequences encoding the full-length PRO polypeptide as shown in the specification herein and accompanying figures. PRO variant polypeptides may be those that are encoded by a PRO variant polynucleotide.

"Isolated", when used to describe the various polypeptides disclosed herein, means a polypeptide that has been identified and separated and/or recovered from a component of its natural environment. Preferably, the isolated polypeptide is free of association with all components with which it is naturally associated. Contaminant components of its natural environment are materials that would typically interfere with diagnostic or therapeutic uses for the polypeptide, and may include enzymes, hormones, and other proteinaceous or non-proteinaceous solutes. In preferred embodiments, the polypeptide will be purified (1) to a degree sufficient to obtain at least 15 residues of N-terminal or internal amino acid sequence by use of a spinning cup sequenator, or (2) to homogeneity by SDS-PAGE under non-reducing or reducing conditions using Coomassie blue or, preferably, silver stain. Isolated polypeptide includes polypeptide *in situ* within recombinant cells, since at least one component of the PRO natural environment will not be present. Ordinarily, however, isolated polypeptide will be prepared by at least one purification step.

An "isolated" nucleic acid molecule encoding a PRO polypeptide or an "isolated" nucleic acid molecule encoding an anti-PRO antibody is a nucleic acid molecule that is identified and separated from at least one contaminant nucleic acid molecule with which it is ordinarily associated in the natural source of the PRO-encoding nucleic acid or the natural source of the anti-PRO-encoding nucleic acid. Preferably, the isolated nucleic acid is free of association with all components with which it is naturally associated. An isolated PRO-encoding nucleic acid molecule or an isolated anti-PRO-encoding nucleic acid molecule is other than in the form or setting in which it is found in nature. Isolated nucleic acid molecules therefore are distinguished from the PRO-encoding nucleic acid molecule or from the anti-PRO-encoding nucleic acid molecule as it exists in natural cells. However, an isolated nucleic acid molecule encoding a PRO polypeptide or an isolated nucleic acid molecule encoding an anti-PRO antibody includes PRO-nucleic acid molecules or anti-PRO-nucleic acid molecules contained in cells that ordinarily express PRO polypeptides or anti-PRO antibodies where, for example, the nucleic acid molecule is in a chromosomal location different from that of natural cells.

The term "control sequences" refers to DNA sequences necessary for the expression of an operably linked

coding sequence in a particular host organism. The control sequences that are suitable for prokaryotes, for example, include a promoter, optionally an operator sequence, and a ribosome binding site. Eukaryotic cells are known to utilize, for example, promoters, polyadenylation signals, and enhancers.

Nucleic acid is "operably linked" when it is placed into a functional relationship with another nucleic acid sequence. For example, DNA for a presequence or secretory leader is operably linked to DNA for a PRO polypeptide if it is expressed as a preprotein that participates in the secretion of the polypeptide; a promoter or enhancer is operably linked to a coding sequence if it affects the transcription of the sequence; or a ribosome binding site is operably linked to a coding sequence if it is positioned so as to facilitate translation. Generally, "operably linked" means that the DNA sequences being linked are contiguous, and, in the case of a secretory leader, contiguous and in the same reading frame. However, enhancers do not have to be contiguous. Linking is accomplished by ligation at convenient restriction sites. If such sites do not exist, synthetic oligonucleotide adaptors or linkers are used in accordance with conventional practice.

"Stringency" of hybridization reactions is readily determinable by one of ordinary skill in the art, and generally is an empirical calculation dependent upon probe length, washing temperature, and salt concentration. In general, longer probes require higher temperatures for proper annealing, while shorter probes need lower temperatures. Hybridization generally depends on the ability of denatured DNA to reanneal when complementary strands are present in an environment below their melting temperature. The higher the degree of desired homology between the probe and hybridizable sequence, the higher the relative temperature that can be used. As a result, it follows that higher relative temperatures would tend to make the reaction conditions more stringent, while lower temperatures less so. For additional details and explanation of stringency of hybridization reactions, *see*, Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology (Wiley Interscience Publishers, 1995).

"Stringent conditions" or "high-stringency conditions", as defined herein, may be identified by those that: (1) employ low ionic strength and high temperature for washing, for example, 0.015 M sodium chloride/0.0015 M sodium citrate/0.1% sodium dodecyl sulfate at 50°C; (2) employ during hybridization a denaturing agent, such as formamide, for example, 50% (v/v) formamide with 0.1% bovine serum albumin/0.1% Ficoll/0.1% polyvinylpyrrolidone/50mM sodium phosphate buffer at pH 6.5 with 750 mM sodium chloride, 75 mM sodium citrate at 42°C; or (3) employ 50% formamide, 5 x SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M sodium citrate), 50 mM sodium phosphate (pH 6.8), 0.1% sodium pyrophosphate, 5 x Denhardt's solution, sonicated salmon sperm DNA (50 µg/ml), 0.1% SDS, and 10% dextran sulfate at 42°C, with washes at 42°C in 0.2 x SSC (sodium chloride/sodium citrate) and 50% formamide at 55°C, followed by a high-stringency wash consisting of 0.1 x SSC containing EDTA at 55°C.

"Moderately-stringent conditions" may be identified as described by Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (New York: Cold Spring Harbor Press, 1989), and include the use of washing solution and hybridization conditions (e.g., temperature, ionic strength, and % SDS) less stringent than those described above. An example of moderately stringent conditions is overnight incubation at 37°C in a solution comprising: 20% formamide, 5 x SSC (150 mM NaCl, 15 mM trisodium citrate), 50 mM sodium phosphate (pH 7.6), 5 x Denhardt's solution, 10% dextran sulfate, and 20 mg/ml denatured sheared salmon sperm DNA, followed by washing the filters

in 1 x SSC at about 37-50°C. The skilled artisan will recognize how to adjust the temperature, ionic strength, etc. as necessary to accommodate factors such as probe length and the like.

The modifier "epitope-tagged" when used herein refers to a chimeric polypeptide comprising a PRO polypeptide fused to a "tag polypeptide". The tag polypeptide has enough residues to provide an epitope against which an antibody can be made, yet is short enough such that it does not interfere with activity of the polypeptide to which it is fused. The tag polypeptide preferably also is fairly unique so that the antibody does not substantially cross-react with other epitopes. Suitable tag polypeptides generally have at least six amino acid residues and usually between about 8 and 50 amino acid residues (preferably, between about 10 and 20 amino acid residues).

"Active" or "activity" in the context of PRO variants refers to form(s) of PRO proteins that retain the biologic and/or immunologic activities of a native or naturally-occurring PRO polypeptide.

"Biological activity" in the context of a molecule that antagonizes a PRO polypeptide that can be identified by the screening assays disclosed herein (e.g., an organic or inorganic small molecule, peptide, etc.) is used to refer to the ability of such molecules to bind or complex with the PRO polypeptide identified herein, or otherwise interfere with the interaction of the PRO polypeptide with other cellular proteins or otherwise inhibits the transcription or translation of the PRO polypeptide. Particularly preferred biological activity includes cardiac hypertrophy, activity that acts on systemic disorders that affect vessels, such as diabetes mellitus, as well as diseases of the arteries, capillaries, veins, and/or lymphatics, and cancer.

The term "antagonist" is used in the broadest sense, and includes any molecule that partially or fully blocks, inhibits, or neutralizes one or more of the biological activities of a native PRO polypeptide disclosed herein, for example, if applicable, its mitogenic or angiogenic activity. Antagonists of a PRO polypeptide may act by interfering with the binding of a PRO polypeptide to a cellular receptor, by incapacitating or killing cells that have been activated by a PRO polypeptide, or by interfering with vascular endothelial cell activation after binding of a PRO polypeptide to a cellular receptor. All such points of intervention by a PRO polypeptide antagonist shall be considered equivalent for purposes of this invention. The antagonists inhibit the mitogenic, angiogenic, or other biological activity of PRO polypeptides, and thus are useful for the treatment of diseases or disorders characterized by undesirable excessive neovascularization, including by way of example tumors, and especially solid malignant tumors, rheumatoid arthritis, psoriasis, atherosclerosis, diabetic and other retinopathies, retrolental fibroplasia, age-related macular degeneration, neovascular glaucoma, hemangiomas, thyroid hyperplasias (including Grave's disease), corneal and other tissue transplantation, and chronic inflammation. The antagonists also are useful for the treatment of diseases or disorders characterized by undesirable excessive vascular permeability, such as edema associated with brain tumors, ascites associated with malignancies, Meigs' syndrome, lung inflammation, nephrotic syndrome, pericardial effusion (such as that associated with pericarditis), and pleural effusion. In a similar manner, the term "agonist" is used in the broadest sense and includes any molecule that mimics a biological activity of a native PRO polypeptide disclosed herein. Suitable agonist or antagonist molecules specifically include agonist or antagonist antibodies or antibody fragments, fragments, or amino acid sequence variants of native PRO polypeptides, peptides, small organic molecules, etc.

A "small molecule" is defined herein to have a molecular weight below about 500 daltons.

The term "PRO polypeptide receptor" as used herein refers to a cellular receptor for a PRO polypeptide, ordinarily a cell-surface receptor found on vascular endothelial cells, as well as variants thereof that retain the ability to bind a PRO polypeptide.

"Antibodies" (Abs) and "immunoglobulins" (Igs) are glycoproteins having the same structural characteristics. While antibodies exhibit binding specificity to a specific antigen, immunoglobulins include both antibodies and other antibody-like molecules that lack antigen specificity. Polypeptides of the latter kind are, for example, produced at low levels by the lymph system and at increased levels by myelomas. The term "antibody" is used in the broadest sense and specifically covers, without limitation, intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispecific antibodies (*e.g.*, bispecific antibodies) formed from at least two intact antibodies, and antibody fragments, so long as they exhibit the desired biological activity.

"Native antibodies" and "native immunoglobulins" are usually heterotetrameric glycoproteins of about 150,000 daltons, composed of two identical light (L) chains and two identical heavy (H) chains. Each light chain is linked to a heavy chain by one covalent disulfide bond, while the number of disulfide linkages varies among the heavy chains of different immunoglobulin isotypes. Each heavy and light chain also has regularly spaced intrachain disulfide bridges. Each heavy chain has at one end a variable domain (V_H) followed by a number of constant domains. Each light chain has a variable domain at one end (V_L) and a constant domain at its other end; the constant domain of the light chain is aligned with the first constant domain of the heavy chain, and the light-chain variable domain is aligned with the variable domain of the heavy chain. Particular amino acid residues are believed to form an interface between the light- and heavy-chain variable domains.

The term "variable" refers to the fact that certain portions of the variable domains differ extensively in sequence among antibodies and are used in the binding and specificity of each particular antibody to and for its particular antigen. However, the variability is not evenly distributed throughout the variable domains of antibodies. It is concentrated in three segments called complementarity-determining regions (CDRs) or hypervariable regions both in the light-chain and the heavy-chain variable domains. The more highly conserved portions of variable domains are called the framework regions (FR). The variable domains of native heavy and light chains each comprise four FR regions, largely adopting a β-sheet configuration, connected by three CDRs, which form loops connecting, and in some cases forming part of, the β-sheet structure. The CDRs in each chain are held together in close proximity by the FR regions and, with the CDRs from the other chain, contribute to the formation of the antigen-binding site of antibodies. *See*, Kabat *et al.*, NIH Publ. No.91-3242, Vol. I, pages 647-669 (1991). The constant domains are not involved directly in binding an antibody to an antigen, but exhibit various effector functions, such as participation of the antibody in antibody-dependent cellular toxicity.

"Antibody fragments" comprise a portion of an intact antibody, preferably the antigen-binding or variable region of the intact antibody. Examples of antibody fragments include Fab, Fab', $F(ab')_2$, and Fv fragments, diabodies; linear antibodies (Zapata *et al.*, Protein Eng., 8(10): 1057-1062 (1995)); single-chain antibody molecules; and multispecific antibodies formed from antibody fragments.

Papain digestion of antibodies produces two identical antigen-binding fragments, called "Fab" fragments, each with a single antigen-binding site, and a residual "Fc" fragment, whose name reflects its ability to crystallize

readily. Pepsin treatment yields an $F(ab')_2$ fragment that has two antigen-combining sites and is still capable of cross-linking antigen.

"Fv" is the minimum antibody fragment that contains a complete antigen-recognition and -binding site. This region consists of a dimer of one heavy- and one light-chain variable domain in tight, non-covalent association. It is in this configuration that the three CDRs of each variable domain interact to define an antigen-binding site on the surface of the V_H-V_L dimer. Collectively, the six CDRs confer antigen-binding specificity to the antibody. However, even a single variable domain (or half of an Fv comprising only three CDRs specific for an antigen) has the ability to recognize and bind antigen, although at a lower affinity than the entire binding site.

The Fab fragment also contains the constant domain of the light chain and the first constant domain (CH1) of the heavy chain. Fab' fragments differ from Fab fragments by the addition of a few residues at the carboxy terminus of the heavy chain CH1 domain including one or more cysteines from the antibody hinge region. Fab'-SH is the designation herein for Fab' in which the cysteine residue(s) of the constant domains bear a free thiol group. $F(ab')_2$ antibody fragments originally were produced as pairs of Fab' fragments that have hinge cysteines between them. Other chemical couplings of antibody fragments are also known.

The "light chains" of antibodies (immunoglobulins) from any vertebrate species can be assigned to one of two clearly distinct types, called kappa (κ) and lambda (λ), based on the amino acid sequences of their constant domains.

Depending on the amino acid sequence of the constant domain of their heavy chains, immunoglobulins can be assigned to different classes. There are five major classes of immunoglobulins: IgA, IgD, IgE, IgG, and IgM; and several of these may be further divided into subclasses (isotypes), *e.g.*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, and IgA2. The heavy-chain constant domains that correspond to the different classes of immunoglobulins are called α, δ, ε, γ, and μ, respectively. The subunit structures and three-dimensional configurations of different classes of immunoglobulins are well known.

The term "monoclonal antibody" as used herein refers to an antibody obtained from a population of substantially homogeneous antibodies, *i.e.*, the individual antibodies comprising the population are identical except for possible naturally-occurring mutations that may be present in minor amounts. Monoclonal antibodies are highly specific, being directed against a single antigenic site. Furthermore, in contrast to conventional (polyclonal) antibody preparations that typically include different antibodies directed against different determinants (epitopes), each monoclonal antibody is directed against a single determinant on the antigen. In addition to their specificity, the monoclonal antibodies are advantageous in that they are synthesized by the hybridoma culture, uncontaminated by other immunoglobulins. The modifier "monoclonal" indicates the character of the antibody as being obtained from a substantially homogeneous population of antibodies, and is not to be construed as requiring production of the antibody by any particular method. For example, the monoclonal antibodies to be used in accordance with the present invention may be made by the hybridoma method first described by Kohler *et al.*, Nature, 256: 495 (1975), or may be made by recombinant DNA methods (*see, e.g.*, U.S. Patent No. 4,816,567). The "monoclonal antibodies" may also be isolated from phage antibody libraries using the techniques described in Clackson *et al.*, Nature, 352: 624-628 (1991) and Marks *et al.*, J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991), for example.

The monoclonal antibodies herein specifically include "chimeric" antibodies (immunoglobulins) in which a portion of the heavy and/or light chain is identical with or homologous to corresponding sequences in antibodies derived from a particular species or belonging to a particular antibody class or subclass, while the remainder of the chain(s) is identical with or homologous to corresponding sequences in antibodies derived from another species or belonging to another antibody class or subclass, as well as fragments of such antibodies, so long as they exhibit the desired biological activity. U.S. Patent No. 4,816,567; Morrison *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984).

"Humanized" forms of non-human (*e.g.*, murine) antibodies are chimeric immunoglobulins, immunoglobulin chains, or fragments thereof (such as Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ or other antigen-binding subsequences of antibodies) that contain minimal sequence derived from non-human immunoglobulin. For the most part, humanized antibodies are human immunoglobulins (recipient antibody) in which residues from a CDR of the recipient are replaced by residues from a CDR of a non-human species (donor antibody) such as mouse, rat or rabbit having the desired specificity, affinity, and capacity. In some instances, Fv FR residues of the human immunoglobulin are replaced by corresponding non-human residues. Furthermore, humanized antibodies may comprise residues that are found neither in the recipient antibody nor in the imported CDR or framework sequences. These modifications are made to further refine and maximize antibody performance. In general, the humanized antibody will comprise substantially all of at least one, and typically two, variable domains, in which all or substantially all of the CDR regions correspond to those of a non-human immunoglobulin and all or substantially all of the FR regions are those of a human immunoglobulin sequence. The humanized antibody preferably also will comprise at least a portion of an immunoglobulin constant region (Fc), typically that of a human immunoglobulin. For further details, *see* Jones *et al.*, Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann *et al.*, Nature, 332: 323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992). The humanized antibody includes a PRIMATIZED™ antibody wherein the antigen-binding region of the antibody is derived from an antibody produced by immunizing macaque monkeys with the antigen of interest.

"Single-chain Fv" or "sFv" antibody fragments comprise the V_H and V_L domains of an antibody, wherein these domains are present in a single polypeptide chain. Preferably, the Fv polypeptide further comprises a polypeptide linker between the V_H and V_L domains that enables the sFv to form the desired structure for antigen binding. For a review of sFv *see*, Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenburg and Moore, eds. (Springer-Verlag: New York, 1994), pp. 269-315.

The term "diabodies" refers to small antibody fragments with two antigen-binding sites, which fragments comprise a heavy-chain variable domain (V_H) connected to a light-chain variable domain (V_L) in the same polypeptide chain (V_H - V_L). By using a linker that is too short to allow pairing between the two domains on the same chain, the domains are forced to pair with the complementary domains of another chain and create two antigen-binding sites. Diabodies are described more fully in, for example, EP 404,097; WO 93/11161; and Hollinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993).

An "isolated" antibody is one that has been identified and separated and/or recovered from a component of its natural environment. Contaminant components of its natural environment are materials that would interfere

with diagnostic or therapeutic uses for the antibody, and may include enzymes, hormones, and other proteinaceous or nonproteinaceous solutes. In preferred embodiments, the antibody will be purified (1) to greater than 95% by weight of antibody as determined by the Lowry method, and most preferably more than 99% by weight, (2) to a degree sufficient to obtain at least 15 residues of N-terminal or internal amino acid sequence by use of a spinning cup sequenator, or (3) to homogeneity by SDS-PAGE under reducing or nonreducing conditions using Coomassie blue or, preferably, silver stain. Isolated antibody includes the antibody *in situ* within recombinant cells, since at least one component of the antibody's natural environment will not be present. Ordinarily, however, isolated antibody will be prepared by at least one purification step.

An antibody that "specifically binds to" or is "specific for" a particular polypeptide or an epitope on a particular polypeptide is one that binds to that particular polypeptide or epitope on a particular polypeptide without substantially binding to any other polypeptide or polypeptide epitope.

The word "label" when used herein refers to a detectable compound or other composition that is conjugated directly or indirectly to the antibody so as to generate a "labeled" antibody. The label may be detectable by itself (e.g., radioisotope labels or fluorescent labels) or, in the case of an enzymatic label, may catalyze chemical alteration of a substrate compound or composition that is detectable. Radionuclides that can serve as detectable labels include, for example, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, At-211, Cu-67, Bi-212, and Pd-109. The label may also be a non-detectable entity such as a toxin.

By "solid phase" is meant a non-aqueous matrix to which an antibody of the present invention can adhere. Examples of solid phases encompassed herein include those formed partially or entirely of glass (e.g., controlled pore glass), polysaccharides (e.g., agarose), polyacrylamides, polystyrene, polyvinyl alcohol and silicones. In certain embodiments, depending on the context, the solid phase can comprise the well of an assay plate; in others it is a purification column (e.g., an affinity chromatography column). This term also includes a discontinuous solid phase of discrete particles, such as those described in U.S. Patent No. 4,275,149.

A "liposome" is a small vesicle composed of various types of lipids, phospholipids and/or surfactant that is useful for delivery of a drug (such as the PRO polypeptide or antibodies thereto disclosed herein) to a mammal. The components of the liposome are commonly arranged in a bilayer formation, similar to the lipid arrangement of biological membranes.

As used herein, the term "immunoadhesin" designates antibody-like molecules that combine the binding specificity of a heterologous protein (an "adhesin") with the effector functions of immunoglobulin constant domains. Structurally, the immunoadhesins comprise a fusion of an amino acid sequence with the desired binding specificity that is other than the antigen recognition and binding site of an antibody (i.e., is "heterologous"), and an immunoglobulin constant domain sequence. The adhesin part of an immunoadhesin molecule typically is a contiguous amino acid sequence comprising at least the binding site of a receptor or a ligand. The immunoglobulin constant domain sequence in the immunoadhesin may be obtained from any immunoglobulin, such as IgG-1, IgG-2, IgG-3, or IgG-4 subtypes, IgA (including IgA-1 and IgA-2), IgE, IgD, or IgM.

As shown below, Table 1 provides the complete source code for the ALIGN-2 sequence comparison computer program. This source code may be routinely compiled for use on a UNIX operating system to provide

the ALIGN-2 sequence comparison computer program.

In addition, Tables 2-5 show hypothetical exemplifications for using the below described method to determine % amino acid sequence identity (Tables 2-3) and % nucleic acid sequence identity (Tables 4-5) using the ALIGN-2 sequence comparison computer program, wherein "PRO" represents the amino acid sequence of a hypothetical PRO polypeptide of interest, "Comparison Protein" represents the amino acid sequence of a polypeptide against which the "PRO" polypeptide of interest is being compared, "PRO-DNA" represents a hypothetical PRO-encoding nucleic acid sequence of interest, "Comparison DNA" represents the nucleotide sequence of a nucleic acid molecule against which the "PRO-DNA" nucleic acid molecule of interest is being compared, "X", "Y", and "Z" each represent different hypothetical amino acid residues and "N", "L" and "V" each represent different hypothetical nucleotides.

Table 1

```
/*
*
* C-C increased from 12 to 15
* Z is average of EQ
* B is average of ND
* match with stop is _M; stop-stop = 0; J (joker) match = 0
*/
#define _M      -8          /* value of a match with a stop */

int     day[26][26] = {
/*      A  B  C  D  E  F  G  H  I  J  K  L  M  N  O  P  Q  R  S  T  U  V  W  X  Y  Z */
/* A */    { 2, 0,-2, 0, 0,-4, 1,-1,-1, 0,-1,-2,-1, 0, _M, 1, 0,-2, 1, 1, 0, 0,-6, 0,-3, 0},
/* B */    { 0, 3,-4, 3, 2,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 2, _M,-1, 1, 0, 0, 0,-2,-5, 0,-3, 1},
/* C */    {-2,-4,15,-5,-5,-4,-3,-3,-2, 0,-5,-6,-5,-4, _M,-3,-5,-4, 0,-2, 0,-2,-8, 0, 0,-5},
/* D */    { 0, 3,-5, 4, 3,-6, 1, 1,-2, 0, 0,-4,-3, 2, _M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 2},
/* E */    { 0, 2,-5, 3, 4,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 1, _M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 3},
/* F */    {-4,-5,-4,-6,-5, 9,-5,-2, 1, 0,-5, 2, 0,-4, _M,-5,-5,-4,-3,-3, 0,-1, 0, 0, 7,-5},
/* G */    { 1, 0,-3, 1, 0,-5, 5,-2,-3, 0,-2,-4,-3, 0, _M,-1,-1,-3, 1, 0, 0,-1,-7, 0,-5, 0},
/* H */    {-1, 1,-3, 1, 1,-2,-2, 6,-2, 0, 0,-2,-2, 2, _M, 0, 3, 2,-1,-1, 0,-2,-3, 0, 0, 2},
/* I */    {-1,-2,-2,-2,-2, 1,-3,-2, 5, 0,-2, 2, 2,-2, _M,-2,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-5, 0,-1,-2},
/* J */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* K */    {-1, 0,-5, 0, 0,-5,-2, 0,-2, 0, 5,-3, 0, 1, _M,-1, 1, 3, 0, 0, 0,-2,-3, 0,-4, 0},
/* L */    {-2,-3,-6,-4,-3, 2,-4,-2, 2, 0,-3, 6, 4,-3, _M,-3,-2,-3,-3,-1, 0, 2,-3, 0,-1,-2},
/* M */    { 1,-2,-5,-3,-2, 0,-3,-2, 2, 0, 0, 4, 6,-3, _M,-2,-1, 0,-2,-1, 0, 2,-4, 0,-2,-1},
/* N */    { 0, 2,-4, 2, 1,-4, 0, 2,-2, 0, 1,-3,-2, 2, _M,-1, 1, 0, 1, 0, 0,-2,-4, 0,-2, 1},
/* O */    { _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M},
/* P */    { 1,-1,-3,-1,-1,-5,-1, 0,-2, 0,-1,-3,-2,-1, _M, 6, 0, 0, 1, 0, 0,-1,-6, 0,-5, 0},
/* Q */    { 0, 1,-5, 2, 2,-5,-1, 3,-2, 0, 1,-2,-1, 1, _M, 0, 4, 1,-1,-1, 0,-2,-5, 0,-4, 3},
/* R */    {-2, 0,-4,-1,-1,-4,-3, 2,-2, 0, 3,-3, 0, 0, _M, 0, 1, 6, 0,-1, 0,-2, 2, 0,-4, 0},
/* S */    { 1, 0, 0, 0, 0,-3, 1,-1,-1, 0, 0,-3,-2, 1, _M, 1,-1, 0, 2, 1, 0,-1,-2, 0,-3, 0},
/* T */    { 1, 0,-2, 0, 0,-3, 0,-1, 0, 0, 0,-1,-1, 0, _M, 0,-1,-1, 1, 3, 0, 0,-5, 0,-3, 0},
/* U */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* V */    { 0,-2,-2,-2,-2,-1,-1,-2, 4, 0,-2, 2, 2,-2, _M,-1,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-6, 0,-2,-2},
/* W */    {-6,-5,-8,-7,-7, 0,-7,-3,-5, 0,-3,-2,-4,-4, _M,-6,-5, 2,-2, 5, 0,-6,17, 0, 0,-6},
/* X */    { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* Y */    {-3,-3, 0,-4,-4, 7,-5, 0,-1, 0,-4,-1,-2,-2, _M,-5,-4,-4,-3,-3, 0,-2, 0, 0,10,-4},
/* Z */    { 0, 1,-5, 2, 3,-5, 0, 2,-2, 0, 0,-2,-1, 1, _M, 0, 3, 0, 0, 0, 0,-2,-6, 0,-4, 4}
};
```

Table 1 (cont')

```
/*
 */
#include <stdio.h>
#include <ctype.h>

#define  MAXJMP          16      /* max jumps in a diag */
#define  MAXGAP          24      /* don't continue to penalize gaps larger than this */
#define  JMPS            1024    /* max jmps in an path */
#define  MX              4       /* save if there's at least MX-1 bases since last jmp */

#define  DMAT            3       /* value of matching bases */
#define  DMIS            0       /* penalty for mismatched bases */
#define  DINS0           8       /* penalty for a gap */
#define  DINS1           1       /* penalty per base */
#define  PINS0           8       /* penalty for a gap */
#define  PINS1           4       /* penalty per residue */

struct jmp {
        short           n[MAXJMP];      /* size of jmp (neg for dely) */
        unsigned short  x[MAXJMP];      /* base no. of jmp in seq x */
};                                      /* limits seq to 2^16 -1 */

struct diag {
        int             score;          /* score at last jmp */
        long            offset;         /* offset of prev block */
        short           ijmp;           /* current jmp index */
        struct jmp      jp;             /* list of jmps */
};

struct path {
        int     spc;            /* number of leading spaces */
        short   n[JMPS];        /* size of jmp (gap) */
        int     x[JMPS];        /* loc of jmp (last elem before gap) */
};

char            *ofile;                 /* output file name */
char            *namex[2];              /* seq names: getseqs() */
char            *prog;                  /* prog name for err msgs */
char            *seqx[2];                       /* seqs: getseqs() */
int             dmax;                   /* best diag: nw() */
int             dmax0;                  /* final diag */
int             dna;                    /* set if dna: main() */
int             endgaps;                /* set if penalizing end gaps */
int             gapx, gapy;             /* total gaps in seqs */
int             len0, len1;             /* seq lens */
int             ngapx, ngapy;           /* total size of gaps */
int             smax;                   /* max score: nw() */
int             *xbm;                   /* bitmap for matching */
long            offset;                 /* current offset in jmp file */
struct  diag    *dx;                    /* holds diagonals */
struct  path    pp[2];                  /* holds path for seqs */

char            *calloc(), *malloc(), *index(), *strcpy();
char            *getseq(), *g_calloc();
```

Table 1 (cont')

```
/* Needleman-Wunsch alignment program
 *
 * usage: progs file1 file2
 *   where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.
 *   The sequences can be in upper- or lower-case an may contain ambiguity
 *   Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored
 *   Max file length is 65535 (limited by unsigned short x in the jmp struct)
 *   A sequence with 1/3 or more of its elements ACGTU is assumed to be DNA
 *   Output is in the file "align.out"
 *
 * The program may create a tmp file in /tmp to hold info about traceback.
 * Original version developed under BSD 4.3 on a vax 8650
 */
#include "nw.h"
#include "day.h"

static    _dbval[26] = {
        1,14,2,13,0,0,4,11,0,0,12,0,3,15,0,0,0,5,6,8,8,7,9,0,10,0
};

static    _pbval[26] = {
        1, 2|(1<<('D'-'A')),(1<<('N'-'A')), 4, 8, 16, 32, 64,
        128, 256, 0xFFFFFFFF, 1<<10, 1<<11, 1<<12, 1<<13, 1<<14,
        1<<15, 1<<16, 1<<17, 1<<18, 1<<19, 1<<20, 1<<21, 1<<22,
        1<<23, 1<<24, 1<<25|(1<<('E'-'A'))|(1<<('Q'-'A'))
};

main(ac, av)                                                    main
        int     ac;
        char    *av[];
{
        prog = av[0];
        if (ac != 3) {
                fprintf(stderr,"usage: %s file1 file2\n", prog);
                fprintf(stderr,"where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.\n");
                fprintf(stderr,"The sequences can be in upper- or lower-case\n");
                fprintf(stderr,"Any lines beginning with ';' or '<' are ignored\n");
                fprintf(stderr,"Output is in the file \"align.out\"\n");
                exit(1);
        }
        namex[0] = av[1];
        namex[1] = av[2];
        seqx[0] = getseq(namex[0], &len0);
        seqx[1] = getseq(namex[1], &len1);
        xbm = (dna)? _dbval : _pbval;

        endgaps = 0;                    /* 1 to penalize endgaps */
        ofile = "align.out";            /* output file */

        nw( );                  /* fill in the matrix, get the possible jmps */
        readjmps( );            /* get the actual jmps */
        print( );               /* print stats, alignment */

        cleanup(0);             /* unlink any tmp files */
}
```

Table 1 (cont')

```
/* do the alignment, return best score: main( )
 * dna: values in Fitch and Smith, PNAS, 80, 1382-1386, 1983
 * pro: PAM 250 values
 * When scores are equal, we prefer mismatches to any gap, prefer
 * a new gap to extending an ongoing gap, and prefer a gap in seqx
 * to a gap in seq y.
 */
nw( )                                                                    nw
{
        char            *px, *py;               /* seqs and ptrs */
        int             *ndely, *dely;  /* keep track of dely */
        int             ndelx, delx;    /* keep track of delx */
        int             *tmp;           /* for swapping row0, row1 */
        int             mis;            /* score for each type */
        int             ins0, ins1;     /* insertion penalties */
        register        id;             /* diagonal index */
        register        ij;             /* jmp index */
        register        *col0, *col1;   /* score for curr, last row */
        register        xx, yy;         /* index into seqs */

        dx = (struct diag *)g_calloc("to get diags", len0+len1+1, sizeof(struct diag));

        ndely = (int *)g_calloc("to get ndely", len1+1, sizeof(int));
        dely = (int *)g_calloc("to get dely", len1+1, sizeof(int));
        col0 = (int *)g_calloc("to get col0", len1+1, sizeof(int));
        col1 = (int *)g_calloc("to get col1", len1+1, sizeof(int));
        ins0 = (dna)? DINS0 : PINS0;
        ins1 = (dna)? DINS1 : PINS1;

        smax = -10000;
        if (endgaps) {
                for (col0[0] = dely[0] = -ins0, yy = 1; yy <= len1; yy++) {
                        col0[yy] = dely[yy] = col0[yy-1] - ins1;
                        ndely[yy] = yy;
                }
                col0[0] = 0;            /* Waterman Bull Math Biol 84 */
        }
        else
                for (yy = 1; yy <= len1; yy++)
                        dely[yy] = -ins0;

        /* fill in match matrix
           */
        for (px = seqx[0], xx = 1; xx <= len0; px++, xx++) {
                /* initialize first entry in col
                   */
                if (endgaps) {
                        if (xx == 1)
                                col1[0] = delx = -(ins0+ins1);
                        else
                                col1[0] = delx = col0[0] - ins1;
                        ndelx = xx;
                }
                else {
                        col1[0] = 0;
                        delx = -ins0;
                        ndelx = 0;
                }
```

Table 1 (cont')

...DW

```
for (py = seqx[1], yy = 1; yy <= len1; py++, yy++) {
        mis = col0[yy-1];
        if (dna)
                mis += (xbm[*px-'A']&xbm[*py-'A'])? DMAT : DMIS;
        else
                mis += _day[*px-'A'][*py-'A'];

        /* update penalty for del in x seq;
         * favor new del over ongong del
         * ignore MAXGAP if weighting endgaps
         */
        if (endgaps || ndely[yy] < MAXGAP) {
                if (col0[yy] - ins0 >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else {
                        dely[yy] -= ins1;
                        ndely[yy]++;
                }
        } else {
                if (col0[yy] - (ins0+ins1) >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else
                        ndely[yy]++;
        }

        /* update penalty for del in y seq;
         * favor new del over ongong del
         */
        if (endgaps || ndelx < MAXGAP) {
                if (col1[yy-1] - ins0 >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else {
                        delx -= ins1;
                        ndelx++;
                }
        } else {
                if (col1[yy-1] - (ins0+ins1) >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else
                        ndelx++;
        }

        /* pick the maximum score; we're favoring
         * mis over any del and delx over dely
         */
```

Table 1 (cont')

...nw

```
                id = xx - yy + len1 - 1;
                if (mis >= delx && mis >= dely[yy])
                        col1[yy] = mis;
                else if (delx >= dely[yy]) {
                        col1[yy] = delx;
                        ij = dx[id].ijmp;
                        if (dx[id].jp.n[0] && (jdna || (ndelx >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = ndelx;
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = delx;
                }
                else {
                        col1[yy] = dely[yy];
                        ij = dx[id].ijmp;
if (dx[id].jp.n[0] && (jdna || (ndely[yy] >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = -ndely[yy];
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = dely[yy];
                }
                if (xx == len0 && yy < len1) {
                        /* last col
                         */
                        if (endgaps)
                                col1[yy] -= ins0+ins1*(len1-yy);
                        if (col1[yy] > smax) {
                                smax = col1[yy];
                                dmax = id;
                        }
                }
        }
        if (endgaps && xx < len0)
                col1[yy-1] -= ins0+ins1*(len0-xx);
        if (col1[yy-1] > smax) {
                smax = col1[yy-1];
                dmax = id;
        }
        tmp = col0; col0 = col1; col1 = tmp;
}
(void) free((char *)ndely);
(void) free((char *)dely);
(void) free((char *)col0);
(void) free((char *)col1);                      }
```

Table 1 (cont')

```
/*
 *
 * print( ) -- only routine visible outside this module
 *
 * static:
 * getmat( ) -- trace back best path, count matches: print( )
 * pr_align( ) -- print alignment of described in array p[]: print( )
 * dumpblock( ) -- dump a block of lines with numbers, stars: pr_align( )
 * nums( ) -- put out a number line: dumpblock( )
 * putline( ) -- put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock( )
 * stars( ) -- put a line of stars: dumpblock( )
 * stripname( ) -- strip any path and prefix from a seqname
 */

#include "nw.h"

#define SPC     3
#define P_LINE  256     /* maximum output line */
#define P_SPC   3       /* space between name or num and seq */

extern  _day[26][26];
int     olen;           /* set output line length */
FILE    *fx;            /* output file */

print( )                                                    print
{
        int     lx, ly, firstgap, lastgap;      /* overlap */

        if ((fx = fopen(ofile, "w")) == 0) {
                fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, ofile);
                cleanup(1);
        }
        fprintf(fx, "<first sequence: %s (length = %d)\n", namex[0], len0);
        fprintf(fx, "<second sequence: %s (length = %d)\n", namex[1], len1);
        olen = 60;
        lx = len0;
        ly = len1;
        firstgap = lastgap = 0;
        if (dmax < len1 - 1) {          /* leading gap in x */
                pp[0].spc = firstgap = len1 - dmax - 1;
                ly -= pp[0].spc;
        }
        else if (dmax > len1 - 1) {     /* leading gap in y */
                pp[1].spc = firstgap = dmax - (len1 - 1);
                lx -= pp[1].spc;
        }
        if (dmax0 < len0 - 1) {         /* trailing gap in x */
                lastgap = len0 - dmax0 - 1;
                lx -= lastgap;
        }
        else if (dmax0 > len0 - 1) {    /* trailing gap in y */
                lastgap = dmax0 - (len0 - 1);
                ly -= lastgap;
        }
        getmat(lx, ly, firstgap, lastgap);
        pr_align( );
}
```

Table 1 (cont')

```
/*
 * trace back the best path, count matches
 */
static
getmat(lx, ly, firstgap, lastgap)
        int     lx, ly;                 /* "core" (minus endgaps) */
        int     firstgap, lastgap;      /* leading trailing overlap */
{
        int             nm, i0, i1, siz0, siz1;
        char            outx[32];
        double          pct;
        register        n0, n1;
        register char   *p0, *p1;

        /* get total matches, score
         */
        i0 = i1 = siz0 = siz1 = 0;
        p0 = seqx[0] + pp[1].spc;
        p1 = seqx[1] + pp[0].spc;
        n0 = pp[1].spc + 1;
        n1 = pp[0].spc + 1;

        nm = 0;
        while ( *p0 && *p1 ) {
                if (siz0) {
                        p1++;
                        n1++;
                        siz0--;
                }
                else if (siz1) {
                        p0++;
                        n0++;
                        siz1--;
                }
                else {
                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A'])
                                nm++;
                        if (n0++ == pp[0].x[i0])
                                siz0 = pp[0].d[i0++];
                        if (n1++ == pp[1].x[i1])
                                siz1 = pp[1].d[i1++];
                        p0++;
                        p1++;
                }
        }

        /* pct homology:
         * if penalizing endgaps, base is the shorter seq
         * else, knock off overhangs and take shorter core
         */
        if (endgaps)
                lx = (len0 < len1)? len0 : len1;
        else
                lx = (lx < ly)? lx : ly;
        pct = 100.*(double)nm/(double)lx;
        fprintf(fx, "\n");
        fprintf(fx, "< %d match%s in an overlap of %d: %.2f percent similarity\n",
                nm, (nm == 1)? "" : "es", lx, pct);
```

getmat

Table 1 (cont')

```
        fprintf(fx, "< gaps in first sequence: %d", gapx);                    ...getmat
        if (gapx) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapx, (dna)? "base":"residue", (ngapx == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);

        fprintf(fx, ", gaps in second sequence: %d", gapy);
        if (gapy) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapy, (dna)? "base":"residue", (ngapy == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);
        }
        if (dna)
                fprintf(fx,
                "\n< score: %d (match = %d, mismatch = %d, gap penalty = %d + %d per base)\n",
                smax, DMAT, DMIS, DINS0, DINS1);
        else
                fprintf(fx,
                "\n< score: %d (Dayhoff PAM 250 matrix, gap penalty = %d + %d per residue)\n",
                smax, PINS0, PINS1);
        if (endgaps)
                fprintf(fx,
                "< endgaps penalized. left endgap: %d %s%s, right endgap: %d %s%s\n",
                firstgap, (dna)? "base" : "residue", (firstgap == 1)? "" : "s",
                lastgap, (dna)? "base" : "residue", (lastgap == 1)? "" : "s");
        else
                fprintf(fx, "< endgaps not penalized\n");
}

static          nm;             /* matches in core -- for checking */
static          lmax;           /* lengths of stripped file names */
static          ij[2];          /* jmp index for a path */
static          nc[2];          /* number at start of current line */
static          ni[2];          /* current elem number -- for gapping */
static          siz[2];
static char     *ps[2];         /* ptr to current element */
static char     *po[2];         /* ptr to next output char slot */
static char     out[2][P_LINE]; /* output line */
static char     star[P_LINE];   /* set by stars( ) */

/*
 * print alignment of described in struct path pp[]
 */
static
pr_align( )                                                                  pr_align
{
        int             nn;     /* char count */
        int             more;
        register        i;

        for (i = 0, lmax = 0; i < 2; i++) {
                nn = stripname(namex[i]);
                if (nn > lmax)
                        lmax = nn;

                nc[i] = 1;
                ni[i] = 1;
                siz[i] = ij[i] = 0;
                ps[i] = seqx[i];
                po[i] = out[i];                 }
```

Table 1 (cont')

...pr_align

```
        for (nn = nm = 0, more = 1; more; ) {
                for (i = more = 0; i < 2; i++) {
                        /*
                         * do we have more of this sequence?
                         */
                        if (!*ps[i])
                                continue;

                        more++;

                        if (pp[i].spc) {        /* leading space */
                                *po[i]++ = ' ';
                                pp[i].spc--;
                        }
                        else if (siz[i]) {      /* in a gap */
                                *po[i]++ = '-';
                                siz[i]--;
                        }
                        else {                  /* we're putting a seq element
                                                 */
                                *po[i] = *ps[i];
                                if (islower(*ps[i]))
                                        *ps[i] = toupper(*ps[i]);
                                po[i]++;
                                ps[i]++;

                                /*
                                 * are we at next gap for this seq?
                                 */
                                if (ni[i] == pp[i].x[ij[i]]) {
                                        /*
                                         * we need to merge all gaps
                                         * at this location
                                         */
                                        siz[i] = pp[i].n[ij[i]++];
                                        while (ni[i] == pp[i].x[ij[i]])
                                                siz[i] += pp[i].n[ij[i]++];
                                }
                                ni[i]++;
                        }
                }
                if (++nn == olen || !more && nn) {
                        dumpblock();
                        for (i = 0; i < 2; i++)
                                po[i] = out[i];
                        nn = 0;
                }
        }
}

/*
 * dump a block of lines, including numbers, stars: pr_align()
 */
static
dumpblock()                                                     dumpblock
{
        register  i;

        for (i = 0; i < 2; i++)
*po[i]-- = '\0';
```

Table 1 (cont')

...dumpblock

```
        (void) putc('\n', fx);
        for (i = 0; i < 2; i++) {
                if (*out[i] && (*out[i] != ' ' || *(po[i]) != ' ')) {
                        if (i == 1)
                                nums(i);
                        if (i == 0 && *out[1])
                                stars( );
                        putline(i);
                        if (i == 0 && *out[1])
                                fprintf(fx, star);
                        if (i == 1)
                                nums(i);
                }
        }
}

/*
 * put out a number line: dumpblock( )
 */
static
```

nums

```
nums(ix)
        int     ix;             /* index in out[] holding seq line */
{
        char            nline[P_LINE];
        register        i, j;
        register char   *pn, *px, *py;

        for (pn = nline, i = 0; i < lmax+P_SPC; i++, pn++)
                *pn = ' ';
        for (i = nc[ix], py = out[ix]; *py; py++, pn++) {
                if (*py == ' ' || *py == '-')
                        *pn = ' ';
                else {
                        if (i%10 == 0 || (i == 1 && nc[ix] != 1)) {
                                j = (i < 0)? -i : i;
                                for (px = pn; j; j /= 10, px--)
                                        *px = j%10 + '0';
                                if (i < 0)
                                        *px = '-';
                        }
                        else
                                *pn = ' ';
                        i++;
                }
        }
        *pn = '\0';
        nc[ix] = i;
        for (pn = nline; *pn; pn++)
                (void) putc(*pn, fx);
        (void) putc('\n', fx);
}

/*
 * put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock( )
 */
static
```

putline

```
putline(ix)
        int     ix;                     {
```

Table 1 (cont')

...putline

```
        int             i;
        register char   *px;

        for (px = names[ix], i = 0; *px && *px != ':'; px++, i++)
                (void) putc(*px, fx);
        for (; i < lmax+P_SPC; i++)
                (void) putc(' ', fx);

        /* these count from 1:
         * ni[] is current element (from 1)
         * nc[] is number at start of current line
         */
        for (px = out[ix]; *px; px++)
                (void) putc(*px&0x7F, fx);
        (void) putc('\n', fx);
}

/*
 * put a line of stars (segs always in out[0], out[1]): dumpblock()
 */
static
stars()
{
        int             i;
        register char   *p0, *p1, cx, *px;

        if (!*out[0] || (*out[0] == ' ' && *(out[0]) == ' ') ||
            !*out[1] || (*out[1] == ' ' && *(out[1]) == ' '))
                return;
        px = star;
        for (i = lmax+P_SPC; i; i--)
                *px++ = ' ';

        for (p0 = out[0], p1 = out[1]; *p0 && *p1; p0++, p1++) {
                if (isalpha(*p0) && isalpha(*p1)) {

                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A']) {
                                cx = '*';
                                nm++;
                        }
                        else if (!dna && _day[*p0-'A'][*p1-'A'] > 0)
                                cx = '.';
                        else
                                cx = ' ';
                }
                else
                        cx = ' ';
                *px++ = cx;
        }
        *px++ = '\n';
        *px = '\0';
}
```

stars

Table 1 (cont')

```
/*
 * strip path or prefix from pn, return len: pr_align( )
 */
static
stripname(pn)
        char    *pn;    /* file name (may be path) */
{
        register char   *px, *py;

        py = 0;
        for (px = pn; *px; px++)
                if (*px == '/')
                        py = px + 1;
        if (py)
                (void) strcpy(pn, py);
        return(strlen(pn));
}
```

stripname

Table 1 (cont')

```
/*
 * cleanup( ) -- cleanup any tmp file
 * getseq( ) -- read in seq, set dna, len, maxlen
 * g_calloc( ) -- calloc( ) with error checkin
 * readjmps( ) -- get the good jmps, from tmp file if necessary
 * writejmps( ) -- write a filled array of jmps to a tmp file: nw( )
 */
#include "nw.h"
#include <sys/file.h>

char    *jname = "/tmp/homgXXXXXX";             /* tmp file for jmps */
FILE    *fj;

int     cleanup( );                             /* cleanup tmp file */
long    lseek( );

/*
 * remove any tmp file if we blow
 */
cleanup(i)                                                              cleanup
        int     i;
{
        if (fj)
                (void) unlink(jname);
        exit(i);
}

/*
 * read, return ptr to seq, set dna, len, maxlen
 * skip lines starting with ';', '<', or '>'
 * seq in upper or lower case
 */
char    *
getseq(file, len)                                                       getseq
        char    *file;  /* file name */
        int     *len;   /* seq len */
{
        char            line[1024], *pseq;
        register char   *px, *py;
        int             natgc, tlen;
        FILE            *fp;

        if ((fp = fopen(file,"r")) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: can't read %s\n", prog, file);
                exit(1);
        }
        tlen = natgc = 0;
        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '\n'; px++)
                        if (isupper(*px) || islower(*px))
                                tlen++;
        }
        if ((pseq = malloc((unsigned)(tlen+6))) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: malloc( ) failed to get %d bytes for %s\n", prog, tlen+6, file);
                exit(1);
        }
        pseq[0] = pseq[1] = pseq[2] = pseq[3] = '\0';
```

Table 1 (cont')

...getseq

```
        py = pseq + 4;
        *len = tlen;
        rewind(fp);

        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '\n'; px++) {
                        if (isupper(*px))
                                *py++ = *px;
                        else if (islower(*px))
                                *py++ = toupper(*px);
                        if (index("ATGCU",*(py-1)))
                                natgc++;
                }
        }
        *py++ = '\0';
        *py = '\0';
        (void) fclose(fp);
        dna = natgc > (tlen/3);
        return(pseq+4);
}

char    *
g_calloc(msg, nx, sz)                                                   g_calloc
        char    *msg;           /* program, calling routine */
        int     nx, sz;         /* number and size of elements */
{
        char            *px, *calloc( );

        if ((px = calloc((unsigned)nx, (unsigned)sz)) == 0) {
                if (*msg) {
                        fprintf(stderr, "%s: g_calloc( ) failed %s (n=%d, sz=%d)\n", prog, msg, nx, sz);
                        exit(1);
                }
        }
        return(px);
}

/*
 * get final jmps from dx[] or tmp file, set pp[], reset dmax: main( )
 */
readjmps( )                                                             readjmps
{
        int             fd = -1;
        int             siz, i0, i1;
        register  i, j, xx;

        if (fj) {
                (void) fclose(fj);
                if ((fd = open(jname, O_RDONLY, 0)) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't open( ) %s\n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
        }
        for (i = i0 = i1 = 0, dmax0 = dmax, xx = len0; ; i++) {
                while (1) {
                        for (j = dx[dmax].ijmp; j >= 0 && dx[dmax].jp.x[j] >= xx; j--)
                                ;
```

Table 1 (cont')

...readjmps

```
                if (j < 0 && dx[dmax].offset && fj) {
                        (void) lseek(fd, dx[dmax].offset, 0);
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].jp, sizeof(struct jmp));
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].offset, sizeof(dx[dmax].offset));
                        dx[dmax].jmp = MAXJMP-1;
                }
                else
                        break;
        }
        if (i >= JMPS) {
                fprintf(stderr, "%s: too many gaps in alignment\n", prog);
                cleanup(1);
        }
        if (j >= 0) {
                siz = dx[dmax].jp.n[j];
                xx = dx[dmax].jp.x[j];
                dmax += siz;
                if (siz < 0) {                  /* gap in second seq */
                        pp[1].n[i1] = -siz;
                        xx += siz;
                        /* id = xx - yy + len1 - 1
                         */
                        pp[1].x[i1] = xx - dmax + len1 - 1;
                        gapy++;
                        ngapy -= siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (-siz < MAXGAP || endgaps)? -siz : MAXGAP;
                        i1++;
                }
                else if (siz > 0) {  /* gap in first seq */
                        pp[0].n[i0] = siz;
                        pp[0].x[i0] = xx;
                        gapx++;
                        ngapx += siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (siz < MAXGAP || endgaps)? siz : MAXGAP;
                        i0++;
                }
        }
        else
                break;
}

/* reverse the order of jmps
 */
for (j = 0, i0--; j < i0; j++, i0--) {
        i = pp[0].n[j]; pp[0].n[j] = pp[0].n[i0]; pp[0].n[i0] = i;
        i = pp[0].x[j]; pp[0].x[j] = pp[0].x[i0]; pp[0].x[i0] = i;
}
for (j = 0, i1--; j < i1; j++, i1--) {
        i = pp[1].n[j]; pp[1].n[j] = pp[1].n[i1]; pp[1].n[i1] = i;
        i = pp[1].x[j]; pp[1].x[j] = pp[1].x[i1]; pp[1].x[i1] = i;
}
if (fd >= 0)
        (void) close(fd);
if (fj) {
        (void) unlink(jname);
        fj = 0;
        offset = 0;             }                               }
```

Table 1 (cont')

writejmps

```
/*
 * write a filled jmp struct offset of the prev one (if any): nw( )
 */
writejmps(ix)
        int     ix;
{
        char    *mktemp( );

        if (!fj) {
                if (mktemp(jname) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't mktemp( ) %s\n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
                if ((fj = fopen(jname, "w")) == 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, jname);
                        exit(1);
                }
        }
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].jp, sizeof(struct jmp), 1, fj);
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].offset, sizeof(dx[ix].offset), 1, fj);
}
```

Table 2

PRO	XXXXXXXXXXXXXXX	(Length = 15 amino acids)
Comparison Protein	XXXXXYYYYYYY	(Length = 12 amino acids)

% amino acid sequence identity =
(the number of identically matching amino acid residues between the two polypeptide sequences as determined by ALIGN-2) divided by (the total number of amino acid residues of the PRO polypeptide) =
5 divided by 15 = 33.3%

Table 3

PRO	XXXXXXXXXX	(Length = 10 amino acids)
Comparison Protein	XXXXXYYYYYYZZYZ	(Length = 15 amino acids)

% amino acid sequence identity =
(the number of identically matching amino acid residues between the two polypeptide sequences as determined by ALIGN-2) divided by (the total number of amino acid residues of the PRO polypeptide) =
5 divided by 10 = 50%

Table 4

PRO-DNA	NNNNNNNNNNNNNN	(Length = 14 nucleotides)
Comparison DNA	NNNNNNLLLLLLLLL	(Length = 16 nucleotides)

% nucleic acid sequence identity =
(the number of identically matching nucleotides between the two nucleic acid sequences as determined by ALIGN-2) divided by (the total number of nucleotides of the PRO-DNA nucleic acid sequence) =
6 divided by 14 = 42.9%

Table 5

PRO-DNA	NNNNNNNNNNNN	(Length = 12 nucleotides)
Comparison DNA	NNNNLLLVV	(Length = 9 nucleotides)

% nucleic acid sequence identity =
(the number of identically matching nucleotides between the two nucleic acid sequences as determined by ALIGN-2) divided by (the total number of nucleotides of the PRO-DNA nucleic acid sequence) =
4 divided by 12 = 33.3%

5.2. Compositions and Methods of the Invention

5.2.1. PRO Variants

In addition to the full-length native sequence PRO polypeptides described herein, it is contemplated that PRO variants can be prepared. PRO variants can be prepared by introducing appropriate nucleotide changes into the PRO DNA, and/or by synthesis of the desired PRO polypeptide. Those skilled in the art will appreciate that amino acid changes may alter post-translational processes of the PRO polypeptide such as changing the number or position of glycosylation sites or altering the membrane anchoring characteristics.

Variations in the native full-length sequence PRO polypeptide or in various domains of the PRO polypeptide described herein, can be made, for example, using any of the techniques and guidelines for conservative and non-conservative mutations set forth, for instance, in U.S. Patent No. 5,364,934. Variations may be a substitution, deletion or insertion of one or more codons encoding the PRO polypeptide that results in a change in the amino acid sequence of the PRO polypeptide as compared with the native sequence PRO polypeptide. Optionally the variation is by substitution of at least one amino acid with any other amino acid in one or more of the domains of the PRO polypeptide. Guidance in determining which amino acid residue may be inserted, substituted or deleted without adversely affecting the desired activity may be found by comparing the sequence of the PRO polypeptide with that of homologous known protein molecules and minimizing the number of amino acid sequence changes made in regions of high homology. Amino acid substitutions can be the result of replacing one amino acid with another amino acid having similar structural and/or chemical properties, such as the replacement of a leucine with a serine, *i.e.*, conservative amino acid replacements. Insertions or deletions may optionally be in the range of about 1 to 5 amino acids. The variation allowed may be determined by systematically making insertions, deletions or substitutions of amino acids in the sequence and testing the resulting variants for activity exhibited by the full-length or mature native sequence.

In particular embodiments, conservative substitutions of interest are shown in Table 6 under the heading of preferred substitutions. If such substitutions result in a change in biological activity, then more substantial changes, denominated exemplary substitutions in Table 6, or as further described below in reference to amino acid classes, are introduced and the products screened.

Table 6

Original Residue	Exemplary Substitutions	Preferred Substitutions
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

Substantial modifications in function or immunological identity of the PRO polypeptide are accomplished by selecting substitutions that differ significantly in their effect on maintaining (a) the structure of the polypeptide backbone in the area of the substitution, for example, as a sheet or helical conformation, (b) the charge or hydrophobicity of the molecule at the target site, or (c) the bulk of the side chain. Naturally occurring residues are divided into groups based on common side-chain properties:

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

(2) neutral hydrophilic: cys, ser, thr;

(3) acidic: asp, glu;

(4) basic: asn, gln, his, lys, arg;

(5) residues that influence chain orientation: gly, pro; and

(6) aromatic: trp, tyr, phe.

Non-conservative substitutions will entail exchanging a member of one of these classes for another class. Such substituted residues also may be introduced into the conservative substitution sites or, more preferably, into the remaining (non-conserved) sites.

The variations can be made using methods known in the art such as oligonucleotide-mediated (site-directed) mutagenesis, alanine scanning, and PCR mutagenesis. Site-directed mutagenesis [Carter *et al.*, Nucl. Acids Res., 13:4331 (1986); Zoller *et al.*, Nucl. Acids Res., 10:6487 (1987)], cassette mutagenesis [Wells *et al.*, Gene, 34:315 (1985)], restriction selection mutagenesis [Wells *et al.*, Philos. Trans. R. Soc. London SerA, 317:415

(1986)] or other known techniques can be performed on the cloned DNA to produce the PRO variant DNA.

Scanning amino acid analysis can also be employed to identify one or more amino acids along a contiguous sequence. Among the preferred scanning amino acids are relatively small, neutral amino acids. Such amino acids include alanine, glycine, serine, and cysteine. Alanine is typically a preferred scanning amino acid among this group because it eliminates the side-chain beyond the beta-carbon and is less likely to alter the main-chain conformation of the variant [Cunningham and Wells, Science, 244: 1081-1085 (1989)]. Alanine is also typically preferred because it is the most common amino acid. Further, it is frequently found in both buried and exposed positions [Creighton, The Proteins, (W.H. Freeman & Co., N.Y.); Chothia, J. Mol. Biol., 150:1 (1976)]. If alanine substitution does not yield adequate amounts of variant, an isoteric amino acid can be used.

5.2.2. Modifications of PRO Polypeptides

Covalent modifications of PRO polypeptides are included within the scope of this invention. One type of covalent modification includes reacting targeted amino acid residues of a PRO polypeptide with an organic derivatizing agent that is capable of reacting with selected side chains or the N- or C- terminal residues of the PRO polypeptide. Derivatization with bifunctional agents is useful, for instance, for crosslinking the PRO polypeptide to a water-insoluble support matrix or surface for use in the method for purifying anti-PRO antibodies, and vice-versa. Commonly used crosslinking agents include, e.g., 1,1-bis(diazoacetyl)-2-phenylethane, glutaraldehyde, N-hydroxysuccinimide esters, for example, esters with 4-azidosalicylic acid, homobifunctional imidoesters, including disuccinimidyl esters such as 3,3'-dithiobis(succinimidylpropionate), bifunctional maleimides such as bis-N-maleimido-1,8-octane and agents such as methyl-3-[(p-azidophenyl)dithio]propioimidate.

Other modifications include deamidation of glutaminyl and asparaginyl residues to the corresponding glutamyl and aspartyl residues, respectively, hydroxylation of proline and lysine, phosphorylation of hydroxyl groups of seryl or threonyl residues, methylation of the α-amino groups of lysine, arginine, and histidine side chains [T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)], acetylation of the N-terminal amine, and amidation of any C-terminal carboxyl group.

Another type of covalent modification of the PRO polypeptide included within the scope of this invention comprises altering the native glycosylation pattern of the polypeptide. "Altering the native glycosylation pattern" is intended for purposes herein to mean deleting one or more carbohydrate moieties found in the native sequence PRO polypeptide (either by removing the underlying glycosylation site or by deleting the glycosylation by chemical and/or enzymatic means), and/or adding one or more glycosylation sites that are not present in the native sequence PRO polypeptide. In addition, the phrase includes qualitative changes in the glycosylation of the native proteins, involving a change in the nature and proportions of the various carbohydrate moieties present.

Addition of glycosylation sites to the PRO polypeptide may be accomplished by altering the amino acid sequence. The alteration may be made, for example, by the addition of, or substitution by, one or more serine or threonine residues to the native sequence PRO polypeptide (for O-linked glycosylation sites). The PRO amino acid sequence may optionally be altered through changes at the DNA level, particularly by mutating the DNA encoding the PRO polypeptide at preselected bases such that codons are generated that will translate into the desired amino

acids.

Another means of increasing the number of carbohydrate moieties on the PRO polypeptide is by chemical or enzymatic coupling of glycosides to the polypeptide. Such methods are described in the art, *e.g.*, in WO 87/05330 published 11 September 1987, and in Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981).

Removal of carbohydrate moieties present on the PRO polypeptide may be accomplished chemically or enzymatically or by mutational substitution of codons encoding for amino acid residues that serve as targets for glycosylation. Chemical deglycosylation techniques are known in the art and described, for instance, by Hakimuddin, *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 259:52 (1987) and by Edge *et al.*, Anal. Biochem., 118:131 (1981). Enzymatic cleavage of carbohydrate moieties on polypeptides can be achieved by the use of a variety of endo- and exo-glycosidases as described by Thotakura *et al.*, Meth. Enzymol., 138:350 (1987).

Another type of covalent modification of the PRO polypeptide comprises linking the PRO polypeptide to one of a variety of nonproteinaceous polymers, *e.g.*, polyethylene glycol (PEG), polypropylene glycol, or polyoxyalkylenes, in the manner set forth in U.S. Patent Nos. 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 or 4,179,337.

The PRO polypeptide of the present invention may also be modified in a way to form a chimeric molecule comprising the PRO polypeptide fused to another, heterologous polypeptide or amino acid sequence.

In one embodiment, such a chimeric molecule comprises a fusion of the PRO polypeptide with a protein transduction domain which targets the PRO polypeptide for delivery to various tissues and more particularly across the brain blood barrier, using, for example, the protein transduction domain of human immunodeficiency virus TAT protein (Schwarze *et al.*, 1999, Science 285: 1569-72).

In another embodiment, such a chimeric molecule comprises a fusion of the PRO polypeptide with a tag polypeptide which provides an epitope to which an anti-tag antibody can selectively bind. The epitope tag is generally placed at the amino- or carboxyl- terminus of the PRO polypeptide. The presence of such epitope-tagged forms of the PRO polypeptide can be detected using an antibody against the tag polypeptide. Also, provision of the epitope tag enables the PRO polypeptide to be readily purified by affinity purification using an anti-tag antibody or another type of affinity matrix that binds to the epitope tag. Various tag polypeptides and their respective antibodies are well known in the art. Examples include poly-histidine (poly-His) or poly-histidine-glycine (poly-His-gly) tags; the flu HA tag polypeptide and its antibody 12CA5 [Field *et al.*, Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)]; the c-myc tag and the 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 and 9E10 antibodies thereto [Evan *et al.*, Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3616 (1985)]; and the Herpes Simplex virus glycoprotein D (gD) tag and its antibody [Paborsky *et al.*, Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]. Other tag polypeptides include the Flag-peptide [Hopp *et al.*, BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)]; the KT3 epitope peptide [Martin *et al.*, Science, 255:192-194 (1992)]; an α-tubulin epitope peptide [Skinner *et al.*, J. Biol. Chem., 266:15163-15166 (1991)]; and the T7 gene 10 protein peptide tag [Lutz-Freyermuth *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)].

In an alternative embodiment, the chimeric molecule may comprise a fusion of the PRO polypeptide with an immunoglobulin or a particular region of an immunoglobulin. For a bivalent form of the chimeric molecule (also referred to as an "immunoadhesin"), such a fusion could be to the Fc region of an IgG molecule. The Ig fusions

preferably include the substitution of a soluble (transmembrane domain deleted or inactivated) form of a PRO polypeptide in place of at least one variable region within an Ig molecule. In a particularly preferred embodiment, the immunoglobulin fusion includes the hinge, CH2 and CH3, or the hinge, CH1, CH2 and CH3 regions of an IgG1 molecule. For the production of immunoglobulin fusions *see* also, U.S. Patent No. 5,428,130 issued June 27, 1995.

5.2.3. Preparation of the PRO Polypeptide

The present invention provides newly identified and isolated nucleotide sequences encoding polypeptides referred to in the present application as PRO polypeptides. In particular, cDNAs encoding PRO polypeptides have been identified and isolated, as disclosed in further detail in the Examples below. It is noted that proteins produced in separate expression rounds may be given different PRO numbers but the UNQ number is unique for any given DNA and the encoded protein, and will not be changed. However, for sake of simplicity, in the present specification the protein encoded by the PRO DNA as well as all further native homologues and variants included in the foregoing definition of PRO polypeptides, will be referred to as "PRO" regardless of their origin or mode of preparation.

The description below relates primarily to production of PRO polypeptides by culturing cells transformed or transfected with a vector containing nucleic acid encoding PRO polypeptides. It is, of course, contemplated that alternative methods that are well known in the art may be employed to prepare the PRO polypeptide. For instance, the PRO polypeptide sequence, or portions thereof, may be produced by direct peptide synthesis using solid-phase techniques. *See, e.g.*, Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis (W.H. Freeman Co.: San Francisco, CA, 1969); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85: 2149-2154 (1963). *In vitro* protein synthesis may be performed using manual techniques or by automation. Automated synthesis may be accomplished, for instance, with an Applied Biosystems Peptide Synthesizer (Foster City, CA) using manufacturer's instructions. Various portions of the PRO polypeptide may be chemically synthesized separately and combined using chemical or enzymatic methods to produce the full-length PRO polypeptide.

5.2.3.1. Isolation of DNA Encoding PRO Polypeptides

DNA encoding the PRO polypeptide may be obtained from a cDNA library prepared from tissue believed to possess the mRNA encoding the PRO polypeptide and to express it at a detectable level. Accordingly, DNAs encoding the human PRO polypeptide can be conveniently obtained from cDNA libraries prepared from human tissues, such as described in the Examples. The gene encoding the PRO polypeptide may also be obtained from a genomic library or by oligonucleotide synthesis.

Libraries can be screened with probes (such as antibodies to the PRO polypeptide or oligonucleotides of at least about 20-80 bases) designed to identify the gene of interest or the protein encoded by it. Screening the cDNA or genomic library with the selected probe may be conducted using standard procedures, such as described in Sambrook *et al.*, *supra*. An alternative means to isolate the gene encoding the PRO polypeptide is to use PCR methodology. Sambrook *et al.*, *supra*; Dieffenbach *et al.*, PCR Primer: A Laboratory Manual (New York: Cold

Spring Harbor Laboratory Press, 1995).

The Examples below describe techniques for screening a cDNA library. The oligonucleotide sequences selected as probes should be of sufficient length and sufficiently unambiguous that false positives are minimized. The oligonucleotide is preferably labeled such that it can be detected upon hybridization to DNA in the library being screened. Methods of labeling are well known in the art, and include the use of radiolabels like ^{32}P-labeled ATP, biotinylation, or enzyme labeling. Hybridization conditions, including moderate stringency and high stringency, are provided in Sambrook *et al.*, *supra*.

Sequences identified in such library screening methods can be compared and aligned to other known sequences deposited and available in public databases such as GenBank or other private sequence databases. Sequence identity (at either the amino acid or nucleotide level) within defined regions of the molecule or across the full-length sequence can be determined through sequence alignment using computer software programs such as ALIGN, DNAstar, and INHERIT, which employ various algorithms to measure homology.

Nucleic acid having protein coding sequence may be obtained by screening selected cDNA or genomic libraries using the deduced amino acid sequence disclosed herein for the first time, and, if necessary, using conventional primer extension procedures as described in Sambrook *et al.*, *supra*, to detect precursors and processing intermediates of mRNA that may not have been reverse-transcribed into cDNA.

5.2.3.2. Selection and Transformation of Host Cells

Host cells are transfected or transformed with expression or cloning vectors described herein for PRO polypeptide production and cultured in conventional nutrient media modified as appropriate for inducing promoters, selecting transformants, or amplifying the genes encoding the desired sequences. The culture conditions, such as media, temperature, pH, and the like, can be selected by the skilled artisan without undue experimentation. In general, principles, protocols, and practical techniques for maximizing the productivity of cell cultures can be found in Mammalian Cell Biotechnology: A Practical Approach, M. Butler, ed. (IRL Press, 1991) and Sambrook *et al.*, *supra*.

Methods of transfection are known to the ordinarily skilled artisan, for example, $CaPO_4$ treatment and electroporation. Depending on the host cell used, transformation is performed using standard techniques appropriate to such cells. The calcium treatment employing calcium chloride, as described in Sambrook *et al.*, *supra*, or electroporation is generally used for prokaryotes or other cells that contain substantial cell-wall barriers. Infection with *Agrobacterium tumefaciens* is used for transformation of certain plant cells, as described by Shaw *et al.*, Gene, 23: 315 (1983) and WO 89/05859 published 29 June 1989. For mammalian cells without such cell walls, the calcium phosphate precipitation method of Graham and van der Eb, Virology, 52:456-457 (1978) can be employed. General aspects of mammalian cell host system transformations have been described in U.S. Patent No. 4,399,216. Transformations into yeast are typically carried out according to the method of Van Solingen *et al.*, J. Bact., 130: 946 (1977) and Hsiao *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 76: 3829 (1979). However, other methods for introducing DNA into cells, such as by nuclear microinjection, electroporation, bacterial protoplast fusion with intact cells, or polycations, *e.g.*, polybrene or polyornithine, may also be used. For various techniques for

transforming mammalian cells, *see*, Keown *et al.*, Methods in Enzymology, 185: 527-537 (1990) and Mansour *et al.*, Nature, 336: 348-352 (1988).

Suitable host cells for cloning or expressing the DNA in the vectors herein include prokaryote, yeast, or higher eukaryote cells. Suitable prokaryotes include, but are not limited to, eubacteria, such as Gram-negative or Gram-positive organisms, for example, Enterobacteriaceae such as *E. coli*. Various *E. coli* strains are publicly available, such as *E. coli* K12 strain MM294 (ATCC 31,446); *E. coli* X1776 (ATCC 31,537); *E. coli* strain W3110 (ATCC 27,325); and K5 772 (ATCC 53,635). Other suitable prokaryotic host cells include Enterobacteriaceae such as *Escherichia*, e.g., *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, e.g., *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, e.g., *Serratia marcescans*, and *Shigella*, as well as *Bacilli* such as *B. subtilis* and *B. licheniformis* (e.g., *B. licheniformis* 41P disclosed in DD 266,710 published 12 April 1989), *Pseudomonas* such as *P. aeruginosa*, and *Streptomyces*. These examples are illustrative rather than limiting. Strain W3110 is one particularly preferred host or parent host because it is a common host strain for recombinant DNA product fermentations. Preferably, the host cell secretes minimal amounts of proteolytic enzymes. For example, strain W3110 may be modified to effect a genetic mutation in the genes encoding proteins endogenous to the host, with examples of such hosts including *E. coli* W3110 strain 1A2, which has the complete genotype *tonA*; *E. coli* W3110 strain 9E4, which has the complete genotype *tonA ptr3*; *E. coli* W3110 strain 27C7 (ATCC 55,244), which has the complete genotype *tonA ptr3 phoA E15 (argF-lac)169 degP ompT kan*r; *E. coli* W3110 strain 37D6, which has the complete genotype *tonA ptr3 phoA E15 (argF-lac)169 degP ompT rbs7 ilvG kan*r; *E. coli* W3110 strain 40B4, which is strain 37D6 with a non-kanamycin resistant *degP* deletion mutation; and an *E. coli* strain having mutant periplasmic protease disclosed in U.S. Patent No. 4,946,783 issued 7 August 1990. Alternatively, *in vitro* methods of cloning, e.g., PCR or other nucleic acid polymerase reactions, are suitable.

In addition to prokaryotes, eukaryotic microbes such as filamentous fungi or yeast are suitable cloning or expression hosts for vectors encoding the PRO polypeptide. *Saccharomyces cerevisiae* is a commonly used lower eukaryotic host microorganism. Others include *Schizosaccharomyces pombe* (Beach and Nurse, Nature, 290: 140 [1981]; EP 139,383 published 2 May 1985); *Kluyveromyces* hosts (U.S. Patent No. 4,943,529; Fleer *et al.*, Bio/Technology, 9: 968-975 (1991)) such as, e.g., *K. lactis* (MW98-8C, CBS683, CBS4574; Louvencourt *et al.*, J. Bacteriol., 737 [1983]), *K. fragilis* (ATCC 12,424), *K. bulgaricus* (ATCC 16,045), *K. wickeramii* (ATCC 24,178), *K. waltii* (ATCC 56,500), *K. drosophilarum* (ATCC 36,906; Van den Berg *et al.*, Bio/Technology, 8: 135 (1990)), *K. thermotolerans*, and *K. marxianus; yarrowia* (EP 402,226); *Pichia pastoris* (EP 183,070; Sreekrishna *et al.*, J. Basic Microbiol., 28: 265-278 [1988]); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244,234); *Neurospora crassa* (Case *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76: 5259-5263 [1979]); *Schwanniomyces* such as *Schwanniomyces occidentalis* (EP 394,538 published 31 October 1990); and filamentous fungi such as, e.g., *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium* (WO 91/00357 published 10 January 1991), and *Aspergillus* hosts such as *A. 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]) and *A. niger* (Kelly and Hynes, EMBO J., 4: 475-479 [1985]). Methylotropic yeasts are suitable herein and include, but are not limited to, yeast capable of growth on methanol selected from the genera consisting of *Hansenula*, *Candida*, *Kloeckera*, *Pichia*, *Saccharomyces*,

Torulopsis, and *Rhodotorula*. A list of specific species that are exemplary of this class of yeasts may be found in C. Anthony, The Biochemistry of Methylotrophs, 269 (1982).

Suitable host cells for the expression of nucleic acid encoding glycosylated PRO polypeptides are derived from multicellular organisms. Examples of invertebrate cells include insect cells such as Drosophila S2 and Spodoptera Sf9, as well as plant cells. Examples of useful mammalian host cell lines include Chinese hamster ovary (CHO) and COS cells. More specific examples include monkey kidney CV1 line transformed by SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); human embryonic kidney line (293 or 293 cells subcloned for growth in suspension culture, Graham *et al.*, J. Gen. Virol., 36: 59 (1977)); Chinese hamster ovary cells/-DHFR (CHO, Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)); mouse sertoli cells (TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)); human lung cells (W138, ATCC CCL 75); human liver cells (Hep G2, HB 8065); and mouse mammary tumor (MMT 060562, ATCC CCL51). The selection of the appropriate host cell is deemed to be within the skill in the art.

5.2.3.3. Selection and Use of a Replicable Vector

The nucleic acid (*e.g.*, cDNA or genomic DNA) encoding the PRO polypeptide may be inserted into a replicable vector for cloning (amplification of the DNA) or for expression. Various vectors are publicly available. The vector may, for example, be in the form of a plasmid, cosmid, viral particle, or phage. The appropriate nucleic acid sequence may be inserted into the vector by a variety of procedures. In general, DNA is inserted into an appropriate restriction endonuclease site(s) using techniques known in the art. Vector components generally include, but are not limited to, one or more of a signal sequence if the sequence is to be secreted, an origin of replication, one or more marker genes, an enhancer element, a promoter, and a transcription termination sequence. Construction of suitable vectors containing one or more of these components employs standard ligation techniques that are known to the skilled artisan.

The PRO polypeptide may be produced recombinantly not only directly, but also as a fusion polypeptide with a heterologous polypeptide, which may be a signal sequence or other polypeptide having a specific cleavage site at the N-terminus of the mature protein or polypeptide. In general, the signal sequence may be a component of the vector, or it may be a part of the DNA encoding the PRO polypeptide that is inserted into the vector. The signal sequence may be a prokaryotic signal sequence selected, for example, from the group of the alkaline phosphatase, penicillinase, lpp, or heat-stable enterotoxin II leaders. For yeast secretion the signal sequence may be, *e.g.*, the yeast invertase leader, alpha factor leader (including *Saccharomyces* and *Kluyveromyces* α-factor leaders, the latter described in U.S. Patent No. 5,010,182), or acid phosphatase leader, the *C. albicans* glucoamylase leader (EP 362,179 published 4 April 1990), or the signal described in WO 90/13646 published 15 November 1990. In mammalian cell expression, mammalian signal sequences may be used to direct secretion of the protein, such as signal sequences from secreted polypeptides of the same or related species, as well as viral secretory leaders.

Both expression and cloning vectors contain a nucleic acid sequence that enables the vector to replicate in one or more selected host cells. Such sequences are well known for a variety of bacteria, yeast, and viruses. The origin of replication from the plasmid pBR322 is suitable for most Gram-negative bacteria, the 2μ plasmid origin

is suitable for yeast, and various viral origins (SV40, polyoma, adenovirus, VSV, or BPV) are useful for cloning vectors in mammalian cells.

Expression and cloning vectors will typically contain a selection gene, also termed a selectable marker. Typical selection genes encode proteins that (a) confer resistance to antibiotics or other toxins, e.g., ampicillin, neomycin, methotrexate, or tetracycline, (b) complement auxotrophic deficiencies, or (c) supply critical nutrients not available from complex media, e.g., the gene encoding D-alanine racemase for *Bacilli*.

An example of suitable selectable markers for mammalian cells are those that enable the identification of cells competent to take up the nucleic acid encoding the PRO polypeptide such as DHFR or thymidine kinase. An appropriate host cell when wild-type DHFR is employed is the CHO cell line deficient in DHFR activity, prepared and propagated as described by Urlaub *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4216 (1980). A suitable selection gene for use in yeast is the *trp*1 gene present in the yeast plasmid YRp7. Stinchcomb *et al.*, Nature, 282: 39 (1979); Kingsman *et al.*, Gene, 7: 141 (1979); Tschempper *et al.*, Gene, 10: 157 (1980). The *trp*1 gene provides a selection marker for a mutant strain of yeast lacking the ability to grow in tryptophan, for example, ATCC No. 44076 or PEP4-1. Jones, Genetics, 85: 12 (1977).

Expression and cloning vectors usually contain a promoter operably linked to the nucleic acid sequence encoding the PRO polypeptide to direct mRNA synthesis. Promoters recognized by a variety of potential host cells are well known. Promoters suitable for use with prokaryotic hosts include the β-lactamase and lactose promoter systems (Chang *et al.*, Nature, 275: 615 (1978); Goeddel *et al.*, Nature, 281: 544 (1979)), alkaline phosphatase, a tryptophan (trp) promoter system (Goeddel, Nucleic Acids Res., 8: 4057 (1980); EP 36,776), and hybrid promoters such as the tac promoter (deBoer *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 21-25 (1983)). Promoters for use in bacterial systems also will contain a Shine-Dalgarno (S.D.) sequence operably linked to the DNA encoding the PRO polypeptide.

Examples of suitable promoting sequences for use with yeast hosts include the promoters for 3-phosphoglycerate kinase (Hitzeman *et al.*, J. Biol. Chem., 255: 2073 (1980)) or other glycolytic enzymes (Hess *et al.*, J. Adv. Enzyme Reg., 7: 149 (1968); Holland, Biochemistry, 17: 4900 (1978)), such as enolase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, hexokinase, pyruvate decarboxylase, phosphofructokinase, glucose-6-phosphate isomerase, 3-phosphoglycerate mutase, pyruvate kinase, triosephosphate isomerase, phosphoglucose isomerase, and glucokinase.

Other yeast promoters that are inducible promoters having the additional advantage of transcription controlled by growth conditions are the promoter regions for alcohol dehydrogenase 2, isocytochrome C, acid phosphatase, degradative enzymes associated with nitrogen metabolism, metallothionein, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, and enzymes responsible for maltose and galactose utilization. Suitable vectors and promoters for use in yeast expression are further described in EP 73,657.

PRO nucleic acid transcription from vectors in mammalian host cells is controlled, for example, by promoters obtained from the genomes of viruses such as polyoma virus, fowlpox virus (UK 2,211,504 published 5 July 1989), adenovirus (such as Adenovirus 2), bovine papilloma virus, avian sarcoma virus, cytomegalovirus, a retrovirus, hepatitis-B virus, and Simian Virus 40 (SV40); by heterologous mammalian promoters, e.g., the actin

promoter or an immunoglobulin promoter; and by heat-shock promoters, provided such promoters are compatible with the host cell systems.

Transcription of a DNA encoding the PRO polypeptide by higher eukaryotes may be increased by inserting an enhancer sequence into the vector. Enhancers are *cis*-acting elements of DNA, usually about from 10 to 300 bp, that act on a promoter to increase its transcription. Many enhancer sequences are now known from mammalian genes (globin, elastase, albumin, α-fetoprotein, and insulin). Typically, however, one will use an enhancer from a eukaryotic cell virus. Examples include the SV40 enhancer on the late side of the replication origin (bp 100-270), the cytomegalovirus early promoter enhancer, the polyoma enhancer on the late side of the replication origin, and adenovirus enhancers. The enhancer may be spliced into the vector at a position 5' or 3' to the sequence coding for PRO polypeptides, but is preferably located at a site 5' from the promoter.

Expression vectors used in eukaryotic host cells (yeast, fungi, insect, plant, animal, human, or nucleated cells from other multicellular organisms) will also contain sequences necessary for the termination of transcription and for stabilizing the mRNA. Such sequences are commonly available from the 5' and, occasionally 3', untranslated regions of eukaryotic or viral DNAs or cDNAs. These regions contain nucleotide segments transcribed as polyadenylated fragments in the untranslated portion of the mRNA encoding the PRO polypeptide.

Still other methods, vectors, and host cells suitable for adaptation to the synthesis of the PRO polypeptide in recombinant vertebrate cell culture are described in Gething *et al.*, Nature, 293: 620-625 (1981); Mantei *et al.*, Nature, 281: 40-46 (1979); EP 117,060; and EP 117,058.

5.2.3.4. Detective Gene Amplification/Expression

Gene amplification and/or expression may be measured in a sample directly, for example, by conventional Southern blotting, Northern blotting to quantitate the transcription of mRNA (Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)), dot blotting (DNA analysis), or *in situ* hybridization, using an appropriately labeled probe, based on the sequences provided herein. Alternatively, antibodies may be employed that can recognize specific duplexes, including DNA duplexes, RNA duplexes, and DNA-RNA hybrid duplexes or DNA-protein duplexes. The antibodies in turn may be labeled and the assay may be carried out where the duplex is bound to a surface, so that upon the formation of duplex on the surface, the presence of antibody bound to the duplex can be detected.

Gene expression, alternatively, may be measured by immunological methods, such as immunohistochemical staining of cells or tissue sections and assay of cell culture or body fluids, to quantitate directly the expression of gene product. Antibodies useful for immunohistochemical staining and/or assay of sample fluids may be either monoclonal or polyclonal, and may be prepared in any mammal. Conveniently, the antibodies may be prepared against a native-sequence PRO polypeptide or against a synthetic peptide based on the DNA sequences provided herein or against exogenous sequence fused to DNA encoding the PRO polypeptide and encoding a specific antibody epitope.

5.2.3.5. Purification of PRO Polypeptides

Forms of PRO polypeptides may be recovered from culture medium or from host cell lysates. If

membrane-bound, it can be released from the membrane using a suitable detergent solution (e.g., TRITON-X™ 100) or by enzymatic cleavage. Cells employed in expression of nucleic acid encoding the PRO polypeptide can be disrupted by various physical or chemical means, such as freeze-thaw cycling, sonication, mechanical disruption, or cell-lysing agents. It may be desired to purify the PRO polypeptide from recombinant cell proteins or polypeptides. The following procedures are exemplary of suitable purification procedures: by fractionation on an ion-exchange column; ethanol precipitation; reverse phase HPLC; chromatography on silica or on a cation-exchange resin such as DEAE; chromatofocusing; SDS-PAGE; ammonium sulfate precipitation; gel filtration using, for example, Sephadex G-75; protein A Sepharose columns to remove contaminants such as IgG; and metal chelating columns to bind epitope-tagged forms of the PRO polypeptide. Various methods of protein purification may be employed and such methods are known in the art and described, for example, in Deutscher, Methods in Enzymology, 182 (1990); Scopes, Protein Purification: Principles and Practice (Springer-Verlag: New York, 1982). The purification step(s) selected will depend, for example, on the nature of the production process used and the particular PRO polypeptide produced.

5.2.4. Uses of PRO Polypeptides

5.2.4.1. Assays for Cardiovascular, Endothelial, and Angiogenic Activity

Various assays can be used to test the polypeptide herein for cardiovascular, endothelial, and angiogenic activity. Such assays include those provided in the Examples below.

Assays for testing for endothelin antagonist activity, as disclosed in U.S. Pat. No. 5,773,414, include a rat heart ventricle binding assay where the polypeptide is tested for its ability to inhibit iodinized endothelin-1 binding in a receptor assay, an endothelin receptor binding assay testing for intact cell binding of radiolabeled endothelin-1 using rabbit renal artery vascular smooth muscle cells, an inositol phosphate accumulation assay where functional activity is determined in Rat-1 cells by measuring intra-cellular levels of second messengers, an arachidonic acid release assay that measures the ability of added compounds to reduce endothelin-stimulated arachidonic acid release in cultured vascular smooth muscles, *in vitro* (isolated vessel) studies using endothelium from male New Zealand rabbits, and *in vivo* studies using male Sprague-Dawley rats.

Assays for tissue generation activity include, without limitation, those described in WO 95/16035 (bone, cartilage, tendon); WO 95/05846 (nerve, neuronal), and WO 91/07491 (skin, endothelium).

Assays for wound-healing activity include, for example, those described in Winter, Epidermal Wound Healing, Maibach, HI and Rovee, DT, eds. (Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago), pp. 71-112, as modified by the article of Eaglstein and Mertz, J. Invest. Dermatol., 71: 382-384 (1978).

An assay to screen for a test molecule relating to a PRO polypeptide that binds an endothelin B_1 (ETB_1) receptor polypeptide and modulates signal transduction activity involves providing a host cell transformed with a DNA encoding endothelin B_1 receptor polypeptide, exposing the cells to the test candidate, and measuring endothelin B_1 receptor signal transduction activity, as described, *e.g.*, in U.S. Pat. No. 5,773,223.

There are several cardiac hypertrophy assays. *In vitro* assays include induction of spreading of adult rat cardiac myocytes. In this assay, ventricular myocytes are isolated from a single (male Sprague-Dawley) rat,

essentially following a modification of the procedure described in detail by Piper *et al.*, "Adult ventricular rat heart muscle cells" in Cell Culture Techniques in Heart and Vessel Research, H.M. Piper, ed. (Berlin: Springer-Verlag, 1990), pp. 36-60. This procedure permits the isolation of adult ventricular myocytes and the long-term culture of these cells in the rod-shaped phenotype. Phenylephrine and Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) have been shown to induce a spreading response in these adult cells. The inhibition of myocyte spreading induced by $PGF_{2\alpha}$ or $PGF_{2\alpha}$ analogs (*e.g.*, fluprostenol) and phenylephrine by various potential inhibitors of cardiac hypertrophy is then tested.

One example of an *in vivo* assay is a test for inhibiting cardiac hypertrophy induced by fluprostenol *in vivo*. This pharmacological model tests the ability of the PRO polypeptide to inhibit cardiac hypertrophy induced in rats (*e.g.*, male Wistar or Sprague-Dawley) by subcutaneous injection of fluprostenol (an agonist analog of $PGF_{2\alpha}$). It is known that rats with pathologic cardiac hypertrophy induced by myocardial infarction have chronically elevated levels of extractable $PGF_{2\alpha}$ in their myocardium. Lai *et al.*, Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.), 271: H2197-H2208 (1996). Accordingly, factors that can inhibit the effects of fluprostenol on myocardial growth *in vivo* are potentially useful for treating cardiac hypertrophy. The effects of the PRO polypeptide on cardiac hypertrophy are determined by measuring the weight of heart, ventricles, and left ventricle (normalized by body weight) relative to fluprostenol-treated rats not receiving the PRO polypeptide.

Another example of an *in vivo* assay is the pressure-overload cardiac hypertrophy assay. For *in vivo* testing it is common to induce pressure-overload cardiac hypertrophy by constriction of the abdominal aorta of test animals. In a typical protocol, rats (*e.g.*, male Wistar or Sprague-Dawley) are treated under anesthesia, and the abdominal aorta of each rat is narrowed down just below the diaphragm. Beznak M., Can. J. Biochem. Physiol., 33: 985-94 (1955). The aorta is exposed through a surgical incision, and a blunted needle is placed next to the vessel. The aorta is constricted with a ligature of silk thread around the needle, which is immediately removed and which reduces the lumen of the aorta to the diameter of the needle. This approach is described, for example, in Rossi *et al.*, Am. Heart J., 124: 700-709 (1992) and O'Rourke and Reibel, P.S.E.M.B., 200: 95-100 (1992).

In yet another *in vivo* assay, the effect on cardiac hypertrophy following experimentally induced myocardial infarction (MI) is measured. Acute MI is induced in rats by left coronary artery ligation and confirmed by electrocardiographic examination. A sham-operated group of animals is also prepared as control animals. Earlier data have shown that cardiac hypertrophy is present in the group of animals with MI, as evidenced by an 18% increase in heart weight-to-body weight ratio. Lai *et al.*, *supra*. Treatment of these animals with candidate blockers of cardiac hypertrophy, *e.g.*, the PRO polypeptide, provides valuable information about the therapeutic potential of the candidates tested. One further such assay test for induction of cardiac hypertrophy is disclosed in U.S. Pat. No. 5,773,415, using Sprague-Dawley rats.

For cancer, a variety of well-known animal models can be used to further understand the role of the genes identified herein in the development and pathogenesis of tumors, and to test the efficacy of candidate therapeutic agents, including antibodies and other antagonists of native PRO polypeptides, such as small-molecule antagonists. The *in vivo* nature of such models makes them particularly predictive of responses in human patients. Animal models of tumors and cancers (*e.g.*, breast cancer, colon cancer, prostate cancer, lung cancer, etc.) include both non-recombinant and recombinant (transgenic) animals. Non-recombinant animal models include, for example,

rodent, *e.g.*, murine models. Such models can be generated by introducing tumor cells into syngeneic mice using standard techniques, *e.g.*, subcutaneous injection, tail vein injection, spleen implantation, intraperitoneal implantation, implantation under the renal capsule, or orthopin implantation, *e.g.*, colon cancer cells implanted in colonic tissue. *See, e.g.*, PCT publication No. WO 97/33551, published September 18, 1997. Probably the most often used animal species in oncological studies are immunodeficient mice and, in particular, nude mice. The observation that the nude mouse with thymic hypo/aplasia could successfully act as a host for human tumor xenografts has lead to its widespread use for this purpose. The autosomal recessive *nu* gene has been introduced into a very large number of distinct congenic strains of nude mouse, including, for example, ASW, A/He, AKR, BALB/c, B10.LP, C17, C3H, C57BL, C57, CBA, DBA, DDD, Ust, NC, NFR, NFS, NFS/N, NZB, NZC, NZW, P, RIII, and SJL. In addition, a wide variety of other animals with inherited immunological defects other than the nude mouse have been bred and used as recipients of tumor xenografts. For further details *see, e.g.*, The Nude Mouse in Oncology Research, E. Boven and B. Winograd, eds. (CRC Press, Inc., 1991).

The cells introduced into such animals can be derived from known tumor/cancer cell lines, such as any of the above-listed tumor cell lines, and, for example, the B104-1-1 cell line (stable NIH-3T3 cell line transfected with the *neu* protooncogene); *ras*-transfected NIH-3T3 cells; Caco-2 (ATCC HTB-37); or a moderately well-differentiated grade II human colon adenocarcinoma cell line, HT-29 (ATCC HTB-38); or from tumors and cancers. Samples of tumor or cancer cells can be obtained from patients undergoing surgery, using standard conditions involving freezing and storing in liquid nitrogen. Karmali *et al.*, Br. J. Cancer, 48: 689-696 (1983).

Tumor cells can be introduced into animals such as nude mice by a variety of procedures. The subcutaneous (s.c.) space in mice is very suitable for tumor implantation. Tumors can be transplanted s.c. as solid blocks, as needle biopsies by use of a trochar, or as cell suspensions. For solid-block or trochar implantation, tumor tissue fragments of suitable size are introduced into the s.c. space. Cell suspensions are freshly prepared from primary tumors or stable tumor cell lines, and injected subcutaneously. Tumor cells can also be injected as subdermal implants. In this location, the inoculum is deposited between the lower part of the dermal connective tissue and the s.c. tissue.

Animal models of breast cancer can be generated, for example, by implanting rat neuroblastoma cells (from which the *neu* oncogene was initially isolated), or *neu*-transformed NIH-3T3 cells into nude mice, essentially as described by Drebin *et al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83: 9129-9133 (1986).

Similarly, animal models of colon cancer can be generated by passaging colon cancer cells in animals, *e.g.*, nude mice, leading to the appearance of tumors in these animals. An orthotopic transplant model of human colon cancer in nude mice has been described, for example, by Wang *et al.*, Cancer Research, 54: 4726-4728 (1994) and Too *et al.*, Cancer Research, 55: 681-684 (1995). This model is based on the so-called "METAMOUSE™" sold by AntiCancer, Inc., (San Diego, California).

Tumors that arise in animals can be removed and cultured *in vitro*. Cells from the *in vitro* cultures can then be passaged to animals. Such tumors can serve as targets for further testing or drug screening. Alternatively, the tumors resulting from the passage can be isolated and RNA from pre-passage cells and cells isolated after one or more rounds of passage analyzed for differential expression of genes of interest. Such passaging techniques can

be performed with any known tumor or cancer cell lines.

For example, Meth A, CMS4, CMS5, CMS21, and WEHI-164 are chemically induced fibrosarcomas of BALB/c female mice (DeLeo *et al.*, J. Exp. Med., 146: 720 (1977)), which provide a highly controllable model system for studying the anti-tumor activities of various agents. Palladino *et al.*, J. Immunol., 138: 4023-4032 (1987). Briefly, tumor cells are propagated *in vitro* in cell culture. Prior to injection into the animals, the cell lines are washed and suspended in buffer, at a cell density of about $10x10^6$ to $10x10^7$ cells/ml. The animals are then infected subcutaneously with 10 to 100 µl of the cell suspension, allowing one to three weeks for a tumor to appear.

In addition, the Lewis lung (3LL) carcinoma of mice, which is one of the most thoroughly studied experimental tumors, can be used as an investigational tumor model. Efficacy in this tumor model has been correlated with beneficial effects in the treatment of human patients diagnosed with small-cell carcinoma of the lung (SCCL). This tumor can be introduced in normal mice upon injection of tumor fragments from an affected mouse or of cells maintained in culture. Zupi *et al.*, Br. J. Cancer, 41: suppl. 4, 30 (1980). Evidence indicates that tumors can be started from injection of even a single cell and that a very high proportion of infected tumor cells survive. For further information about this tumor model *see*, Zacharski, Haemostasis, 16: 300-320 (1986).

One way of evaluating the efficacy of a test compound in an animal model with an implanted tumor is to measure the size of the tumor before and after treatment. Traditionally, the size of implanted tumors has been measured with a slide caliper in two or three dimensions. The measure limited to two dimensions does not accurately reflect the size of the tumor; therefore, it is usually converted into the corresponding volume by using a mathematical formula. However, the measurement of tumor size is very inaccurate. The therapeutic effects of a drug candidate can be better described as treatment-induced growth delay and specific growth delay. Another important variable in the description of tumor growth is the tumor volume doubling time. Computer programs for the calculation and description of tumor growth are also available, such as the program reported by Rygaard and Spang-Thomsen, Proc. 6th Int. Workshop on Immune-Deficient Animals, Wu and Sheng eds. (Basel, 1989), p. 301. It is noted, however, that necrosis and inflammatory responses following treatment may actually result in an increase in tumor size, at least initially. Therefore, these changes need to be carefully monitored, by a combination of a morphometric method and flow cytometric analysis.

Further, recombinant (transgenic) animal models can be engineered by introducing the coding portion of the PRO gene identified herein into the genome of animals of interest, using standard techniques for producing transgenic animals. Animals that can serve as a target for transgenic manipulation include, without limitation, mice, rats, rabbits, guinea pigs, sheep, goats, pigs, and non-human primates, *e.g.*, baboons, chimpanzees and monkeys. Techniques known in the art to introduce a transgene into such animals include pronuclei microinjection (U.S. Patent No. 4,873,191); retrovirus-mediated gene transfer into germ lines (*e.g.*, Van der Putten *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 6148-615 (1985)); gene targeting in embryonic stem cells (Thompson *et al.*, Cell, 56: 313-321 (1989)); electroporation of embryos (Lo, Mol. Cell. Biol., 3: 1803-1814 (1983)); and sperm-mediated gene transfer. Lavitrano *et al.*, Cell, 57: 717-73 (1989). For a review, *see* for example, U.S. Patent No. 4,736,866.

For the purpose of the present invention, transgenic animals include those that carry the transgene only in part of their cells ("mosaic animals"). The transgene can be integrated either as a single transgene, or in

concatamers, *e.g.*, head-to-head or head-to-tail tandems. Selective introduction of a transgene into a particular cell type is also possible by following, for example, the technique of Lasko *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 6232-636 (1992). The expression of the transgene in transgenic animals can be monitored by standard techniques. For example, Southern blot analysis or PCR amplification can be used to verify the integration of the transgene. The level of mRNA expression can then be analyzed using techniques such as *in situ* hybridization, Northern blot analysis, PCR, or immunocytochemistry. The animals are further examined for signs of tumor or cancer development.

Alternatively, "knock-out" animals can be constructed that have a defective or altered gene encoding a PRO polypeptide identified herein, as a result of homologous recombination between the endogenous gene encoding the PRO polypeptide and altered genomic DNA encoding the same polypeptide introduced into an embryonic cell of the animal. For example, cDNA encoding a particular PRO polypeptide can be used to clone genomic DNA encoding that polypeptide in accordance with established techniques. A portion of the genomic DNA encoding a particular PRO polypeptide can be deleted or replaced with another gene, such as a gene encoding a selectable marker that can be used to monitor integration. Typically, several kilobases of unaltered flanking DNA (both at the 5' and 3' ends) are included in the vector. *See, e.g.*, Thomas and Capecchi, Cell, 51: 503 (1987) for a description of homologous recombination vectors. The vector is introduced into an embryonic stem cell line (*e.g.*, by electroporation) and cells in which the introduced DNA has homologously recombined with the endogenous DNA are selected. *See, e.g.*, Li *et al.*, Cell, 69: 915 (1992). The selected cells are then injected into a blastocyst of an animal (*e.g.*, a mouse or rat) to form aggregation chimeras. *See, e.g.*, Bradley, in Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E. J. Robertson, ed. (IRL: Oxford, 1987), pp. 113-152. A chimeric embryo can then be implanted into a suitable pseudopregnant female foster animal and the embryo brought to term to create a "knock-out" animal. Progeny harboring the homologously recombined DNA in their germ cells can be identified by standard techniques and used to breed animals in which all cells of the animal contain the homologously recombined DNA. Knockout animals can be characterized, for instance, by their ability to defend against certain pathological conditions and by their development of pathological conditions due to absence of the PRO polypeptide.

The efficacy of antibodies specifically binding the PRO polypeptides identified herein, and other drug candidates, can be tested also in the treatment of spontaneous animal tumors. A suitable target for such studies is the feline oral squamous cell carcinoma (SCC). Feline oral SCC is a highly invasive, malignant tumor that is the most common oral malignancy of cats, accounting for over 60% of the oral tumors reported in this species. It rarely metastasizes to distant sites, although this low incidence of metastasis may merely be a reflection of the short survival times for cats with this tumor. These tumors are usually not amenable to surgery, primarily because of the anatomy of the feline oral cavity. At present, there is no effective treatment for this tumor. Prior to entry into the study, each cat undergoes complete clinical examination and biopsy, and is scanned by computed tomography (CT). Cats diagnosed with sublingual oral squamous cell tumors are excluded from the study. The tongue can become paralyzed as a result of such tumor, and even if the treatment kills the tumor, the animals may not be able to feed themselves. Each cat is treated repeatedly, over a longer period of time. Photographs of the tumors will be taken daily during the treatment period, and at each subsequent recheck. After treatment, each cat undergoes another CT

scan. CT scans and thoracic radiograms are evaluated every 8 weeks thereafter. The data are evaluated for differences in survival, response, and toxicity as compared to control groups. Positive response may require evidence of tumor regression, preferably with improvement of quality of life and/or increased life span.

In addition, other spontaneous animal tumors, such as fibrosarcoma, adenocarcinoma, lymphoma, chondroma, or leiomyosarcoma of dogs, cats, and baboons can also be tested. Of these, mammary adenocarcinoma in dogs and cats is a preferred model as its appearance and behavior are very similar to those in humans. However, the use of this model is limited by the rare occurrence of this type of tumor in animals.

Other *in vitro* and *in vivo* cardiovascular, endothelial, and angiogenic tests known in the art are also suitable herein.

5.2.4.2. Tissue Distribution

The results of the cardiovascular, endothelial, and angiogenic assays herein can be verified by further studies, such as by determining mRNA expression in various human tissues.

As noted before, gene amplification and/or gene expression in various tissues may be measured by conventional Southern blotting, Northern blotting to quantitate the transcription of mRNA (Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)), dot blotting (DNA analysis), or *in situ* hybridization, using an appropriately labeled probe, based on the sequences provided herein. Alternatively, antibodies may be employed that can recognize specific duplexes, including DNA duplexes, RNA duplexes, and DNA-RNA hybrid duplexes or DNA-protein duplexes.

Gene expression in various tissues, alternatively, may be measured by immunological methods, such as immunohistochemical staining of tissue sections and assay of cell culture or body fluids, to quantitate directly the expression of gene product. Antibodies useful for immunohistochemical staining and/or assay of sample fluids may be either monoclonal or polyclonal, and may be prepared in any mammal. Conveniently, the antibodies may be prepared against a native-sequence PRO polypeptide or against a synthetic peptide based on the DNA sequences provided herein or against exogenous sequence fused to PRO DNA and encoding a specific antibody epitope. General techniques for generating antibodies, and special protocols for *in situ* hybridization are provided hereinbelow.

5.2.4.3. Antibody Binding Studies

The results of the cardiovascular, endothelial, and angiogenic study can be further verified by antibody binding studies, in which the ability of anti-PRO antibodies to inhibit the effect of the PRO polypeptides on endothelial cells or other cells used in the cardiovascular, endothelial, and angiogenic assays is tested. Exemplary antibodies include polyclonal, monoclonal, humanized, bispecific, and heteroconjugate antibodies, the preparation of which will be described hereinbelow.

Antibody binding studies may be carried out in any known assay method, such as competitive binding assays, direct and indirect sandwich assays, and immunoprecipitation assays. Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques (CRC Press, Inc., 1987), pp.147-158.

Competitive binding assays rely on the ability of a labeled standard to compete with the test sample analyte for binding with a limited amount of antibody. The amount of target protein in the test sample is inversely proportional to the amount of standard that becomes bound to the antibodies. To facilitate determining the amount of standard that becomes bound, the antibodies preferably are insolubilized before or after the competition, so that the standard and analyte that are bound to the antibodies may conveniently be separated from the standard and analyte that remain unbound.

Sandwich assays involve the use of two antibodies, each capable of binding to a different immunogenic portion, or epitope, of the protein to be detected. In a sandwich assay, the test sample analyte is bound by a first antibody that is immobilized on a solid support, and thereafter a second antibody binds to the analyte, thus forming an insoluble three-part complex. *See, e.g.*, U.S. Pat. No. 4,376,110. The second antibody may itself be labeled with a detectable moiety (direct sandwich assays) or may be measured using an anti-immunoglobulin antibody that is labeled with a detectable moiety (indirect sandwich assay). For example, one type of sandwich assay is an ELISA assay, in which case the detectable moiety is an enzyme.

For immunohistochemistry, the tissue sample may be fresh or frozen or may be embedded in paraffin and fixed with a preservative such as formalin, for example.

5.2.4.4. Cell-Based Tumor Assays

Cell-based assays and animal models for cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders, such as tumors, can be used to verify the findings of a cardiovascular, endothelial, and angiogenic assay herein, and further to understand the relationship between the genes identified herein and the development and pathogenesis of undesirable cardiovascular, endothelial, and angiogenic cell growth. The role of gene products identified herein in the development and pathology of undesirable cardiovascular, endothelial, and angiogenic cell growth, *e.g.*, tumor cells, can be tested by using cells or cells lines that have been identified as being stimulated or inhibited by the PRO polypeptide herein. Such cells include, for example, those set forth in the Examples below.

In a different approach, cells of a cell type known to be involved in a particular cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorder are transfected with the cDNAs herein, and the ability of these cDNAs to induce excessive growth or inhibit growth is analyzed. If the cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorder is cancer, suitable tumor cells include, for example, stable tumor cell lines such as the B104-1-1 cell line (stable NIH-3T3 cell line transfected with the *neu* protooncogene) and *ras*-transfected NIH-3T3 cells, which can be transfected with the desired gene and monitored for tumorigenic growth. Such transfected cell lines can then be used to test the ability of poly- or monoclonal antibodies or antibody compositions to inhibit tumorigenic cell growth by exerting cytostatic or cytotoxic activity on the growth of the transformed cells, or by mediating antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Cells transfected with the coding sequences of the genes identified herein can further be used to identify drug candidates for the treatment of cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders such as cancer.

In addition, primary cultures derived from tumors in transgenic animals (as described above) can be used in the cell-based assays herein, although stable cell lines are preferred. Techniques to derive continuous cell lines from transgenic animals are well known in the art. *See, e.g.*, Small *et al.*, Mol. Cell. Biol., 5: 642-648 (1985).

5.2.4.5. Gene Therapy

Described below are methods and compositions whereby disease symptoms may be ameliorated. Certain diseases are brought about, at least in part, by an excessive level of gene product, or by the presence of a gene product exhibiting an abnormal or excessive activity. As such, the reduction in the level and/or activity of such gene products would bring about the amelioration of such disease symptoms.

Alternatively, certain other diseases are brought about, at least in part, by the absence or reduction of the level of gene expression, or a reduction in the level of a gene product's activity. As such, an increase in the level of gene expression and/or the activity of such gene products would bring about the amelioration of such disease symptoms.

In some cases, the up-regulation of a gene in a disease state reflects a protective role for that gene product in responding to the disease condition. Enhancement of such a target gene's expression, or the activity of the target gene product, will reinforce the protective effect it exerts. Some disease states may result from an abnormally low level of activity of such a protective gene. In these cases also, an increase in the level of gene expression and/or the activity of such gene products would bring about the amelioration of such disease symptoms.

The PRO polypeptides described herein and polypeptidyl agonists and antagonists may be employed in accordance with the present invention by expression of such polypeptides *in vivo*, which is often referred to as gene therapy.

There are two major approaches to getting the nucleic acid (optionally contained in a vector) into the patient's cells: *in vivo* and *ex vivo*. For *in vivo* delivery the nucleic acid is injected directly into the patient, usually at the sites where the PRO polypeptide is required, *i.e.*, the site of synthesis of the PRO polypeptide, if known, and the site (e.g., wound) where biological activity of the PRO polypeptide is needed. For *ex vivo* treatment, the patient's cells are removed, the nucleic acid is introduced into these isolated cells, and the modified cells are administered to the patient either directly or, for example, encapsulated within porous membrance that are implanted into the patient (*see, e.g.*, U.S. Pat. Nos. 4,892,538 and 5,283,187). There are a variety of techniques available for introducing nucleic acids into viable cells. The techniques vary depending upon whether the nucleic acid is transferred into cultured cells *in vitro*, or transferred *in vivo* in the cells of the intended host. Techniques suitable for the transfer of nucleic acid into mammalian cells *in vitro* include the use of liposomes, electroporation, microinjection, transduction, cell fusion, DEAE-dextran, the calcium phosphate precipitation method, etc. Transduction involves the association of a replication-defective, recombinant viral (preferably retroviral) particle with a cellular receptor, followed by introduction of the nucleic acids contained by the particle into the cell. A commonly used vector for *ex vivo* delivery of the gene is a retrovirus.

The currently preferred *in vivo* nucleic acid transfer techniques include transfection with viral or non-viral vectors (such as adenovirus, lentivirus, Herpes simplex I virus, or adeno-associated virus (AAV)) and lipid-based systems (useful lipids for lipid-mediated transfer of the gene are, for example, DOTMA, DOPE, and DC-Chol; *see*, *e.g.*, Tonkinson *et al.*, Cancer Investigation, 14(1): 54-65 (1996)). The most preferred vectors for use in gene therapy are viruses, most preferably adenoviruses, AAV, lentiviruses, or retroviruses. A viral vector such as a retroviral vector includes at least one transcriptional promoter/enhancer or locus-defining element(s), or other

elements that control gene expression by other means such as alternate splicing, nuclear RNA export, or post-translational modification of messenger. In addition, a viral vector such as a retroviral vector includes a nucleic acid molecule that, when transcribed in the presence of a gene encoding the PRO polypeptide, is operably linked thereto and acts as a translation initiation sequence. Such vector constructs also include a packaging signal, long terminal repeats (LTRs) or portions thereof, and positive and negative strand primer binding sites appropriate to the virus used (if these are not already present in the viral vector). In addition, such vector typically includes a signal sequence for secretion of the PRO polypeptide from a host cell in which it is placed. Preferably the signal sequence for this purpose is a mammalian signal sequence, most preferably the native signal sequence for the PRO polypeptide. Optionally, the vector construct may also include a signal that directs polyadenylation, as well as one or more restriction sites and a translation termination sequence. By way of example, such vectors will typically include a 5' LTR, a tRNA binding site, a packaging signal, an origin of second-strand DNA synthesis, and a 3' LTR or a portion thereof. Other vectors can be used that are non-viral, such as cationic lipids, polylysine, and dendrimers.

In some situations, it is desirable to provide the nucleic acid source with an agent that targets the target cells, such as an antibody specific for a cell-surface membrane protein or the target cell, a ligand for a receptor on the target cell, etc. Where liposomes are employed, proteins that bind to a cell-surface membrane protein associated with endocytosis may be used for targeting and/or to facilitate uptake, e.g., capsid proteins or fragments thereof tropic for a particular cell type, antibodies for proteins that undergo internalization in cycling, and proteins that target intracellular localization and enhance intracellular half-life. The technique of receptor-mediated endocytosis is described, for example, by Wu *et al.*, J. Biol. Chem., 262: 4429-4432 (1987); and Wagner *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 3410-3414 (1990). For a review of the currently known gene marking and gene therapy protocols, *see*, Anderson *et al.*, Science, 256: 808-813 (1992). *See* also WO 93/25673 and the references cited therein.

Suitable gene therapy and methods for making retroviral particles and structural proteins can be found in, e.g., U.S. Pat. No. 5,681,746.

5.2.4.6. Use of Gene as a Diagnostic

This invention is also related to the use of the gene encoding the PRO polypeptide as a diagnostic. Detection of a mutated form of the PRO polypeptide will allow a diagnosis of a cardiovascular, endothelial, and angiogenic disease or a susceptibility to a cardiovascular, endothelial, and angiogenic disease, such as a tumor, since mutations in the PRO polypeptide may cause tumors.

Individuals carrying mutations in the genes encoding a human PRO polypeptide may be detected at the DNA level by a variety of techniques. Nucleic acids for diagnosis may be obtained from a patient's cells, such as from blood, urine, saliva, tissue biopsy, and autopsy material. The genomic DNA may be used directly for detection or may be amplified enzymatically by using PCR (Saiki *et al.*, Nature, 324: 163-166 (1986)) prior to analysis. RNA or cDNA may also be used for the same purpose. As an example, PCR primers complementary to the nucleic acid encoding the PRO polypeptide can be used to identify and analyze the PRO polypeptide mutations. For example, deletions and insertions can be detected by a change in size of the amplified product in comparison to the normal

genotype. Point mutations can be identified by hybridizing amplified DNA to radiolabeled RNA encoding the PRO polypeptide, or alternatively, radiolabeled antisense DNA sequences encoding the PRO polypeptide. Perfectly matched sequences can be distinguished from mismatched duplexes by RNase A digestion or by differences in melting temperatures.

Genetic testing based on DNA sequence differences may be achieved by detection of alteration in electrophoretic mobility of DNA fragments in gels with or without denaturing agents. Small sequence deletions and insertions can be visualized by high resolution gel electrophoresis. DNA fragments of different sequences may be distinguished on denaturing formamidine gradient gels in which the mobilities of different DNA fragments are retarded in the gel at different positions according to their specific melting or partial melting temperatures. *See, e.g.*, Myers *et al.*, Science, 230: 1242 (1985).

Sequence changes at specific locations may also be revealed by nuclease protection assays, such as RNase and S1 protection or the chemical cleavage method, for example, Cotton *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 4397-4401 (1985).

Thus, the detection of a specific DNA sequence may be achieved by methods such as hybridization, RNase protection, chemical cleavage, direct DNA sequencing, or the use of restriction enzymes, *e.g.*, restriction fragment length polymorphisms (RFLP), and Southern blotting of genomic DNA.

5.2.4.7. Use to Detect PRO Polypeptide Levels

In addition to more conventional gel-electrophoresis and DNA sequencing, mutations can also be detected by *in situ* analysis.

Expression of nucleic acid encoding the PRO polypeptide may be linked to vascular disease or neovascularization associated with tumor formation. If the PRO polypeptide has a signal sequence and the mRNA is highly expressed in endothelial cells and to a lesser extent in smooth muscle cells, this indicates that the PRO polypeptide is present in serum. Accordingly, an anti-PRO polypeptide antibody could be used to diagnose vascular disease or neovascularization associated with tumor formation, since an altered level of this PRO polypeptide may be indicative of such disorders.

A competition assay may be employed wherein antibodies specific to the PRO polypeptide are attached to a solid support and the labeled PRO polypeptide and a sample derived from the host are passed over the solid support and the amount of label detected attached to the solid support can be correlated to a quantity of the PRO polypeptide in the sample.

5.2.4.8. Chromosome Mapping

The sequences of the present invention are also valuable for chromosome identification. The sequence is specifically targeted to and can hybridize with a particular location on an individual human chromosome. Moreover, there is a current need for identifying particular sites on the chromosome. Few chromosome marking reagents based on actual sequence data (repeat polymorphisms) are presently available for marking chromosomal location. The mapping of DNAs to chromosomes according to the present invention is an important first step in

correlating those sequences with genes associated with disease.

Briefly, sequences can be mapped to chromosomes by preparing PCR primers (preferably 15-25 bp) from the cDNA. Computer analysis for the 3'- untranslated region is used to rapidly select primers that do not span more than one exon in the genomic DNA, thus complicating the amplification process. These primers are then used for PCR screening of somatic cell hybrids containing individual human chromosomes. Only those hybrids containing the human gene corresponding to the primer will yield an amplified fragment.

PCR mapping of somatic cell hybrids is a rapid procedure for assigning a particular DNA to a particular chromosome. Using the present invention with the same oligonucleotide primers, sublocalication can be achieved with panels of fragments from specific chromosomes or pools of large genomic clones in an analogous manner. Other mapping strategies that can similarly be used to map to its chromosome include *in situ* hybridization, prescreening with labeled flow-sorted chromosomes, and preselection by hybridization to construct chromosome-specific cDNA libraries.

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) of a cDNA clone to a metaphase chromosomal spread can be used to provide a precise chromosomal location in one step. This technique can be used with cDNA as short as 500 or 600 bases; however, clones larger than 2,000 bp have a higher likelihood of binding to a unique chromosomal location with sufficient signal intensity for simple detection. FISH requires use of the clones from which the gene encoding the PRO polypeptide was derived, and the longer the better. For example, 2,000 bp is good, 4,000 bp is better, and more than 4,000 is probably not necessary to get good results a reasonable percentage of the time. For a review of this technique, *see*, Verma *et al.*, Human Chromosomes: a Manual of Basic Techniques (Pergamon Press, New York, 1988).

Once a sequence has been mapped to a precise chromosomal location, the physical position of the sequence on the chromosome can be correlated with genetic map data. Such data are found, for example, in V. McKusick, Mendelian Inheritance in Man (available online through Johns Hopkins University Welch Medical Library). The relationship between genes and diseases that have been mapped to the same chromosomal region is then identified through linkage analysis (coinheritance of physically adjacent genes).

Next, it is necessary to determine the differences in the cDNA or genomic sequence between affected and unaffected individuals. If a mutation is observed in some or all of the affected individuals but not in any normal individuals, then the mutation is likely to be the causative agent of the disease.

With current resolution of physical mapping and genetic mapping techniques, a cDNA precisely localized to a chromosomal region associated with the disease could be one of between 50 and 500 potential causative genes. (This assumes 1 megabase mapping resolution and one gene per 20 kb).

5.2.4.9. Screening Assays for Drug Candidates

This invention encompasses methods of screening compounds to identify those that mimic the PRO polypeptide (agonists) or prevent the effect of the PRO polypeptide (antagonists). Screening assays for antagonist drug candidates are designed to identify compounds that bind or complex with the PRO polypeptide encoded by the genes identified herein, or otherwise interfere with the interaction of the encoded polypeptides with other

cellular proteins. Such screening assays will include assays amenable to high-throughput screening of chemical libraries, making them particularly suitable for identifying small molecule drug candidates.

The assays can be performed in a variety of formats, including protein-protein binding assays, biochemical screening assays, immunoassays, and cell-based assays, which are well characterized in the art.

All assays for antagonists are common in that they call for contacting the drug candidate with a PRO polypeptide encoded by a nucleic acid identified herein under conditions and for a time sufficient to allow these two components to interact.

In binding assays, the interaction is binding and the complex formed can be isolated or detected in the reaction mixture. In a particular embodiment, the PRO polypeptide encoded by the gene identified herein or the drug candidate is immobilized on a solid phase, *e.g.*, on a microfiter plate, by covalent or non-covalent attachments. Non-covalent attachment generally is accomplished by coating the solid surface with a solution of the PRO polypeptide and drying. Alternatively, an immobilized antibody, e.g., a monoclonal antibody, specific for the PRO polypeptide to be immobilized can be used to anchor it to a solid surface. The assay is performed by adding the non-immobilized component, which may be labeled by a detectable label, to the immobilized component, *e.g.*, the coated surface containing the anchored component. When the reaction is complete, the non-reacted components are removed, *e.g.*, by washing, and complexes anchored on the solid surface are detected. When the originally non-immobilized component carries a detectable label, the detection of label immobilized on the surface indicates that complexing occurred. Where the originally non-immobilized component does not carry a label, complexing can be detected, for example, by using a labeled antibody specifically binding the immobilized complex.

If the candidate compound interacts with but does not bind to a particular PRO polypeptide encoded by a gene identified herein, its interaction with that polypeptide can be assayed by methods well known for detecting protein-protein interactions. Such assays include traditional approaches, such as, *e.g.*, cross-linking, co-immunoprecipitation, and co-purification through gradients or chromatographic columns. In addition, protein-protein interactions can be monitored by using a yeast-based genetic system described by Fields and co-workers (Fields and Song, Nature (London), 340: 245-246 (1989); Chien *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 9578-9582 (1991)) as disclosed by Chevray and Nathans, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 5789-5793 (1991). Many transcriptional activators, such as yeast GAL4, consist of two physically discrete modular domains, one acting as the DNA-binding domain, the other one functioning as the transcription-activation domain. The yeast expression system described in the foregoing publications (generally referred to as the "two-hybrid system") takes advantage of this property, and employs two hybrid proteins, one in which the target protein is fused to the DNA-binding domain of GAL4, and another, in which candidate activating proteins are fused to the activation domain. The expression of a GAL1-*lacZ* reporter gene under control of a GAL4-activated promoter depends on reconstitution of GAL4 activity via protein-protein interaction. Colonies containing interacting polypeptides are detected with a chromogenic substrate for β-galactosidase. A complete kit (MATCHMAKER™) for identifying protein-protein interactions between two specific proteins using the two-hybrid technique is commercially available from Clontech. This system can also be extended to map protein domains involved in specific protein interactions as well as to pinpoint amino acid residues that are crucial for these interactions.

Compounds that interfere with the interaction of a gene encoding a PRO polypeptide identified herein and other intra- or extracellular components can be tested as follows: usually a reaction mixture is prepared containing the product of the gene and the intra- or extracellular component under conditions and for a time allowing for the interaction and binding of the two products. To test the ability of a candidate compound to inhibit binding, the reaction is run in the absence and in the presence of the test compound. In addition, a placebo may be added to a third reaction mixture, to serve as positive control. The binding (complex formation) between the test compound and the intra- or extracellular component present in the mixture is monitored as described hereinabove. The formation of a complex in the control reaction(s) but not in the reaction mixture containing the test compound indicates that the test compound interferes with the interaction of the test compound and its reaction partner.

If the PRO polypeptide has the ability to stimulate the proliferation of endothelial cells in the presence of the co-mitogen ConA, then one example of a screening method takes advantage of this ability. Specifically, in the proliferation assay, human umbilical vein endothelial cells are obtained and cultured in 96-well flat-bottomed culture plates (Costar, Cambridge, MA) and supplemented with a reaction mixture appropriate for facilitating proliferation of the cells, the mixture containing Con-A (Calbiochem, La Jolla, CA). Con-A and the compound to be screened are added and after incubation at 37°C, cultures are pulsed with ^{3}H-thymidine and harvested onto glass fiber filters (phD; Cambridge Technology, Watertown, MA). Mean ^{3}H- thymidine incorporation (cpm) of triplicate cultures is determined using a liquid scintillation counter (Beckman Instruments, Irvine, CA). Significant ^{3}(H)-thymidine incorporation indicates stimulation of endothelial cell proliferation.

To assay for antagonists, the assay described above is performed; however, in this assay the PRO polypeptide is added along with the compound to be screened and the ability of the compound to inhibit ^{3}(H)thymidine incorporation in the presence of the PRO polypeptide indicates that the compound is an antagonist to the PRO polypeptide. Alternatively, antagonists may be detected by combining the PRO polypeptide and a potential antagonist with membrane-bound PRO polypeptide receptors or recombinant receptors under appropriate conditions for a competitive inhibition assay. The PRO polypeptide can be labeled, such as by radioactivity, such that the number of PRO polypeptide molecules bound to the receptor can be used to determine the effectiveness of the potential antagonist. The gene encoding the receptor can be identified by numerous methods known to those of skill in the art, for example, ligand panning and FACS sorting. Coligan *et al.*, Current Protocols in Immun., 1(2): Chapter 5 (1991). Preferably, expression cloning is employed wherein polyadenylated RNA is prepared from a cell responsive to the PRO polypeptide and a cDNA library created from this RNA is divided into pools and used to transfect COS cells or other cells that are not responsive to the PRO polypeptide. Transfected cells that are grown on glass slides are exposed to the labeled PRO polypeptide. The PRO polypeptide can be labeled by a variety of means including iodination or inclusion of a recognition site for a site-specific protein kinase. Following fixation and incubation, the slides are subjected to autoradiographic analysis. Positive pools are identified and sub-pools are prepared and re-transfected using an interactive sub-pooling and re-screening process, eventually yielding a single clone that encodes the putative receptor.

As an alternative approach for receptor identification, the labeled PRO polypeptide can be photoaffinity-linked with cell membrane or extract preparations that express the receptor molecule. Cross-linked material is

resolved by PAGE and exposed to X-ray film. The labeled complex containing the receptor can be excised, resolved into peptide fragments, and subjected to protein micro-sequencing. The amino acid sequence obtained from micro-sequencing would be used to design a set of degenerate oligonucleotide probes to screen a cDNA library to identify the gene encoding the putative receptor.

In another assay for antagonists, mammalian cells or a membrane preparation expressing the receptor would be incubated with the labeled PRO polypeptide in the presence of the candidate compound. The ability of the compound to enhance or block this interaction could then be measured.

The compositions useful in the treatment of cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders include, without limitation, antibodies, small organic and inorganic molecules, peptides, phosphopeptides, antisense and ribozyme molecules, triple-helix molecules, etc., that inhibit the expression and/or activity of the target gene product.

More specific examples of potential antagonists include an oligonucleotide that binds to the fusions of immunoglobulin with a PRO polypeptide, and, in particular, antibodies including, without limitation, poly- and monoclonal antibodies and antibody fragments, single-chain antibodies, anti-idiotypic antibodies, and chimeric or humanized versions of such antibodies or fragments, as well as human antibodies and antibody fragments. Alternatively, a potential antagonist may be a closely related protein, for example, a mutated form of the PRO polypeptide that recognizes the receptor but imparts no effect, thereby competitively inhibiting the action of the PRO polypeptide.

Another potential PRO polypeptide antagonist is an antisense RNA or DNA construct prepared using antisense technology, where, *e.g.*, an antisense RNA or DNA molecule acts to block directly the translation of mRNA by hybridizing to targeted mRNA and preventing protein translation. Antisense technology can be used to control gene expression through triple-helix formation or antisense DNA or RNA, both of which methods are based on binding of a polynucleotide to DNA or RNA. For example, the 5' coding portion of the polynucleotide sequence, which encodes the mature PRO polypeptides herein, is used to design an antisense RNA oligonucleotide of from about 10 to 40 base pairs in length. A DNA oligonucleotide is designed to be complementary to a region of the gene involved in transcription (triple helix - *see*, Lee *et al.*, Nucl. Acids Res., 6:3073 (1979); Cooney *et al.*, Science, 241: 456 (1988); Dervan *et al.*, Science, 251:1360 (1991)), thereby preventing transcription and the production of the PRO polypeptide. A sequence "complementary" to a portion of an RNA, as referred to herein, means a sequence having sufficient complementarity to be able to hybridize with the RNA, forming a stable duplex; in the case of double-stranded antisense nucleic acids, a single strand of the duplex DNA may thus be tested, or triplex helix formation may be assayed. The ability to hybridize will depend on both the degree of complementarity and the length of the antisense nucleic acid. Generally, the longer the hybridizing nucleic acid, the more base mismatches with an RNA it may contain and still form a stable duplex (or triplex, as the case may be). One skilled in the art can ascertain a tolerable degree of mismatch by use of standard procedures to determine the melting point of the hybridized complex. The antisense RNA oligonucleotide hybridizes to the mRNA *in vivo* and blocks translation of the mRNA molecule into the PRO polypeptide (antisense - Okano, Neurochem., 56:560 (1991); Oligodeoxynucleotides as Antisense Inhibitors of Gene Expression (CRC Press: Boca Raton, FL, 1988).

The antisense oligonucleotides can be DNA or RNA or chimeric mixtures or derivatives or modified versions thereof, single-stranded or double-stranded. The oligonucleotide can be modified at the base moiety, sugar moiety, or phosphate backbone, for example, to improve stability of the molecule, hybridization, etc. The oligonucleotide may include other appended groups such as peptides (*e.g.*, for targeting host cell receptors *in vivo*), or agents facilitating transport across the cell membrane (see, *e.g.*, Letsinger, *et al.*, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:6553-6556; Lemaitre, *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84:648-652; PCT Publication No. WO88/09810, published December 15, 1988) or the blood-brain barrier (see, *e.g.*, PCT Publication No. WO89/10134, published April 25, 1988), hybridization-triggered cleavage agents (see, *e.g.*, Krol *et al.*, 1988, *BioTechniques* 6:958-976) or intercalating agents (see, *e.g.*, Zon, 1988, *Pharm. Res.* 5:539-549). To this end, the oligonucleotide may be conjugated to another molecule, *e.g.*, a peptide, hybridization triggered cross-linking agent, transport agent, hybridization-triggered cleavage agent, etc.

The antisense oligonucleotide may comprise at least one modified base moiety which is selected from the group including but not limited to 5-fluorouracil, 5-bromouracil, 5-chlorouracil, 5-iodouracil, hypoxanthine, xanthine, 4-acetylcytosine, 5-(carboxyhydroxylmethyl) uracil, 5-carboxymethylaminomethyl-2-thiouridine, 5-carboxymethylaminomethyluracil, dihydrouracil, beta-D-galactosylqueosine, inosine, N6-isopentenyladenine, 1-methylguanine, 1-methylinosine, 2,2-dimethylguanine, 2-methyladenine, 2-methylguanine, 3-methylcytosine, 5-methylcytosine, N6-adenine, 7-methylguanine, 5-methylaminomethyluracil, 5-methoxyaminomethyl-2-thiouracil, beta-D-mannosylqueosine, 5'-methoxycarboxymethyluracil, 5-methoxyuracil, 2-methylthio-N6-isopentenyladenine, uracil-5-oxyacetic acid (v), wybutoxosine, pseudouracil, queosine, 2-thiocytosine, 5-methyl-2-thiouracil, 2-thiouracil, 4-thiouracil, 5-methyluracil, uracil-5-oxyacetic acid methylester, uracil-5-oxyacetic acid (v), 5-methyl-2-thiouracil, 3-(3-amino-3-N-2-carboxypropyl) uracil, (acp3)w, and 2,6-diaminopurine.

The antisense oligonucleotide may also comprise at least one modified sugar moiety selected from the group including but not limited to arabinose, 2-fluoroarabinose, xylulose, and hexose.

In yet another embodiment, the antisense oligonucleotide comprises at least one modified phosphate backbone selected from the group consisting of a phosphorothioate, a phosphorodithioate, a phosphoramidothioate, a phosphoramidate, a phosphordiamidate, a methylphosphonate, an alkyl phosphotriester, and a formacetal or analog thereof.

In yet another embodiment, the antisense oligonucleotide is an α-anomeric oligonucleotide. An α-anomeric oligonucleotide forms specific double-stranded hybrids with complementary RNA in which, contrary to the usual β-units, the strands run parallel to each other (Gautier, *et al.*, 1987, *Nucl. Acids Res.* 15:6625-6641). The oligonucleotide is a 2'-0-methylribonucleotide (Inoue, *et al.*, 1987, *Nucl. Acids Res.* 15:6131-6148), or a chimeric RNA-DNA analogue (Inoue, *et al.*, 1987, *FEBS Lett.* 215:327-330).

Oligonucleotides of the invention may be synthesized by standard methods known in the art, *e.g.*, by use of an automated DNA synthesizer (such as are commercially available from Biosearch, Applied Biosystems, etc.). As examples, phosphorothioate oligonucleotides may be synthesized by the method of Stein, *et al.* (1988, *Nucl. Acids Res.* 16:3209), methylphosphonate oligonucleotides can be prepared by use of controlled pore glass polymer supports (Sarin, *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:7448-7451), *etc.*

The oligonucleotides described above can also be delivered to cells such that the antisense RNA or DNA may be expressed *in vivo* to inhibit production of the PRO polypeptide. When antisense DNA is used, oligodeoxyribonucleotides derived from the translation-initiation site, *e.g.*, between about -10 and +10 positions of the target gene nucleotide sequence, are preferred.

Antisense RNA or DNA molecules are generally at least about 5 bases in length, about 10 bases in length, about 15 bases in length, about 20 bases in length, about 25 bases in length, about 30 bases in length, about 35 bases in length, about 40 bases in length, about 45 bases in length, about 50 bases in length, about 55 bases in length, about 60 bases in length, about 65 bases in length, about 70 bases in length, about 75 bases in length, about 80 bases in length, about 85 bases in length, about 90 bases in length, about 95 bases in length, about 100 bases in length, or more.

Potential antagonists further include small molecules that bind to the active site, the receptor binding site, or growth factor or other relevant binding site of the PRO polypeptide, thereby blocking the normal biological activity of the PRO polypeptide. Examples of small molecules include, but are not limited to, small peptides or peptide-like molecules, preferably soluble peptides, and synthetic non-peptidyl organic or inorganic compounds.

Additional potential antagonists are ribozymes, which are enzymatic RNA molecules capable of catalyzing the specific cleavage of RNA. Ribozymes act by sequence-specific hybridization to the complementary target RNA, followed by endonucleolytic cleavage. Specific ribozyme cleavage sites within a potential RNA target can be identified by known techniques. For further details *see, e.g.*, Rossi, Current Biology, 4: 469-471 (1994), and PCT publication No. WO 97/33551 (published September 18, 1997).

While ribozymes that cleave mRNA at site specific recognition sequences can be used to destroy target gene mRNAs, the use of hammerhead ribozymes is preferred. Hammerhead ribozymes cleave mRNAs at locations dictated by flanking regions which form complementary base pairs with the target mRNA. The sole requirement is that the target mRNA have the following sequence of two bases: 5'-UG-3'. The construction and production of hammerhead ribozymes is well known in the art and is described more fully in Myers, 1995, *Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, VCH Publishers, New York, (see especially Figure 4, page 833) and in Haseloff and Gerlach, 1988, *Nature*, 334:585-591, which is incorporated herein by reference in its entirety.

Preferably the ribozyme is engineered so that the cleavage recognition site is located near the 5' end of the target gene mRNA, *i.e.*, to increase efficiency and minimize the intracellular accumulation of non-functional mRNA transcripts.

The ribozymes of the present invention also include RNA endoribonucleases (hereinafter "Cech-type ribozymes") such as the one which occurs naturally in *Tetrahymena thermophila* (known as the IVS, or L-19 IVS RNA) and which has been extensively described by Thomas Cech and collaborators (Zaug, *et al.*, 1984, *Science*, 224:574-578; Zaug and Cech, 1986, *Science*, 231:470-475; Zaug, *et al.*, 1986, *Nature*, 324:429-433; published International patent application No. WO 88/04300 by University Patents Inc.; Been and Cech, 1986, *Cell*, 47:207-216). The Cech-type ribozymes have an eight base pair active site that hybridizes to a target RNA sequence

whereafter cleavage of the target RNA takes place. The invention encompasses those Cech-type ribozymes that target eight base-pair active site sequences that are present in the target gene.

As in the antisense approach, the ribozymes can be composed of modified oligonucleotides (*e.g.*, for improved stability, targeting, *etc.*) and should be delivered to cells that express the target gene *in vivo*. A preferred method of delivery involves using a DNA construct "encoding" the ribozyme under the control of a strong constitutive pol III or pol II promoter, so that transfected cells will produce sufficient quantities of the ribozyme to destroy endogenous target gene messages and inhibit translation. Because ribozymes, unlike antisense molecules, are catalytic, a lower intracellular concentration is required for efficiency.

Nucleic acid molecules in triple-helix formation used to inhibit transcription should be single-stranded and composed of deoxynucleotides. The base composition of these oligonucleotides is designed such that it promotes triple-helix formation via Hoogsteen base-pairing rules, which generally require sizeable stretches of purines or pyrimidines on one strand of a duplex. For further details *see, e.g.*, PCT publication No. WO 97/33551, *supra*.

These small molecules can be identified by any one or more of the screening assays discussed hereinabove and/or by any other screening techniques well known for those skilled in the art.

5.2.4.10. Types of Cardiovascular, Endothelial, and Angiogenic Disorders to be Treated

The PRO polypeptides, or agonists or antagonists thereto, that have activity in the cardiovascular, angiogenic, and endothelial assays described herein, and/or whose gene product has been found to be localized to the cardiovascular system, are likely to have therapeutic uses in a variety of cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorders, including systemic disorders that affect vessels, such as diabetes mellitus. Their therapeutic utility could include diseases of the arteries, capillaries, veins, and/or lymphatics. Examples of treatments hereunder include treating muscle wasting disease, treating osteoporosis, aiding in implant fixation to stimulate the growth of cells around the implant and therefore facilitate its attachment to its intended site, increasing IGF stability in tissues or in serum, if applicable, and increasing binding to the IGF receptor (since IGF has been shown *in vitro* to enhance human marrow erythroid and granulocytic progenitor cell growth).

The PRO polypeptides or agonists or antagonists thereto may also be employed to stimulate erythropoiesis or granulopoiesis, to stimulate wound healing or tissue regeneration and associated therapies concerned with re-growth of tissue, such as connective tissue, skin, bone, cartilage, muscle, lung, or kidney, to promote angiogenesis, to stimulate or inhibit migration of endothelial cells, and to proliferate the growth of vascular smooth muscle and endothelial cell production. The increase in angiogenesis mediated by the PRO polypeptide or agonist would be beneficial to ischemic tissues and to collateral coronary development in the heart subsequent to coronary stenosis. Antagonists are used to inhibit the action of such polypeptides, for example, to limit the production of excess connective tissue during wound healing or pulmonary fibrosis if the PRO polypeptide promotes such production. This would include treatment of acute myocardial infarction and heart failure.

Moreover, the present invention provides the treatment of cardiac hypertrophy, regardless of the underlying cause, by administering a therapeutically effective dose of the PRO polypeptide, or agonist or antagonist thereto. If the objective is the treatment of human patients, the PRO polypeptide preferably is recombinant human PRO

polypeptide (rhPRO polypeptide). The treatment for cardiac hypertrophy can be performed at any of its various stages, which may result from a variety of diverse pathologic conditions, including myocardial infarction, hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, and valvular regurgitation. The treatment extends to all stages of the progression of cardiac hypertrophy, with or without structural damage of the heart muscle, regardless of the underlying cardiac disorder.

The decision of whether to use the molecule itself or an agonist thereof for any particular indication, as opposed to an antagonist to the molecule, would depend mainly on whether the molecule herein promotes cardiovascularization, genesis of endothelial cells, or angiogenesis or inhibits these conditions. For example, if the molecule promotes angiogenesis, an antagonist thereof would be useful for treatment of disorders where it is desired to limit or prevent angiogenesis. Examples of such disorders include vascular tumors such as haemangioma, tumor angiogenesis, neovascularization in the retina, choroid, or cornea, associated with diabetic retinopathy or premature infant retinopathy or macular degeneration and proliferative vitreoretinopathy, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, atherosclerosis, ovarian hyperstimulation, psoriasis, endometriosis associated with neovascularization, restenosis subsequent to balloon angioplasty, scar tissue overproduction, for example, that seen in a keloid that forms after surgery, fibrosis after myocardial infarction, or fibrotic lesions associated with pulmonary fibrosis.

If, however, the molecule inhibits angiogenesis, it would be expected to be used directly for treatment of the above conditions.

On the other hand, if the molecule stimulates angiogenesis it would be used itself (or an agonist thereof) for indications where angiogenesis is desired such as peripheral vascular disease, hypertension, inflammatory vasculitides, Reynaud's disease and Reynaud's phenomenon, aneurysms, arterial restenosis, thrombophlebitis, lymphangitis, lymphedema, wound healing and tissue repair, ischemia reperfusion injury, angina, myocardial infarctions such as acute myocardial infarctions, chronic heart conditions, heart failure such as congestive heart failure, and osteoporosis.

If, however, the molecule inhibits angiogenesis, an antagonist thereof would be used for treatment of those conditions where angiogenesis is desired.

Specific types of diseases are described below, where the PRO polypeptide herein or agonists or antagonists thereof may serve as useful for vascular-related drug targeting or as therapeutic targets for the treatment or prevention of the disorders. Atherosclerosis is a disease characterized by accumulation of plaques of intimal thickening in arteries, due to accumulation of lipids, proliferation of smooth muscle cells, and formation of fibrous tissue within the arterial wall. The disease can affect large, medium, and small arteries in any organ. Changes in endothelial and vascular smooth muscle cell function are known to play an important role in modulating the accumulation and regression of these plaques.

Hypertension is characterized by raised vascular pressure in the systemic arterial, pulmonary arterial, or portal venous systems. Elevated pressure may result from or result in impaired endothelial function and/or vascular disease.

Inflammatory vasculitides include giant cell arteritis, Takayasu's arteritis, polyarteritis nodosa (including the microangiopathic form), Kawasaki's disease, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and a variety

of infectious-related vascular disorders (including Henoch-Schonlein purpura). Altered endothelial cell function has been shown to be important in these diseases.

Reynaud's disease and Reynaud's phenomenon are characterized by intermittent abnormal impairment of the circulation through the extremities on exposure to cold. Altered endothelial cell function has been shown to be important in this disease.

Aneurysms are saccular or fusiform dilatations of the arterial or venous tree that are associated with altered endothelial cell and/or vascular smooth muscle cells.

Arterial restenosis (restenosis of the arterial wall) may occur following angioplasty as a result of alteration in the function and proliferation of endothelial and vascular smooth muscle cells.

Thrombophlebitis and lymphangitis are inflammatory disorders of veins and lymphatics, respectively, that may result from, and/or in, altered endothelial cell function. Similarly, lymphedema is a condition involving impaired lymphatic vessels resulting from endothelial cell function.

The family of benign and malignant vascular tumors are characterized by abnormal proliferation and growth of cellular elements of the vascular system. For example, lymphangiomas are benign tumors of the lymphatic system that are congenital, often cystic, malformations of the lymphatics that usually occur in newborns. Cystic tumors tend to grow into the adjacent tissue. Cystic tumors usually occur in the cervical and axillary region. They can also occur in the soft tissue of the extremities. The main symptoms are dilated, sometimes reticular, structured lymphatics and lymphocysts surrounded by connective tissue. Lymphangiomas are assumed to be caused by improperly connected embryonic lymphatics or their deficiency. The result is impaired local lymph drainage. Griener *et al.*, Lymphology, 4: 140-144 (1971).

Another use for the PRO polypeptides herein or agonists or antagonists thereto is in the prevention of tumor angiogenesis, which involves vascularization of a tumor to enable it to growth and/or metastasize. This process is dependent on the growth of new blood vessels. Examples of neoplasms and related conditions that involve tumor angiogenesis include breast carcinomas, lung carcinomas, gastric carcinomas, esophageal carcinomas, colorectal carcinomas, liver carcinomas, ovarian carcinomas, thecomas, arrhenoblastomas, cervical carcinomas, endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia, endometriosis, fibrosarcomas, choriocarcinoma, head and neck cancer, nasopharyngeal carcinoma, laryngeal carcinomas, hepatoblastoma, Kaposi's sarcoma, melanoma, skin carcinomas, hemangioma, cavernous hemangioma, hemangioblastoma, pancreas carcinomas, retinoblastoma, astrocytoma, glioblastoma, Schwannoma, oligodendroglioma, medulloblastoma, neuroblastomas, rhabdomyosarcoma, osteogenic sarcoma, leiomyosarcomas, urinary tract carcinomas, thyroid carcinomas, Wilm's tumor, renal cell carcinoma, prostate carcinoma, abnormal vascular proliferation associated with phakomatoses, edema (such as that associated with brain tumors), and Meigs' syndrome.

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of severe visual loss in the elderly population. The exudative form of AMD is characterized by choroidal neovascularization and retinal pigment epithelial cell detachment. Because choroidal neovascularization is associated with a dramatic worsening in prognosis, the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto is expected to be useful in reducing the severity of AMD.

Healing of trauma such as wound healing and tissue repair is also a targeted use for the PRO polypeptides herein or their agonists or antagonists. Formation and regression of new blood vessels is essential for tissue healing and repair. This category includes bone, cartilage, tendon, ligament, and/or nerve tissue growth or regeneration, as well as wound healing and tissue repair and replacement, and in the treatment of burns, incisions, and ulcers. A PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof that induces cartilage and/or bone growth in circumstances where bone is not normally formed has application in the healing of bone fractures and cartilage damage or defects in humans and other animals. Such a preparation employing a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof may have prophylactic use in closed as well as open fracture reduction and also in the improved fixation of artificial joints. *De novo* bone formation induced by an osteogenic agent contributes to the repair of congenital, trauma-induced, or oncologic, resection-induced craniofacial defects, and also is useful in cosmetic plastic surgery.

PRO polypeptides or agonists or antagonists thereto may also be useful to promote better or faster closure of non-healing wounds, including without limitation pressure ulcers, ulcers associated with vascular insufficiency, surgical and traumatic wounds, and the like.

It is expected that a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto may also exhibit activity for generation or regeneration of other tissues, such as organs (including, for example, pancreas, liver, intestine, kidney, skin, or endothelium), muscle (smooth, skeletal, or cardiac), and vascular (including vascular endothelium) tissue, or for promoting the growth of cells comprising such tissues. Part of the desired effects may be by inhibition or modulation of fibrotic scarring to allow normal tissue to regenerate.

A PRO polypeptide herein or agonist or antagonist thereto may also be useful for gut protection or regeneration and treatment of lung or liver fibrosis, reperfusion injury in various tissues, and conditions resulting from systemic cytokine damage. Also, the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto may be useful for promoting or inhibiting differentiation of tissues described above from precursor tissues or cells, or for inhibiting the growth of tissues described above.

A PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto may also be used in the treatment of periodontal diseases and in other tooth-repair processes. Such agents may provide an environment to attract bone-forming cells, stimulate growth of bone-forming cells, or induce differentiation of progenitors of bone-forming cells. A PRO polypeptide herein or an agonist or an antagonist thereto may also be useful in the treatment of osteoporosis or osteoarthritis, such as through stimulation of bone and/or cartilage repair or by blocking inflammation or processes of tissue destruction (collagenase activity, osteoclast activity, etc.) mediated by inflammatory processes, since blood vessels play an important role in the regulation of bone turnover and growth.

Another category of tissue regeneration activity that may be attributable to the PRO polypeptide herein or agonist or antagonist thereto is tendon/ligament formation. A protein that induces tendon/ligament-like tissue or other tissue formation in circumstances where such tissue is not normally formed has application in the healing of tendon or ligament tears, deformities, and other tendon or ligament defects in humans and other animals. Such a preparation may have prophylactic use in preventing damage to tendon or ligament tissue, as well as use in the improved fixation of tendon or ligament to bone or other tissues, and in repairing defects to tendon or ligament tissue. *De novo* tendon/ligament-like tissue formation induced by a composition of the PRO polypeptide herein or

agonist or antagonist thereto contributes to the repair of congenital, trauma-induced, or other tendon or ligament defects of other origin, and is also useful in cosmetic plastic surgery for attachment or repair of tendons or ligaments. The compositions herein may provide an environment to attract tendon- or ligament-forming cells, stimulate growth of tendon- or ligament-forming cells, induce differentiation of progenitors of tendon- or ligament-forming cells, or induce growth of tendon/ligament cells or progenitors *ex vivo* for return *in vivo* to effect tissue repair. The compositions herein may also be useful in the treatment of tendinitis, carpal tunnel syndrome, and other tendon or ligament defects. The compositions may also include an appropriate matrix and/or sequestering agent as a carrier as is well known in the art.

The PRO polypeptide or its agonist or antagonist may also be useful for proliferation of neural cells and for regeneration of nerve and brain tissue, *i.e.*, for the treatment of central and peripheral nervous system disease and neuropathies, as well as mechanical and traumatic disorders, that involve degeneration, death, or trauma to neural cells or nerve tissue. More specifically, a PRO polypeptide or its agonist or antagonist may be used in the treatment of diseases of the peripheral nervous system, such as peripheral nerve injuries, peripheral neuropathy and localized neuropathies, and central nervous system diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Shy-Drager syndrome. Further conditions that may be treated in accordance with the present invention include mechanical and traumatic disorders, such as spinal cord disorders, head trauma, and cerebrovascular diseases such as stroke. Peripheral neuropathies resulting from chemotherapy or other medical therapies may also be treatable using a PRO polypeptide herein or agonist or antagonist thereto.

Ischemia-reperfusion injury is another indication. Endothelial cell dysfunction may be important in both the initiation of, and in regulation of the sequelae of events that occur following ischemia-reperfusion injury.

Rheumatoid arthritis is a further indication. Blood vessel growth and targeting of inflammatory cells through the vasculature is an important component in the pathogenesis of rheumatoid and sero-negative forms of arthritis.

A PRO polypeptide or its agonist or antagonist may also be administered prophylactically to patients with cardiac hypertrophy, to prevent the progression of the condition, and avoid sudden death, including death of asymptomatic patients. Such preventative therapy is particularly warranted in the case of patients diagnosed with massive left ventricular cardiac hypertrophy (a maximal wall thickness of 35 mm or more in adults, or a comparable value in children), or in instances when the hemodynamic burden on the heart is particularly strong.

A PRO polypeptide or its agonist or antagonist may also be useful in the management of atrial fibrillation, which develops in a substantial portion of patients diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy.

Further indications include angina, myocardial infarctions such as acute myocardial infarctions, and heart failure such as congestive heart failure. Additional non-neoplastic conditions include psoriasis, diabetic and other proliferative retinopathies including retinopathy of prematurity, retrolental fibroplasia, neovascular glaucoma, thyroid hyperplasias (including Grave's disease), corneal and other tissue transplantation, chronic inflammation, lung inflammation, nephrotic syndrome, preeclampsia, ascites, pericardial effusion (such as that associated with pericarditis), and pleural effusion.

In view of the above, the PRO polypeptides or agonists or antagonists thereof described herein, which are shown to alter or impact endothelial cell function, proliferation, and/or form, are likely to play an important role in the etiology and pathogenesis of many or all of the disorders noted above, and as such can serve as therapeutic targets to augment or inhibit these processes or for vascular-related drug targeting in these disorders.

5.2.4.11. Administration Protocols, Schedules, Doses, and Formulations

The molecules herein and agonists and antagonists thereto are pharmaceutically useful as a prophylactic and therapeutic agent for various disorders and diseases as set forth above.

Therapeutic compositions of the PRO polypeptides or agonists or antagonists are prepared for storage by mixing the desired molecule having the appropriate degree of purity with optional pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or stabilizers (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. ed. (1980)), in the form of lyophilized formulations or aqueous solutions. Acceptable carriers, excipients, or stabilizers are nontoxic to recipients at the dosages and concentrations employed, and include buffers such as phosphate, citrate, and other organic acids; antioxidants including ascorbic acid and methionine; preservatives (such as octadecyldimethylbenzyl ammonium chloride; hexamethonium chloride, benzalkonium chloride, benzethonium chloride; phenol, butyl or benzyl alcohol; alkyl parabens such as methyl or propyl paraben; catechol; resorcinol; cyclohexanol; 3-pentanol; and m-cresol); low molecular weight (less than about 10 residues) polypeptides; proteins, such as serum albumin, gelatin, or immunoglobulins; hydrophilic polymers such as polyvinylpyrrolidone; amino acids such as glycine, glutamine, asparagine, histidine, arginine, or lysine; monosaccharides, disaccharides, and other carbohydrates including glucose, mannose, or dextrins; chelating agents such as EDTA; sugars such as sucrose, mannitol, trehalose or sorbitol; salt-forming counter-ions such as sodium; metal complexes (e.g., Zn-protein complexes); and/or non-ionic surfactants such as TWEEN™, PLURONICS™ or polyethylene glycol (PEG).

Additional examples of such carriers include ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts, or electrolytes such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, and polyethylene glycol. Carriers for topical or gel-based forms of agonist or antagonist include polysaccharides such as sodium carboxymethylcellulose or methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyacrylates, polyoxyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol, and wood wax alcohols. For all administrations, conventional depot forms are suitably used. Such forms include, for example, microcapsules, nano-capsules, liposomes, plasters, inhalation forms, nose sprays, sublingual tablets, and sustained-release preparations. The PRO polypeptides or agonists or antagonists will typically be formulated in such vehicles at a concentration of about 0.1 mg/ml to 100 mg/ml.

Another formulation comprises incorporating a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof into formed articles. Such articles can be used in modulating endothelial cell growth and angiogenesis. In addition, tumor invasion and metastasis may be modulated with these articles.

PRO polypeptides or agonists or antagonists to be used for *in vivo* administration must be sterile. This is readily accomplished by filtration through sterile filtration membranes, prior to or following lyophilization and reconstitution. PRO polypeptides ordinarily will be stored in lyophilized form or in solution if administered systemically. If in lyophilized form, the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto is typically formulated in combination with other ingredients for reconstitution with an appropriate diluent at the time for use. An example of a liquid formulation of a PRO polypeptide or agonist or antagonist is a sterile, clear, colorless unpreserved solution filled in a single-dose vial for subcutaneous injection. Preserved pharmaceutical compositions suitable for repeated use may contain, for example, depending mainly on the indication and type of polypeptide:

a) PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto;

b) a buffer capable of maintaining the pH in a range of maximum stability of the polypeptide or other molecule in solution, preferably about 4-8;

c) a detergent/surfactant primarily to stabilize the polypeptide or molecule against agitation-induced aggregation;

d) an isotonifier;

e) a preservative selected from the group of phenol, benzyl alcohol and a benzethonium halide, *e.g.*, chloride; and

f) water.

If the detergent employed is non-ionic, it may, for example, be polysorbates (*e.g.*, POLYSORBATE™ (TWEEN™) 20, 80, etc.) or poloxamers (*e.g.*, POLOXAMER™ 188). The use of non-ionic surfactants permits the formulation to be exposed to shear surface stresses without causing denaturation of the polypeptide. Further, such surfactant-containing formulations may be employed in aerosol devices such as those used in a pulmonary dosing, and needleless jet injector guns (*see, e.g.*, EP 257,956).

An isotonifier may be present to ensure isotonicity of a liquid composition of the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto, and includes polyhydric sugar alcohols, preferably trihydric or higher sugar alcohols, such as glycerin, erythritol, arabitol, xylitol, sorbitol, and mannitol. These sugar alcohols can be used alone or in combination. Alternatively, sodium chloride or other appropriate inorganic salts may be used to render the solutions isotonic.

The buffer may, for example, be an acetate, citrate, succinate, or phosphate buffer depending on the pH desired. The pH of one type of liquid formulation of this invention is buffered in the range of about 4 to 8, preferably about physiological pH.

The preservatives phenol, benzyl alcohol and benzethonium halides, *e.g.*, chloride, are known antimicrobial agents that may be employed.

Therapeutic PRO polypeptide compositions generally are placed into a container having a sterile access port, for example, an intravenous solution bag or vial having a stopper pierceable by a hypodermic injection needle. The formulations are preferably administered as repeated intravenous (i.v.), subcutaneous (s.c.), or intramuscular (i.m.) injections, or as aerosol formulations suitable for intranasal or intrapulmonary delivery (for intrapulmonary delivery *see, e.g.*, EP 257,956).

PRO polypeptides can also be administered in the form of sustained-released preparations. Suitable examples of sustained-release preparations include semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the protein, which matrices are in the form of shaped articles, e.g., films, or microcapsules. Examples of sustained-release matrices include polyesters, hydrogels (*e.g.*, poly(2-hydroxyethyl-methacrylate) as described by Langer *et al.*, J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981) and Langer, Chem. Tech., 12: 98-105 (1982) or poly(vinylalcohol)), polylactides (U.S. Patent No. 3,773,919, EP 58,481), copolymers of L-glutamic acid and gamma ethyl-L-glutamate (Sidman *et al.*, Biopolymers, 22: 547-556 (1983)), non-degradable ethylene-vinyl acetate (Langer *et al.*, *supra*), degradable lactic acid-glycolic acid copolymers such as the Lupron Depot™ (injectable microspheres composed of lactic acid-glycolic acid copolymer and leuprolide acetate), and poly-D-(-)-3-hydroxybutyric acid (EP 133,988).

While polymers such as ethylene-vinyl acetate and lactic acid-glycolic acid enable release of molecules for over 100 days, certain hydrogels release proteins for shorter time periods. When encapsulated proteins remain in the body for a long time, they may denature or aggregate as a result of exposure to moisture at 37°C, resulting in a loss of biological activity and possible changes in immunogenicity. Rational strategies can be devised for protein stabilization depending on the mechanism involved. For example, if the aggregation mechanism is discovered to be intermolecular S-S bond formation through thio-disulfide interchange, stabilization may be achieved by modifying sulfhydryl residues, lyophilizing from acidic solutions, controlling moisture content, using appropriate additives, and developing specific polymer matrix compositions.

Sustained-release PRO polypeptide compositions also include liposomally entrapped PRO polypeptides. Liposomes containing the PRO polypeptide are prepared by methods known *per se*: DE 3,218,121; Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688-3692 (1985); Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030-4034 (1980); EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; Japanese patent application 83-118008; U.S. Patent Nos. 4,485,045 and 4,544,545; and EP 102,324. Ordinarily the liposomes are of the small (about 200-800 Angstroms) unilamellar type in which the lipid content is greater than about 30 mol. % cholesterol, the selected proportion being adjusted for the optimal therapy.

The therapeutically effective dose of a PRO polypeptide or agonist or antagonist thereto will, of course, vary depending on such factors as the pathological condition to be treated (including prevention), the method of administration, the type of compound being used for treatment, any co-therapy involved, the patient's age, weight, general medical condition, medical history, etc., and its determination is well within the skill of a practicing physician. Accordingly, it will be necessary for the therapist to titer the dosage and modify the route of administration as required to obtain the maximal therapeutic effect. If the PRO polypeptide has a narrow host range, for the treatment of human patients formulations comprising human PRO polypeptide, more preferably native-sequence human PRO polypeptide, are preferred. The clinician will administer the PRO polypeptide until a dosage is reached that achieves the desired effect for treatment of the condition in question. For example, if the objective is the treatment of CHF, the amount would be one that inhibits the progressive cardiac hypertrophy associated with this condition. The progress of this therapy is easily monitored by echo cardiography. Similarly, in patients with hypertrophic cardiomyopathy, the PRO polypeptide can be administered on an empirical basis.

With the above guidelines, the effective dose generally is within the range of from about 0.001 to about 1.0 mg/kg, more preferably about 0.01-1.0 mg/kg, most preferably about 0.01-0.1 mg/kg.

For non-oral use in treating human adult hypertension, it is advantageous to administer the PRO polypeptide in the form of an injection at about 0.01 to 50 mg, preferably about 0.05 to 20 mg, most preferably 1 to 20 mg, per kg body weight, 1 to 3 times daily by intravenous injection. For oral administration, a molecule based on the PRO polypeptide is preferably administered at about 5 mg to 1 g, preferably about 10 to 100 mg, per kg body weight, 1 to 3 times daily. It should be appreciated that endotoxin contamination should be kept minimally at a safe level, for example, less than 0.5 ng/mg protein. Moreover, for human administration, the formulations preferably meet sterility, pyrogenicity, general safety, and purity as required by FDA Office and Biologics standards.

The dosage regimen of a pharmaceutical composition containing the PRO polypeptide to be used in tissue regeneration will be determined by the attending physician considering various factors that modify the action of the polypeptides, *e.g.*, amount of tissue weight desired to be formed, the site of damage, the condition of the damaged tissue, the size of a wound, type of damaged tissue (*e.g.*, bone), the patient's age, sex, and diet, the severity of any infection, time of administration, and other clinical factors. The dosage may vary with the type of matrix used in the reconstitution and with inclusion of other proteins in the pharmaceutical composition. For example, the addition of other known growth factors, such as IGF-I, to the final composition may also affect the dosage. Progress can be monitored by periodic assessment of tissue/bone growth and/or repair, for example, X-rays, histomorphometric determinations, and tetracycline labeling.

The route of PRO polypeptide or antagonist or agonist administration is in accord with known methods, *e.g.*, by injection or infusion by intravenous, intramuscular, intracerebral, intraperitoneal, intracerobrospinal, subcutaneous, intraocular, intraarticular, intrasynovial, intrathecal, oral, topical, or inhalation routes, or by sustained-release systems as noted below. The PRO polypeptide or agonist or antagonists thereof also are suitably administered by intratumoral, peritumoral, intralesional, or perilesional routes, to exert local as well as systemic therapeutic effects. The intraperitoneal route is expected to be particularly useful, for example, in the treatment of ovarian tumors.

If a peptide or small molecule is employed as an antagonist or agonist, it is preferably administered orally or non-orally in the form of a liquid or solid to mammals.

Examples of pharmacologically acceptable salts of molecules that form salts and are useful hereunder include alkali metal salts (*e.g.*, sodium salt, potassium salt), alkaline earth metal salts (*e.g.*, calcium salt, magnesium salt), ammonium salts, organic base salts (*e.g.*, pyridine salt, triethylamine salt), inorganic acid salts (*e.g.*, hydrochloride, sulfate, nitrate), and salts of organic acid (*e.g.*, acetate, oxalate, p-toluenesulfonate).

For compositions herein that are useful for bone, cartilage, tendon, or ligament regeneration, the therapeutic method includes administering the composition topically, systemically, or locally as an implant or device. When administered, the therapeutic composition for use is in a pyrogen-free, physiologically acceptable form. Further, the composition may desirably be encapsulated or injected in a viscous form for delivery to the site of bone, cartilage, or tissue damage. Topical administration may be suitable for wound healing and tissue repair. Preferably, for bone and/or cartilage formation, the composition would include a matrix capable of delivering the

protein-containing composition to the site of bone and/or cartilage damage, providing a structure for the developing bone and cartilage and preferably capable of being resorbed into the body. Such matrices may be formed of materials presently in use for other implanted medical applications.

The choice of matrix material is based on biocompatibility, biodegradability, mechanical properties, cosmetic appearance, and interface properties. The particular application of the compositions will define the appropriate formulation. Potential matrices for the compositions may be biodegradable and chemically defined calcium sulfate, tricalcium phosphate, hydroxyapatite, polylactic acid, polyglycolic acid, and polyanhydrides. Other potential materials are biodegradable and biologically well-defined, such as bone or dermal collagen. Further matrices are comprised of pure proteins or extracellular matrix components. Other potential matrices are nonbiodegradable and chemically defined, such as sintered hydroxyapatite, bioglass, aluminates, or other ceramics. Matrices may be comprised of combinations of any of the above-mentioned types of material, such as polylactic acid and hydroxyapatite or collagen and tricalcium phosphate. The bioceramics may be altered in composition, such as in calcium-aluminate-phosphate and processing to alter pore size, particle size, particle shape, and biodegradability.

One specific embodiment is a 50:50 (mole weight) copolymer of lactic acid and glycolic acid in the form of porous particles having diameters ranging from 150 to 800 microns. In some applications, it will be useful to utilize a sequestering agent, such as carboxymethyl cellulose or autologous blood clot, to prevent the polypeptide compositions from disassociating from the matrix.

One suitable family of sequestering agents is cellulosic materials such as alkylcelluloses (including hydroxyalkylcelluloses), including methylcellulose, ethylcellulose, hydoxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and carboxymethylcellulose, one preferred being cationic salts of carboxymethylcellulose (CMC). Other preferred sequestering agents include hyaluronic acid, sodium alginate, poly(ethylene glycol), polyoxyethylene oxide, carboxyvinyl polymer, and poly(vinyl alcohol). The amount of sequestering agent useful herein is 0.5-20 wt%, preferably 1-10 wt%, based on total formulation weight, which represents the amount necessary to prevent desorption of the polypeptide (or its antagonist) from the polymer matrix and to provide appropriate handling of the composition, yet not so much that the progenitor cells are prevented from infiltrating the matrix, thereby providing the polypeptide (or its antagonist) the opportunity to assist the osteogenic activity of the progenitor cells.

5.2.4.12. Combination Therapies

The effectiveness of the PRO polypeptide or an agonist or antagonist thereof in preventing or treating the disorder in question may be improved by administering the active agent serially or in combination with another agent that is effective for those purposes, either in the same composition or as separate compositions.

For example, for treatment of cardiac hypertrophy, PRO polypeptide therapy can be combined with the administration of inhibitors of known cardiac myocyte hypertrophy factors, e.g., inhibitors of α-adrenergic agonists such as phenylephrine; endothelin-1 inhibitors such as BOSENTAN™ and MOXONODIN™; inhibitors to CT-1

(U.S. Pat. No. 5,679,545); inhibitors to LIF; ACE inhibitors; des-aspartate-angiotensin I inhibitors (U.S. Pat. No. 5,773,415), and angiotensin II inhibitors.

For treatment of cardiac hypertrophy associated with hypertension, the PRO polypeptide can be administered in combination with β-adrenergic receptor blocking agents, *e.g.*, propranolol, timolol, tertalolol, carteolol, nadolol, betaxolol, penbutolol, acetobutolol, atenolol, metoprolol, or carvedilol; ACE inhibitors, *e.g.*, quinapril, captopril, enalapril, ramipril, benazepril, fosinopril, or lisinopril; diuretics, *e.g.*, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethazide, methylchlothiazide, benzthiazide, dichlorphenamide, acetazolamide, or indapamide; and/or calcium channel blockers, *e.g.*, diltiazem, nifedipine, verapamil, or nicardipine. Pharmaceutical compositions comprising the therapeutic agents identified herein by their generic names are commercially available, and are to be administered following the manufacturers' instructions for dosage, administration, adverse effects, contraindications, etc. *See, e.g.*, Physicians' Desk Reference (Medical Economics Data Production Co.: Montvale, N.J., 1997), 51th Edition.

Preferred candidates for combination therapy in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy are β-adrenergic-blocking drugs (*e.g.*, propranolol, timolol, tertalolol, carteolol, nadolol, betaxolol, penbutolol, acetobutolol, atenolol, metoprolol, or carvedilol), verapamil, difedipine, or diltiazem. Treatment of hypertrophy associated with high blood pressure may require the use of antihypertensive drug therapy, using calcium channel blockers, *e.g.*, diltiazem, nifedipine, verapamil, or nicardipine; β-adrenergic blocking agents; diuretics, *e.g.*, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethazide, methylchlothiazide, benzthiazide, dichlorphenamide, acetazolamide, or indapamide; and/or ACE-inhibitors, *e.g.*, quinapril, captopril, enalapril, ramipril, benazepril, fosinopril, or lisinopril.

For other indications, PRO polypeptides or their agonists or antagonists may be combined with other agents beneficial to the treatment of the bone and/or cartilage defect, wound, or tissue in question. These agents include various growth factors such as EGF, PDGF, TGF-α or TGF-β, IGF, FGF, and CTGF.

In addition, PRO polypeptides or their agonists or antagonists used to treat cancer may be combined with cytotoxic, chemotherapeutic, or growth-inhibitory agents as identified above. Also, for cancer treatment, the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof is suitably administered serially or in combination with radiological treatments, whether involving irradiation or administration of radioactive substances.

The effective amounts of the therapeutic agents administered in combination with the PRO polypeptide or agonist or antagonist thereof will be at the physician's or veterinarian's discretion. Dosage administration and adjustment is done to achieve maximal management of the conditions to be treated. For example, for treating hypertension, these amounts ideally take into account use of diuretics or digitalis, and conditions such as hyper- or hypotension, renal impairment, etc. The dose will additionally depend on such factors as the type of the therapeutic agent to be used and the specific patient being treated. Typically, the amount employed will be the same dose as that used, if the given therapeutic agent is administered without the PRO polypeptide.

5.2.4.13. Articles of Manufacture

An article of manufacture such as a kit containing the PRO polypeptide or agonists or antagonists thereof useful for the diagnosis or treatment of the disorders described above comprises at least a container and a label. Suitable containers include, for example, bottles, vials, syringes, and test tubes. The containers may be formed from a variety of materials such as glass or plastic. The container holds a composition that is effective for diagnosing or treating the condition and may have a sterile access port (for example, the container may be an intravenous solution bag or a vial having a stopper pierceable by a hypodermic injection needle). The active agent in the composition is the PRO polypeptide or an agonist or antagonist thereto. The label on, or associated with, the container indicates that the composition is used for diagnosing or treating the condition of choice. The article of manufacture may further comprise a second container comprising a pharmaceutically-acceptable buffer, such as phosphate-buffered saline, Ringer's solution, and dextrose solution. It may further include other materials desirable from a commercial and user standpoint, including other buffers, diluents, filters, needles, syringes, and package inserts with instructions for use. The article of manufacture may also comprise a second or third container with another active agent as described above.

5.2.5. Antibodies

Some of the most promising drug candidates according to the present invention are antibodies and antibody fragments that may inhibit the production or the gene product of the genes identified herein and/or reduce the activity of the gene products.

5.2.5.1. Polyclonal Antibodies

Methods of preparing polyclonal antibodies are known to the skilled artisan. Polyclonal antibodies can be raised in a mammal, for example, by one or more injections of an immunizing agent and, if desired, an adjuvant. Typically, the immunizing agent and/or adjuvant will be injected in the mammal by multiple subcutaneous or intraperitoneal injections. The immunizing agent may include the PRO polypeptide or a fusion protein thereof. It may be useful to conjugate the immunizing agent to a protein known to be immunogenic in the mammal being immunized. Examples of such immunogenic proteins include, but are not limited to, keyhole limpet hemocyanin, serum albumin, bovine thyroglobulin, and soybean trypsin inhibitor. Examples of adjuvants that may be employed include Freund's complete adjuvant and MPL-TDM adjuvant (monophosphoryl Lipid A or synthetic trehalose dicorynomycolate). The immunization protocol may be selected by one skilled in the art without undue experimentation.

5.2.5.2. Monoclonal Antibodies

The anti-PRO antibodies may, alternatively, be monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies may be prepared using hybridoma methods, such as those described by Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975). In a hybridoma method, a mouse, hamster, or other appropriate host animal is typically immunized with an

immunizing agent to elicit lymphocytes that produce or are capable of producing antibodies that will specifically bind to the immunizing agent. Alternatively, the lymphocytes may be immunized *in vitro*.

The immunizing agent will typically include the PRO polypeptide or a fusion protein thereof. Generally, either peripheral blood lymphocytes ("PBLs") are used if cells of human origin are desired, or spleen cells or lymph node cells are used if non-human mammalian sources are desired. The lymphocytes are then fused with an immortalized cell line using a suitable fusing agent, such as polyethylene glycol, to form a hybridoma cell. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (New York: Academic Press, 1986), pp. 59-103. Immortalized cell lines are usually transformed mammalian cells, particularly myeloma cells of rodent, bovine, and human origin. Usually, rat or mouse myeloma cell lines are employed. The hybridoma cells may be cultured in a suitable culture medium that preferably contains one or more substances that inhibit the growth or survival of the unfused, immortalized cells. For example, if the parental cells lack the enzyme hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT or HPRT), the culture medium for the hybridomas typically will include hypoxanthine, aminopterin, and thymidine ("HAT medium"), which substances prevent the growth of HGPRT-deficient cells.

Preferred immortalized cell lines are those that fuse efficiently, support stable high-level expression of antibody by the selected antibody-producing cells, and are sensitive to a medium such as HAT medium. More preferred immortalized cell lines are murine myeloma lines, which can be obtained, for instance, from the Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California and the American Type Culture Collection, Manassas, Virginia. Human myeloma and mouse-human heteromyeloma cell lines also have been described for the production of human monoclonal antibodies. Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications (Marcel Dekker, Inc.: New York, 1987) pp. 51-63.

The culture medium in which the hybridoma cells are cultured can then be assayed for the presence of monoclonal antibodies directed against the PRO polypeptide. Preferably, the binding specificity of monoclonal antibodies produced by the hybridoma cells is determined by immunoprecipitation or by an *in vitro* binding assay, such as radioimmunoassay (RIA) or enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). Such techniques and assays are known in the art. The binding affinity of the monoclonal antibody can, for example, be determined by the Scatchard analysis of Munson and Pollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980).

After the desired hybridoma cells are identified, the clones may be subcloned by limiting dilution procedures and grown by standard methods. Goding, *supra*. Suitable culture media for this purpose include, for example, Dulbecco's Modified Eagle's Medium and RPMI-1640 medium. Alternatively, the hybridoma cells may be grown *in vivo* as ascites in a mammal.

The monoclonal antibodies secreted by the subclones may be isolated or purified from the culture medium or ascites fluid by conventional immunoglobulin purification procedures such as, for example, protein A-Sepharose, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, or affinity chromatography.

The monoclonal antibodies may also be made by recombinant DNA methods, such as those described in U.S. Patent No. 4,816,567. DNA encoding the monoclonal antibodies of the invention can be readily isolated and sequenced using conventional procedures (e.g., by using oligonucleotide probes that are capable of binding specifically to genes encoding the heavy and light chains of murine antibodies). The hybridoma cells of the

invention serve as a preferred source of such DNA. Once isolated, the DNA may be placed into expression vectors, which are then transfected into host cells such as simian COS cells, Chinese hamster ovary (CHO) cells, or myeloma cells that do not otherwise produce immunoglobulin protein, to obtain the synthesis of monoclonal antibodies in the recombinant host cells. The DNA also may be modified, for example, by substituting the coding sequence for human heavy- and light-chain constant domains in place of the homologous murine sequences (U.S. Patent No. 4,816,567; Morrison *et al.*, *supra*) or by covalently joining to the immunoglobulin coding sequence all or part of the coding sequence for a non-immunoglobulin polypeptide. Such a non-immunoglobulin polypeptide can be substituted for the constant domains of an antibody of the invention, or can be substituted for the variable domains of one antigen-combining site of an antibody of the invention to create a chimeric bivalent antibody.

The antibodies may be monovalent antibodies. Methods for preparing monovalent antibodies are well known in the art. For example, one method involves recombinant expression of immunoglobulin light chain and modified heavy chain. The heavy chain is truncated generally at any point in the Fc region so as to prevent heavy-chain crosslinking. Alternatively, the relevant cysteine residues are substituted with another amino acid residue or are deleted so as to prevent crosslinking.

In vitro methods are also suitable for preparing monovalent antibodies. Digestion of antibodies to produce fragments thereof, particularly Fab fragments, can be accomplished using routine techniques known in the art.

5.2.5.3. Human and Humanized Antibodies

The anti-PRO antibodies may further comprise humanized antibodies or human antibodies. Humanized forms of non-human (*e.g.*, murine) antibodies are chimeric immunoglobulins, immunoglobulin chains, or fragments thereof (such as Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ or other antigen-binding subsequences of antibodies) that contain minimal sequence derived from non-human immunoglobulin. Humanized antibodies include human immunoglobulins (recipient antibody) in which residues from a CDR of the recipient are replaced by residues from a CDR of a non-human species (donor antibody) such as mouse, rat, or rabbit having the desired specificity, affinity, and capacity. In some instances, Fv framework residues of the human immunoglobulin are replaced by corresponding non-human residues. Humanized antibodies may also comprise residues that are found neither in the recipient antibody nor in the imported CDR or framework sequences. In general, the humanized antibody will comprise substantially all of at least one, and typically two, variable domains, in which all or substantially all of the CDR regions correspond to those of a non-human immunoglobulin, and all or substantially all of the FR regions are those of a human immunoglobulin consensus sequence. The humanized antibody preferably also will comprise at least a portion of an immunoglobulin constant region (Fc), typically that of a human immunoglobulin. Jones *et al.*, Nature, 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature, 332: 323-329 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992).

Methods for humanizing non-human antibodies are well known in the art. Generally, a humanized antibody has one or more amino acid residues introduced into it from a source that is non-human. These non-human amino acid residues are often referred to as "import" residues, which are typically taken from an "import" variable domain. Humanization can be essentially performed following the method of Winter and co-workers (Jones *et al.*, Nature, 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, Science, 239: 1534-

1536 (1988)), by substituting rodent CDRs or CDR sequences for the corresponding sequences of a human antibody. Accordingly, such "humanized" antibodies are chimeric antibodies (U.S. Patent No. 4,816,567), wherein substantially less than an intact human variable domain has been substituted by the corresponding sequence from a non-human species. In practice, humanized antibodies are typically human antibodies in which some CDR residues and possibly some FR residues are substituted by residues from analogous sites in rodent antibodies.

Human antibodies can also be produced using various techniques known in the art, including phage display libraries. Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381 (1991); Marks *et al.*, J. Mol. Biol., 222: 581 (1991). The techniques of Cole *et al.* and Boerner *et al.* are also available for the preparation of human monoclonal antibodies. 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). Similarly, human antibodies can be made by introducing human immunoglobulin loci into transgenic animals, *e.g.*, mice in which the endogenous immunoglobulin genes have been partially or completely inactivated. Upon challenge, human antibody production is observed that closely resembles that seen in humans in all respects, including gene rearrangement, assembly, and antibody repertoire. This approach is described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; and 5,661,016, and in the following scientific publications: Marks *et al.*, Bio/Technology, 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, Nature, 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature, 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, Nature Biotechnology, 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology, 14: 826 (1996); Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol., 13: 65-93 (1995).

5.2.5.4. Bispecific Antibodies

Bispecific antibodies are monoclonal, preferably human or humanized, antibodies that have binding specificities for at least two different antigens. In the present case, one of the binding specificities is for the PRO polypeptide, the other one is for any other antigen, and preferably for a cell-surface protein or receptor or receptor subunit.

Methods for making bispecific antibodies are known in the art. Traditionally, the recombinant production of bispecific antibodies is based on the co-expression of two immunoglobulin heavy-chain/light-chain pairs, where the two heavy chains have different specificities. Milstein and Cuello, Nature, 305: 537-539 (1983). Because of the random assortment of immunoglobulin heavy and light chains, these hybridomas (quadromas) produce a potential mixture of ten different antibody molecules, of which only one has the correct bispecific structure. The purification of the correct molecule is usually accomplished by affinity chromatography steps. Similar procedures are disclosed in WO 93/08829, published 13 May 1993, and in Traunecker *et al.*, EMBO J., 10: 3655-3659 (1991).

Antibody variable domains with the desired binding specificities (antibody-antigen combining sites) can be fused to immunoglobulin constant-domain sequences. The fusion preferably is with an immunoglobulin heavy-chain constant domain, comprising at least part of the hinge, CH2, and CH3 regions. It is preferred to have the first heavy-chain constant region (CH1) containing the site necessary for light-chain binding present in at least one of the fusions. DNAs encoding the immunoglobulin heavy-chain fusions and, if desired, the immunoglobulin light chain, are inserted into separate expression vectors, and are co-transfected into a suitable host organism. For further

details of generating bispecific antibodies, *see*, for example, Suresh *et al.*, Methods in Enzymology, 121: 210 (1986).

5.2.5.5. Heteroconjugate Antibodies

Heteroconjugate antibodies are composed of two covalently joined antibodies. Such antibodies have, for example, been proposed to target immune-system cells to unwanted cells (U.S. Patent No. 4,676,980), and for treatment of HIV infection. WO 91/00360; WO 92/200373; EP 03089. It is contemplated that the antibodies may be prepared *in vitro* using known methods in synthetic protein chemistry, including those involving crosslinking agents. For example, immunotoxins may be constructed using a disulfide-exchange reaction or by forming a thioether bond. Examples of suitable reagents for this purpose include iminothiolate and methyl-4-mercaptobutyrimidate and those disclosed, for example, in U.S. Patent No. 4,676,980.

5.2.5.6. Effector Function Engineering

It may be desirable to modify the antibody of the invention with respect to effector function, so as to enhance, *e.g.*, the effectiveness of the antibody in treating cancer. For example, cysteine residue(s) may be introduced into the Fc region, thereby allowing interchain disulfide bond formation in this region. The homodimeric antibody thus generated may have improved internalization capability and/or increased complement-mediated cell killing and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). *See*, Caron *et al.*, J. Exp. Med., 176: 1191-1195 (1992) and Shopes, J. Immunol., 148: 2918-2922 (1992). Homodimeric antibodies with enhanced anti-tumor activity may also be prepared using heterobifunctional cross-linkers as described in Wolff *et al.*, Cancer Research, 53: 2560-2565 (1993). Alternatively, an antibody can be engineered that has dual Fc regions and may thereby have enhanced complement lysis and ADCC capabilities. *See*, Stevenson *et al.*, Anti-Cancer Drug Design, 3: 219-230 (1989).

5.2.5.7. Immunoconjugates

The invention also pertains to immunoconjugates comprising an antibody conjugated to a cytotoxic agent such as a chemotherapeutic agent, toxin (*e.g.*, an enzymatically active toxin of bacterial, fungal, plant, or animal origin, or fragments thereof), or a radioactive isotope (*i.e.*, a radioconjugate).

Chemotherapeutic agents useful in the generation of such immunoconjugates have been described above. Enzymatically active toxins and fragments thereof that can be used include diphtheria A chain, nonbinding active fragments of diphtheria toxin, exotoxin A chain (from *Pseudomonas aeruginosa*), ricin A chain, abrin A chain, modeccin A chain, alpha-sarcin, *Aleurites fordii* proteins, dianthin proteins, *Phytolaca americana* proteins (PAPI, PAPII, and PAP-S), momordica charantia inhibitor, curcin, crotin, sapaonaria officinalis inhibitor, gelonin, mitogellin, restrictocin, phenomycin, enomycin, and the tricothecenes. A variety of radionuclides are available for the production of radioconjugated antibodies. Examples include ^{212}Bi, ^{131}I, ^{111}In, ^{90}Y, and ^{186}Re.

Conjugates of the antibody and cytotoxic agent are made using a variety of bifunctional protein-coupling agents such as N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithiol) propionate (SPDP), iminothiolane (IT), bifunctional derivatives

of imidoesters (such as dimethyl adipimidate HCl), active esters (such as disuccinimidyl suberate), aldehydes (such as glutaraldehyde), bis-azido compounds (such as bis (p-azidobenzoyl) hexanediamine), bis-diazonium derivatives (such as bis-(p-diazoniumbenzoyl)-ethylenediamine), diisocyanates (such as tolyene 2,6-diisocyanate), and bis-active fluorine compounds (such as 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene). For example, a ricin immunotoxin can be prepared as described in Vitetta *et al.*, Science, 238: 1098 (1987). Carbon-14-labeled 1-isothiocyanatobenzyl-3-methyldiethylene triaminepentaacetic acid (MX-DTPA) is an exemplary chelating agent for conjugation of radionucleotide to the antibody. *See*, WO94/11026.

In another embodiment, the antibody may be conjugated to a "receptor" (such as streptavidin) for utilization in tumor pretargeting wherein the antibody-receptor conjugate is administered to the patient, followed by removal of unbound conjugate from the circulation using a clearing agent and then administration of a "ligand" (e.g., avidin) that is conjugated to a cytotoxic agent (e.g., a radionucleotide).

5.2.5.8. Immunoliposomes

The antibodies disclosed herein may also be formulated as immunoliposomes. Liposomes containing the antibody are prepared by methods known in the art, such as described in Epstein *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); and U.S. Pat. Nos. 4,485,045 and 4,544,545. Liposomes with enhanced circulation time are disclosed in U.S. Patent No. 5,013,556.

Particularly useful liposomes can be generated by the reverse-phase evaporation method with a lipid composition comprising phosphatidylcholine, cholesterol, and PEG-derivatized phosphatidylethanolamine (PEG-PE). Liposomes are extruded through filters of defined pore size to yield liposomes with the desired diameter. Fab' fragments of the antibody of the present invention can be conjugated to the liposomes as described in Martin *et al.*, J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982) via a disulfide-interchange reaction. A chemotherapeutic agent (such as Doxorubicin) is optionally contained within the liposome. *See*, Gabizon *et al.*, J. National Cancer Inst., 81(19): 1484 (1989).

5.2.5.9. Pharmaceutical Compositions of Antibodies

Antibodies specifically binding a PRO polypeptide identified herein, as well as other molecules identified by the screening assays disclosed hereinbefore, can be administered for the treatment of various disorders as noted above and below in the form of pharmaceutical compositions.

If the PRO polypeptide is intracellular and whole antibodies are used as inhibitors, internalizing antibodies are preferred. However, lipofections or liposomes can also be used to deliver the antibody, or an antibody fragment, into cells. Where antibody fragments are used, the smallest inhibitory fragment that specifically binds to the binding domain of the target protein is preferred. For example, based upon the variable-region sequences of an antibody, peptide molecules can be designed that retain the ability to bind the target protein sequence. Such peptides can be synthesized chemically and/or produced by recombinant DNA technology. *See, e.g.*, Marasco *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993).

The formulation herein may also contain more than one active compound as necessary for the particular indication being treated, preferably those with complementary activities that do not adversely affect each other. Alternatively, or in addition, the composition may comprise an agent that enhances its function, such as, for example, a cytotoxic agent, cytokine, chemotherapeutic agent, or growth-inhibitory agent. Such molecules are suitably present in combination in amounts that are effective for the purpose intended.

The active ingredients may also be entrapped in microcapsules prepared, for example, by coacervation techniques or by interfacial polymerization, for example, hydroxymethylcellulose or gelatin-microcapsules and poly-(methylmethacylate) microcapsules, respectively, in colloidal drug delivery systems (for example, liposomes, albumin microspheres, microemulsions, nano-particles, and nanocapsules) or in macroemulsions. Such techniques are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences, *supra*.

The formulations to be used for *in vivo* administration must be sterile. This is readily accomplished by filtration through sterile filtration membranes.

Sustained-release preparations may be prepared. Suitable examples of sustained-release preparations include semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the antibody, which matrices are in the form of shaped articles, e.g., films, or microcapsules. Examples of sustained-release matrices include polyesters, hydrogels (for example, poly(2-hydroxyethyl-methacrylate), or poly(vinylalcohol)), polylactides (U.S. Pat. No. 3,773,919), copolymers of L-glutamic acid and γ ethyl-L-glutamate, non-degradable ethylene-vinyl acetate, degradable lactic acid-glycolic acid copolymers such as the LUPRON DEPOT ™ (injectable microspheres composed of lactic acid-glycolic acid copolymer and leuprolide acetate), and poly-D-(-)-3-hydroxybutyric acid. While polymers such as ethylene-vinyl acetate and lactic acid-glycolic acid enable release of molecules for over 100 days, certain hydrogels release proteins for shorter time periods. When encapsulated antibodies remain in the body for a long time, they may denature or aggregate as a result of exposure to moisture at 37°C, resulting in a loss of biological activity and possible changes in immunogenicity. Rational strategies can be devised for stabilization depending on the mechanism involved. For example, if the aggregation mechanism is discovered to be intermolecular S-S bond formation through thio-disulfide interchange, stabilization may be achieved by modifying sulfhydryl residues, lyophilizing from acidic solutions, controlling moisture content, using appropriate additives, and developing specific polymer matrix compositions.

5.2.5.10. Methods of Treatment using the Antibody

It is contemplated that the antibodies to a PRO polypeptide may be used to treat various cardiovascular, endothelial, and angiogenic conditions as noted above.

The antibodies are administered to a mammal, preferably a human, in accord with known methods, such as intravenous administration as a bolus or by continuous infusion over a period of time, by intramuscular, intraperitoneal, intracerobrospinal, subcutaneous, intra-articular, intrasynovial, intrathecal, oral, topical, or inhalation routes. Intravenous administration of the antibody is preferred.

Other therapeutic regimens may be combined with the administration of the antibodies of the instant invention as noted above. For example, if the antibodies are to treat cancer, the patient to be treated with such

antibodies may also receive radiation therapy. Alternatively, or in addition, a chemotherapeutic agent may be administered to the patient. Preparation and dosing schedules for such chemotherapeutic agents may be used according to manufacturers' instructions or as determined empirically by the skilled practitioner. Preparation and dosing schedules for such chemotherapy are also described in Chemotherapy Service, Ed., M.C. Perry (Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1992). The chemotherapeutic agent may precede, or follow administration of the antibody, or may be given simultaneously therewith. The antibody may be combined with an anti-estrogen compound such as tamoxifen or EVISTA™ or an anti-progesterone such as onapristone (*see*, EP 616812) in dosages known for such molecules.

If the antibodies are used for treating cancer, it may be desirable also to administer antibodies against other tumor-associated antigens, such as antibodies that bind to one or more of the ErbB2, EGFR, ErbB3, ErbB4, or VEGF receptor(s). These also include the agents set forth above. Also, the antibody is suitably administered serially or in combination with radiological treatments, whether involving irradiation or administration of radioactive substances. Alternatively, or in addition, two or more antibodies binding the same or two or more different antigens disclosed herein may be co-administered to the patient. Sometimes, it may be beneficial also to administer one or more cytokines to the patient. In a preferred embodiment, the antibodies herein are co-administered with a growth-inhibitory agent. For example, the growth-inhibitory agent may be administered first, followed by an antibody of the present invention. However, simultaneous administration or administration of the antibody of the present invention first is also contemplated. Suitable dosages for the growth-inhibitory agent are those presently used and may be lowered due to the combined action (synergy) of the growth-inhibitory agent and the antibody herein.

In one embodiment, vascularization of tumors is attacked in combination therapy. The anti-PRO polypeptide antibody and another antibody (*e.g.*, anti-VEGF) are administered to tumor-bearing patients at therapeutically effective doses as determined, for example, by observing necrosis of the tumor or its metastatic foci, if any. This therapy is continued until such time as no further beneficial effect is observed or clinical examination shows no trace of the tumor or any metastatic foci. Then TNF is administered, alone or in combination with an auxiliary agent such as alpha-, beta-, or gamma-interferon, anti-HER2 antibody, heregulin, anti-heregulin antibody, D-factor, interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), or agents that promote microvascular coagulation in tumors, such as anti-protein C antibody, anti-protein S antibody, or C4b binding protein (*see*, WO 91/01753, published 21 February 1991), or heat or radiation.

Since the auxiliary agents will vary in their effectiveness, it is desirable to compare their impact on the tumor by matrix screening in conventional fashion. The administration of anti-PRO polypeptide antibody and TNF is repeated until the desired clinical effect is achieved. Alternatively, the anti-PRO polypeptide antibody is administered together with TNF and, optionally, auxiliary agent(s). In instances where solid tumors are found in the limbs or in other locations susceptible to isolation from the general circulation, the therapeutic agents described herein are administered to the isolated tumor or organ. In other embodiments, a FGF or PDGF antagonist, such as an anti-FGF or an anti-PDGF neutralizing antibody, is administered to the patient in conjunction with the anti-PRO

polypeptide antibody. Treatment with anti-PRO polypeptide antibodies preferably may be suspended during periods of wound healing or desirable neovascularization.

For the prevention or treatment of cardiovascular, endothelial, and angiogenic disorder, the appropriate dosage of an antibody herein will depend on the type of disorder to be treated, as defined above, the severity and course of the disease, whether the antibody is administered for preventive or therapeutic purposes, previous therapy, the patient's clinical history and response to the antibody, and the discretion of the attending physician. The antibody is suitably administered to the patient at one time or over a series of treatments.

For example, depending on the type and severity of the disorder, about 1 μg/kg to 50 mg/kg (*e.g.*, 0.1-20 mg/kg) of antibody is an initial candidate dosage for administration to the patient, whether, for example, by one or more separate administrations, or by continuous infusion. A typical daily or weekly dosage might range from about 1 μg/kg to 100 mg/kg or more, depending on the factors mentioned above. For repeated administrations over several days or longer, depending on the condition, the treatment is repeated or sustained until a desired suppression of disorder symptoms occurs. However, other dosage regimens may be useful. The progress of this therapy is easily monitored by conventional techniques and assays, including, for example, radiographic tumor imaging.

5.2.5.11. Articles of Manufacture with Antibodies

An article of manufacture containing a container with the antibody and a label is also provided. Such articles are described above, wherein the active agent is an anti-PRO antibody.

5.2.5.12. Diagnosis and Prognosis of Tumors using Antibodies

If the indication for which the antibodies are used is cancer, while cell-surface proteins, such as growth receptors over expressed in certain tumors, are excellent targets for drug candidates or tumor (*e.g.*, cancer) treatment, the same proteins along with PRO polypeptides find additional use in the diagnosis and prognosis of tumors. For example, antibodies directed against the PRO polypeptides may be used as tumor diagnostics or prognostics.

For example, antibodies, including antibody fragments, can be used qualitatively or quantitatively to detect the expression of genes including the gene encoding the PRO polypeptide. The antibody preferably is equipped with a detectable, *e.g.*, fluorescent label, and binding can be monitored by light microscopy, flow cytometry, fluorimetry, or other techniques known in the art. Such binding assays are performed essentially as described above.

In situ detection of antibody binding to the marker gene products can be performed, for example, by immunofluorescence or immunoelectron microscopy. For this purpose, a histological specimen is removed from the patient, and a labeled antibody is applied to it, preferably by overlaying the antibody on a biological sample. This procedure also allows for determining the distribution of the marker gene product in the tissue examined. It will be apparent to those skilled in the art that a wide variety of histological methods are readily available for *in situ* detection.

The following Examples are offered for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the present invention in any way.

The disclosures of all patent and literature references cited in the present specification are hereby incorporated by reference in their entirety.

6. EXAMPLES

Commercially available reagents referred to in the Examples were used according to manufacturer's instructions unless otherwise indicated. The source of those cells identified in the following Examples, and throughout the specification, by ATCC accession numbers is the American Type Culture Collection, Manassas, VA. Unless otherwise noted, the present invention uses standard procedures of recombinant DNA technology, such as those described hereinabove and in the following textbooks: Sambrook *et al., supra*; Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology (Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y., 1989); Innis *et al.*, PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Academic Press, Inc.: N.Y., 1990); Harlow *et al.*, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press: Cold Spring Harbor, 1988); Gait, Oligonucleotide Synthesis (IRL Press: Oxford, 1984); Freshney, Animal Cell Culture, 1987; Coligan *et al.*, Current Protocols in Immunology, 1991.

6.1. EXAMPLE 1: Extracellular Domain Homology Screening to Identify Novel Polypeptides and cDNA Encoding Therefor

The extracellular domain (ECD) sequences (including the secretion signal sequence, if any) from about 950 known secreted proteins from the Swiss-Prot public database were used to search EST databases. The EST databases included public databases (*e.g.*, Dayhoff, GenBank), and proprietary databases (e.g. LIFESEQ®, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA). The search was performed using the computer program BLAST or BLAST-2 (Altschul *et al.*, Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996)) as a comparison of the ECD protein sequences to a 6 frame translation of the EST sequences. Those comparisons with a BLAST score of 70 (or in some cases, 90) or greater that did not encode known proteins were clustered and assembled into consensus DNA sequences with the program "phrap" (Phil Green, University of Washington, Seattle, WA).

Using this extracellular domain homology screen, consensus DNA sequences were assembled relative to the other identified EST sequences using phrap. In addition, the consensus DNA sequences obtained were often (but not always) extended using repeated cycles of BLAST or BLAST-2 and phrap to extend the consensus sequence as far as possible using the sources of EST sequences discussed above.

Based upon the consensus sequences obtained as described above, oligonucleotides were then synthesized and used to identify by PCR a cDNA library that contained the sequence of interest and for use as probes to isolate a clone of the full-length coding sequence for a PRO polypeptide. Forward and reverse PCR primers generally range from 20 to 30 nucleotides and are often designed to give a PCR product of about 100-1000 bp in length. The probe sequences are typically 40-55 bp in length. In some cases, additional oligonucleotides are synthesized when the consensus sequence is greater than about 1-1.5 kbp. In order to screen several libraries for a full-length clone, DNA from the libraries was screened by PCR amplification, as per Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular

Biology, with the PCR primer pair. A positive library was then used to isolate clones encoding the gene of interest using the probe oligonucleotide and one of the primer pairs.

The cDNA libraries used to isolate the cDNA clones were constructed by standard methods using commercially available reagents such as those from Invitrogen, San Diego, CA. The cDNA was primed with oligo dT containing a NotI site, linked with blunt to SalI hemikinased adaptors, cleaved with NotI, sized appropriately by gel electrophoresis, and cloned in a defined orientation into a suitable cloning vector (such as pRKB or pRKD; pRK5B is a precursor of pRK5D that does not contain the SfiI site; *see*, Holmes *et al.*, Science, 253:1278-1280 (1991)) in the unique XhoI and NotI sites.

6.2. EXAMPLE 2: Isolation of cDNA Clones by Amylase Screening

6.2.1. Preparation of oligo dT primed cDNA library

mRNA was isolated from a human tissue of interest using reagents and protocols from Invitrogen, San Diego, CA (Fast Track 2). This RNA was used to generate an oligo dT primed cDNA library in the vector pRK5D using reagents and protocols from Life Technologies, Gaithersburg, MD (Super Script Plasmid System). In this procedure, the double stranded cDNA was sized to greater than 1000 bp and the SalI/NotI linkered cDNA was cloned into XhoI/NotI cleaved vector. pRK5D is a cloning vector that has an sp6 transcription initiation site followed by an SfiI restriction enzyme site preceding the XhoI/NotI cDNA cloning sites.

6.2.2. Preparation of random primed cDNA library

A secondary cDNA library was generated in order to preferentially represent the 5' ends of the primary cDNA clones. Sp6 RNA was generated from the primary library (described above), and this RNA was used to generate a random primed cDNA library in the vector pSST-AMY.0 using reagents and protocols from Life Technologies (Super Script Plasmid System, referenced above). In this procedure the double stranded cDNA was sized to 500-1000 bp, linkered with blunt to NotI adaptors, cleaved with SfiI, and cloned into SfiI/NotI cleaved vector. pSST-AMY.0 is a cloning vector that has a yeast alcohol dehydrogenase promoter preceding the cDNA cloning sites and the mouse amylase sequence (the mature sequence without the secretion signal) followed by the yeast alcohol dehydrogenase terminator, after the cloning sites. Thus, cDNAs cloned into this vector that are fused in frame with amylase sequence will lead to the secretion of amylase from appropriately transfected yeast colonies.

6.2.3. Transformation and Detection

DNA from the library described in paragraph 2 above was chilled on ice to which was added electrocompetent DH10B bacteria (Life Technologies, 20 ml). The bacteria and vector mixture was then electroporated as recommended by the manufacturer. Subsequently, SOC media (Life Technologies, 1 ml) was added and the mixture was incubated at 37°C for 30 minutes. The transformants were then plated onto 20 standard 150 mm LB plates containing ampicillin and incubated for 16 hours (37°C). Positive colonies were scraped off the plates and the DNA was isolated from the bacterial pellet using standard protocols, *e.g.*, CsCl-gradient. The purified DNA was then carried on to the yeast protocols below.

The yeast methods were divided into three categories: (1) Transformation of yeast with the plasmid/cDNA combined vector; (2) Detection and isolation of yeast clones secreting amylase; and (3) PCR amplification of the insert directly from the yeast colony and purification of the DNA for sequencing and further analysis.

The yeast strain used was HD56-5A (ATCC-90785). This strain has the following genotype: MAT alpha, ura3-52, leu2-3, leu2-112, his3-11, his3-15, MAL^+, SUC^-, GAL^+. Preferably, yeast mutants can be employed that have deficient post-translational pathways. Such mutants may have translocation deficient alleles in *sec*71, *sec*72, *sec*62, with truncated *sec*71 being most preferred. Alternatively, antagonists (including antisense nucleotides and/or ligands) which interfere with the normal operation of these genes, other proteins implicated in this post translation pathway (*e.g.*, SEC61p, SEC72p, SEC62p, SEC63p, TDJ1p or SSA1p-4p) or the complex formation of these proteins may also be preferably employed in combination with the amylase-expressing yeast.

Transformation was performed based on the protocol outlined by Gietz *et al.*, Nucl. Acid. Res., 20:1425 (1992). Transformed cells were then inoculated from agar into YEPD complex media broth (100 ml) and grown overnight at 30°C. The YEPD broth was prepared as described in Kaiser *et al.*, Methods in Yeast Genetics, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY, p. 207 (1994). The overnight culture was then diluted to about 2 x 10^6 cells/ml (approx. OD_{600}=0.1) into fresh YEPD broth (500 ml) and regrown to 1 x 10^7 cells/ml (approx. OD_{600}=0.4-0.5).

The cells were then harvested and prepared for transformation by transfer into GS3 rotor bottles in a Sorval GS3 rotor at 5,000 rpm for 5 minutes, the supernatant discarded, and then resuspended into sterile water, and centrifuged again in 50 ml falcon tubes at 3,500 rpm in a Beckman GS-6KR centrifuge. The supernatant was discarded and the cells were subsequently washed with LiAc/TE (10 ml, 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA pH 7.5, 100 mM Li_2OOCCH_3), and resuspended into LiAc/TE (2.5 ml).

Transformation took place by mixing the prepared cells (100 µl) with freshly denatured single stranded salmon testes DNA (Lofstrand Labs, Gaithersburg, MD) and transforming DNA (1 µg, vol. < 10 µl) in microfuge tubes. The mixture was mixed briefly by vortexing, then 40% PEG/TE (600 µl, 40% polyethylene glycol-4000, 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 100 mM Li_2OOCCH_3, pH 7.5) was added. This mixture was gently mixed and incubated at 30°C while agitating for 30 minutes. The cells were then heat shocked at 42°C for 15 minutes, and the reaction vessel centrifuged in a microfuge at 12,000 rpm for 5-10 seconds, decanted and resuspended into TE (500 µl, 10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA pH 7.5) followed by recentrifugation. The cells were then diluted into TE (1 ml) and aliquots (200 µl) were spread onto the selective media previously prepared in 150 mm growth plates (VWR).

Alternatively, instead of multiple small reactions, the transformation was performed using a single, large scale reaction, wherein reagent amounts were scaled up accordingly.

The selective media used was a synthetic complete dextrose agar lacking uracil (SCD-Ura) prepared as described in Kaiser *et al.*, Methods in Yeast Genetics, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY, p. 208-210 (1994). Transformants were grown at 30°C for 2-3 days.

The detection of colonies secreting amylase was performed by including red starch in the selective growth media. Starch was coupled to the red dye (Reactive Red-120, Sigma) as per the procedure described by Biely *et*

al., Anal. Biochem., 172:176-179 (1988). The coupled starch was incorporated into the SCD-Ura agar plates at a final concentration of 0.15% (w/v), and was buffered with potassium phosphate to a pH of 7.0 (50-100 mM final concentration).

The positive colonies were picked and streaked across fresh selective media (onto 150 mm plates) in order to obtain well isolated and identifiable single colonies. Well isolated single colonies positive for amylase secretion were detected by direct incorporation of red starch into buffered SCD-Ura agar. Positive colonies were determined by their ability to break down starch resulting in a clear halo around the positive colony visualized directly.

6.2.4. Isolation of DNA by PCR Amplification

When a positive colony was isolated, a portion of it was picked by a toothpick and diluted into sterile water (30 µl) in a 96 well plate. At this time, the positive colonies were either frozen and stored for subsequent analysis or immediately amplified. An aliquot of cells (5 µl) was used as a template for the PCR reaction in a 25 µl volume containing: 0.5 µl Klentaq (Clontech, Palo Alto, CA); 4.0 µl 10 mM dNTP's (Perkin Elmer-Cetus); 2.5 µl Kentaq buffer (Clontech); 0.25 µl forward oligo 1; 0.25 µl reverse oligo 2; 12.5 µl distilled water. The sequence of the forward oligonucleotide 1 was:

5'-TGTAAAACGACGGCCAGTTAAATAGACCTGCAATTATTAATCT-3' (SEQ ID NO:382)

The sequence of reverse oligonucleotide 2 was:

5'-CAGGAAACAGCTATGACCACCTGCACACCTGCAAATCCATT-3' (SEQ ID NO:383)

PCR was then performed as follows:

a.		Denature	92°C,	5 minutes
b.	3 cycles of:	Denature	92°C,	30 seconds
		Anneal	59°C,	30 seconds
		Extend	72°C,	60 seconds
c.	3 cycles of:	Denature	92°C,	30 seconds
		Anneal	57°C,	30 seconds
		Extend	72°C,	60 seconds
d.	25 cycles of:	Denature	92°C,	30 seconds
		Anneal	55°C,	30 seconds
		Extend	72°C,	60 seconds
e.		Hold	4°C	

The underlined regions of the oligonucleotides annealed to the ADH promoter region and the amylase region, respectively, and amplified a 307 bp region from vector pSST-AMY.0 when no insert was present. Typically, the first 18 nucleotides of the 5' end of these oligonucleotides contained annealing sites for the sequencing primers. Thus, the total product of the PCR reaction from an empty vector was 343 bp. However, signal sequence-fused cDNA resulted in considerably longer nucleotide sequences.

Following the PCR, an aliquot of the reaction (5 μl) was examined by agarose gel electrophoresis in a 1% agarose gel using a Tris-Borate-EDTA (TBE) buffering system as described by Sambrook *et al.*, *supra*. Clones resulting in a single strong PCR product larger than 400 bp were further analyzed by DNA sequencing after purification with a 96 Qiaquick PCR clean-up column (Qiagen Inc., Chatsworth, CA).

6.3. EXAMPLE 3: Isolation of cDNA Clones Using Signal Algorithm Analysis

Various polypeptide-encoding nucleic acid sequences were identified by applying a proprietary signal sequence finding algorithm developed by Genentech, Inc., (South San Francisco, CA) upon ESTs as well as clustered and assembled EST fragments from public (*e.g.*, GenBank) and/or private (LIFESEQ®, Incyte Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA) databases. The signal sequence algorithm computes a secretion signal score based on the character of the DNA nucleotides surrounding the first and optionally the second methionine codon(s) (ATG) at the 5'-end of the sequence or sequence fragment under consideration. The nucleotides following the first ATG must code for at least 35 unambiguous amino acids without any stop codons. If the first ATG has the required amino acids, the second is not examined. If neither meets the requirement, the candidate sequence is not scored. In order to determine whether the EST sequence contains an authentic signal sequence, the DNA and corresponding amino acid sequences surrounding the ATG codon are scored using a set of seven sensors (evaluation parameters) known to be associated with secretion signals. Use of this algorithm resulted in the identification of numerous polypeptide-encoding nucleic acid sequences.

6.4. EXAMPLE 4: Isolation of cDNA clones Encoding Human PRO Polypeptides

Using the techniques described in Examples 1 to 3 above, numerous full-length cDNA clones were identified as encoding PRO polypeptides as disclosed herein. These cDNAs were then deposited under the terms of the Budapest Treaty with the American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209, USA (ATCC) as shown in Table 7 below.

Table 7

Material	ATCC Dep. No.	Deposit Date
23330-1390	209775	4/14/1998
23339-1130	209282	9/18/1997
26846-1397	203406	10/27/1998
26847-1395	209772	4/14/1998
27865-1091	209296	9/23/1997
30868-1156	1437-PTA	3/2/2000
30871-1157	209380	10/16/1997
32286-1191	209385	10/16/1997
33089-1132	209262	9/16/1997
33092-1202	209420	10/28/1997

33100-1159	209377	10/16/1997
33223-1136	209264	9/16/1997
34392-1170	209526	12/10/1997
34431-1177	209399	10/17/1997
34433-1308	209719	3/31/1998
34434-1139	209252	9/16/1997
35600-1162	209370	10/16/1997
35673-1201	209418	10/28/1997
35880-1160	209379	10/16/1997
35918-1174	209402	10/17/1997
36350-1158	209378	10/16/1997
36638-1056	209456	11/12/1997
38268-1188	209421	10/28/1997
40370-1217	209485	11/21/1997
40628-1216	209432	11/7/1997
43316-1237	209487	11/21/1997
44196-1353	209847	5/6/1998
45409-2511	203579	1/12/1999
45419-1252	209616	2/5/1998
46777-1253	209619	2/5/1998
48336-1309	209669	3/11/1998
48606-1479	208040	7/1/1998
49435-1219	209480	11/21/1997
49631-1328	209806	4/28/1998
50919-1361	209848	5/6/1998
50920-1325	209700	3/26/1998
50921-1458	209859	5/12/1998
52758-1399	209773	4/14/1998
53517-1366-1	209802	4/23/1998
53915-1258	209593	1/21/1998
53974-1401	209774	4/14/1998
53987-1438	209858	5/12/1998
56047-1456	209948	6/9/1998
56050-1455	203011	6/23/1998
56110-1437	208113	8/11/1998
56405-1357	209849	5/6/1998
56433-1406	209857	5/12/1998

	56439-1376	209864	5/14/1998
	56529-1647	203293	9/29/1998
	56865-1491	203022	6/23/1998
	56965-1356	209842	5/6/1998
5	57033-1403-1	209905	5/27/1998
	57037-1444	209903	5/27/1998
	57039-1402	209777	4/14/1998
	57689-1385	209869	5/14/1998
	57690-1374	209950	6/9/1998
10	57694-1341	203017	6/23/1998
	57695-1340	203006	6/23/1998
	57699-1412	203020	6/23/1998
	57700-1408	203583	1/12/1999
	57708-1411	203021	6/23/1998
15	57838-1337	203014	6/23/1998
	58847-1383	209879	5/20/1998
	58852-1637	203271	9/22/1998
	58853-1423	203016	6/23/1998
	59212-1627	203245	9/9/1998
20	59220-1514	209962	6/9/1998
	59493-1420	203050	7/1/1998
	59497-1496	209941	6/4/1998
	59586-1520	203288	9/29/1998
	59588-1571	203106	8/11/1998
25	59620-1463	209989	6/16/1998
	59622-1334	209984	6/16/1998
	59777-1480	203111	8/11/1998
	59848-1512	203088	8/4/1998
	59849-1504	209986	6/16/1998
30	60621-1516	203091	8/4/1998
	60622-1525	203090	8/4/1998
	60764-1533	203452	11/10/1998
	60783-1611	203130	8/18/1998
	61755-1554	203112	8/11/1998
35	62306-1570	203254	9/9/1998
	62312-2558	203836	3/9/1999
	62814-1521	203093	8/4/1998

62872-1509	203100	8/4/1998
64883-1526	203253	9/9/1998
64886-1601	203241	9/9/1998
64889-1541	203250	9/9/1998
64896-1539	203238	9/9/1998
64897-1628	203216	9/15/1998
64903-1553	203223	9/15/1998
64908-1163-1	203243	9/9/1998
64950-1590	203224	9/15/1998
65402-1540	203252	9/9/1998
65404-1551	203244	9/9/1998
65405-1547	203476	11/17/1998
65410-1569	203231	9/15/1998
65412-1523	203094	8/4/1998
66307-2661	431-PTA	7/27/1999
66526-1616	203246	9/9/1998
66659-1593	203269	9/22/1998
66660-1585	203279	9/22/1998
66667-1596	203267	9/22/1998
66672-1586	203265	9/22/1998
66675-1587	203282	9/22/1998
67300-1605	203163	8/25/1998
68818-2536	203657	2/9/1999
68862-2546	203652	2/9/1999
68872-1620	203160	8/25/1998
71290-1630	203275	9/22/1998
73736-1657	203466	11/17/1998
73739-1645	203270	9/22/1998
73742-1662	203316	10/6/1998
76385-1692	203664	2/9/1999
76393-1664	203323	10/6/1998
76399-1700	203472	11/17/1998
76400-2528	203573	1/12/1999
76510-2504	203477	11/17/1998
76529-1666	203315	10/6/1998
76532-1702	203473	11/17/1998
76541-1675	203409	10/27/1998

	77503-1686	203362	10/20/1998
	77624-2515	203553	12/22/1998
	79230-2525	203549	12/22/1998
	79862-2522	203550	12/22/1998
5	80145-2594	204-PTA	6/8/1999
	80899-2501	203539	12/15/1998
	81754-2532	203542	12/15/1998
	81757-2512	203543	12/15/1998
	81761-2583	203862	3/23/1999
10	82358-2738	510-PTA	8/10/1999
	82364-2538	203603	1/20/1999
	82403-2959	2317-PTA	8/1/2000
	83500-2506	203391	10/29/1998
	83560-2569	203816	3/2/1999
15	84210-2576	203818	3/2/1999
	84920-2614	203966	4/27/1999
	86576-2595	203868	3/23/1999
	92218-2554	203834	3/9/1999
	92233-2599	134-PTA	5/25/1999
20	92256-2596	203891	3/30/1999
	92265-2669	256-PTA	6/22/1999
	92274-2617	203971	4/27/1999
	92929-2534-1	203586	1/12/1999
	93011-2637	20-PTA	5/4/1999
25	94854-2586	203864	3/23/1999
	96787-2534-1	203589	1/12/1999
	96867-2620	203972	4/27/1999
	96872-2674	550-PTA	8/17/1999
	96878-2626	23-PTA	5/4/1999
30	96889-2641	119-PTA	5/25/1999
	100312-2645	44-PTA	5/11/1999
	105782-2693	387-PTA	7/20/1999
	105849-2704	473-PTA	8/3/1999
	108725-2766	863-PTA	10/19/1999
35	108769-2765	861-PTA	10/19/1999
	119498-2965	2298-PTA	7/25/2000
	119535-2756	613-PTA	8/31/1999

125185-2806	1031-PTA	12/7/1999
131639-2874	1784-PTA	4/25/2000
139623-2893	1670-PTA	4/11/2000
143076-2787	1028-PTA	12/7/1999
143276-2975	2387-PTA	8/8/2000
164625-2890	1535-PTA	3/21/2000
167678-2963	2302-PTA	7/25/2000
170021-2933	1906-PTA	5/23/2000
170212-3000	2583-PTA	10/10/2000
177313-2982	2251-PTA	7/19/2000

These deposits were made under the provisions of the Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedure and the Regulations thereunder (Budapest Treaty). This assures maintenance of a viable culture of the deposit for 30 years from the date of deposit. The deposits will be made available by ATCC under the terms of the Budapest Treaty, and subject to an agreement between Genentech, Inc. and ATCC, which assures permanent and unrestricted availability of the progeny of the culture of the deposit to the public upon issuance of the pertinent U.S. patent or upon laying open to the public of any U.S. or foreign patent application, whichever comes first, and assures availability of the progeny to one determined by the U.S. Commissioner of Patents and Trademarks to be entitled thereto according to 35 USC § 122 and the Commissioner's rules pursuant thereto (including 37 CFR § 1.14 with particular reference to 886 OG 638).

The assignee of the present application has agreed that if a culture of the materials on deposit should die or be lost or destroyed when cultivated under suitable conditions, the materials will be promptly replaced on notification with another of the same. Availability of the deposited material is not to be construed as a license to practice the invention in contravention of the rights granted under the authority of any government in accordance with its patent laws.

6.5 EXAMPLE 5: Isolation of cDNA clones Encoding Human PRO1873, PRO7223, PRO7248, PRO730, PRO532, PRO7261, PRO734, PRO771, PRO2010, PRO5723, PRO3444, PRO9940, PRO3562, PRO10008, PRO5730, PRO6008, PRO4527, PRO4538 and PRO4553

DNA molecules encoding the PRO1873, PRO7223, PRO7248, PRO730, PRO532, PRO7261, PRO734, PRO771, PRO2010, PRO5723, PRO3444, PRO9940, PRO3562, PRO10008, PRO5730, PRO6008, PRO4527, PRO4538 and PRO4553 polypeptides shown in the accompanying figures were obtained through GenBank.

6.6. EXAMPLE 6: Use of PRO as a Hybridization Probe

The following method describes use of a nucleotide sequence encoding PRO as a hybridization probe.

DNA comprising the coding sequence of full-length or mature PRO (as shown in accompanying figures) or a fragment thereof is employed as a probe to screen for homologous DNAs (such as those encoding naturally-occurring variants of PRO) in human tissue cDNA libraries or human tissue genomic libraries.

Hybridization and washing of filters containing either library DNAs is performed under the following high-stringency conditions. Hybridization of radiolabeled probe derived from the gene encoding PRO polypeptide to the filters is performed in a solution of 50% formamide, 5x SSC, 0.1% SDS, 0.1% sodium pyrophosphate, 50 mM sodium phosphate, pH 6.8, 2x Denhardt's solution, and 10% dextran sulfate at 42°C for 20 hours. Washing of the filters is performed in an aqueous solution of 0.1x SSC and 0.1% SDS at 42°C.

DNAs having a desired sequence identity with the DNA encoding full-length native sequence can then be identified using standard techniques known in the art.

6.7. EXAMPLE 7: Expression of PRO in *E. coli*

This example illustrates preparation of an unglycosylated form of PRO by recombinant expression in *E. coli*.

The DNA sequence encoding PRO is initially amplified using selected PCR primers. The primers should contain restriction enzyme sites which correspond to the restriction enzyme sites on the selected expression vector. A variety of expression vectors may be employed. An example of a suitable vector is pBR322 (derived from *E. coli*; see, Bolivar *et al.*, Gene, 2:95 (1977)) which contains genes for ampicillin and tetracycline resistance. The vector is digested with restriction enzyme and dephosphorylated. The PCR amplified sequences are then ligated into the vector. The vector will preferably include sequences which encode for an antibiotic resistance gene, a trp promoter, a poly-His leader (including the first six STII codons, poly-His sequence, and enterokinase cleavage site), the PRO coding region, lambda transcriptional terminator, and an argU gene.

The ligation mixture is then used to transform a selected *E. coli* strain using the methods described in Sambrook *et al.*, *supra*. Transformants are identified by their ability to grow on LB plates and antibiotic resistant colonies are then selected. Plasmid DNA can be isolated and confirmed by restriction analysis and DNA sequencing.

Selected clones can be grown overnight in liquid culture medium such as LB broth supplemented with antibiotics. The overnight culture may subsequently be used to inoculate a larger scale culture. The cells are then grown to a desired optical density, during which the expression promoter is turned on.

After culturing the cells for several more hours, the cells can be harvested by centrifugation. The cell pellet obtained by the centrifugation can be solubilized using various agents known in the art, and the solubilized PRO protein can then be purified using a metal chelating column under conditions that allow tight binding of the protein.

PRO may be expressed in *E. coli* in a poly-His tagged form, using the following procedure. The DNA encoding PRO is initially amplified using selected PCR primers. The primers will contain restriction enzyme sites which correspond to the restriction enzyme sites on the selected expression vector, and other useful sequences providing for efficient and reliable translation initiation, rapid purification on a metal chelation column, and proteolytic removal with enterokinase. The PCR-amplified, poly-His tagged sequences are then ligated into an

expression vector, which is used to transform an *E. coli* host based on strain 52 (W3110 fuhA(tonA) lon galE rpoHts(htpRts) clpP(lacIq). Transformants are first grown in LB containing 50 mg/ml carbenicillin at 30°C with shaking until an OD_{600} of 3-5 is reached. Cultures are then diluted 50-100 fold into CRAP media (prepared by mixing 3.57 g $(NH_4)_2SO_4$, 0.71 g sodium citrate•$2H_2O$, 1.07 g KCl, 5.36 g Difco yeast extract, 5.36 g Sheffield hycase SF in 500 ml water, as well as 110 mM MPOS, pH 7.3, 0.55% (w/v) glucose and 7 mM $MgSO_4$) and grown for approximately 20-30 hours at 30°C with shaking. Samples are removed to verify expression by SDS-PAGE analysis, and the bulk culture is centrifuged to pellet the cells. Cell pellets are frozen until purification and refolding.

E. coli paste from 0.5 to 1 L fermentations (6-10 g pellets) is resuspended in 10 volumes (w/v) in 7 M guanidine, 20 mM Tris, pH 8 buffer. Solid sodium sulfite and sodium tetrathionate is added to make final concentrations of 0.1M and 0.02 M, respectively, and the solution is stirred overnight at 4°C. This step results in a denatured protein with all cysteine residues blocked by sulfitolization. The solution is centrifuged at 40,000 rpm in a Beckman Ultracentifuge for 30 min. The supernatant is diluted with 3-5 volumes of metal chelate column buffer (6 M guanidine, 20 mM Tris, pH 7.4) and filtered through 0.22 micron filters to clarify. The clarified extract is loaded onto a 5 ml Qiagen Ni^{2+}-NTA metal chelate column equilibrated in the metal chelate column buffer. The column is washed with additional buffer containing 50 mM imidazole (Calbiochem, Utrol grade), pH 7.4. The protein is eluted with buffer containing 250 mM imidazole. Fractions containing the desired protein are pooled and stored at 4°C. Protein concentration is estimated by its absorbance at 280 nm using the calculated extinction coefficient based on its amino acid sequence.

The proteins are refolded by diluting the sample slowly into freshly prepared refolding buffer consisting of: 20 mM Tris, pH 8.6, 0.3 M NaCl, 2.5 M urea, 5 mM cysteine, 20 mM glycine and 1 mM EDTA. Refolding volumes are chosen so that the final protein concentration is between 50 to 100 micrograms/ml. The refolding solution is stirred gently at 4°C for 12-36 hours. The refolding reaction is quenched by the addition of TFA to a final concentration of 0.4% (pH of approximately 3). Before further purification of the protein, the solution is filtered through a 0.22 micron filter and acetonitrile is added to 2-10% final concentration. The refolded protein is chromatographed on a Poros R1/H reversed phase column using a mobile buffer of 0.1% TFA with elution with a gradient of acetonitrile from 10 to 80%. Aliquots of fractions with A_{280} absorbance are analyzed on SDS polyacrylamide gels and fractions containing homogeneous refolded protein are pooled. Generally, the properly refolded species of most proteins are eluted at the lowest concentrations of acetonitrile since those species are the most compact with their hydrophobic interiors shielded from interaction with the reversed phase resin. Aggregated species are usually eluted at higher acetonitrile concentrations. In addition to resolving misfolded forms of proteins from the desired form, the reversed phase step also removes endotoxin from the samples.

Fractions containing the desired folded PRO polypeptide are pooled and the acetonitrile removed using a gentle stream of nitrogen directed at the solution. Proteins are formulated into 20 mM Hepes, pH 6.8 with 0.14 M sodium chloride and 4% mannitol by dialysis or by gel filtration using G25 Superfine (Pharmacia) resins equilibrated in the formulation buffer and sterile filtered.

Many of the PRO polypeptides disclosed herein were successfully expressed as described above.

6.8. EXAMPLE 8: Expression of PRO in mammalian cells

This example illustrates preparation of a potentially glycosylated form of PRO by recombinant expression in mammalian cells.

The vector, pRK5 (*see* EP 307,247, published March 15, 1989), is employed as the expression vector. Optionally, the PRO DNA is ligated into pRK5 with selected restriction enzymes to allow insertion of the PRO DNA using ligation methods such as described in Sambrook *et al.*, *supra*. The resulting vector is called pRK5-PRO.

In one embodiment, the selected host cells may be 293 cells. Human 293 cells (ATCC CCL 1573) are grown to confluence in tissue culture plates in medium such as DMEM supplemented with fetal calf serum and optionally, nutrient components and/or antibiotics. About 10 μg pRK5-PRO DNA is mixed with about 1 μg DNA encoding the VA RNA gene [Thimmappaya *et al.*, Cell, 31:543 (1982)] and dissolved in 500 μl of 1 mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA, 0.227 M $CaCl_2$. To this mixture is added, dropwise, 500 μl of 50 mM HEPES (pH 7.35), 280 mM NaCl, 1.5 mM $NaPO_4$, and a precipitate is allowed to form for 10 minutes at 25°C. The precipitate is suspended and added to the 293 cells and allowed to settle for about four hours at 37°C. The culture medium is aspirated off and 2 ml of 20% glycerol in PBS is added for 30 seconds. The 293 cells are then washed with serum free medium, fresh medium is added and the cells are incubated for about 5 days.

Approximately 24 hours after the transfections, the culture medium is removed and replaced with culture medium (alone) or culture medium containing 200 μCi/ml ^{35}S-cysteine and 200 μCi/ml ^{35}S-methionine. After a 12 hour incubation, the conditioned medium is collected, concentrated on a spin filter, and loaded onto a 15% SDS gel. The processed gel may be dried and exposed to film for a selected period of time to reveal the presence of the PRO polypeptide. The cultures containing transfected cells may undergo further incubation (in serum free medium) and the medium is tested in selected bioassays.

In an alternative technique, PRO may be introduced into 293 cells transiently using the dextran sulfate method described by Somparyrac *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 12:7575 (1981). 293 cells are grown to maximal density in a spinner flask and 700 μg pRK5-PRO DNA is added. The cells are first concentrated from the spinner flask by centrifugation and washed with PBS. The DNA-dextran precipitate is incubated on the cell pellet for four hours. The cells are treated with 20% glycerol for 90 seconds, washed with tissue culture medium, and re-introduced into the spinner flask containing tissue culture medium, 5 μg/ml bovine insulin and 0.1 μg/ml bovine transferrin. After about four days, the conditioned media is centrifuged and filtered to remove cells and debris. The sample containing expressed PRO can then be concentrated and purified by any selected method, such as dialysis and/or column chromatography.

In another embodiment, PRO can be expressed in CHO cells. The pRK5-PRO can be transfected into CHO cells using known reagents such as $CaPO_4$ or DEAE-dextran. As described above, the cell cultures can be incubated, and the medium replaced with culture medium (alone) or medium containing a radiolabel such as ^{35}S-methionine. After determining the presence of a PRO polypeptide, the culture medium may be replaced with serum free medium. Preferably, the cultures are incubated for about 6 days, and then the conditioned medium is harvested.

The medium containing the expressed PRO polypeptide can then be concentrated and purified by any selected method.

Epitope-tagged PRO may also be expressed in host CHO cells. The PRO may be subcloned out of the pEK5 vector. The subclone insert can undergo PCR to fuse in frame with a selected epitope tag such as a poly-His tag into a Baculovirus expression vector. The poly-His tagged PRO insert can then be subcloned into a SV40 driven vector containing a selection marker such as DHFR for selection of stable clones. Finally, the CHO cells can be transfected (as described above) with the SV40 driven vector. Labeling may be performed, as described above, to verify expression. The culture medium containing the expressed poly-His tagged PRO can then be concentrated and purified by any selected method, such as by Ni^{2+}-chelate affinity chromatography.

PRO may also be expressed in CHO and/or COS cells by a transient expression procedure or in CHO cells by another stable expression procedure.

Stable expression in CHO cells is performed using the following procedure. The proteins are expressed as an IgG construct (immunoadhesin), in which the coding sequences for the soluble forms (*e.g.*, extracellular domains) of the respective proteins are fused to an IgG1 constant region sequence containing the hinge, CH2 and CH2 domains and/or as a poly-His tagged form.

Following PCR amplification, the respective DNAs are subcloned in a CHO expression vector using standard techniques as described in Ausubel *et al.*, Current Protocols of Molecular Biology, Unit 3.16, John Wiley and Sons (1997). CHO expression vectors are constructed to have compatible restriction sites 5' and 3' of the DNA of interest to allow the convenient shuttling of cDNA's. The vector used in expression in CHO cells is as described in Lucas *et al.*, Nucl. Acids Res., 24:9 (1774-1779 (1996), and uses the SV40 early promoter/enhancer to drive expression of the cDNA of interest and dihydrofolate reductase (DHFR). DHFR expression permits selection for stable maintenance of the plasmid following transfection.

Twelve micrograms of the desired plasmid DNA is introduced into approximately 10 million CHO cells using commercially available transfection reagents Superfect® (Qiagen), Dosper® or Fugene® (Boehringer Mannheim). The cells are grown as described in Lucas *et al.*, *supra*. Approximately 3×10^7 cells are frozen in an ampule for further growth and production as described below.

The ampules containing the plasmid DNA are thawed by placement into a water bath and mixed by vortexing. The contents are pipetted into a centrifuge tube containing 10 ml of media and centrifuged at 1000 rpm for 5 minutes. The supernatant is aspirated and the cells are resuspended in 10 ml of selective media (0.2 μm filtered PS20 with 5% 0.2 μm diafiltered fetal bovine serum). The cells are then aliquoted into a 100 ml spinner containing 90 ml of selective media. After 1-2 days, the cells are transferred into a 250 ml spinner filled with 150 ml selective growth medium and incubated at 37°C. After another 2-3 days, 250 ml, 500 ml and 2000 ml spinners are seeded with 3×10^5 cells/ml. The cell media is exchanged with fresh media by centrifugation and resuspension in production medium. Although any suitable CHO media may be employed, a production medium described in U.S. Patent No. 5,122,469, issued June 16, 1992 may actually be used. A 3L production spinner is seeded at 1.2×10^6 cells/ml. On day 0, the cell number and pH is determined. On day 1, the spinner is sampled and sparging with filtered air is commenced. On day 2, the spinner is sampled, the temperature shifted to 33°C, and 30 ml of 500 g/L

glucose and 0.6 ml of 10% antifoam (e.g., 35% polydimethylsiloxane emulsion, Dow Corning 365 Medical Grade Emulsion) taken. Throughout the production, the pH is adjusted as necessary to keep it at around 7.2. After 10 days, or until the viability drops below 70%, the cell culture is harvested by centrifugation and filtering through a 0.22 μm filter. The filtrate is either stored at 4°C or immediately loaded onto columns for purification.

For the poly-His tagged constructs, the proteins are purified using a Ni^{2+}-NTA column (Qiagen). Before purification, imidazole is added to the conditioned media to a concentration of 5 mM. The conditioned media is pumped onto a 6 ml Ni^{2+}-NTA column equilibrated in 20 mM Hepes, pH 7.4, buffer containing 0.3 M NaCl and 5 mM imidazole at a flow rate of 4-5 ml/min. at 4°C. After loading, the column is washed with additional equilibration buffer and the protein eluted with equilibration buffer containing 0.25 M imidazole. The highly purified protein is subsequently desalted into a storage buffer containing 10 mM Hepes, 0.14 M NaCl and 4% mannitol, pH 6.8, with a 25 ml G25 Superfine (Pharmacia) column and stored at -80°C.

Immunoadhesin (Fc-containing) constructs are purified from the conditioned media as follows. The conditioned medium is pumped onto a 5 ml Protein A column (Pharmacia) which has been equilibrated in 20 mM Na phosphate buffer, pH 6.8. After loading, the column is washed extensively with equilibration buffer before elution with 100 mM citric acid, pH 3.5. The eluted protein is immediately neutralized by collecting 1 ml fractions into tubes containing 275 μl of 1 M Tris buffer, pH 9. The highly purified protein is subsequently desalted into storage buffer as described above for the poly-His tagged proteins. The homogeneity is assessed by SDS polyacrylamide gels and by N-terminal amino acid sequencing by Edman degradation.

Many of the PRO polypeptides disclosed herein were successfully expressed as described above.

6.9. EXAMPLE 9: Expression of PRO in Yeast

The following method describes recombinant expression of PRO in yeast.

First, yeast expression vectors are constructed for intracellular production or secretion of PRO from the ADH2/GAPDH promoter. DNA encoding PRO and the promoter is inserted into suitable restriction enzyme sites in the selected plasmid to direct intracellular expression of PRO. For secretion, DNA encoding PRO can be cloned into the selected plasmid, together with DNA encoding the ADH2/GAPDH promoter, a native PRO signal peptide or other mammalian signal peptide, or, for example, a yeast alpha-factor or invertase secretory signal/leader sequence, and linker sequences (if needed) for expression of PRO.

Yeast cells, such as yeast strain AB110, can then be transformed with the expression plasmids described above and cultured in selected fermentation media. The transformed yeast supernatants can be analyzed by precipitation with 10% trichloroacetic acid and separation by SDS-PAGE, followed by staining of the gels with Coomassie Blue stain.

Recombinant PRO can subsequently be isolated and purified by removing the yeast cells from the fermentation medium by centrifugation and then concentrating the medium using selected cartridge filters. The concentrate containing PRO may further be purified using selected column chromatography resins.

Many of the PRO polypeptides disclosed herein were successfully expressed as described above.

6.10. EXAMPLE 10: Expression of PRO in Baculovirus-Infected Insect Cells

The following method describes recombinant expression in Baculovirus-infected insect cells.

The sequence coding for PRO is fused upstream of an epitope tag contained within a baculovirus expression vector. Such epitope tags include poly-His tags and immunoglobulin tags (like Fc regions of IgG). A variety of plasmids may be employed, including plasmids derived from commercially available plasmids such as pVL1393 (Novagen). Briefly, the sequence encoding PRO or the desired portion of the coding sequence of PRO (such as the sequence encoding the extracellular domain of a transmembrane protein or the sequence encoding the mature protein if the protein is extracellular) is amplified by PCR with primers complementary to the 5' and 3' regions. The 5' primer may incorporate flanking (selected) restriction enzyme sites. The product is then digested with those selected restriction enzymes and subcloned into the expression vector.

Recombinant baculovirus is generated by co-transfecting the above plasmid and BaculoGold™ virus DNA (Pharmingen) into *Spodoptera frugiperda* ("Sf9") cells (ATCC CRL 1711) using lipofectin (commercially available from GIBCO-BRL). After 4 - 5 days of incubation at 28°C, the released viruses are harvested and used for further amplifications. Viral infection and protein expression are performed as described by O'Reilley *et al.*, Baculovirus expression vectors: A Laboratory Manual, Oxford: Oxford University Press (1994).

Expressed poly-His tagged PRO can then be purified, for example, by Ni^{2+}-chelate affinity chromatography as follows. Extracts are prepared from recombinant virus-infected Sf9 cells as described by Rupert *et al.*, Nature, 362:175-179 (1993). Briefly, Sf9 cells are washed, resuspended in sonication buffer (25 ml Hepes, pH 7.9; 12.5 mM $MgCl_2$; 0.1 mM EDTA; 10% glycerol; 0.1% NP-40; 0.4 M KCl), and sonicated twice for 20 seconds on ice. The sonicates are cleared by centrifugation, and the supernatant is diluted 50-fold in loading buffer (50 mM phosphate, 300 mM NaCl, 10% glycerol, pH 7.8) and filtered through a 0.45 µm filter. A Ni^{2+}-NTA agarose column (commercially available from Qiagen) is prepared with a bed volume of 5 ml, washed with 25 ml of water and equilibrated with 25 ml of loading buffer. The filtered cell extract is loaded onto the column at 0.5 ml per minute. The column is washed to baseline A_{280} with loading buffer, at which point fraction collection is started. Next, the column is washed with a secondary wash buffer (50 mM phosphate; 300 mM NaCl, 10% glycerol, pH 6.0), which elutes nonspecifically bound protein. After reaching A_{280} baseline again, the column is developed with a 0 to 500 mM imidazole gradient in the secondary wash buffer. One ml fractions are collected and analyzed by SDS-PAGE and silver staining or Western blot with Ni^{2+}-NTA-conjugated to alkaline phosphatase (Qiagen). Fractions containing the eluted His_{10}-tagged PRO are pooled and dialyzed against loading buffer.

Alternatively, purification of the IgG tagged (or Fc tagged) PRO can be performed using known chromatography techniques, including for instance, Protein A or protein G column chromatography.

Following PCR amplification, the respective coding sequences are subcloned into a baculovirus expression vector (pb.PH.IgG for IgG fusions and pb.PH.His.c for poly-His tagged proteins), and the vector and Baculogold® baculovirus DNA (Pharmingen) are co-transfected into 105 *Spodoptera frugiperda* ("Sf9") cells (ATCC CRL 1711), using Lipofectin (Gibco BRL). pb.PH.IgG and pb.PH.His are modifications of the commercially available baculovirus expression vector pVL1393 (Pharmingen), with modified polylinker regions to include the His or Fc tag sequences. The cells are grown in Hink's TNM-FH medium supplemented with 10% FBS (Hyclone). Cells are

incubated for 5 days at 28°C. The supernatant is harvested and subsequently used for the first viral amplification by infecting Sf9 cells in Hink's TNM-FH medium supplemented with 10% FBS at an approximate multiplicity of infection (MOI) of 10. Cells are incubated for 3 days at 28°C. The supernatant is harvested and the expression of the constructs in the baculovirus expression vector is determined by batch binding of 1 ml of supernatant to 25 ml of Ni^{2+}-NTA beads (QIAGEN) for histidine tagged proteins or Protein-A Sepharose CL-4B beads (Pharmacia) for IgG tagged proteins followed by SDS-PAGE analysis comparing to a known concentration of protein standard by Coomassie blue staining.

The first viral amplification supernatant is used to infect a spinner culture (500 ml) of Sf9 cells grown in ESF-921 medium (Expression Systems LLC) at an approximate MOI of 0.1. Cells are incubated for 3 days at 28°C. The supernatant is harvested and filtered. Batch binding and SDS-PAGE analysis is repeated, as necessary, until expression of the spinner culture is confirmed.

The conditioned medium from the transfected cells (0.5 to 3 L) is harvested by centrifugation to remove the cells and filtered through 0.22 micron filters. For the poly-His tagged constructs, the protein construct is purified using a Ni^{2+}-NTA column (Qiagen). Before purification, imidazole is added to the conditioned media to a concentration of 5 mM. The conditioned media is pumped onto a 6 ml Ni^{2+}-NTA column equilibrated in 20 mM Hepes, pH 7.4, buffer containing 0.3 M NaCl and 5 mM imidazole at a flow rate of 4-5 ml/min. at 4°C. After loading, the column is washed with additional equilibration buffer and the protein eluted with equilibration buffer containing 0.25 M imidazole. The highly purified protein is subsequently desalted into a storage buffer containing 10 mM Hepes, 0.14 M NaCl and 4% mannitol, pH 6.8, with a 25 ml G25 Superfine (Pharmacia) column and stored at -80°C.

Immunoadhesin (Fc containing) constructs of proteins are purified from the conditioned media as follows. The conditioned media is pumped onto a 5 ml Protein A column (Pharmacia) which has been equilibrated in 20 mM Na phosphate buffer, pH 6.8. After loading, the column is washed extensively with equilibration buffer before elution with 100 mM citric acid, pH 3.5. The eluted protein is immediately neutralized by collecting 1 ml fractions into tubes containing 275 ml of 1 M Tris buffer, pH 9. The highly purified protein is subsequently desalted into storage buffer as described above for the poly-His tagged proteins. The homogeneity of the proteins is verified by SDS polyacrylamide gel (PEG) electrophoresis and N-terminal amino acid sequencing by Edman degradation.

Alternatively, a modified baculovirus procedure may be used incorporating high-5 cells. In this procedure, the DNA encoding the desired sequence is amplified with suitable systems, such as Pfu (Stratagene), or fused upstream (5'-of) of an epitope tag contained with a baculovirus expression vector. Such epitope tags include poly-His tags and immunoglobulin tags (like Fc regions of IgG). A variety of plasmids may be employed, including plasmids derived from commercially available plasmids such as pIE1-1 (Novagen). The pIE1-1 and pIE1-2 vectors are designed for constitutive expression of recombinant proteins from the baculovirus ie1 promoter in stably-transformed insect cells (1). The plasmids differ only in the orientation of the multiple cloning sites and contain all promoter sequences known to be important for ie1-mediated gene expression in uninfected insect cells as well as the hr5 enhancer element. pIE1-1 and pIE1-2 include the translation initiation site and can be used to produce fusion proteins. Briefly, the desired sequence or the desired portion of the sequence (such as the sequence encoding the

extracellular domain of a transmembrane protein) is amplified by PCR with primers complementary to the 5' and 3' regions. The 5' primer may incorporate flanking (selected) restriction enzyme sites. The product is then digested with those selected restriction enzymes and subcloned into the expression vector. For example, derivatives of pIE1-1 can include the Fc region of human IgG (pb.PH.IgG) or an 8 histidine (pb.PH.His) tag downstream (3'-of) the desired sequence. Preferably, the vector construct is sequenced for confirmation.

High-5 cells are grown to a confluency of 50% under the conditions of, 27°C, no CO_2, NO pen/strep. For each 150 mm plate, 30 μg of pIE based vector containing the sequence is mixed with 1 ml Ex-Cell medium (Media: Ex-Cell 401 + 1/100 L-Glu JRH Biosciences #14401-78P (note: this media is light sensitive)), and in a separate tube, 100 μl of CellFectin (CellFECTIN (GibcoBRL #10362-010) (vortexed to mix)) is mixed with 1 ml of Ex-Cell medium. The two solutions are combined and allowed to incubate at room temperature for 15 minutes. 8 ml of Ex-Cell media is added to the 2 ml of DNA/CellFECTIN mix and this is layered on high-5 cells that have been washed once with Ex-Cell media. The plate is then incubated in darkness for 1 hour at room temperature. The DNA/CellFECTIN mix is then aspirated, and the cells are washed once with Ex-Cell to remove excess CellFECTIN. 30 ml of fresh Ex-Cell media is added and the cells are incubated for 3 days at 28°C. The supernatant is harvested and the expression of the sequence in the baculovirus expression vector is determined by batch binding of 1 ml of supernatant to 25 ml of Ni^{2+}-NTA beads (QIAGEN) for histidine tagged proteins or Protein-A Sepharose CL-4B beads (Pharmacia) for IgG tagged proteins followed by SDS-PAGE analysis comparing to a known concentration of protein standard by Coomassie blue staining.

The conditioned media from the transfected cells (0.5 to 3 L) is harvested by centrifugation to remove the cells and filtered through 0.22 micron filters. For the poly-His tagged constructs, the protein comprising the sequence is purified using a Ni^{2+}-NTA column (Qiagen). Before purification, imidazole is added to the conditioned media to a concentration of 5 mM. The conditioned media is pumped onto a 6 ml Ni^{2+}-NTA column equilibrated in 20 mM Hepes, pH 7.4, buffer containing 0.3 M NaCl and 5 mM imidazole at a flow rate of 4-5 ml/min. at 4°C. After loading, the column is washed with additional equilibration buffer and the protein eluted with equilibration buffer containing 0.25 M imidazole. The highly purified protein is then subsequently desalted into a storage buffer containing 10 mM Hepes, 0.14 M NaCl and 4% mannitol, pH 6.8, with a 25 ml G25 Superfine (Pharmacia) column and stored at -80°C.

Immunoadhesin (Fc containing) constructs of proteins are purified from the conditioned media as follows. The conditioned media is pumped onto a 5 ml Protein A column (Pharmacia) which had been equilibrated in 20 mM Na phosphate buffer, pH 6.8. After loading, the column is washed extensively with equilibration buffer before elution with 100 mM citric acid, pH 3.5. The eluted protein is immediately neutralized by collecting 1 ml fractions into tubes containing 275 ml of 1 M Tris buffer, pH 9. The highly purified protein is subsequently desalted into storage buffer as described above for the poly-His tagged proteins. The homogeneity of the sequence is assessed by SDS polyacrylamide gels and by N-terminal amino acid sequencing by Edman degradation and other analytical procedures as desired or necessary.

Many of the PRO polypeptides disclosed herein were successfully expressed as described above.

6.11. EXAMPLE 11: Preparation of Antibodies that Bind PRO

This example illustrates preparation of monoclonal antibodies which can specifically bind the PRO polypeptide or an epitope on the PRO polypeptide without substantially binding to any other polypeptide or polypeptide epitope.

Techniques for producing the monoclonal antibodies are known in the art and are described, for instance, in Goding, *supra*. Immunogens that may be employed include purified PRO, fusion proteins containing PRO, and cells expressing recombinant PRO on the cell surface. Selection of the immunogen can be made by the skilled artisan without undue experimentation.

Mice, such as Balb/c, are immunized with the PRO immunogen emulsified in complete Freund's adjuvant and injected subcutaneously or intraperitoneally in an amount from 1-100 micrograms. Alternatively, the immunogen is emulsified in MPL-TDM adjuvant (Ribi Immunochemical Research, Hamilton, MT) and injected into the animal's hind foot pads. The immunized mice are then boosted 10 to 12 days later with additional immunogen emulsified in the selected adjuvant. Thereafter, for several weeks, the mice may also be boosted with additional immunization injections. Serum samples may be periodically obtained from the mice by retro-orbital bleeding for testing in ELISA assays to detect anti-PRO antibodies.

After a suitable antibody titer has been detected, the animals "positive" for antibodies can be injected with a final intravenous injection of PRO. Three to four days later, the mice are sacrificed and the spleen cells are harvested. The spleen cells are then fused (using 35% polyethylene glycol) to a selected murine myeloma cell line such as P3X63AgU.1, available from ATCC, No. CRL 1597. The fusions generate hybridoma cells which can then be plated in 96 well tissue culture plates containing HAT (hypoxanthine, aminopterin, and thymidine) medium to inhibit proliferation of non-fused cells, myeloma hybrids, and spleen cell hybrids.

The hybridoma cells will be screened in an ELISA for reactivity against PRO. Determination of "positive" hybridoma cells secreting the desired monoclonal antibodies against PRO is within the skill in the art.

The positive hybridoma cells can be injected intraperitoneally into syngeneic Balb/c mice to produce ascites containing the anti-PRO monoclonal antibodies. Alternatively, the hybridoma cells can be grown in tissue culture flasks or roller bottles. Purification of the monoclonal antibodies produced in the ascites can be accomplished using ammonium sulfate precipitation, followed by gel exclusion chromatography. Alternatively, affinity chromatography based upon binding of antibody to protein A or protein G can be employed.

6.12. EXAMPLE 12: Purification of PRO Polypeptides Using Specific Antibodies

Native or recombinant PRO polypeptides may be purified by a variety of standard techniques in the art of protein purification. For example, pro-PRO polypeptide, mature PRO polypeptide, or pre-PRO polypeptide is purified by immunoaffinity chromatography using antibodies specific for the PRO polypeptide of interest. In general, an immunoaffinity column is constructed by covalently coupling the anti-PRO polypeptide antibody to an activated chromatographic resin.

Polyclonal immunoglobulins are prepared from immune sera either by precipitation with ammonium sulfate or by purification on immobilized Protein A (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, N.J.). Likewise,

monoclonal antibodies are prepared from mouse ascites fluid by ammonium sulfate precipitation or chromatography on immobilized Protein A. Partially purified immunoglobulin is covalently attached to a chromatographic resin such as CnBr-activated SEPHAROSE™ (Pharmacia LKB Biotechnology). The antibody is coupled to the resin, the resin is blocked, and the derivative resin is washed according to the manufacturer's instructions.

Such an immunoaffinity column is utilized in the purification of PRO polypeptide by preparing a fraction from cells containing PRO polypeptide in a soluble form. This preparation is derived by solubilization of the whole cell or of a subcellular fraction obtained via differential centrifugation by the addition of detergent or by other methods well known in the art. Alternatively, soluble PRO polypeptide containing a signal sequence may be secreted in useful quantity into the medium in which the cells are grown.

A soluble PRO polypeptide-containing preparation is passed over the immunoaffinity column, and the column is washed under conditions that allow the preferential absorbance of PRO polypeptide (*e.g.*, high ionic strength buffers in the presence of detergent). Then, the column is eluted under conditions that disrupt antibody/PRO polypeptide binding (*e.g.*, a low pH buffer such as approximately pH 2-3, or a high concentration of a chaotrope such as urea or thiocyanate ion), and PRO polypeptide is collected.

6.13. EXAMPLE 13: Drug Screening

This invention is particularly useful for screening compounds by using PRO polypeptides or binding fragment thereof in any of a variety of drug screening techniques. The PRO polypeptide or fragment employed in such a test may either be free in solution, affixed to a solid support, borne on a cell surface, or located intracellularly. One method of drug screening utilizes eukaryotic or prokaryotic host cells which are stably transformed with recombinant nucleic acids expressing the PRO polypeptide or fragment. Drugs are screened against such transformed cells in competitive binding assays. Such cells, either in viable or fixed form, can be used for standard binding assays. One may measure, for example, the formation of complexes between PRO polypeptide or a fragment and the agent being tested. Alternatively, one can examine the diminution in complex formation between the PRO polypeptide and its target cell or target receptors caused by the agent being tested.

Thus, the present invention provides methods of screening for drugs or any other agents which can affect a PRO polypeptide-associated disease or disorder. These methods comprise contacting such an agent with an PRO polypeptide or fragment thereof and assaying (I) for the presence of a complex between the agent and the PRO polypeptide or fragment, or (ii) for the presence of a complex between the PRO polypeptide or fragment and the cell, by methods well known in the art. In such competitive binding assays, the PRO polypeptide or fragment is typically labeled. After suitable incubation, free PRO polypeptide or fragment is separated from that present in bound form, and the amount of free or uncomplexed label is a measure of the ability of the particular agent to bind to PRO polypeptide or to interfere with the PRO polypeptide/cell complex.

Another technique for drug screening provides high throughput screening for compounds having suitable binding affinity to a polypeptide and is described in detail in WO 84/03564, published on September 13, 1984. Briefly stated, large numbers of different small peptide test compounds are synthesized on a solid substrate, such

as plastic pins or some other surface. As applied to a PRO polypeptide, the peptide test compounds are reacted with PRO polypeptide and washed. Bound PRO polypeptide is detected by methods well known in the art. Purified PRO polypeptide can also be coated directly onto plates for use in the aforementioned drug screening techniques. In addition, non-neutralizing antibodies can be used to capture the peptide and immobilize it on the solid support.

This invention also contemplates the use of competitive drug screening assays in which neutralizing antibodies capable of binding PRO polypeptide specifically compete with a test compound for binding to PRO polypeptide or fragments thereof. In this manner, the antibodies can be used to detect the presence of any peptide which shares one or more antigenic determinants with PRO polypeptide.

6.14. EXAMPLE 14: Rational Drug Design

The goal of rational drug design is to produce structural analogs of biologically active polypeptide of interest (*i.e.*, a PRO polypeptide) or of small molecules with which they interact, *e.g.*, agonists, antagonists, or inhibitors. Any of these examples can be used to fashion drugs which are more active or stable forms of the PRO polypeptide or which enhance or interfere with the function of the PRO polypeptide *in vivo* (*c.f.*, Hodgson, Bio/Technology, 9: 19-21 (1991)).

In one approach, the three-dimensional structure of the PRO polypeptide, or of an PRO polypeptide-inhibitor complex, is determined by x-ray crystallography, by computer modeling or, most typically, by a combination of the two approaches. Both the shape and charges of the PRO polypeptide must be ascertained to elucidate the structure and to determine active site(s) of the molecule. Less often, useful information regarding the structure of the PRO polypeptide may be gained by modeling based on the structure of homologous proteins. In both cases, relevant structural information is used to design analogous PRO polypeptide-like molecules or to identify efficient inhibitors. Useful examples of rational drug design may include molecules which have improved activity or stability as shown by Braxton and Wells, Biochemistry, 31:7796-7801 (1992) or which act as inhibitors, agonists, or antagonists of native peptides as shown by Athauda *et al.*, J. Biochem., 113:742-746 (1993).

It is also possible to isolate a target-specific antibody, selected by functional assay, as described above, and then to solve its crystal structure. This approach, in principle, yields a pharmacore upon which subsequent drug design can be based. It is possible to bypass protein crystallography altogether by generating anti-idiotypic antibodies (anti-ids) to a functional, pharmacologically active antibody. As a mirror image of a mirror image, the binding site of the anti-ids would be expected to be an analog of the original receptor. The anti-id could then be used to identify and isolate peptides from banks of chemically or biologically produced peptides. The isolated peptides would then act as the pharmacore.

By virtue of the present invention, sufficient amounts of the PRO polypeptide may be made available to perform such analytical studies as X-ray crystallography. In addition, knowledge of the PRO polypeptide amino acid sequence provided herein will provide guidance to those employing computer modeling techniques in place of or in addition to x-ray crystallography.

6.15. EXAMPLE 15: Stimulation of Endothelial Cell Proliferation (Assay 8)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to stimulate adrenal cortical capillary endothelial cell (ACE) growth. PRO polypeptides testing positive in this assay would be expected to be useful for the therapeutic treatment of conditions or disorders where angiogenesis would be beneficial including, for example, wound healing, and the like (as would agonists of these PRO polypeptides). Antagonists of the PRO polypeptides testing positive in this assay would be expected to be useful for the therapeutic treatment of cancerous tumors.

Bovine adrenal cortical capillary endothelial (ACE) cells (from primary culture, maximum of 12-14 passages) were plated in 96-well plates at 500 cells/well per 100 microliter. Assay media included low glucose DMEM, 10% calf serum, 2 mM glutamine, and 1X penicillin/streptomycin/fungizone. Control wells included the following: (1) no ACE cells added; (2) ACE cells alone; (3) ACE cells plus VEGF (5 ng/ml); and (4) ACE cells plus FGF (5ng/ml). The control or test sample, (in 100 microliter volumes), was then added to the wells (at dilutions of 1%, 0.1% and 0.01%, respectively). The cell cultures were incubated for 6-7 days at 37°C/5% CO_2. After the incubation, the media in the wells was aspirated, and the cells were washed 1X with PBS. An acid phosphatase reaction mixture (100 microliter; 0.1M sodium acetate, pH 5.5, 0.1% Triton X-100, 10 mM p-nitrophenyl phosphate) was then added to each well. After a 2 hour incubation at 37°C, the reaction was stopped by addition of 10 microliters 1N NaOH. Optical density (OD) was measured on a microplate reader at 405 nm.

The activity of a PRO polypeptide was calculated as the fold increase in proliferation (as determined by the acid phosphatase activity, OD 405 nm) relative to (1) cell only background, and (2) relative to maximum stimulation by VEGF. VEGF (at 3-10 ng/ml) and FGF (at 1-5 ng/ml) were employed as an activity reference for maximum stimulation. Results of the assay were considered "positive" if the observed stimulation was ≥ 50% increase over background. VEGF (5 ng/ml) control at 1% dilution gave 1.24 fold stimulation; FGF (5 ng/ml) control at 1% dilution gave 1.46 fold stimulation.

PRO21 tested positive in this assay.

6.16. EXAMPLE 16: Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Stimulated Proliferation of Endothelial Cell Growth (Assay 9)

The ability of various PRO polypeptides to inhibit VEGF stimulated proliferation of endothelial cells was tested. Polypeptides testing positive in this assay are useful for inhibiting endothelial cell growth in mammals where such an effect would be beneficial, e.g., for inhibiting tumor growth.

Specifically, bovine adrenal cortical capillary endothelial cells (ACE) (from primary culture, maximum of 12-14 passages) were plated in 96-well plates at 500 cells/well per 100 microliter. Assay media included low glucose DMEM, 10% calf serum, 2 mM glutamine, and 1X penicillin/streptomycin/fungizone. Control wells included the following: (1) no ACE cells added; (2) ACE cells alone; (3) ACE cells plus 5 ng/ml FGF; (4) ACE cells plus 3 ng/ml VEGF; (5) ACE cells plus 3 ng/ml VEGF plus 1 ng/ml TGF-beta; and (6) ACE cells plus 3 ng/ml VEGF plus 5 ng/ml LIF. The test samples, poly-his tagged PRO polypeptides (in 100 microliter volumes), were then added to the wells (at dilutions of 1%, 0.1% and 0.01%, respectively). The cell cultures were

incubated for 6-7 days at 37°C/5% CO_2. After the incubation, the media in the wells was aspirated, and the cells were washed 1X with PBS. An acid phosphatase reaction mixture (100 microliter; 0.1M sodium acetate, pH 5.5, 0.1% Triton X-100, 10 mM p-nitrophenyl phosphate) was then added to each well. After a 2 hour incubation at 37°C, the reaction was stopped by addition of 10 microliters 1N NaOH. Optical density (OD) was measured on a microplate reader at 405 nm.

The activity of PRO polypeptides was calculated as the percent inhibition of VEGF (3 ng/ml) stimulated proliferation (as determined by measuring acid phosphatase activity at OD 405 nm) relative to the cells without stimulation. TGF-beta was employed as an activity reference at 1 ng/ml, since TGF-beta blocks 70-90% of VEGF-stimulated ACE cell proliferation. The results are indicative of the utility of the PRO polypeptides in cancer therapy and specifically in inhibiting tumor angiogenesis. Numerical values (relative inhibition) are determined by calculating the percent inhibition of VEGF stimulated proliferation by the PRO polypeptides relative to cells without stimulation and then dividing that percentage into the percent inhibition obtained by TGF-β at 1 ng/ml which is known to block 70-90% of VEGF stimulated cell proliferation. The results are considered positive if the PRO polypeptide exhibits 30% or greater inhibition of VEGF stimulation of endothelial cell growth (relative inhibition 30% or greater).

PRO247, PRO720 and PRO4302 tested positive in this assay.

6.17. EXAMPLE 17: Enhancement of Heart Neonatal Hypertrophy Induced by LIF+ET-1 (Assay 75)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to enhance neonatal heart hypertrophy induced by LIF and endothelin-1 (ET-1). A test compound that provides a positive response in the present assay would be useful for the therapeutic treatment of cardiac insufficiency diseases or disorders characterized or associated with an undesired level of hypertrophy of the cardiac muscle.

Cardiac myocytes from 1-day old Harlan Sprague Dawley rats (180 µl at 7.5 x 10^4/ml, serum <0.1, freshly isolated) are introduced on day 1 to 96-well plates previously coated with DMEM/F12 + 4%FCS. Test PRO polypeptide samples or growth medium alone (negative control) are then added directly to the wells on day 2 in 20 µl volume. LIF + ET-1 are then added to the wells on day 3. The cells are stained after an additional 2 days in culture and are then scored visually the next day. A positive in the assay occurs when the PRO polypeptide treated myocytes obtain a score greater than zero. A score of zero represents non-responsive cells whereas scores of 1 or 2 represent enhancement (*i.e.* they are visually larger on the average or more numerous than the untreated myocytes).

PRO21 polypeptides tested positive in this assay.

6.18. EXAMPLE 18: Detection of Endothelial Cell Apoptosis (FACS) (Assay 96)

The ability of PRO polypeptides of the present invention to induce apoptosis in endothelial cells was tested in human venous umbilical vein endothelial cells (HUVEC, Cell Systems) in gelatinized T175 flasks using HUVEC cells below passage 10. PRO polypeptides testing positive in this assay are expected to be useful for

therapeutically treating conditions where apoptosis of endothelial cells would be beneficial including, for example, the therapeutic treatment of tumors.

On day one, the cells were split [420,000 cells per gelatinized 6 cm dishes - (11 x 10^3cells/cm^2 Falcon, Primaria)] and grown in media containing serum (CS-C, Cell System) overnight or for 16 hours to 24 hours.

On day 2, the cells were washed 1x with 5 ml PBS ; 3 ml of 0% serum medium was added with VEGF (100 ng/ml); and 30 µl of the PRO test compound (final dilution 1%) or 0% serum medium (negative control) was added. The mixtures were incubated for 48 hours before harvesting.

The cells were then harvested for FACS analysis. The medium was aspirated and the cells washed once with PBS. 5 ml of 1 x trypsin was added to the cells in a T-175 flask, and the cells were allowed to stand until they were released from the plate (about 5-10 minutes). Trypsinization was stopped by adding 5 ml of growth media. The cells were spun at 1000 rpm for 5 minutes at 4°C. The media was aspirated and the cells were resuspended in 10 ml of 10% serum complemented medium (Cell Systems), 5 µl of Annexin-FITC (BioVison) added and chilled tubes were submitted for FACS. A positive result was determined to be enhanced apoptosis in the PRO polypeptide treated samples as compared to the negative control.

PRO4302 polypeptide tested positive in this assay.

6.19. EXAMPLE 19: Induction of c-fos in HUVEC Cells (Assay 123)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides show the ability to induce c-fos in HUVEC cells. PRO polypeptides testing positive in this assay would be expected to be useful for the therapeutic treatment of conditions or disorders where angiogenesis would be beneficial including, for example, wound healing, and the like (as would agonists of these PRO polypeptides). Antagonists of the PRO polypeptides testing positive in this assay would be expected to be useful for the therapeutic treatment of cancerous tumors.

Human venous umbilical vein endothelial cells (HUVEC, Cell Systems) in growth media (50% Ham's F12 w/o GHT: low glucose, and 50% DMEM without glycine: with NaHCO3, 1% glutamine, 10 mM HEPES, 10% FBS, 10 ng/ml bFGF) were plated on 96-well microtiter plates at a cell density of $5x10^3$cells/well. The day after plating (day 2), the cells were starved for 24 hours by removing the growth media and replacing with serum free media. On day 3, the cells are treated with 100 µl/well test samples and controls (positive control = growth media; negative control = Protein 32 buffer = 10 mM HEPES, 140 mM NaCl, 4% (w/v) mannitol, pH 6.8). One plate of cells was incubated for 30 minutes at 37°C, in 5% CO_2. Another plate of cells was incubated for 60 minutes at 37°C, in 5% CO_2. The samples were removed, and RNA was harvested using the RNeasy 96 kit (Qiagen). Next, the RNA was assayed for c-fos, egr-1 and GAPDH induction using Taqman.

The measure of activity of the fold increase over the negative control (Protein 32/HEPES buffer described above) value was by obtained by calculating the fold increase of the ratio of c-fos to GAPDH in test samples as compared to the negative control. The results are considered positive if the PRO polypeptide exhibits at least a two-fold value over the negative buffer control.

PRO1376 polypeptide tested positive in this assay.

6.20. EXAMPLE 20: Normal Human Iliac Artery Endothelial Cell Proliferation (Assay 138)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to induce proliferation of human iliac artery endothelial cells in culture and, therefore, function as useful growth factors.

On day 0, human iliac artery endothelial cells (from cell lines, maximum of 12-14 passages) were plated in 96-well plates at 1000 cells/well per 100 microliter and incubated overnight in complete media [epithelial cell growth media (EGM, Clonetics), plus supplements: human epithelial growth factor (hEGF), bovine brain extract (BBE), hydrocortisone, GA-1000, and fetal bovine serum (FBS, Clonetics)]. On day 1, complete media was replaced by basal media [EGM plus 1% FBS] and addition of PRO polypeptides at 1%, 0.1% and 0.01%. On day 7, an assessment of cell proliferation was performed by Alamar Blue assay followed by Crystal Violet. Results are expresses as % of the cell growth observed with control buffer.

The following PRO polypeptides tested positive in this assay: PRO214, PRO238, PRO256, PRO363, PRO365, PRO791, PRO836, PRO1025, PRO1029, PRO1186, PRO1192, PRO1272, PRO1274, PRO1279, PRO1306, PRO1325, PRO1329, PRO1376, PRO1411, PRO1419, PRO1508, PRO1787, PRO1868, PRO1890, PRO4324, PRO4333, PRO4408, PRO4499, PRO5725, PRO6006, PRO9821, PRO9873, PRO10008, PRO10096, PRO19670, PRO20040, PRO20044, PRO21384 and PRO28631.

6.21. EXAMPLE 21: Pooled Human Umbilical Vein Endothelial Cell Proliferation (Assay 139)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to induce proliferation of pooled human umbilical vein endothelial cells in culture and, therefore, function as useful growth factors.

On day 0, pooled human umbilical vein endothelial cells (from cell lines, maximum of 12-14 passages) were plated in 96-well plates at 1000 cells/well per 100 microliter and incubated overnight in complete media [epithelial cell growth media (EGM, Clonetics), plus supplements: human epithelial growth factor (hEGF), bovine brain extract (BBE), hydrocortisone, GA-1000, and fetal bovine serum (FBS, Clonetics)]. On day 1, complete media was replaced by basal media [EGM plus 1% FBS] and addition of PRO polypeptides at 1%, 0.1% and 0.01%. On day 7, an assessment of cell proliferation was performed by Alamar Blue assay followed by Crystal Violet. Results are expresses as % of the cell growth observed with control buffer.

The following PRO polypeptides tested positive in this assay: PRO181, PRO205, PRO221, PRO229, PRO231, PRO238, PRO241, PRO247, PRO256, PRO258, PRO263, PRO265, PRO295, PRO321, PRO322, PRO337, PRO363, PRO444, PRO533, PRO697, PRO725, PRO771, PRO788, PRO819, PRO827, PRO828, PRO846, PRO865, PRO1005, PRO1006, PRO1007, PRO1025, PRO1054, PRO1071, PRO1075, PRO1079, PRO1080, PRO1114, PRO1131, PRO1155, PRO1160, PRO1184, PRO1190, PRO1192, PRO1195, PRO1244, PRO1272, PRO1273, PRO1279, PRO1283, PRO1286, PRO1306, PRO1309, PRO1325, PRO1329, PRO1347, PRO1356, PRO1376, PRO1382, PRO1412, PRO1419, PRO1474, PRO1477, PRO1488, PRO1550, PRO1556, PRO1760, PRO1782, PRO1787, PRO1801, PRO1868, PRO1887, PRO3438, PRO3444, PRO4302, PRO4324, PRO4341, PRO4342, PRO4353, PRO4354, PRO4356, PRO4371, PRO4405, PRO4422, PRO4425, PRO5723,

PRO5725, PRO5737, PRO5776, PRO6029, PRO6071, PRO7436, PRO9771, PRO10008, PRO10096, PRO21055 and PRO21384.

6.22. EXAMPLE 22: Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation (Assay 140)

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to induce proliferation of human coronary artery smooth muscle cells in culture and, therefore, function as useful growth factors.

On day 0, human coronary artery smooth muscle cells (from cell lines, maximum of 12-14 passages) were plated in 96-well plates at 1000 cells/well per 100 microliter and incubated overnight in complete media [smooth muscle growth media (SmGM, Clonetics), plus supplements: insulin, human epithelial growth factor (hEGF), human fibroblast growth factor (hFGF), GA-1000, and fetal bovine serum (FBS, Clonetics)]. On day 1, complete media was replaced by basal media [SmGM plus 1% FBS] and addition of PRO polypeptides at 1%, 0.1% and 0.01%. On day 7, an assessment of cell proliferation was performed by Alamar Blue assay followed by Crystal Violet. Results are expresses as % of the cell growth observed with control buffer.

The following PRO polypeptides tested positive in this assay: PRO162, PRO181, PRO182, PRO195, PRO204, PRO221, PRO230, PRO256, PRO258, PRO533, PRO697, PRO725, PRO758, PRO826, PRO836, PRO840, PRO846, PRO865, PRO982, PRO1025, PRO1029, PRO1071, PRO1080, PRO1083, PRO1134, PRO1160, PRO1182, PRO1184, PRO1186, PRO1192, PRO1265, PRO1274, PRO1279, PRO1283, PRO1306, PRO1308, PRO1309, PRO1325, PRO1337, PRO1338, PRO1343, PRO1376, PRO1387, PRO1411, PRO1412, PRO1415, PRO1434, PRO1474, PRO1488, PRO1550, PRO1556, PRO1567, PRO1600, PRO1754, PRO1758, PRO1760, PRO1787, PRO1865, PRO1868, PRO1917, PRO1928, PRO3438, PRO3562, PRO4302, PRO4333, PRO4345, PRO4353, PRO4354, PRO4405, PRO4408, PRO4430, PRO4503, PRO5725, PRO6714, PRO9771, PRO9820, PRO9940, PRO10096, PRO21055, PRO21184 and PRO21366.

6.23. EXAMPLE 23: Microarray Analysis to Detect Overexpression of PRO Polypeptides in HUVEC Cells Treated with Growth Factors

This assay is designed to determine whether PRO polypeptides of the present invention show the ability to induce angiogenesis by stimulating endothelial cell tube formation in HUVEC cells.

Nucleic acid microarrays, often containing thousands of gene sequences, are useful for identifying differentially expressed genes in tissues exposed to various stimuli (*e.g.*, growth factors) as compared to their normal, unexposed counterparts. Using nucleic acid microarrays, test and control mRNA samples from test and control tissue samples are reverse transcribed and labeled to generate cDNA probes. The cDNA probes are then hybridized to an array of nucleic acids immobilized on a solid support. The array is configured such that the sequence and position of each member of the array is known. Hybridization of a labeled probe with a particular array member indicates that the sample from which the probe was derived expresses that gene. If the hybridization signal of a probe from a test (exposed tissue) sample is greater than hybridization signal of a probe from a control (normal, unexposed tissue) sample, the gene or genes overexpressed in the exposed tissue are identified. The

implication of this result is that an overexpressed protein in an exposed tissue may be involved in the functional changes within the tissue following exposure to the stimuli (*e.g.*, tube formation).

The methodology of hybridization of nucleic acids and microarray technology is well known in the art. In the present example, the specific preparation of nucleic acids for hybridization and probes, slides, and hybridization conditions are all detailed in U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/193,767, filed on March 31, 2000 and which is herein incorporated by reference.

In the present example, HUVEC cells grown in either collagen gels or fibrin gels were induced to form tubes by the addition of various growth factors. Specifically, collagen gels were prepared as described previously in Yang *et al.*, *American J. Pathology*, 1999, 155(3):887-895 and Xin *et al.*,*American J. Pathology*, 2001, 158(3):1111-1120. Following gelation of the HUVEC cells, 1X basal medium containing M199 supplemented with 1%FBS, 1X ITS, 2 mM L-glutamine, 50 μg/ml ascorbic acid, 26.5 mM $NaHCO_3$, 100U/ml penicillin and 100 U/ml streptomycin was added. Tube formation was elicited by the inclusion in the culture media of either a mixture of phorbol myristate acetate (50 nM), vascular endothelial cell growth factor (40 ng/ml) and basic fibroblast growth factor (40 ng/ml) ("PMA growth factor mix") or hepatocyte growth factor (40 ng/ml) and vascular endothelial cell growth factor (40 ng/ml) (HGF/VEGF mix) for the indicated period of time. Fibrin Gels were prepared by suspending Huvec (4×10^5 cells/ml) in M199 containing 1% fetal bovine serum (Hyclone) and human fibrinogen (2.5mg/ml). Thrombin (50U/ml) was then added to the fibrinogen suspension at a ratio of 1 part thrombin solution:30 parts fibrinogen suspension. The solution was then layered onto 10 cm tissue culture plates (total volume: 15 ml/plate) and allowed to solidify at 37°C for 20 min. Tissue culture media (10 ml of BM containing PMA (50 nM), bFGF (40ng/ml) and VEGF (40 ng/ml)) was then added and the cells incubated at 37°C in 5%CO_2 in air for the indicated period of time.

Total RNA was extracted from the HUVEC cells incubated for 0, 4, 8, 24, 40 and 50 hours in the different matrix and media combinations using a TRIzol extraction followed by a second purification using RNAeasy Mini Kit (Qiagen). The total RNA was used to prepare cRNA which was then hybridized to the microarrays.

In the present experiments, nucleic acid probes derived from the herein described PRO polypeptide-encoding nucleic acid sequences were used in the creation of the microarray and RNA from the HUVEC cells described above were used for the hybridization thereto. Pairwise comparisons were made using time 0 chips as a baseline. Three replicate samples were analyzed for each experimental condition and time. Hence there were 3 time 0 samples for each treatment and 3 replicates of each successive time point. Therefore, a 3 by 3 comparison was performed for each time point compared against each time 0 point. This resulted in 9 comparisons per time point. Only those genes that had increased expression in all three non-time-0 replicates in each of the different matrix and media combinations as compared to any of the three time zero replicates were considered positive. Although this stringent method of data analysis does allow for false negatives, it minimizes false positives.

PRO178, PRO195, PRO228, PRO301, PRO302, PRO532, PRO724, PRO730, PRO734, PRO793, PRO871, PRO938, PRO1012, PRO1120, PRO1139, PRO1198, PRO1287, PRO1361, PRO1864, PRO1873,

PRO2010, PRO3579, PRO4313, PRO4527, PRO4538, PRO4553, PRO4995, PRO5730, PRO6008, PRO7223, PRO7248 and PRO7261 tested positive in this assay.

6.24. EXAMPLE 24: *In situ* Hybridization

In situ hybridization is a powerful and versatile technique for the detection and localization of nucleic acid sequences within cell or tissue preparations. It may be useful, for example, to identify sites of gene expression, analyze the tissue distribution of transcription, identify and localize viral infection, follow changes in specific mRNA synthesis, and aid in chromosome mapping.

In situ hybridization was performed following an optimized version of the protocol by Lu and Gillett, Cell Vision, 1: 169-176 (1994), using PCR-generated ^{33}P-labeled riboprobes. Briefly, formalin-fixed, paraffin-embedded human tissues were sectioned, deparaffinized, deproteinated in proteinase K (20 g/ml) for 15 minutes at 37°C, and further processed for *in situ* hybridization as described by Lu and Gillett, *supra*. A (^{33}-P)UTP-labeled antisense riboprobe was generated from a PCR product and hybridized at 55°C overnight. The slides were dipped in Kodak NTB2™ nuclear track emulsion and exposed for 4 weeks.

6.24.1. ^{33}P-Riboprobe synthesis

6.0 μl (125 mCi) of ^{33}P-UTP (Amersham BF 1002, SA < 2000 Ci/mmol) were speed-vacuum dried. To each tube containing dried ^{33}P-UTP, the following ingredients were added:

2.0 μl 5x transcription buffer

1.0 μl DTT (100 mM)

2.0 μl NTP mix (2.5 mM: 10 μl each of 10 mM GTP, CTP & ATP + 10 μl H_2O)

1.0 μl UTP (50 μM)

1.0 μl RNAsin

1.0 μl DNA template (1 μg)

1.0 μl H_2O

1.0 μl RNA polymerase (for PCR products T3 = AS, T7 = S, usually)

The tubes were incubated at 37°C for one hour. A total of 1.0 μl RQ1 DNase was added, followed by incubation at 37°C for 15 minutes. A total of 90 μl TE (10 mM Tris pH 7.6/1 mM EDTA pH 8.0) was added, and the mixture was pipetted onto DE81 paper. The remaining solution was loaded in a MICROCON-50™ ultrafiltration unit, and spun using program 10 (6 minutes). The filtration unit was inverted over a second tube and spun using program 2 (3 minutes). After the final recovery spin, a total of 100 μl TE was added, then 1 μl of the final product was pipetted on DE81 paper and counted in 6 ml of BIOFLUOR II™.

The probe was run on a TBE/urea gel. A total of 1-3 μl of the probe or 5 μl of RNA Mrk III was added to 3 μl of loading buffer. After heating on a 95°C heat block for three minutes, the gel was immediately placed on ice. The wells of gel were flushed, and the sample was loaded and run at 180-250 volts for 45 minutes. The gel was wrapped in plastic wrap (SARAN™ brand) and exposed to XAR film with an intensifying screen in a -70°C freezer one hour to overnight.

6.24.2. ^{33}P-Hybridization

6.24.2.1. *Pretreatment of frozen sections*

The slides were removed from the freezer, placed on aluminum trays, and thawed at room temperature for 5 minutes. The trays were placed in a 55°C incubator for five minutes to reduce condensation. The slides were fixed for 10 minutes in 4% paraformaldehyde on ice in the fume hood, and washed in 0.5 x SSC for 5 minutes, at room temperature (25 ml 20 x SSC + 975 ml SQ H_2O). After deproteination in 0.5 μg/ml proteinase K for 10 minutes at 37°C (12.5 μl of 10 mg/ml stock in 250 ml prewarmed RNAse-free RNAse buffer), the sections were washed in 0.5 x SSC for 10 minutes at room temperature. The sections were dehydrated in 70%, 95%, and 100% ethanol, 2 minutes each.

6.24.2.2. *Pretreatment of paraffin-embedded sections*

The slides were deparaffinized, placed in SQ H_2O, and rinsed twice in 2 x SSC at room temperature, for 5 minutes each time. The sections were deproteinated in 20 μg/ml proteinase K (500 μl of 10 mg/ml in 250 ml RNase-free RNase buffer; 37°C, 15 minutes) for human embryo tissue, or 8 x proteinase K (100 μl in 250 ml Rnase buffer, 37°C, 30 minutes) for formalin tissues. Subsequent rinsing in 0.5 x SSC and dehydration were performed as described above.

6.24.2.3. *Prehybridization*

The slides were laid out in a plastic box lined with Box buffer (4 x SSC, 50% formamide) - saturated filter paper. The tissue was covered with 50 μl of hybridization buffer (3.75 g dextran sulfate + 6 ml SQ H_2O), vortexed, and heated in the microwave for 2 minutes with the cap loosened. After cooling on ice, 18.75 ml formamide, 3.75 ml 20 x SSC, and 9 ml SQ H_2O were added, and the tissue was vortexed well and incubated at 42°C for 1-4 hours.

6.24.2.4. *Hybridization*

1.0 x 10^6 cpm probe and 1.0 μl tRNA (50 mg/ml stock) per slide were heated at 95°C for 3 minutes. The slides were cooled on ice, and 48 μl hybridization buffer was added per slide. After vortexing, 50 μl ^{33}P mix was added to 50 μl prehybridization on the slide. The slides were incubated overnight at 55°C.

6.24.2.5. *Washes*

Washing was done for 2x10 minutes with 2xSSC, EDTA at room temperature (400 ml 20 x SSC + 16 ml 0.25 M EDTA, V_f=4L), followed by RNAseA treatment at 37°C for 30 minutes (500 μl of 10 mg/ml in 250 ml Rnase buffer = 20 μg/ml). The slides were washed 2 x10 minutes with 2 x SSC, EDTA at room temperature. The stringency wash conditions were as follows: 2 hours at 55°C, 0.1 x SSC, EDTA (20 ml 20 x SSC + 16 ml EDTA, V_f=4L).

6.24.2.6. *Oligonucleotides*

In situ analysis was performed on three of the DNA sequences disclosed herein. The primers used to generate the probes and/or the probes employed for these analyses are as follows:

DNA33100-p1: 5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GGC CGG GTG GAG GTG GAA CAG AAA 3' (SEQ ID NO:375)

DNA33100-p2: 5' CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA CAC AGA CAG AGC CCC ATA CGC 3' (SEQ ID NO:376)

DNA34431-p1: 5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GGC CAG GGA AAT CCG GAT GTC TC 3' (SEQ ID NO:377)

DNA34431-p2: 5' CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA GTA AGG GGA TGC CAC CGA GTA 3' (SEQ ID NO:378)

DNA38268-p1: 5'GGA TTC TAA TAC GAC TCA CTA TAG GGC CAG CTA CCC GCA GGA GGA GG 3' (SEQ ID NO:379)

DNA38268-p2: 5'CTA TGA AAT TAA CCC TCA CTA AAG GGA TCC CAG GTG ATG AGG TCC AGA 3' (SEQ ID NO:380)

DNA64908 probe: 5'CCATCTCGGAGACCTTTGTGCAGCGTGTATACCAGCCTTACCTCACCA CTTGCGACGGACACAGAGCCTGCAGCACCTACCGAACCATCTACCGGAC TGCCTATCGCCGTAGCCCTGGGGTGACTCCCGCAAGCCTCGCTATGCTTG CTGCCCTGGTTGGAAGAGGACCAGTGGGCTCCCTGGGGCTTGTGGAGCA GCAATATGCCAGCCTCCATGTGGGAATGGAGGGAGTTGCATCCGCCCAG GACACTGCCGCTGCCCTGTGGGATGGCAGGGAGATACTTGCCAGACAGA TGTTGATGAATGCAGTACAGGAGAGGCCAGTTGTCCCCAGCGCTGTGTC AATACTGTGGGAAGTTACTGGTGCCAGGGATGGGAGGGACAAAGCCCAT CTGCAGATGGGACGCGCTGCCTGTCTAAGGAGGGGCCCTCCCGGTGGCC CCAACCCCACAGCAGGAGTGGACAGCA3' (SEQ ID NO:381)

6.24.2.7. *Results*

In situ analysis was performed and the results from these analyses are as follows:

6.24.2.7.1. DNA33100-1159 (PRO229) (Scavenger-R/CD6 homologTNF motif)

A specific positive signal was observed in mononuclear phagocytes (macrophages) of fetal and adult spleen, liver, lymph node and thymus. All other tissues were negative.

6.24.2.7.2. DNA34431-1177 (PRO263) (CD44)

A specific positive signal was observed in human fetal tissues and placenta over mononuclear cells, with strong expression in epithelial cells of the adrenal cortex. All adult tissues were negative.

6.24.2.7.3. DNA38268-1188 (PRO295) (Integrin)

A specific positive signal was observed in human fetal ganglion cells, fetal neurons, adult adrenal medulla and adult neurons. All other tissues were negative.

6.24.2.7.4. DNA64908-1163-1 (PRO1449)

A specific positive signal was observed in the developing vasculature (from E7-E11), in endothelial cells and in progenitors of endothelial cells in wholemount in situ hybridizations of mouse embryos (Figure 375). Specific expression was also observed in a subset of blood vessels and epidermis from E12 onward. A mouse orthologue of PRO1449 which has about 78% amino acid identity with PRO1449 was used as the probe.

In normal adult tissues, expression was low to absent. When present, expression was confined to the vasculature (Figure 376). Figure 376 further shows that highest expression in adult tissues was observed regionally in vessels running within the white matter of the brain. Elevated expression was also observed in vasculature of many inflamed and diseased tissues, including, but not limited to, tumor vasculature.

Following electroporation of the mouse orthologue of PRO1449 into the choroid layer in the eyes of chicken embryos, new vessel formation was observed in the electroporated eye (top right), but not in the control side from the same embryo (top left), or an embryo that was electroporated with a control cDNA (bottom right) (Figure 377).

The foregoing written specification is considered to be sufficient to enable one skilled in the art to practice the invention. The present invention is not to be limited in scope by the construct(s) deposited, since the deposited embodiment(s) is/are intended as single illustration(s) of certain aspects of the invention and any constructs that are functionally equivalent are within the scope of this invention. The deposit of material(s) herein does not constitute an admission that the written description herein contained is inadequate to enable the practice of any aspect of the invention, including the best mode thereof, nor is it to be construed as limiting the scope of the claims to the specific illustrations that it represents. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and fall within the scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An isolated nucleic acid molecule having at least 80% nucleic acid sequence identity to a nucleotide sequence that encodes an amino acid sequence selected from the group consisting of the amino acid sequence shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure

248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) and Figure 374 (SEQ ID NO:374).

2. An isolated nucleic acid molecule having at least 80% nucleic acid sequence identity to a nucleoride sequence selected from the group consisting of the nucleotide sequence shown in Figure 1 (SEQ ID NO:1), Figure 3 (SEQ ID NO:3), Figure 5 (SEQ ID NO:5), Figure 7 (SEQ ID NO:7), Figure 9 (SEQ ID NO:9), Figure 11 (SEQ ID NO:11), Figure 13 (SEQ ID NO:13), Figure 15 (SEQ ID NO:15), Figure 17 (SEQ ID NO:17), Figure 19 (SEQ ID NO:19), Figure 21 (SEQ ID NO:21), Figure 23 (SEQ ID NO:23), Figure 25 (SEQ ID NO:25), Figure 27 (SEQ ID NO:27), Figure 29 (SEQ ID NO:29), Figure 31 (SEQ ID NO:31), Figure 33 (SEQ ID NO:33), Figure 35 (SEQ ID NO:35), Figure 37 (SEQ ID NO:37), Figure 39 (SEQ ID NO:39), Figure 41 (SEQ ID NO:41), Figure 43 (SEQ ID NO:43), Figure 45 (SEQ ID NO:45), Figure 47 (SEQ ID NO:47), Figure 49 (SEQ ID NO:49), Figure 51 (SEQ ID NO:51), Figure 53 (SEQ ID NO:53), Figure 55 (SEQ ID NO:55), Figure 57 (SEQ ID NO:57), Figure 59 (SEQ ID NO:59), Figure 61 (SEQ ID NO:61), Figure 63 (SEQ ID NO:63), Figure 65 (SEQ ID NO:65), Figure 67 (SEQ ID NO:67), Figure 69 (SEQ ID NO:69), Figure 71 (SEQ ID NO:71), Figure 73 (SEQ ID NO:73), Figures 75A-75B (SEQ ID NO:75), Figure 77 (SEQ ID NO:77), Figure 79 (SEQ ID NO:79), Figure 81 (SEQ ID NO:81), Figure 83 (SEQ ID NO:83), Figure 85 (SEQ ID NO:85), Figure 87 (SEQ ID NO:87), Figure 89 (SEQ ID NO:89), Figure 91 (SEQ ID NO:91), Figure 93 (SEQ ID NO:93), Figure 95 (SEQ ID NO:95), Figure 97 (SEQ ID NO:97), Figure 99 (SEQ ID NO:99), Figure 101 (SEQ ID NO:101), Figure 103 (SEQ ID NO:103), Figure 105 (SEQ ID NO:105), Figure 107 (SEQ ID NO:107), Figure 109 (SEQ ID NO:109), Figure 111 (SEQ ID NO:111), Figure 113 (SEQ ID NO:113), Figure 115 (SEQ

ID NO:115), Figure 117 (SEQ ID NO:117), Figure 119 (SEQ ID NO:119), Figure 121 (SEQ ID NO:121), Figure 123 (SEQ ID NO:123), Figure 125 (SEQ ID NO:125), Figure 127 (SEQ ID NO:127), Figure 129 (SEQ ID NO:129), Figure 131 (SEQ ID NO:131), Figure 133 (SEQ ID NO:133), Figure 135 (SEQ ID NO:135), Figure 137 (SEQ ID NO:137), Figure 139 (SEQ ID NO:139), Figure 141 (SEQ ID NO:141), Figure 143 (SEQ ID NO:143), Figure 145 (SEQ ID NO:145), Figure 147 (SEQ ID NO:147), Figure 149 (SEQ ID NO:149), Figure 151 (SEQ ID NO:151), Figure 153 (SEQ ID NO:153), Figure 155 (SEQ ID NO:155), Figure 157 (SEQ ID NO:157), Figure 159 (SEQ ID NO:159), Figure 161 (SEQ ID NO:161), Figure 163 (SEQ ID NO:163), Figure 165 (SEQ ID NO:165), Figure 167 (SEQ ID NO:167), Figure 169 (SEQ ID NO:169), Figure 171 (SEQ ID NO:171), Figure 173 (SEQ ID NO:173), Figure 175 (SEQ ID NO:175), Figure 177 (SEQ ID NO:177), Figure 179 (SEQ ID NO:179), Figure 181 (SEQ ID NO:181), Figure 183 (SEQ ID NO:183), Figure 185 (SEQ ID NO:185), Figure 187 (SEQ ID NO:187), Figure 189 (SEQ ID NO:189), Figure 191 (SEQ ID NO:191), Figure 193 (SEQ ID NO:193), Figure 195 (SEQ ID NO:195), Figure 197 (SEQ ID NO:197), Figure 199 (SEQ ID NO:199), Figure 201 (SEQ ID NO:201), Figure 203 (SEQ ID NO:203), Figure 205 (SEQ ID NO:205), Figure 207 (SEQ ID NO:207), Figure 209 (SEQ ID NO:209), Figure 211 (SEQ ID NO:211), Figure 213 (SEQ ID NO:213), Figure 215 (SEQ ID NO:215), Figure 217 (SEQ ID NO:217), Figure 219 (SEQ ID NO:219), Figure 221 (SEQ ID NO:221), Figure 223 (SEQ ID NO:223), Figure 225 (SEQ ID NO:225), Figure 227 (SEQ ID NO:227), Figure 229 (SEQ ID NO:229), Figure 231 (SEQ ID NO:231), Figure 233 (SEQ ID NO:233), Figure 235 (SEQ ID NO:235), Figure 237 (SEQ ID NO:237), Figure 239 (SEQ ID NO:239), Figure 241 (SEQ ID NO:241), Figure 243 (SEQ ID NO:243), Figure 245 (SEQ ID NO:245), Figure 247 (SEQ ID NO:247), Figure 249 (SEQ ID NO:249), Figure 251 (SEQ ID NO:251), Figure 253 (SEQ ID NO:253), Figure 255 (SEQ ID NO:255), Figure 257 (SEQ ID NO:257), Figure 259 (SEQ ID NO:259), Figure 261 (SEQ ID NO:261), Figure 263 (SEQ ID NO:263), Figure 265 (SEQ ID NO:265), Figure 267 (SEQ ID NO:267), Figure 269 (SEQ ID NO:269), Figure 271 (SEQ ID NO:271), Figure 273 (SEQ ID NO:273), Figure 275 (SEQ ID NO:275), Figure 277 (SEQ ID NO:277), Figure 279 (SEQ ID NO:279), Figure 281 (SEQ ID NO:281), Figure 283 (SEQ ID NO:283), Figure 285 (SEQ ID NO:285), Figure 287 (SEQ ID NO:287), Figures 289A-289B (SEQ ID NO:289), Figure 291 (SEQ ID NO:291), Figure 293 (SEQ ID NO:293), Figure 295 (SEQ ID NO:295), Figure 297 (SEQ ID NO:297), Figure 299 (SEQ ID NO:299), Figure 301 (SEQ ID NO:301), Figure 303 (SEQ ID NO:303), Figure 305 (SEQ ID NO:305), Figure 307 (SEQ ID NO:307), Figure 309 (SEQ ID NO:309), Figures 311A-311B (SEQ ID NO:311), Figure 313 (SEQ ID NO:313), Figure 315 (SEQ ID NO:315), Figure 317 (SEQ ID NO:317), Figure 319 (SEQ ID NO:319), Figure 321 (SEQ ID NO:321), Figure 323 (SEQ ID NO:323), Figure 325 (SEQ ID NO:325), Figure 327 (SEQ ID NO:327), Figure 329 (SEQ ID NO:329), Figure 331 (SEQ ID NO:331), Figure 333 (SEQ ID NO:333), Figure 335 (SEQ ID NO:335), Figure 337 (SEQ ID NO:337), Figure 339 (SEQ ID NO:339), Figure 341 (SEQ ID NO:341), Figure 343 (SEQ ID NO:343), Figure 345 (SEQ ID NO:345), Figure 347 (SEQ ID NO:347), Figure 349 (SEQ ID NO:349), Figures 351A-351B (SEQ ID NO:351), Figure 353 (SEQ ID NO:353), Figure 355 (SEQ ID NO:355), Figure 357 (SEQ ID NO:357), Figure 359 (SEQ ID NO:359), Figure 361 (SEQ ID NO:361), Figure 363 (SEQ ID NO:363), Figure 365 (SEQ ID NO:365), Figure 367 (SEQ ID NO:367), Figure 369 (SEQ ID NO:369), Figure 371 (SEQ ID NO:371) and Figure 373 (SEQ ID NO:373).

3. An isolated nucleic acid molecule having at least 80% nucleic acid sequence identity to a nucleotide sequence selected from the group consisting of the full-length coding sequence of the nucleotide sequence shown in Figure 1 (SEQ ID NO:1), Figure 3 (SEQ ID NO:3), Figure 5 (SEQ ID NO:5), Figure 7 (SEQ ID NO:7), Figure 9 (SEQ ID NO:9), Figure 11 (SEQ ID NO:11), Figure 13 (SEQ ID NO:13), Figure 15 (SEQ ID NO:15), Figure 17 (SEQ ID NO:17), Figure 19 (SEQ ID NO:19), Figure 21 (SEQ ID NO:21), Figure 23 (SEQ ID NO:23), Figure 25 (SEQ ID NO:25), Figure 27 (SEQ ID NO:27), Figure 29 (SEQ ID NO:29), Figure 31 (SEQ ID NO:31), Figure 33 (SEQ ID NO:33), Figure 35 (SEQ ID NO:35), Figure 37 (SEQ ID NO:37), Figure 39 (SEQ ID NO:39), Figure 41 (SEQ ID NO:41), Figure 43 (SEQ ID NO:43), Figure 45 (SEQ ID NO:45), Figure 47 (SEQ ID NO:47), Figure 49 (SEQ ID NO:49), Figure 51 (SEQ ID NO:51), Figure 53 (SEQ ID NO:53), Figure 55 (SEQ ID NO:55), Figure 57 (SEQ ID NO:57), Figure 59 (SEQ ID NO:59), Figure 61 (SEQ ID NO:61), Figure 63 (SEQ ID NO:63), Figure 65 (SEQ ID NO:65), Figure 67 (SEQ ID NO:67), Figure 69 (SEQ ID NO:69), Figure 71 (SEQ ID NO:71), Figure 73 (SEQ ID NO:73), Figures 75A-75B (SEQ ID NO:75), Figure 77 (SEQ ID NO:77), Figure 79 (SEQ ID NO:79), Figure 81 (SEQ ID NO:81), Figure 83 (SEQ ID NO:83), Figure 85 (SEQ ID NO:85), Figure 87 (SEQ ID NO:87), Figure 89 (SEQ ID NO:89), Figure 91 (SEQ ID NO:91), Figure 93 (SEQ ID NO:93), Figure 95 (SEQ ID NO:95), Figure 97 (SEQ ID NO:97), Figure 99 (SEQ ID NO:99), Figure 101 (SEQ ID NO:101), Figure 103 (SEQ ID NO:103), Figure 105 (SEQ ID NO:105), Figure 107 (SEQ ID NO:107), Figure 109 (SEQ ID NO:109), Figure 111 (SEQ ID NO:111), Figure 113 (SEQ ID NO:113), Figure 115 (SEQ ID NO:115), Figure 117 (SEQ ID NO:117), Figure 119 (SEQ ID NO:119), Figure 121 (SEQ ID NO:121), Figure 123 (SEQ ID NO:123), Figure 125 (SEQ ID NO:125), Figure 127 (SEQ ID NO:127), Figure 129 (SEQ ID NO:129), Figure 131 (SEQ ID NO:131), Figure 133 (SEQ ID NO:133), Figure 135 (SEQ ID NO:135), Figure 137 (SEQ ID NO:137), Figure 139 (SEQ ID NO:139), Figure 141 (SEQ ID NO:141), Figure 143 (SEQ ID NO:143), Figure 145 (SEQ ID NO:145), Figure 147 (SEQ ID NO:147), Figure 149 (SEQ ID NO:149), Figure 151 (SEQ ID NO:151), Figure 153 (SEQ ID NO:153), Figure 155 (SEQ ID NO:155), Figure 157 (SEQ ID NO:157), Figure 159 (SEQ ID NO:159), Figure 161 (SEQ ID NO:161), Figure 163 (SEQ ID NO:163), Figure 165 (SEQ ID NO:165), Figure 167 (SEQ ID NO:167), Figure 169 (SEQ ID NO:169), Figure 171 (SEQ ID NO:171), Figure 173 (SEQ ID NO:173), Figure 175 (SEQ ID NO:175), Figure 177 (SEQ ID NO:177), Figure 179 (SEQ ID NO:179), Figure 181 (SEQ ID NO:181), Figure 183 (SEQ ID NO:183), Figure 185 (SEQ ID NO:185), Figure 187 (SEQ ID NO:187), Figure 189 (SEQ ID NO:189), Figure 191 (SEQ ID NO:191), Figure 193 (SEQ ID NO:193), Figure 195 (SEQ ID NO:195), Figure 197 (SEQ ID NO:197), Figure 199 (SEQ ID NO:199), Figure 201 (SEQ ID NO:201), Figure 203 (SEQ ID NO:203), Figure 205 (SEQ ID NO:205), Figure 207 (SEQ ID NO:207), Figure 209 (SEQ ID NO:209), Figure 211 (SEQ ID NO:211), Figure 213 (SEQ ID NO:213), Figure 215 (SEQ ID NO:215), Figure 217 (SEQ ID NO:217), Figure 219 (SEQ ID NO:219), Figure 221 (SEQ ID NO:221), Figure 223 (SEQ ID NO:223), Figure 225 (SEQ ID NO:225), Figure 227 (SEQ ID NO:227), Figure 229 (SEQ ID NO:229), Figure 231 (SEQ ID NO:231), Figure 233 (SEQ ID NO:233), Figure 235 (SEQ ID NO:235), Figure 237 (SEQ ID NO:237), Figure 239 (SEQ ID NO:239), Figure 241 (SEQ ID NO:241), Figure 243 (SEQ ID NO:243), Figure 245 (SEQ ID NO:245), Figure 247 (SEQ ID NO:247), Figure 249 (SEQ ID NO:249), Figure 251 (SEQ ID NO:251), Figure

253 (SEQ ID NO:253), Figure 255 (SEQ ID NO:255), Figure 257 (SEQ ID NO:257), Figure 259 (SEQ ID NO:259), Figure 261 (SEQ ID NO:261), Figure 263 (SEQ ID NO:263), Figure 265 (SEQ ID NO:265), Figure 267 (SEQ ID NO:267), Figure 269 (SEQ ID NO:269), Figure 271 (SEQ ID NO:271), Figure 273 (SEQ ID NO:273), Figure 275 (SEQ ID NO:275), Figure 277 (SEQ ID NO:277), Figure 279 (SEQ ID NO:279), Figure 281 (SEQ ID NO:281), Figure 283 (SEQ ID NO:283), Figure 285 (SEQ ID NO:285), Figure 287 (SEQ ID NO:287), Figures 289A-289B (SEQ ID NO:289), Figure 291 (SEQ ID NO:291), Figure 293 (SEQ ID NO:293), Figure 295 (SEQ ID NO:295), Figure 297 (SEQ ID NO:297), Figure 299 (SEQ ID NO:299), Figure 301 (SEQ ID NO:301), Figure 303 (SEQ ID NO:303), Figure 305 (SEQ ID NO:305), Figure 307 (SEQ ID NO:307), Figure 309 (SEQ ID NO:309), Figures 311A-311B (SEQ ID NO:311), Figure 313 (SEQ ID NO:313), Figure 315 (SEQ ID NO:315), Figure 317 (SEQ ID NO:317), Figure 319 (SEQ ID NO:319), Figure 321 (SEQ ID NO:321), Figure 323 (SEQ ID NO:323), Figure 325 (SEQ ID NO:325), Figure 327 (SEQ ID NO:327), Figure 329 (SEQ ID NO:329), Figure 331 (SEQ ID NO:331), Figure 333 (SEQ ID NO:333), Figure 335 (SEQ ID NO:335), Figure 337 (SEQ ID NO:337), Figure 339 (SEQ ID NO:339), Figure 341 (SEQ ID NO:341), Figure 343 (SEQ ID NO:343), Figure 345 (SEQ ID NO:345), Figure 347 (SEQ ID NO:347), Figure 349 (SEQ ID NO:349), Figures 351A-351B (SEQ ID NO:351), Figure 353 (SEQ ID NO:353), Figure 355 (SEQ ID NO:355), Figure 357 (SEQ ID NO:357), Figure 359 (SEQ ID NO:359), Figure 361 (SEQ ID NO:361), Figure 363 (SEQ ID NO:363), Figure 365 (SEQ ID NO:365), Figure 367 (SEQ ID NO:367), Figure 369 (SEQ ID NO:369), Figure 371 (SEQ ID NO:371) and Figure 373 (SEQ ID NO:373).

4. An isolated nucleic acid molecule having at least 80% nucleic acid sequence identity to the full-length coding sequence of the DNA deposited under any ATCC accession number shown in Table 7.

5. A vector comprising the nucleic acid of Claim 1.

6. A host cell comprising the vector of Claim 5.

7. The host cell of Claim 6, wherein said cell is a CHO cell.

8. The host cell of Claim 6, wherein said cell is an *E. coli*.

9. The host cell of Claim 6, wherein said cell is a yeast cell.

10. A process for producing a PRO polypeptide comprising culturing the host cell of Claim 6 under conditions suitable for expression of said PRO polypeptide and recovering said PRO polypeptide from the cell culture.

11. An isolated polypeptide having at least 80% amino acid sequence identity to an amino acid sequence selected from the group consisting of the amino acid sequence shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID

NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) and Figure 374 (SEQ ID NO:374).

12. An isolated polypeptide having at least 80% amino acid sequence identity to an amino acid sequence encoded by the full-length coding sequence of the DNA deposited under any ATCC accession number shown in Table 7.

13. A chimeric molecule comprising a polypeptide according to Claim 11 fused to a heterologous amino acid sequence.

14. The chimeric molecule of Claim 13, wherein said heterologous amino acid sequence is an epitope tag sequence.

15. The chimeric molecule of Claim 13, wherein said heterologous amino acid sequence is a Fc region of an immunoglobulin.

16. An antibody which specifically binds to a polypeptide according to Claim 11.

17. The antibody of Claim 16, wherein said antibody is a monoclonal antibody, a humanized antibody or a single-chain antibody.

18. An isolated nucleic acid molecule having at least 80% nucleic acid sequence identity to:

(a) a nucleotide sequence encoding the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID

NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), lacking its associated signal peptide;

(b) a nucleotide sequence encoding an extracellular domain of the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure

144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), with its associated signal peptide; or

(c) a nucleotide sequence encoding an extracellular domain of the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18

(SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure

284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), lacking its associated signal peptide.

19. An isolated polypeptide having at least 80% amino acid sequence identity to:

(a) an amino acid sequence of the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID

NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), lacking its associated signal peptide;

(b) an amino acid sequence of an extracellular domain of the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26

(SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure

292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), with its associated signal peptide; or

(c) an amino acid sequence of an extracellular domain of the polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID

NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), lacking its associated signal peptide.

20. A method for treating a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32),

Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure 256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure

298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), or agonist or antagonist thereof.

21. The method according to Claim 20, wherein the mammal is human.

22. The method of Claim 21, wherein the human has suffered myocardial infarction.

23. The method of Claim 21, wherein the human has cardiac hypertrophy, trauma, a cancer, or age-related macular degeneration.

24. The method of Claim 23, wherein the cardiac hypertrophy is characterized by the presence of an elevated level of $PGF_{2\alpha}$.

25. The method of Claim 20, wherein the polypeptide is administered together with a cardiovascular, endothelial or angiogenic agent.

26. The method of Claim 23, wherein the polypeptide is administered following primary angioplasty.

27. The method of Claim 20, wherein the cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder is cancer.

28. The method of Claim 27, wherein the polypeptide is administered in combination with a chemotherapeutic agent, a growth inhibitory agent or a cytotoxic agent.

29. The method of Claim 20, wherein said agonist is an antibody to said polypeptide.

30. The method of Claim 20, wherein said antagonist is an antibody to said polypeptide.

31. A method for treating a cardiovascular, endothelial or angiogenic disorder in a mammal comprising administering to the mammal a nucleic acid molecule that encodes a polypeptide shown in Figure 2 (SEQ ID NO:2), Figure 4 (SEQ ID NO:4), Figure 6 (SEQ ID NO:6), Figure 8 (SEQ ID NO:8), Figure 10 (SEQ ID NO:10), Figure 12 (SEQ ID NO:12), Figure 14 (SEQ ID NO:14), Figure 16 (SEQ ID NO:16), Figure 18 (SEQ ID NO:18), Figure 20 (SEQ ID NO:20), Figure 22 (SEQ ID NO:22), Figure 24 (SEQ ID NO:24), Figure 26 (SEQ ID NO:26), Figure 28 (SEQ ID NO:28), Figure 30 (SEQ ID NO:30), Figure 32 (SEQ ID NO:32), Figure 34 (SEQ ID NO:34), Figure 36 (SEQ ID NO:36), Figure 38 (SEQ ID NO:38), Figure 40 (SEQ ID NO:40), Figure 42 (SEQ ID NO:42), Figure 44 (SEQ ID NO:44), Figure 46 (SEQ ID NO:46), Figure 48 (SEQ ID NO:48), Figure 50 (SEQ ID NO:50), Figure 52 (SEQ ID NO:52), Figure 54 (SEQ ID NO:54), Figure 56 (SEQ ID NO:56), Figure 58 (SEQ ID NO:58), Figure 60 (SEQ ID NO:60), Figure 62 (SEQ ID NO:62), Figure 64 (SEQ ID NO:64), Figure 66 (SEQ ID NO:66), Figure 68 (SEQ ID NO:68), Figure 70 (SEQ ID NO:70), Figure 72 (SEQ ID NO:72), Figure 74 (SEQ ID NO:74), Figure 76 (SEQ ID NO:76), Figure 78 (SEQ ID NO:78), Figure 80 (SEQ ID NO:80), Figure 82 (SEQ ID NO:82), Figure 84 (SEQ ID NO:84), Figure 86 (SEQ ID NO:86), Figure 88 (SEQ ID NO:88), Figure 90 (SEQ ID NO:90), Figure 92 (SEQ ID NO:92), Figure 94 (SEQ ID NO:94), Figure 96 (SEQ ID NO:96), Figure 98 (SEQ ID NO:98), Figure 100 (SEQ ID NO:100), Figure 102 (SEQ ID NO:102), Figure 104 (SEQ ID NO:104), Figure 106 (SEQ ID NO:106), Figure 108 (SEQ ID NO:108), Figure 110 (SEQ ID NO:110), Figure 112 (SEQ ID NO:112), Figure 114 (SEQ ID NO:114), Figure 116 (SEQ ID NO:116), Figure 118 (SEQ ID NO:118), Figure 120 (SEQ ID NO:120), Figure 122 (SEQ ID NO:122), Figure 124 (SEQ ID NO:124), Figure 126 (SEQ ID NO:126), Figure 128 (SEQ ID NO:128), Figure 130 (SEQ ID NO:130), Figure 132 (SEQ ID NO:132), Figure 134 (SEQ ID NO:134), Figure 136 (SEQ ID NO:136), Figure 138 (SEQ ID NO:138), Figure 140 (SEQ ID NO:140), Figure 142 (SEQ ID NO:142), Figure 144 (SEQ ID NO:144), Figure 146 (SEQ ID NO:146), Figure 148 (SEQ ID NO:148), Figure 150 (SEQ ID NO:150), Figure 152 (SEQ ID NO:152), Figure 154 (SEQ ID NO:154), Figure 156 (SEQ ID NO:156), Figure 158 (SEQ ID NO:158), Figure 160 (SEQ ID NO:160), Figure 162 (SEQ ID NO:162), Figure 164 (SEQ ID NO:164), Figure 166 (SEQ ID NO:166), Figure 168 (SEQ ID NO:168), Figure 170 (SEQ ID NO:170), Figure 172 (SEQ ID NO:172), Figure 174 (SEQ ID NO:174), Figure 176 (SEQ ID NO:176), Figure 178 (SEQ ID NO:178), Figure 180 (SEQ ID NO:180), Figure 182 (SEQ ID NO:182), Figure 184 (SEQ ID NO:184), Figure 186 (SEQ ID NO:186), Figure 188 (SEQ ID NO:188), Figure 190 (SEQ ID NO:190), Figure 192 (SEQ ID NO:192), Figure 194 (SEQ ID NO:194), Figure 196 (SEQ ID NO:196), Figure 198 (SEQ ID NO:198), Figure 200 (SEQ ID NO:200), Figure 202 (SEQ ID NO:202), Figure 204 (SEQ ID NO:204), Figure 206 (SEQ ID NO:206), Figure 208 (SEQ ID NO:208), Figure 210 (SEQ ID NO:210), Figure 212 (SEQ ID NO:212), Figure 214 (SEQ ID NO:214), Figure 216 (SEQ ID NO:216), Figure 218 (SEQ ID NO:218), Figure 220 (SEQ ID NO:220), Figure 222 (SEQ ID NO:222), Figure 224 (SEQ ID NO:224), Figure 226 (SEQ ID NO:226), Figure 228 (SEQ ID NO:228), Figure 230 (SEQ ID NO:230), Figure 232 (SEQ ID NO:232), Figure 234 (SEQ ID NO:234), Figure 236 (SEQ ID NO:236), Figure 238 (SEQ ID NO:238), Figure 240 (SEQ ID NO:240), Figure 242 (SEQ ID NO:242), Figure 244 (SEQ ID NO:244), Figure 246 (SEQ ID NO:246), Figure 248 (SEQ ID NO:248), Figure 250 (SEQ ID NO:250), Figure 252 (SEQ ID NO:252), Figure 254 (SEQ ID NO:254), Figure

256 (SEQ ID NO:256), Figure 258 (SEQ ID NO:258), Figure 260 (SEQ ID NO:260), Figure 262 (SEQ ID NO:262), Figure 264 (SEQ ID NO:264), Figure 266 (SEQ ID NO:266), Figure 268 (SEQ ID NO:268), Figure 270 (SEQ ID NO:270), Figure 272 (SEQ ID NO:272), Figure 274 (SEQ ID NO:274), Figure 276 (SEQ ID NO:276), Figure 278 (SEQ ID NO:278), Figure 280 (SEQ ID NO:280), Figure 282 (SEQ ID NO:282), Figure 284 (SEQ ID NO:284), Figure 286 (SEQ ID NO:286), Figure 288 (SEQ ID NO:288), Figure 290 (SEQ ID NO:290), Figure 292 (SEQ ID NO:292), Figure 294 (SEQ ID NO:294), Figure 296 (SEQ ID NO:296), Figure 298 (SEQ ID NO:298), Figure 300 (SEQ ID NO:300), Figure 302 (SEQ ID NO:302), Figure 304 (SEQ ID NO:304), Figure 306 (SEQ ID NO:306), Figure 308 (SEQ ID NO:308), Figure 310 (SEQ ID NO:310), Figure 312 (SEQ ID NO:312), Figure 314 (SEQ ID NO:314), Figure 316 (SEQ ID NO:316), Figure 318 (SEQ ID NO:318), Figure 320 (SEQ ID NO:320), Figure 322 (SEQ ID NO:322), Figure 324 (SEQ ID NO:324), Figure 326 (SEQ ID NO:326), Figure 328 (SEQ ID NO:328), Figure 330 (SEQ ID NO:330), Figure 332 (SEQ ID NO:332), Figure 334 (SEQ ID NO:334), Figure 336 (SEQ ID NO:336), Figure 338 (SEQ ID NO:338), Figure 340 (SEQ ID NO:340), Figure 342 (SEQ ID NO:342), Figure 344 (SEQ ID NO:344), Figure 346 (SEQ ID NO:346), Figure 348 (SEQ ID NO:348), Figure 350 (SEQ ID NO:350), Figure 352 (SEQ ID NO:352), Figure 354 (SEQ ID NO:354), Figure 356 (SEQ ID NO:356), Figure 358 (SEQ ID NO:358), Figure 360 (SEQ ID NO:360), Figure 362 (SEQ ID NO:362), Figure 364 (SEQ ID NO:364), Figure 366 (SEQ ID NO:366), Figure 368 (SEQ ID NO:368), Figure 370 (SEQ ID NO:370), Figure 372 (SEQ ID NO:372) or Figure 374 (SEQ ID NO:374), or agonist or antagonist thereof.

32. The method of Claim 31, wherein said agonist is an antibody to said polypeptide.

33. The method of Claim 31, wherein said antagonist is an antibody to said polypeptide.

34. The method of Claim 31, wherein the mammal is human.

35. The method of Claim 31, wherein the nucleic acid molecule is administered via *ex vivo* gene therapy.

36. A method for inhibiting endothelial cell growth in a mammal comprising administering to the mammal a PRO247, PRO720 or PRO4302 polypeptide or agonist thereof, wherein endothelial cell growth in said mammal is inhibited.

37. A method for stimulating endothelial cell growth in a mammal comprising administering to the mammal a PRO21, PRO181, PRO205, PRO214, PRO221, PRO229, PRO231, PRO238, PRO241, PRO247, PRO256, PRO258, PRO263, PRO265, PRO295, PRO321, PRO322, PRO327, PRO363, PRO365, PRO444, PRO533, PRO697, PRO725, PRO771, PRO788, PRO791, PRO819, PRO827, PRO828, PRO836, PRO846, PRO865, PRO1005, PRO1006, PRO1007, PRO1025, PRO1029, PRO1054, PRO1071, PRO1075, PRO1079,

PRO1080, PRO1114, PRO1131, PRO1155, PRO1160, PRO1184, PRO1186, PRO1190, PRO1192, PRO1195, PRO1244, PRO1272, PRO1273, PRO1274, PRO1279, PRO1283, PRO1286, PRO1306, PRO1309, PRO1325, PRO1329, PRO1347, PRO1356, PRO1376, PRO1382, PRO1411, PRO1412, PRO1419, PRO1474, PRO1477, PRO1488, PRO1508, PRO1550, PRO1556, PRO1760, PRO1782, PRO1787, PRO1801, PRO1868, PRO1887, PRO1890, PRO3438, PRO3444, PRO4302, PRO4324, PRO4333, PRO4341, PRO4342, PRO4353, PRO4354, PRO4356, PRO4371, PRO4405, PRO4408, PRO4422, PRO4425, PRO4499, PRO5723, PRO5725, PRO5737, PRO5776, PRO6006, PRO6029, PRO6071, PRO7436, PRO9771, PRO9821, PRO9873, PRO10008, PRO10096, PRO19670, PRO20040, PRO20044, PRO21055, PRO21384 or PRO28631 polypeptide, or agonist thereof, wherein endothelial cell growth in said mammal is stimulated.

38. A method for inducing cardiac hypertrophy in a mammal comprising administering to the mammal a PRO21 polypeptide or agonist thereof, wherein cardiac hypertrophy in said mammal is induced.

39. A method for stimulating angiogenesis induced by a PRO1376 or PRO1449 polypeptide in a mammal comprising administering a therapeutically effective amount of said polypeptide to the mammal, wherein said angiogenesis is stimulated.

40. A method for inducing endothelial cell apoptosis comprising administering to the endothelial cell a PRO4302 polypeptide or agonist thereof, wherein apoptosis in said endothelial cell is induced.

41. A method for stimulating smooth muscle cell growth comprising administering to the smooth muscle cell a PRO162, PRO181, PRO182, PRO195, PRO204, PRO221, PRO230, PRO256, PRO258, PRO533, PRO697, PRO725, PRO738, PRO826, PRO836, PRO840, PRO846, PRO865, PRO982, PRO1025, PRO1029, PRO1071, PRO1080, PRO1083, PRO1134, PRO1160, PRO1182, PRO1184, PRO1186, PRO1192, PRO1265, PRO1274, PRO1279, PRO1283, PRO1306, PRO1308, PRO1309, PRO1325, PRO1337, PRO1338, PRO1343, PRO1376, PRO1387, PRO1411, PRO1412, PRO1415, PRO1434, PRO1474, PRO1488, PRO1550, PRO1556, PRO1567, PRO1600, PRO1754, PRO1758, PRO1760, PRO1787, PRO1865, PRO1868, PRO1917, PRO1928, PRO3438, PRO3562, PRO4302, PRO4333, PRO4345, PRO4353, PRO4354, PRO4405, PRO4408, PRO4430, PRO4503, PRO5725, PRO6714, PRO9771, PRO9820, PRO9940, PRO10096, PRO21055, PRO21184 or PRO21366 polypeptide, or agonist thereof, wherein smooth muscle cell growth in said smooth muscle cell is stimulated.

42. A method for inducing endothelial cell tube formation comprising administering to the endothelial cell a PRO178, PRO195, PRO228, PRO301, PRO302, PRO532, PRO724, PRO730, PRO734, PRO793, PRO871, PRO938, PRO1012, PRO1120, PRO1139, PRO1198, PRO1287, PRO1361, PRO1864, PRO1873, PRO2010, PRO3579, PRO4313, PRO4527, PRO4538, PRO4553, PRO4995, PRO5730, PRO6008, PRO7223, PRO7248 or PRO7261 polypeptide, or agonist thereof, wherein tube formation in said endothelial cell is induced.

FIGURE 1

GCCCACGCGTCCGATGGCGTTCACGTTCGCGGCCTTCTGCTACATGCTGGCGCTGCTGCT
CACTGCCGCGCTCATCTTCTTCGCCATTTGGCACATTATAGCATTTGATGAGCTGAAGAC
TGATTACAAGAATCCTATAGACCAGTGTAATACCCTGAATCCCCTTGTACTCCCAGAGTA
CCTCATCCACGCTTTCTTCTGTGTCATGTTTCTTTGTGCAGCAGAGTGGCTTACACTGGG
TCTCAATATGCCCCTCTTGGCATATCATATTTGGAGGTATATGAGTAGACCAGTGATGAG
TGGCCCAGGACTCTATGACCCTACAACCATCATGAATGCAGATATTCTAGCATATTGTCA
GAAGGAAGGATGGTGCAAATTAGCTTTTTATCTTCTAGCATTTTTTTACTACCTATATGG
CATGATCTATGTTTTGGTGAGCTCTTAGAACAACACACAGAAGAATTGGTCCAGTTAAGT
GCATGCAAAAAGCCACCAAATGAAGGGATTCTATCCAGCAAGATCCTGTCCAAGAGTAGC
CTGTGGAATCTGATCAGTTACTTTAAAAAATGACTCCTTATTTTTTAAATGTTTCCACAT
TTTTGCTTGTGGAAAGACTGTTTTCATATGTTATACTCAGATAAAGATTTTAAATGGTAT
TACGTATAAATTAATATAAAATGATTACCTCTGGTGTTGACAGGTTTGAACTTGCACTTC
TTAAGGAACAGCCATAATCCTCTGAATGATGCATTAATTACTGACTGTCCTAGTACATTG
GAAGCTTTTGTTTATAGGAACTTGTAGGGCTCATTTTGGTTTCATTGAAACAGTATCTAA
TTATAAATTAGCTGTAGATATCAGGTGCTTCTGATGAAGTGAAAATGTATATCTGACTAG
TGGGAAACTTCATGGGTTTCCTCATCTGTCATGTCGATGATTATATATGGATACATTTAC
AAAAATAAAAAGCGGGAATTTTCCCTTCGCTTGAATATTATCCCTGTATATTGCATGAAT
GAGAGATTTCCCATATTTCCATCAGAGTAATAAATATACTTGCTTTAATTCTTAAGCATA
AGTAAACATGATATAAAAATATATGCTGAATTACTTGTGAAGAATGCATTTAAAGCTATT
TTAAATGTGTTTTTATTTGTAAGACATTACTTATTAAGAAATTGGTTATTATGCTTACTG
TTCTAATCTGGTGGTAAAGGTATTCTTAAGAATTTGCAGGTACTACAGATTTTCAAAACT
GAATGAGAGAAAATTGTATAACCATCCTGCTGTTCCTTTAGTGCAATACAATAAAACTCT
GAAATTAAGACTC

FIGURE 2

MAFTFAAFCYMLALLLTAALIFFAIWRIIAFDELKTDYKNPIDQCNTLNPLVLPEYLIHA
FFCVMFLCAAEWLTLGLNMPLLAYHIWRYMSRPVMSGPGLYDPTTIMNADILAYCQKEGW
CKLAFYLLAFFYYLYGMIYVLVSS

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-20

Type II transmembrane domain:
amino acids 11-31

Other transmembrane domain:
amino acids 57-77 and 123-143

FIGURE 3

GGCTCAGAGGCCCCACTGGACCCTCGGCTCTTCCTTGGACTTCTTGTGTGTTCTGTGAGC
TTCGCTGGATTCAGGGTCTTGGGCATCAGAGGTGAGAGGGTGGGAAGGTCCGCCGCG**ATG**
GGGAAGCCCTGGCTGCGTGCGCTACAGCTGCTGCTCCTGCTGGGCGCGTCGTGGGCGCGG
GCGGGCGCCCCGCGCTGCACCTACACCTTCGTGCTGCCCCCGCAGAAGTTCACGGGCGCT
GTGTGCTGGAGCGGCCCCGCATCCACGCGGGCGACGCCCGAGGCCGCCAACGCCAGCGAG
CTGGCGGCGCTGCGCATGCGCGTCGGCCGCCACGAGGAGCTGTTACGCGAGCTGCAGAGG
CTGGCGGCGGCCGACGGCGCCGTGGCCGGCGAGGTGCGCGCGCTGCGCAAGGAGAGCCGC
GGCCTGAGCGCGCGCCTGGGCCAGTTGCCGCGCAGCTGCAGCACGAGGCGGGGCCCGGG
GCGGGCCCGGGGGCGGATCTGGGGGCGGAGCCTGCCGCGGCGCTGGCGCTGCTCGGGGAG
CGCGTGCTCAACGCGTCCGCCGAGGCTCAGCGCGCAGCCGCCCGGTTCCACCAGCTGGAC
GTCAAGTTCCGCGAGCTGGCGCAGCTCGTCACCCAGCAGAGCAGTCTCATCGCCCGCCTG
GAGCGCCTGTGCCCGGGAGGCGCGGGCGGGCAGCAGCAGGTCCTGCCGCCACCCCCACTG
GTGCCTGTGGTTCCGGTCCGTCTTGTGGGTAGCACCAGTGACACCAGTAGGATGCTGGAC
CCAGCCCCAGAGCCCCAGAGAGACCAGACCCAGAGACAGCAGGAGCCCATGGCTTCTCCC
ATGCCTGCAGGTCACCCTGCGGTCCCCACCAAGCCTGTGGGCCCGTGGCAGGATTGTGCA
GAGGCCCGCCAGGCAGGCCATGAACAGAGTGGAGTGTATGAACTGCGAGTGGGCCGTCAC
GTAGTGTCAGTATGGTGTGAGCAGCAACTGGAGGGTGGAGGCTGGACTGTGATCCAGCGG
AGGCAAGATGGTTCAGTCAACTTCTTCACTACCTGGCAGCACTATAAGGCGGGCTTTGGG
CGGCCAGACGGAGAATACTGGCTGGGCCTTGAACCCGTGTATCAGCTGACCAGCCGTGGG
GACCATGAGCTGCTGGTTCTCCTGGAGGACTGGGGGGGCCGTGGAGCACGTGCCCACTAT
GATGGCTTCTCCCTGGAACCGAGAGCGACCACTACCGCCTGCGGCTTGGCCAGTACCAT
GGTGATGCTGGAGACTCTCTTTCCTGGCACAATGACAAGCCCTTCAGCACCGTGGATAGG
GACCGAGACTCCTATTCTGGTAACTGTGCCCTGTACCAGCGGGGAGGCTGGTGGTACCAT
GCCTGTGCCCACTCCAACCTCAACGGTGTGTGGCACCACGGCGGCCACTACCGAAGCCGC
TACCAGGATGGTGTCTACTGGGCTGAGTTTCGTGGTGGGGCATATTCTCTCAGGAAGGCC
GCCATGCTCATTCGGCCCCTGAAGCTG**TGA**CTCTGTGTTCCTCTGTCCCCTAGGCCCTAG
AGGACATTGGTCAGCAGGAGCCCAAGTTGTTCTGGCCACACCTTCTTTGTGGCTCAGTGC
CAATGTGTCCCACAGAACTTCCCACTGTGGATCTGTGACCCTGGGCGCTGAAAATGGGAC
CCAGGAATCCCCCCCGTCAATATCTTGGCCTCAGATGGCTCCCCAAGGTCATTCATATCT
CGGTTTGAGCTCATATCTTATAATAACACAAAGTAGCCAC

FIGURE 4

MGKPWLRALQLLLLLGASWARAGAPRCTYTFVLPPQKFTGAVCWSGPASTRATPRAANAS
ELAALRMRVGRHEELLRELQRLAAADGAVAGEVRALRKESRGLSARLGQLRAQLQHEAGP
GAGPGADLGAEPAAALALLGERVLNASAERARAAARFHQLDVKFRELAQLVTQQSSLIAR
LERLCPGGAGGQQQVLPPPPLVPVVPVRLVGSTSDTSRMLDPAPEPQRDQTQRQQEPMAS
PMPAGKPAVPTKPVGPWQDCAEARQAGKEQSGVYELRVGRHVVSVWCEQQLEGGGWTVIQ
RRQDGSVNFFTTWQHYKAGFGRPDGEYWLGLEPVYQLTSRGDHELLVLLEDWGGRGARAH
YDGFSLEPESDHYRLRLGQYHGDAGDSLSWHNDKPFSTVDRDRDSYSGNCALYQRGGWWY
HACAHSNLNGVWHHGGHYRSRYQDGVYWAEFRGGAYSLRKAAMLIRPLKL

Signal peptide:
Amino acids 1-20

N-glycosylation sites:
Amino acids 58-62;145-149

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
Amino acids 97-101

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 441-448

N-myristoylation sites:
Amino acids
16-22;23-29;87-93;108-114;121-127;125-131;139-135;187-193;29
3-299;353-359;378-384;445-451;453-459

Cell attachment sequence:
Amino acids 340-343

Fibrinogen beta and gamma chains C-terminal domain signature:
Amino acids 418-431

FIGURE 5

CCCACGCGTCCGGCGCCGTGGCCTCGCGTCCATCTTTGCCGTTCTCTCGGACCTGTCACA
AAGGAGTCGCGCCGCCGCCGCCGCCCCCTCCCTCCGGTGGGCCCGGGAGGTAGAGAAAGT
CAGTGCCACAGCCCGACCGCGCTGCTCTGAGCCCTGGGCACGCGGAACGGGAGGGAGTCT
GAGGGTTGGGGACGTCTGTGAGGGAGGGGAACAGCCGCTCGAGCCTGGGGCGGGCGGACC
GGACTGGGGCCGGGGTAGGCTCTGGAAAGGGCCCGGGAGAGAGGTGGCGTTGGTCAGAAC
CTGAGAAACAGCCGAGAGGTTTTCCACCGAGGCCCGCGCTTGAGGGATCTGAAGAGGTTC
CTAGAAGAGGGTGTTCCCTCTTTCGGGGGTCCTCACCAGAAGAGGTTCTTGGGGGTCGCC
CTTCTGAGGAGGCTGCGGCTAACAGGGCCCAGAACTGCCATTGGATGTCCAGAATCCCCT
GTAGTTGATAATGTTGGGAATAAGCTCTGCAACTTTCTTTGGCATTCAGTTGTTAAAAAC
AAATAGGATGCAAATTCCTCAACTCCAGGTTATGAAAACAGTACTTGGAAAACTGAAAAC
TACCTAAATGATCGTCTTTGGTTGGGCCGTGTTCTTAGCGAGCAGAAGCCTTGGCCAGGG
TCTGTTGTTGACTCTCGAAGAGCACATAGCCCACTTCCTAGGGACTGGAGGTGCCGCTAC
TACCATGGGTAATTCCTGTATCTGCCGAGATGACAGTGGAACAGATGACAGTGTTGACAC
CCAACAGCAACAGGCCGAGAACAGTGCAGTACCCACTGCTGACACAAGGAGCCAACCACG
GGACCCTGTTCGGCCACCAAGGAGGGCCGAGGACCTCATGAGCCAAGGAGAAAGAAACA
AAATGTGGATGGGCTAGTGTTGGACACACTGGCAGTAATACGGACTCTTGTAGATAAGTTA
AGTATCTGACTCACGGTCACCTCCAGTGGAATGAAAAGTGTTCTGCCCGGAACCATGACT
TTAGGACTCCTTCAGTTCCTTTAGGACATACTCGCCAAGCCTTGTGCTCACAGGGCAAAG
GAGAATATTTTAATGCTCCGCTGATGGCAGAGTAAATGATAAGATTTGATGTTTTTGCTT
GCTGTCATCTACTTTGTCTGGAAATGTCTAAATGTTTCTGTAGCAGAAAACACGATAAAG
CTATGATCTTTATTAGAG

FIGURE 6

MIVFGWAVFLASRSLGQGLLLTLEEHIAHFLGTGGAATTMGNSCICRDDSGTDDSVDTQQ
QQAENSAVPTADTRSQPRDPVRPPRRGRGPHEPRRKKQNVDGLVLDTLAVIRTLVDKO

Signal peptide:
amino acids 1-16

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 22-26, 50-54, 113-117

N-myristoylation site:
amino acids 18-24, 32-38, 34-40, 35-41, 51-57

FIGURE 7

CGGACGCGTGGGGGAAACCCTTCCGAGAAAACAGCAACAAGCTGAGCTGCTGTGACAGAG
GGGAACAAGATGGCGGCGCCGAAGGGGAGCCTCTGGGTGAGGACCCAACTGGGGCTCCCG
CCGCTGCTGCTGCTGACCATGGCCTTGGCCGGAGGTTCGGGGACCGCTTCGGCTGAAGCA
TTTGACTCGGTCTTGGGTGATACGGCGTCTTGCCACCGGGCCTGTCAGTTGACCTACCCC
TTGCACACCTACCCTAAGGAAGAGGAGTTGTACGCATGTCAGAGAGGTTGCAGGCTGTTT
TCAATTTGTCAGTTTGTGGATGATGGAATTGACTTAAATCGAACTAAATTGGAATGTGAA
TCTGCATGTACAGAAGCATATTCCCAATCTGATGAGCAATATGCTTGCCATCTTGGTTGC
CAGAATCAGCTGCCATTCGCTGAACTGAGACAAGAACAACTTATGTCCCTGATGCCAAAA
ATGCACCTACTCTTTCCTCTAACTCTGGTGAGGTCATTCTGGAGTGACATGATGGACTCC
GCACAGAGCTTCATAACCTCTTCATGGACTTTTTATCTTCAAGCCGATGACGGAAAAATA
GTTATATTCCAGTCTAAGCCAGAAATCCAGTACGCACCACATTTGGAGCAGGAGCCTACA
AATTTGAGAGAATCATCTCTAAGCAAAATGTCCTATCTGCAAATGAGAAATTCACAAGCG
CACAGGAATTTTCTTGAAGATGGAGAAAGTGATGGCTTTTTAAGATGCCTCTCTCTTAAC
TCTGGGTGGATTTTAACTACAACTCTTGTCCTCTCGGTGATGGTATTGCTTTGGATTTGT
TGTGCAACTGTTGCTACAGCTGTGGAGCAGTATGTTCCCTCTGAGAAGCTGAGTATCTAT
GGTGACTTGGAGTTTATGAATGAACAAAAGCTAAACAGATATCCAGCTTCTTCTCTTGTG
GTTGTTAGATCTAAAACTGAAGATCATGAAGAAGCAGGGCCTCTACCTACAAAAGTGAAT
CTTGCTCATTCTGAAATTTAAGCATTTTTCTTTTAAAAGACAAGTGTAATAGACATCTAA
AATTCCACTCCTCATAGAGCTTTTAAAATGGTTTCATTGGATATAGGCCTTAAGAAATCA
CTATAAAATGCAAATAAAGTTACTCAAATCTGTG

FIGURE 8

MAAPKGSLWVRTQLGLPPLLLLTMALAGGSGTASAEAFDSVLGDTASCHRACQLTYPLHT
YPKEEELYACQRGCRLFSICQFVDDGIDLNRTKLECESACTEAYSQSDEQYACHLGCQNQ
LPFAELRQEQLMSLMPKMHLLFPLTLVRSFWSDMMDSAQSFITSSWTFYLQADDGKIVIF
QSKPEIQYAPHLEQEPTNLRESSLSKMSYLQMRNSQAHRNFLEDGESDGFLRCLSLNSGW
ILTTTLVLSVMVLLWICCATVATAVEQYVPSEKLSIYGDLEFMNEQKLNRYPASSLVVVR
SKTEDHEEAGPLPTKVNLAHSEI

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-31

Transmembrane domain:
amino acids 241-260

N-glycosylation site:
amino acids 90-93

FIGURE 9

TATTTACCATATCAGATTCACATTCAGTCCTCAGCAAAATGAAGGGCTCCATTTTCACTC
TGTTTTTATTCTCTGTCCTATTTGCCATCTCAGAAGTGCGGAGCAAGGAGTCTGTGAGAC
TCTGTGGGCTAGAATACATACGGACAGTCATCTATATCTGTGCTAGCTCCAGGTGGAGAA
GGCATCTGGAGGGGATCCCTCAAGCTCAGCAAGCTGAGACAGGAAACTCCTTCCAGCTCC
CACATAAACGTGAGTTTTCTGAGGAAAATCCAGCGCAAAACCTTCCGAAGGTGGATGCCT
CAGGGGAAGACCGTCTTTGGGGTGGACAGATGCCCACTGAAGAGCTTTGGAAGTCAAAGA
AGCATTCAGTGATGTCAAGACAAGATTTACAAACTTTGTGTTGCACTGATGGCTGTTCCA
TGACTGATTTGAGTGCTCTTTGCTAAGACAAGAGCAAATACCCAATGGGTGGCAGAGCTT
TATCACATGTTTAATTACAGTGTTTTACTGCCTGGTAGAACACTAATATTGTGTTATTAA
AATGATGGCTTTTGGGTAGGCAAAACTTCTTTTCTAAAAGGTATAGCTGAGCGGTTGAAA
CCACAGTGATCTCTATTTTCTCCCTTTGCCAAGGTTAATGAACTGTTCTTTTCAAATTCT
ACTAATGCTTTGAAATTTCAAATGCTGCGCAAAATTGCAATAAAAATGCTATAAA

FIGURE 10

MKGSIFTLFLFSVLFAISEVRSKESVRLCGLEYIRTVIYICASSRWRRHLEGIPQAQQAE
TGNSFQLPHKREFSEENPAQNLPKVDASGEDRLWGGQMFTEELWKSKKHSVMSRQDLQTL
CCTDGCSMTDLSALC

Important features:
Signal sequence:
amino acids 1-18

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 107-111

N-myristoylation sites:
amino acids 3-9,52-58,96-102,125-131

Insulin family signature:
amino acids 121-136

Insulin family proteins:
amino acids 28-46

FIGURE 11

CCCACGCGTCCGGACAAACTGGAGGTGAAAGGAGCTGGTACTGTCCACTGTGCTGTCGGT
GCTGAACCTGAGACGCGAGCGGACCAGTTGCTCCAGCACCTGAAGGCAACGCCCTCTTGC
ACCCTCTGTGCCCTGTGGGACCCGCTTCACCAACAGGACCCATATCAACTTGACAAAGGA
GTGTGGTATCGGACGTGGGAGAGAGTCCTCTGTTTGCCACCTGGGCGCTCATTCAGGCGT
GACTTTGGAGATTTCTATAGTTTTAGACCAAACTATTTTTTTTTCCCCAGCTAAGACGAT
CTTTTGAGAGTTTTTTTTTTATTGTGATTTATATTTCCACAGCGTTTAGGAATCTTTCT
GGGGGACTTTTGTGACTGTTAAAATAAGGTGAAAAGCAATAAGGATGTTTAAGTGCTGGT
CAGTTGTCTTGGTTCTCGGATTCATTTTTCTGGAGTCGGAAGGAAGGCCAACCAAAGAAG
GAGGATATGGCCTTAAATCCTATCAGCCTCTAATGAGATTGCGACATAAGCAGGAAAAAA
ATCAAGAAAGTTCAAGAGTCAAAGGATTTATGATTCAGGATGGCCCTTTTGGATCTTGTG
AAAATAAGTACTGTGGTTTGGGAAGACACTGTGTTACCAGCAGAGAGACAGGGCAAGCAG
AATGTGCCTGTATGGACCTTTGCAAACGTCACTACAAACCTGTGTGTGGATCTGACGGAG
AATTCTATGAAAACCACTGTGAAGTGCACAGAGCTGCTTGCCTGAAAAAACAAAAGATTA
CCATTGTTCACAATGAAGACTGCTTCTTTAAAGGAGATAAGTGCAAGACTACTGAATACA
GCAAGATGAAAAATATGCTATTAGATTTACAAAATCAAAAATATATTATGCAAGAAAATG
AAAATCCTAATGGCGACGACATATCTCGGAAGAAGCTATTGGTGGATCAAATGTTTAAAT
ATTTTGATGCAGACAGTAATGGACTTGTAGATATTAATGAACTAACTCAGGTGATAAAAC
AGGAAGAACTTGGCAAGGATCTCTTTGATTGTACTTTGTATGTTCTATTGAAATATGATG
ATTTTAATGCTGACAAGCACCTGGCTCTTGAAGAATTTTATAGAGCATTCCAAGTGATCC
AGTTGAGTCTGCCAGAAGATCAGAAACTAAGCATCACTGCAGCAACTGTGGGACAAAGTG
CTGTTCTGAGCTGTGCCATTCAAGGAACCCTGAGACCTCCCATTATCTGGAAAAGGAACA
ATATTATTCTAAATAATTTAGATTTGGAAGACATCAATGACTTTGGAGATGATGGGTCCT
TGTATATTACTAAGGTTACCACAACTCACGTTGGCAATTACACCTGCTATGCAGATGGCT
ATGAACAAGTCTATCAGACTCACATCTTCCAAGTGAATGTTCCTCCAGTCATCC

FIGURE 12

MFKCWSVVLVLGFIFLESEGRPTKEGGYGLKSYQPLMRLRRKQEKNQESSRVKGFMIQDG
PFGSCENKYCGLGRHCVTSRETGQAECACMDLCKRHYKPVCGSDGEFYENHCEVHRAACL
KKQKITIVHNEDCFFKGDKCKTTEYSKMKNMLLDLQNQKYIMQENENPNGDDISRKKLLV
DQMFKYFDADSNGLVDINELTQVIKQEELGKDLFDCTLYVLLKYDDFNADKHLALEEFYR
AFQVIQLSLPEDQKLSITAATVGQSAVLSCAIQGTLRPPIIWKRNNIILNNLDLEDINDF
GDDGSLYITKVTTTHVGNYTCYADGYEQVYQTHIFQVNVPPVI

Signal sequence:
Amino acids 1-20

N-glycosylation site:
Amino acids 318-322

Tyrosine kinase phosphorylation sites:
Amino acids 21-29;211-220

N-myristoylation sites:
Amino acids 63-69;83-89;317-323

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
Amino acids 260-271

FIGURE 13

TGCCGGGCTGCGGGGCGCCTTGACTCTCCCTCCACCCTGCCTCCTCGGGCTCCACTCGTC
TGCCCCTGGACTCCCGTCTCCTCCTGTCCTCCGGCTTCCCAGAGCTCCCTCCTTATGGCA
GCAGCTTCCCGCGTCTCCGGCGCAGCTTCTCAGCGGACGACCCTCTCGCTCCGGGGCTGA
GCCCAGTCCCTGGATGTTGCTGAAACTCTCGAGATCATGCGCGGGTTTGGCTGCTGCTTC
CCCGCCGGGTGCCACTGCCACCGCCGCCGCCTCTGCTGCCGCCGTCCGCGGGATGCTCAG
TAGCCCGCTGCCCGGCCCCCGCGATCCTGTGTTCCTCGGAAGCCGTTTGCTGCTGCAGAG
TTGCACGAACTAGTCATGGTGCTGTGGGAGTCCCCGCGGCAGTGCAGCAGCTGGACACTT
TGCGAGGGCTTTTGCTGGCTGCTGCTGCTGCCCGTCATGCTACTCATCGTAGCCCGCCCG
GTGAAGCTCGCTGCTTTCCCTACCTCCTTAAGTGACTGCCAAACGCCCACCGGCTGGAAT
TGCTCTGGTTATGATGACAGAGAAAATGATCTCTTCCTCTGTGACACCAACACCTGTAAA
TTTGATGGGGAATGTTTAAGAATTGGAGACACTGTGACTTGCGTCTGTCAGTTCAAGTGC
AACAATGACTATGTGCCTGTGTGTGGCTCCAATGGGGAGAGCTACCAGAATGAGTGTTAC
CTGCGACAGGCTGCATGCAAACAGCAGAGTGAGATACTTGTGGTGTCAGAAGGATCATGT
GCCACAGATGCAGGATCAGGATCTGGAGATGGAGTCCATGAAGGCTCTGGAGAAACTAGT
CAAAAGGAGACATCCACCTGTGATATTTGCCAGTTTGGTGCAGAATGTGACGAAGATGCC
GAGGATGTCTGGTGTGTGTGTAATATTGACTGTTCTCAAACCAACTTCAATCCCCTCTGC
GCTTCTGATGGGAAATCTTATGATAATGCATGCCAAATCAAAGAAGCATCGTGTCAGAAA
CAGGAGAAAATTGAAGTCATGTCTTTGGGTCGATGTCAAGATAACACAACTACAACTACT
AAGTCTGAAGATGGGCATTATGCAAGAACAGATTATGCAGAGAATGCTAACAAATTAGAA
GAAAGTGCCAGAGAACACCACATACCTTGTCCGGAACATTACAATGGCTTCTGCATGCAT
GGGAAGTGTGAGCATTCTATCAATATGCAGGAGCCATCTTGCAGGTGTGATGCTGGTTAT
ACTGGACAACACTGTGAAAAAAAGGACTACAGTGTTCTATACGTTGTTCCCGGTCCTGTA
CGATTTCAGTATGTCTTAATCGCAGCTGTGATTGGAACAATTCAGATTGCTGTCATCTGT
GTGGTGGTCCTCTGCATCACAAGGAAATGCCCCAGAAGCAACAGAATTCACAGACAGAAG
CAAAATACAGGGCACTACAGTTCAGACAATACAACAAGAGCGTCCACGAGGTTAATCTAA
AGGGAGCATGTTTCACAGTGGCTGGACTACCGAGAGCTTGGACTACACAATACAGTATTA
TAGACAAAAGAATAAGACAAGAGATCTACACATGTTGCCTTGCATTTGTGGTAATCTACA
CCAATGAAAACATGTACTACAGCTATATTTGATTATGTATGGATATATTTGAAATAGTAT
ACATTGTCTTGATGTTTTTTCTGTAATGTAAATAAACTATTTATATCACACAATATAGTT
TTTTCTTTCCCATGTATTTGTTATATATAATAAATACTCAGTGATGAG

FIGURE 14

MVLWESPRQCSSWTLCEGFCWLLLLPVMLLIVARPVKLAAFPTSLSDCQTPTGWNCSGY
DDRENDLFLCDTNTCKFDGECLRIGDTVTCVCQFKCNNDYVPVCGSNGESYQNECYLRQ
AACKQQSEILVVSEGSCATDAGSGSGDGVHEGSGETSQKETSTCDICQFGAECDEDAED
VWCVCNIDCSQTNFNPLCASDGKSYDNACQIKEASCQKQEKIEVMSLGRCQDNTTTTTK
SEDGHYARTDYAENANKLEESAREHHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPSCRCDAGY
TGQHCEKKDYSVLYVVPGPVRFQYVLIAAVIGTIQIAVICVVVLCITRKCPRSNRIHRQ
KQNTGHYSSDNTTRASTRLI

FIGURE 15

GGAGCTCAGCCCAGTGGGCAGTCTGAAGATGGCCAATTACACGCTGGCACCAGAGGATGA
ATATGATGTCCTCATAGAAGGTGAACTGGAGAGCGATGAGGCAGAGCAATGTGACAAGTA
TGACGCCCAGGCACTCTCAGCCCAGCTGGTGCCATCACTCTGCTCTGCTGTGTTTGTGAT
CGGTGTCCTGGACAATCTCCTGGTTGTGCTTATCCTGGTAAAATATAAAGGACTCAAACG
CGTGGAAAATATCTATCTTCTAAACTTGGCAGTTTCTAACTTGTGTTTCTTGCTTACCCT
GCCCTTCTGGGCTCATGCTGGGGGCGATCCCATGTGTAAAATTCTCATTGGACTGTACTT
CGTGGGCCTGTACAGTGAGACATTTTTCAATTGCCTTCTGACTGTGCAAAGGTACCTAGT
GTTTTTGCACAAGGGCAACTTTTTCTCAGCCAGGAGGAGGGTGCCCTGTGGCATCATTAC
AAGTGTCCTGGCATGGGTAACAGCCATTCTGGCCACTTTGCCTGAATACGTGGTTTATAA
ACCTCAGATGGAAGACCAGAAATACAAGTGTGCATTTAGCAGAACTCCCTTCCTGCCAGC
TGATGAGACATTCTGGAAGCATTTTCTGACTTTAAAAATGAACATTTCGGTTCTTGTCCT
CCCCCTATTTATTTTTACATTTCTCTATGTGCAAATGAGAAAAACACTAAGGTTCAGGGA
GCAGAGGTATAGCCTTTTCAAGCTTGTTTTTGCCATAATGGTAGTCTTCCTTCTGATGTG
GGCGCCCTACAATATTGCATTTTTCCTGTCCACTTTCAAAGAACACTTCTCCCTGAGTGA
CTGCAAGAGCAGCTACAATCTGGACAAAAGTGTTCACATCACTAAACTCATCGCCACCAC
CCACTGCTGCATCAACCCTCTCCTGTATGCGTTTCTTGATGGGACATTTAGCAAATACCT
CTGCCGCTGTTTCCATCTGCGTAGTAACACCCCACTTCAACCCAGGGGGCAGTCTGCACA
AGGCACATCGAGGGAAGAACCTGACCATTCCACCGAAGTGTAAACTAGCATCCACCAAAT
GCAAGAAGAATAAACATGGATTTTCATCTTTCTGCATTATTTCATGTAAATTTTCTACAC
ATTTGTATACAAAATCGGATACAGGAAGAAAAGGGAGAGGTGAGCTAACATTTGCTAAGC
ACTGAATTTGTCTCAGGCACCGTGCAAGGCTCTTTACAAACGTGAGCTCCTTCGCCTCCT
ACCACTTGTCCATAGTGTGGATAGGACTAGTCTCATTTCTCTGAGAAGAAAACTAAGGCG
CGGAAATTTGTCTAAGATCACATAACTAGGAAGTGGCAGAACTGATTCTCCAGCCCTGGT
AGCATTTGCTCAGAGCCTACGCTTGGTCCAGAACATCAAACTCCAAACCCTGGGGACAAA
CGACATGAAATAAATGTATTTTAAAACATCTAAAA

FIGURE 16

MANYTLAPEDEYDVLIEGELESDEAEQCDKYDAQALSAQLVPSLCSAVFVIGVLDNLLVV
LILVKYKGLKRVENIYLLNLAVSNLCFLLTLPFWAHAGGDPMCKILIGLYFVGLYSETFF
NCLLTVQRYLVFLHKGNFFSARRRVPCGIITSVLAWVTAILATLPEYVVYKPQMEDQKYK
CAFSRTPFLPADETFWKHPLTLKMNISVLVLPLFIFTFLYVQMRKTLRFREQRYSLPKLV
FAIMVVFLLMWAPYNIAFFLSTFKEHFSLSDCKSSYNLDKSVHITKLIATTHCCINPLLY
AFLDGTFSKYLCRCFHLRSNTPLQPRGQSAQGTSREEPDHSTEV

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
41-61, 76-96, 109-129, 147-167, 199-219, 237-257, 285-305

7 transmembrane receptor (rhodopsin family):
55-300

N-glycosylation site:
3-6, 205-208

Tyrosine kinase phosphorylation site:
70-76, 171-179, 228-234

N-myristoylation site:
52-57, 136-141, 148-153

G-protein coupled receptors:
55-85, 96-136, 209-220, 235-254, 292-308

FIGURE 17

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCGGCCCACGGCGCCCGCGGGCTGGGGCGGTCGCTTC
TTCCTTCTCCGTGGCCTACGAGGGTCCCCAGCCTGGGTAAAGATGGCCCCATGGCCCCCG
AAGGGCCTAGTCCCAGCTGTGCTCTGGGGCCTCAGCCTCTTCCTCAACCTCCCAGGACCT
ATCTGGCTCCAGCCCTCTCCACCTCCCCAGTCTTCTCCCCCGCCTCAGCCCCATCCGTGT
CATACCTGCCGGGGACTGGTTGACAGCTTTAACAAGGGCCTGGAGAGAACCATCCGGGAC
AACTTTGGAGGTGGAAACACTGCCTGGGAGGAAGAGAATTTGTCCAAATACAAAGACAGT
GAGACCCGCCTGGTAGAGGTGCTGGAGGGTGTGTGCAGCAAGTCAGACTTCGAGTGCCAC
CGCCTGCTGGAGCTGAGTGAGGAGCTGGTGGAGAGCTGGTGGTTTCACAAGCAGCAGGAG
GCCCCGGACCTCTTCCAGTGGCTGTGCTCAGATTCCCTGAAGCTCTGCTGCCCCGCAGGC
ACCTTCGGGCCCTCCTGCCTTCCCTGTCCTGGGGGAACAGAGAGGCCCTGCGGTGGCTAC
GGGCAGTGTGAAGGAGAAGGGACACGAGGGGGCAGCGGGCACTGTGACTGCCAAGCCGGC
TACGGGGGTGAGGCCTGTGGCCAGTGTGGCCTTGGCTACTTTGAGGCAGAACGCAACGCC
AGCCATCTGGTATGTTCGGCTTGTTTTGGCCCCTGTGCCCGATGCTCAGGACCTGAGGAA
TCAAACTGTTTGCAATGCAAGAAGGGCTGGGCCCTGCATCACCTCAAGTGTGTAGACATT
GATGAGTGTGGCACAGAGGGAGCCAACTGTGGAGCTGACCAATTCTGCGTGAACACTGAG
GGCTCCTATGAGTGCCGAGACTGTGCCAAGGCCTGCCTAGGCTGCATGGGGGCAGGGCCA
GGTCGCTGTAAGAAGTGTAGCCCTGGCTATCAGCAGGTGGGCTCCAAGTGTCTCGATGTG
GATGAGTGTGAGACAGAGGTGTGTCCGGGAGAGAACAAGCAGTGTGAAAACACCGAGGGC
GGTTATCGCTGCATCTGTGCCGAGGGCTACAAGCAGATGGAAGGCATCTGTGTGAAGGAG
CAGATCCCAGAGTCAGCAGGCTTCTTCTCAGAGATGACAGAAGACGAGTTGGTGGTGCTG
CAGCAGATGTTCTTTGGCATCATCATCTGTGCACTGGCCACGCTGGCTGCTAAGGGCGAC
TTGGTGTTCACCGCCATCTTCATTGGGGCTGTGGCGGCCATGACTGGCTACTGGTTGTCA
GAGCGCAGTGACCGTGTGCTGGAGGGCTTCATCAAGGGCAGATAATCGCGGCCACCACCT
GTAGGACCTCCTCCCACCCACGCTGCCCCCAGAGCTTGGGCTGCCCTCCTGCTGGACACT
CAGGACAGCTTGGTTTATTTTGAGAGTGGGGTAAGCACCCCTACCTGCCTTACAGAGCA
GCCCAGGTACCCAGGCCCGGGCAGACAAGGCCCCTGGGGTAAAAAGTAGCCCTGAAGGTG
GATACCATGAGCTCTTCACCTGGCGGGGACTGGCAGGCTTCACAATGTGTGAATTTCAAA
AGTTTTTCCTTAATGGTGGCTGCTAGAGCTTTGGCCCCTGCTTAGGATTAGGTGGTCCTC
ACAGGGGTGGGGCCATCACAGCTCCCTCCTGCCAGCTGCATGCTGCCAGTTCCTGTTCTG
TGTTCACCACATCCCCACACCCCATTGCCACTTATTTATTCATCTCAGGAAATAAAGAAA
GGTCTTGGAAAGTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 18

MAPWPPKGLVPAVLWGLSLFLNLPGPIWLQPSPPPQSSPPPQPHPCHTCRGLVDSFNKGL
ERTIRDNFGGGNTAWEEENLSKYKDSETRLVEVLEGVCSKSDFECHRLLELSEELVESWW
FHKQQEAPDLFQWLCSDSLKLCCPAGTFGPSCLPCPGGTERPCGGYGQCEGEGTRGGSGH
CDCQAGYGGEACGQCGLGYFEAERNASHLVCSACFGPCARCSGPEESNCLQCKKGWALHH
LKCVDIDECGTEGANCGADQFCVNTEGSYECRDCAKACLGCMGAGPGRCKKCSPGYQQVG
SKCLDVDECETEVCPGENKQCENTEGGYRCICAEGYKQMEGICVKEQIPESAGFFSEMTE
DELVVLQQMFFGIIICALATLAAKGDLVFTAIFIGAVAAMTGYWLSERSDRVLEGFIKGR

FIGURE 19

GCCCGGGACTGGCGCAAGGTGCCCAAGCAAGGAAAGAAATAATGAAGAGACACATGTGTT
AGCTGCAGCCTTTTGAAACACGCAAGAAGGAAATCAATAGTGTGGACAGGGCTGGAACCT
TTACCACGCTTGTTGGAGTAGATGAGGAATGGGCTCGTGATTATGCTGACATTCCAGCAT
GAATCTGGTAGACCTGTGGTTAACCCGTTCCCTCTCCATGTGTCTCCTCCTACAAAGTTT
TGTTCTTATGATACTGTGCTTTCATTCTGCCAGTATGTGTCCCAAGGGCTGTCTTTGTTC
TTCCTCTGGGGGTTTAAATGTCACCTGTAGCAATGCAAATCTCAAGGAAATACCTAGAGA
TCTTCCTCCTGAAACAGTCTTACTGTATCTGGACTCCAATCAGATCACATCTATTCCCAA
TGAAATTTTTAAGGACCTCCATCAACTGAGAGTTCTCAACCTGTCCAAAAATGGCATTGA
GTTTATCGATGAGCATGCCTTCAAAGGAGTAGCTGAAACCTTGCAGACTCTGGACTTGTC
CGACAATCGGATTCAAAGTGTGCACAAAAATGCCTTCAATAACCTGAAGGCCAGGGCCAG
AATTGCCAACAACCCCTGGCACTGCGACTGTACTCTACAGCAAGTTCTGAGGAGCATGGC
GTCCAATCATGAGACAGCCCACAACGTGATCTGTAAAACGTCCGTGTTGGATGAACATGC
TGGCAGACCATTCCTCAATGCTGCCAACGACGCTGACCTTTGTAACCTCCCTAAAAAAAC
TACCGATTATGCCATGCTGGTCACCATGTTTGGCTGGTTCACTATGGTGATCTCATATGT
GGTATATTATGTGAGGCAAAATCAGGAGGATGCCCGGAGACACCTCGAATACTTGAAATC
CCTGCCAAGCAGGCAGAAGAAAGCAGATGAACCTGATGATATTAGCACTGTGGTATAGTG
TCCAAACTGACTGTCATTGAGAAAGAAAGAAAGTAGTTTGCGATTGCAGTAGAAATAAGT
GGTTTACTTCTCCCATCCATTGTAAACATTTGAAACTTTGTATTTCAGTTTTTTTTGAAT
TATGCCACTGCTGAACTTTTAACAAACACTACAACATAAATAATTTGAGTTTAGGTGATC
CACCCCTTAATTGTACCCCCGATGGTATATTTCTGAGTAAGCTACTATCTGAACATTAGT
TAGATCCATCTCACTATTTAATAATGAAATTTATTTTTTTAATTTAAAAGCAAATAAAAG
CTTAACTTTGAACCATGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACA

FIGURE 20

MNLVDLWLTRSLSMCLLLQSFVLMILCFHSASMCPKGCLCSSSGGLNVTCSNANLKEIPR
DLPPETVLLYLDSNQITSIPNEIFKDLHQLRVLNLSKNGIEFIDEHAFKGVAETLQTLDL
SDNRIQSVHKNAFNNLKARARIANNPWHCDCTLQQVLRSMASNHETAHNVICKTSVLDEH
AGRPFLNAANDADLCNLPKKTTDYAMLVTMFGWFTMVISYVVYYVRQNQEDARRHLEYLK
SLPSRQKKADEPDDISTVV

Signal sequence:
amino acids 1-33

Transmembrane domain:
amino acids 205-220

N-glycosylation site:
amino acids 47-51, 94-98

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 199-203

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 162-166, 175-179

N-myristoylation site:
amino acids 37-43, 45-51, 110-116

FIGURE 21

CGCCACCACTGCGGCCACCGCCAATGAAACGCCTCCCGCTCCTAGTGGTTTTTTCCACTT
TGTTGAATTGTTCCTATACTCAAAATTGCACCAAGACACCTTGTCTCCCAAATGCAAAAT
GTGAAATACGCAATGGAATTGAAGCCTGCTATTGCAACATGGGATTTTCAGGAAATGGTG
TCACAATTTGTGAAGATGATAATGAATGTGGAAATTTAACTCAGTCCTGTGGCGAAAATG
CTAATTGCACTAACACAGAAGGAAGTTATTATTGTATGTGTGTACCTGGCTTCAGATCCA
GCAGTAACCAAGACAGGTTTATCACTAATGATGGAACCGTCTGTATAGAAAATGTGAATG
CAAACTGCCATTTAGATAATGTCTGTATAGCTGCAAATATTAATAAAACTTTAACAAAAA
TCAGATCCATAAAAGAACCTGTGGCTTTGCTACAAGAAGTCTATAGAAATTCTGTGACAG
ATCTTTCACCAACAGATATAATTACATATATAGAAATATTAGCTGAATCATCTTCATTAC
TAGGTTACAAGAACAACACTATCTCAGCCAAGGACACCCTTTCTAACTCAACTCTTACTG
AATTTGTAAAAACCGTGAATAATTTTGTTCAAAGGGATACATTTGTAGTTTGGGACAAGT
TATCTGTGAATCATAGGAGAACACATCTTACAAAACTCATGCACACTGTTGAACAAGCTA
CTTTAAGGATATCCCAGAGCTTCCAAAAGACCACAGAGTTTGATACAAATTCAACGGATA
TAGCTCTCAAAGTTTTCTTTTTTGATTCATATAACATGAAACATATTCATCCTCATATGA
ATATGGATGGAGACTACATAAATATATTTCCAAAGAGAAAAGCTGCATATGATTCAAATG
GCAATGTTGCAGTTGCATTTTTATATTATAAGAGTATTGGTCCTTTGCTTTCATCATCTG
ACAACTTCTTATTGAAACCTCAAAATTATGATAATTCTGAAGAGGAGGAAAGAGTCATAT
CTTCAGTAATTTCAGTCTCAATGAGCTCAAACCCACCCACATTATATGAACTTGAAAAAA
TAACATTTACATTAAGTCATCGAAAGGTCACAGATAGGTATAGGAGTCTATGTGCATTTT
GGAATTACTCACCTGATACCATGAATGGCAGCTGGTCTTCAGAGGGCTGTGAGCTGACAT
ACTCAAATGAGACCCACACCTCATGCCGCTGTAATCACCTGACACATTTTGCAATTTTGA
TGTCCTCTGGTCCTTCCATTGGTATTAAAGATTATAATATTCTTACAAGGATCACTCAAC
TAGGAATAATTATTTCACTGATTTGTCTTGCCATATGCATTTTTACCTTCTGGTTCTTCA
GTGAAATTCAAAGCACCAGGACAACAATTCACAAAAATCTTTGCTGTAGCCTATTTCTTG
CTGAACTTGTTTTTCTTGTTGGGATCAATACAAATACTAATAAGCTCTTCTGTTCAATCA
TTGCCGGACTGCTACACTACTTCTTTTTAGCTGCTTTTGCATGGATGTGCATTGAAGGCA
TACATCTCTATCTCATTGTTGTGGGTGTCATCTACAACAAGGGATTTTTGCACAAGAATT
TTTATATCTTTGGCTATCTAAGCCCAGCCGTGGTAGTTGGATTTTCGGCAGCACTAGGAT
ACAGATATTATGGCACAACCAAAGTATGTTGGCTTAGCACCGAAAACAACTTTATTTGGA
GTTTTATAGGACCAGCATGCCTAATCATTCTTGTTAATCTCTTGGCTTTTGGAGTCATCA
TATACAAAGTTTTTCGTCACACTGCAGGGTTGAAACCAGAAGTTAGTTGCTTTGAGAACA
TAAGGTCTTGTGCAAGAGGAGCCCTCGCTCTTCTGTTCCTTCTCGGCACCACCTGGATCT
TTGGGGTTCTCCATGTTGTGCACGCATCAGTGGTTACAGCTTACCTCTTCACAGTCAGCA
ATGCTTTCCAGGGGATGTTCATTTTTTTTATTCCTGTGTGTTTTATCTAGAAAGATTCAAG
AAGAATATTACAGATTGTTCAAAAATGTCCCCTGTTGTTTTGGATGTTTAAGGTAAACAT
AGAGAATGGTGGATAATTACAACTGCACAAAAATAAAAATTCCAAGCTGTGGATGACCAA
TGTATAAAAATGACTCATCAAATTATCCAATTATTAACTACTAGACAAAAAGTATTTTAA
ATCAGTTTTTCTGTTTATGCTATAGGAACTGTAGATAATAAGGTAAAATTATGTATCATA
TAGATATACTATGTTTTTCTATGTGAAATAGTTCTGTCAAAAATAGTATTGCAGATATTT
GGAAAGTAATTGGTTTCTCAGGAGTGATATCACTGCACCCAAGGAAAGATTTTCTTTCTA
ACACGAGAAGTATATGAATGTCCTGAAGGAAACCACTGGCTTGATATTTCTGTGACTCGT
GTTGCCTTTGAAACTAGTCCCCTACCACCTCGGTAATGAGCTCCATTACAGAAAGTGGAA
CATAAGAGAATGAAGGGGCAGAATATCAAACAGTGAAAAGGGAATGATAAGATGTATTTT
GAATGAACTGTTTTTTCTGTAGACTAGCTGAGAAATTGTTGACATAAAATAAAGAATTGA
AGAAACACATTTTACCATTTTGTGAATTGTTCTGAACTTAAATGTCCACTAAAACAACTT
AGACTTCTGTTTGCTAAATCTGTTTCTTTTTCTAATATTCTAAAAAAAAAAAAAAGGTTT
ACCTCCACAAATTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 22

MKRLPLLVVFSTLLNCSYTQNCTKTPCLPNAKCEIRNGIEACYCNMGFSGNGVTICEDDN
ECGNLTQSCGENANCTNTEGSYYCMCVPGFRSSSNQDRFITNDGTVCIENVNANCHLDNV
CIAANINKTLTKIRSIKEPVALLQEVYRNSVTDLSPTDIITYIEILAESSSLLGYKNNTI
SAKDTLSNSTLTEFVKTVNNFVQRDTFVVWDKLSVNHRRTELTKLMHTVEQATLRISQSF
QKTTEFDTNSTDIALKVFFFDSYNMKHIHPHMNMDGDYINIFPKRKAAYDSNGNVAVAFL
YYKSIGPLLSSSDNFLLKPQNYDNSEEEERVISSVISVSMSSNPFTLYELEKITFTLSHR
KVTDRYRSLCAFWNYSPDTMNGSWSSEGCELTYSNETHTSCRCNHLTHFAILMSSGPSIG
IKDYNILTRITQLGIIISLICLAICIFTFWFFSEIQSTRTTIHKNLCCSLFLAELVFLVG
INTNTNKLFCSIIAGLLHYFFLAAFAWMCIEGIHLYLIVVGVIYNKGFLHKNFYIFGYLS
PAVVVGFSAALGYRYYGTTKVCWLSTENNFIWSFIGPACLIILVNLLAFGVIIYKVFRHT
AGLKPEVSCFENIRSCARGALALLFLLGTTWIFGVLHVVHASVVTAYLFTVSNAFQGMFI
FLFLCVLSRKIQEEYYRLFKNVPCCFGCLR

FIGURE 23

CTCCTCTTAACATACTTGCAGCTAAAACTAAATATTGCTGCTTGGGGACCTCCTTCTAGC
CTTAAATTTCAGCTCATCACCTTCACCTGCCTTGGTCATGGCTCTGCTATTCTCCTTGAT
CCTTGCCATTTGCACCAGACCTGGATTCCTAGCGTCTCCATCTGGAGTGCGGCTGGTGGG
GGGCCTCCACCGCTGTGAAGGGCGGGTGGAGGTGGAACAGAAAGGCCAGTGGGGCACCGT
GTGTGATGACGGCTGGGACATTAAGGACGTGGCTGTGTTGTGCCGGGAGCTGGGCTGTGG
AGCTGCCAGCGGAACCCCTAGTGGTATTTTGTATGAGCCACCAGCAGAAAAAGAGCAAAA
GGTCCTCATCCAATCAGTCAGTTGCACAGGAACAGAAGATACATTGGCTCAGTGTGAGCA
AGAAGAAGTTTATGATTGTTCACATGATGAAGATGCTGGGGCATCGTGTGAGAACCCAGA
GAGCTCTTTCTCCCCAGTCCCAGAGGGTGTCAGGCTGGCTGACGGCCCTGGGCATTGCAA
GGGACGCGTGGAAGTGAAGCACCAGAACCAGTGGTATACCGTGTGCCAGACAGGCTGGAG
CCTCCGGGCCGCAAAGGTGGTGTGCCGGCAGCTGGGATGTGGGAGGGCTGTACTGACTCA
AAAACGCTGCAACAAGCATGCCTATGGCCGAAAACCCATCTGGCTGAGCCAGATGTCATG
CTCAGGACGAGAAGCAACCCTTCAGGATTGCCCTTCTGGGCCTTGGGGGAAGAACACCTG
CAACCATGATGAAGACACGTGGGTCGAATGTGAAGATCCCTTTGACTTGAGACTAGTAGG
AGGAGACAACCTCTGCTCTGGGCGACTGGAGGTGCTGCACAAGGGCGTATGGGGCTCTGT
CTGTGATGACAACTGGGGAGAAAAGGAGGACCAGGTGGTATGCAAGCAACTGGGCTGTGG
GAAGTCCCTCTCTCCCTCCTTCAGAGACCGGAAATGCTATGGCCCTGGGGTTGGCCGCAT
CTGGCTGGATAATGTTCGTTGCTCAGGGGAGGAGCAGTCCCTGGAGCAGTGCCAGCACAG
ATTTTGGGGGTTTCACGACTGCACCCACCAGGAAGATGTGGCTGTCATCTGCTCAGTGTA
GGTGGGCATCATCTAATCTGTTGAGTGCCTGAATAGAAGAAAAACACAGAAGAAGGGAGC
ATTTACTGTCTACATGACTGCATGGGATGAACACTGATCTTCTTCTGCCCTTGGACTGGG
ACTTATACTTGGTGCCCCTGATTCTCAGGCCTTCAGAGTTGGATCAGAACTTACAACATC
AGGTCTAGTTCTCAGGCCATCAGACATAGTTTGGAACTACATCACCACCTTTCCTATGTC
TCCACATTGCACACAGCAGATTCCCAGCCTCCATAATTGTGTGTATCAACTACTTAAATA
CATTCTCACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACATACACCATTTGTCC
TGTTTCTCTGAAGAACTCTGACAAAATACAGATTTTGGTACTGAAAGAGATTCTAGAGGA
ACGGAATTTTAAGGATAAATTTTCTGAATTGGTTATGGGGTTTCTGAAATTGGCTCTATA
ATCTAATTAGATATAAAATTCTGGTAACTTTATTTACAATAATAAAGATAGCACTATGTG
TTCAAA

FIGURE 24

MALLFSLILAICTRPGFLASPSGVRLVGGLHRCEGRVEVEQKGQWGTVCDDGWDIKDVAV
LCRELGCGAASGTPSGILYEPPAEKEQKVLIQSVSCTGTEDTLAQCEQEEVYDCSHDEDA
GASCENPESSFSPVPEGVRLADGPGHCKGRVEVKHQNQWYTVCQTGWSLRAAKVVCRQLG
CGRAVLTQKRCNKHAYGRKPIWLSQMSCSGREATLQDCPSGPWGKNTCNHDEDTWVECED
PFDLRLVGGDNLCSGRLEVLHKGVWGSVCDDNWGEKEDQVVCKQLGCGKSLSPSFRDRKC
YGPGVGRIWLDNVRCSGEEQSLEQCQHRFWGFHDCTHQEDVAVICSV

Signal sequence:
amino acids 1-15

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 47-51, 97-101, 115-119, 209-213, 214-218, 234-238, 267-271, 294-298, 316-320, 336-340

N-myristoylation site:
amino acids 29-35, 43-49, 66-72, 68-74, 72-78, 98-104, 137-143, 180-186, 263-269, 286-292

Amidation site:
amino acids 196-200

Speract receptor repeated domain signature:
amino acids 29-67, 249-287

FIGURE 25

CGGACGCGTGGGCGTCCGGCGGTCGCAGAGCCAGGAGGCGGAGGCGCGCGGGCCAGCCTG
GGCCCCAGCCCACACCTTCACCAGGGCCCAGGAGCCACCATGTGGCGATGTCCACTGGGG
CTACTGCTGTTGCTGCCGCTGGCTGGCCACTTGGCTCTGGGTGCCCAGCAGGGTCGTGGG
CGCCGGGAGCTAGCACCGGGTCTGCACCTGCGGGGCATCCGGGACGCGGGAGGCCGGTAC
TGCCAGGAGCAGGACCTGTGCTGCCGCGGCCGTGCCGACGACTGTGCCCTGCCCTACCTG
GGCGCCATCTGTTACTGTGACCTCTTCTGCAACCGCACGGTCTCCGACTGCTGCCCTGAC
TTCTGGGACTTCTGCCTCGGCGTGCCACCCCCTTTTCCCCCGATCCAAGGATGTATGCAT
GGAGGTCGTATCTATCCAGTCTTGGGAACGTACTGGGACAACTGTAACCGTTGCACCTGC
CAGGAGAACAGGCAGTGGCATGGTGGATCCAGACATGATCAAAGCCATCAACCAGGGCAA
CTATGGCTGGCAGGCTGGGAACCACAGCGCCTTCTGGGGCATGACCCTGGATGAGGCAT
TCGCTACCGCCTGGGCACCATCCGCCCATCTTCCTCGGTCATGAACATGCATGAAATTTA
TACAGTGCTGAACCCAGGGGAGGTGCTTCCCACAGCCTTCGAGGCCTCTGAGAAGTGGCC
CAACCTGATTCATGAGCCTCTTGACCAAGGCAACTGTGCAGGCTCCTGGGCCTTCTCCAC
AGCAGCTGTGGCATCCGATCGTGTCTCAATCCATTCTCTGGGACACATGACGCCTGTCCT
GTCGCCCCAGAACCTGCTGTCTTGTGACACCCACCAGCAGCAGGGCTGCCGCGGTGGGCG
TCTCGATGGTGCCTGGTGGTTCCTGCGTCGCCGAGGGGTGGTGTCTGACCACTGCTACCC
CTTCTCGGGCCGTGAACGAGACGAGGCTGGCCCTGCGCCCCCCTGTATGATGCACAGCCG
AGCCATGGGTCGGGGCAAGCGCCAGGCCACTGCCCACTGCCCCAACAGCTATGTTAATAA
CAATGACATCTACCAGGTCACTCCTGTCTACCGCCTCGGCTCCAACGACAAGGAGATCAT
GAAGGAGCTGATGGAGAATGGCCCTGTCCAAGCCCTCATGGAGGTGCATGAGGACTTCTT
CCTATACAAGGGAGGCATCTACAGCCACACGCCAGTGAGCCTTGGGAGGCCAGAGAGATA
CCGCCGGCATGGGACCCACTCAGTCAAGATCACAGGATGGGGAGAGGAGACGCTGCCAGA
TGGAAGGACGCTCAAATACTGGACTGCGGCCAACTCCTGGGGCCCAGCCTGGGGCGAGAG
GGGCCACTTCCGCATCGTGCGCGGCGTCAATGAGTGCGACATCGAGAGCTTCGTGCTGGG
CGTCTGGGGCCGCGTGGGCATGGAGGACATGGGTCATCACTGAGGCTGCGGGCACCACGC
GGGGTCCGGCCTGGGATCCAGGCTAAGGGCCGGCGGAAGAGGCCCCAATGGGGCGGTGAC
CCCAGCCTCGCCCGACAGAGCCCGGGGCGCAGGCGGGCGCCAGGGCGCTAATCCCGGCGC
GGGTTCCGCTGACGCAGCGCCCCGCCTGGGAGCCGCGGGCAGGCGAGACTGGCGGAGCCC
CCAGACCTCCCAGTGGGGACGGGGCAGGGCCTGGCCTGGGAAGAGCACAGCTGCAGATCC
CAGGCCTCTGGCGCCCCCACTCAAGACTACCAAAGCCAGGACACCTCAAGTCTCCAGCCC
CAATACCCCACCCCAATCCCGTATTCTTTTTTTTTTTTTTTAGACAGGGTCTTGCTCCG
TTGCCCAGGTTGGAGTGCAGTGGCCCATCAGGGCTCACTGTAACCTCCGACTCCTGGGTT
CAAGTGACCCTCCCACCTCAGCCTCTCAAGTAGCTGGGACTACAGGTGCACCACCACACC
TGGCTAATTTTTGTATTTTTTGTAAAGAGGGGGGTCTCACTGTGTTGCCCAGGCTGGTTT
CGAACTCCTGGGCTCAAGCGGTCCACCTGCCTCCGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTGCAGG
CATGAGCCACTGCACCCAGCCCTGTATTCTTATTCTTCAGATATTTATTTTTCTTTTCAC
TGTTTTAAAATAAAACCAAAGTATTGATAAAAAAAAA

FIGURE 26

MWRCPLGLLLLLPLAGHLALGAQQGRGRRELAPGLHLRGIRDAGGRYCQEQDLCCRGRAD
DCALPYLGAICYCDLFCNRTVSDCCPDFWDFCLGVPPPFPPIQGCMHGGRIYPVLGTYWD
NCNRCTCQENRQWHGGSRHDQSHQPGQLWLAGWEPQRLLGHDFG

N-glycosylation site:
amino acids 78-82, 161-165

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 80-84, 117-121, 126-130, 169-173, 205-209, 296-300, 411-415

N-myristoylation site:
amino acids 21-27, 39-45, 44-50, 104-110, 160-164, 224-230, 269-275, 378-384, 442-448

Amidation site:
amino acids 26-30, 318-322

Eukaryotic thiol (cysteine) proteases histidine active site:
amino acids 398-409

FIGURE 27

CCCACGCGTCCGGCAGGTTTTTCTTCAAGCCAAGAAGGACACGGATTGGCTGAAGGAGAA
AGTGCAGAGCTTGCAGACACTGGCTGCCAACAACTCTGCGTTGGCCAAAGCCAACAACGA
CACCCTGGAGGATATGAACAGCCAGCTCAACTCATTCACAGGTCAGATGGAGAACATCAC
CACTATCTCTCAAGCCAACGAGCAGAACCTGAAAGACCTGCAGGACTTACACAAAGATGC
AGAGAATAGAACAGCCATCAAGTTCAACCAACTGGAGGAACGCTTCCAGCTCTTTGAGAC
GGATATTGTGAACATCATTAGCAATATCAGTTACACAGCCCACCACCTGCGGACGCTGAC
CAGCAATCTAAATGAAGTCAGGACCACTTGCACAGATACCTTACCAAACACACAGATGAT
CTGACCTCCTTGAATAATACCCTGGCCAACATCCGTTTGGATTCTGTTTCTCTCAGGATG
CAACAAGATTTGATGAGGTCGAGGTTAGACACTGAAGTAGCCAACTTATCAGTGATTATG
GAAGAAATGAAGCTAGTAGACTCCAAGCATGGTCAGCTCATCAAGAATTTTACAATACTA
CAAGGTCCACCGGGCCCCAGGGGTCCAAGAGGTGACAGAGGATCCCAGGGACCCCCTGGC
CCAACTGGCAACAAGGGACAGAAAGGAGAGAAGGGGGAGCCTGGACCACCTGGCCCTGCG
GGTGAGAGAGGCCCAATTGGACCAGCTGGTCCCCCCGGAGAGCGTGGCGGCAAAGGATCT
AAAGGCTCCCAGGGCCCCAAAGGCTCCCGTGGTTCCCCTGGGAAGCCCGGCCCTCAGGGC
CCCAGTGGGGACCCAGGCCCCCCGGGCCCACCAGGCAAAGAGGGACTCCCCGGCCCTCAG
GGCCCTCCTGGCTTCCAGGGACTTCAGGGCACCGTTGGGGAGCCTGGGGTGCCTGGACCT
CGGGGACTGCCAGGCTTGCCTGGGGTACCAGGCATGCCAGGCCCCAAGGGCCCCCCCGGC
CCTCCTGGCCCATCAGGAGCGGTGGTGCCCCTGGCCCTGCAGAATGAGCCAACCCCGGCA
CCGGAGGACAATAGCTGCCCGCCTCACTGGAAGAACTTCACAGACAAATGCTACTATTTT
TCAGTTGAGAAAGAAATTTTTGAGGATGCAAAGCTTTTCTGTGAAGACAAGTCTTCACAT
CTTGTTTTCATAAACACTAGAGAGGAACAGCAATGGATAAAAAAACAGATGGTAGGGAGA
GAGAGCCACTGGATCGGCCTCACAGACTCAGAGCGTGAAAATGAATGGAAGTGGCTGGAT
GGGACATCTCCAGACTACAAAAATTGGAAAGCTGGACAGCCGGATAACTGGGGTCATGGC
CATGGGCCAGGAGAAGACTGTGCTGGGTTGATTTATGCTGGGCAGTGGAACGATTTCCAA
TGTGAAGACGTCAATAACTTCATTTGCGAAAAAGACAGGGAGACAGTACTGTCATCTGCA
TTATAACGGACTGTGATGGGATCACATGAGCAAATTTTCAGCTCTCAAAGGCAAAGGACA
CTCCTTTCTAATTGCATCACCTTCTCATCAGATTGAAAAAAAAAAAGCACTGAAAACCAA
TTACTGAAAAAAAATTGACAGCTAGTGTTTTTTACCATCCGTCATTACCCAAAGACTTGG
GAACTAAAATGTTCCCCAGGGTGATATGCTGATTTTCATTGTGCACATGGACTGAATCAC
ATAGATTCTCCTCCGTCAGTAACCGTGCGATTATACAAATTATGTCTTCCAAAGTATGGA
ACACTCCAATCAGAAAAAGGTTATCATTGGTCGTTGAGTTATGGGAAGAACTTAAGCATA
TACTGTGTAAACAGTGCCATACATTTCTAAAATCCCAAGTGTAGGAAAAATATGCAGACA
TACAGATATATAGGCCAACTATTAGTAATAATATGAAATATACTTAAAGAGCTTTTAAAA
CTTTGTATTTTTGTACAAAAAAAAA

FIGURE 28

MQQDLMRSRLDTEVANLSVIMEEMKLVDSKHGQLIKNFTILQGPPGPRGPRGDRGSQGPP
GPTGNKGQXGEKGEPGPPGPAGERGPIGPAGPPGERGGKGSKGSQGPKGSRGSPGKPGPQ
GPSGDPGPPGPPGKEGLPGPQGPPGFQGLQGTVGEPGVPGPRGLPGLPGVPGMPGPKGPP
GPPGPSGAVVPLALQNEPTPAPEDNSCPPHWKNFTDKCYYFSVEKKIFEDAKLFCEDKSS
HLVFINTREEQQWIKKQMVGRESHWIGLTDSERENEWKWLDGTSPDYKNWKAGQPDNWGH
GHGPGEDCAGLIYAGQWNDFQCEDVNNFICEKDRETVLSSAL

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
16-19, 37-40, 213-216

Tyrosine kinase phosphorylation site:
212-220

N-myristoylation site:
97-102, 100-105, 148-153, 267-272, 293-298, 310-315

Cell attachment sequence:
51-53

C-type lectin domain signature:
308-330

Lectin C-type domain:
233-330

Collagen triple helix repeat:
43-102, 127-186

FIGURE 29

GGACTAATCTGTGGGAGCAGTTTATTCCAGTATCACCCAGGGTGCAGCCACACCAGGACT
GTGTTGAAGGGTGTTTTTTTTCTTTTAAATGTAATACCTCCTCATCTTTTCTTCTTACAC
AGTGTCTGAGAACATTTACATTATAGATAAGTAGTACATGGTGGATAACTTCTACTTTTA
GGAGGACTACTCTCTTCTGACAGTCCTAGACTGGTCTTCTACACTAAGACACC**ATG**AAGG
AGTATGTGCTCCTATTATTCCTGGCTTTGTGCTCTGCCAAACCCTTCTTTAGCCCTTCAC
ACATCGCACTGAAGAATATGATGCTGAAGGATATGGAAGACACAGATGATGATGATGATG
ATGATGATGATGATGATGATGAGGACAACTCTCTCTTTTCCAACAAGAGAGCCAAGAA
GCCATTTTTTTCCATTTGATCTGTTTCCAATGTGTCCATTTGGATGTCAGTGCTATTCAC
GAGTTGTACATTGCTCAGATTTAGGTTTGACCTCAGTCCCAACCAACATTCCATTTGATA
CTCGAATGCTTGATCTTCAAAACAATAAAATTAAGGAAATCAAAGAAAATGATTTTAAAG
GACTCACTTCACTTTATGGTCTGATCCTGAACAACAACAAGCTAACGAAGATTCACCCAA
AAGCCTTTCTAACCACAAAGAAGTTGCGAAGGCTGTATCTGTCCCACAATCAACTAAGTG
AAATACCACTTAATCTTCCCAAATCATTAGCAGAACTCAGAATTCATGAAAATAAAGTTA
AGAAAATACAAAAGGACACATTCAAAGGAATGAATGCTTTACACGTTTTGGAAATGAGTG
CAAACCCTCTTGATAATAATGGGATAGAGCCAGGGGCATTTGAAGGGGTGACGGTGTTCC
ATATCAGAATTGCAGAAGCAAAACTGACCTCAGTTCCTAAAGGCTTACCACCAACTTTAT
TGGAGCTTCACTTAGATTATAATAAAATTTCAACAGTGGAACTTGAGGATTTTAAACGAT
ACAAAGAACTACAAAGGCTGGGCCTAGGAAACAACAAAATCACAGATATCGAAAATGGGA
GTCTTGCTAACATACCACGTGTGAGAGAAATACATTTGGAAAACAATAAACTAAAAAAAA
TCCCTTCAGGATTACCAGAGTTGAAATACCTCCAGATAATCTTCCTTCATTCTAATTCAA
TTGCAAGAGTGGGAGTAAATGACTTCTGTCCAACAGTGCCAAAGATGAAGAAATCTTTAT
ACAGTGCAATAAGTTTATTCAACAACCCGGTGAAATACTGGGAAATGCAACCTGCAACAT
TTCGTTGTGTTTTGAGCAGAATGAGTGTTCAGCTTGGGAACTTTGGAATG**TAA**TAATTAG
TAATTGGTAATGTCCATTTAATATAAGATTCAAAAATCCCTACATTTGGAATACTTGAAC
TCTATTAATAATGGTAGTATTATATATACAAGCAAATATCTATTCTCAAGTGGTAAGTCC
ACTGACTTATTTTATGACAAGAAATTTCAACGGAATTTTGCCAAACTATTGATACATAAG
GGGTTGAGAGAAACAAGCATCTATTGCAGTTTCCTTTTTGCGTACAAATGATCTTACATA
AATCTCATGCTTGACCATTCCTTTCTTCATAACAAAAAAGTAAGATATTCGGTATTTAAC
ACTTTGTTATCAAGCACATTTTAAAAAGAACTGTACTGTAAATGGAATGCTTGACTTAGC
AAAATTTGTGCTCTTTCATTTGCTGTTAGAAAAACAGAATTAACAAAGACAGTAATGTGA
AGAGTGCATTACACTATTCTTATTCTTTAGTAACTTGGGTAGTACTGTAATATTTTAAT
CATCTTAAAGTATGATTTGATATAATCTTATTGAAATTACCTTATCATGTCTTAGAGCCC
GTCTTTATGTTTAAAACTAATTTCTTAAAATAAAGCCTTCAGTAAATGTTCATTACCAAC
TTGATAAATGCTACTCATAAGAGCTGGTTTGGGGCTATAGCATATGCTTTTTTTTTTTTTA
ATTATTACCTGATTTAAAAATCTCTGTAAAAACGTGTAGTGTTTCATAAAATCTGTAACT
CGCATTTTAATGATCCGCTATTATAAGCTTTTAATAGCATGAAAATTGTTAGGCTATATA
ACATTGCCACTTCAACTCTAAGGAATATTTTTGAGATATCCCTTTGGAAGACCTTGCTTG
GAAGAGCCTGGACACTAACAATTCTACACCAAATTGTCTCTTCAAATACGTATGGACTGG
ATAACTCTGAGAAACACATCTAGTATAACTGAATAAGCAGAGCATCAAATTAAACAGACA
GAAACCGAAAGCTCTATATAAATGCTCAGAGTTCTTTATGTATTTCTTATTGGCATTCAA
CATATGTAAAATCAGAAAACAGGGAAATTTTCATTAAAAATATTGGTTTGAAAT

FIGURE 30

MKEYVLLLFLALCSAKPFFSPSHIALKNMNLKDMEDTDDDDDDDDDDDDEDNSLFPTRE
PRSHFFPFDLFPMCPFGCQCYSRVVHCSDLGLTSVPTNIPFDTRMLDLQNNKIKEIKEND
FKGLTSLYGLILNNNKLTKIHPKAFLTTKKLRRLYLSHNQLSEIPLNLPKSLAELRIHEN
KVKKIQKDTFKGMNALHVLEMSANPLDNNGIEPGAFEGVTVFHIRIAEAKLTSVPKGLPP
TLLELHLDYNKISTVELEDFKRYKELQRLGLGNNKITDIENGSLANIPRVREIHLENNKL
KKIPSGLPELKYLQIIFLHSNSIARVGVNDFCPTVPKMKKSLYSAISLFNNPVKYWEMQP
ATFRCVLSRMSVQLGNFGM

Signal sequence:
amino acids 1-15

N-glycosylation site:
amino acids 281-285

N-myristoylation sites:
amino acids 129-135, 210-216, 214-220, 237-243, 270-276, 282-288

Leucine zipper pattern:
amino acids 154-176

FIGURE 31

AGCAGGGAAATCCGGATGTCTCGGTTATGAAGTGGAGCAGTGAGTGTGAGCCTCAACATA
GTTCCAGAACTCTCCATCCGGACTAGTTATTGAGCATCTGCCTCTCATATCACCAGTGGC
CATCTGAGGTGTTTCCCTGGCTCTGAAGGGGTAGGCACG**ATG**GCCAGGTGCTTCAGCCTG
GTGTTGCTTCTCACTTCCATCTGGACCACGAGGCTCCTGGTCCAAGGCTCTTTGCGTGCA
GAAGAGCTTTCCATCCAGGTGTCATGCAGAATTATGGGGATCACCCTTGTGAGCAAAAAG
GCGAACCAGCAGCTGAATTTCACAGAAGCTAAGGAGGCCTGTAGGCTGCTGGGACTAAGT
TTGGCCGGCAAGGACCAAGTTGAAACAGCCTTGAAAGCTAGCTTTGAAACTTGCAGCTAT
GGCTGGGTTGGAGATGGATTCGTGGTCATCTCTAGGATTAGCCCAAACCCCAAGTGTGGG
AAAAATGGGGTGGGTGTCCTGATTTGGAAGGTTCCAGTGAGCCGACAGTTTGCAGCCTAT
TGTTACAACTCATCTGATACTTGGACTAACTCGTGCATTCCAGAAATTATCACCACCAAA
GATCCCATATTCAACACTCAAACTGCAACACAAACAACAGAATTTATTGTCAGTGACAGT
ACCTACTCGGTGGCATCCCCTTACTCTACAATACCTGCCCCTACTACTACTCCTCCTGCT
CCAGCTTCCACTTCTATTCCACGGAGAAAAAAATTGATTTGTGTCACAGAAGTTTTTATG
GAAACTAGCACCATGTCTACAGAAACTGAACCATTTGTTGAAAATAAAGCAGCATTCAAG
AATGAAGCTGCTGGGTTTGGAGGTGTCCCCACGGCTCTGCTAGTGCTTGCTCTCCTCTTC
TTTGGTGCTGCAGCTGGTCTTGGATTTTGCTATGTCAAAAGGTATGTGAAGGCCTTCCCT
TTTACAAACAAGAATCAGCAGAAGGAAATGATCGAAACCAAAGTAGTAAAGGAGGAGAAG
GCCAATGATAGCAACCCTAATGAGGAATCAAAGAAAACTGATAAAAACCCAGAAGAGTCC
AAGAGTCCAAGCAAAACTACCGTGCGATGCCTGGAAGCTGAAGTT**TAG**ATGAGACAGAAA
TGAGGAGACACACCTGAGGCTGGTTTCTTTCATGCTCCTTACCCTGCCCCAGCTGGGGAA
ATCAAAAGGCCAAAGAACCAAAGAAGAAAGTCCACCCTTGGTTCCTAACTGGAATCAGC
TCAGGACTGCCATTGGACTATGGAGTGCACCAAAGAGAATGCCCTTCTCCTTATTGTAAC
CCTGTCTGGATCCTATCCTCCTACCTCCAAAGCTTCCCACGGCCTTTCTAGCCTGGCTAT
GTCCTAATAATATCCCACTGGGAGAAAGGAGTTTTGCAAAGTGCAAGGACCTAAAACATC
TCATCAGTATCCAGTGGTAAAAAGGCCTCCTGGCTGTCTGAGGCTAGGTGGGTTGAAAGC
CAAGGAGTCACTGAGACCAAGGCTTTCTCTACTGATTCCGCAGCTCAGACCCTTTCTTCA
GCTCTGAAAGAGAAACACGTATCCCACCTGACATGTCCTTCTGAGCCCGGTAAGAGCAAA
AGAATGGCAGAAAAGTTTAGCCCCTGAAAGCCATGGAGATTCTCATAACTTGAGACCTAA
TCTCTGTAAAGCTAAAATAAAGAAATAGAACAAGGCTGAGGATACGACAGTACACTGTCA
GCAGGGACTGTAAACACAGACAGGGTCAAAGTGTTTTCTCTGAACACATTGAGTTGGAAT
CACTGTTTAGAACACACACACTTACTTTTTCTGGTCTCTACCACTGCTGATATTTTCTCT
AGGAAATATACTTTTACAAGTAACAAAAATAAAAACTCTTATAAATTTCTATTTTTATCT
GAGTTACAGAAATGATTACTAAGGAAGATTACTCAGTAATTTGTTTAAAAAGTAATAAAA
TTCAACAAACATTTGCTGAATAGCTACTATATGTCAAGTGCTGTGCAAGGTATTACACTC
TGTAATTGAATATTATTCCTCAAAAAATTGCACATAGTAGAACGCTATCTGGGAAGCTAT
TTTTTTCAGTTTTGATATTTCTAGCTTATCTACTTCCAAACTAATTTTTATTTTTGCTGA
GACTAATCTTATTCATTTTCTCTAATATGGCAACCATTATAACCTTAATTTATTATTAAC
ATACCTAAGAAGTACATTGTTACCTCTATATACCAAAGCACATTTTAAAAGTGCCATTAA
CAAATGTATCACTAGCCCTCCTTTTTCCAACAAGAAGGGACTGAGAGATGCAGAAATATT
TGTGACAAAAAATTAAAGCATTTAGAAAACTT

FIGURE 32

MARCFSLVLLLTSIWTTRLLVQGSLRAEELSIQVSCRIMGITLVSKKANQQLNFTEAKEA
CRLLGLSLAGKDQVETALKASFETCSYGWVGDGFVVISRISPNPKCGKNGVGVLIWKVPV
SRQFAAYCYNSSDTWTNSCIPEIITTKDPIFNTQTATQTTEFIVSDSTYSVASPYSTIPA
PTTTPPAPASTSIPRRKKLICVTEVFMETSTMSTETEPFVENKAAFKNEAAGFGGVPTAL
LVLALLFFGAAAGLGFCYVKRYVKAFPFTNKNQQKEMIETKVVKEEKANDSNPNEESKKT
DKNPEESKSPSKTTVRCLEAEV

Signal sequence:
amino acids 1-16

Transmembrane domain:
amino acids 235-254

N-glycosylation site:
amino acids 53-57, 130-134, 289-293

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 145-149, 214-218

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 79-88

N-myristoylation site:
amino acids 23-29, 65-71, 234-240, 235-239, 249-255, 253-259

FIGURE 33

GAAAAAAAAAAAAAGGGAAGCAAGCTTAGCTGTACACCCTGAGTCTTGCAAAAGCTGCAG
CCCCACCCAGGAGCAGGGTGGTGGCTGGGGCGATGGTGGACGCCCTGAAGATGTCCCATG
GCTACTGAAGGGGCTGCCCAGTTAGGGAACAGAGTGGCGGGCATGGTGTGTAGCCTATGG
GTGCTGCTCCTGGTGTCTTCAGTTCTGGCTCTGGAAGAGGTATTGCTGGACACCACCGGA
GAGACATCTGAGATTGGCTGGCTCACCTACCCACCAGGGGGGTGGGACGAGGTGAGTGTT
CTGGACGACCAGCGACGCCTGACTCGGACCTTTGAGGCATGTCATGTGGCAGGGGCCCCT
CCAGGCACCGGGCAGGACAATTGGTTGCAGACACACTTTGTGGAGCGGCGCGGGGCCCAG
AGGGCGCACATTCGACTCCACTTCTCTGTGCGGGCATGCTCCAGCCTGGGTGTGAGCGGC
GGCACCTGCCGGGAGACCTTCACCCTTTACTACCGTCAGGCTGAGGAGCCCGACAGCCCT
GACAGCGTTTCCTCCTGGCACCTCAAACGTTGGACCAAGGTGGACACAATTGCAGCAGAC
GAGAGCTTTCCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCTTCTTCCTCTGCAGCGTGGGCT
GTGGGACCCCACGGGGCTGGGCAGCGGGCTGGACTGCAACTGAACGTCAAAGAGCGGAGC
TTTGGGCCTCTCACCCAACGCGGCTTCTACGTGGCCTTCCAGGACACGGGGGCCTGCCTG
GCCCTGGTCGCTGTCAGGCTCTTCTCCTACACCTGCCCTGCCGTGCTCCGATCCTTTGCT
TCCTTTCCAGAGACGCAGGCCAGTGGGGCTGGGGGGGCCTCCCTGGTGGCAGCTGTGGGC
ACCTGTGTGGCTCATGCAGAGCCAGAGGAGGATGGAGTAGGGGGCCAGGCAGGAGGCAGC
CCCCCCAGGCTGCACTGCAACGGGGAGGGCAAGTGGATGGTAGCTGTCGGGGGCTGCCGC
TGCCAGCCTGGATACCAACCAGCACGAGGAGACAAGGCCTGCCAAGCCTGCCCACGGGGG
CTCTATAAGGCTTCTGCTGGGAATGCTCCCTGCTCACCATGCCCTGCCCGCAGTCACGCT
CCCAACCCAGCAGCCCCCGTTTGCCCCTGCCTGGAGGGCTTCTACCGGGCCAGTTCCGAC
CCACCAGAGGCCCCCTGCACTGGTCCTCCATCGGCTCCCCAGGAGCTTTGGTTTGAGGTG
CAAGGCTCAGCACTCATGCTACACTGGCGCCTGCCTCGGGAGCTGGGGGGTCGAGGGGAC
CTGCTCTTCAATGTCGTGTGCAAGGAGTGTGAAGGCCGCCAGGAACCTGCCAGCGGTGGT
GGGGGCACTTGTCACCGCTGCAGGGATGAGGTCCACTTCGACCCTCGCCAGAGAGGCCTG
ACTGAGAGCCGAGTGTTAGTGGGGGGACTCCGGGCACACGTACCCTACATCTTAGAGGTG
CAGGCTGTTAATGGGGTGTCTGAGCTCAGCCCTGACCCTCCTCAGGCTGCAGCCATCAAT
GTCAGCACCAGCCATGAAGTGCCCTCTGCTGTCCCTGTGGTGCACCAGGTGAGCCGGGCA
TCCAACAGCATCACGGTGTCCTGGCCGCAGCCCGACCAGACCAATGGGAACATCCTGGAC
TATCAGCTCCGCTACTATGACCAGGCAGAAGACGAATCCCACTCCTTCACCCTGACCAGC
GAGACCAACACTGCCACCGTGACACAGCTGAGCCCTGGCCACATCTATGGTTTCCAGGTG
CGGGCCCGGACTGCTGCCGGCCACGGCCCCTACGGGGGCAAAGTCTATTTCCAGACACTT
CCTCAAGGGGAGCTGTCTTCCCAGCTTCCGGAAAGACTCTCCTTGGTGATCGGCTCCACC
CTGGGGGCTTTGGCCTTCCTCCTGCTGGCAGCCATCACCGTGCTGGCGGTCGTCTTCCAG
CGGAAGCGGCGTGGGACTGGCTACACGGAGCAGCTGCAGCAATACAGCAGCCCAGGACTC
GGGGTGAAGTATTACATCGACCCCTCCACCTACGAGGACCCCTGTCAGGCCATCCGAGAA
CTTGCCCGGGAAGTCGATCCTGCTTATATCAAGATTGAGGAGGTCATTGGGACAGGCTCT
TTTGGAGAAGTGCGCCAGGGCCGCCTGCAGCCACGGGGACGGAGGGAGCAGACTGTGGCC
ATCCAGGCCCTGTGGGCCGGGGGCGCCGAAAGCCTGCAGATGACCTTCCTGGGCCGGGCC
GCAGTGCTGGGTCAGTTCCAGCACCCCAACATCCTGCGGCTGGAGGGCGTGGTCACCAAG
AGCCGACCCCTCATGGTGCTGACGGAGTTCATGGAGCTTGGCCCCCTGGACAGCTTCCTC
AGGCAGCGGGAGGGCCAGTTCAGCAGCCTGCAGCTGGTGGCCATGCAGCGGGGAGTGGCT
GCTGCCATGCAGTACCTGTCCAGCTTTGCCTTCGTCCATCGCTCGCTGTCTGCCCACAGC
GTGCTGGTGAATAGCCACTTGGTGTGCAAGGTGGCCCGTCTTGGCCACAGTCCTCAGGGC
CCAAGTTGTTTGCTTCGCTGGGCAGCCCCAGAGGTCATTGCACATGGAAAGCATACTCAT
GTGGGAAGTGATGAGTTATGGAGAACGGCCTTACTGGGACATGAGTGAGCAGGAGGTACT
AAATGCAATAGAGCAGGAGTTCCGGCTGCCCCCGCCTCCAGGCTGTCCTCCTGGATTACA

TCTACTTATGTTGGACACTTGGCAGAAGGACCGTGCCCGGCGGCCTCATTTTGACCAGCT
GGTGGCTGCATTTGACAAGATGATCCGCAAGCCAGATACCCTGCAGGCTGGCGGGGACCC
AGGGGAAAGGCCTTCCCAGGCCCTTCTGACCCCTGTGGCCCTGGACTTTCCTTGTCTGGA
CTCACCCCAGGCCTGGCTTTCAGCCATTGGACTGGAGTGCTACCAGGACAACTTCTCCAA
GTTTGGCCTCTGTACCTTCAGTGATGTGGCTCAGCTCAGCCTAGAAGACCTGCCTGCCCT
GGGCATCACCCTGGCTGGCCACCAGAAGAAGCTGCTGCACCACATCCAGCTCCTTCAGCA
ACACCTGAGGCAGCAGGGCTCAGTGGAGGTCTGAGAATGACGATACCCGTGACTCAGCCC
TGGACACTGGTCCGAGAAGGGACATGTGGGACGTGAGCCGGGCTCCAACAGCCTCTGTGA
GAGATGCCCCACACCAAACCCAACCCTCCGATGGCTGCATTCCCTGGTCCTCCGCTTTTC
CACCAGCCCCCTCCTCATTAAAGGGAAAGAAGGGAATTTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAA

FIGURE 34

MATEGAAQLGNRVAGMVCSLWVLLLVSSVLALEEVLLDTTGETSEIGWLTYPPGGWDEVS
VLDDQRRLTRTFEACHVAGAPPGTGQDNWLQTHFVERRGAQRAHIRLHFSVRACSSLGVS
GGTCRETPTLYYRQAEEPDSPDSVSSWHLKRWTKVDTIAADESFPSSSSSSSSSSSSAAW
AVGPHGAGQRAGLQLNVKERSFGPLTQRGFYVAFQDTGACLALVAVRLFSYTCPAVLRSF
ASFPETQASGAGGASLVAAAVGTCVAHAEPEEDGVGGQAGGSPPRLHCNGEGKWMVAVGGC
RCQPGYQPARGDKACQACPRGLYKASAGNAPCSPCPARSHAPNPAAPVCPCLEGFYRASS
DPPEAPCTGPPSAPQELWFEVQGSALMLHWRLPRELGGRGDLLFNVVCKECZGRQEPASG
GGGTCHRCRDEVHPDPRQRGLTEERVLVGGLRAHVPYILEVQAVNGVSELSPDPPQAAAI
NVSTSHEVPSAVPVVHQVSRASNSITVSWPQPDQTNGNILDYQLRYYDQAEDESHSFTLT
SETNTATVTQLSPGHIYGFQVRARTAAGHGPYGGKVYFQTLPQGELSSQLPERLSLVIGS
TLGALAFLLLAAITVLAVVFQRKRRGTGYTEQLQQYSSPGLGVKYYIDPSTYEDPCQAIR
ELAREVDPAYIKIEEVIGTGSFGEVRQGRLQPRGRREQTVAIQALWAGGAESLQMTFLGR
AAVLGQFQHPNILRLEGVVTKSRPLMVLTEFMELGPLDSFLRQREGQFSSLQLVAMQRGV
AAAMQYLSSFAFVHRSLSAHSVLVNSHLVCKVARLGHSPQGPSCLLRWAAPEVIAHGKHT
HVGSDELWRTALLGHE

signal sequence:
Amino acids 1-31

Transmembrane domains:
Amino acids 217-234;598-618

N-glycosylation site:
Amino acids 481-485

Glycosaminoglycan attachment sites:
Amino acids 249-253;419-423

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation sites:
Amino acids 66-70;150-154;624-628

Tyrosine kinase phosphorylation sites:
Amino acids 644-673;664-671

N-myristoylation sites:
Amino acids 10-16;15-21;79-85;99-105;118-124;188-194;
192-198;218-224;250-256;261-267;275-281;276-282;298-304;321-
327;328-334;420-426;421-427;440-446;449-455;599-605;626-632;
708-714;766-772;779-785

Amidation site:
Amino acids 693-697

Cell attachment sequences:
Amino acids 310-313;399-402

FIGURE 35

GGGGTCTCCCTCAGGGCCGGGAGGCACAGCGGTCCCTGCTTGCTGAAGGGCTGGATGTAC
GCATCCGCAGGTTCCCGCGGACTTGGGGGCGCCCGCTGAGCCCCGGCGCCCGCAGAAGAC
TTGTGTTTGCCTCCTGCAGCCTCAACCCGGAGGGCAGCGAGGGCCTACCACCATGATCAC
TGGTGTGTTCAGCATGCGCTTGTGGACCCCAGTGGGCGTCCTGACCTCGCTGGCGTACTG
CCTGCACCAGCGGCGGGTGGCCCTGGCCGAGCTGCAGGAGGCCGATGGCCAGTGTCCGGT
CGACCGCAGCCTGCTGAAGTTGAAAATGGTGCAGGTCGTGTTTCGACACGGGGCTCGGAG
TCCTCTCAAGCCGCTCCCGCTGGAGGAGCAGGTAGAGTGGAACCCCCAGCTATTAGAGGT
CCCACCCCAAACTCAGTTTGATTACACAGTCACCAATCTAGCTGGTGGTCCGAAACCATA
TTCTCCTTACGACTCTCAATACCATGAGACCACCCTGAAGGGGGGCATGTTTGCTGGGCA
GCTGACCAAGGTGGGCATGCAGCAAATGTTTGCCTTGGGAGAGAGACTGAGGAAGAACTA
TGTGGAAGACATTCCCTTTCTTTCACCAACCTTCAACCCACAGGAGGTCTTTATTCGTTC
CACTAACATTTTTCGGAATCTGGAGTCCACCCGTTGTTTGCTGGCTGGGCTTTTCCAGTG
TCAGAAAGAAGGACCCATCATCATCCACACTGATGAAGCAGATTCAGAAGTCTTGTATCC
CAACTACCAAAGCTGCTGGAGCCTGAGGCAGAGAACCAGAGGCCGGAGGCAGACTGCCTC
TTTACAGCCAGGAATCTCAGAGGATTTGAAAAAGGTGAAGGACAGGATGGGCATTGACAG
TAGTGATAAAGTGGACTTCTTCATCCTCCTGGACAACGTGGCTGCCGAGCAGGCACACAA
CCTCCCAAGCTGCCCCATGCTGAAGAGATTTGCACGGATGATCGAACAGAGAGCTGTGGA
CACATCCTTGTACATACTGCCCAAGGAAGACAGGGAAAGTCTTCAGATGGCAGTAGGCCC
ATTCCTCCACATCCTAGAGAGCAACCTGCTGAAAGCCATGGACTCTGCCACTGCCCCCGA
CAAGATCAGAAAGCTGTATCTCTATGCGGCTCATGATGTGACCTTCATACCGCTCTTAAT
GACCCTGGGGATTTTTGACCACAAATGGCCACCGTTTGCTGTTGACCTGACCATGGAACT
TTACCAGCACCTGGAATCTAAGGAGTGGTTTGTGCAGCTCTATTACCACGGGAAGGAGCA
GGTGCCGAGAGGTTGCCCTGATGGGCTCTGCCCGCTGGACATGTTCTTGAATGCCATGTC
AGTTTATACCTTAAGCCCAGAAAAATACCATGCACTCTGCTCTCAAACTCAGGTGATGGA
AGTTGGAAATGAAGAGTAACTGATTTATAAAAGCAGGATGTGTTGATTTTAAAATAAAGT
GCCTTTATACAATG

FIGURE 36

MITGVFSMRLWTPVGVLTSLAYCLHQRRVALAELQEADGQCPVDRSLLKLKMVQVVFRHG
ARSPLKPLPLEEQVEWNPQLLEVPPQTQFDYTVTNLAGGPKPYSPYDSQYHETTLKGGMF
AGQLTKVGMQQMFALGERLRKNYVEDIPFLSPTFNPQEVFIRSTNIFRNLESTRCLLAGL
FQCQKEGPIIIHTDEADSEVLYPNYQSCWSLRQRTRGRRQTASLQPGISEDLKKVKDRMG
IDSSDKVDFFILLDNVAAEQAHNLPSCPMLKRFARMIEQRAVDTSLYILPKEDRESLQMA
VGPFLHILESNLLKAMDSATAPDKIRKLYLYAAHDVTFIPLLMTLGIFDHKWPPFAVDLT
MELYQHLESKEWFVQLYYHGKEQVPRGCPDGLCPLDMFLNAMSVYTLSPEKYRALCSQTQ
VMEVGNEE

Signal sequence:
amino acids 1-23

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 218-222

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 87-91, 104-108, 320-324

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 280-288

N-myristoylation site:
amino acids 15-21, 117-123, 118-124, 179-185, 240-246, 387-393

Amidation site:
amino acids 216-220

Leucine zipper pattern:
amino acids 10-32

Histidine acid phosphatases phosphohistidine signature:
amino acids 50-65

FIGURE 37

ACTGCACTCGGTTCTATCGATTGAATTCCCCGGGGATCCTCTAGAGATCCCTCGACCTCG
ACCCACGCGTCCGCGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCCGGCTACCAGGAAGAGTCTGCC
GAAGGTGAAGGCCATGGACTTCATCACCTCCACAGCCATCCTGCCCCTGCTGTTCGGCTG
CCTGGGCGTCTTCGGCCTCTTCCGGCTGCTGCAGTGGGTGCGCGGGAAGGCCTACCTGCG
GAATGCTGTGGTGGTGATCACAGGCGCCACCTCAGGGCTGGGCAAAGAATGTGCAAAAGT
CTTCTATGCTGCGGGTGCTAAACTGGTGCTCTGTGGCCGGAATGGTGGGGCCCTAGAAGA
GCTCATCAGAGAACTTACCGCTTCTCATGCCACCAAGGTGCAGACACACAAGCCTTACTT
GGTGACCTTCGACCTCACAGACTCTGGGGCCATAGTTGCAGCAGCAGCTGAGATCCTGCA
GTGCTTTGGCTATGTCGACATACTTGTCAACAATGCTGGGATCAGCTACCGTGGTACCAT
CATGGACACCACAGTGGATGTGGACAAGAGGGTCATGGAGACAAACTACTTTGGCCCAGT
TGCTCTAACGAAAGCACTCCTGCCCTCCATGATCAAGAGGAGGCAAGGCCACATTGTCGC
CATCAGCAGCATCCAGGGCAAGATGAGCATTCCTTTTCGATCAGCATATGCAGCCTCCAA
GCACGCAACCCAGGCTTTCTTTGACTGTCTGCGTGCCGAGATGGAACAGTATGAAATTGA
GGTGACCGTCATCAGCCCCGGCTACATCCACACCAACCTCTCTGTAAATGCCATCACCGC
GGATGGATCTAGGTATGGAGTTATGGACACCACCACAGCCCAGGGCCGAAGCCCTGTGGA
GGTGGCCCAGGATGTTCTTGCTGCTGTGGGGAAGAAGAAGAAAGATGTGATCCTGGCTGA
CTTACTGCCTTCCTTGGCTGTTTATCTTCGAACTCTGGCTCCTGGGCTCTTCTTCAGCCT
CATGGCCTCCAGGGCCAGAAAAGAGCGGAAATCCAAGAACTCCTAGTACTCTGACCAGCC
AGGGCCAGGGCAGAGAAGCAGCACTCTTAGGCTTGCTTACTCTACAAGGGACAGTTGCAT
TTGTTGAGACTTTAATGGAGATTTGTCTCACAAGTGGGAAAGACTGAAGAAACACATCTC
GTGCAGATCTGCTGGCAGAGGACAATCAAAAACGACAACAAGCTTCTTCCCAGGGTGAGG
GGAAACACTTAAGGAATAAATATGGAGCTGGGGTTTAACACTAAAAACTAGAAATAAACA
TCTCAAACAGTAAAAAAAAAAAAAAAGGGCGGCCGCGACTCTAGAGTCGACCTGCAGAAG
CTTGGCCGCCATGGCCCAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTAC

FIGURE 38

MDFITSTAILPLLFGCLGVFGLFRLLQWVRGKAYLRNAVVVITGATSGLGKECAKVFYAA
GAKLVLCGRNGGALEELIRELTASHATKVQTHKPYLVTFDLTDSGAIVAAAAEILQCFGY
VDILVNNAGISYRGTIMDTTVDVDKRVMETNYFGPVALTKALLPSMIKRRQGHIVAISSI
QGKMSIPFRSAYAASKHATQAFFDCLRAEMEQYEIEVTVISPGYIHTNLSVNAITADGSR
YGVMDTTTAQGRSPVEVAQDVLAAVGKKKKDVILADLLPSLAVYLRTLAPGLFFSLMASR
ARKERKSKNS

Signal sequence:
amino acids 1-21

Transmembrane domain:
amino acids 104-120, 278-292

N-glycosylation site:
amino acids 228-232

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 47-51

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 135-139, 139-143, 253-257

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 145-153, 146-153

N-myristoylation site:
amino acids 44-50, 105-111, 238-244, 242-248, 291-297

Amidation site:
amino acids 265-269

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 6-17

FIGURE 39

GCAAGCCAAGGCGCTGTTTGAGAAGGTGAAGAAGTTCCGGACCCATGTGGAGGAGGGGACATTGT
GTACCGCCTCTACATGCGGCAGACCATCATCAAGGTGATCAAGTTCATCCTCATCATCTGCTACAC
CGTCTACTACGTGCACAACATCAAGTTCGACGTGGACTGCACCGTGGACATTGAGAGCCTGACGGG
GTACCGCACCTACCGCTGTGCCCACCCCCTGCCACACTCTTCAAGATCCTGGCGTCCTTCTACAT
CAGCCTAGTCATCTTCTACGGCCTCATCTGCATGTACACACTGTGGTGGATGCTACGGCGCTCCCT
CAAGAAGTACTCGTTTGAGTCGATCCGTGAGGAGAGCAGCTACAGCGACATCCCCGACGTCAAGAA
CGACTTCGCCTTCATGCTGCACCTCATTGACCAATACGACCCGCTCTACTCCAAGCGCTTCGCCGT
CTTCCTGTCGGAGGTGAGTGAGAACAAGCTGCGGCAGCTGAACCTCAACAACGAGTGGACGCTGGA
CAAGCTCCGGCAGCGGCTCACCAAGAACGCGCAGGACAAGCTGGAGCTGCACCTGTTCATGCTCAG
TGGCATCCCTGACACTGTGTTTGACCTGGTGGAGCTGGAGGTCCTCAAGCTGGAGCTGATCCCCGA
CGTGACCATCCGCCCAGCAITGCCAGCTCACGGGCCTCAAGGAGCTGTGGCTCTACCACACAGC
GGCCAAGATTGAAGCGCCTGCGCTGGCCTTCCTGCGCGAGAACCTGCGGGCGCTGCACATCAAGTT
CACCGACATCAAGGAGATCCCGCTGTGGATCTATAGCCTGAAGACACTGGAGGAGCTGCACCTGAC
GGGCAACCTGAGCGCGGAGAACAACCGCTACATCGTCATCGACGGGCTGCGGGAGCTCAAACGCCT
CAAGGTGCTGCGGCTCAAGAGCAACCTAAGCAAGCTGCCACAGGTGGTCACAGATGTGGGCGTGCA
CCTGCAGAAGCTGTCCATCAACAATGAGGGCACCAAGCTCATCGTCCTCAACAGCCTCAAGAAGAT
GGCGAACCTGACTGAGCTGGAGCTGATCCGCTGCGACCTGGAGCGCATCCCCCACTCCATCTTCAG
CCTCCACAACCTGCAGGAGATTGACCTCAAGGACAACAACCTCAAGACCATCGAGGAGATCATCAG
CTTCCAGCACCTGCACCGCCTCACCTGCCTTAAGCTGTGGTACAACCACATCGCCTACATCCCCAT
CCAGATCGGCAACCTCACCAACCTGGAGCGCCTCTACCTGAACCGCAACAAGATCGAGAAGATCCC
CACCCAGCTCTTCTACTGCCGCAAGCTGCGCTACCTGGACCTCAGCCACAACAACCTGACCTTCCT
CCCTGCCGACATCGGCCTCCTGCAGAACCTCCAGAACCTAGCCATCACGGCCAACCGGATCGAGAC
GCTCCCTCCGGAGCTCTTCCAGTGCCGGAAGCTGCGGGCCCTGCACCTGGGCAACAACGTGCTGCA
GTCACTGCCCTCCAGGGTGGGCGAGCTGACCAACCTGACGCAGATCGAGCTGCGGGGCAACCGGCT
GGAGTGCCTGCCTGTGGAGCTGGGCGAGTGCCCACTGCTCAAGCGCAGCGGCTTGGTGGTGGAGGA
GGACCTGTTCAACACACTGCCACCCGAGGTGAAGGAGCGGCTGTGGAGGGCTGACAAGGAGCAGGC
CTGAGCGAGCCGGCCCAGCACAGCAAGCAGCAGGACCGCTGCCCAGTCCTCAGGCCCGGAGGGGC
AGGCCTAGCTTCTCCCAGAACTCCCGGACAGCCAGGACAGCCTCGCGGCTGGGCAGGAGCCTGGGG
CCGCTTGTGAGTCAGGCCAGAGCGAGAGGACAGTATCTGTGGGGCTGGCCCCTTTCTCCCTCTGA
GACTCACGTCCCCCAGGGCAAGTGCTTGTGGAGGAGAGCAAGTCTCAAGAGCGCAGTATTTGGATA
ATCAGGGTCTCCTCCCTGGAGGCCAGCTCTGCCCCAGGGGCTGAGCTGCCACCAGAGGTCCTGGGA
CCCTCACTTTAGTTCTTGGTATTTATTTTTCTCCATCTCCCACCTCCTTCATCCAGATAACTTATA
CATTCCCAAGAAAGTTCAGCCCAGATGGAAGGTGTTCAGGGAAAGGTGGGCTGCCTTTTCCCCTTG
TCCTTATTTAGCGATGCCGCCGGGCATTTAACACCCACCTGGACTTCAGCAGAGTGGTCCGGGGCG
AACCAGCCATGGGACGGTCACCCAGCAGTGCCGGGCTGGGCTCTGCGGTGCGGTCCACGGGAGAGC
AGGCCTCCAGCTGGAAAGGCCAGGCCTGGAGCTTGCCTCTTCAGTTTTTGTGGCAGTTTTAGTTTT
TTGTTTTTTTTTTTTTTAATCAAAAAACAATTTTTTTTAAAAAAAAGCTTTGAAAATGGATCGTTT
GGGTATTAAAAAGAAAAAAAAAACTTAAAAAAAAAAAAGACACTAACGGCCAGTGAGTTGCAGTCTC
AGGGCAGGGTGGCAGTTTCCCTTGAGCAAAGCAGCCAGACGTTGAACTGTGTTTCCTTTCCCTGGG
CGCAGGGTGCAGGGTGTCTTCCGGATCTGGTGTGACCTTGGTCCAGGAGTTCTATTTGTTCCTGGG
GAGGGAGGTTTTTTGTTTGTTTTTTGGGTTTTTTGGTGTCTTGTTTTCTTTCTCCTCCATGTGT
CTTGGCAGGCACTCATTCTGTGGCTGTCGGCCAGAGGAATGTTCTGGAGCTGCCAAGGAGGGAG
GAGACTCGGGTTGGCTAATCCCCGGATGAACGGTGCTCCATTCGCACCTCCCCTCGTCGTGCCTGC
CCTGCCTCTCCACGCACAGTGTTAAGGAGCCAAGAGGAGCCACTTCGCCCAGACTTTGTTTCCCCA
CCTCCTGCGGCATGGGTGTGTCCAGTGCCACCGCTGGCCTCCGCTGCTTCCATCAGCCCTGTCGCC
ACCTGGTCCTTCATGAAGAGCAGACACTTAGAGGCTGGTCGGGAATGGGGAGGTCGCCCCTGGGAG
GCCAGGCGTTGGTTCCAAGCCGGTTCCCGTCCCTGGCGCCTGGAGTGCACACAGCCCAGTCGGCAC
CTGGTGGCTGGAAGCCAACCTGCTTTAGATCACTCGGGTCCCCACCTTAGAAGGGTCCCCGCCTTA
GATCAATCACGTGGACACTAAGGCACGTTTTAGAGTCTCTTGTCTTAATGATTATGTCCATCGGTC
TGTCCGTCCATTTGTGTTTTCTGCGTCGTGTCATTGGATATAATCCTCAGAAATAATGCACACTAG
CCTCTGACAACCATGAAGCAAAAATCCGTTACATGTGGGTCTGAACTTGTAGACTCGGTCACAGTA
TCAAATAAAATCTATAACAGAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 40

MRQTIIKVIKFILIICYTVYYVHNIKFDVDCTVDIESLTGYRTYRCAHPLATLFKILASF
YISLVIFVGLICMYTLWWMLRRSLKKYSFRSIREESSYSDIPDVKNDFAFMLHLIDQYDP
LYSKRFAVFLSEVSENKLRQLNLNNEWTLDKLRQRLTKNAQDKLELHLFMLSGIPDTVFD
LVELEVLKLELIPDVTIPPSIAQLTGLKELWLYHTAAKIEAPALAFLRENLRALHIKFTD
IKEIPLWIYSLKTLEELHLTGNLSAENNRYIVIDGLRELKRLKVLRLKSNLSKLPQVVTD
VGVHLQKLSINNEGTKLIVLNSLKKMANLTELELIRCDLERIPHSIPSLHNLQEIDLKDN
NLKTIEEIISFQHLHRLTCLKLWYNHIAYIPIQIGNLTNLERLYLNRNKIEKIPTQLFYC
RKLRYLDLSHNNLTFLPADIGLLQNLQNLAITANRIETLPPELFQCRKLRALHLGNNVLQ
SLPSRVGELTNLTQIELRGNRLECLPVELGECPLLKRSGLVVEEDLFNTLPPEVKERLWR
ADKEQA

Transmembrane domain:
amino acids 51-75 (type II)

N-glycosylation site:
amino acids 262-266, 390-294, 328-332, 396-400, 432-436, 491-495

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 85-89

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 91-95, 97-101, 177-181, 253-257, 330-334, 364-368, 398-402, 493-497

N-myristoylation site:
amino acids 173-179, 261-267, 395-401, 441-447

FIGURE 41

GGGGGAGAAGGCGGCCGAGCCCCAGCTCTCCGAGCACCGGGTCGGAAGCCGCGACCCGAG
CCGCGCAGGAAGCTGGGACCGGAACCTCGGCGGACCCGGCCCCACCCAACTCACCTGCGC
AGGTCACCAGCACCCTCGGAACCCAGAGGCCCGCGCTCTGAAGGTGACCCCCCTGGGGAG
GAAGGCGATGGCCCCTGCGAGGACGATGGCCCGCGCCGGCCTCGCCCCGGCCGGCATCCC
TGCCGTCGCCTTGTGGCTTCTGTGCACGCTCGGCCTCCAGGGCACCCAGGCCGGGCCACC
GCCCGCGCCCCCTGGGCTGCCCGCGGGAGCCGACTGCCTGAACAGCTTTACCGCCGGGGT
GCCTGGCTTCGTGCTGGACACCAACGCCTCGGTCAGCAACGGAGCTACCTTCCTGGAGTC
CCCCACCGTGCGCCGGGGCTGGGACTGCGTGCGGCCTGCTGCACCACCCAGAACTGCAA
CTTGGCGCTAGTGGAGCTGCAGCCCGACCGCGGGGAGGACGCCATCGCCGCCTGCTTCCT
CATCAACTGCCTCTACGAGCAGAACTTCGTGTGCAAGTTCGCGCCCAGGGAGGGCTTCAT
CAACTACCTCACGAGGGAAGTGTACCGCTCCTACCGCCAGCTGCGGACCCAGGGCTTTGG
AGGGTCTGGGATCCCCAAGGCCTGGGCAGGCATAGACTTGAAGGTACAACCCCAGGAACC
CCTGGTGCTGAAGGATGTGCAAAACACAGATTGGCGCCTACTGCGGGGTGACACGGATGT
CAGGGTAGAGAGGAAAGACCCAAACCAGGTGGAACTGTGGGGACTCAAGGAAGGCACCTA
CCTGTTCCAGCTGACAGTGACTAGCTCAGACCACCCAGAGGACACGGCCAACGTCACAGT
CACTGTGCTGTCCACCAAGCAGACAGAAGACTACTGCCTCGCATCCAACAAGGTGGGTCG
CTGCCGGGGCTCTTTCCCACGCTGGTACTATGACCCCACGGAGCAGATCTGCAAGAGTTT
CGTTTATGGAGGCTGCTTGGGCAACAAGAACAACTACCTTCGGGAAGAAGAGTGCATTCT
AGCCTGTCGGGGTGTGCAAGGTGGGCCTTTGAGAGGCAGCTCTGGGGCTCAGGCGACTTT
CCCCCAGGGCCCCTCCATGGAAAGGCGCCATCCAGTGTGCTCTGGCACCTGTCAGCCCAC
CCAGTTCCGCTGCAGCAATGGCTGCTGCATCGACAGTTTCCTGGAGTGTGACGACACCCC
CAACTGCCCCGACGCCTCCGACGAGGCTGCCTGTGAAAAATACACGAGTGGCTTTGACGA
GCTCCAGCGCATCCATTTCCCCAGTGACAAAGGGCACTGCGTGGACCTGCCAGACACAGG
ACTCTGCAAGGAGAGCATCCCGCGCTGGTACTACAACCCCTTCAGCGAACACTGCGCCCG
CTTTACCTATGGTGGTTGTTATGGCAACAAGAACAACTTTGAGGAAGAGCAGCAGTGCCT
CGAGTCTTGTCGCGGCATCTCCAAGAAGGATGTGTTTGGCCTGAGGCGGGAAATCCCCAT
TCCCAGCACAGGCTCTGTGGAGATGGCTGTCACAGTGTTCCTGGTCATCTGCATTGTGGT
GGTGGTAGCCATCTTGGGTTACTGCTTCTTCAAGAACCAGAGAAAGGACTTCCACGGACA
CCACCACCACCCACCACCCACCCCTGCCAGCTCCACTGTCTCCACTACCGAGGACACGGA
GCACCTGGTCTATAACCACACCACCCGGCCCCTCTGAGCCTGGGTCTCACCGGCTCTCAC
CTGGCCCTGCTTCCTGCTTGCCAAGGCAGAGGCCTGGGCTGGGAAAAACTTTGGAACCAG
ACTCTTGCCTGTTTCCCAGGCCCACTGTGCCTCAGAGACCAGGGCTCCAGCCCCTCTTGG
AGAAGTCTCAGCTAAGCTCACGTCCTGAGAAAGCTCAAAGGTTTGGAAGGAGCAGAAAAC
CCTTGGGCCAGAAGTACCAGACTAGATGGACCTGCCTGCATAGGAGTTTGGAGGAAGTTG
GAGTTTTGTTTCCTCTGTTCAAAGCTGCCTGTCCCTACCCCATGGTGCTAGGAAGAGGAG
TGGGGTGGTGTCAGACCCTGGAGGCCCCAACCCTGTCCTCCCGAGCTCCTCTTCCATGCT
GTGCGCCCAGGGCTGGGAGGAAGGACTTCCCTGTGTAGTTTGTGCTGTAAAGAGTTGCTT
TTTGTTTATTTAATGCTGTGGCATGGGTGAAGAGGAGGGGAAGAGGCCTGTTTGGCCTCT
CTGTCCTCTCTTCCTCTTCCCCCAAGATTGAGCTCTCTGCCCTTGATCAGCCCCACCCTG
GCCTAGACCAGCAGACAGAGCCAGGAGAGGCTCAGCTGCATTCCGCAGCCCCCACCCCCA
AGGTTCTCCAACATCACAGCCCAGCCCACCCACTGGGTAATAAAAGTGGTTTGTGGAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 42

MAPARTMARARLAPAGIPAVALWLLCTLGLQGTQAGPPPAPPGLPAGADCLNSFTAGVPG
FVLDTNASVSNGATFLESPTVRRGWDCVRACCTTQNCNLALVELQPDRGEDAIAACFLIN
CLYEQNFVCKFAPREGFINYLTREVYRSYRQLRTQGFGGSGIPKAWAGIDLKVQPQEPLV
LKDVENTDWRLLRGDTDVRVERKDPNQVELWGLKEGTYLFQLTVTSSDHPEDTANVTVTV
LSTKQTEDYCLASNKVGRCRGSFPRWYYDPTEQICKSFVYGGCLGNKNNYLREEECILAC
RGVQGGPLRGSSGAQATPPQGPSMERRHPVCSGTCQPTQFRCSNGCCIDSFLECDDTPNC
PDASDEAACEKYTSGFDELQRIHFPSDKGHCVDLPDTGLCKESIPRWYYNPFSEHCARFT
YGGCYGNKNNFEEEQQCLESCRGISKKDVFGLRREIPIPSTGSVEMAVTVFLVICIVVVV
AILGYCFFKNQRKDFHGHHHPPPTPASSTVSTTEDTEHLVYNHTTRPL

signal sequence:
Amino acids 1-35

transmembrane domain:
Amino acids 466-483

N-glycosylation sites:
Amino acids 66-70;235-239;523-527

N-myristoylation sites:
Amino acids
29-35;43-49;161-167;212-218;281-287;282-288;285-291;
310-316;313-319;422-428;423-429;426-432

Cell attachment sequence:
Amino acids 193-199

Pancreatic trypsin inhibitor (Kunitz) family signatures:
Amino acids 278-298;419-438

FIGURE 43

CCCACGCGTCCGCACCTCGGCCCCGGGCTCCGAAGCGGCTCGGGGGCGCCCTTTCGGTCA
ACATCGTAGTCCACCCCCTCCCCATCCCCAGCCCCCGGGGATTCAGGCTCGCCAGCGCCC
AGCCAGGGAGCCGGCCGGGAAGCGCGATGGGGGCCCCAGCCGCCTCGCTCCTGCTCCTGC
TCCTGCTGTTCGCCTGCTGCTGGGCGCCCGGCGGGGCCAACCTCTCCCAGGACGACAGCC
AGCCCTGGACATCTGATGAAACAGTGGTGGCTGGTGGCACCGTGGTGCTCAAGTGCCAAG
TGAAAGATCACGAGGACTCATCCCTGCAATGGTCTAACCCTGCTCAGCAGACTCTCTACT
TTGGGGAGAAGAGAGCCCTTCGAGATAATCGAATTCAGCTGGTTACCTCTACGCCCCACG
AGCTCAGCATCAGCATCAGCAATGTGGCCCTGGCAGACGAGGGCGAGTACACCTGCTCAA
TCTTCACTATGCCTGTGCGAACTGCCAAGTCCCTCGTCACTGTGCTAGGAATTCCACAGA
AGCCCATCATCACTGGTTATAAATCTTCATTACGGGAAAAAGACACAGCCACCCTAAACT
GTCAGTCTTCTGGGAGCAAGCCTGCAGCCCGGCTCACCTGGAGAAAGGGTGACCAAGAAC
TCCACGGAGAACCAACCCGCATACAGGAAGATCCCAATGGTAAAACCTTCACTGTCAGCA
GCTCGGTGACATTCCAGGTTACCCGGGAGGATGATGGGGCGAGCATCGTGTGCTCTGTGA
ACCATGAATCTCTAAAGGGAGCTGACAGATCCACCTCTCAACGCATTGAAGTTTTATACA
CACCAACTGCGATGATTAGGCCAGACCCTCCCCATCCTCGTGAGGGCCAGAAGCTGTTGC
TACACTGTGAGGGTCGCGGCAATCCAGTCCCCCAGCAGTACCTATGGGAGAAGGAGGGCA
GTGTGCCACCCCTGAAGATGACCCAGGAGAGTGCCCTGATCTTCCCTTTCCTCAACAAGA
GTGACAGTGGCACCTACGGCTGCACAGCCACCAGCAACATGGGCAGCTACAAGGCCTACT
ACACCCTCAATGTTAATGACCCCAGTCCGGTGCCCTCCTCCTCCAGCACCTACCACGCCA
TCATCGGTGGGATCGTGGCTTTCATTGTCTTCCTGCTGCTCATCATGCTCATCTTCCTTG
GCCACTACTTGATCCGGCACAAAGGAACCTACCTGACACATGAGGCAAAAGGCTCCGACG
ATGCTCCAGACGCGGACACGGCCATCATCAATGCAGAAGGCGGGCAGTCAGGAGGGGACG
ACAAGAAGGAATATTTCATCTAGAGGCGCCTGCCCACTTCCTGCGCCCCCCAGGGGCCCT
GTGGGGACTGCTGGGGCCGTCACCAACCCGGACTTGTACAGAGCAACCGCAGGGCCGCCC
CTCCCGCTTGCTCCCCAGCCCACCCACCCCCCTGTACAGAATGTCTGCTTTGGGTGCGGT
TTTGTACTCGGTTTGGAATGGGGAGGGAGGAGGGCGGGGGGAGGGGAGGGTTGCCCTCAG
CCCTTTCCGTGGCTTCTCTGCATTTGGGTTATTATTATTTTTGTAACAATCCCAAATCAA
ATCTGTCTCCAGGCTGGAGAGGCAGGAGCCCTGGGGTGAGAAAAGCAAAAAACAAACAAA
AAACA

FIGURE 44

MGAPAASLLLLLLLFACCWAPGGANLSQDDSQPWTSDETVVAGGTVVLKCQVKDHEDSSL
QWSNPAQQTLYFGEKRALRDNRIQLVTSTPHELSISISNVALADEGEYTCSIFTMPVRTA
KSLVTVLGIPQKPIITGYKSSLREKDTATLNCQSSGSKPAARLTWRKGDQSLHGEPTRIQ
EDPNGKTFTVSSSVTFQVTREDDGASIVCSVNHESLKGADRSTSQRIEVLYTPTAMIRPD
PPHPREGQKLLLLHCEGRGNPVPQQYLWEKEGSVPPLKMTQESALIFPFLNKSDSGTYGCT
ATSNMGSYKAYYTLNVNDPSPVPSSSSTYHAIIGGIVAFIVFLLLIMLIFLGHYLIRHKG
TYLTHEAKGSDDAPDADTAIINAEGGQSGGDDKKEYFI

Signal sequence:
amino acids 1-20

Transmembrane domain:
amino acids 331-352

N-glycosylation site:
amino acids 25-29, 290-294

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 27-31, 35-39, 89-93, 141-145, 199-203, 388-392

N-myristoylation site:
amino acids 2-8, 23-29, 156-162, 218-224, 295-301, 298-304, 306-310, 334-340, 360-364, 385-389, 386-390

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 7-18

FIGURE 45

ACTTGCCATCACCTGTTGCCAGTGTGGAAAAATTCTCCCTGTTGAATTTTTTGCACATGG
AGGACAGCAGCAAAGAGGGCAACACAGGCTGATAAGACCAGAGACAGCAGGGAGATTATT
TTACCATACGCCCTCAGGACGTTCCCTCTAGCTGGAGTTCTGGACTTCAACAGAACCCCA
TCCAGTCATTTTGATTTGCTGTTTATTTTTTTTTCTTTTTCTTTTTCCCACCACATTG
TATTTTATTTCCGTACTTCAGAA**ATG**GGCCTACAGACCACAAAGTGGCCCAGCCATGGGG
CTTTTTTCCTGAAGTCTTGGCTTATCATTTCCCTGGGGCTCTACTCACAGGTGTCCAAAC
TCCTGGCCTGCCCTAGTGTGTGCCGCTGCGACAGGAACTTTGTCTACTGTAATGAGCGAA
GCTTGACCTCAGTGCCTCTTGGGATCCCGGAGGGCGTAACCGTACTCTACCTCCACAACA
ACCAAATTAATAATGCTGGATTTCCTGCAGAACTGCACAATGTACAGTCGGTGCACACGG
TCTACCTGTATGGCAACCAACTGGACGAATTCCCCATGAACCTTCCCAAGAATGTCAGAG
TTCTCCATTTGCAGGAAAACAATATTCAGACCATTTCACGGGCTGCTCTTGCCCAGCTCT
TGAAGCTTGAAGAGCTGCACCTGGATGACAACTCCATATCCACAGTGGGGGTGGAAGACG
GGGCCTTCCGGGAGGCTATTAGCCTCAAATTGTTGTTTTTGTCTAAGAATCACCTGAGCA
GTGTGCCTGTTGGGCTTCCTGTGGACTTGCAAGAGCTGAGAGTGGATGAAAATCGAATTG
CTGTCATATCCGACATGGCCTTCCAGAATCTCACGAGCTTGGAGCGTCTTATTGTGGACG
GGAACCTCCTGACCAACAAGGGTATCGCCGAGGGCACCTTCAGCCATCTCACCAAGCTCA
AGGAATTTTCAATTGTACGTAATTCGCTGTCCCACCCTCCTCCCGATCTCCCAGGTACGC
ATCTGATCAGGCTCTATTTGCAGGACAACCAGATAAACCACATTCCTTTGACAGCCTTCT
CAAATCTGCGTAAGCTGGAACGGCTGGATATATCCAACAACCAACTGCGGATGCTGACTC
AAGGGGTTTTTGATAATCTCTCCAACCTGAAGCAGCTCACTGCTCGGAATAACCCTTGGT
TTTGTGACTGCAGTATTAAATGGGTCACAGAATGGCTCAAATATATCCCTTCATCTCTCA
ACGTGCGGGGTTTCATGTGCCAAGGTCCTGAACAAGTCCGGGGGATGGCCGTCAGGGAAT
TAAATATGAATCTTTTGTCCTGTCCCACCACGACCCCCGGCCTGCCTCTCTTCACCCCAG
CCCCAAGTACAGCTTCTCCGACCACTCAGCCTCCCACCCTCTCTATTCCAAACCCTAGCA
GAAGCTACACGCCTCCAACTCCTACCACATCGAAACTTCCCACGATTCCTGACTGGGATG
GCAGAGAAAGAGTGACCCCACCTATTTCTGAACGGATCCAGCTCTCTATCCATTTTGTGA
ATGATACTTCCATTCAAGTCAGCTGGCTCTCTCTCTTCACCGTGATGGCATACAAACTCA
CATGGGTGAAAATGGGCCACAGTTTAGTAGGGGGCATCGTTCAGGAGCGCATAGTCAGCG
GTGAGAAGCAACACCTGAGCCTGGTTAACTTAGAGCCCCGATCCACCTATCGGATTTGTT
TAGTGCCACTGGATGCTTTTAACTACCGCGCGGTAGAAGACACCATTTGTTCAGAGGCCA
CCACCCATGCCTCCTATCTGAACAACGGCAGCAACACAGCGTCCAGCCATGAGCAGACGA
CGTCCCACAGCATGGGCTCCCCCTTTCTGCTGGCGGGCTTGATCGGGGGCGCGGTGATAT
TTGTGCTGGTGGTCTTGCTCAGCGTCTTTGCTGGCATATGCACAAAAAGGGGCGCTACA
CCTCCCAGAAGTGGAAATACAACCGGGGCCGGCGGAAAGATGATTATTGCGAGGCAGGCA
CCAAGAAGGACAACTCCATCCTGGAGATGACAGAAACCAGTTTTCAGATCGTCTCCTTAA
ATAACGATCAACTCCTTAAAGGAGATTTCAGACTGCAGCCCATTTACACCCAAATGGGG
GCATTAATTACACAGACTGCCATATCCCCAACAACATGCGATACTGCAACAGCAGCGTGC
CAGACCTGGAGCACTGCCATACG**TGA**CAGCCAGAGGCCCAGCGTTATCAAGGCGGACAAT
TAGACTCTTGAGAACACACTCGTGTGTGCACATAAAGACACGCAGATTACATTTGATAAA
TGTTACACAGATGCATTTGTGCATTTGAATACTCTGTAATTTATACGGTGTACTATATAA
TGGGATTTAAAAAAAGTGCTATCTTTTCTATTTCAAGTTAATTACAAACAGTTTTGTAAC
TCTTTGCTTTTTAAATCTT

FIGURE 46

MGLQTTKWPSHGAFFLKSWLIISLGLVSQVSKLLACPSVCRCDRNFVYCNERSLTSVPLG
IPEGVTVLYLHNNQINNAGFPAELHNVQSVHTVYLYGNQLDEFPMNLPKNVRVLHLQENN
IQTISRAALAQLLKLEELHLDDNSISTVGVEDGAFREAISLKLLFLSKNHLSSVPVGLPV
DLQELRVDENRIAVISDMAFQNLTSLERLIVDGNLLTNKGIAEGTFSHLTKLKEFSIVRN
SLSHPPPDLPGTHLIRLYLQDNQINHIPLTAFSNLRKLERLDISNNQLRMLTQGVFDNLS
NLKQLTARNNPWFCDCSIKWVTEWLKYIPSSLNVRGFMCQGPEQVRGMAVRELNMNLLSC
PTTTPGLPLFTPAPSTASPTTQPPTLSIPNPSRSYTPPTPTTSKLPTIPDWDGRERVTPP
ISERIQLSIHFVNDTSIQVSWLSLFTVMAYKLTWVKMGHSLVGGIVQERIVSGEKQHLSL
VNLEPRSTYRICLVPLDAFNYRAVEDTICSEATTHASYLNNGSNTASSHEQTTSHSMGSP
FLLAGLIGGAVIFVLVVLLSVFCWHMHKKGRYTSQKWKVNRGRRKDDYCEAGTKKDNSIL
EMTETSFQIVSLNNDQLLKGDFRLQPIYTPNGGINYTDCHIPNNMRYCNSSVPDLEHCHT

Signal peptide:
amino acids 1-42

Transmembrane domain:
amino acids 542-561

N-glycosylation site:
amino acids 202-206, 298-302, 433-437, 521-525, 635-639, 649-653

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 204-208, 407-411, 527-531, 593-597, 598-602, 651-655

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 319-328

N-myristoylation site:
amino acids 2-8, 60-66, 149-155, 213-219, 220-226, 294-300, 522-528, 545-551, 633-639

Amidation site:
amino acids 581-585

Leucine zipper pattern:
amino acids 164-186

Phospholipase A2 aspartic acid active site:
amino acids 39-50

FIGURE 47

GCAGCGAGCGCCGGGTGCGGCCCTGCCGCCGCAGGGATGTGACCTTCACCGTCGCTTAGC
CAGGATGACCGGAGCCCGTGTCTCGCGGCGTCCGCGCCTCGCTTCAGCCTCCCGGGTGCT
CTGACCGCACGCTCCCGGCTGCTAGGCTCCCCGGCACCGGCCTCGCCATGCCGCCACCGC
CCGGGCCCGCCGCCGCCCTGGGCACTGCGCTTCTGCTGCTCCTGCTGGCTTCCGAGTCTT
CTCACACTGTGCTGTTGCGGGCGCGTGAGGCGGCGCAGTTTCTGCGGCCCAGGCAGCGCC
GCGCCTACCAAGTCTTCGAGGAGGCCAAGCAGGGCCACCTGGAACGGGAGTGCGTGGAGG
AGGTGTGCAGCAAAGAGGAGGCCAGAGAGGTGTTCGAGAACGACCCCGAGACGGAGTATT
TCTATCCACGATATCAAGAGTGCATGAGAAAATATGGCAGGCCTGAAGAAAAAAACCCAG
ATTTCGCCAAATGTGTTCAGAACTTGCCTGACCAGTGCACCCCAAACCCTTGTGATAAGA
AGGGTACTCATATCTGCCAAGACCTCATGGGCAACTTCTTCTGCGTGTGCACAGATGGCT
GGGGAGGCCGGCTCTGTGACAAAGATGTCAATGAGTGTGTCCAGAAGAATGGGGGCTGCA
GCCAGGTCTGCCACAACAAACCAGGAAGCTTCCAATGTGCCTGCCATAGTGGCTTCTCGC
TTGCATCAGACGGCCAGACCTGCCAAGATATCGATGAATGCACAGACTCAGACACCTGTG
GGGACGCGCGATGCAAGAACTTGCCAGGCTCCTACTCTTGCCTCTGCGATGAGGGATATA
CATACAGCTCCAAGGAGAAGACCTGCCAAGATGTGGACGAGTGCCAGCAGGATCGCTGTG
AGCAGACCTGTGTCAACTCCCCAGGCAGCTATACCTGCCACTGTGATGGGCGAGGGGCC
TAAAACTATCCCCAGACATGGATACTTGTGAGGACATCTTACCATGTGTGCCCTTCAGCA
TGGCCAAGAGCGTGAAGTCCTTGTACCTGGGCCGCATGTTCAGCGGGACCCCCGTGATTA
GACTACGCTTCAAGAGGCTTCAGCCTACCAGGCTGCTGGCTGAATTTGACTTCCGCACTT
TTGACCCTGAAGGAGTCCTCTTCTTCGCTGGAGGCCGTTCAGACAGCACCTGGATTGTCC
TGGGCCTAAGAGCTGGGCGGCTTGAGCTGCAGCTTCGGTACAATGGCGTTGGGCGCATCA
CCAGCAGCGGGCCAACCATCAACCACGGCATGTGGCAAACTATCTCCGTGGAAGAGCTGG
AACGTAACCTTGTCATCAAGGTCAACAAAGATGCTGTAATGAAGATCGCGGTAGCTGGGG
AGCTGTTTCAGCTGGAGAGGGGCCTCTATCACCTGAATCTCACCGTGGGCGGCATTCCCT
TCAAGGAGAGTGAGCTCGTCCAGCCGATTAACCCTCGCCTGGATGGGTGCATGAGGAGTT
GGAACTGGCTGAACGGGGAAGACAGCGCCATCCAGGAGACAGTCAAGGCAAACACAAAAA
TGCAGTGCTTCTCTGTGACAGAAAGGGGCTCCTTCTTCCCGGGGAATGGATTTGCTACCT
ACAGGCTCAACTACACCCGAACATCGCTGGATGTCGGCACGGAAACCACCTGGGAAGTTA
AAGTTGTGGCTCGGATCCGCCCTGCCACGGACACGGGGGTGCTGCTGGCGCTGGTGGGGG
ACGACGATGTCGTCATCTCTGTGGCCCTAGTCGACTACCACTCTACAAAGAAGCTCAAGA
AGCAGTTGGTGGTCCTGGCAGTTGAGGATGTTGCCCTGGCACTGATGGAAATCAAGGTGT
GCGACAGCCAGGAACACACGGTCACTGTCTCCCTGCGGGAGGGTGAGGCCACCCTAGAAG
TGGATGGCACAAAGGGCCAGAGTGAAGTGAGCACTGCCCAGCTGCAGGAGCGACTGGACA
CACTTAAGACACATCTGCAAGGCTCTGTGCACACCTATGTTGGAGGCCTGCCAGAAGTAT
CGGTGATTTCTGCACCCGTCACTGCGTTCTACCGCGGATGCATGACTCTGGAGGTAAACG
GGAAAATCCTGGACCTGGATACGGCCTCGTACAAGCACAGTGACATCACCTCCCACTCCT
GCCCGCCTGTGGAGCATGCCACCCCCTAGACCGAGCTGCAAGAGGGCTCCACACCTAAAG
ACAAAAATGAAGCAGGGTTTGGACACACAGCACTGGCTCCTCTCGCATGGTCCTGCAACA
CTGGAGCAGCGTGGACCGCCCTTGTGGTTTTTTTTCTTGAGATCTTTCTTTTTGCCTTG
TAACATATCTGTACATAATGGACGGGTGTCGGGTCACCGGCTGCTCAGAGAGAGCCACGT
GACCTGGTGGGAGCTGGCTGGAAGGGGCTGGGCTAGAGGGGCTGGCAGTTTGCAGCAGAA
CGGATGTGAAGAAAATAAATTCTCTATTATTTTTATTACTACATGCTTCTTTCTGACTCTA
AAATATGGAAAATAAAATATTTACAGAAACCTTTTTAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 48

MPPPPGPAAALGTALLLLLLASESSHTVLLRAREAAQFLRPRQRRAYQVFEEAKQGHLER
ECVEEVCSKEEAREVFENDPETEYFYPRYQECMRKYGRPEEKNPDFAKCVQNLPDQCTPN
PCDKKGTHICQDLMGNFFCVCTDGWGGRLCDKDVNECVQKNGGCSQVCHNKPGSFQCACH
SGFSLASDGQTCQDIDECTDSDTCGDARCKNLPGSYSCLCDEGYTYSSKEKTCQDVDECQ
QDRCEQTCVNSPGSYTCHCDGRGGLKLSPDMDTCEDILPCVPFSMAKSVKSLYLGRMFSG
TPVIRLRFKRLQPTRLLAEFDFRTFDPEGVLFFAGGRSDSTWIVLGLRAGRLELQLRYNG
VGRITSSGPTINHGMWQTISVEELERNLVIKVNKDAVMKIAVAGELFQLERGLYHLNLTV
GGIPFKESELVQPINPRLDGCMRSWNWLNGEDSAIQETVKANTKMQCFSVTERGSFFPGN
GFATYRLNYTRTSLDVGTETTWEVKVVARIRPATDTGVLLALVGDDDVVISVALVDYHST
KKLKKQLVVLAVEDVALALMEIKVCDSQEHTVTVSLREGEATLEVDGTKGQSEVSTAQLQ
ERLDTLKTHLQGSVHTYVGGLPEVSVISAPVTAFYRGCMTLEVNGKILDLDTASYKHSDI
TSHSCPPVEHATP

FIGURE 49

CGCCGCGCTCCCGCACCCGCGGCCCGCCCACCGCGCCGCTCCCGCATCTGCACCCGCAGC
CCGGCGGCCTCCCGGCGGGAGCGAGCAGATCCAGTCCGGCCCGCAGCGCAACTCGGTCCA
GTCGGGGCGGCGGCTGCGGGCGCAGAGCGGAGATGCAGCGGCTTGGGGCCACCCTGCTGT
GCCTGCTGCTGGCGGCGGCGGTCCCCACGGCCCCCGCGCCCGCTCCGACGGCGACCTCGG
CTCCAGTCAAGCCCGGCCCGGCTCTCAGCTACCCGCAGGAGGAGGCCACCCTCAATGAGA
TGTTCCGCGAGGTTGAGGAACTGATGGAGGACACGCAGCACAAATTGCGCAGCGCGGTGG
AAGAGATGGAGGCAGAAGAAGCTGCTGCTAAAGCATCATCAGAAGTGAACCTGGCAAACT
TACCTCCCAGCTATCACAATGAGACCAACACAGACACGAAGGTTGGAAATAATACCATCC
ATGTGCACCGAGAAATTCACAAGATAACCAACAACCAGACTGGACAAATGGTCTTTTCAG
AGACAGTTATCACATCTGTGGGAGACGAAGAAGGCAGAAGGAGCCACGAGTGCATCATCG
ACGAGGACTGTGGGCCCAGCATGTACTGCCAGTTTGCCAGCTTCCAGTACACCTGCCAGC
CATGCCGGGGCCAGAGGATGCTCTGCACCCGGGACAGTGAGTGCTGTGGAGACCAGCTGT
GTGTCTGGGGTCACTGCACCAAAATGGCCACCAGGGGCAGCAATGGGACCATCTGTGACA
ACCAGAGGGACTGCCAGCCGGGGCTGTGCTGTGCCTTCCAGAGAGGCCTGCTGTTCCCTG
TGTGCACACCCCTGCCCGTGGAGGGCGAGCTTTGCCATGACCCCGCCAGCCGGCTTCTGG
ACCTCATCACCTGGGAGCTAGAGCCTGATGGAGCCTTGGACCGATGCCCTTGTGCCAGTG
GCCTCCTCTGCCAGCCCCACAGCCACAGCCTGGTGTATGTGTGCAAGCCGACCTTCGTGG
GGAGCCGTGACCAAGATGGGGAGATCCTGCTGCCCAGAGAGGTCCCCGATGAGTATGAAG
TTGGCAGCTTCATGGAGGAGGTGCGCCAGGAGCTGGAGGACCTGGAGAGGAGCCTGACTG
AAGAGATGGCGCTGGGGGAGCCTGCGGCTGCCGCCGCTGCACTGCTGGGAGGGGAAGAGA
TTTAGATCTGGACCAGGCTGTGGGTAGATGTGCAATAGAAATAGCTAATTTATTTCCCCA
GGTGTGTGCTTTAGGCGTGGGCTGACCAGGCTTCTTCCTACATCTTCTTCCCAGTAAGTT
TCCCCTCTGGCTTGACAGCATGAGGTGTTGTGCATTTGTTCAGCTCCCCCAGGCTGTTCT
CCAGGCTTCACAGTCTGGTGCTTGGGAGAGTCAGGCAGGGTTAAACTGCAGGAGCAGTTT
GCCACCCCTGTCCAGATTATTGGCTGCTTTGCCTCTACCAGTTGGCAGACAGCCGTTTGT
TCTACATGGCTTTGATAATTGTTTGAGGGGAGGAGATGGAAACAATGTGGAGTCTCCCTC
TGATTGGTTTTGGGGAAATGTGGAGAAGAGTGCCCTGCTTTGCAAACATCAACCTGGCAA
AAATGCAACAAATGAATTTTCCACGCAGTTCTTTCCATGGGCATAGGTAAGCTGTGCCTT
CAGCTGTTGCAGATGAAATGTTCTGTTCACCCTGCATTACATGTGTTTATTCATCCAGCA
GTGTTGCTCAGCTCCTACCTCTGTGCCAGGGCAGCATTTTCATATCCAAGATCAATTCCC
TCTCTCAGCACAGCCTGGGGAGGGGGTCATTGTTCTCCTCGTCCATCAGGGATCTCAGAG
GCTCAGAGACTGCAAGCTGCTTGCCCAAGTCACACAGCTAGTGAAGACCAGAGCAGTTTC
ATCTGGTTGTGACTCTAAGCTCAGTGCTCTCTCCACTACCCCACACCAGCCTTGGTGCCA
CCAAAAGTGCTCCCCAAAAGGAAGGAGAATGGGATTTTTCTTGAGGCATGCACATCTGGA
ATTAAGGTCAAACTAATTCTCACATCCCTCTAAAAGTAAACTACTGTTAGGAACAGCAGT
GTTCTCACAGTGTGGGGCAGCCGTCCTTCTAATGAAGACAATGATATTGACACTGTCCCT
CTTTGGCAGTTGCATTAGTAACTTTGAAAGGTATATGACTGAGCGTAGCATACAGGTTAA
CCTGCAGAAACAGTACTTAGGTAATTGTAGGGCGAGGATTATAAATGAAATTTGCAAAAT
CACTTAGCAGCAACTGAAGACAATTATCAACCACGTGGAGAAAATCAAACCGAGCAGGGC
TGTGTGAAACATGGTTGTAATATGCGACTGCGAACACTGAACTCTACGCCACTCCACAAA
TGATGTTTTCAGGTGTCATGGACTGTTGCCACCATGTATTCATCCAGAGTTCTTAAAGTT
TAAAGTTGCACATGATTGTATAAGCATGCTTTCTTTGAGTTTTAAATTATGTATAAACAT
AAGTTGCATTTAGAAATCAAGCATAAATCACTTCAACTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAA

FIGURE 50

MQRLGATLLCLLLAAAVPTAPAPAPTATSAPVKPGPALSYPQEEATLNEMFREVEELMED
TQHKLRSAVEEMEAEEAAAKASSEVNLANLPPSYHNETNTDTKVGNNTIHVHREIHKITN
NQTGQMVFSETVITSVGDEEGRRSHECIIDEDCGPSMYCQFASFQYTCQPCRGQRMLCTR
DSECCGDQLCVWGHCTKMATRGSNGTICDNQRDCQPGLCCAFQRGLLFPVCTPLPVEGEL
CHDPASRLLDLITWELEPDGALDRCPCASGLLCQPHSHSLVYVCKPTFVGSRDQDGEILL
PREVPDEYEVGSFMEEVRQELEDLERSLTEEMALGEPAAAAAAALLGGEEI

Signal sequence:
amino acids 1-19

N-glycosylation site:
amino acids 96-100, 106-110, 121-125, 204-208

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 46-50, 67-71, 98-102, 135-139, 206-210, 312-316, 327-331

N-myristoylation site:
amino acids 202-208, 217-223

Amidation site:
amino acids 140-144

FIGURE 51

GCCTGTTGCTGATGCTGCCGTGCGGTACTTGTCATGGAGCTGGCACTGCGGCGCTCTCCC
GTCCCGCGGTGGTTGCTGCTGCTGCCGCTGCTGCTGGGCCTGAACGCAGGAGCTGTCATT
GACTGGCCCACAGAGGAGGGCAAGGAAGTATGGGATTATGTGACGGTCCGCAAGGATGCC
TACATGTTCTGGTGGCTCTATTATGCCACCAACTCCTGCAAGAACTTCTCAGAACTGCCC
CTGGTCATGTGGCTTCAGGGCGGTCCAGGCGGTTCTAGCACTGGATTTGGAAACTTTGAG
GAAATTGGGCCCCTTGACAGTGATCTCAAACCACGGAAAACCACCTGGCTCCAGGCTGCC
AGTCTCCTATTTGTGGATAATCCCGTGGGCACTGGGTTCAGTTATGTGAATGGTAGTGGT
GCCTATGCCAAGGACCTGGCTATGGTGGCTTCAGACATGATGGTTCTCCTGAAGACCTTC
TTCAGTTGCCACAAAGAATTCCAGACAGTTCCATTCTACATTTTCTCAGAGTCCTATGGA
GGAAAAATGGCAGCTGGCATTGGTCTAGAGCTTTATAAGGCCATTCAGCGAGGGACCATC
AAGTGCAACTTTGCGGGGGTTGCCTTGGGTGATTCCTGGATCTCCCCTGTTGATTCGGTG
CTCTCCTGGGGACCTTACCTGTACAGCATGTCTCTTCTCGAAGACAAAGGTCTGGCAGAG
GTGTCTAAGGTTGCAGAGCAAGTACTGAATGCCGTAAATAAGGGGCTCTACAGAGAGGCC
ACAGAGCTGTGGGGGAAAGCAGAAATGATCATTGAACAGAACACAGATGGGGTGAACTTC
TATAACATCTTAACTAAAAGCACTCCCACGTCTACAATGGAGTCGAGTCTAGAATTCACA
CAGAGCCACCTAGTTTGTCTTTGTCAGCGCCACGTGAGACACCTACAACGAGATGCCTTA
AGCCAGCTCATGAATGGCCCCATCAGAAAGAAGCTCAAAATTATTCCTGAGGATCAATCC
TGGGGAGGCCAGGCTACCAACGTCTTTGTGAACATGGAGGAGGACTTCATGAAGCCAGTC
ATTAGCATTGTGGACGAGTTGCTGGAGGCAGGGATCAACGTGACGGTGTATAATGGACAG
CTGGATCTCATCGTAGATACCATGGGTCAGGAGGCCTGGGTGCGGAAACTGAAGTGGCCA
GAACTGCCTAAATTCAGTCAGCTGAAGTGGAAGGCCCTGTACAGTGACCCTAAATCTTTG
GAAACATCTGCTTTTGTCAAGTCCTACAAGAACCTTGCTTTCTACTGGATTCTGAAAGCT
GGTCATATGGTTCCTTCTGACCAAGGGGACATGGCTCTGAAGATGATGAGACTGGTGACT
CAGCAAGAATAGGATGGATGGGGCTGGAGATGAGCTGGTTTGGCCTTGGGGCACAGAGCT
GAGCTGAGGCCGCTGAAGCTGTAGGAAGCGCCATTCTTCCCTGTATCTAACTGGGGCTGT
GATCAAGAAGGTTCTGACCAGCTTCTGCAGAGGATAAAATCATTGTCTCTGGAGGCAATT
TGGAAATTATTTCTGCTTCTTAAAAAAACCTAAGATTTTTTAAAAAATTGATTTGTTTTG
ATCAAAATAAAGGATGATAATAGATATTAA

FIGURE 52

MELALRRSPVPRWLLLLPLLLGLNAGAVIDWPTEEGKEVWDYVTVRKDAYMFWWLYYATN
SCKNFSELPLVMWLQGGPGGSSTGFGNFEEIGPLDSDLKPRKTTWLQAASLLFVDNPVGT
GFSYVNGSGAYAKDLAMVASDMMVLLKTFFSCHKEFQTVPFYIFSESYGGKMAAGIGLEL
YKAIQRGTIKCNFAGVALGDSWISPVDSVLSWGPYLYSMSLLEDKGLAEVSKVAEQVLNA
VNKGLYREATELWGKAEMIIEQNTDGVNFYNILTKSTPTSTMESSLEFTQSHLVCLCQRH
VRHLQRDALSQLMNGPIRKKLKIIPEDQSWGGQATNVFVNMEEDFMKPVISIVDELLEAG
INVTVYNGQLDLIVDTMGQEAWVRKLKWPELPKFSQLKWKALYSDPKSLETSAFVKSYKN
LAFYWILKAGHMVPSDQGDMALKMMRLVTQQE

Signal sequence:
amino acids 1-25

N-glycosylation site:
amino acids 64-68, 126-130, 362-366

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 101-105

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 204-208, 220-224, 280-284, 284-288, 351-355, 449-453

N-myristoylation site:
amino acids 22-28, 76-82, 79-85, 80-86, 119-125, 169-175, 187-193, 195-201, 331-337, 332-338, 360-366

FIGURE 53

GTCTGTTCCCAGGAGTCCTTCGGCGGCTGTTGTGTCAGTGGCCTGATCGCGATGGGGACA
AAGGCGCAAGTCGAGAGGAAACTGTTGTGCCTCTTCATATTGGCGATCCTGTTGTGCTCC
CTGGCATTGGGCAGTGTTACAGTGCACTCTTCTGAACCTGAAGTCAGAATTCCTGAGAAT
AATCCTGTGAAGTTGTCCTGTGCCTACTCGGGCTTTTCTTCTCCCCGTGTGGAGTGGAAG
TTTGACCAAGGAGACACCACCAGACTCGTTTGCTATAATAACAAGATCACAGCTTCCTAT
GAGGACCGGGTGACCTTCTTGCCAACTGGTATCACCTTCAAGTCCGTGACACGGGAAGAC
ACTGGGACATACACTTGTATGGTCTCTGAGGAAGGCGGCAACAGCTATGGGGAGGTCAAG
GTCAAGCTCATCGTGCTTGTGCCTCCATCCAAGCCTACAGTTAACATCCCCTCCTCTGCC
ACCATTGGGAACCGGGCAGTGCTGACATGCTCAGAACAAGATGGTTCCCCACCTTCTGAA
TACACCTGGTTCAAAGATGGGATAGTGATGCCTACGAATCCCAAAAGCACCCGTGCCTTC
AGCAACTCTTCCTATGTCCTGAATCCCACAACAGGAGAGCTGGTCTTTGATCCCCTGTCA
GCCTCTGATACTGGAGAATACAGCTGTGAGGCACGGAATGGGTATGGGACACCCATGACT
TCAAATGCTGTGCGCATGGAAGCTGTGGAGCGGAATGTGGGGGTCATCGTGGCAGCCGTC
CTTGTAACCCTGATTCTCCTGGGAATCTTGGTTTTTGGCATCTGGTTTGCCTATAGCCGA
GGCCACTTTGACAGAACAAAGAAAGGGACTTCGAGTAAGAAGGTGATTTACAGCCAGCCT
AGTGCCCGAAGTGAAGGAGAATTCAAACAGACCTCGTCATTCCTGGTGTGAGCCTGGTCG
GCTCACCGCCTATCATCTGCATTTGCCTTACTCAGGTGCTACCGGACTCTGGCCCCTGAT
GTCTGTAGTTTCACAGGATGCCTTATTTGTCTTCTACACCCCACAGGGCCCCCTACTTCT
TCGGATGTGTTTTTTAATAATGTCAGCTATGTGCCCCATCCTCCTTCATGCCCTCCCTCCC
TTTCCTACCACTGCTGAGTGGCCTGGAACTTGTTTAAAGTGTTTATTCCCCATTTCTTTG
AGGGATCAGGAAGGAATCCTGGGTATGCCATTGACTTCCCTTCTAAGTAGACAGCAAAAA
TGGCGGGGGTCGCAGGAATCTGCACTCAACTGCCCACCTGGCTGGCAGGGATCTTTGAAT
AGGTATCTTGAGCTTGGTTCTGGGCTCTTTCCTTGTGTACTGACGACCAGGGCCAGCTGT
TCTAGAGCGGGAATTAGAGGCTAGAGCGGCTGAAATGGTTGTTTGGTGATGACACTGGGG
TCCTTCCATCTCTGGGGCCCACTCTCTTCTGTCTTCCCATGGGAAGTGCCACTGGGATCC
CTCTGCCCTGTCCTCCTGAATACAAGCTGACTGACATTGACTGTGTCTGTGGAAAATGGG
AGCTCTTGTTGTGGAGAGCATAGTAAATTTTCAGAGAACTTGAAGCCAAAAGGATTTAAA
ACCGCTGCTCTAAAGAAAAGAAAACTGGAGGCTGGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCC
CAGAGGCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCGGGAGTTCGGGATCAGCCTGACCAACAT
GGAGAAACCCTACTGGAAATACAAAGTTAGCCAGGCATGGTGGTGCATGCCTGTAGTCCC
AGCTGCTCAGGAGCCTGGCAACAAGAGCAAAACTCCAGCTCAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 54

MGTKAQVERKLLCLFILAILLCSLALGSVTVHSSEPEVRIPENNPVKLSCAYSGFSSPRV
EWKFDQGDTTRLVCYNNKITASYEDRVTFLPTGITFKSVTREDTGTYTCMVSEEGGNSYG
EVKVKLIVLVPPSKPTVNIPSSATIGNRAVLTCSEQDGSPPSEYTWFKDGIVMPTNPKST
RAFSNSSYVLNPTTGELVFDPLSASDTGEYSCEARNGYGTPMTSNAVRMEAVERNVGVIV
AAVLVTLILLGILVFGIWFAYSRGHFDRTKKGTSSKKVIYSQPSARSEGEFKQTSSFLV

Signal sequence:
amino acids 1-27

Transmembrane domain:
amino acids 238-255

N-glycosylation site:
amino acids 185-189

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 270-274

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 34-38, 82-86, 100-104, 118-122, 152-156, 154-158, 193-197, 203-207, 287-291

N-myristoylation site:
amino acids 105-111, 116-122, 158-164, 219-225, 237-243, 256-262

FIGURE 55

GTTGTGTCCTTCAGCAAAACAGTGGATTTAAATCTCCTTGCACAAGCTTGAGAGCAACAC
AATCTATCAGGAAAGAAAGAAAGAAAAAAACCGAACCTGACAAAAAAGAAGAAAAAGAAG
AAGAAAAAAAATCATGAAAACCATCCAGCCAAAAATGCACAATTCTATCTCTTGGGCAAT
CTTCACGGGGCTGGCTGCTCTGTGTCTCTTCCAAGGAGTGCCCGTGCGCAGCGGAGATGC
CACCTTCCCCAAAGCTATGGACAACGTGACGGTCCGGCAGGGGGAGAGCGCCACCCTCAG
GTGCACTATTGACAACCGGGTCACCCGGGTGGCCTGGCTAAACCGCAGCACCATCCTCTA
TGCTGGGAATGACAAGTGGTGCCTGGATCCTCGCGTGGTCCTTCTGAGCAACACCCAAAC
GCAGTACAGCATCGAGATCCAGAACGTGGATGTGTATGACGAGGGCCCTTACACCTGCTC
GGTGCAGACAGACAACCACCCAAAGACCTCTAGGGTCCACCTCATTGTGCAAGTATCTCC
CAAAATTGTAGAGATTTCTTCAGATATCTCCATTAATGAAGGGAACAATATTAGCCTCAC
CTGCATAGCAACTGGTAGACCAGAGCCTACGGTTACTTGGAGACACATCTCTCCCAAAGC
GGTTGGCTTTGTGAGTGAAGACGAATACTTGGAAATTCAGGGCATCACCCGGGAGCAGTC
AGGGGACTACGAGTGCAGTGCCTCCAATGACGTGGCCGCGCCCGTGGTACGGAGAGTAAA
GGTCACCGTGAACTATCCACCATACATTTCAGAAGCCAAGGGTACAGGTGTCCCCGTGGG
ACAAAAGGGACACTGCAGTGTGAAGCCTCAGCAGTCCCCTCAGCAGAATTCCAGTGGTA
CAAGGATGACAAAAGACTGATTGAAGGAAAGAAAGGGGTGAAAGTGGAAAACAGACCTTT
CCTCTCAAAACTCATCTTCTTCAATGTCTCTGAACATGACTATGGGAACTACACTTGCGT
GGCCTCCAACAAGCTGGGCCACACCAATGCCAGCATCATGCTATTTGGTCCAGGCGCCGT
CAGCGAGGTGAGCAACGGCACGTCGAGGAGGGCAGGCTGCGTCTGGCTGCTGCCTCTTCT
GGTCTTGCACCTGCTTCTCAAATTTTGATGTGAGTGCCACTTCCCCACCCGGGAAAGGCT
GCCGCCACCACCACCACCAACACAACAGCAATGGCAACACCGACAGCAACCAATCAGATA
TATACAAATGAAATTAGAAGAAACACAGCCTCATGGGACAGAAATTTGAGGGAGGGGAAC
AAAGAATACTTTGGGGGGAAAAGAGTTTTAAAAAAGAAATTGAAAATTGCCTTGCAGATA
TTTAGGTACAATGGAGTTTTCTTTTCCCAAACGGGAAGAACACAGCACACCCGGCTTGGA
CCCACTGCAAGCTGCATCGTGCAACCTCTTTGGTGCCAGTGTGGGCAAGGGCTCAGCCTC
TCTGCCCACAGAGTGCCCCCACGTGGAACATTCTGGAGCTGGCCATCCCAAATTCAATCA
GTCCATAGAGACGAACAGAATGAGACCTTCCGGCCCAAGCGTGGCGCTGCGGGCACTTTG
GTAGACTGTGCCACCACGGCGTGTGTTGTGAAACGTGAAATAAAAAGAGCAAAAAAAAA

FIGURE 56

MKTIQPKMHNSISWAIFTGLAALCLFQGVPVRSGDATFPKAMDNVTVRQGESATLRCTID
NRVTRVAWLNRSTILYAGNDKWCLDPRVVLLSNTQTQYSIEIQNVDVYDEGPYTCSVQTD
NHPKTSRVHLIVQVSPKIVEISSDISINEGNNISLTCIATGRPEPTVTWRHISPKAVGFV
SEDEYLEIQGITREQSGDYECSASNDVAAPVVRRVKVTVNYPPYISEAKGTGVPVGQKGT
LQCEASAVPSAEFQWYKDDKRLIEGKKGVKVENRPFLSKLIFFNVSEHDYGNYTCVASNK
LGHTNASIMLFGPGAVSEVSNGTSRRAGCVWLLPLLVLHLLLKF

FIGURE 57

GCTGCGCCGGCTGCGGCTGCAGGGGAATCCGCTGTGGTGCGGCTGCCAGGCGCGGCCCCT
ACTCGAGTGGCTGGCGCGGGCGCGCGTGCGCTCGGACGGCGCGTGCCAGGGGCCGCGGCG
CCTGCGGGGCGAGGCTCTGGACGCCCTGCGGCCCTGGGACCTGCGCTGCCCTGGGGACGC
GGCGCAGGAAGAGGAAGAGCTGGAAGAGCGGGCTGTGGCCGGGCCCCGCGCCCCTCCGCG
CGGCCCTCCGCCCGGCCCCGGGGAGGAGCGGGCAGTCGCGCCTTGCCCTCGCGCCTGCGT
GTGCGTCCCCGAGTCCCGGCACAGCAGCTGCGAGGGCTGCGGCCTGCAGGCGGTGCCCCG
CGGCTTCCCCAGCGACACCCAGCTCCTGGACCTGAGGCGGAACCACTTCCCCTCGGTGCC
CCGAGCGGCCTTCCCCGGNCTGGGCCACCTGGTGTCGCTGCACCTGCAGCACTGCGGCAT
CGCGGAGCTGGAAGCGGGCGCCCTGGCCGGGCTGGGCCGCCTGATCTACCTGTACCTCTC
CGACAACCAGCTCGCAGGCCTCAGCGCTGCTGCCCTTGAAGGGGCTCCCCGGCCTCGGCTA
CCTGTACCTAGAACGCAACCGTTTCCTGCAGGTGCCAGGGGCTGCCNTGCGCGCCCTGCC
CAGCCTCTTCTCCCTGCACCTGCAGGACAACGCTGTGGACCGCCTGGCACCTGGGGACCT
GGGGAGAACACGGGCCTTGCGCTGGGTCTACCTGAGTGGAAACCGCATCACCGAAGTGTC
CCTTGGGGCGCTGGGCCCAGCTCGGGAGCTGGAGAAGCTGCACCTGGACAGGAATCAGCT
GCGAGAGGTGCCCACTGGGGCCTTGGAGGGGCTGCCTGCCCTCCTGGAGCTGCAGCTCTC
GGGCAACCCACTCAGGGCCTTGCGTGACGGAGCCTTCCAGCCTGTGGGCAGGTCGCTGCA
GCACCTCTTCCTGAACAGCAGTGGCCTGGAGCAGATTTGTCCTGGGGCCTTTTCAGGCCT
GGGGCCCGGGCTCCAGAGCCTGCACCTGCAGAAGAACCAGCTTCGGGCCCTGCCTGCCCT
GCCCAGTCTCAGCCAGCTGGAGCTCATCGACCTCAGCAGCAATCCCTTCCCCTGTGACTG
CCAGCTGCTTCCGCTGCACAGGTGGCTTACTGGGCTGAACCTGCGGGTGGGGGCCACCTG
CGCCACCCCTCCCAATGCCCGTGGCCAGAGGGTGAAGGCTGCAGCTGCTGTCTTTGAAGA
CTGCCCGGGCTGGGCTGCCAGAAAGGCCAAGCGGACACCAGCCTCCAGGCCCAGTGCCAG
GAGAACCCCCATCAAAGGAAGACAGTGTGGAGCAGATAAGAACATCCTCTTCCCCACATG
GTACCACACTGTGGAGCCCACCTCGCTGTCATAGGCCTGCGGCTCTGAAGGATGGCTTTG
CCCGCTCCCGCTCTGCCCCTCAAGTGGAACCCAAGCTGGGCTCAGAATCTGTAGAGTGAG
GCCCCACCAAGGGAAACGACACCCACGGCCTGAGAGCCAGGTGGAGTCCTGCCACTCAGC
TGCCTGCCTTTGCTCCCACCCTCTCCCACCCTCAAAGAGGTCTCGAGGGGACACTCTGAA
GGCACCTGGCTCAGAACCACTGCCATCCAAGGAGCGAGGAGTCCCAGGGCTGAGCAAATG
CAGCGGGGAGGTCGGCAGTTCCCCTGCTTCCCGATCCTCATTTTCTGCTTCACTTGACTC
CTCCAGATAGGAGCTGCTCTCACTGCCCACACTGCTG

FIGURE 58

LRRLRLQGNPLWCGCQARPLLEWLARARVRSDGACQGPRRLRGEALDALRPWDLRCPGDA
AQEEEELEERAVAGPRAPPRGPPRGPGEERAVAPCPRACVCVPESRHSSCEGCGLQAVPR
GFPSDTQLLDLRRNHFPSVPRAAFPGLGHLVSLHLQHCGIAELEAGALAGLGRLIYLYLS
DNQLAGLSAAALEGAPRLGYLYLERNRFLQVPGAAXRALPSLFSLHLQDNAVDRLAPGDL
GRTRALRWVYLSGNRITEVSLGALGPARELEKLHLDRNQLREVPTGALEGLPALLELQLS
GNPLRALRDGAFQPVGRSLQHLFLNSSGLEQICPGAFSGLGPGLQSLHLQKNQLRALPAL
PSLSQLELIDLSSNPFPCDCQLLPLHRWLTGLNLRVGATCATPPNARGQPVKAAAAVPED
CPGWAARKAKRTPASRPSARRTPIKGRQCGADKNILFPTWYHTVEPTSLS

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
325-328

Glycosaminoglycan attachment site:
338-341

Protein kinase C phosphorylation site:
438-440

N-myristoylation site:
166-171, 186-191, 253-258, 286-291, 335-340, 339-344, 450-455

Leucine rich repeat N-terminal domain:
94-123

Leucine Rich Repeat:
125-148, 149-172, 173-196, 197-220, 221-244, 245-268, 269-292, 293-316, 318-341, 343-364, 365-386

Leucine rich repeat C-terminal domain:
374-422

FIGURE 59

CTCCCACGGTGTCCAGCGCCCAGAATGCGGCTTCTGGTCCTGCTATGGGGTTGCCTGCTG
CTCCCAGGTTATGAAGCCCTGGAGGGCCCAGAGGAAATCAGCGGGTTCGAAGGGGACACT
GTGTCCCTGCAGTGCACCTACAGGGAAGAGCTGAGGGACCACCGGAAGTACTGGTGCAGG
AAGGGTGGGATCCTCTTCTCTCGCTGCTCTGGCACCATCTATGCAGAAGAAGAAGGCCAG
GAGACAATGAAGGGCAGGGTGTCCATCCGTGACAGCCGCCAGGAGCTCTCGCTCATTGTG
ACCCTGTGGAACCTCACCCTGCAAGACGCTGGGGAGTACTGGTGTGGGGTCGAAAAACGG
GGCCCCGATGAGTCTTTACTGATCTCTCTGTTCGTCTTTCCAGGACCCTGCTGTCCTCCC
TCCCCTTCTCCCACCTTCCAGCCTCTGGCTACAACACGCCTGCAGCCCAAGGCAAAAGCT
CAGCAAACCCAGCCCCCAGGATTGACTTCTCCTGGGCTCTACCCGGCAGCCACCACAGCC
AAGCAGGGGAAGACAGGGGCTGAGGCCCCTCCATTGCCAGGGACTTCCCAGTACGGGCAC
GAAAGGACTTCTCAGTACACAGGAACCTCTCCTCACCCAGCGACCTCTCCTCCTGCAGGG
AGCTCCCGCCCCCCCATGCAGCTGGACTCCACCTCAGCAGAGGACACCAGTCCAGCTCTC
AGCAGTGGCAGCTCTAAGCCCAGGGTGTCCATCCCGATGGTCCGCATACTGGCCCCAGTC
CTGGTGCTGCTGAGCCTTCTGTCAGCCGCAGGCCTGATCGCCTTCTGCAGCCACCTGCTC
CTGTGGAGAAAGGAAGCTCAACAGGCCACGGAGACACAGAGGAACGAGAAGTTCTGGCTC
TCACGCTTGACTGCGGAGGAAAAGGAAGCCCCTTCCCAGGCCCCTGAGGGGGACGTGATC
TCGATGCCTCCCCTCCACACATCTGAGGAGGAGCTGGGCTTCTCGAAGTTTGTCTCAGCG
TAGGGCAGGAGGCCCTCCTGGCCAGGCCAGCAGTGAAGCAGTATGGCTGGCTGGATCAGC
ACCGATTCCCGAAAGCTTTCCACCTCAGCCTCAGAGTCCAGCTGCCCGGACTCCAGGGCT
CTCCCCACCCTCCCCAGGCTCTCCTCTTGCATGTTCCAGCCTGACCTAGAAGCGTTTGTC
AGCCCTGGAGCCCAGAGCGGTGGCCTTGCTCTTCCGGCTGGAGACTGGGACATCCCTGAT
AGGTTCACATCCCTGGGCAGAGTACCAGGCTGCTGACCCTCAGCAGGGCCAGACAAGGCT
CAGTGGATCTGGTCTGAGTTTCAATCTGCCAGGAACTCCTGGGCCTCATGCCCAGTGTCG
GACCCTGCCTTCCTCCCACTCCAGACCCCACCTTGTCTTCCCTCCCTGGCGTCCTCAGAC
TTAGTCCCACGGTCTCCTGCATCAGCTGGTGATGAAGAGGAGCATGCTGGGGTGAGACTG
GGATTCTGGCTTCTCTTTGAACCACCTGCATCCAGCCCTTCAGGAAGCCTGTGAAAAACG
TGATTCCTGGCCCCACCAAGACCCACCAAAACCATCTCTGGGCTTGGTGCAGGACTCTGA
ATTCTAACAATGCCCAGTGACTGTCGCACTTGAGTTTGAGGGCCAGTGGGCCTGATGAAC
GCTCACACCCCTTCAGCTTAGAGTCTGCATTTGGGCTGTGACGTCTCCACCTGCCCCAAT
AGATCTGCTCTGTCTGCGACACCAGATCCACGTGGGGACTCCCCTGAGGCCTGCTAAGTC
CAGGCCTTGGTCAGGTCAGGTGCACATTGCAGGATAAGCCCAGGACCGGCACAGAAGTGG
TTGCCTTTNCCATTTGCCCTCCCTGGNCCATGCCTTCTTGCCTTTGGAAAAAATGATGAA
GAAAACCTTGGCTCCTTCCTTGTCTGGAAAGGGTTACTTGCCTATGGGTTCTGGTGGCTA
GAGAGAAAAGTAGAAAACCAGAGTGCACGTAGGTGTCTAACACAGAGGAGAGTAGGAACA
GGGCGGATACCTGAAGGTGACTCCGAGTCCAGCCCCCTGGAGAAGGGGTCGGGGGTGGTG
GTAAAGTAGCACAACTACTATTTTTTTTCTTTTTCCATTATTATTGTTTTTTAAGACAGA
ATCTCGTGCTGCTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGATCTGCAAACTCCGCCTCCTGG
GTTCAAGTGATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCACGCACCACC
ACACCTGGCTAATTTTTGTACTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTG
GTCTTGAACTCCTGACCTCAAATGAGCCTCCTGCTTCAGTCTCCCAAATTGCCGGGATTA
CAGGCATGAGCCACTGTGTCTGGCCCTATTTCCTTTAAAAAGTGAAATTAAGAGTTGTTC
AGTATGCAAAACTTGGAAAGATGGAGGAGAAAAAGAAAAGGAAGAAAAAAATGTCACCCA
TAGTCTCACCAGAGACTATCATTATTTCGTTTTGTTGTACTTCCTTCCACTCTTTTCTTC
TTCACATAATTTGCCGGTGTTCTTTTTACAGAGCAATTATCTTGTATATACAACTTTGTA
TCCTGCCTTTTCCACCTTATCGTTCCATCACTTTATTCCAGCACTTCTCTGTGTTTTACA
GACCTTTTTATAAATAAAATGTTCATCAGCTGCATAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 60

MRLLVLLWGCLLLPGYEALEGPEEISGFEGDTVSLQCTYREELRDHRKYWCRKGGILFSR
CSGTIYAEEEGQETMKGRVSIRDSRQELSLIVTLWNLTLQDAGEYWCGVEKRGPDESLLI
SLFVFPGPCCPPSPSPTFQPLATTRLQPKAKAQQTQPPGLTSPGLYPAATTAKQGKTGAE
APPLPGTSQYGHERTSQYTGTSPHPATSPPAGSSRPPMQLDSTSAEDTSPALSSGSSKPR
VSIPMVRILAPVLVLLSLLSAAGLIAFCSHLLLWRKEAQQATETQRNEKFWLSRLTAEEK
EAPSQAPEGDVISMPPLHTSEEELGFSKFVSA

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-17

Transmembrane domain:
amino acids 248-269

N-glycosylation site:
amino acids 96-99

Fibrinogen beta and gamma chains C-terminal domain:
amino acids 104-113

Ig like V-type domain:
amino acids 13-128

FIGURE 61

CGGGCCAGCCTGGGGCGGCCGGCCAGGAACCACCCGTTAAGGTGTCTTCTCTTTAGGGAT
GGTGAGGTTGGAAAAAGACTCCTGTAACCCTCCTCCAGGATGAACCACCTGCCAGAAGAC
ATGGAGAACGCTCTCACCGGGAGCCAGAGCTCCCATGCTTCTCTGCGCAATATCCATTCC
ATCAACCCCACACAACTCATGGCCAGGATTGAGTCCTATGAAGGAAGGGAAAAGAAAGGC
ATATCTGATGTCAGGAGGACTTTCTGTTTGTTTGTCACCTTTGACCTCTTATTCGTAACA
TTACTGTGGATAATAGAGTTAAATGTGAATGGAGGCATTGAGAACACATTAGAGAAGGAG
GTGATGCAGTATGACTACTATTCTTCATATTTTGATATATTTCTTCTGGCAGTTTTTCGA
TTTAAAGTGTTAATACTTGCATATGCTGTGTGCAGACTGCGCCATTGGTGGGCAATAGCG
TTGACAACGGCAGTGACCAGTGCCTTTTTACTAGCAAAAGTGATCCTTTCGAAGCTTTTC
TCTCAAGGGGCTTTTGGCTATGTGCTGCCCATCATTTCATTCATCCTTGCCTGGATTGAG
ACGTGGTTCCTGGATTTCAAAGTGTTACCTCAAGAAGCAGAAGAAGAAAACAGACTCCTG
ATAGTTCAGGATGCTTCAGAGAGGGCAGCACTTATACCTGGTGGTCTTTCTGATGGTCAG
TTTTATTCCCCTCCTGAATCCGAAGCAGGATCTGAAGAAGCTGAAGAAAAACAGGACAGT
GAGAAACCACTTTAGAACTATGAGTACTACTTTTGTTAAATGTGAAAAACCCTCACAGA
AAGTCATCGAGGCAAAAAGAGGCAGGCAGTGGAGTCTCCCTGTCGACAGTAAAGTTGAAA
TGGTGACGTCCACTGCTGGCTTTATTGAACAGCTAATAAAGATTTATTTATTGTAATACC
TCACAAACGTTGTACCATATCCATGCACATTTAGTTGCCTGCCTGTGGCTGGTAAGGTAA
TGTCATGATTCATCCTCTCTTCAGTGAGACTGAGCCTGATGTGTTAACAAATAGGTGAAG
AAAGTCTTGTGCTGTATTCCTAATCAAAAGACTTAATATATTGAAGTAACACTTTTTTAG
TAAGCAAGATACCTTTTTATTTCAATTCACAGAATGGAATTTTTTGTTTCATGTCTCAG
ATTTATTTTGTATTTCTTTTTTAACACTCTACATTTCCCTTGTTTTTTAACTCATGCACA
TGTGCTCTTTGTACAGTTTTAAAAAGTGTAATAAAATCTGACATGTCAATGTGGCTAGTT
TTATTTTTCTTGTTTTGCATTATGTGTATGGCCTGAAGTGTTGGACTTGCAAAAGGGGAA
GAAAGGAATTGCGAATACATGTAAAATGTCACCAGACATTTGTATTATTTTTATCATGAA
ATCATGTTTTTCTCTGATTGTTCTGAAATGTTCTAAATACTCTTATTTTGAATGCACAAA
ATGACTTAAACCATTCATATCATGTTTCCTTTGCGTTCAGCCAATTTCAATTAAAATGAA
CTAAATTAAAAA

FIGURE 62

MNHLPEDMENALTGSQSSHASLRNIHSINPTQLMARIESYEGREKKGISDVRRTFCLFVT
FDLLFVTLLWIIELNVNGGIENTLEKEVMQYDYYSSYFDIFLLAVFRFKVLILAYAVCRL
RHWWAIALTTAVTSAFLLAKVILSKLFSQGAFGYVLPIISFILAWIETWFLDFKVLFQEA
EEENRLLIVQDASERAALIPGGLSDGQFYSPPESEAGSEEAEEKQDSEKPLLEL

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-20

Transmembrane domains:
amino acids 54-72, 100-118, 130-144, 146-166

N-myristoylation sites:
amino acids 14-20, 78-84, 79-85, 202-208, 217-223

FIGURE 63

GCGCCGGGAGCCCATCTGCCCCCAGGGGCACGGGGCGCGGGGCCGGCTCCCGCCCGGCAC
ATGGCTGCAGCCACCTCGCGCGCACCCCGAGGCGCCGCGCCCAGCTCGCCCGAGGTCCGT
CGGAGGCGCCCGGCCGCCCCCGGAGCCAAGCAGCAACTGAGCGGGGAAGCGCCCGCGTCCG
GGGATCGGGATGTCCCTCCTCCTTCTCCTCTTGCTAGTTTCCTACTATGTTGGAACCTTG
GGGACTCACACTGAGATCAAGAGAGTGGCAGAGGAAAAGGTCACTTTGCCCTGCCACCAT
CAACTGGGGCTTCCAGAAAAAGACACTCTGGATATTGAATGGCTGCTCACCGATAATGAA
GGGAACCAAAAAGTGGTGATCACTTACTCCAGTCGTCATGTCTACAATAACTTGACTGAG
GAACAGAAGGGCCGAGTGGCCTTTGCTTCCAATTTCCTGGCAGGAGATGCCTCCTTGCAG
ATTGAACCTCTGAAGCCCAGTGATGAGGGCCGGTACACCTGTAAGGTTAAGAATTCAGGG
CGCTACGTGTGGAGCCATGTCATCTTAAAAGTCTTAGTGAGACCATCCAAGCCCAAGTGT
GAGTTGGAAGGAGAGCTGACAGAAGGAAGTGACCTGACTTTGCAGTGTGAGTCATCCTCT
GGCACAGAGCCCATTGTGTATTACTGGCAGCGAATCCGAGAGAAAGAGGGAGAGGATGAA
CGTCTGCCTCCCAAATCTAGGATTGACTACAACCACCCTGGACGAGTTCTGCTGCAGAAT
CTTACCATGTCCTACTCTGGACTGTACCAGTGCACAGCAGGCAACGAAGCTGGGAAGGAA
AGCTGTGTGGTGCGAGTAACTGTACAGTATGTACAAAGCATCGGCATGGTTGCAGGAGCA
GTGACAGGCATAGTGGCTGGAGCCCTGCTGATTTTCCTCTTGGTGTGGCTGCTAATCCGA
AGGAAAGACAAAGAAAGATATGAGGAAGAAGAGAGACCTAATGAAATTCGAGAAGATGCT
GAAGCTCCAAAAGCCCGTCTTGTGAAACCCAGCTCCTCTTCCTCAGGCTCTCGGAGCTCA
CGCTCTGGTTCTTCCTCCACTCGCTCCACAGCAAATAGTGCCTCACGCAGCCAGCGGACA
CTGTCAACTGACGCAGCACCCCAGCCAGGGCTGGCCACCCAGGCATACAGCCTAGTGGGG
CCAGAGGTGAGAGGTTCTGAACCAAAGAAAGTCCACCATGCTAATCTGACCAAAGCAGAA
ACCACACCCAGCATGATCCCCAGCCAGAGCAGAGCCTTCCAAACGGTCTGAATTACAATG
GACTTGACTCCCACGCTTTCCTAGGAGTCAGGGTCTTTGGACTCTTCTCGTCATTGGAGC
TCAAGTCACCAGCCACACAACCAGATGAGAGGTCATCTAAGTAGCAGTGAGCATTGCACG
GAACAGATTCAGATGAGCATTTTCCTTATACAATACCAAACAAGCAAAAGGATGTAAGCT
GATTCATCTGTAAAAAGGCATCTTATTGTGCCTTTAGACCAGAGTAAGGGAAAGCAGGAG
TCCAAATCTATTTGTTGACCAGGACCTGTGGTGAGAAGGTTGGGGAAAGGTGAGGTGAAT
ATACCTAAAACTTTTAATGTGGGATATTTGTATCAGTGCTTTGATTCACAATTTTCAAG
AGGAAATGGGATGCTGTTTGTAAATTTTCTATGCATTTCTGCAAACTTATTGGATTATTA
GTTATTCAGACAGTCAAGCAGAACCCACAGCCTTATTACACCTGTCTACACCATGTACTG
AGCTAACCACTTCTAAGAAACTCCAAAAAAGGAAACATGTGTCTTCTATTCTGACTTAAC
TTCATTTGTCATAAGGTTTGGATATTAATTTCAAGGGGAGTTGAAATAGTGGGAGATGGA
GAAGAGTGAATGAGTTTCTCCCACTCTATACTAATCTCACTATTTGTATTGAGCCCAAAA
TAACTATGAAAGGAGACAAAAATTTGTGACAAAGGATTGTGAAGAGCTTTCCATCTTCAT
GATGTTATGAGGATTGTTGACAAACATTAGAAATATATAATGGAGCAATTGTGGATTTCC
CCTCAAATCAGATGCCTCTAAGGACTTTCCTGCTAGATATTTCTGGAAGGAGAAAATACA
ACATGTCATTTATCAACGTCCTTAGAAAGAATTCTTCTAGAGAAAAAGGGATCTAGGAAT
GCTGAAAGATTACCCAACATACCATTATAGTCTCTTCTTTCTGAGAAAATGTGAAACCAG
AATTGCAAGACTGGGTGGACTAGAAAGGGAGATTAGATCAGTTTTCTCTTAATATGTCAA
GGAAGGTAGCCGGGCATGGTGCCAGGCACCTGTAGGAAAATCCAGCAGGTGGAGGTTGCA
GTGAGCCGAGATTATGCCATTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCGGGACTCCGTCTC

FIGURE 64

MSLLLLLLLVSYYVGTLGTHTEIKRVAEEKVTLPCHHQLGLPEKDTLDIEWLLTDNEGNQ
KVVITYSSRHVYNNLTEEQKGRVAFASNFLAGDASLQIEPLKPSDEGRYTCKVKNSGRYV
WSHVILKVLVRPSKPKCELEGELTEGSDLTLQCESSSGTEPIVYYWQRIREKEGEDERLP
PKSRIDYNHPGRVLLQNLTMSYSGLYQCTAGNEAGKESCVVRVTVQYVQSIGMVAGAVTG
IVAGALLIFLLVWLLIRRKDKERYEEEERPNEIREDAEAPKARLVKPSSSSSGSRSSRSG
SSSTRSTANSASRSQRTLSTDAAPQPGLATQAYSLVGPEVRGSEPKKVHHANLTKAETTP
SMIPSQSRAPQTV

Signal sequence:
amino acids 1-16

Transmembrane domain:
amino acids 232-251

FIGURE 65

GTCGGGGCTGCGCGACGGCGCAGGGGCTGCGGGGAGCGCCGCGCAGGCCGTGCAGTTCCT
AGCGAGGAGGCGCCGCCGCCATTGCCGCTCTCTCGGTGAGCGCAGCCCCGCTCTCCGGGC
CGGGCCTTCGCGGGCCACCGGCGCCATGGGCCAGTGCGGCATCACCTCCTCCAAGACCGT
GCTGGTCTTTCTCAACCTCATCTTCTGGGGGGCAGCTGGCATTTTATGCTATGTGGGAGC
CTATGTCTTCATCACTTATGATGACTATGACCACTTCTTTGAAGATGTGTACACGCTCAT
CCCTGCTGTAGTGATCATAGCTGTAGGAGCCCTGCTTTTCATCATTGGGCTAATTGGCTG
CTGTGCCACAATCCGGGAAAGTCGCTGTGGACTTGCCACGTTTGTCATCATCCTGCTCTT
GGTTTTTGTCACAGAAGTTGTTGTAGTGGTTTTGGGATATGTTTACAGAGCAAAGGTGGA
AAATGAGGTTGATCGCAGCATTCAGAAAGTGTATAAGACCTACAATGGAACCAACCCTGA
TGCTGCTAGCCGGGCTATTGATTATGTACAGAGACAGCTGCATTGTTGTGGAATTCACAA
CTACTCAGACTGGGAAAATACAGATTGGTTCAAAGAAACCAAAAACCAGAGTGTCCCTCT
TAGCTGCTGCAGAGAGACTGCCAGCAATTGTAATGGCAGCCTGGCCCACCCTTCCGACCT
CTATGCTGAGGGGTGTGAGGCTCTAGTAGTGAAGAAGCTACAAGAAATCATGATGCATGT
GATCTGGGCCGCACTGGCATTTGCAGCTATTCAGCTGCTGGGCATGCTGTGTGCTTGCAT
CGTGTTGTGCAGAAGGAGTAGAGATCCTGCTTACGAGCTCCTCATCACTGGCGGAACCTA
TGCATAGTTGACAACTCAAGCCTGAGCTTTTTGGTCTTGTTCTGATTTGGAAGGTGAATT
GAGCAGGTCTGCTGCTGTTGGCCTCTGGAGTTCATTTAGTTAAAGCACATGTACACTGGT
GTTGGACAGAGCAGCTTGGCTTTTCATGTGCCCACCTACTTACCTACTACCTGCGACTTT
CTTTTTCCTTGTTCTAGCTGACTCTTCATGCCCCTAAGATTTTAAGTACGATGGTGAACG
TTCTAATTTCAGAACCAATTGCGAGTCATGTAGTGTGGTAGAATTAAAGGAGGACACGAG
CCTGCTTCTGTTACCTCCAAGTGGTAACAGGACTGATGCCGAAATGTCACCAGGTCCTTT
CAGTCTTCACAGTGGAGAACTCTTGGCCAAAGGTTTTTGCGGGGAGGAGGAGGAAACCAG
CTTTCTGGTTAAGGTTAACACCAGATGGTGCCCCTCATTGGTGTCCTTTTAAAAATATT
TACTGTAGTCCAATAAGATAGCAGCTGTACAAAATGACTAAAATAGATTGTAGGATCATA
TGGCGTATATCTTGGTTCATCTTCAAAATCAGAGACTGAGCTTTGAAACTAGTGGTTTTT
AATCAAAGTTGGCTTTATAGGAGGAGTATAATGTATGCACTACTGTTTTAAAAGAATTAG
TGTGAGTGTGTTTTTGTATGAATGAGCCCATTCATGGTAAGTCTTAAGCTTGTTGGAAAT
AATGTACCCATGTAGACTAGCAAAATAGTATGTAGATGTGATCTCAGTTGTAAATAGAAA
AATCTAATTCAATAAACTCTGTATCAGCCCCCAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 66

MGQCGITSSKTVLVFLNLIFWGAAGILCYVGAYVFITYDDYDHFFEDVYTLIPAVVIAV
GALLFIIGLIGCCATIRESRCGLATFVIILLLVFVTEVVVVVLGYVYRAKVENEVDRSIQ
KVYKTYNGTNPDAASRAIDYVQRQLHCCGIHNYSDWENTDWFKETKNQSVPLSCCRETAS
NCNGSLAHPSDLYAEGCEALVVKKLQEIMMHVIWAALAFAAIQLLGMLCACIVLCRRSRD
PAYELLITGGTYA

Signal peptide:
none

Type II transmembrane domain:
11-38

Other transmembrane domains:
48-68, 87-107, 208-235

N-glycosylation site:
127-131, 152-156, 167-171, 183-187

Tyrosine kinase phosphorylation site:
236-244

N-myristoylation site:
5-11, 68-74, 71-77, 226-232

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
62-73, 221-232

Transmembrane 4 family proteins:
7-35, 56-106

FIGURE 67

GCGGCACCTGGAAGATGCGCCCATTGGCTGGTGGCCTGCTCAAGGTGGTGTTCGTGGTCT
TCGCCTCCTTGTGTGCCTGGTATTCGGGGTACCTGCTCGCAGAGCTCATTCCAGATGCAC
CCCTGTCCAGTGCTGCCTATAGCATCCGCAGCATCGGGGAGAGGCCTGTCCTCAAAGCTC
CAGTCCCCAAAAGGCAAAAATGTGACCACTGGACTCCCTGCCCATCTGACACCTATGCCT
ACAGGTTACTCAGCGGAGGTGGCAGAAGCAAGTACGCCAAAATCTGCTTTGAGGATAACC
TACTTATGGGAGAACAGCTGGGAAATGTTGCCAGAGGAATAAACATTGCCATTGTCAACT
ATGTAACTGGGAATGTGACAGCAACACGATGTTTTGATATGTATGAAGGCGATAACTCTG
GACCGATGACAAAGTTTATTCAGAGTGCTGCTCCAAAATCCCTGCTCTTCATGGTGACCT
ATGACGACGGAAGCACAAGACTGAATAACGATGCCAAGAATGCCATAGAAGCACTTGGAA
GTAAAGAAATCAGGAACATGAAATTCAGGTCTAGCTGGGTATTTATTGCAGCAAAAGGCT
TGGAACTCCCTTCCGAAATTCAGAGAGAAAAGATCAACCACTCTGATGCTAAGAACAACA
GATATTCTGGCTGGCCTGCAGAGATCCAGATAGAAGGCTGCATACCCAAAGAACGAAGCT
GACACTGCAGGGTCCTGAGTAAATGTGTTCTGTATAAACAAATGCAGCTGGAATCGCTCA
AGAATCTTATTTTTCTAAATCCAACAGCCCATATTTGATGAGTATTTTGGGTTTGTTGTA
AACCAATGAACATTTGCTAGTTGTATCAAATCTTGGTACGCAGTATTTTTATACCAGTAT
TTTATGTAGTGAAGATGTCAATTAGCAGGAAACTAAAATGAATGGAAATTCTTAAAAAAA
AAA

FIGURE 68

MRPLAGGLLKVVPVVFASLCAWYSGYLLAELIPDAPLSSAAYSIRSIGERPVLKAPVPKR
QKCDHWTPCPSDTYAYRLLSGGGRSKYAKICFEDNLLMGEQLGNVARGINIAIVNYVTGN
VTATRCFDMYEGDNSGPMTKFIQSAAPKSLLFMVTYDDGSTRLNNDAKNAIEALGSKEIR
NMKFRSSWVFIAAKGLELPSEIQREKINHSDAKNNRYSGWPAEIQIEGCIPKERS

Signal sequence:
amino acids 1-20

N-glycosylation sites:
amino acids 120-124, 208-212

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 80-84

N-myristoylation sites:
amino acids 81-87, 108-114, 119-125

FIGURE 69

ACACAACTTTACACCTGAATGAACGCCAAACCTCTATGGATATATAAAGGGAAGCTTGAG
GAGGAATTTCACAGTTACAGTGCAGAAGCAGAAGCAAAAGAATTAACCAGCTCTTCAGTC
AAGCAAATCCTCTACTCACCATGCTTCCTCCTGCCATTCATTTCTATCTCCTTCCCCTTG
CATGCATCCTAATGAAAAGCTGTTTGGCTTTTAAAAATGATGCCACAGAAATCCTTTATT
CACATGTGGTTAAACCTGTTCCAGCACACCCCAGCAGCAACAGCACGTTGAATCAAGCCA
GAAATGGAGGCAGGCATTTCAGTAACACTGGACTGGATCGGAACACTCGGGTTCAAGTGG
GTTGCCGGGAACTGCGTTCCACCAAATACATCTCTGATGGCCAGTGCACCAGCATCAGCC
CTCTGAAGGAGCTGGTGTGTGCTGGCGAGTGCTTGCCCCTGCCAGTGCTCCCTAACTGGA
TTGGAGGAGGCTATGGAACAAAGTACTGGAGCAGGAGGAGCTCCCAGGAGTGGCGGTGTG
TCAATGACAAAACCCGTACCCAGAGAATCCAGCTGCAGTGCCAAGATGGCAGCACACGCA
CCTACAAAATCACAGTAGTCACTGCCTGCAAGTGCAAGAGGTACACCCGGCAGCACAACG
AGTCCAGTCACAACTTTGAGAGCATGTCACCTGCCAAGCCAGTCCAGCATCACAGAGAGC
GGAAAAGAGCCAGCAAATCCAGCAAGCACAGCATGAGTTAGAACTCAGACTCCCATAACT
AGACTTACTAGTAACCATCTGCTTTACAGATTTGATTGCTTGGAAGACTCAAGCCTGCCA
CTGCTGTTTTCTCACTTGAAAGTATATGCTTTCTGCTTTGATCAAACCCAGCAAGCTGTC
TTAAGTATCAGGACCTTCTTTGGGAATAGTTTTTCCTTTTAAAGTTTTTCAAGATGTAGG
TATATCCATGAATGCAATTTGCATTTAAATTCCACGTATCCCTGTAGTTTAAATTCCTCA
TTGGTCTTAAAAGACTGTTGATACTATAAACATCAGTGGAATCAATTATATTTTAAAACA
GAAAAGGCTT

FIGURE 70

MLPPAIHFYLLPLACILMKSCLAFKNDATEILYSHVVKPVPAHPSSNSTLNQARNGGRHF
SNTGLDRNTRVQVGCRELRSTKYISDGQCTSISPLKELVCAGECLPLPVLPNWIGGGYGT
KYWSRRSSQEWRCVNDKTRTQRIQLQCQDGSTRTYKITVVTACKCKRYTRQHNESSHNFE
SMSPAKPVQHHRERKRASKSSKHSMS

Signal sequence:
1-23

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
47-50, 173-176

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
125-128, 166-169, 195-198

N-myristoylation site:
64-69, 87-92, 115-120, 116-121, 150-155

FIGURE 71

CCCAGGCTCTAGTGCAGGAGGAGAAGGAGGAGGAGCAGGAGGTGGAGATTCCCAGTTAAA
AGGCTCCAGAATCGTGTACCAGGCAGAGAACTGAAGTACTGGGGCCTCCTCCACTGGGTC
CGAATCAGTAGGTGACCCCGCCCCTGGATTCTGGAAGACCTCACCATGGGACGCCCCCGA
CCTCGTGCGGCCAAGACGTGGATGTTCCTGCTCTTGCTGGGGGGAGCCTGGGCAGGACAC
TCCAGGGCACAGGAGGACAAGGTGCTGGGGGGTCATGAGTGCCAACCCCATTCGCAGCCT
TGGCAGGCGGCCTTGTTCCAGGGCCAGCAACTACTCTGTGGCGGTGTCCTTGTAGGTGGC
AACTGGGTCCTTACAGCTGCCCACTGTAAAAAACCGAAATACACAGTACGCCTGGGAGAC
CACAGCCTACAGAATAAAGATGGCCCAGAGCAAGAAATACCTGTGGTTCAGTCCATCCCA
CACCCCTGCTACAACAGCAGCGATGTGGAGGACCACAACCATGATCTGATGCTTCTTCAA
CTGCGTGACCAGGCATCCCTGGGGTCCAAAGTGAAGCCCATCAGCCTGGCAGATCATTGC
ACCCAGCCTGGCCAGAAGTGCACCGTCTCAGGCTGGGGCACTGTCACCAGTCCCCGAGAG
AATTTTCCTGACACTCTCAACTGTGCAGAAGTAAAAATCTTTCCCCAGAAGAAGTGTGAG
GATGCTTACCCGGGGCAGATCACAGATGGCATGGTCTGTGCAGGCAGCAGCAAAGGGGCT
GACACGTGCCAGGGCGATTCTGGAGGCCCCCTGGTGTGTGATGGTGCACTCCAGGGCATC
ACATCCTGGGGCTCAGACCCCTGTGGGAGGTCCGACAAACCTGGCGTCTATACCAACATC
TGCCGCTACCTGGACTGGATCAAGAAGATCATAGGCAGCAAGGGCTGATTCTAGGATAAG
CACTAGATCTCCCTTAATAAACTCACAACTCTCTGGTTC

FIGURE 72

MGRPRPRAAKTWMPLLLLGGAWAGHSRAQEDKVLGGHECQPHSQPWQAALFQGQQLLCGG
VLVGGNWVLTAAHCKKPKYTVRLGDHSLQNKDGPEQEIPVVQSIPHPCYNSSDVEDHNHD
LMLLQLRDQASLGSKVKPISLADHCTQPGQKCTVSGWGTVTSPRENFPDTLNCAEVKIFP
QKKCEDAYPGQITDGMVCAGSSKGADTCQGDSGGPLVCDGALQGITSWGSDPCGRSDKPG
VYTNICRYLDWIKKIIGSKG

Important Features:
Signal peptide:
amino acids 1-23

Transmembrane domain:
amino acids 51-71

N-glycosylation site:
amino acids 110-113

Serine proteases, trypsin family, histidine active site:
amino acids 69-74 and 207-217

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 182-188

Kringle domain proteins motif:
amino acids 205-217

FIGURE 73

CTCGGGCGCGCACAGGCAGCTCGGTTTGCCCTGCGATTGAGCTGCGGGTCGCGGCCGGCG
CCGGCCTCTCCAATGGCAAATGTGTGTGGCTGGAGGCGAGCGCGAGGCTTTCGGCAAAGG
CAGTCGAGTGTTTGCAGACCGGGGCGAGTCCTGTGAAAGCAGATAAAAGAAAACATTTAT
TAACGTGTCATTACGAGGGGAGCGCCCGGCCGGGGCTGTCGCACTCCCCGCGGAACATTT
GGCTCCCTCCAGCTCCGAGAGAGGAGAAGAAGAAAGCGGAAAAGAGGCAGATTCACGTCG
TTTCCAGCCAAGTGGACCTGATCGATGGCCCTCCTGAATTTATCACGATATTTGATTTAT
TAGCGATGCCCCCTGGTTTGTGTGTTACGCACACACACGTGCACACAAGGCTCTGGCTCG
CTTCCCTCCCTCGTTTCCAGCTCCTGGGCGAATCCCACATCTGTTTCAACTCTCCGCCGA
GGGCGAGCAGGAGCGAGAGTGTGTCGAATCTGCCAGTGAAGAGGGACGAGGGAAAAGAAA
CAAAGCCACAGACGCAACTTGAGACTCCCGCATCCCAAAAGAAGCACCAGATCAGCAAAA
AAAGAAGATGGCCCCCCGAGCCTCGTGCTGTGCTTGCTGTCCGCAACTGTGTTCTCCCT
GCTGGGTGGAAGCTCGGCCTTCCTGTCGCACCACCGCCTGAAAGGCAGGTTTCAGAGGGA
CCGCAGGAACATCCGCCCCAACATCATCCTGGTGCTGACGGACGACCAGGATGTGGAGCT
GGGTTCCATGCAGGTGATGAACAAGACCCGGCGCATCATGGAGCAGGGCGGGGCGCACTT
CATCAACGCCTTCGTGACCACACCCATGTGCTGCCCCTCACGCTCCTCCATCCTCACTGG
CAAGTACGTCCACAACCACAACACCTACACCAACAATGAGAACTGCTCCTCGCCCTCCTG
GCAGGCACAGCACGAGAGCCGCACCTTTGCCGTGTACCTCAATAGCACTGGCTACCGGAC
AGCTTTCTTCGGGAAGTATCTTAATGAATACAACGGCTCCTACGTGCCACCCGGCTGGAA
GGAGTGGGTCGGACTCCTTAAAAACTCCCGCTTTTATAACTACACGCTGTGTCGGAACGG
GGTGAAAGAGAAGCACGGCTCCGACTACTCCAAGGATTACCTCACAGACCTCATCACCAA
TGACAGCGTGAGCTTCTTCCGCACGTCCAAGAAGATGTACCCGCACAGGCCAGTCCTCAT
GGTCATCAGCCATGCAGCCCCCCACGGCCCTGAGGATTCAGCCCCACAATATTCACGCCT
CTTCCCAAACGCATCTCAGCACATCACGCCGAGCTACAACTACGCGCCCAACCCGGACAA
ACACTGGATCATGCGCTACACGGGGCCCATGAAGCCCATCCACATGGAATTCACCAACAT
GCTCCAGCGGAAGCGCTTGCAGACCCTCATGTCGGTGGACGACTCCATGGAGACGATTTA
CAACATGCTGGTTGAGACGGGCGAGCTGGACAACACGTACATCGTATACACCGCCGACCA
CGGTTACCACATCGGCCAGTTTGGCCTGGTGAAAGGGAAATCCATGCCATATGAGTTTGA
CATCAGGGTCCCGTTCTACGTGAGGGGCCCCAACGTGGAAGCCGGCTGTCTGAATCCCCA
CATCGTCCTCAACATTGACCTGGCCCCCACCATCCTGGACATTGCAGGCCTGGACATACC
TGCGGATATGGACGGGAAATCCATCCTCAAGCTGCTGGACACGGAGCGGCCGGTGAATCG
GTTTCACTTGAAAAAGAAGATGAGGGTCTGGCGGGACTCCTTCTTGGTGGAGAGAGGCAA
GCTGCTACACAAGAGAGACAATGACAAGGTGGACGCCCAGGAGGAGAACTTTCTGCCCAA
GTACCAGCGTGTGAAGGACCTGTGTCAGCGTGCTGAGTACCAGACGGCGTGTGAGCAGCT
GGGACAGAAGTGGCAGTGTGTGGAGGACGCCACGGGGAAGCTGAAGCTGCATAAGTGCAA
GGGCCCCATGCGGCTGGGCGGCAGCAGAGCCCTCTCCAACCTCGTGCCCAAGTACTACGG
GCAGGGCAGCGAGGCCTGCACCTGTGACAGCGGGGACTACAAGCTCAGCCTGGCCGGACG
CCGGAAAAAACTCTTCAAGAAGAAGTACAAGGCCAGCTATGTCCGCAGTCGCTCCATCCG
CTCAGTGGCCATCGAGGTGGACGGCAGGGTGTACCACGTAGGCCTGGGTGATGCCGCCCA
GCCCCGAAACCTCACCAAGCGGCACTGGCCAGGGGCCCCTGAGGACCAAGATGACAAGGA
TGGTGGGGACTTCAGTGGCACTGGAGGCCTTCCCGACTACTCAGCCGCCAACCCCATTAA
AGTGACACATCGGTGCTACATCCTAGAGAACGACACAGTCCAGTGTGACCTGGACCTGTA
CAAGTCCCTGCAGGCCTGGAAAGACCACAAGCTGCACATCGACCACGAGATTGAAACCCT
GCAGAACAAAATTAAGAACCTGAGGGAAGTCCGAGGTCACCTGAAGAAAAAGCGGCCAGA
AGAATGTGACTGTCACAAAATCAGCTACCACACCCAGCACAAAGGCCGCCTCAAGCACAG
AGGCTCCAGTCTGCATCCTTTCAGGAAGGGCCTGCAAGAGAAGGACAAGGTGTGGCTGTT
GCGGGAGCAGAAGCGCAAGAAGAAACTCCGCAAGCTGCTCAAGCGCCTGCAGAACAACGA
CACGTGCAGCATGCCAGGCCTCACGTGCTTCACCCACGACAACCAGCACTGGCAGACGGC

GCCTTTCTGGACACTGGGGCCTTTCTGTGCCTGCACCAGCGCCAACAATAACACGTACTG
GTGCATGAGGACCATCAATGAGACTCACAATTTCCTCTTCTGTGAATTTGCAACTGGCTT
CCTAGAGTACTTTGATCTCAACACAGACCCCTACCAGCTGATGAATGCAGTGAACACACT
GGACAGGGATGTCCTCAACCAGCTACACGTACAGCTCATGGAGCTGAGGAGCTGCAAGGG
TTACAAGCAGTGTAACCCCCGGACTCGAAACATGGACCTGGATGGAGGAAGCTATGAGCA
ATACAGGCAGTTTCAGCGTCGAAAGTGGCCAGAAATGAAGAGACCTTCTTCCAAATCACT
GGGACAACTGTGGGAAGGCTGGGAAGGTTAAGAAACAACAGAGGTGGACCTCCAAAAACA
TAGAGGCATCACCTGACTGCACAGGCAATGAAAAACCATGTGGGTGATTTCCAGCAGACC
TGTGCTATTGGCCAGGAGGCCTGAGAAAGCAAGCACGCACTCTCAGTCAACATGACAGAT
TCTGGAGGATAACCAGCAGGAGCAGAGATAACTTCAGGAAGTCCATTTTTGCCCCTGCTT
TTGCTTTGGATTATACCTCACCAGCTGCACAAAATGCATTTTTTCGTATCAAAAAGTCAC
CACTAACCCTCCCCCAGAAGCTCACAAAGGAAAACGGAGAGAGCGAGCGAGAGAGATTTC
CTTGGAAATTTCTCCCAAGGGCGAAAGTCATTGGAATTTTAAATCATAGGGGAAAAGCA
GTCCTGTTCTAAATCCTCTTATTCTTTTGGTTTGTCACAAAGAAGGAACTAAGAAGCAGG
ACAGAGGCAACGTGGAGAGGCTGAAAACAGTGCAGAGACGTTTGACAATGAGTCAGTAGC
ACAAAAGAGATGACATTTACCTAGCACTATAAACCCTGGTTGCCTCTGAAGAAACTGCCT
TCATTGTATATATGTGACTATTTACATGTAATCAACATGGGAACTTTTAGGGGAACCTAA
TAAGAAATCCCAATTTTCAGGAGTGGTGGTGTCAATAAACGCTCTGTGGCCAGTGTAAAA
GAAAAA

FIGURE 74

MGPPSLVLCLLSATVFSLLGGSSAFLSHHRLKGRFQRDRRNIRPNIILVLTDDQDVELGS
MQVMNKTRRIMEQGGAHFINAFVTTPMCCPSRSSILTGKYVHNHNTYTNNENCSSPSWQA
QHESRTFAVYLNSTGYRTAFFGKYLNEYNGSYVPPGWKEWVGLLKNSRFYNYTLCRNGVK
EKHGSDYSKDYLTDLITNDSVSFFRTSKKMYPHRPVLMVISHAAPHGPEDSAPQYSRLFP
NASQHITPSYNYAPNPDKHWIMRYTGPMKPIHMEFTNMLQRKRLQTLMSVDDSMETIYNM
LVETGELDNTYIVYTADHGYHIGQFGLVKGKSMPYEFDIRVPFYVRGPNVEAGCLNPHIV
LNIDLAPTILDIAGLDIPADMDGKSILKLLDTERPVNRFHLKKKMRVWRDSFLVERGKLL
HKRDNDKVDAQEENFLPKYQRVKDLCQRAEYQTACEQLGQKWQCVEDATGKLKLHKCKGP
MRLGGSRALSNLVPKYYGQGSEACTCDSGDYKLSLAGRRKKLFKKKYKASYVRSKSIRSV
AIEVDGRVYHVGLGDAAQPRNLTKRHWPGAPEDQDDKDGGDFSGTGGLPDYSAANPIKVT
HRCYILENDTVQCDLDLYKSLQAWKDHKLHIDHEIETLQNKIKNLREVRGHLKKKRPEEC
DCHKISYHTQHKGRLKHRGSSLHPFRKGLQEKDKVWLLREQKRKKKLRKLLKRLQNNDTC
SMPGLTCFTHDNQHWQTAPFWTLGPFCACTSANNNTYWCMRTINETHNFLFCEFATGFLE
YFDLNTDPYQLMNAVNTLDRDVLNQLHVQLMELRSCKGYKQCNPRTRNMDLDGGSYEQYR
QFQRRKWPEMKRPSSKSLGQLWEGWEG

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-17

Sulfatases signature 1:
amino acids 86-99

Homologous region to sulfatase:
amino acids 87-106, 133-146, 216-229, 291-320, 365-375

N-glycosylation sites:
amino acids 65-69, 112-116, 132-136, 149-153, 171-175, 198-202, 241-245, 561-565, 608-612, 717-721, 754-758, 764-768

FIGURE 75

CCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGGTGGACTATGGGCCAGTTTTTGTGCAAGAACCAGAT
GATATTATTTTTCCAACTGATTCTGATGAAAAGAAGGTAGCATTGAATTGTGAAGTTCGT
GGCAATCCAGTTCCCAGTTACAGATGGCTTCGAAATGGAACAGAAATAGATCTGGAAAGT
GATTATCGCTACAGTTTGATAGATGGCACCTTCATTATAAGCAATCCAAGTGAAGCAAAG
GATTCTGGTCATTATCAGTGTTTAGCAACCAACACTGTGGGGAGTATTCTTAGTAGAGAA
GCTACACTGCAGTTTGCCTATCTGGGAAATTTTAGTGGCCGGACAAGAAGTGCAGTCTCT
GTGAGGGAAGGCCAGGGTGTCGTTCTGATGTGCTCTCCTCCGCCACATTCACCAGAGATC
ATCTATAGCTGGGTATTTAATGAGTTCCCTTCCTTTGTGGCGGAAGACAGCCGGCGGTTC
ATCTCCCAGGAGACAGGCAACCTTTATATTTCTAAAGTCCAAACATCAGATGTTGGCAGC
TATATTTGTCTGGTGAAAAACACAGTGACGAATGCTAGAGTCCTTAGTCCTCCAACGCCA
CTCACTCTGCGTAATGATGGTGTGATGGGAGAATATGAGCCGAAAATTGAGGTCCATTTT
CCTTTCACGGTTACAGCTGCTAAAGGAACAACTGTTAAGATGGAATGCTTTGCACTTGGC
AACCCCGTTCCAACAATCACATGGATGAAGGTTAATGGTTATATTCCTAGTAAGGCACGT
CTGCGGAAATCTCAGGCGGTGCTGGAAATACCGAATGTACAGCTGGATGATGCAGGCATT
TATGAGTGCAGAGCTGAAAACTCACGTGGAAAAAATTCCTTTCGTGGACAATTACAAGTA
TACACCTACCCACACTGGGTAGAAAAACTGAATGATACTCAGTTAGACAGTGGGAGCCCT
CTCCGATGGGAATGTAAGGCTACTGGAAAACCCAGACCCACGTATCGTTGGCTGAAGAAT
GGAGTACCCCTCTCACCTCAGAGTAGGGTTGAGATGGTTAATGGAGTATTGATGATCCAC
AATGTGAATCAATCAGATGCTGGAATGTATCAGTGTTTGGCTGAAAATAAGTATGGAGCC
ATTTACGCTAGTGCTGAGCTGAAGATTCTAGCTTCAGCTCCCACTTTTGCACTGAATCAA
CTGAAGAAAACAATAATTGTTACCAAAGACCAAGAAGTTGTCATAGAGTGCAAACCCCAA
GGCTCTCCAAAACCAACCATCTCTTGGAAGAAAGGAGACAGAGCAGTTAGAGAAAACAAA
AGAATAGCTATTCTTCCAGACGGGAGTCTACGGATCCTAAATGCTTCCAAATCAGACGAG
GGAAAGTACGTTTGCCGAGGGGAAAACGTCTTTGGTTCTGCTGAAAT

FIGURE 76

MCSPPPHSPEIIYSWVPNEFPSFVAEDSRRFISQETGNLYISKVQTSDVGSYICLVKNTV
TNARVLSPPTPLTLRNDGVMGEYEPKIEVHFPFTVTAAKGTTVKMECFALGNPVPTITWM
KVNGYIPSKARLRKSQAVLEIPNVQLDDAGIYECRAENSRGKNSFRGQLQVYTYPHWVEK
LNDTQLDSGSPLRWECKATGKPRPTYRWLKNGVPLSPQSRVEMVNGVLMIENVNQSDAGM
YQCLAENKYGAIYASAELKILASAPTFALNQLKKTIIVTKDQEVVIECKPQGSPKPTISW
KKGDRAVRENKRIAILPDGSLRILNASKSDEGKYVCRGENVFGSAE

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
182-185, 234-237, 325-328

Tyrosine kinase phosphorylation site:
328-334

N-myristoylation site:
50-55, 150-155, 239-244, 250-255

Immunoglobulin domain:
2-56, 100-156, 189-245, 281-338

FIGURE 77

GCTCCCAGCCAAGAACCTCGGGGCCGCTGCGCGGTGGGGAGGAGTTCCCCGAAACCCGGC
CGCTAAGCGAGGCCTCCTCCTCCCGCAGATCCGAACGGCCTGGGCGGGGCTCACCCCGGCT
GGGACAAGAAGCCGCCGCCTGCCTGCCCGGGCCCGGGGAGGGGGCTGGGGCTGGGGCCGG
AGGCGGGGTGTGAGTGGGTGTGTGCGGGGGGCGGAGGCTTGATGCAATCCCGATAAGAAA
TGCTCGGGTGTCTTGGGCACCTACCCGTGGGGCCCGTAAGGCGCTACTATATAAGGCTGC
CGGCCCGGAGCCGCCGCGCCGTCAGAGCAGGAGCGCTGCGTCCAGGATCTAGGGCCACGA
CCATCCCAACCCGGCACTCACAGCCCCGCAGCGCATCCCGGTCGCCGCCCAGCCTCCCGC
ACCCCCATCGCCGGAGCTGCGCCGAGAGCCCCAGGGAGGTGCCATGCGGAGCGGGTGTGT
GGTGGTCCACGTATGGATCCTGGCCGGCCTCTGGCTGGCCGTGGCCGGGCGCCCCCTCGC
CTTCTCGGACGCGGGGCCCCACGTGCACTACGGCTGGGGCGACCCCATCCGCCTGCGGCA
CCTGTACACCTCCGGCCCCCACGGGCTCTCCAGCTGCTTCCTGCGCATCCGTGCCGACGG
CGTCGTGGACTGCGCGCGGGGCCAGAGCGCGCACAGTTTGCTGGAGATCAAGGCAGTCGC
TCTGCGGACCGTGGCCATCAAGGGCGTGCACAGCGTGCGGTACCTCTGCATGGGCGCCGA
CGGCAAGATGCAGGGGCTGCTTCAGTACTCGGAGGAAGACTGTGCTTTCGAGGAGGAGAT
CCGCCCAGATGGCTACAATGTGTACCGATCCGAGAAGCACCGCCTCCCGGTCTCCCTGAG
CAGTGCCAAACAGCGGCAGCTGTACAAGAACAGAGGCTTTCTTCCACTCTCTCATTTCCT
GCCCATGCTGCCCATGGTCCCAGAGGAGCCTGAGGACCTCAGGGGCCACTTGGAATCTGA
CATGTTCTCTTCGCCCCTGGAGACCGACAGCATGGACCCATTTGGGCTTGTCACCGGACT
GGAGGCCGTGAGGAGTCCCAGCTTTGAGAAGTAACTGAGACCATGCCCGGGCCTCTTCAC
TGCTGCCAGGGGCTGTGGTACCTGCAGCGTGGGGGACGTGCTTCTACAAGAACAGTCCTG
AGTCCACGTTCTGTTTAGCTTTAGGAAGAAACATCTAGAAGTTGTACATATTCAGAGTTT
TCCATTGGCAGTGCCAGTTTCTAGCCAATAGACTTGTCTGATCATAACATTGTAAGCCTG
TAGCTTGCCCAGCTGCTGCCTGGGCCCCCATTCTGCTCCCTCGAGGTTGCTGGACAAGCT
GCTGCACTGTCTCAGTTCTGCTTGAATACCTCCATCGATGGGGAACTCACTTCCTTTGGA
AAAATTCTTATGTCAAGCTGAAATTCTCTAATTTTTTCTCATCACTTCCCCAGGAGCAGC
CAGAAGACAGGCAGTAGTTTTAATTTCAGGAACAGGTGATCCACTCTGTAAAACAGCAGG
TAAATTTCACTCAACCCCATGTGGGAATTGATCTATATCTCTACTTCCAGGGACCATTTG
CCCTTCCCAAATCCCTCCAGGCCAGAACTGACTGGAGCAGGCATGGCCCACCAGGCTTCA
GGAGTAGGGGAAGCCTGGAGCCCCACTCCAGCCCTGGGACAACTTGAGAATTCCCCCTGA
GGCCAGTTCTGTCATGGATGCTGTCCTGAGAATAACTTGCTGTCCCGGTGTCACCTGCTT
CCATCTCCCAGCCCACCAGCCCTCTGCCCACCTCACATGCCTCCCCATGGATTGGGGCCT
CCCAGGCCCCCCACCTTATGTCAACCTGCACTTCTTGTTCAAAAATCAGGAAAAGAAAAG
ATTTGAAGACCCCAAGTCTTGTCAATAACTTGCTGTGTGGAAGCAGCGGGGGAAGACCTA
GAACCCTTTCCCCAGCACTTGGTTTTCCAACATGATATTTATGAGTAATTTATTTTGATA
TGTACATCTCTTATTTTCTTACATTATTTATGCCCCCAAATTATATTTATGTATGTAAGT
GAGGTTTGTTTTGTATATTAAAATGGAGTTTGTTTGT

FIGURE 78

MRSGCVVVHVWILAGLWLAVAGRPLAFSDAGPHVHYGWGDPIRLRHLYTSGPHGLSSCFL
RIRADGVVDCARGQSAHSLLEIKAVALRTVAIKGVHSVRYLCMGADGKMQGLLQYSEEDC
AFEEEIRPDGYNVYRSEKHRLPVSLSSAKQRQLYKNRGFLPLSHFLPMLPMVPEEPEDLR
GHLESDMFSSPLETDSMDPFGLVTGLEAVRSPSFEK

Signal peptide:
amino acids 1-22

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 78-82, 116-120, 190-194, 204-208

N-myristoylation site:
amino acids 15-21, 54-60, 66-72, 201-207

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 48-59

FIGURE 79

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCCTGGGCAAGGCCCGGGGCGCCCGGGCCGAGCCACCTCTTCCC
CTCCCCCGCTTCCCTGTCGGCTCCGCTGGCTGGACGCGCTGGAGGAGTGGAGCAGCACCCGGCCG
GCCCTGGGGGCTGACAGTCGGCAAAGTTTGGCCCGAAGAGCAAGTGGTCTCAAACCCCGGCAGGTG
GCGACCAGCCAGACCAGGGGCGCTCGCTGCCTGCGGGCGGGCTGTAGGCGAGGCGCGCCCCAGT
GCCGAGACCCGGGGCTTCAGGAGCCGGCCCCGGGAGAGAAGAGTGCGGCGGCGGACGGAGAAACA
ACTCCAAAGTTGGCGAAAGCACCGCCCCTACTCCCGGGCTGCCGCCGCCTCCCCGCCCCCAGCCC
TGGCATCCAGAGTACGGGTCGAGCCCGGGCCATGGAGCCCCCCTGGGGAGGCGGCACCAGGGAGCC
TGGGCGCCCGGGGCTCCGCCGCGACCCCATCGGGTAGACCACAGAAGCTCCCGGACCCTTCCGGCA
CCTCTGGACAGCCCAGGATGCTGTTGGCCACCCTCCTCCTCCTCCTCCTTGGAGGCGCTCTGGCCC
ATCCAGACCGGATTATTTTTCCAAATCATGCTTGTGAGGACCCCCCAGCAGTGCTCTTAGAAGTGC
AGGGCACCTTACAGAGGCCCCTGGTCCGGGACAGCCGCACCTCCCCTGCCAACTGCACCTGGCTCA
TCCTGGGCAGCAAGGAACAGACTGTCACCATCAGGTTCCAGAAGCTACACCTGGCCTGTGGCTCAG
AGCGCTTAACCCTACGCTCCCCTCTCCAGCCACTGATCTCCCTGTGTGAGGCACCTCCCAGCCCTC
TGCAGCTGCCCGGGGGCAACGTCACCATCACTTACAGCTATGCTGGGGCCAGAGCACCCATGGGCC
AGGGCTTCCTGCTCTCCTACAGCCAAGATTGGCTGATGTGCCTGCAGGAAGAGTTTCAGTGCCTGA
ACCACCGCTGTGTATCTGCTGTCCAGCGCTGTGATGGGGTTGATGCCTGTGGCGATGGCTCTGATG
AAGCAGGTTGCAGCTCAGACCCCTTCCCTGGCCTGACCCCAAGACCGTCCCCTCCCTGCCTTGCA
ATGTCACCTTGGAGGACTTCTATGGGGTCTTCTCCTCTCCTGGATATACACACCTAGCCTCAGTCT
CCCACCCCCAGTCCTGCCATTGGCTGCTGGACCCCCATGATGGCCGGCGGCTGGCCGTGCGCTTCA
CAGCCCTGGACTTGGGCTTTGGAGATGCAGTGCATGTGTATGACGGCCCTGGGCCCCCTGAGAGCT
CCCGACTACTGCGTAGTCTCACCCACTTCAGCAATGGCAAGGCTGTCACTGTGGAGACACTGTCTG
GCCAGGCTGTTGTGTCCTACCACACAGTTGCTTGGAGCAATGGTCGTGGCTCCAATGCCACCTACC
ATGTGCGGGGCTATTGCTTGCCTTGGGACAGACCCTGTGGCTTAGGCTCTGGCCTGGGAGCTGGCG
AAGGCCTAGGTGAGCGCTGCTACAGTGAGGCACAGCGCTGTGACGGCTCATGGGACTGTGCTGACG
GCACAGATGAGGAGGACTGCCCAGGCTGCCCACCTGGACACTTCCCCTGTGGGGCTGCTGGCACCT
CTGGTGCCACAGCCTGCTACCTGCCTGCTGACCGCTGCAACTACCAGACTTTCTGTGCTGATGGAG
CAGATGAGAGACGCTGTCGGCATTGCCAGCCTGGCAATTTCCGATGCCGGGACGAGAAGTGCGTGT
ATGAGACGTGGGTGTGCGATGGGCAGCCAGACTGTGCGGACGGCAGTGATGAGTGGGACTGCTCCT
ATGTTCTGCCCCGCAAGGTCATTACAGCTGCAGTCATTGGCAGCCTAGTGTGCGGCCTGCTCCTGG
TCATCGCCCTGGGCTGCACCTGCAAGCTCTATGCCATTCGCACCCAGGAGTACAGCATCTTTGCCC
CCCTCTCCCGGATGGAGGCTGAGATTGTGCAGCAGCAGGCACCCCTTCCTACGGGCAGCTCATTG
CCCAGGGTGCCATCCCACCTGTAGAAGACTTTCCTACAGAGAATCCTAATGATAACTCAGTGCTGG
GCAACCTGCGTTCTCTGCTACAGATCTTACGCCAGGATATGACTCCAGGAGGTGGCCCAGGTGCCC
GCCGTCGTCAGCGGGGCCGCTTGATGCGACGCCTGGTACGCCGTCTCCGCCGCTGGGGCTTGCTCC
CTCGAACCAACACCCCGGCTCGGGCCTCTGAGGCCAGATCCCAGGTCACACCTTCTGCTGCTCCCC
TTGAGGCCCTAGATGGTGGCACAGGTCCAGCCCGTGAGGGCGGGGCAGTGGGTGGGCAAGATGGGG
AGCAGGCACCCCACTGCCCATCAAGGCTCCCCTCCCATCTGCTAGCACGTCTCCAGCCCCCACTA
CTGTCCCTGAAGCCCCAGGGCCACTGCCCTCACTGCCCCCTAGAGCCATCACTATTGTCTGGAGTGG
TGCAGGCCCTGCGAGGCCGCCTGTTGCCCAGCCTGGGGCCCCCAGGACCAACCCGGAGCCCCCCTG
GACCCCACACAGCAGTCCTGGCCCTGGAAGATGAGGACGATGTGCTACTGGTGCCACTGGCTGAGC
CGGGGGTGTGGGTAGCTGAGGCAGAGGATGAGCCACTGCTTACCTGAGGGGACCTGGGGCTCTAC
TGAGGCCTCTCCCCTGGGGGCTCTACTCATAGTGGCACAACCTTTTAGAGGTGGGTCAGCCTCCCC
TCCACCACTTCCTTCCCTGTCCCTGGATTTCAGGGACTTGGTGGGCCTCCCGTTGACCCTATGTAG
CTGCTATAAAGTTAAGTGTCCCTCAGGCAGGGAGAGGGCTCACAGAGTCTCCTCTGTACGTGGCCA
TGGCCAGACACCCCAGTCCCTTCACCACCACCTGCTCCCCACGCCACCACCATTTGGGTGGCTGTT
TTTAAAAAGTAAAGTTCTTAGAGGATCATAGGTCTGGACACTCCATCCTTGCCAAACCTCTACCCA
AAAGTGGCCTTAAGCACCGGAATGCCAATTAACTAGAGACCCTCCAGCCCCCAAGGGGAGGATTTG
GGCAGAACCTGAGGTTTGCCATCCACAATCCCTCCTACAGGGCCTGGCTCACAAAAAGAGTGCAA
CAAATGCTTCTATTCCATAGCTACGCATTGCTCAGTAAGTTGAGGTCAAAAATAAAGGAATCATA
CATCTC

FIGURE 80

MLLATLLLLLLGGALAHPDRIIFPNHACEDPPAVLLEVQGTLQRPLVRDSRTSPANCTWL
ILGSKEQTVTIRFQKLHLACGSERLTLRSPLQPLISLCEAPPSPLQLPGGNVTITYSYAG
ARAPMGQGFLLSYSQDWLMCLQEEFQCLNHRCVSAVQRCDGVDACGDGSDEAGCSSDPFP
GLTPRPVPSLPCNVTLEDFYGVPSSPGYTHLASVSHPQSCHWLLDPHDGRRLAVRFTALD
LGFGDAVHVYDGPGPPESSRLLRSLTHFSNGKAVTVETLSGQAVVSYHTVAWSNGRGFNA
TYHVRGYCLPWDRPCGLGSGLGAGEGLGERCYSEAQRCDGSWDCADGTDEEDCPGCPPGH
FPCGAAGTSGATACYLPADRCNYQTFCADGADERRCRHCQPGNFRCRDEKCVYETWVCDG
QPDCADGSDEWDCSYVLPRKVITAAVIGSLVCGLLLVIALGCTCKLYAIRTQEYSIFAPL
SRMEAEIVQQQAPPSYGQLIAQGAIPPVEDFPTENPNDNSVLGNLRSLLQILRQDMTPGG
GPGARRRQRGRLMRRLVRRLRRWGLLPRTNTPARASEARSQVTPSAAPLEALDGGTGPAR
EGGAVGGQDGEQAPPLPIKAPLPSASTSPAPTTVPEAPGPLPSLPLEPSLLSGVVQALRG
RLLPSLGPPGPTRSPPGPHTAVLALEDEDDVLLVPLAEPGVWVAEAEDEPLLT

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-16

Transmembrane domain:
amino acids 442-462

LDL-receptor class A (LDLRA) domain proteins:
amino acids 411-431, 152-171, 331-350 and 374-393

FIGURE 81

CTTCTGTGCTGTTCCTTCTTGCCTCTAACTTGTAAACAAGACGTACTAGGACGATGCTAA
TGGAAAGTCACAAACCGCTGGGTTTTTGAAACGATCCTTGGGACCTCATGCACATTTGTG
GAAACTGGATGGAGAGATTTGGGGAAGCATGGACTCTTTAGCCAGCTTAGTTCTCTGTGG
AGTCAGCTTGCTCCTTTCTGGAACTGTGGAAGGTGCCATGGACTTGATCTTGATCAATTC
CCTACCTCTTGTATCTGATGCTGAAACATCTCTCACCTGCATTGCCTCTGGGTGGCGCCC
CCATGAGCCCATCACCATAGGAAGGGACTTTGAAGCCTTAATGAACCAGCACCAGGATCC
GCTGGAAGTTACTCAAGATGTGACCAGAGAATGGGCTAAAAAAGTTGTTTGGAAGAGAGA
AAAGGCTAGTAAGATCAATGGTGCTTATTTCTGTGAAGGGCGAGTTCGAGGAGAGGCAAT
CAGGATACGAACCATGAAGATGCGTCAACAAGCTTCCTTCCTACCAGCTACTTTAACTAT
GACTGTGGACAAGGGAGATAACGTGAACATATCTTTCAAAAAGGTATTGATTAAAGAAGA
AGATGCAGTGATTTACAAAAATGGTTCCTTCATCCATTCAGTGCCCCGGCATGAAGTACC
TGATATTCTAGAAGTACACCTGCCTCATGCTCAGCCCCAGGATGCTGGAGTGTACTCGGC
CAGGTATATAGGAGGAAACCTCTTCACCTCGGCCTTCACCAGGCTGATAGTCCGGAGATG
TGAAGCCCAGAAGTGGGGACCTGAATGCAACCATCTCTGTACTGCTTGTATGAACAATGG
TGTCTGCCATGAAGATACTGGAGAATGCATTTGCCCTCCTGGGTTTATGGGAAGGACGTG
TGAGAAGGCTTGTGAACTGCACACGTTTGGCAGAACTTGTAAAGAAAGGTGCAGTGGACA
AGAGGGATGCAAGTCTTATGTGTTCTGTCTCCCTGACCCCTATGGGTGTTCCTGTGCCAC
AGGCTGGAAGGGTCTGCAGTGCAATGAAGCATGCCACCCTGGTTTTTACGGGCCAGATTG
TAAGCTTAGGTGCAGCTGCAACAATGGGGAGATGTGTGATCGCTTCCAAGGATGTCTCTG
CTCTCCAGGATGGCAGGGGCTCCAGTGTGAGAGAGAAGGCATACCGAGGATGACCCCAAA
GATAGTGGATTTGCCAGATCATATAGAAGTAAACAGTGGTAAATTTAATCCCATTTGCAA
AGCTTCTGGCTGGCCGCTACCTACTAATGAAGAAATGACCCTGGTGAAGCCGGATGGGAC
AGTGCTCCATCCAAAAGACTTTAACCATACGGATCATTTCTCAGTAGCCATATTCACCAT
CCACCGGATCCTCCCCCCTGACTCAGGAGTTTGGGTCTGCAGTGTGAACACAGTGGCTGG
GATGGTGGAAAAGCCCTTCAACATTTCTGTTAAAGTTCTTCCAAAGCCCCTGAATGCCCC
AAACGTGATTGACACTGGACATAACTTTGCTGTCATCAACATCAGCTCTGAGCCTTACTT
TGGGGATGGACCAATCAAATCCAAGAAGCTTCTATACAAACCCGTTAATCACTATGAGGC
TTGGCAACATATTCAAGTGACAAATGAGATTGTTACACTCAACTATTTGGAACCTCGGAC
AGAATATGAACTCTGTGTGCAACTGGTCCGTCGTGGAGAGGGTGGGGAAGGGCATCCTGG
ACCTGTGAGACGCTTCACAACAGCTTCTATCGGACTCCCTCCTCCAAGAGGTCTAAATCT
CCTGCCTAAAAGTCAGACCACTCTAAATTTGACCTGGCAACCAATATTTCCAAGCTCGGA
AGATGACTTTTATGTTGAAGTGGAGAGAAGGTCTGTGCAAAAAAGTGATCAGCAGAATAT
TAAAGTTCCAGGCAACTTGACTTCGGTGCTACTTAACAACTTACATCCCAGGGAGCAGTA
CGTGGTCCGAGCTAGAGTCAACACCAAGGCCCAGGGGGAATGGAGTGAAGATCTCACTGC
TTGGACCCTTAGTGACATTCTTCCTCCTCAACCAGAAAACATCAAGATTTCCAACATTAC
ACACTCCTCGGCTGTGATTTCTTGGACAATATTGGATGGCTATTCTATTTCTTCTATTAC
TATCCGTTACAAGGTTCAAGGCAAGAATGAAGACCAGCACGTTGATGTGAAGATAAAGAA
TGCCACCATCATTCAGTATCAGCTCAAGGGCCTAGAGCCTGAAACAGCATACCAGGTGGA
CATTTTTGCAGAGAACAACATAGGGTCAAGCAACCCAGCCTTTTCTCATGAACTGGTGAC
CCTCCCAGAATCTCAAGCACCAGCGGACCTCGGAGGGGGGAAGATGCTGCTTATAGCCAT
CCTTGGCTCTGCTGGAATGACCTGCCTGACTGTGCTGTTGGCCTTTCTGATCATATTGCA
ATTGAAGAGGGCAAATGTGCAAAGGAGAATGGCCCAAGCCTTCCAAAACGTGAGGGAAGA
ACCAGCTGTGCAGTTCAACTCAGGGACTCTGGCCCTAAACAGGAAGGTCAAAAACAACCC
AGATCCTACAATTTATCCAGTGCTTGACTGGAATGACATCAAATTTCAAGATGTGATTGG
GGAGGGCAATTTTGGCCAAGTTCTTAAGGCGCGCATCAAGAAGGATGGGTTACGGATGGA
TGCTGCCATCAAAAGAATGAAAGAATATGCCTCCAAAGATGATCACAGGGACTTTGCAGG
AGAACTGGAAGTTCTTTGTAAACTTGGACACCATCCAAACATCATCAATCTCTTAGGAGC

ATGTGAACATCGAGGCTACTTGTACCTGGCCATTGAGTACGCGCCCCATGGAAACCTTCT
GGACTTCCTTCGCAAGAGCCGTGTGCTGGAGACGGACCCAGCATTTGCCATTGCCAATAG
CACCGCGTCCACACTGTCCTCCCAGCAGCTCCTTCACTTCGCTGCCGACGTGGCCCGGGG
CATGGACTACTTGAGCCAAAAACAGTTTATCCACAGGGATCTGGCTGCCAGAAACATTTT
AGTTGGTGAAAACTATGTGGCAAAAATAGCAGATTTTGGATTGTCCCGAGGTCAAGAGGT
GTACGTGAAAAAGACAATGGGAAGGCTCCCAGTGCGCTGGATGGCCATCGAGTCACTGAA
TTACAGTGTGTACACAACCAACAGTGATGTATGGTCCTATGGTGTGTTACTATGGGAGAT
TGTTAGCTTAGGAGGCACACCCTACTGCGGGATGACTTGTGCAGAACTCTACGAGAAGCT
GCCCCAGGGCTACAGACTGGAGAAGCCCCTGAACTGTGATGATGAGGTGTATGATCTAAT
GAGACAATGCTGGCGGGAGAAGCCTTATGAGAGGCCATCATTTGCCCAGATATTGGTGTC
CTTAAACAGAATGTTAGAGGAGCGAAAGACCTACGTGAATACCACGCTTTATGAGAAGTT
TACTTATGCAGGAATTGACTGTTCTGCTGAAGAAGCGGCCTAGGACAGAACATCTGTATA
CCCTCTGTTTCCCTTTCACTGGCATGGGAGACCCTTGACAACTGCTGAGAAAACATGCCT
CTGCCAAAGGATGTGATATATAAGTGTACATATGTGCTGGAATTCTAACAAGTCATAGGT
TAATATTTAAGACACTGAAAAATCTAAGTGATATAAATCAGATTCTTCTCTCTCATTTTA
TCCCTCACCTGTAGCATGCCAGTCCCGTTTCATTTAGTCATGTGACCACTCTGTCTTGTG
TTTCCACAGCCTGCAAGTTCAGTCCAGGATGCTAACATCTAAAAATAGACTTAAATCTCA
TTGCTTACAAGCCTAAGAATCTTTAGAGAAGTATACATAAGTTTAGGATAAAATAATGGG
ATTTTCTTTTCTTTCTCTGGTAATATTGACTTGTATATTTTAAGAAATAACAGAAAGCC
TGGGTGACATTTGGGAGACATGTGACATTTATATATTGAATTAATATCCCTACATGTATT
GCACATTGTAAAAAGTTTTAGTTTTGATGAGTTGTGAGTTTACCTTGTATACTGTAGGCA
CACTTTGCACTGATATATCATGAGTGAATAAATGTCTTGCCTACTCAAAAAAAAAAAA

FIGURE 82

MDSLASLVLCGVSLLLSGTVEGAMDLILINSLPLVSDAETSLTCIASGWRPHEPITIGRD
FEALMNQHQDPLEVTQDVTREWAKKVVWKREKASKINGAYFCEGRVRGEAIRIRTMKMRQ
QASFLPATLTMTVDKGDNVNISFKKVLIKEEDAVIYKNGSFIHSVPRHEVPDILEVHLPH
AQPQDAGVYSARYIGGNLFTSAFTRLIVRRCEAQKWGPECNHLCTACMNNGVCHEDTGEC
ICPPGFMGRTCEKACELHTFGRTCKERCSGQEGCKSYVFCLPDPYGCSCATGWKGLQCNE
ACHPGFYGPDCKLRCSCNNGEMCDRFQGCLCSPGWQGLQCEREGIPRMTPKIVDLPDHIE
VNSGKFNPICKASGWPLPTNEEMTLVKPDGTVLHPKDFNHTDHFSVAIFTIHRILPPDSG
VWVCSVNTVAGMVEKPFNISVKVLPKPLNAPNVIDTGHNFAVINISSEPYFGDGPIKSKK
LLYKPVNHYEAWQHIQVTNEIVTLNYLEPRTEYELCVQLVRRGEGGEGHPGPVRRFTTAS
IGLPPPRGLNLLPKSQTTLNLTWQPIFPSSEDDFYVEVERRSVQKSDQQNIKVPGNLTSV
LLNNLHPREQYVVRARVNTKAQGEWSEDLTAWTLSDILPPQPENIKISNITHSSAVISWT
ILDGYSISSITIRYKVQGKNEDQHVDVKIKNATIIQYQLKGLEPETAYQVDIFAENNIGS
SNPAFSHELVTLPESQAPADLGGGKMLLIAILGSAGMTCLTVLLAFLIILQLKRANVQRR
MAQAFQNVREEPAVQFNSGTLALNRKVKNNPDPTIYPVLDWNDIKFQDVIGEGNFGQVLK
ARIKKDGLRMDAAIKRMKEYASKDDHRDFAGELEVLCKLGHHPNIINLLGACEHRGYLYL
AIEYAPHGNLLDFLRKSRVLETDPAFAIANSTASTLSSQQLLHFAADVARGMDYLSQKQF
IHRDLAARNILVGENYVAKIADFGLSRGQEVYVKKTMGRLPVRWMAIESLNYSVYTTNSD
VWSYGVLLWEIVSLGGTPYCGMTCAELYEKLPQGYRLEKPLNCDDEVYDLMRQCWREKPY
ERPSFAQILVSLNRMLEERKTYVNTTLYEKFTYAGIDCSAEEAA

Signal sequence:
1-38

Transmembrane domain:
750-770

N-glycosylation site:
140-143, 158-161, 399-402, 438-441, 464-467, 560-563, 596-599, 649-652, 691-694, 930-933, 1011-1014, 1104-1107

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
534-537

Tyrosine kinase phosphorylation site:
149-156, 808-816, 1094-1102

N-myristoylation site:
18-23, 98-103, 187-192, 196-201, 270-275, 286-291, 295-300, 420-425, 595-600, 984-989, 1036-1041, 1041-1046, 1115-1120

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
882-892

EGF-like domain cysteine pattern signature:
240-251, 287-298, 329-340

Tyrosine protein kinases specific active-site signature:
960-972

Protein kinase domain:
824-1092

Fibronectin type III domain:
444-529, 543-626, 639-724

EGF-like domain:
220-251, 268-298

laminin_EGF Laminin EGF-like (Domains III and V):
219-268

Immunoglobulin domain:
156-193

Zinc finger:
295-313

Receptor tyrosine kinase:
844-868, 869-898, 936-982, 986-1024, 1025-1052, 1052-1088

FIGURE 83

CGCGCCGGGCGCAGGGAGCTGAGTGGACGGCTCGAGACGGCGGCGCGTGCAGCAGCTCCA
GAAAGCAGCGAGTTGGCAGAGCAGGGCTGCATTTCCAGCAGGAGCTGCGAGCACAGTGCT
GGCTCACAACAAGATGCTCAAGGTGTCAGCCGTACTGTGTGTGTGTGCAGCCGCTTGGTG
CAGTCAGTCTCTCGCAGCTGCCGCCGGCGGTGGCTGCAGCCGGGGGGCGGTCGGACGGCGG
TAATTTTCTGGATGATAAACAATGGCTCACCACAATCTCTCAGTATGACAAGGAAGTCGG
ACAGTGGAACAAATTCCGAGACGAAGTAGAGGATGATTATTTCCGCACTTGGAGTCCAGG
AAAACCCTTCGATCAGGCTTTAGATCCAGCTAAGGATCCATGCTTAAAGATGAAATGTAG
TCGCCATAAAGTATGCATTGCTCAAGATTCTCAGACTGCAGTCTGCATTAGTCACCGGAG
GCTTACACACAGGATGAAAGAAGCAGGAGTAGACCATAGGCAGTGGAGGGGTCCCATATT
ATCCACCTGCAAGCAGTGCCCAGTGGTCTATCCCAGCCCTGTTTGTGGTTCAGATGGTCA
TACCTACTCTTTTCAGTGCAAACTAGAATATCAGGCATGTGTCTTAGGAAAACAGATCTC
AGTCAAATGTGAAGGACATTGCCCATGTCCTTCAGATAAGCCCACCAGTACAAGCAGAAA
TGTTAAGAGAGCATGCAGTGACCTGGAGTTCAGGGAAGTGGCAAACAGATTGCGGGACTG
GTTCAAGGCCCTTCATGAAAGTGGAAGTCAAAACAAGAAGACAAAAACATTGCTGAGGCC
TGAGAGAAGCAGATTCGATACCAGCATCTTGCCAATTTGCAAGGACTCACTTGGCTGGAT
GTTTAACAGACTTGATACAAACTATGACCTGCTATTGGACCAGTCAGAGCTCAGAAGCAT
TTACCTTGATAAGAATGAACAGTGTACCAAGGCATTCTTCAATTCTTGTGACACATACAA
GGACAGTTTAATATCTAATAATGAGTGGTGCTACTGCTTCCAGAGACAGCAAGACCCACC
TTGCCAGACTGAGCTCAGCAATATTCAGAAGCGGCAAGGGGTAAAGAAGCTCCTAGGACA
GTATATCCCCCTGTGTGATGAAGATGGTTACTACAAGCCAACACAATGTCATGGCAGTGT
TGGACAGTGCTGGTGTGTTGACAGATATGGAAATGAAGTCATGGGATCCAGAATAAATGG
TGTTGCAGATTGTGCTATAGATTTTGAGATCTCCGGAGATTTTGCTAGTGGCGATTTTCA
TGAATGGACTGATGATGAGGATGATGAAGACGATATTATGAATGATGAAGATGAAATTGA
AGATGATGATGAAGATGAAGGGGATGATGATGATGGTGGTGATGACCATGATGTATACAT
TTGATTGATGACAGTTGAAATCAATAAATTCTACATTTCTAATATTTACAAAAATGATAG
CCTATTTAAAATTATCTTCTTCCCCAATAACAAAATGATTCTAAACCTCACATATATTTT
GTATAATTATTTGAAAAATTGCAGCTAAAGTTATAGAACTTTATGTTTAAATAAGAATCA
TTTGCTTTGAGTTTTTATATTCCTTACACAAAAAGAAAATACATATGCAGTCTAGTCAGA
CAAAATAAAGTTTTGAAGTGCTACTATAATAAATTTTTCACGAGAACAAACTTTGTAAAT
CTTCCATAAGCAAAATGACAGCTAGTGCTTGGGATCGTACATGTTAATTTTTTGAAAGAT
AATTCTAAGTGAAATTTAAAATAAATAAATTTTTAATGACCTGGGTCTTAAGGATTTAGG
AAAAATATGCATGCTTTAATTGCATTTCCAAAGTAGCATCTTGCTAGACCTAGATGAGTC
AGGATAACAGAGAGATACCACATGACTCCAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 84

MLKVSAVLCVCAAAWCSQSLAAAAAVAAAGGRSDGGNFLDDKQWLTTISQYDKEVGQWNK
FRDEVEDDYFRTWSPGKPFDQALDPAKDPCLKMKCSRHKVCIAQDSQTAVCISHRRLTHR
MKEAGVDHRQWRGPILSTCKQCFVVYPSPVCGSDGHTYSFQCKLEYQACVLGKQISVKCE
GHCPCPSDKPTSTSRNVKRACSDLEFREVANRLRDWFKALHESGSQNKKTKTLLRPERSR
FDTSILPICKDSLGWMFNRLDTNYDLLLDQSELRSIYLDKNEQCTKAFFNSCDTYKDSLI
SNNEWCYCFQRQQDPPCQTELSNIQKRQGVKKLLGQYIPLCDEDGYYKPTQCHGSVGQCW
CVDRYGNEVMGSRINGVADCAIDFEISGDFASGDFHEWTDDEDDEDDIMNDEDEIEDDDE
DEGDDDDGDDHDVYI

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-16

Leucine zipper pattern:
amino acids 246-267

N-myristoylation sites:
amino acids 357-362, 371-376 and 376-381

Thyroglobulin type-1 repeat proteins:
amino acids 353-365 and 339-352

FIGURE 85

CCCACGCGTCCGGCACTGCAGTCTCCAGCCTGAGCCATGGGCCGCCGAGCCCTCCTGCTC
CTGCTTCTGTCTTTTCTGGCGCCCTGGGCCACCATAGCCCTCCGGCCGGCCTTAAGGGCC
CTCGGCAGCCTACACTTGCCAACCAACCCCACATCCCTCCCGGCTGTAGCCAAGAACTAT
TCGGTTCTCTACTTCCAACAGAAGGTTGATCATTTTGGATTTAATACTGTGAAAACTTTT
AATCAGCGGTACCTAGTAGCTGATAAATACTGGAAGAAAAATGGTGGATCAATACTTTTC
TACACTGGTAATGAAGGGGACATTATCTGGTTTTGTAATAACACGGGGTTCATGTGGGAT
GTGGCTGAGGAACTGAAAGCTATGTTGGTGTTTGCTGAACATCGATACTATGGAGAGTCT
CTCCCCTTTGGTGACAACTCATTCAAGGATTCCAGACACTTGAATTTCCTGACATCAGAA
CAAGCTCTGGCTGATTTTGCAGAGTTAATCAAACACTTGAAAAGAACAATCCCAGGAGCT
GAAAATCAACCTGTCATTGCCATAGGAGGCTCCTATGGTGGCATGCTTGCCGCCTGGTTT
AGGATGAAATATCCTCATATGGTAGTTGGAGCTCTTGCAGCTTCTGCCCCTATCTGGCAG
TTTGAGGATTTAGTACCTTGTGGTGTATTTATGAAGATCGTAACTACAGATTTTAGGAAA
AGCGGTCCACATTGTTCAGAGAGCATCCACAGGTCCTGGGATGCCATTAATCGACTCTCA
AATACTGGCAGTGGTTTGCAGTGGCTTACTGGAGCCCTTCACTTATGCAGCCCATTAACT
TCTCAGGACATCCAACATTTGAAAGACTGGATCTCTGAAACCTGGGTGAATCTGGCAATG
GTGGACTATCCTTATGCCTCTAACTTTTTACAGCCTTTGCCTGCTTGGCCTATCAAGGTA
GTGTGCCAGTATTTGAAAAATCCCAATGTATCTGATTCACTGCTGCTGCAGAATATTTTC
CAAGCTCTGAATGTATATTACAATTATTCGGGCCAGGTGAAATGCCTGAATATTTCAGAG
ACAGCAACTAGCAGTCTGGGAACACTGGGTTGGAGCTATCAGGCCTGCACAGAAGTAGTC
ATGCCCTTTTGTACTAATGGTGTCGATGACATGTTTGAACCTCACTCATGGAACTTAAAG
GAACTTTCTGATGACTGTTTTCAACAGTGGGGTGTGAGACCAAGGCCCTCCTGGATCACT
ACTATGTATGGAGGCAAAAACATTAGTTCACACACAAACATTGTTTTCAGCAATGGTGAA
CTAGACCCCTGGTCAGGAGGTGGAGTAACTAAGGATATCACAGACACTCTGGTTGCAGTC
ACCATCTCAGAGGGGGCCCACCACTTAGATCTCCGCACCAAGAATGCCTTGGATCCTATG
TCTGTGCTGTTAGCCCGCTCCTTGGAAGTTAGACATATGAAGAATTGGATCAGAGATTTC
TATGACAGTGCGGGAAAGCAGCACTGAAACTTTTGATTGTTTTCAATTTCTTCTTTTA
TGTTCACACCACCACATTCCCATTCACTTTGATTTTCTACATGTAATTACCTTCTTTTGT
TTATCATTAGATTTGATGGGGCCAAAGTTGAGATAGAATAGAGGGTGATGACGGTAAGAG
CAAGTGTCCCATGAATGTGATTTCCTGGGTTCTCACTGTCCTTTGCACCACGTCTAGGAA
GAATCTTCTTGATAGCTCTCCCACACCATCAGTGGCCCTCATAACTGGAGTAGAGTTCCT
GGTTGCTTTTCATAAGAGGGAGAGTTACTTTC

FIGURE 86

MGRRALLLLLLSFLAPWATIALRPALRALGSLHLPTNPTSLPAVAKNYSVLYFQQKVDRF
GFNTVKTFNQRYLVADKYWKKNGGSILFYTGNEGDIIWFCNNTGFMWDVAEELKAMLVFA
EHRYYGESLPFGDNSFKDSRHLNFLTSEQALADFAELIKHLKRTIPGAENQPVIAIGGSY
GGMLAAWFRMKYPHMVVGALAASAPIWQFEDLVPCGVFMKIVTTDFRKSGPHCSESIHRS
WDAINRLSNTGSGLQWLTGALHLCSPLTSQDIQHLKDWISETWVNLAMVDYPYASNFLQP
LPAWPIKVVCQYLKNPNVSDSLLLQNIFQALNVYYNYSGQVKCLNISETATSSLGTLGWS
YQACTEVVMPFCTNGVDDMFEPHSWNLKELSDDCFQQWGVRPRPSWITTMYGGKNISSHT
NIVFSNGELDPWSGGGVTKDITDTLVAVTISEGAHHLDLRTKNALDPMSVLLARSLEVRE
MKNWIRDFYDSAGKQH

Signal sequence:
1-18

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
47-50, 101-104, 317-320, 336-339, 345-348, 415-418

Glycosaminoglycan attachment site:
433-436

N-myristoylation site:
178-183, 181-186, 182-187, 198-203, 339-344, 434-439

Amidation site:
1-4

alpha/beta hydrolase fold:
115-372

FIGURE 87

GGCGGCGTCCGTGAGGGGCTCCTTTGGGCAGGGGTAGTGTTTGGTGTCCCTGTCTTGCGT
GATATTGACAAACTGAAGCTTTCCTGCACCACTGGACTTAAGGAAGAGTGTACTCGTAGG
CGGACAGCTTTAGTGGCCGGCCGGCCGCTCTCATCCCCCGTAAGGAGCAGAGTCCTTTGT
ACTGACCAAGATGAGCAACATCTACATCCAGGAGCCTCCCACGAATGGGAAGGTTTTATT
GAAAACTACAGCTGGAGATATTGACATAGAGTTGTGGTCCAAAGAAGCTCCTAAAGCTTG
CAGAAATTTTATCCAACTTTGTTTGGAAGCTTATTATGACAATACCATTTTTCATAGAGT
TGTGCCTGGTTTCATAGTCCAAGGCGGAGATCCTACTGGCACAGGGAGTGGTGGAGAGTC
TATCTATGGAGCGCCATTCAAAGATGAATTTCATTCACGGTTGCGTTTTAATCGGAGAGG
ACTGGTTGCCATGGCAAATGCTGGTTCTCATGATAATGGCAGCCAGTTTTTCTTCACACT
GGGTCGAGCAGATGAACTTAACAATAAGCATACCATCTTTGGAAAGGTTACAGGGGATAC
AGTATATAACATGTTGCGACTGTCAGAAGTAGACATTGATGATGACGAAAGACCACATAA
TCCACACAAAATAAAAAGCTGTGAGGTTTTGTTTAATCCTTTTGATGACATCATTCCAAG
GGAAATTAAAAGGCTGAAAAAAGAGAAACCAGAGGAGGAAGTAAAGAAATTGAAACCCAA
AGGCACAAAAAATTTTAGTTTACTTTCATTTGGAGAGGAAGCTGAGGAAGAAGAGGAGGA
AGTAAATCGAGTTAGTCAGAGCATGAAGGCAAAAGCAAAAGTAGTCATGACTTGCTTAA
GGATGATCCACATCTCAGTTCTGTTCCAGTTGTAGAAAGTGAAAAAGGTGATGCACCAGA
TTTAGTTGATGATGGAGAAGATGAAAGTGCAGAGCATGATGAATATATTGATGGTGATGA
AAAGAACCTGATGAGAGAAAGAATTGCCAAAAAATTAAAAAAGGACACAAGTGCGAATGT
TAAATCAGCTGGAGAAGGAGAAGTGGAGAAGAAATCAGTCAGCCGCAGTGAAGAGCTCAG
AAAAGAAGCAAGACAATTAAAACGGGAACTCTTAGCAGCAAAACAAAAAAAAGTAGAAAA
TGCAGCAAAACAAGCAGAAAAAAGAAGTGAAGAGGAAGAAGCCCCTCCAGATGGTGCTGT
TGCCGAATACAGAAGAGAAAAGCAAAAGTATGAAGCTTTGAGGAAGCAACAGTCAAAGAA
GGGAACTTCCCGGGAAGATCAGACCCTTGCACTGCTGAACCAGTTTAAATCTAAACTCAC
TCAAGCAATTGCTGAAACACCTGAAAATGACATTCCTGAAACAGAAGTAGAAGATGATGA
AGGATGGATGTCACATGTACTTCAGTTTGAGGATAAAAGCAGAAAAGTGAAAGATGCAAG
CATGCAAGACTCAGATACATTTGAAATCTATGATCCTCGGAATCCAGTGAATAAAAGAAG
GAGGGAAGAAAGCAAAAAGCTGATGAGAGAGAAAAAAGAAAGAAGATAAAATGAGAATAA
TGATAACCAGAACTTGCTGGAAATGTGCCTACAATGGCCTTGTAACAGCCATTGTTCCCA
ACAGCATCACTTAGGGGTGTGAAAAGAAGTATTTTTGAACCTGTTGTCTGGTTTTGAAAA
ACAATTATCTTGTTTTGCAAATTGTGGAATGATGTAAGCAAATGCTTTTGGTTACTGGTA
CATGTGTTTTTTCCTAGCTGACCTTTTATATTGCTAAATCTGAAATAAAATAACTTTCCT
TCCACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 88

MSNIYIQEPPTNGKVLLKTTAGDIDIELWSKEAPKACRNFIQLCLEAYYDNTIFHRVVPG
FIVQGGDPTGTGSGGESIYGAPFKDEFHSRLRFNRRGLVAMANAGSHDNGSQFFFTLGRA
DELNNKHTIFGKVTGDTVYNMLRLSEVDIDDDERPHNPHKIKSCEVLFNPFDDIIPREIK
RLKKEKPEEEVKKLKPKGTKNFSLLSPGEEAEEEEEEVNRVSQSMKGKSKSSHDLLKDDP
HLSSVPVVESEKGDAPDLVDDGEDESAEHDEYIDGDEKNLMRERIAKKLKKDTSANVKSA
GEGEVEKKSVSRSEELRKEARQLKRELLAAKQKKVENAAKQAEKRSEEEEAPPDGAVAEY
RREKQKYEALRKQQSKKGTSREDQTLALLNQFKSKLTQAIAETPENDIPETEVEDDEGWM
SHVLQFEDKSRKVKDASMQDSDTFEIYDPRNPVNKRRREESKKLMREKKERR

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-21

N-glycosylation sites:
amino acids 109-112 and 201-204

Cyclophilin-type peptidyl-prolyl cis-trans isomerase signature:
amino acids 49-66

Homologous region to Cyclophilin-type peptidyl-prolyl cis-trans isomerase:
amino acids 96-140, 49-89 and 22-51

FIGURE 89

CCCGGCTCCGCTCCCTCTGCCCCCTCGGGGTCGCGCGCCCACGATGCTGCAGGGCCCTGG
CTCGCTGCTGCTGCTCTTCCTCGCCTCGCACTGCTGCCTGGGCTCGGCGCGCGGGCTCTT
CCTCTTTGGCCAGCCCGACTTCTCCTACAAGCGCAGCAATTGCAAGCCCATCCCGGTCAA
CCTGCAGCTGTGCCACGGCATCGAATACCAGAACATGCGGCTGCCCAACCTGCTGGGCCA
CGAGACCATGAAGGAGGTGCTGGAGCAGGCCGGCGCTTGGATCCCGCTGGTCATGAAGCA
GTGCCACCCGGACACCAAGAAGTTCCTGTGCTCGCTCTTCGCCCCCGTCTGCCTCGATGA
CCTAGACGAGACCATCCAGCCATGCCACTCGCTCTGCGTGCAGGTGAAGGACCGCTGCGC
CCCGGTCATGTCCGCCTTCGGCTTCCCCTGGCCCGACATGCTTGAGTGCGACCGTTTCCC
CCAGGACAACGACCTTTGCATCCCCCTCGCTAGCAGCGACCACCTCCTGCCAGCCACCGA
GGAAGCTCCAAAGGTATGTGAAGCCTGCAAAAATAAAAATGATGATGACAACGACATAAT
GGAAACGCTTTGTAAAAATGATTTTGCACTGAAAATAAAAGTGAAGGAGATAACCTACAT
CAACCGAGATACCAAAATCATCCTGGAGACCAAGAGCAAGACCATTTACAAGCTGAACGG
TGTGTCCGAAAGGGACCTGAAGAAATCGGTGCTGTGGCTCAAAGACAGCTTGCAGTGCAC
CTGTGAGGAGATGAACGACATCAACGCGCCCTATCTGGTCATGGGACAGAAACAGGGTGG
GGAGCTGGTGATCACCTCGGTGAAGCGGTGGCAGAAGGGGCAGAGAGAGTTCAAGCGCAT
CTCCCGCAGCATCCGCAAGCTGCAGTGCTAGTCCCGGCATCCTGATGGCTCCGACAGGCC
TGCTCCAGAGCACGGCTGACCATTTCTGCTCCGGGATCTCAGCTCCCGTTCCCCAAGCAC
ACTCCTAGCTGCTCCAGTCTCAGCCTGGGCAGCTTCCCCCTGCCTTTTGCACGTTTGCAT
CCCCAGCATTTCCTGAGTTATAAGGCCACAGGAGTGGATAGCTGTTTTCACCTAAAGGAA
AAGCCCACCCGAATCTTGTAGAAATATTCAAACTAATAAAATCATGAATATTTTAA

FIGURE 90

MLQGPGSLLLLFLASHCCLGSARGLFLFGQPDFSYKRSNCKPIPVNLQLCHGIEYQNMRL
PNLLGHETMKEVLEQAGAWIPLVMKQCHPDTKKFLCSLFAPVCLDDLDETIQPCHSLCVQ
VKDRCAPVMSAFGFPWPDMLECDRFPQDNDLCIPLASSDHLLPATEEAPKVCEACKNKND
DDNDIMETLCKNDFALKIKVKEITYINRDTKIILETKSKTIYKLNGVSERDLKKSVLWLK
DSLQCTCEEMNDINAPYLVMGQKQGGELVITSVKRWQKGQREFKRISRSIRKLQC

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-20

Cysteine rich domain, homolgous to frizzled N terminus:
amino acids 6-153

FIGURE 91

GGAAGGGGAGGAGCAGGCCACACAGGCACAGGCCGGTGAGGGACCTGCCCAGACCTGGAG
GGTCTCGCTCTGTCACACAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTTGGCTCATCGTAACCTC
CACCTCCCGGGTTCAAGTGATTCTCATGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGT
GGTGACTTCCAAGAGTGACTCCGTCGGAGGAAA**ATG**ACTCCCCAGTCGCTGCTGCAGACG
ACACTGTTCCTGCTGAGTCTGCTCTTCCTGGTCCAAGGTGCCCACGGCAGGGGCCACAGG
GAAGACTTTCGCTTCTGCAGCCAGCGGAACCAGACACACAGGAGCAGCCTCCACTACAAA
CCCACACCAGACCTGCGCATCTCCATCGAGAACTCCGAAGAGGCCCTCACAGTCCATGCC
CCTTTCCCTGCAGCCCACCCTGCTTCCCGATCCTTCCCTGACCCCAGGGGCCTCTACCAC
TTCTGCCTCTACTGGAACCGACATGCTGGGAGATTACATCTTCTCTATGGCAAGCGTGAC
TTCTTGCTGAGTGACAAAGCCTCTAGCCTCCTCTGCTTCCAGCACCAGGAGGAGAGCCTG
GCTCAGGGCCCCCCGCTGTTAGCCACTTCTGTCACCTCCTGGTGGAGCCCTCAGAACATC
AGCCTGCCCAGTGCCGCCAGCTTCACCTTCTCCTTCCACAGTCCTCCCCACACGGCCGCT
CACAATGCCTCGGTGGACATGTGCGAGCTCAAAAGGGACCTCCAGCTGCTCAGCCAGTTC
CTGAAGCATCCCCAGAAGGCCTCAAGGAGGCCCTCGGCTGCCCCCGCCAGCCAGCAGTTG
CAGAGCCTGGAGTCGAAACTGACCTCTGTGAGATTCATGGGGGACATGGTGTCCTTCGAG
GAGGACCGGATCAACGCCACGGTGTGGAAGCTCCAGCCCACAGCCGGCCTCCAGGACCTG
CACATCCACTCCCGGCAGGAGGAGGAGCAGAGCGAGATCATGGAGTACTCGGTGCTGCTG
CCTCGAACACTCTTCCAGAGGACGAAAGGCCGGAGCGGGGAGGCTGAGAAGAGACTCCTC
CTGGTGGACTTCAGCAGCCAAGCCCTGTTCCAGGACAAGAATTCCAGCCAAGTCCTGGGT
GAGAAGGTCTTGGGGATTGTGGTACAGAACACCAAAGTAGCCAACCTCACGGAGCCCGTG
GTGCTCACTTTCCAGCACCAGCTACAGCCGAAGAATGTGACTCTGCAATGTGTGTTCTGG
GTTGAAGACCCCACATTGAGCAGCCCGGGGCATTGGAGCAGTGCTGGGTGTGAGACCGTC
AGGAGAGAAACCCAAACATCCTGCTTCTGCAACCACTTGACCTACTTTGCAGTGCTGATG
GTCTCCTCGGTGGAGGTGGACGCC**GTGCA**CAAGCACTACCTGAGCCTCCTCTCCTACGTG
GGCTGTGTCGTCTCTGCCCTGGCCTGCCTTGTCACCATTGCCGCCTACCTCTGCTCCAGG
GTGCCCCTGCCGTGCAGGAGGAAACCTCGGGACTACACCATCAAGGTGCACATGAACCTG
CTGCTGGCCGTCTTCCTGCTGGACACGAGCTTCCTGCTCAGCGAGCCGGTGGCCCTGACA
GGCTCTGAGGCTGGCTGCCGAGCCAGTGCCATCTTCCTGCACTTCTCCCTGCTCACCTGC
CTTTCCTGGATGGGCCTCGAGGGGTACAAACCTCTACCGACTCGTGGTGGAGGTCTTTGGC
ACCTATGTCCCTGGCTACCTACTCAAGCTGAGCGCCATGGGCTGGGGCTTCCCCATCTTT
CTGGTGACGCTGGTGGCCCTGGTGGATGTGGACAACTATGGCCCCATCATCTTGGCTGTG
CATAGGACTCCAGAGGGCGTCATCTACCCTTCCATGTGCTGGATCCGGGACTCCCTGGTC
AGCTACATCACCAACCTGGGCCTCTTCAGCCTGGTGTTTCTGTTCAACATGGCCATGCTA
GCCACCATGGTGGTGCAGATCCTGCGGCTGCGCCCCCACACCCAAAAGTGGTCACATGTG
CTGACACTGCTGGGCCTCAGCCTGGTCCTTGGCCTGCCCTGGGCCTTGATCTTCTTCTCC
TTTGCTTCTGGCACCTTCCAGCTTGTCGTCCTCTACCTTTTCAGCATCATCACCTCCTTC
CAAGGCTTCCTCATCTTCATCTGGTACTGGTCCATGCGGCTGCAGGCCCGGGGTGGCCCC
TCCCCTCTGAAGAGCAACTCAGACAGCGCCAGGCTCCCCATCAGCTCGGGCAGCACCTCG
TCCAGCCGCATC**TAG**GCCTCCAGCCCACCTGCCCATGTGATGAAGCAGAGATGCGGCCTC
GTCGCACACTGCCTGTGGCCCCCGAGCCAGGCCCAGCCCAGGCCAGTCAGCCGCAGACT
TTGGAAAGCCCAACGACCATGGAGAGATGGGCCGTTGCCATGGTGGACGGACTCCCGGGC
TGGGCTTTTGAATTGGCCTTGGGGACTACTCGGCTCTCACTCAGCTCCCACGGGACTCAG
AAGTGCGCCGCCATGCTGCCTAGGGTACTGTCCCCACATCTGTCCCAACCCAGCTGGAGG
CCTGGTCTCTCCTTACAACCCCTGGGCCCAGCCCTCATTGCTGGGGGCCAGGCCTTGGAT
CTTGAGGGTCTGGCACATCCTTAATCCTGTGCCCCTGCCTGGGACAGAAATGTGGCTCCA
GTTGCTCTGTCTCTCGTGGTCACCCTGAGGGCACTCTGCATCCTCTGTCATTTTAACCTC
AGGTGGCACCCAGGGCGAATGGGGCCCAGGGCAGACCTTCAGGGCCAGAGCCCTGGCGGA

GGAGAGGCCCTTTGCCAGGAGCACAGCAGCAGCTCGCCTACCTCTGAGCCCAGGCCCCCT
CCCTCCCTCAGCCCCCAGTCCTCCCTCCATCTTCCCTGGGGTTCTCCTCCTCTCCCAGG
GCCTCCTTGCTCCTTCGTTCACAGCTGGGGGTCCCCGATTCCAATGCTGTTTTTTGGGGA
GTGGTTTCCAGGAGCTGCCTGGTGTCTGCTGTAAATGTTTGTCTACTGCACAAGCCTCGG
CCTGCCCCTGAGCCAGGCTCGGTACCGATGCGTGGGCTGGGCTAGGTCCCTCTGTCCATC
TGGGCCTTTGTATGAGCTGCATTGCCCTTGCTCACCCTGACCAAGCACACGCCTCAGAGG
GGCCCTCAGCCTCTCCTGAAGCCCTCTTGTGGCAAGAACTGTGGACCATGCCAGTCCCGT
CTGGTTTCCATCCCACCACTCCAAGGACTGAGACTGACCTCCTCTGGTGACACTGGCCTA
GAGCCTGACACTCTCCTAAGAGGTTCTCTCCAAGCCCCCAAATAGCTCCAGGCGCCCTCG
GCCGCCCATCATGGTTAATTCTGTCCAACAAACACACACGGGTAGATTGCTGGCCTGTTG
TAGGTGGTAGGGACACAGATGACCGACCTGGTCACTCCTCCTGCCAACATTCAGTCTGGT
ATGTGAGGCGTGCGTGAAGCAAGAACTCCTGGAGCTACAGGGACAGGGAGCCATCATTCC
TGCCTGGGAATCCTGGAAGACTTCCTGCAGGAGTCAGCGTTCAATCTTGACCTTGAAGAT
GGGAAGGATGTTCTTTTTACGTACCAATTCTTTTGTCTTTTGATATTAAAAAGAAGTACA
TGTTCATTGTAGAGAATTTGGAAACTGTAGAAGAGAATCAAGAAGAAAAATAAAAATCAG
CTGTTGTAATCGCCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 92

MTPQSLLQTTLFLLSLLFLVQGAHGRGHREDFRFCSQRNQTHRSSLHYKPTFDLRISIEN
SEEALTVHAPFPAAHPASRSFPDPRGLYHFCLYWNRHAGRLHLLVGKRDFLLSDKASSLL
CFQHQEESLAQGPPLLATSVTSWWSPQNISLPSAASFTFSFHSPPHTAAHNASVDMCELK
RDLQLLSQFLKHPQKASRRPSAAPASQQLQSLESKLTSVRFMGDMVSFEEDRINATVWKL
QPTAGLQDLHIHSRQEEEQSEIMEYSVLLPRTLFQRTKGRSGEASKRLLLVDFSSQALFQ
DKNSSQVLGEKVLGIVVQNTKVANLTEPVVLTFQHQLQPKNVTLQCVFWVEDPTLSSPGH
WSSAGCETVRRETQTSCFCNHLTYFAVLMVSSVEVDAVHKHYLSLLSYVGCVVSALACLV
TIAAYLCSRVPLPCRRKPRDYTIKVHMNLLLAVFLLDTSFLLSEPVALTGSEAGCRASAI
FLHFSLLTCLSWMGLEGYNLYRLVVEVFGTYVPGYLLKLSAMGWGFPIFLVTLVALVDVD
NYGPIILAVHRTPEGVIYPSMCWIRDSLVSYITNLGLFSLVFLFNMAMLATMVVQILRLR
PETQKWSHVLTLLGLSLVLGLPWALIFFSFASGTFQLVVLYLFSIITSFQGFLIFIWYWS
MRLQARGGPSPLKSNSDSARLPISSGSTSSSRI

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-25

Putative transmembrane domains:
amino acids 382-398, 402-420, 445-468, 473-491, 519-537, 568-590 and 634-657

Microbodies C-terminal targeting signal:
amino acids 691-693

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation sites:
amino acids 198-201 and 370-373

N-glycosylation sites:
amino acids 39-42, 148-151, 171-174, 234-237, 303-306, 324-327 and 341-344

G-protein coupled receptors family 2 proteins:
amino acids 475-504

FIGURE 93

CCCACGCGTCCGAAGGCAGACAAAGGTTCATTTGTAAAGAAGCTCCTTCCAGCACCTCCT
CTCTTCTCCTTTTGCCCAAACTCACCCAGTGAGTGTGAGCATTTAAGAAGCATCCTCTGC
CAAGACCAAAAGGAAAGAAGAAAAAAGGGCCAAAAGCCAAAATGAAACTGATGGTACTTGT
TTTCACCATTGGGCTAACTTTGCTGCTAGGAGTTCAAGCCATGCCTGCAAATCGCCTCTC
TTGCTACAGAAAGATACTAAAAGATCACAACTGTCACAACCTTCCGGAAGGAGTAGCTGA
CCTGACACAGATTGATGTCAATGTCCAGGATCATTTCTGGGATGGGAAGGGATGTGAGAT
GATCTGTTACTGCAACTTCAGCGAATTGCTCTGCTGCCCAAAAGACGTTTTCTTTGGACC
AAAGATCTCTTTCGTGATTCCTTGCAACAATCAATGAGAATCTTCATGTATTCTGGAGAA
CACCATTCCTGATTTCCCACAAACTGCACTACATCAGTATAACTGCATTTCTAGTTTCTA
TATAGTGCAATAGAGCATAGATTCTATAAATTCTTACTTGTCTAAGACAAGTAAATCTGT
GTTAAACAAGTAGTAATAAAAGTTAATTCAATCTAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 94

MKLMVLVFTIGLTLLLGVQAMPANRLSCYRKILKDHNCHNLPEGVADLTQIDVNVQDHFW
DGKGCXMICYCNFSELLCCPKDVFPGPKISFVIPCNNQ

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-20

N-glycosylation site:
amino acids 72-76

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 63-71

FIGURE 95

GAATTCCGGGCCCCAGGATGCCAACTTTGAATAGGATGAAGACTACAACTTGTTCCCTTC
TCATCTGCATCTCCCTGCTCCAGCTGATGGTCCCAGTGAATACTGATGAGACCATAGAGA
TTATCGTGGAGAATAAGGTCAAGGAACTTCTTGCCAATCCAGCTAACTATCCCTCCACTG
TAACGAAGACTCTCTCTTGCACTAGTGTCAAGACTATGAACAGATGGGCCTCCTGCCCTG
CTGGGATGACTGCTACTGGGTGTGCTTGTGGCTTTGCCTGTGGATCTTGGGAGATCCAGA
GTGGAGATACTTGCAACTGCCTGTGCTTACTCGTTGACTGGACCACTGCCCGCTGCTGCC
AACTGTCCTAAGAATGAAGAGGTGGAGAACCCAGCTTTGATATGATGAATCTAACAAAAA
CTGCAGTCTCAATTTGGAAATCTGACTCATGTGCCTTTAAATGTGTTCATATTGCCCATT
TACCCTGCTTCTTGAAATGCTTCTTGAAAAATAAAGACAAATTTGCATGTG

FIGURE 96

MKTTTCSLLICISLLQLMVPVNTDETIEIIVENKVKELLANPANYPSTVTKTLSCTSVK
TMNRWASCPAGMTATGCACGFACGSWEIQSGDTCNCLCLLVDWTTARCCQLS

FIGURE 97

GAGGCAGAAAGGCAGAAAGGAGAAAATTCAGGATAACTCTCCTGAGGGGTGAGCCAAGCC
CTGCCATGTAGTGCACGCAGGACATCAACAAACACAGATAACAGGAAATGATCCATTCCC
TGTGGTCACTTATTCTAAAGGCCCCAACCTTCAAAGTTCAAGTAGTGATATGGATGACTC
CACAGAAAGGGAGCAGTCACGCCTTACTTCTTGCCTTAAGAAAAGAGAAGAAATGAAACT
GAAGGAGTGTGTTTCCATCCTCCCACGGAAGGAAAGCCCCTCTGTCCGATCCTCCAAAGA
CGGAAAGCTGCTGGCTGCAACCTTGCTGCTGGCACTGCTGTCTTGCTGCCTCACGGTGGT
GTCTTTCTACCAGGTGGCCGCCCTGCAAGGGGACCTGGCCAGCCTCCGGGCAGAGCTGCA
GGGCCACCACGCGGAGAAGCTGCCAGCAGGAGCAGGAGCCCCCAAGGCCGGCCTGGAGGA
AGCTCCAGCTGTCACCGCGGGACTGAAAATCTTTGAACCACCAGCTCCAGGAGAAGGCAA
CTCCAGTCAGAACAGCAGAAATAAGCGTGCCGTTCAGGGTCCAGAAGAAACAGTCACTCA
AGACTGCTTGCAACTGATTGCAGACAGTGAAACACCAACTATACAAAAAGGATCTTACAC
ATTTGTTCCATGGCTTCTCAGCTTTAAAAGGGGAAGTGCCCTAGAAGAAAAAGAGAATAA
AATATTGGTCAAAGAAACTGGTTACTTTTTTATATATGGTCAGGTTTTATATACTGATAA
GACCTACGCCATGGGACATCTAATTCAGAGGAAGAAGGTCCATGTCTTTGGGGATGAATT
GAGTCTGGTGACTTTGTTTCGATGTATTCAAAATATGCCTGAAACACTACCCAATAATTC
CTGCTATTCAGCTGGCATTGCAAAACTGGAAGAAGGAGATGAACTCCAACTTGCAATACC
AAGAGAAAATGCACAAATATCACTGGATGGAGATGTCACATTTTTTGGTGCATTGAAACT
GCTGTGACCTACTTACACCATGTCTGTAGCTATTTTCCTCCCTTTCTCTGTACCTCTAAG
AAGAAAGAATCTAACTGAAAATACCAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 98

MDDSTEREQSRLTSCLKKREEMKLKECVSILPRKESPSVRSSKDGKLLAATLLLALLSCC
LTVVSFYQVAALQGDLASLRAELQGHHAEKLPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKIFEPPAP
GEGNSSQNSRNKRAVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSALEE
KENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGDELSLVTLFRCIQNMPETL
PNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL

Transmembrane domain:
amino acids 47-72

N-glycosylation site:
amino acids 124-127, 242-245

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 33-36, 173-176

N-myristoylation site:
amino acids 96-101

TNF family proteins:
amino acids 172-206

FIGURE 99

GCGAGGTGGCGATCGCTGAGAGGCAGGAGGGCCGAGGCGGGCCTGGGAGGCGGCCCGGAG
GTGGGGCGCCGCTGGGGCCGGCCCGCACGGGCTTCATCTGAGGGCGCACGGCCCGCGACC
GAGCGTGCGGACTGGCCTCCCAAGCGTGGGGCGACAAGCTGCCGGAGCTGCAATGGGCCG
CGGCTGGGGATTCTTGTTTGGCCTCCTGGGCGCCGTGTGGCTGCTCAGCTCGGGCCACGG
AGAGGAGCAGCCCCCGGAGACAGCGGCACAGAGGTGCTTCTGCCAGGTTAGTGGTTACTT
GGATGATTGTACCTGTGATGTTGAAACCATTGATAGATTTAATAACTACAGGCTTTTCCC
AAGACTACAAAAACTTCTTGAAAGTGACTACTTTAGGTATTACAAGGTAAACCTGAAGAG
GCCGTGTCCTTTCTGGAATGACATCAGCCAGTGTGGAAGAAGGGACTGTGCTGTCAAACC
ATGTCAATCTGATGAAGTTCCTGATGGAATTAAATCTGCGAGCTACAAGTATTCTGAAGA
AGCCAATAATCTCATTGAAGAATGTGAACAAGCTGAACGACTTGGAGCAGTGGATGAATC
TCTGAGTGAGGAAACACAGAAGGCTGTTCTTCAGTGGACCAAGCATGATGATTCTTCAGA
TAACTTCTGTGAAGCTGATGACATTCAGTCCCCTGAAGCTGAATATGTAGATTTGCTTCT
TAATCCTGAGCGCTACACTGGTTACAAGGGACCAGATGCTTGGAAAATATGGAATGTCAT
CTACGAAGAAAACTGTTTTAAGCCACAGACAATTAAAAGACCTTTAAATCCTTTGGCTTC
TGGTCAAGGGACAAGTGAAGAGAACACTTTTTACAGTTGGCTAGAAGGTCTCTGTGTAGA
AAAAAGAGCATTCTACAGACTTATATCTGGCCTACATGCAAGCATTAATGTGCATTTGAG
TGCAAGATATCTTTTACAAGAGACCTGGTTAGAAAAGAAATGGGGACACAACATTACAGA
ATTTCAACAGCGATTTGATGGAATTTTGACTGAAGGAGAAGGTCCAAGAAGGCTTAAGAA
CTTGTATTTTCTCTACTTAATAGAACTAAGGGCTTTATCCAAAGTGTTACCATTCTTCGA
GCGCCCAGATTTTCAACTCTTTACTGGAAATAAAATTCAGGATGAGGAAAACAAAATGTT
ACTTCTGGAAATACTTCATGAAATCAAGTCATTTCCTTTGCATTTTGATGAGAATTCATT
TTTTGCTGGGGATAAAAAAGAAGCACACAAACTAAAGGAGGACTTTCGACTGCATTTTAG
AAATATTTCAAGAATTATGGATTGTGTTGGTTGTTTTAAATGTCGTCTGTGGGGAAAGCT
TCAGACTCAGGGTTTGGGCACTGCTCTGAAGATCTTATTTTCTGAGAAATTGATAGCAAA
TATGCCAGAAAGTGGACCTAGTTATGAATTCCATCTAACCAGACAAGAAATAGTATCATT
ATTCAACGCATTTGGAAGAATTTCTACAAGTGTGAAAGAATTAGAAAACTTCAGGAACTT
GTTACAGAATATTCATTAAAGAAAACAAGCTGATATGTGCCTGTTTCTGGACAATGGAGG
CGAAAGAGTGGAATTTCATTCAAAGGCATAATAGCAATGACAGTCTTAAGCCAAACATTT
TATATAAAGTTGCTTTTGTAAAGGAGAATTATATTGTTTTAAGTAAACACATTTTTAAAA
ATTGTGTTAAGTCTATGTATAATACTACTGTGAGTAAAAGTAATACTTTAATAATGTGGT
ACAAATTTTAAAGTTTAATATTGAATAAAAGGAGGATTATCAAATTAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 100

MGRGWGFLFGLLGAVWLLSSGHGEEQPPETAAQRCFCQVSGYLDDCTCDVETIDRFNNYR
LFPRLQKLLESDYFRYYKVNLKRPCPFWNDISQCGRRDCAVKPCQSDEVPDGIKSASYKY
SEBANNLIEECEQAERLGAVDESLSEETQKAVLQWTKHDDSSDNFCEADDIQSPEAEYVD
LLLNPERYTGYKGPDAWKIWNVIYEENCFKPQTIKRPLNPLASGQGTSEENTFYSWLEGL
CVEKRAFYRLISGLHASINVHLSARYLLQETWLEKWGHNITEFQQRFDGILTEGEGPRR
LKNLYFLYLIELRALSKVLPFFERPDFQLFTGNKIQDEENKMLLLEILHEIKSFPLHFDE
NSFFAGDKKEAHKLKEDFRLHFRNISRIMDCVGCFKCRLWGKLQTQGLGTALKILFSEKL
IANMPESGPSYBFHLTRQEIVSLFNAPGRISTSVKELENFRNLLQNIH

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-23

N-glycosylation site:
amino acids 280-283 and 384-387

Amidation site:
amino acids 94-97

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 20-23 and 223-226

Aminotransferases class-V pyridoxal-phosphate:
amino acids 216-222

Interleukin-7 proteins:
amino acids 338-343

FIGURE 101

GCCTAGCCAGGCCAAGAATGCAATTGCCCCGGTGGTGGGAGCTGGGAGACCCCTGTGCTT
GGACGGGACAGGGTCGGGGGACACGCAGGATGAGCCCCGCGACCACTGGCACATTCTTGC
TGACAGTGTACAGTATTTTCTCCAAGGTACACTCCGATCGGAATGTATACCCATCAGCAG
GTGTCCTCTTTGTTCATGTTTTGGAAAGAGAATATTTTAAGGGGGAATTTCCACCTTACC
CAAAACCTGGCGAGATTAGTAATGATCCCATAACATTTAATACAAATTTAATGGGTTACC
CAGACCGACCTGGATGGCTTCGATATATCCAAAGGACACCATATAGTGATGGAGTCCTAT
ATGGGTCCCCAACAGCTGAAAATGTGGGGAAGCCAACAATCATTGAGATAACTGCCTACA
ACAGGCGCACCTTTGAGACTGCAAGGCATAATTTGATAATTAATATAATGTCTGCAGAAG
ACTTCCCGTTGCCATATCAAGCAGAATTCTTCATTAAGAATATGAATGTAGAAGAAATGT
TGGCCAGTGAGGTTCTTGGAGACTTTCTTGGCGCAGTGAAAAATGTGTGGCAGCCAGAGC
GCCTGAACGCCATAAACATCACATCGGCCCTAGACAGGGGTGGCAGGGTGCCACTTCCCA
TTAATGACCTGAAGGAGGGCGTTTATGTCATGGTTGGTGCAGATGTCCCGTTTTCTTCTT
GTTTACGAGAAGTTGAAAATCCACAGAATCAATTGAGATGTAGTCAAGAAATGGAGCCTG
TAATAACATGTGATAAAAAATTTCGTACTCAATTTTACATTGACTGGTGCAAAATTTCAT
TGGTTGATAAAACAAAGCAAGTGTCCACCTATCAGGAAGTGATTCGTGGAGAGGGGATTT
TACCTGATGGTGGAGAATACAAACCCCCTTCTGATTCTTTGAAAAGCAGAGACTATTACA
CGGATTTCCTAATTACACTGGCTGTGCCCTCGGCAGTGGCACTGGTCCTTTTTCTAATAC
TTGCTTATATCATGTGCTGCCGACGGGAAGGCGTGGAAAAGAGAAACATGCAAACACCAG
ACATCCAACTGGTCCATCACAGTGCTATTCAGAAATCTACCAAGGAGCTTCGAGACATGT
CCAAGAATAGAGAGATAGCATGGCCCCTGTCAACGCTTCCTGTGTTCCACCCTGTGACTG
GGGAAATCATACCTCCTTTACACACAGACAACTATGATAGCACAAACATGCCATTGATGC
AAACGCAGCAGAACTTGCCACATCAGACTCAGATTCCCCAACAGCAGACTACAGGTAAAT
GGTATCCCTGAAGAAAGAAAACTGACTGAAGCAATGAATTTATAATCAGACAATATAGCA
GTTACATCACATTTCTTTTCTCTTCCAATAATGCATGAGCTTTTCTGGCATATGTTATGC
ATGTTGGCAGTATTAAGTGTATACCAAATAATACAACATAACTTTCATTTTACTAATGTA
TTTTTTTGTACTTAAAGCATTTTTGACAATTTGTAAAACATTGATGACTTTATATTTGTT
ACAATAAAAGTTGATCTTTAAAATAAATATTATTAATGAAGCCTAAAAAAAAAAA

FIGURE 102

MQLPRWWELGDPCAWTGQGRGTRRMSPATTGTFLLTVYSIFSKVHSDRNVYPSAGVLFVH
VLERFYFKGEFPPYPKPGEISNDPITFNTNLMGYPDRPGWLRYIQRTPYSDGVLYGSPTA
ENVGKPTIIEITAYNRRTFETARHNLIINIMSAEDFPLPYQAEFFIKNMNVEEMLASEVL
GDFLGAVKNVWQPERLNAINITSALDRGGRVPLPINDLKEGVYVMVGADVPFSSCLREVE
NPQNQLRCSQEMEPVITCDKKFRTQFYIDWCKISLVDKTKQVSTYQEVIRGEGILPDGGE
YKPPSDSLKSRDYYTDPLITLAVPSAVALVLFLILAYIMCCRREGVEKRNMQTPDIQLVH
HSAIQKSTKELRDMSKNREIAWPLSTLPVFHPVTGEIIPPLHTDNYDSTNMPLMQTQQNL
PHQTQIPQQQTTGKWYP

signal sequence:
Amino acids 1-46

transmembrane domain:
Amino acids 319-338

N-glycosylation site:
Amino acids 200-204

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
Amino acids 23-27

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 43-52

N-myristoylation sites:
Amino acids 17-23;112-118;116-122;185-191

FIGURE 103

CAGAAGAGGGGGCTAGCTAGCTGTCTCTGCGGACCAGGGAGACCCCCCGCGCCCCCCCGGT
GTGAGGCGGCCTCACAGGGCCGGGTGGGCTGGCGAGCCGACGCGGCGGCGGAGGAGGCTG
TGAGGAGTGTGTGGAACAGGACCCGGGACAGAGGAACC**ATG**GCTCCGCAGAACCTGAGCA
CCTTTTGCCTGTTGCTGCTATACCTCATCGGGGCGGTGATTGCCGGACGAGATTTCTATA
AGATCTTGGGGGTGCCTCGAAGTGCCTCTATAAAGGATATTAAAAAGGCCTATAGGAAAC
TAGCCCTGCAGCTTCATCCCGACCGGAACCCTGATGATCCACAAGCCCAGGAGAAATTCC
AGGATCTGGGTGCTGCTTATGAGGTTCTGTCAGATAGTGAGAAACGGAAACAGTACGATA
CTTATGGTGAAGAAGGATTAAAAGATGGTCATCAGAGCTCCCATGGAGACATTTTTTCAC
ACTTCTTTGGGGATTTTGGTTTCATGTTTGGAGGAACCCCTCGTCAGCAAGACAGAAATA
TTCCAAGAGGAAGTGATATTATTGTAGATCTAGAAGTCACTTTGGAAGAAGTATATGCAG
GAAATTTTGTGGAAGTAGTTAGAAACAAACCTGTGGCAAGGCAGGCTCCTGGCAAACGGA
AGTGCAATTGTCGGCAAGAGATGCGGACCACCCAGCTGGGCCCTGGGCGCTTCCAAATGA
CCCAGGAGGTGGTCTGCGACGAATGCCCTAATGTCAAACTAGTGAATGAAGAACGAACGC
TGGAAGTAGAAATAGAGCCTGGGGTGAGAGACGGCATGGAGTACCCCTTTATTGGAGAAG
GTGAGCCTCACGTGGATGGGGAGCCTGGAGATTTACGGTTCCGAATCAAAGTTGTCAAGC
ACCCAATATTTGAAAGGAGAGGAGATGATTTGTACACAAATGTGACAATCTCATTAGTTG
AGTCACTGGTTGGCTTTGAGATGGATATTACTCACTTGGATGGTCACAAGGTACATATTT
CCCGGGATAAGATCACCAGGCCAGGAGCGAAGCTATGGAAGAAAGGGGAAGGGCTCCCCA
ACTTTGACAACAACAATATCAAGGGCTCTTTGATAATCACTTTTGATGTGGATTTTCCAA
AAGAACAGTTAACAGAGGAAGCGAGAGAAGGTATCAAACAGCTACTGAAACAAGGGTCAG
TGCAGAAGGTATACAATGGACTGCAAGGATAT**TGA**GAGTGAATAAAATTGGACTTTGTTT
AAAATAAGTGAATAAGCGATATTTATTATCTGCAAGGTTTTTTTGTGTGTGTTTTTGTTT
TTATTTTCAATATGCAAGTTAGGCTTAATTTTTTTATCTAATGATCATCATGAAATGAAT
AAGAGGGCTTAAGAATTTGTCCATTTGCATTCGGAAAAGAATGACCAGCAAAAGGTTTAC
TAATACCTCTCCCTTTGGGGATTTAATGTCTGGTGCTGCCGCCTGAGTTTCAAGAATTAA
AGCTGCAAGAGGACTCCAGGAGCAAAAGAAACACAATATAGAGGGTTGGAGTTGTTAGCA
ATTTCATTCAAAATGCCAACTGGAGAAGTCTGTTTTTAAATACATTTTGTTGTTATTTTTA

FIGURE 104

MAPQNLSTFCLLLLYLIGAVIAGRDFYKILGVPRSASIKDIKKAYRKLALQLHPDRNPDD
PQAQEKFQDLGAAYEVLSDSEKRKQYDTYGEEGLKDGHQSSHGDIFSHFFGDFGFMFGGT
PRQQDRNIPRGSDIIVDLEVTLEEVYAGNFVEVVRNKPVARQAPGKRKCNCRQEMRTTQL
GPGRFQMTQEVVCDECPNVKLVNEERTLEVEIEPGVRDGMEYPFIGEGEPHVDGEPGDLR
FRIKVVKHPIFERRGDDLYTNVTISLVESLVGFEMDITHLDGHKVHISRDKITRPGAKLW
KKGEGLPNFDNNNIKGSLIITFDVDFPKEQLTEEAREGIKQLLKQGSVQKVYNGLQGY

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-22

Cell attachment sequence:
amino acids 254-257

Nt-dnaJ domain signature:
amino acids 67-87

Homologous region to Nt-dnaJ domain proteins:
amino acids 26-58

N-glycosylation site:
amino acids 5-9, 261-265

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 253-260

N-myristoylation site:
amino acids 18-24, 31-37, 93-99, 215-221

Amidation site:
amino acids 164-168

FIGURE 105

GGCACGAGGCGGCGGGGCAGTCGCGGGATGCGCCCGGGAGCCACAGCCTGAGGCCCTCAG
GTCTCTGCAGGTGTCGTGGAGGAACCTAGCACCTGCCATCCTCTTCCCCAATTTGCCACT
TCCAGCAGCTTTAGCCCATGAGGAGGATGTGACCGGGACTGAGTCAGGAGCCCTCTGGAA
GCATGGAGACTGTGGTGATTGTTGCCATAGGTGTGCTGGCCACCATCTTTCTGGCTTCGT
TTGCAGCCTTGGTGCTGGTTTGCAGGCAGCGCTACTGCCGGCCGCGAGACCTGCTGCAGC
GCTATGATTCTAAGCCCATTGTGGACCTCATTGGTGCCATGGAGACCCAGTCTGAGCCCT
CTGAGTTAGAACTGGACGATGTCGTTATCACCAACCCCCACATTGAGGCCATTCTGGAGA
ATGAAGACTGGATCGAAGATGCCTCGGGTCTCATGTCCCACTGCATTGCCATCTTGAAGA
TTTGTCACACTCTGACAGAGAAGCTTGTTGCCATGACAATGGGCTCTGGGGCCAAGATGA
AGACTTCAGCCAGTGTCAGCGACATCATTGTGGTGGCCAAGCGGATCAGCCCCAGGGTGG
ATGATGTTGTGAAGTCGATGTACCCTCCGTTGGACCCCAAACTCCTGGACGCACGGACGA
CTGCCCTGCTCCTGTCTGTCAGTCACCTGGTGCTGGTGACAAGGAATGCCTGCCATCTGA
CGGGAGGCCTGGACTGGATTGACCAGTCTCTGTCGGCTGCTGAGGAGCATTTGGAAGTCC
TTCGAGAAGCAGCCCTAGCTTCTGAGCCAGATAAAGGCCTCCCAGGCCCTGAAGGCTTCC
TGCAGGAGCAGTCTGCAATTTAGTGCCTACAGGCCAGCAGCTAGCCATGAAGGCCCCTGC
CGCCATCCCTGGATGGCTCAGCTTAGCCTTCTACTTTTTCCTATAGAGTTAGTTGTTCTC
CACGGCTGGAGAGTTCAGCTGTGTGTGCATAGTAAAGCAGGAGATCCCCGTCAGTTTATG
CCTCTTTTGCAGTTGCAAACTGTGGCTGGTGAGTGGCAGTCTAATACTACAGTTAGGGGA
GATGCCATTCACTCTCTGCAAGAGGAGTATTGAAAACTGGTGGACTGTCAGCTTTATTTA
GCTCACCTAGTGTTTTCAAGAAAATTGAGCCACCGTCTAAGAAATCAAGAGGTTTCACAT
TAAAATTAGAATTTCTGGCCTCTCTCGATCGGTCAGAATGTGTGGCAATTCTGATCTGCA
TTTTCAGAAGAGGACAATCAATTGAAACTAAGTAGGGGTTTCTTCTTTTGGCAAGACTTG
TACTCTCTCACCTGGCCTGTTTCATTTATTTGTATTATCTGCCTGGTCCCTGAGGCGTCT
GGGTCTCTCCTCTCCCTTGCAGGTTTGGGTTTGAAGCTGAGGAACTACAAAGTTGATGAT
TTCTTTTTTATCTTTATGCCTGCAATTTTACCTAGCTACCACTAGGTGGATAGTAAATTT
ATACTTATGTTTCCCTCAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 106

METVVIVAIGVLATIFLASFAALVLVCRQRYCRPRDLLQRYDSKPIVDLIGAMETQSEPS
ELELDDVVITNPHIEAILENEDWIEDASGLMSHCIAILKICHTLTEKLVAMTMGSGAKMK
TSASVSDIIVVAKRISPRVDDVVKSMYPPLDPKLLDARTTALLSVSHLVLVTRNACHLT
GGLDWIDQSLSAAREHLEVLREAALASEPDKGLPGPEGFLQEQSAI

FIGURE 107

GCTTCATTTCTCCCGACTCAGCTTCCCACCCTGGGCTTTCCGAGGTGCTTTCGCCGCTGT
CCCCACCACTGCAGCCATGATCTCCTTAACGGACACGCAGAAAATTGGAATGGGATTAAC
AGGATTTGGAGTGTTTTTCCTGTTCTTTGGAATGATTCTCTTTTTTGACAAAGCACTACT
GGCTATTGGAAATGTTTTATTTGTAGCCGGCTTGGCTTTTGTAATTGGTTTAGAAAGAAC
ATTCAGATTCTTCTTCCAAAAACATAAAATGAAAGCTACAGGTTTTTTTCTGGGTGGTGT
ATTTGTAGTCCTTATTGGTTGGCCTTTGATAGGCATGATCTTCGAAATTTATGGATTTTT
TCTCTTGTTCAGGGGCTTCTTTCCTGTCGTTGTTGGCTTTATTAGAAGAGTGCCAGTCCT
TGGATCCCTCCTAAATTTACCTGGAATTAGATCATTTGTAGATAAAGTTGGAGAAAGCAA
CAATATGGTATAACAACAAGTGAATTTGAAGACTCATTTAAAATATTGTGTTATTTATAA
AGTCATTTGAAGAATATTCAGCACAAAATTAAATTACATGAAATAGCTTGTAATGTTCTT
TACAGGAGTTTAAAACGTATAGCCTACAAAGTACCAGCAGCAAATTAGCAAAGAAGCAGT
GAAAACAGGCTTCTACTCAAGTGAACTAAGAAGAAGTCAGCAAGCAAACTGAGAGAGGTG
AAATCCATGTTAATGATGCTTAAGAAACTCTTGAAGGCTATTTGTGTTGTTTTTCCACAA
TGTGCGAAACTCAGCCATCCTTAGAGAACTGTGGTGCCTGTTTCTTTTCTTTTTATTTTG
AAGGCTCAGGAGCATCCATAGGCATTTGCTTTTTAGAAGTGTCCACTGCAATGGCAAAAA
TATTTCCAGTTGCACTGTATCTCTGGAAGTGATGCATGAATTCGATTGGATTGTGTCATT
TTAAAGTATTAAAACCAAGGAAACCCCAATTTTGATGTATGGATTACTTTTTTTTGNGCN
CAGGGCC

FIGURE 108

MISLTDTQKIGMGLTGFGVFFLFFGMILFFDKRLLAIGNVLFVAGLAFVIGLERTFRFFF
QKHKMKATGFFLGGVFVVLIGWPLIGMIFEIYGFFLLFRGFFPVVVGFIRRVPVLGSLLN
LPGIRSFVDKVGESNNMV

Important features:
Transmembrane domains:
amino acids 12-30 (typeII), 33-52, 69-89 and 93-109

N-myristoylation sites:
amino acids 11-16, 51-56 and 116-121

Aminoacyl-transfer RNA synthetases class-II protein:
amino acids 49-59

FIGURE 109

CCAGTCTGTCGCCACCTCACTTGGTGTCTGCTGTCCCCGCCAGGCAAGCCTGGGGTGAGA
GCACAGAGGAGTGGGCCGGGACCATGCGGGGGACGCGGCTGGCGCTCCTGGCGCTGGTGC
TGGCTGCCTGCGGAGAGCTGGCGCCGGCCCTGCGCTGCTACGTCTGTCCGGAGCCCACAG
GAGTGTCGGACTGTGTCACCATCGCCACCTGCACCACCAACGAAACCATGTGCAAGACCA
CACTCTACTCCCGGGAGATAGTGTACCCCTTCCAGGGGGACTCCACGGTGACCAAGTCCT
GTGCCAGCAAGTGTAAGCCCTCGGATGTGGATGGCATCGGCCAGACCCTGCCCGTGTCCT
GCTGCAATACTGAGCTGTGCAATGTAGACGGGGCGCCCGCTCTGAACAGCCTCCACTGCG
GGGCCCTCACGCTCCTCCCACTCTTGAGCCTCCGACTGTAGAGTCCCCGCCCACCCCCAT
GGCCCTATGCGGCCCAGCCCCGAATGCCTTGAAGAAGTGCCCCCTGCACCAGGAAAAAAA
AAAAAAAAAA

FIGURE 110

MRGTRLALLALVLAACGELAPALRCYVCPEPTGVSDCVTIATCTTNETMCKTTLYSREIV
YPFQGDSTVTKSCASKCKPSDVDGIGQTLPVSCCNTELCNVDGAPALNSLHCGALTLLPL
LSLRL

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-17

N-glycosylation site:
amino acids 46-49

FIGURE 111

GCGCCGCCAGGCGTAGGCGGGGTGGCCCTTGCGTCTCCCGCTTCCTTGAAAAACCCGGCG
GGCGAGCGAGGCTGCGGGCCGGCCGCTGCCCTTCCCCACACTCCCCGCCGAGAAGCCTCG
CTCGCGCCCAACATGGCGGGTGGGCGCTGCGGCCCGCAGCTAACGGCGCTCCTGGCCGC
CTGGATCGCGGCTGTGGCGGCGACGGCAGGCCCCGAGGAGGCCGCGCTGCCGCCGGAGCA
GAGCCGGGTCCAGCCCATGACCGCCTCCAACTGGACGCTGGTGATGGAGGGCGAGTGGAT
GCTGAAATTTTACGCCCCATGGTGTCCATCCTGCCAGCAGACTGATTCAGAATGGGAGGC
TTTTGCAAAGAATGGTGAAATACTTCAGATCAGTGTGGGGAAGGTAGATGTCATTCAAGA
ACCAGGTTTGAGTGGCCGCTTCTTTGTCACCACTCTCCCAGCATTTTTTCATGCAAAGGA
TGGGATATTCCGCCGTTATCGTGGCCCAGGAATCTTCGAAGACCTGCAGAATTATATCTT
AGAGAAGAAATGGCAATCAGTCGAGCCTCTGACTGGCTGGAAATCCCCAGCTTCTCTAAC
GATGTCTGGAATGGCTGGTCTTTTTAGCATCTCTGGCAAGATATGGCATCTTCACAACTA
TTTCACAGTGACTCTTGGAATTCCTGCTTGGTGTTCTTATGTGTTTTTCGTCATAGCCAC
CTTGGTTTTTGGCCTTTTTATGGGTCTGGTCTTGGTGGTAATATCAGAATGTTTCTATGT
GCCACTTCCAAGGCATTTATCTGAGCGTTCTGAGCAGAATCGGAGATCAGAGGAGGCTCA
TAGAGCTGAACAGTTGCAGGATGCGGAGGAGGAAAAAGATGATTCAAATGAAGAAGAAAA
CAAAGACAGCCTTGTAGATGATGAAGAAGAGAAAGAAGATCTTGGCGATGAGGATGAAGC
AGAGGAAGAAGAGGAGGAGGACAACTTGGCTGCTGGTGTGGATGAGGAGAGAAGTGAGGC
CAATGATCAGGGGCCCCCAGGAGAGGACGGTGTGACCCGGGAGGAAGTAGAGCCTGAGGA
GGCTGAAGAAGGCATCTCTGAGCAACCCTGCCCAGCTGACACAGAGGTGGTGGAAGACTC
CTTGAGGCAGCGTAAAAGTCAGCATGCTGACAAGGGACTGTAGATTTAATGATGCGTTTT
CAAGAATACACACCAAAACAATATGTCAGCTTCCCTTTGGCCTGCAGTTTGTACCAAATC
CTTAATTTTTCCTGAATGAGCAAGCTTCTCTTAAAAGATGCTCTCTAGTCATTTGGTCTC
ATGGCAGTAAGCCTCATGTATACTAAGGAGAGTCTTCCAGGTGTGACAATCAGGATATAG
AAAAACAAACGTAGTGTTGGGATCTGTTTGGAGACTGGGATGGGAACAAGTTCATTTACT
TAGGGGTCAGAGAGTCTCGACCAGAGGAGGCCATTCCCAGTCCTAATCAGCACCTTCCAG
AGACAAGGCTGCAGGCCCTGTGAAATGAAAGCCAAGCAGGAGCCTTGGCTCCTGAGCATC
CCCAAAGTGTAACGTAGAAGCCTTGCATCCTTTCTTGTGTAAAGTATTTATTTTTGTCA
AATTGCAGGAAACATCAGGCACCACAGTGCATGAAAAATCTTTCACAGCTAGAAATTGAA
AGGGCCTTGGGTATAGAGAGCAGCTCAGAAGTCATCCCAGCCCTCTGAATCTCCTGTGCT
ATGTTTTATTTCTTACCTTTAATTTTTCCAGCATTTCCACCATGGGCATTCAGGCTCTCC
ACACTCTTCACTATTATCTCTTGGTCAGAGGACTCCAATAACAGCCAGGTTTACATGAAC
TGTGTTTGTTCATTCTGACCTAAGGGGTTTAGATAATCAGTAACCATAACCCCTGAAGCT
GTGACTGCCAAACATCTCAAATGAAATGTTGTGGCCATCAGAGACTCAAAAGGAAGTAAG
GATTTTACAAGACAGATTAAAAAAAAATTGTTTTGTCCAAAATATAGTTGTTGTTGATTT
TTTTTTAAGTTTTCTAAGCAATATTTTTCAAGCCAGAAGTCCTCTAAGTCTTGCCAGTAC
AAGGTAGTCTTGTGAAGAAAAGTTGAATACTGTTTTGTTTTCATCTCAAGGGGTTCCCTG
GGTCTTGAACTACTTTAATAATAACTAAAAAACCACTTCTGATTTTCCTTCAGTGATGTG
CTTTTGGTGAAAGAATTAATGAACTCCAGTACCTGAAAGTGAAAGATTTGATTTTGTTTC
CATCTTCTGTAATCTTCCAAAGAATTATATCTTTGTAAATCTCTCAATACTCAATCTACT
GTAAGTACCCAGGGAGGCTAATTTCTTT

FIGURE 112

MAGGRCGPQLTALLAAWIAAVAATAGPEEAALPPEQSRVQPMTASNWTLVMEGEWMLKFY
APWCPSCQQTDSEWEAFAKNGEILQISVGKVDVIQEPGLSGRFFVTTLPAFFHAKDGIFR
RYRGPGIFEDLQNYILEKKWQSVEPLTGWKSPASLTMSGMAGLFSISGKIWHLHNYFTVT
LGIPAWCSYVFFVIATLVFGLFMGLVLVVISECFYVPLPRHLSERSEQNRRSEEAHRAEQ
LQDAEEEKDDSNEEENKDSLVDDEEEKEDLGDEDEAEEEEEEDNLAAGVDEERSEANDQG
PPGEDGVTREEVEPEEAEEGISEQPCPADTEVVEDSLRQRKSQHADKGL

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-22

Transmembrane domain:
amino acids 191-211

N-glycosylation site:
amino acids 46-49

Thioredoxin family proteins: (homologous region to disulfide isomerase)
amino acids 56-72

Flavodoxin proteins:
amino acids 173-187

FIGURE 113

GAGGAACCTACCGGTACCGGCCGCGCGCTGGTAGTCGCCGGTGTGGCTGCACCTCACCAA
TCCCGTGCGCCCGGCTGGGCCGTCGGAGAGTGCGTGTGCTTCTCTCCTGCACGCGGTGC
TTGGGCTCGGCCAGGCGGGGTCCGCCGCCAGGGTTTGAGGATGGGGGAGTAGCTACAGGA
AGCGACCCCGCGATGGCAAGGTATATTTTTGTGGAATGAAAAGGAAGTATTAGAAATGAG
CTGAAGACCATTCACAGATTAATATTTTTGGGGACAGATTTGTGATGCTTGATTCACCCT
TGAAGTAATGTAGACAGAAGTTCTCAAATTTGCATATTACATCAACTGGAACCAGCAGTG
AATCTTAATGTTCACTTAAATCAGAACTTGCATAAGAAAGAGAATGGGAGTCTGGTTAAA
TAAAGATGACTATATCAGAGACTTGAAAAGGATCATTCTCTGTTTTCTGATAGTGTATAT
GGCCATTTTAGTGGGCACAGATCAGGATTTTTACAGTTTACTTGGAGTGTCCAAAACTGC
AAGCAGTAGAGAAATAAGACAAGCTTTCAAGAAATTGGCATTGAAGTTACATCCTGATAA
AAACCCGAATAACCCAAATGCACATGGCGATTTTTTAAAAATAAATAGAGCATATGAAGT
ACTCAAAGATGAAGATCTACGGAAAAAGTATGACAAATATGGAGAAAAGGGACTTGAGGA
TAATCAAGGTGGCCAGTATGAAAGCTGGAACTATTATCGTTATGATTTTGGTATTTATGA
TGATGATCCTGAAATCATAACATTGGAAAGAAGAGAATTTGATGCTGCTGTTAATTCTGG
AGAACTGTGGTTTGTAAATTTTTACTCCCCAGGCTGTTCACACTGCCATGATTTAGCTCC
CACATGGAGAGACTTTGCTAAAGAAGTGGATGGGTTACTTCGAATTGGAGCTGTTAACTG
TGGTGATGATAGAATGCTTTGCCGAATGAAAGGAGTCAACAGCTATCCCAGTCTCTTCAT
TTTTCGGTCTGGAATGGCCCCAGTGAAATATCATGGAGACAGATCAAAGGAGAGTTTAGT
GAGTTTTGCAATGCAGCATGTTAGAAGTACAGTGACAGAACTTTGGACAGGAAATTTTGT
CAACTCCATACAAACTGCTTTTGCTGCTGGTATTGGCTGGCTGATCACTTTTTGTTCAAA
AGGAGGAGATTGTTTGACTTCACAGACACGACTCAGGCTTAGTGGCATGTTGTTTCTCAA
CTCATTGGATGCTAAAGAAATATATTTGGAAGTAATACATAATCTTCCAGATTTTGAACT
ACTTTCGGCAAACACACTAGAGGATCGTTTGGCTCATCATCGGTGGCTGTTATTTTTTCA
TTTTGGAAAAAATGAAAATTCAAATGATCCTGAGCTGAAAAAACTAAAAACTCTACTTAA
AAATGATCATATTCAAGTTGGCAGGTTTGACTGTTCCTCTGCACCAGACATCTGTAGTAA
TCTGTATGTTTTTCAGCCGTCTCTAGCAGTATTTAAAGGACAAGGAACCAAAGAATATGA
AATTCATCATGGAAAGAAGATTCTATATGATATACTTGCCTTTGCCAAAGAAAGTGTGAA
TTCTCATGTTACCACGCTTGGACCTCAAAATTTCCTGCCAATGACAAAGAACCATGGCT
TGTTGATTTCTTTGCCCCCTGGTGTCCACCATGTCGAGCTTTACTACCAGAGTTACGAAG
AGCATCAAATCTTCTTTATGGTCAGCTTAAGTTTGGTACACTAGATTGTACAGTTCATGA
GGGACTCTGTAACATGTATAACATTCAGGCTTATCCAACAACAGTGGTATTCAACCAGTC
CAACATTCATGAGTATGAAGGACATCACTCTGCTGAACAAATCTTGGAGTTCATAGAGGA
TCTTATGAATCCTTCAGTGGTCTCCCTTACACCCACCACCTTCAACGAACTAGTTACACA
AAGAAAACACAACGAAGTCTGGATGGTTGATTTCTATTCTCCGTGGTGTCATCCTTGCCA
AGTCTTAATGCCAGAATGGAAAAGAATGGCCCGGACATTAACTGGACTGATCAACGTGGG
CAGTATAGATTGCCAACAGTATCATTCTTTTTGTGCCCAGGAAAACGTTCAAAGATACCC
TGAGATAAGATTTTTTCCCCCAAAATCAAATAAAGCTTATCAGTATCACAGTTACAATGG
TTGGAATAGGGATGCTTATTCCCTGAGAATCTGGGGTCTAGGATTTTTACCTCAAGTATC
CACAGATCTAACACCTCAGACTTTCAGTGAAAAAGTTCTACAAGGGAAAAATCATTGGGT
GATTGATTTCTATGCTCCTTGGTGTGGACCTTGCCAGAATTTTGCTCCAGAATTTGAGCT
CTTGGCTAGGATGATTAAAGGAAAAGTGAAAGCTGGAAAAGTAGACTGTCAGGCTTATGC
TCAGACATGCCAGAAAGCTGGGATCAGGGCCTATCCAACTGTTAAGTTTTATTTCTACGA
AAGAGCAAAGAGAAATTTTCAAGAAGAGCAGATAAATACCAGAGATGCAAAAGCAATCGC
TGCCTTAATAAGTGAAAAATTGGAAACTCTCCGAAATCAAGGCAAGAGGAATAAGGATGA
ACTTTGATAATGTTGAAGATGAAGAAAAAGTTTAAAAGAAATTCTGACAGATGACATCAG
AAGACACCTATTTAGAATGTTACATTTATGATGGGAATGAATGAACATTATCTTAGACTT

GCAGTTGTACTGCCAGAATTATCTACAGCACTGGTGTAAAAGAAGGGTCTGCAAACTTTT
TCTGTAAAGGGCCGGTTTATAAATATTTTAGACTTTGCAGGCTATAATATATGGTTCACA
CATGAGAACAAGAATAGAGTCATCATGTATTCTTTGTTATTTGCTTTTAACAACCTTTAA
AAAATATTAAAACGATTCTTAGCTCAGAGCCATACAAAAGTAGGCTGGATTCAGTCCATG
GACCATAGATTGCTGTCCCCCTCGACGGACTTATAATGTTTCAGGTGGCTGGCTTGAACA
TGAGTCTGCTGTGCTATCTACATAAATGTCTAAGTTGTATAAAGTCCACTTTCCCTTCAC
GTTTTTTGGCTGACCTGAAAAGAGGTAACTTAGTTTTTGGTCACTTGTTCTCCTAAAAAT
GCTATCCCTAACCATATATTTATATTTCGTTTTAAAAACACCCATGATGTGGCACAGTAA
ACAAACCCTGTTATGCTGTATTATTATGAGGAGATTCTTCATTGTTTTCTTTCCTTCTCA
AAGGTTGAAAAAATGCTTTTAATTTTTCACAGCCGAGAAACAGTGCAGCAGTATATGTGC
ACACAGTAAGTACACAAATTTGAGCAACAGTAAGTGCACAAATTCTGTAGTTTGCTGTAT
CATCCAGGAAAACCTGAGGGAAAAAAATTATAGCAATTAACTGGGCATTGTAGAGTATCC
TAAATATGTTATCAAGTATTTAGAGTTCTATATTTTAAAGATATATGTGTTCATGTATTT
TCTGAAATTGCTTTCATAGAAATTTTCCCACTGATAGTTGATTTTTGAGGCATCTAATAT
TTACATATTTGCCTTCTGAACTTTGTTTTGACCTGTATCCTTTATTTACATTGGGTTTTT
CTTTCATAGTTTTGGTTTTTCACTCCTGTCCAGTCTATTTATTATTCAAATAGGAAAAAT
TACTTTACAGGTTGTTTTACTGTAGCTTATAATGATACTGTAGTTATTCCAGTTACTAGT
TTACTGTCAGAGGGCTGCCTTTTTCAGATAAATATTGACATAATAACTGAAGTTATTTTT
ATAAGAAAATCAAGTATATAAATCTAGGAAAGGGATCTTCTAGTTTCTGTGTTGTTTAGA
CTCAAAGAATCACAAATTTGTCAGTAACATGTAGTTGTTTAGTTATAATTCAGAGTGTAC
AGAATGGTAAAAATTCCAATCAGTCAAAAGAGGTCAATGAATTAAAAGGCTTGCAACTTT
TTCAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 114

MGVWLNKDDYIRDLKRIILCFLIVYMAILVGTDQDFYSLLGVSKTASSREIRQAFKKLAL
KLHPDKNPNNPNAHGDFLKINRAYEVLKDEDLRKKYDKYGEKGLEDNQGGQYESWNYYRY
DFGIYDDDPEIITLERREFDAAVNSGELWFVNFYSPGCSHCHDLAPTWRDFAKEVDGLLR
IGAVNCGDDRMLCRMKGVNSYPSLFIFRSGMAPVKYHGDRSKESLVSFAMQHVRSTVTEL
WTGNFVNSIQTAFAAGIGWLITFCSKGGDCLTSQTRLRLSGMLFLNSLDAKEIYLEVIHN
LPDFELLSANTLEDRLAHHRWLLFFHFGKNENSNDPELKKLKTLLKNDHIQVGRFDCSSA
PDICSNLYVFQPSLAVFKGQGTKEYEIHHGKKILYDILAFAKESVNSHVTTLGPQNFPAN
DKEPWLVDFFAPWCPPCRALLPELRRASNLLYGQLKFGTLDCTVHEGLCNMYNIQAYPTT
VVFNQSNIHEYEGHHSAEQILEFIEDLMNPSVVSLTPTTFNELVTQRKHNEVWMVDFYSP
WCHFCQVLMPEWKRMARTLTGLINVGSIDCQQYHSFCAQENVQRYPEIRFFPPKSNKAYQ
YHSYNGWNRDAYSLRIWGLGFLPQVSTDLTPQTFSEKVLQGKNHWVIDFYAPWCGPCQNF
APEFELLARMIKGKVKAGKVDCQAYAQTCQKAGIRAYPTVKFFYPYERAKRNFQEEQINTR
DAKAIAALISEKLETLRNQGKRNKDEL

Important features:
Endoplasmic reticulum targeting sequence:
amino acids 744-747

Cytochrome c family heme-binding site signature:
amino acids 158-163

Nt-dnaJ domain signature:
amino acids 77-96

N-glycosylation site:
amino acids 484-487

FIGURE 115

GCGGGCTGTTGACGGCGCTGCGATGGCTGCCTGCGAGGGCAGGAGAAGCGGAGCTCTCGG
TTCCTCTCAGTCGGACTTCCTGACGCCGCCAGTGGGCGGGGCCCCTTGGGCCGTCGCCAC
CACTGTAGTCATGTACCCACCGCCGCCGCCGCCGCCTCATCGGGACTTCATCTCGGTGAC
GCTGAGCTTTGGCGAGAGCTATGACAACAGCAAGAGTTGGCGGCGGCGCTCGTGCTGGAG
GAAATGGAAGCAACTGTCGAGATTGCAGCGGAATATGATTCTCTTCCTCCTTGCCTTTCT
GCTTTTCTGTGGACTCCTCTTCTACATCAACTTGGCTGACCATTGGAAAGCTCTGGCTTT
CAGGCTAGAGGAAGAGCAGAAGATGAGGCCAGAAATTGCTGGGTTAAAACCAGCAAATCC
ACCCGTCTTACCAGCTCCTCAGAAGGCGGACACCGACCCTGAGAACTTACCTGAGATTTC
GTCACAGAAGACACAAAGACACATCCAGCGGGGACCACCTCACCTGCAGATTAGACCCCC
AAGCCAAGACCTGAAGGATGGGACCCAGGAGGAGGCCACAAAAAGGCAAGAAGCCCCTGT
GGATCCCCGCCCGGAAGGAGATCCGCAGAGGACAGTCATCAGCTGGAGGGGAGCGGTGAT
CGAGCCTGAGCAGGGCACCGAGCTCCCTTCAAGAAGAGCAGAAGTGCCCACCAAGCCTCC
CCTGCCACCGGCCAGGACACAGGGCACACCAGTGCATCTGAACTATCGCCAGAAGGGCGT
GATTGACGTCTTCCTGCATGCATGGAAAGGATACCGCAAGTTTGCATGGGGCCATGACGA
GCTGAAGCCTGTGTCCAGGTCCTTCAGTGAGTGGTTTGGCCTCGGTCTCACACTGATCGA
CGCGCTGGACACCATGTGGATCTTGGGTCTGAGGAAAGAATTTGAGGAAGCCAGGAAGTG
GGTGTCGAAGAAGTTACACTTTGAAAAGGACGTGGACGTCAACCTGTTTGAGAGCACGAT
CCGCATCCTGGGGGGGGCTCCTGAGTGCCTACCACCTGTCTGGGGACAGCCTCTTCCTGAG
GAAAGCTGAGGATTTTGGAAATCGGCTAATGCCTGCCTTCAGAACACCATCCAAGATTCC
TTACTCGGATGTGAACATCGGTACTGGAGTTGCCCACCCGCCACGGTGGACCTCCGACAG
CACTGTGGCCGAGGTGACCAGCATTCAGCTGGAGTTCCGGGAGCTCTCCCGTCTCACAGG
GGATAAGAAGTTTCAGGAGGCAGTGGAGAAGGTGACACAGCACATCCACGGCCTGTCTGG
GAAGAAGGATGGGCTGGTGCCCATGTTCATCAATACCCACAGTGGCCTCTTCACCCACCT
GGGCGTATTCACGCTGGGCGCCAGGGCCGACAGCTACTATGAGTACCTGCTGAAGCAGTG
GATCCAGGGCGGGAAGCAGGAGACACAGCTGCTGGAAGACTACGTGGAAGCCATCGAGGG
TGTCAGAACGCACCTGCTGCGGCACTCCGAGCCCAGTAAGCTCACCTTTGTGGGGGAGCT
TGCCCACGGCCGCTTCAGTGCCAAGATGGACCACCTGGTGTGCTTCCTGCCAGGGACGCT
GGCTCTGGGCGTCTACCACGGCCTGCCCGCCAGCCACATGGAGCTGGCCCAGGAGCTCAT
GGAGACTTGTTACCAGATGAACCGGCAGATGGAGACGGGGCTGAGTCCCGAGATCGTGCA
CTTCAACCTTTACCCCCAGCCGGGCCGTCGGGACGTGGAGGTCAAGCCAGCAGACAGGCA
CAACCTGCTGCGGCCAGAGACCGTGGAGAGCCTGTTCTACCTGTACCGCGTCACAGGGGA
CCGCAAATACCAGGACTGGGGCTGGGAGATTCTGCAGAGCTTCAGCCGATTCACACGGGT
CCCCTCGGGTGGCTATTCTTCCATCAACAATGTCCAGGATCCTCAGAAGCCCGAGCCTAG
GGACAAGATGGAGAGCTTCTTCCTGGGGGAGACGCTCAAGTATCTGTTCTTGCTCTTCTC
CGATGACCCAAACCTGCTCAGCCTGGACGCCTACGTGTTCAACACCGAAGCCCACCCTCT
GCCTATCTGGACCCCTGCCTAGGGTGGATGGCTGCTGGTGTGGGGACTTCGGGTGGGCAG
AGGCACCTTGCTGGGTCTGTGGCATTTTCCAAGGGCCCACGTAGCACCGGCAACCGCCAA
GTGGCCCAGGCTCTGAACTGGCTCTGGGCTCCTCCTCGTCTCTGCTTTAATCAGGACACC
GTGAGGACAAGTGAGGCCGTCAGTCTTGGTGTGATGCGGGGTGGGCTGGGCCGCTGGAGC
CTCCGCCTGCTTCCTCCAGAAGACACGAATCATGACTCACGATTGCTGAAGCCTGAGCAG
GTCTCTGTGGGCCGACCAGAGGGGGGCTTCGAGGTGGTCCCTGGTACTGGGGTGACCGAG
TGGACAGCCCAGGGTGCAGCTCTGCCCGGGCTCGTGAAGCCTCAGATGTCCCCAATCCAA
GGGTCTGGAGGGGCTGCCGTGACTCCAGAGGCCTGAGGCTCCAGGGCTGGCTCTGGTGTT
TACAAGCTGGACTCAGGGATCCTCCTGGCCGCCCCGCAGGGGGCTTGGAGGGCTGGACGG
CAAGTCCGTCTAGCTCACGGGCCCCTCCAGTGGAATGGGTCTTTTCGGTGGAGATAAAAG
TTGATTTGCTCTAACCGCAA

FIGURE 116

MAACEGRRSGALGSSQSDFLTPPVGGAPWAVATTVVMYPPPPPPPHRDFISVTLSFGESY
DNSKSWRRRSCWRKWKQLSRLQRNMILFLLAFLLFCGLLFYINLADHWKALAFRLEEEQK
MRPEIAGLKPANPPVLPAPQKADTDPENLPEISSQKTQRHIQRGPPHLQIRPPSQDLKDG
TQEEATKRQEAPVDPRPEGDPQRTVISWRGAVIEPEQGTELPSRRAEVPTKPPLPPARTQ
GTPVHLNYRQKGVIDVFLHAWKGYRKFAWGHDELKPVSRSFSEWFGLGLTLIDALDTMWI
LGLRKEFEEARKWVSKKLHFEKDVDVNLFESTIRILGGLLSAYHLSGDSLFLRKAEDFGN
RLMPAFRTPSKIPYSDVNIGTGVAHPPRWTSDSTVAEVTSIQLEFRELSRLTGDKKFQEA
VEKVTQHIHGLSGKKDGLVPMFINTHSGLFTHLGVFTLGARADSYYEYLLKQWIQGGKQE
TQLLEDYVEAIEGVRTHLLRHSEPSKLTFVGELAHGRFSAKMDHLVCFLPGTLALGVYHG
LPASHMELAQELMETCYQMNRQMETGLSPEIVHFNLYPQPGRRDVEVKPADRHNLLRPET
VESLFYLYRVTGDRKYQDWGWEILQSFSRFTRVPSGGYSSINNVQDPQKPEPRDKMESFF
LGETLKYLFLLFSDDPNLLSLDAYVFNTEAHPLPIWTPA

Important features of the protein:
Transmembrane domain:
amino acids 21-40 and 84-105 (type II)

FIGURE 117

GTGGGATTTATTTGAGTGCAAGATCGTTTTCTCAGTGGTGGTGGAAGTTGCCTCATCGCA
GGCAGATGTTGGGGCTTTGTCCGAACAGCTCCCCTCTGCCAGCTTCTGTAGATAAGGGTT
AAAAACTAATATTTATATGACAGAAGAAAAAGATGTCATTCCGTAAAGTAAACATCATCA
TCTTGGTCCTGGCTGTTGCTCTCTTCTTACTGGTTTTGCACCATAACTTCCTCAGCTTGA
GCAGTTTGTTAAGGAATGAGGTTACAGATTCAGGAATTGTAGGGCCTCAACCTATAGACT
TTGTCCCAAATGCTCTCCGACATGCAGTAGATGGGAGACAAGAGGAGATTCCTGTGGTCA
TCGCTGCATCTGAAGACAGGCTTGGGGGGGCCATTGCAGCTATAAACAGCATTCAGCACA
ACACTCGCTCCAATGTGATTTTCTACATTGTTACTCTCAACAATACAGCAGACCATCTCC
GGTCCTGGCTCAACAGTGATTCCCTGAAAAGCATCAGATACAAAATTGTCAATTTTGACC
CTAAACTTTTGGAAGGAAAAGTAAAGGAGGATCCTGACCAGGGGGAATCCATGAAACCTT
TAACCTTTGCAAGGTTCTACTTGCCAATTCTGGTTCCCAGCGCAAAGAAGGCCATATACA
TGGATGATGATGTAATTGTGCAAGGTGATATTCTTGCCCTTTACAATACAGCACTGAAGC
CAGGACATGCAGCTGCATTTTCAGAAGATTGTGATTCAGCCTCTACTAAAGTTGTCATCC
GTGGAGCAGGAAACCAGTACAATTACATTGGCTATCTTGACTATAAAAAGGAAAGAATTC
GTAAGCTTTCCATGAAAGCCAGCACTTGCTCATTTAATCCTGGAGTTTTTGTTGCAAACC
TGACGGAATGGAAACGACAGAATATAACTAACCAACTGGAAAAATGGATGAAACTCAATG
TAGAAGAGGGACTGTATAGCAGAACCCTGGCTGGTAGCATCACAACACCTCCTCTGCTTA
TCGTATTTTATCAACAGCACTCTACCATCGATCCTATGTGGAATGTCCGCCACCTTGGTT
CCAGTGCTGGAAAACGATATTCACCTCAGTTTGTAAAGGCTGCCAAGTTACTCCATTGGA
ATGGACATTTGAAGCCATGGGGAAGGACTGCTTCATATACTGATGTTTGGGAAAAATGGT
ATATTCCAGACCCAACAGGCAAATTCAACCTAATCCGAAGATATACCGAGATCTCAAACA
TAAAGTGAAACAGAATTTGAACTGTAAGCAAGCATTTCTCAGGAAGTCCTGGAAGATAGC
ATGCATGGGAAGTAACAGTTGCTAGGCTTCAATGCCTATCGGTAGCAAGCCATGGAAAAA
GATGTGTCAGCTAGGTAAAGATGACAAACTGCCCTGTCTGGCAGTCAGCTTCCCAGACAG
ACTATAGACTATAAATATGTCTCCATCTGCCTTACCAAGTGTTTTCTTACTACAATGCTG
AATGACTGGAAAGAAGAACTGATATGGCTAGTTCAGCTAGCTGGTACAGATAATTCAAAA
CTGCTGTTGGTTTTAATTTTGTAACCTGTGGCCTGATCTGTAAATAAAACTTACATTTTTC

FIGURE 118

MSFRKVNIIILVLAVALFLLVLHHNFLSLSSLLRNEVTDSGIVGPQPIDFVPNALRHAVD
GRQEEIPVVIAASEDRLGGAIAAINSIQHNTRSNVIFYIVTLNNTADHLRSWLNSDSLKS
IRYKIVNFDPKLLEGKVKEDPDQGESMKPLTFARFYLPILVPSAKKAIYMDDDVIVQGDI
LALYNTALKPGHAAAFSEDCDSASTKVVIRGAGNQYNYIGYLDYKKERIRKLSMKASTCS
FNPGVFVANLTEWKRQNITNQLEKWMKLNVEEGLYSRTLAGSITTPPLLIVFYQQHSTID
PMWNVRHLGSSAGKRYSPQFVKAAKLLHWNGHLKPWGRTASYTDVWEKWYIPDPTGKFNL
IRRYTEISNIK

FIGURE 119

CCATCCCTGAGATCTTTTTATAAAAAACCCAGTCTTTGCTGACCAGACAAAGCATACCAG
ATCTCACCAGAGAGTCGCAGACACTATGCTGCCTCCCATGGCCCTGCCCAGTGTGTCCTG
GATGCTGCTTTCCTGCCTCATTCTCCTGTGTCAGGTTCAAGGTGAAGAAACCCAGAAGGA
ACTGCCCTCTCCACGGATCAGCTGTCCCAAAGGCTCCAAGGCCTATGGCTCCCCCTGCTA
TGCCTTGTTTTTGTCACCAAAATCCTGGATGGATGCAGATCTGGCTTGCCAGAAGCGGCC
CTCTGGAAAACTGGTGTCTGTGCTCAGTGGGGCTGAGGGATCCTTCGTGTCCTCCCTGGT
GAGGAGCATTAGTAACAGCTACTCATACATCTGGATTGGGCTCCATGACCCCACACAGGG
CTCTGAGCCTGATGGAGATGGATGGGAGTGGAGTAGCACTGATGTGATGAATTACTTTGC
ATGGGAGAAAAATCCCTCCACCATCTTAAACCCTGGCCACTGTGGGAGCCTGTCAAGAAG
CACAGGATTTCTGAAGTGGAAAGATTATAACTGTGATGCAAAGTTACCCTATGTCTGCAA
GTTCAAGGACTAGGGCAGGTGGGAAGTCAGCAGCCTCAGCTTGGCGTGCAGCTCATCATG
GACATGAGACCAGTGTGAAGACTCACCCTGGAAGAGAATATTCTCCCCAAACTGCCCTAC
CTGACTACCTTGTCATGATCCTCCTTCTTTTTCCTTTTTCTTCACCTTCATTTCAGGCTT
TTCTCTGTCTTCCATGTCTTGAGATCTCAGAGAATAATAATAAAAATGTTACTTTATAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 120

MLPPMALPSVSWMLLSCLILLCQVQGEETQKELPSPRISCPKGSKAYGSPCYALFLSPKS
WMDADLACQKRPSGKLVSVLSGAEGSFVSSLVRSISNSYSYIWIGLHDPTQGSEPDGDGW
EWSSTDVMNYFAWEKNPSTILNPGHCGSLSRSTGFLKWKDYNCDAKLPYVCKFKD

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-26

C-type lectin domain signature:
amino acids 146-171

FIGURE 121

AAAGTTACATTTTCTCTGGAACTCTCCTAGGCCACTCCCTGCTGATGCAACATCTGGGTT
TGGGCAGAAAGGAGGGTGCTTCGGAGCCCGCCCTTTCTGAGCTTCCTGGGCCGGCTCTAG
AACAATTCAGGCTTCGCTGCGACTCAGACCTCAGCTCCAACATATGCATTCTGAAGAAAG
ATGGCTGAGATGGACAGAATGCTTTATTTTGGAAAGAAACAATGTTCTAGGTCAAACTGA
GTCTACCAAATGCAGACTTTCACAATGGTTCTAGAAGAAATCTGGACAAGTCTTTTCATG
TGGTTTTTCTACGCATTGATTCCATGTTTGCTCACAGATGAAGTGGCCATTCTGCCTGCC
CCTCAGAACCTCTCTGTACTCTCAACCAACATGAAGCATCTCTTGATGTGGAGCCCAGTG
ATCGCGCCTGGAGAAACAGTGTACTATTCTGTCGAATACCAGGGGGAGTACGAGAGCCTG
TACACGAGCCACATCTGGATCCCCAGCAGCTGGTGCTCACTCACTGAAGGTCCTGAGTGT
GATGTCACTGATGACATCACGGCCACTGTGCCATACAACCTTCGTGTCAGGGCCACATTG
GGCTCACAGACCTCAGCCTGGAGCATCCTGAAGCATCCCTTTAATAGAAACTCAACCATC
CTTACCCGACCTGGGATGGAGATCACCAAAGATGGCTTCCACCTGGTTATTGAGCTGGAG
GACCTGGGGCCCCAGTTTGAGTTCCTTGTGGCCTACTGGAGGAGGGAGCCTGGTGCCGAG
GAACATGTCAAAATGGTGAGGAGTGGGGGTATTCCAGTGCACCTAGAAACCATGGAGCCA
GGGGCTGCATACTGTGTGAAGGCCCAGACATTCGTGAAGGCCATTGGGAGGTACAGCGCC
TTCAGCCAGACAGAATGTGTGGAGGTGCAAGGAGAGGCCATTCCCCTGGTACTGGCCCTG
TTTGCCTTTGTTGGCTTCATGCTGATCCTTGTGGTCGTGCCACTGTTCGTCTGGAAAATG
GGCCGGCTGCTCCAGTACTCCTGTTGCCCCGTGGTGGTCCTCCCAGACACCTTGAAAATA
ACCAATTCACCCCAGAAGTTAATCAGCTGCAGAAGGAGGAGGTGGATGCCTGTGCCACG
GCTGTGATGTCTCCTGAGGAACTCCTCAGGGCCTGGATCTCATAGGTTTGCGGAAGGGCC
CAGGTGAAGCCGAGAACCTGGTCTGCATGACATGGAAACCATGAGGGGACAAGTTGTGTT
TCTGTTTCCGCCACGGACAAGGGATGAGAGAAGTAGGAAGAGCCTGTTGTCTACAAGTC
TAGAAGCAACCATCAGAGGCAGGGTGGTTTGTCTAACAGAACACTGACTGAGGCTTAGGG
GATGTGACCTCTAGACTGGGGGCTGCCACTTGCTGGCTGAGCAACCCTGGGAAAAGTGAC
TTCATCCCTTCGGTCCTAAGTTTTCTCATCTGTAATGGGGGAATTACCTACACACCTGCT
AAACACACACACACAGAGTCTCTCTCTATATATACACACGTACACATAAATACACCCAGC
ACTTGCAAGGCTAGAGGGAAACTGGTGACACTCTACAGTCTGACTGATTCAGTGTTTCTG
GAGAGCAGGACATAAATGTATGATGAGAATGATCAAGGACTCTACACACTGGGTGGCTTG
GAGAGCCCACTTTCCCAGAATAATCCTTGAGAGAAAAGGAATCATGGGAGCAATGGTGTT
GAGTTCACTTCAAGCCCAATGCCGGTGCAGAGGGGAATGGCTTAGCGAGCTCTACAGTAG
GTGACCTGGAGGAAGGTCACAGCCACACTGAAAATGGGATGTGCATGAACACGGAGGATC
CATGAACTACTGTAAAGTGTTGACAGTGTGTGCACACTGCAGACAGCAGGTGAAATGTAT
GTGTGCAATGCGACGAGAATGCAGAAGTCAGTAACATGTGCATGTTTGTTGTGCTCCTTT
TTTCTGTTGGTAAAGTACAGAATTCAGCAAATAAAAAGGGCCACCCTGGCCAAAAGCGGT
AAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 122

MQTFTMVLEEIWTSLFMWFFYALIPCLLTDEVAILPAPQNLSVLSTNMKHLLMWSPVIAP
GETVYYSVEYQGEYESLYTSHIWIPSSWCSLTEGPECDVTDDITATVPYNLRVRATLGSQ
TSAWSILKHPFNRNSTILTRPGMEITKDGFHLVIELEDLGPQFEFLVAYWRREPGAEEHV
KMVRSGGIPVHLETMEPGAAYCVKAQTFVKAIGRYSAFSQTECVEVQGEAIPLVLALFAF
VGFMLILVVVPLFVWKMGRLLQYSCCPVVVLPDTLKITNSPQKLISCRREEVDACATAVM
SPEELLRAWIS

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-29

Transmembrane domain:
amino acids 230-255

N-glycosylation sites:
amino acids 40-43 and 134-137

Tissue factor proteins homology:
amino acids 92-119

Integrins alpha chain protein homology:
amino acids 232-262

FIGURE 123

CGGACGCGTGGGCCGCCACCTCCGGAACAAGCCATGGTGGCGGCGACGGTGGCAGCGGCG
TGGCTGCTCCTGTGGGCTGCGGCCTGCGCGCAGCAGGAGCAGGACTTCTACGACTTCAAG
GCGGTCAACATCCGGGGCAAACTGGTGTCGCTGGAGAAGTACCGCGGATCGGTGTCCCTG
GTGGTGAATGTGGCCAGCGAGTGCGGCTTCACAGACCAGCACTACCGAGCCCTGCAGCAG
CTGCAGCGAGACCTGGGCCCCCACCACTTTAACGTGCTCGCCTTCCCCTGCAACCAGTTT
GGCCAACAGGAGCCTGACAGCAACAAGGAGATTGAGAGCTTTGCCCGCCGCACCTACAGT
GTCTCATTCCCCATGTTTAGCAAGATTGCAGTCACCGGTACTGGTGCCCATCCTGCCTTC
AAGTACCTGGCCCAGACTTCTGGGAAGGAGCCCACCTGGAACTTCTGGAAGTACCTAGTA
GCCCCAGATGGAAAGGTGGTAGGGGCTTGGGACCCAACTGTGTCAGTGGAGGAGGTCAGA
CCCCAGATCACAGCGCTCGTGAGGAAGCTCATCCTACTGAAGCGAGAAGACTTATAACCA
CCGCGTCTCCTCCTCCACCACCTCATCCCGCCCACCTGTGTGGGGCTGACCAATGCAAAC
TCAAATGGTGCTTCAAAGGGAGAGACCCACTGACTCTCCTTCCTTTACTCTTATGCCATT
GGTCCCATCATTCTTGTGGGGGAAAAATTCTAGTATTTTGATTATTTGAATCTTACAGCA
ACAAATAGGAACTCCTGGCCAATGAGAGCTCTTGACCAGTGAATCACCAGCCGATACGAA
CGTCTTGCCAACAAAAATGTGTGGCAAATAGAAGTATATCAAGCAATAATCTCCCACCCA
AGGCTTCTGTAAACTGGGACCAATGATTACCTCATAGGGCTGTTGTGAGGATTAGGATGA
AATACCTGTGAAAGTGCCTAGGCAGTGCCAGCCAAATAGGAGGCATTCAATGAACATTTT
TTGCATATAAACCAAAAAATAACTTGTTATCAATAAAAACTTGCATCCAACATGAATTTC
CAGCCGATGATAATCCAGGCCAAAGGTTTAGTTGTTGTTATTTCCTCTGTATTATTTTCT
TCATTACAAAAGAAATGCAAGTTCATTGTAACAATCCAAACAATACCTCACGATATAAAA
TAAAAATGAAAGTATCCTCCTCAAAAA

FIGURE 124

MVAATVAAAWLLLWAAACAQQEQDFYDFKAVNIRGKLVSLEKYRGSVSLVVNVASECGFT
DQHYRALQQLQRDLGPHHFNVLAFPCNQFGQQEPDSNKEIESFARRTYSVSFPMFSKIAV
TGTGAHPAFKYLAQTSGKEPTWNFWKYLVAPDGKVVGAWDPTVSVEEVRPQITALVRKLI
LLKREDL

FIGURE 125

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGTTGGGAGGGGGCAGGATGGGAGGG
AAAGTGAAGAAAACAGAAAAGGAGAGGGACAGAGGCCAGAGGACTTCTCATACTGGACAG
AAACCGATCAGGCATGGAACTCCCCTTCGTCACTCACCTGTTCTTGCCCCTGGTGTTCCT
GACAGGTCTCTGCTCCCCCTTTAACCTGGATGAACATCACCCACGCCTATTCCCAGGGCC
ACCAGAAGCTGAATTTGGATACAGTGTCTTACAACATGTTGGGGGTGGACAGCGATGGAT
GCTGGTGGGCGCCCCCTGGGATGGGCCTTCAGGCGACCGGAGGGGGGACGTTTATCGCTG
CCCTGTAGGGGGGGCCCACAATGCCCCATGTGCCAAGGGCCACTTAGGTGACTACCAACT
GGGAAATTCATCTCATCCTGCTGTGAATATGCACCTGGGGATGTCTCTGTTAGAGACAGA
TGGTGATGGGGGATTCATGGTGAGCTAAGGAGAGGGTGGTGGCAGTGTCTCTGAAGGTCC
ATAAAAGAAAAAAGAGAAGTGTGGTAAGGGAAAATGGTCTGTGTGGAGGGGTCAAGGAGT
TAAAAACCCTAGAAAGCAAAAGGTAGGTAATGTCAGGGAGTAGTCTTCATGCCTCCTTCA
ACTGGGAGCATGTTCTGAGGGTGCCCTCCCAAGCCTGGGAGTAACTATTTCCCCCATCCC
CAGGCCTGTGCCCCTCTCTGGTCTCGTGCTTGTGGCAGCTCTGTCTTCAGTTCTGGGATA
TGTGCCCGTGTGGATGCTTCATTCCAGCCTCAGGGAAGCCTGGCACCCACTGCCCAACGT
GAGCCAGAGGAAGGCTGAGTACTTGGTTCCCAGAAGGAGATACTGGGTGGGAAAAAGATG
GGGCAAAGCGGTATGATGCCTGGCAAAGGGCCTGCATGGCTATCCTCATTGCTACCTAAT
GTGCTTGCAAAAGCTCCATGTTTCCTAACAGATTCAGACTCCTGGCCAGGTGTGGTGGCC
CACACCTGTAATTCTAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGCAGATCACTTGAGGTCAGGAG
TTCAAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACTCCATCTCTACTAAAAAAAAAAAAATACA
AAAATTAGCTGGGTGCGCTAGTGCATGCCTGTAATCTCATCTACTCGGGAGGCTAAGACA
GGAGACTCTCACTTCAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCGGTGAGCCAAGATTGTGCCTCTGC
ACTCTAGCGTGGGTGACAGAGTAAGCGAGACTCCATCTCAAAAATAATAATAATAATAAT
TCAGACTCCTTATCAGGAGTCCATGATCTGGCCTGGCACAGTAACTCATGCCTGTAATCC
CAACATTTTGGGAGGCCAACGCAGGAGGATTGCTTGAGGTCTGGAGGTTTGAGACCAGCC
TGGGCAACATAGAAAGACCCCATCTCTAAATAAATGTTTTAAAAAT

FIGURE 126

MELPFVTHLFLPLVFLTGLCSPFNLDEHHPRLFPGPPEAEFGYSVLQHVGGGQRWMLVGA
PWDGPSGDRRGDVYRCPVGGAHNAPCAKGHLGDYQLGNSSHPAVNMHLGMSLLETDGDGG
FMVS

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-22

Cell attachment sequence:
amino acids 70-73

N-glycosylation site:
amino acids 98-101

Integrins alpha chain proteins:
amino acids 67-81

FIGURE 127

GAGAGGACGAGGTGCCGCTGCCTGGAGAATCCTCCGCTGCCGTCGGCTCCCGGAGCCCAG
CCCTTTCCTAACCCAACCCAACCTAGCCCAGTCCCAGCCGCCAGCGCCTGTCCCTGTCAC
GGACCCCAGCGTTACCATGCATCCTGCCGTCTTCCTATCCTTACCCGACCTCAGATGCTC
CCTTCTGCTCCTGGTAACTTGGGTTTTTACTCCTGTAACAACTGAAATAACAAGTCTTGC
TACAGAGAATATAGATGAAATTTTAAACAATGCTGATGTTGCTTTAGTAAATTTTTATGC
TGACTGGTGTCGTTTCAGTCAGATGTTGCATCCAATTTTTGAGGAAGCTTCCGATGTCAT
TAAGGAAGAATTTCCAAATGAAAATCAAGTAGTGTTTGCCAGAGTTGATTGTGATCAGCA
CTCTGACATAGCCCAGAGATACAGGATAAGCAAATACCCAACCCTCAAATTGTTTCGTAA
TGGGATGATGATGAAGAGAGAATACAGGGGTCAGCGATCAGTGAAAGCATTGGCAGATTA
CATCAGGCAACAAAAAAGTGACCCCATTCAAGAAATTCGGGACTTAGCAGAAATCACCAC
TCTTGATCGCAGCAAAAGAAATATCATTGGATATTTTGAGCAAAAGGACTCGGACAACTA
TAGAGTTTTTGAACGAGTAGCGAATATTTTGCATGATGACTGTGCCTTTCTTTCTGCATT
TGGGGATGTTTCAAAACCGGAAAGATATAGTGGCGACAACATAATCTACAAACCACCAGG
GCATTCTGCTCCGGATATGGTGTACTTGGGAGCTATGACAAATTTTGATGTGACTTACAA
TTGGATTCAAGATAAATGTGTTCCTCTTGTCCGAGAAATAACATTTGAAAATGGAGAGGA
ATTGACAGAAGAAGGACTGCCTTTTCTCATACTCTTTCACATGAAAGAAGATACAGAAAG
TTTAGAAATATTCCAGAATGAAGTAGCTCGGCAATTAATAAGTGAAAAAGGTACAATAAA
CTTTTTACATGCCGATTGTGACAAATTTAGACATCCTCTTCTGCACATACAGAAAACTCC
AGCAGATTGTCCTGTAATCGCTATTGACAGCTTTAGGCATATGTATGTGTTTGGAGACTT
CAAAGATGTATTAATTCCTGGAAAACTCAAGCAATTCGTATTTGACTTACATTCTGGAAA
ACTGCACAGAGAATTCCATCATGGACCTGACCCAACTGATACAGCCCCAGGAGAGCAAGC
CCAAGATGTAGCAAGCAGTCCACCTGAGAGCTCCTTCCAGAAACTAGCACCCAGTGAATA
TAGGTATACTCTATTGAGGGATCGAGATGAGCTTTAAAAACTTGAAAAACAGTTTGTAAG
CCTTTCAACAGCAGCATCAACCTACGTGGTGGAAATAGTAAACCTATATTTTCATAATTC
TATGTGTATTTTTATTTTGAATAAACAGAAAGAAATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 128

MHPAVFLSLPDLRCSLLLLVTWVFTPVTTEITSLATENIDEILNNADVALVNFYADWCRF
SQMLHPIFEEASDVIKEEFPNENQVVFARVDCDQHSDIAQRYRISKYPTLKLFRNGMMMK
REYRGQRSVKALADYIRQQKSDPIQEIRDLAEITTLDRSKRNIIGYFEQKDSDNYRVFER
VANILHDDCAFLSAFGDVSKPERYSGDNIIYKPPGHSAPDMVYLGAMTNFDVTYNMIQDK
CVPLVREITFENGEELTEEGLPFLILFHMKEDTESLEIFQNEVARQLISEKGTINFLHAD
CDKFRHPLLHIQKTPADCPVIAIDSFRHMYVFGDFKDVLIPGKLKQFVFDLHSGKLHREF
HHGPDPTDTAPGEQAQDVASSPPESSFQKLAFSEYRYTLLRDRDEL

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-29

Endoplasmic reticulum targeting sequence:
amino acids 403-406

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 203-211

Thioredoxin family proteins:
amino acids 50-66

FIGURE 129

GAGCAGGACGGAGCCATGGACCCCGCCAGGAAAGCAGGTGCCCAGGCCATGATCTGGACT
GCAGGCTGGCTGCTGCTGCTGCTTCGCGGAGGAGCGCAGGCCCTGGAGTGCTACAGC
TGCGTGCAGAAAGCAGATGACGGATGCTCCCCGAACAAGATGAAGACAGTGAAGTGCGCG
CCGGGCGTGGACGTCTGCACCGAGGCCGTGGGGGCGGTGGAGACCATCCACGGACAATTC
TCGCTGGCAGTGCGGGGTTGCGGTTCGGGACTCCCCGGCAAGAATGACCGCGGCCTGGAT
CTTCACGGGCTTCTGGCGTTCATCCAGCTGCAGCAATGCGCTCAGGATCGCTGCAACGCC
AAGCTCAACCTCACCTCGCGGGCGCTCGACCCGGCAGGTAATGAGAGTGCATACCCGCCC
AACGGCGTGGAGTGCTACAGCTGTGTGGGCCTGAGCCGGGAGGCGTGCCAGGGTACATCG
CCGCCGGTCGTGAGCTGCTACAACGCCAGCGATCATGTCTACAAGGGCTGCTTCGACGGC
AACGTCACCTTGACGGCAGCTAATGTGACTGTGTCCTTGCCTGTCCGGGGCTGTGTCCAG
GATGAATTCTGCACTCGGGATGGAGTAACAGGCCCAGGGTTCACGCTCAGTGGCTCCTGT
TGCCAGGGGTCCCGCTGTAACTCTGACCTCCGCAACAAGACCTACTTCTCCCCTCGAATC
CCACCCCTTGTCCGGCTGCCCCCTCCAGAGCCCACGACTGTGGCCTCAACCACATCTGTC
ACCACTTCTACCTCGGCCCCAGTGAGACCCACATCCACCACCAAACCCATGCCAGCGCCA
ACCAGTCAGACTCCGAGACAGGGAGTAGAACACGAGGCCTCCCGGGATGAGGAGCCCAGG
TTGACTGGAGGCGCCGCTGGCCACCAGGACCGCAGCAATTCAGGGCAGTATCCTGCAAAA
GGGGGGCCCCAGCAGCCCCATAATAAAGGCTGTGTGGCTCCCACAGCTGGATTGGCAGCC
CTTCTGTTGGCCGTGGCTGCTGGTGTCCTACTGTGAGCTTCTCCACCTGGAAATTTCCCT
CTCACCTACTTCTCTGGCCCTGGGTACCCCTCTTCTCATCACTTCCTGTTCCCACCACTG
GACTGGGCTGGCCCAGCCCCTGTTTTTCCAACATTCCCCAGTATCCCCAGCTTCTGCTGC
GCTGGTTTGCGGCTTTGGGAAATAAAATACCGTTGTATATATTCTGCCAGGGGTGTTCTA
GCTTTTTGAGGACAGCTCCTGTATCCTTCTCATCCTTGTCTCTCCGCTTGTCCTCTTGTG
ATGTTAGGACAGAGTGAGAGAAGTCAGCTGTCACGGGGAAGGTGAGAGAGAGGATGCTAA
GCTTCCTACTCACTTTCTCCTAGCCAGCCTGGACTTTGGAGCGTGGGGTGGGTGGGACAA
TGGCTCCCCACTCTAAGCACTGCCTCCCCTACTCCCCGCATCTTTGGGGAATCGGTTCCC
CATATGTCTTCCTTACTAGACTGTGAGCTCCTCGAGGGGGGCCCGGTACCCAATTCGCC
CTATAGTGAGTCGTA

FIGURE 130

MDPARKAGAQAMIWTAGWLLLLLLRGGAQALXCYSCVQKADDGCSPNKMKTVKCAPGVDV
CTEAVGAVETIHGQFSLAVRGCGSGLPGKNDRGLDLHGLLAFIQLQQCAQDRCNAKLNLT
SRALDPAGNESAYPPNGVECYSCVGLSREACQGTSPPVVSCYNASDHVYKGCFDGNVTLT
AANVTVSLPVRGCVQDEFCTRDGVTGPGFTLSGSCCQGSRCNSDLRNKTYFSPRIPPLVR
LPPPEPTTVASTTSVTTSTSAPVRPTSTTKPMPAPTSQTPRQGVEHEASRDEEPRLTGGA
AGHQDRSNSGQYPAKGGPQQPHNKGCVAPTAGLAALLLAVAAGVLL

FIGURE 131

AAACTTGACGCCATGAAGATCCCGGTCCTTCCTGCCGTGGTGCTCCTCTCCCTCCTGGTG
CTCCACTCTGCCCAGGGAGCCACCCTGGGTGGTCCTGAGGAAGAAAGCACCATTGAGAAT
TATGCGTCACGACCCGAGGCCTTTAACACCCCGTTCCTGAACATCGACAAATTGCGATCT
GCGTTTAAGGCTGATGAGTTCCTGAACTGGCACGCCCTCTTTGAGTCTATCAAAAGGAAA
CTTCCTTTCCTCAACTGGGATGCCTTTCCTAAGCTGAAAGGACTGAGGAGCGCAACTCCT
GATGCCCAGTGACCATGACCTCCACTGGAAGAGGGGGCTAGCGTGAGCGCTGATTCTCAA
CCTACCATAACTCTTTCCTGCCTCAGGAACTCCAATAAAACATTTTCCATCCAAA

FIGURE 132

MKIPVLPAVVLLSLLVLHSAQGATLGGPEEESTIENYASRPEAFNTPFLNIDKLRSAFKA
DEFLNWHALFESIKRKLPFLNWDAFPKLKGLRSATPDAQ

FIGURE 133

CAGTTCTGAAATCAATGGAGTTAATTTAGGGAATACAAACCAGCCATGGGGGTGGAGATT
GCCTTTGCCTCAGTGATTCTCACCTGCCTCTCCCTTCTGGCAGCAGGAGTCTCCCAGGTT
GTTCTTCTCCAGCCAGTTCCAACTCAGGAGACAGGTCCCAAGGCCATGGGAGATCTCTCC
TGTGGCTTTGCCGGCCACTCATGAGAGTGTTTTTGTGTAAAGTATTTTTTAGAATACTGT
TGACTTCTTCATGATTTAATAACCATCCTTTGCGAAGTTTTATGAGGCTTTAGGGGAATG
TCAACCCTCAAATTTTTGTTATACTAGATGGCTTCCATTTACCCACCACTATTTTAAGGT
CCCTTTATTTTTAGGTTCAAGGTTCATTTGACTTGAGAAAGTGCCCTTCTGCAGCTTCAT
TGATTTTGTTTATCTTCACTATTAATTGTAACGATTAAAAAAGAATAAGAGCACGCAGAC
CTCTAGGAGAATATTTTATCCCTGGGTGCCCCTGACACATTTATGTAGTGATCCCACAAA
TGTGATTGTTAATTTAAATGTTATTCTAATATTAGTACATTCAGTTGTGATGTAATATGA
ATAACCAGAATCTATTTCTTAAAAGTTTTGAGTATATTTTTCAACTAGATATTTGTATAG
AAAGACTGAATAGTGATG

FIGURE 134

MGVEIAFASVILTCLSLLAAGVSQVVLLQPVPTQETGPKAMGDLSCGFAGHS

FIGURE 135

GGGGAATCTGCAGTAGGTCTGCCGGCGATGGAGTGGTGGGCTAGCTCGCCGCTTCGGCTC
TGGCTGCTGTTGTTCCTCCTGCCCTCAGCGCAGGGCCGCCAGAAGGAGTCAGGTTCAAAA
TGGAAAGTATTTATTGACCAAATTAACAGGTCTTTGGAGAATTACGAACCATGTTCAAGT
CAAAACTGCAGCTGCTACCATGGTGTCATAGAAGAGGATCTAACTCCTTTCCGAGGAGGC
ATCTCCAGGAAGATGATGGCAGAGGTAGTCAGACGGAAGCTAGGGACCCACTATCAGATC
ACTAAGAACAGACTGTACCGGGAAAATGACTGCATGTTCCCCTCAAGGTGTAGTGGTGTT
GAGCACTTTATTTTGGAAGTGATCGGGCGTCTCCCTGACATGGAGATGGTGATCAATGTA
CGAGATTATCCTCAGGTTCCTAAATGGATGGAGCCTGCCATCCCAGTCTTCTCCTTCAGT
AAGACATCAGAGTACCATGATATCATGTATCCTGCTTGGACATTTTGGGAAGGGGACCT
GCTGTTTGGCCAATTTATCCTACAGGTCTTGGACGGTGGGACCTCTTCAGAGAAGATCTG
GTAAGGTCAGCAGCACAGTGGCCATGGAAAAAGAAAAACTCTACAGCATATTTCCGAGGA
TCAAGGACAAGTCCAGAACGAGATCCTCTCATTCTTCTGTCTCGGAAAAACCCAAAACTT
GTTGATGCAGAATACACCAAAAACCAGGCCTGGAAATCTATGAAAGATACCTTAGGAAAG
CCAGCTGCTAAGGATGTCCATCTTGTGGATCACTGCAAATACAAGTATCTGTTTAATTTT
CGAGGCGTAGCTGCAAGTTTCCGGTTTAAACACCTCTTCCTGTGTGGCTCACTTGTTTTC
CATGTTGGTGATGAGTGGCTAGAATTCTTCTATCCACAGCTGAAGCCATGGGTTCACTAT
ATCCCAGTCAAAACAGATCTCTCCAATGTCCAAGAGCTGTTACAATTTGTAAAAGCAAAT
GATGATGTAGCTCAAGAGATTGCTGAAAGGGGAAGCCAGTTTATTAGGAACCATTTGCAG
ATGGATGACATCACCTGTTACTGGGAGAACCTCTTGAGTGAATACTCTAAATTCCTGTCT
TATAATGTAACGAGAAGGAAAGGTTATGATCAAATTATTCCCAAAATGTTGAAAACTGAA
CTATAGTAGTCATCATAGGACCATAGTCCTCTTTGTGGCAACAGATCTCAGATATCCTAC
GGTGAGAAGCTTACCATAAGCTTGGCTCCTATACCTTGAATATCTGCTATCAAGCCAAAT
ACCTGGTTTTCCTTATCATGCTGCACCCAGAGCAACTCTTGAGAAAGATTTAAAATGTGT
CTAATACACTGATATGAAGCAGTTCAACTTTTTGGATGAATAAGGACCAGAAATCGTGAG
ATGTGGATTTTGAACCCAACTCTACCTTTCATTTTCTTAAGACCAATCACAGCTTGTGCC
TCAGATCATCCACCTGTGTGAGTCCATCACTGTGAAATTGACTGTGTCCATGTGATGATG
CCCTTTGTCCCATTATTTGGAGCAGAAAATTCGTCATTTGGAAGTAGTACAACTCATTGC
TGGAATTGTGAAATTATTCAAGGCGTGATCTCTGTCACTTTATTTTAATGTAGGAAACCC
TATGGGGTTTATGAAAAATACTTGGGGATCATTCTCTGAATGGTCTAAGGAAGCGGTAGC
CATGCCATGCAATGATGTAGGAGTTCTCTTTTGTAAAACCATAAACTCTGTTACTCAGGA
GGTTTCTATAATGCCACATAGAAAGAGGCCAATTGCATGAGTAATTATTGCAATTGGATT
TCAGGTTCCCTTTTTGTGCCTTCATGCCCTACTTCTTAATGCCTCTCTAAAGCCAAA

FIGURE 136

MEWWASSPLRLWLLLFLLPSAQGRQKESGSKWKVFIDQINRSLENYEPCSSQNCSCYHGV
IEEDLTPFRGGISRKMMAZVVRRKLGTHYQITKNRLYRENDCMFPSRCSGVEHFILEVIG
RLPDMEMVINVRDYPQVPKWMEPAIPVFSFSKTSEYHDIMYPAWTFWEGGPAVWPIYPTG
LGRWDLFREDLVRSAAQWPWKKKNSTAYFRGSRTSPERDPLILLSRKNPKLVDAEYTKNQ
AWKSMKDTLGKPAAKDVHLVDHCKYKYLFNFRGVAASFRFKHLFLCGSLVFHVGDEWLEF
FYPQLKPWVHYIPVKTDLSNVQELLQFVKANDDVAQEIAERGSQFIRNHLQMDDITCYWE
NLLSEYSKFLSYNVTRRKGYDQIIPKMLKTEL

FIGURE 137

ATTCTCCTAGAGCATCTTTGGAAGCATGAGGCCACGATGCTGCATCTTGGCTCTTGTCTG
CTGGATAACAGTCTTCCTCCTCCAGTGTTCAAAAGGAACTACAGACGCTCCTGTTGGCTC
AGGACTGTGGCTGTGCCAGCCGACACCCAGGTGTGGGAACAAGATCTACAACCCTTCAGA
GCAGTGCTGTTATGATGATGCCATCTTATCCTTAAAGGAGACCCGCCGCTGTGGCTCCAC
CTGCACCTTCTGGCCCTGCTTTGAGCTCTGCTGTCCCGAGTCTTTTGGCCCCCAGCAGAA
GTTTCTTGTGAAGTTGAGGGTTCTGGGTATGAAGTCTCAGTGTCACTTATCTCCCATCTC
CCGGAGCTGTACCAGGAACAGGAGGCACGTCCTGTACCCATAAAACCCCAGGCTCCACT
GGCAGACGGCAGACAAGGGGAGAAGAGACGAAGCAGCTGGACATCGGAGACTACAGTTGA
ACTTCGGAGAGAAGCAACTTGACTTCAGAGGGATGGCTCAATGACATAGCTTTGGAGAGG
AGCCCAGCTGGGGATGGCCAGACTTCAGGGGAAGAATGCCTTCCTGCTTCATCCCCTTTC
CAGCTCCCCTTCCCGCTGAGAGCCACTTTCATCGGCAATAAAATCCCCCACATTTACCATCT

FIGURE 138

MRPRCCILALVCWITVFLLQCSKGTTDAPVGSGLWLCQPTPRCGNKTYNPSEQCCYDDAI
LSLKETRRCGSTCTFWPCFELCCPESFGPQQKFLVKLRVLGMKSQCHLSPISRSCTRNRR
HVLYP

Important features:
Signal sequence:
amino acids 1-21

N-myristoylation sites:
amino acids 33-39, 70-76

FIGURE 139

CCTCTGTCCACTGCTTTCGTGAAGACAAGATGAAGTTCACAATTGTCTTTGCTGGACTTC
TTGGAGTCTTTCTAGCTCCTGCCCTAGCTAACTATAATATCAACGTCAATGATGACAACA
ACAATGCTGGAAGTGGGCAGCAGTCAGTGAGTGTCAACAATGAACACAATGTGGCCAATG
TTGACAATAACAACGGATGGGACTCCTGGAATTCCATCTGGGATTATGGAAATGGCTTTG
CTGCAACCAGACTCTTTCAAAAGAAGACATGCATTGTGCACAAAATGAACAAGGAAGTCA
TGCCCTCCATTCAATCCCTTGATGCACTGGTCAAGGAAAAGAAGCTTCAGGGTAAGGGAC
CAGGAGGACCACCTCCCAAGGGCCTGATGTACTCAGTCAACCCAAACAAAGTCGATGACC
TGAGCAAGTTCGGAAAAAACATTGCAAACATGTGTCGTGGGATTCCAACATACATGGCTG
AGGAGATGCAAGAGGCAAGCCTGTTTTTTTACTCAGGAACGTGCTACACGACCAGTGTAC
TATGGATTGTGGACATTTCCTTCTGTGGAGACACGGTGGAGAACTAAACAATTTTTTAAA
GCCACTATGGATTTAGTCATCTGAATATGCTGTGCAGAAAAAATATGGGCTCCAGTGGTT
TTTACCATGTCATTCTGAAATTTTTCTCTACTAGTTATGTTTGATTTCTTTAAGTTTCAA
TAAAATCATTTAGCATTGAAAAAAA

FIGURE 140

MKFTIVFAGLLGVFLAPALANYNINVNDDNNNAGSGQQSVSVNNEHNVANVDNNNGWDSW
NSIWDYGNGFAATRLFQKKTCIVHKMNKEVMPSIQSLDALVKEKKLQGKGPGGPPPKGLM
YSVNPNKVDDLSKFGKNIANMCRGIPTYMAEEMQEASLFFYSGTCYTTSVLWIVDISFCG
DTVEN

Signal Peptide:
amino acids 1-20

N-myristoylation Sites:
amino acids 67-72, 118-123, 163-168

Flavodoxin protein homology:
amino acids 156-174

FIGURE 141

GGTCCTTAATGGCAGCAGCCGCCGCTACCAAGATCCTTCTGTGCCTCCCGCTTCTGCTCC
TGCTGTCCGGCTGGTCCCGGGCTGGGCGAGCCGACCCTCACTCTCTTTGCTATGACATCA
CCGTCATCCCTAAGTTCAGACCTGGACCACGGTGGTGTGCGGTTCAAGGCCAGGTGGATG
AAAAGACTTTTCTTCACTATGACTGTGGCAACAAGACAGTCACACCTGTCAGTCCCCTGG
GGAAGAAACTAAATGTCACAACGGCCTGGAAAGCACAGAACCCAGTACTGAGAGAGGTGG
TGGACATACTTACAGAGCAACTGCGTGACATTCAGCTGGAGAATTACACACCCAAGGAAC
CCCTCACCCTGCAGGCAAGGATGTCTTGTGAGCAGAAAGCTGAAGGACACAGCAGTGGAT
CTTGGCAGTTCAGTTTCGATGGGCAGATCTTCCTCCTCTTTGACTCAGAGAAGAGAATGT
GGACAACGGTTCATCCTGGAGCCAGAAAGATGAAAGAAAAGTGGGAGAATGACAAGGTTG
TGGCCATGTCCTTCCATTACTTCTCAATGGGAGACTGTATAGGATGGCTTGAGGACTTCT
TGATGGGCATGGACAGCACCCTGGAGCCAAGTGCAGGAGCACCACTCGCCATGTCCTCAG
GCACAACCCAACTCAGGGCCACAGCCACCACCCTCATCCTTTGCTGCCTCCTCATCATCC
TCCCCTGCTTCATCCTCCCTGGCATCTGAGGAGAGTCCTTTAGAGTGACAGGTTAAAGCT
GATACCAAAAGGCTCCTGTGAGCACGGTCTTGATCAAACTCGCCCTTCTGTCTGGCCAGC
TGCCCACGACCTACGGTGTATGTCCAGTGGCCTCCAGCAGATCATGATGACATCATGGAC
CCAATAGCTCATTCACTGCCTTGATTCCTTTTGCCAACAATTTTACCAGCAGTTATACCT
AACATATTATGCAATTTTCTCTTGGTGCTACCTGATGGAATTCCTGCACTTAAAGTTCTG
GCTGACTAAACAAGATATATCATTTTCTTTCTTCTCTTTTTGTTTGGAAAATCAAGTACT
TCTTTGAATGATGATCTCTTTCTTGCAAATGATATTGTCAGTAAAATAATCACGTTAGAC
TTCAGACCTCTGGGGATTCTTTCCGTGTCCTGAAAGAGAATTTTTAAATTATTTAATAAG
AAAAAATTTATATTAATGATTGTTTCCTTTAGTAATTTATTGTTCTGTACTGATATTTAA
ATAAAGAGTTCTATTTCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 142

MAAAAATKILLCLPLLLLLSGWSRAGRADPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVDEKT
FLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTTAWKAQNPVLREVVDILTEQLRDIQLENYTPKEPLT
LQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSFDGQIFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKVVAM
SFHYFSMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMSSGTTQLRATATTLILCCLLIILPC
FILPGI

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-25

Transmembrane domain:
amino acids 224-246

N-glycosylation site:
amino acids 68-72, 82-86

N-myristoylation site:
amino acids 200-206, 210-216

Amidation site:
amino acids 77-81

FIGURE 143

AATGTGAGAGGGGCTGATGGAAGCTGATAGGCAGGACTGGAGTGTTAGCACCAGTACTGG
ATGTGACAGCAGGCAGAGGAGCACTTAGCAGCTTATTCAGTGTCCGATTCTGATTCCGGC
AAGGATCCAAGCATGGAATGCTGCCGTCGGGCAACTCCTGGCACACTGCTCCTCTTTCTG
GCTTTCCTGCTCCTGAGTTCCAGGACCGCACGCTCCGAGGAGGACCGGGACGGCCTATGG
GATGCCTGGGGCCCATGGAGTGAATGCTCACGCACCTGCGGGGGAGGGGCCTCCTACTCT
CTGAGGCGCTGCCTGAGCAGCAAGAGCTGTGAAGGAAGAAATATCCGATACAGAACATGC
AGTAATGTGGACTGCCCACCAGAAGCAGGTGATTTCCGAGCTCAGCAATGCTCAGCTCAT
AATGATGTCAAGCACCATGGCCAGTTTTATGAATGGCTTCCTGTGTCTAATGACCCTGAC
AACCCATGTTCACTCAAGTGCCAAGCCAAAGGAACAACCCTGGTTGTTGAACTAGCACCT
AAGGTCTTAGATGGTACGCGTTGCTATACAGAATCTTTGGATATGTGCATCAGTGGTTTA
TGCCAAATTGTTGGCTGCGATCACCAGCTGGGAAGCACCGTCAAGGAAGATAACTGTGGG
GTCTGCAACGGAGATGGGTCCACCTGCCGGCTGGTCCGAGGGCAGTATAAATCCCAGCTC
TCCGCAACCAAATCGGATGATACTGTGGTTGCACTTCCCTATGGAAGTAGACATATTCGC
CTTGTCTTAAAAGGTCCTGATCACTTATATCTGGAAACCAAAACCCTCCAGGGGACTAAA
GGTGAAAACAGTCTCAGCTCCACAGGAACTTTCCTTGTGGACAATTCTAGTGTGGACTTC
CAGAAATTTCCAGACAAAGAGATACTGAGAATGGCTGGACCACTCACAGCAGATTTCATT
GTCAAGATTCGTAACTCGGGCTCCGCTGACAGTACAGTCCAGTTCATCTTCTATCAACCC
ATCATCCACCGATGGAGGGAGACGGATTTCTTTCCTTGCTCAGCAACCTGTGGAGGAGGT
TATCAGCTGACATCGGCTGAGTGCTACGATCTGAGGAGCAACCGTGTGGTTGCTGACCAA
TACTGTCACTATTACCCAGAGAACATCAAACCCAAACCCAAGCTTCAGGAGTGCAACTTG
GATCCTTGTCCAGCCAGTGACGGATACAAGCAGATCATGCCTTATGACCTCTACCATCCC
CTTCCTCGGTGGGAGGCCACCCCATGGACCGCGTGCTCCTCCTCGTGTGGGGCGGGCATC
CAGAGCCGGGCAGTTTCCTGTGTGGAGGAGGACATCCAGGGGCATGTCACTTCAGTGGAA
GAGTGGAAATGCATGTACACCCCTAAGATGCCCATCGCGCAGCCCTGCAACATTTTTGAC
TGCCCTAAATGGCTGGCACAGGAGTGGTCTCCGTGCACAGTGACATGTGGCCAGGGCCTC
AGATACCGTGTGGTCCTCTGCATCGACCATCGAGGAATGCACACAGGAGGCTGTAGCCCA
AAAACAAAGCCCCACATAAAAGAGGAATGCATCGTACCCACTCCCTGCTATAAACCCAAA
GAGAAACTTCCAGTCGAGGCCAAGTTGCCATGGTTCAAACAAGCTCAAGAGCTAGAAGAA
GGAGCTGCTGTGTCAGAGGAGCCCTCGTAAGTTGTAAAAGCACAGACTGTTCTATATTTG
AAACTGTTTTGTTTAAAGAAAGCAGTGTCTCACTGGTTGTAGCTTTCATGGGTTCTGAAC
TAAGTGTAATCATCTCACCAAAGCTTTTTGGCTCTCAAATTAAAGATTGATTAGTTTCAA
AAAAAAAAA

FIGURE 144

MECCRRATPGTLLLFLAFLLLSSRTARSEEDRDGLWDAWGPWSECSRTCGGGASYSLRRC
LSSKSCEGRNIRYRTCSNVDCPPEAGDFRAQQCSAHNDVKHHGQFYEWLPVSNDPDNPCS
LKCQAKGTTLVVELAPKVLDGTRCYTESLDMCISGLCQIVGCDHQLGSTVKEDNCGVCNG
DGSTCRLVRGQYKSQLSATKSDDTVVALPYGSRHIRLVLKGPDHLYLETKTLQGTKGENS
LSSTGTFLVDNSSVDFQKFPDKEILRMAGPLTADFIVKIRNSGSADSTVQFIFYQPIIHR
WRETDFFPCSATCGGGYQLTSAECYDLRSNRVVADQYCHYYPENIKPKPKLQECNLDPCP
ASDGYKQIMPYDLYHPLPRWEATPWTACSSSCGGGIQSRAVSCVEEDIQGHVTSVEEWKC
MYTPKMPIAQPCNIFDCPKWLAQEWSPCTVTCGQGLRVRVVLCIDHRGMHTGGCSPKTKP
HIKEECIVPTPCYKPKEKLPVEAKLPWFKQAQELEEGAAVSEEPS

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-25

N-glycosylation site:
amino acids 251-254

Thrombospondin 1:
amino acids 385-399

von Willebrand factor type C domain proteins:
amino acids 385-399, 445-459 and 42-56

FIGURE 145

GGAGGAGGGAGGGCGGGCAGGCGCCAGCCCAGAGCAGCCCCGGGCACCAGCACGGACTCT
CTCTTCCAGCCCAGGTGCCCCCCACTCTCGCTCCATTCGGCGGGAGCACCCAGTCCTGTA
CGCCAAGGAACTGGTCCTGGGGGCACCATGGTTTCGGCGGCAGCCCCCAGCCTCCTCATC
CTTCTGTTGCTGCTGCTGGGGTCTGTGCCTGCTACCGACGCCCGCTCTGTGCCCCTGAAG
GCCACGTTCCTGGAGGATGTGGCGGGTAGTGGGGAGGCCGAGGGCTCGTCGGCCTCCTCC
CCGAGCCTCCCGCCACCCTGGACCCCGGCCCTCAGCCCCACATCGATGGGGCCCCAGCCC
ACAACCCTGGGGGGCCCATCACCCCCCACCAACTTCCTGGATGGGATAGTGGACTTCTTC
CGCCAGTACGTGATGCTGATTGCTGTGGTGGGCTCCCTGGCCTTTCTGCTGATGTTCATC
GTCTGTGCCGCGGTCATCACCCGGCAGAAGCAGAAGGCCTCGGCCTATTACCCATCGTCC
TTCCCCAAGAAGAAGTACGTGGACCAGAGTGACCGGGCCGGGGGCCCCCGGGCCTTCAGT
GAGGTCCCCGACAGAGCCCCCGACAGCAGGCCCGAGGAAGCCCTGGATTCCTCCCGGCAG
CTCCAGGCCGACATCTTGGCCGCCACCCAGAACCTCAAGTCCCCCACCAGGGCTGCACTG
GGCGGTGGGGACGGAGCCAGGATGGTGGAGGGCAGGGGCGCAGAGGAAGAGGAGAAGGGC
AGCCAGGAGGGGGACCAGGAAGTCCAGGGACATGGGGTCCCAGTGGAGACACCAGAGGCG
CAGGAGGAGCCGTGCTCAGGGGTCCTTGAGGGGGCTGTGGTGGCCGGTGAGGGCCAAGGG
GAGCTGCAAGGGTCTCTCTTGTTAGCCCAGGAAGCCCAGGGACCAGTGGGTCCCCCCGAA
AGCCCCTGTGCTTGCAGCAGTGTCCACCCCAGTGTCTAACAGTCCTCCCGGGCTGCCAGC
CCTGACTGTCGGGCCCCCAAGTGGTCACCTCCCCGTGTATGAAAAGGCCTTCAGCCCTGA
CTGCTTCCTGACACTCCCTCCTTGGCCTCCCTGTGGTGCCAATCCCAGCATGTGCTGATT
CTACAGCAGGCAGAAATGCTGGTCCCCGGTGCCCCGGAGGAATCTTACCAAGTGCCATCA
TCCTTCACCTCAGCAGCCCCAAAGGGCTACATCCTACAGCACAGCTCCCCTGACAAAGTG
AGGGAGGGCACGTGTCCCTGTGACAGCCAGGATAAAACATCCCCCAAAGTGCTGGGATTA
CAGGCGTGAGCCACCGTGCCCGGCCCAAACTACTTTTTAAAACAGCTACAGGGTAAAATC
CTGCAGCACCCACTCTGGAAAATACTGCTCTTAATTTTCCTGAAGGTGGCCCCCTGTTTC
TAGTTGGTCCAGGATTAGGGATGTGGGGTATAGGGCATTTAAATCCTCTCAAGCGCTCTC
CAAGCACCCCCGGCCTGGGGGTGAGTTTCTCATCCCGCTACTGCTGCTGGGATCAGGTTG
AATGAATGGAACTCTTCCTGTCTGGCCTCCAAAGCAGCCTAGAAGCTGAGGGGCTGTGTT
TGAGGGGACCTCCACCCTGGGGAAGTCCGAGGGGCTGGGGAAGGGTTTCTGACGCCCAGC
CTGGAGCAGGGGGGCCCTGGCCACCCCCTGTTGCTCACACATTGTCTGGCAGCCTGTGTC
CACAATATTCGTCAGTCCTCGACAGGGAGCCTGGGCTCCGTCCTGCTTTAGGGAGGCTCT
GGCAGGAGGTCCTCTCCCCCATCCCTCCATCTGGGGCTCCCCCAACCTCTGCACAGCTCT
CCAGGTGCTGAGATATAATGCACCAGCACAATAAACCTTTATTCCGGCCTGAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGA

FIGURE 146

MVSAAAPSLLILLLLLLGSVPATDARSVPLKATFLEDVAGSGEAEGSSASSPSLPPPWTP
ALSPTSMGPQPTTLGGPSPPTNFLDGIVDFFRQYVMLIAVVGSLAFLLMFIVCAAVITRQ
KQKASAYYPSSFPKKKYVDQSDRAGGPRAFSEVPDRAPDSRPEEALDSSRQLQADILAAT
QNLKSPTRAALGGGDGARMVEGRGAEEEEKGSQEGDQEVQGHGVPVETPEAQEEPCSGVL
EGAVVAGEGQGELEGSLLLAQEAQGPVGPPESPCACSSVHPSV

Signal peptide:
amino acids 1-25

Transmembrane domain:
amino acids 94-118

N-myristoylation site:
amino acids 18-24, 40-46, 46-52, 145-151, 192-198, 193-199, 211-217, 238-244, 242-248

FIGURE 147

GAAAGACGTGGTCCTGACAGACAGACAATCCTATTCCCTACCAAAATGAAGATGCTGCTG
CTGCTGTGTTTGGGACTGACCCTAGTCTGTGTCCATGCAGAAGAAGCTAGTTCTACGGGA
AGGAACTTTAATGTAGAAAAGATTAATGGGGAATGGCATACTATTATCCTGGCCTCTGAC
AAAAGAGAAAAGATAGAAGAACATGGCAACTTTAGACTTTTTCTGGAGCAAATCCATGTC
TTGGAGAATTCCTTAGTTCTTAAAGTCCATACTGTAAGAGATGAAGAGTGCTCCGAATTA
TCTATGGTTGCTGACAAAACAGAAAAGGCTGGTGAATATTCTGTGACGTATGATGGATTC
AATACATTTACTATACCTAAGACAGACTATGATAACTTTCTTATGGCTCACCTCATTAAC
GAAAAGGATGGGGAAACCTTCCAGCTGATGGGGCTCTATGGCCGAGAACCAGATTTGAGT
TCAGACATCAAGGAAAGGTTTGCACAACTATGTGAGGAGCATGGAATCCTTAGAGAAAAT
ATCATTGACCTATCCAATGCCAATCGCTGCCTCCAGGCCCGAGAATGAAGAATGGCCTGA
GCCTCCAGTGTTGAGTGGACACTTCTCACCAGGACTCCACCATCATCCCTTCCTATCCAT
ACAGCATCCCCAGTATAAATTCTGTGATCTGCATTCCATCCTGTCTCACTGAGAAGTCCA
ATTCCAGTCTATCAACATGTTACCTAGGATACCTCATCAAGAATCAAAGACTTCTTTAAA
TTTCTCTTTGATACACCTTGACAATTTTTCATGAAATTATTCCTCTTCCTGTTCAATAA
ATGATTACCCTTGCACTTAA

FIGURE 148

MKMLLLLCLGLTLVCVHAEEASSTGRNFNVEKINGEWHTIILASDKREKIEEHGNFRLFL
EQIHVLENSLVLKVHTVRDEECSELSMVADKTEKAGEYSVTYDGFNTFTIPKTDYDNFLM
AHLINEKDGETFQLMGLYGREPDLSSDIKERFAQLCEEHGILRENIIDLSNANRCLQARE

FIGURE 149

GTGGACTCTGAGAAGCCCAGGCAGTTGAGGACAGGAGAGAGAAGGCTGCAGACCCAGAGG
GAGGGAGGACAGGGAGTCGGAAGGAGGAGGACAGAGGAGGGCACAGAGACGCAGAGCAAG
GGCGGCAAGGAGGAGACCCTGGTGGGAGGAAGACACTCTGGAGAGAGAGGGGGCTGGGCA
GAGATGAAGTTCCAGGGGCCCCTGGCCTGCCTCCTGCTGGCCCTCTGCCTGGGCAGTGGG
GAGGCTGGCCCCCTGCAGAGCGGAGAGGAAAGCACTGGGACAAATATTGGGGAGGCCCTT
GGACATGGCCTGGGAGACGCCCTGAGCGAAGGGGTGGGAAAGGCCATTGGCAAAGAGGCC
GGAGGGGCAGCTGGCTCTAAAGTCAGTGAGGCCCTTGGCCAAGGGACCAGAGAAGCAGTT
GGCACTGGAGTCAGGCAGGTTCCAGGCTTTGGCGCAGCAGATGCTTTGGGCAACAGGGTC
GGGGAAGCAGCCCATGCTCTGGGAAACACTGGGCACGAGATTGGCAGACAGGCAGAAGAT
GTCATTCGACACGGAGCAGATGCTGTCCGCGGCTCCTGGCAGGGGGTGCCTGGCCACAGT
GGTGCTTGGGAAACTTCTGGAGGCCATGGCATCTTTGGCTCTCAAGGTGGCCTTGGAGGC
CAGGGCCAGGGCAATCCTGGAGGTCTGGGGACTCCGTGGGTCCACGGATACCCCGGAAAC
TCAGCAGGCAGCTTTGGAATGAATCCTCAGGGAGCTCCCTGGGGTCAAGGAGGCAATGGA
GGGCCACCAAACTTTGGGACCAACACTCAGGGAGCTGTGGCCCAGCCTGGCTATGGTTCA
GTGAGAGCCAGCAACCAGAATGAAGGGTGCACGAATCCCCCACCATCTGGCTCAGGTGGA
GGCTCCAGCAACTCTGGGGGAGGCAGCGGCTCACAGTCGGGCAGCAGTGGCAGTGGCAGC
AATGGTGACAACAACAATGGCAGCAGCAGTGGTGGCAGCAGCAGTGGCAGCAGCAGTGGC
AGCAGCAGTGGCGGCAGCAGTGGCGGCAGCAGTGGTGGCAGCAGTGGCAACAGTGGTGGC
AGCAGAGGTGACAGCGGCAGTGAGTCCTCCTGGGGATCCAGCACCGGCTCCTCCTCCGGC
AACCACGGTGGGAGCGGCGGAGGAAATGGACATAAACCCGGGTGTGAAAAGCCAGGGAAT
GAAGCCCGCGGGAGCGGGGAATCTGGGATTCAGGGCTTCAGAGGACAGGGAGTTTCCAGC

FIGURE 150

MKFQGPLACLLLALCLGSGEAGPLQSGEESTGTNIGEALGHGLGDALSEGVGKAIGKEAG
GAAGSKVSEALGQGTREAVGTGVRQVPGFGAADALGNRVGEAAHALGNTGHEIGRQAEDV
IRHGADAVRGSWQGVPGHSGAWETSGGHGIFGSQGGLGGQGQGNPGGLGTPWVHGYPGNS
AGSPGMNPQGAPWGQGGNGGPPNFGTNTQGAVAQPGYGSVRASNQNEGCTNPPPSGSGGG
SSNSGGGSGSQSGSSGSGSNGDNNNGSSSGGSSSGSSSGSSSGGSSGGSSGSSGNSGGS
RGDSGSESSWGSSTGSSSGNHGGSGGGNGHKPGCEKPGNEARGSGESGIQGFRGQGVSSN
MREISKEGNRLLGGSGDNYRGQGSSWGSGGGDAVGGVNTVNSETSPGMFNFDTFWKNFKS
KLGFINWDAINKDQRSSRIP

Signal peptide:
amino acids 1-21

N-glycosylation site:
amino acids 265-269

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 235-239, 237-241, 244-248, 255-259, 324-328, 388-392

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 26-30, 109-113, 259-263, 300-304, 304-308

N-myristoylation site:
amino acids 17-23, 32-38, 42-48, 50-56, 60-66, 61-67, 64-70, 74-80, 90-96, 96-102, 130-136, 140-146, 149-155, 152-158, 155-161, 159-165, 163-169, 178-184, 190-196, 194-200, 199-205, 218-224, 236-242, 238-244, 239-245, 240-246, 245-251, 246-252, 249-252, 253-259, 256-262, 266-272, 270-276, 271-277, 275-281, 279-285, 283-289, 284-290, 287-293, 288-294, 291-297, 292-298, 295-301, 298-304, 305-311, 311-317, 315-321, 319-325, 322-328, 323-329, 325-331, 343-349, 354-360, 356-362, 374-380, 381-387, 383-389, 387-393, 389-395, 395-401

Cell attachment sequence:
amino acids 301-304

FIGURE 151

CGGCCACAGCTGGCATGCTCTGCCTGATCGCCATCCTGCTGTATGTCCTCGTCCAGTACC
TCGTGAACCCCGGGGTGCTCCGCACGGACCCCAGATGTCAAGAATATGAACACGTGGCTG
CTGTTCCTCCCCCTGTTCCCGGTGCAGGTGCAGACCCTGATAGTCGTGATCATCGGGATG
GTCGTGCTCCTGCTGGACTTTCTTGGCTTGGTGCACCTGGGCCAGCTGCTCATCTTCCAC
ATCTACCTGAGTATGTCCCCCACCCTAAGCCCCCGATCCCCCCAAGGCTGGGTGGTCAGA
GCTGCTCATCTTACACCTCTACTTGAGTATGTCCCTAACCCTGAGCCCCCCACGCCTGGG
GCCAGAGTCTTTGTCCCCCGTGTGCGCATGTGTTCAGGGTCAGCCTCTCCCAGAAGTGAG
ATCATGGACAAAAAGGGCAAATCACAGGAAGAAATTAAATCCATGAGGACCCAGCAGGCC
CAGCAAGAAGCTGAACTCACGCCGAGACCTGCAGGAGTGGTGCCAGGTGCTTGAAGTAAC
AAGTTTAAAATGTTCAGAGACAATGGAATGGAATCTATTAGGCAAGAACAGGACATTATG
AAATAAGGACAGGTGGACTTCCAAAAACACAAGTAGAAATTCTAACAATGAAATATATTA
CAGGCAGGTCACCCACTAACCAAACAACTGAAGCGAGAGCTGTGGTCTTGCTTGGTCTCA
CAGTGGGCACAGCGGTAGGCGGTCAGTCATGTTGCTGAACGACGGAGGGTAAACTCCCCA
GCCCCAAGAAAACCTGTGTTGGAAGTAACAACAACCTCCCTGCTCCTGGCACCAGCCGTT
TTGGTCATGGTGGGCCAGCTGCAAAGCGTCTTCCATTCTCTGGGCAGTGGTGGCCCCGAG
GCTGTGGCCTCTCAGGGGGTTTCTGTGGACACGGGCAGCAGAGTGTGTCCAGGCCAGCCC
CCAAGAATGCCCTGCTCCTGACAGCTTGGCCAACCCCTGGTCAGGGCAGAGGGAGTTGGG
TGGGTCAGGCTCTGGGCTCACCTCCATCTCCAGAGCATCCCCTGCCTGCAGTTGTGGCAA
GAACGCCCAGCTCAGAATGAACACACCCCACCAAGAGCCTCCTTGTTCATAACCACAGGT
TACCCTACAAACCACTGTCCCCACACAACCCTGGGGATGTTTTAAAACACACACCTCTAA
CGCATATCTTACAGTCACTGTTGTCTTGCCTGAGGGTTGAATTTTTTTTAATGAAAGTGC
AATGAAAATCACTGGATTAAATCCTACGGACACAGAGCTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAA

FIGURE 152

MNTWLLFLPLFPVQVQTLIVVIIGMLVLLLDFLGLVHLGQLLIFHIYLSMSPTLSPRSPQ
GWVVRAAHLTPLLEYVPNPEPPTPGARVFVPRVRMCSGSASPRSEIMDKKGKSQEEIKSM
RTQQAQQEAELTPRPAGVVPGA

FIGURE 153

AACTGGAAGCAAAGAAAGAAAGGTCAGCTTTGGCCCAGATGTGGTTACCCCTTGGTCTCC
TGTCTTTATGTCTTTCTCCTCTTCCTATTCTGTCATCTCCCTCACTTAAGTCTCAGGCCT
GTCAGCAGCTCCTGTGGACATTGCCATCCCCTCTGGTAGCCTTCAGAGCAAACAGGACAA
CCTATGTTATGGATGTTTCCACCAACCAGGGTAGTGGCATGGAGCACCGTAACCATCTGT
GCTTCTGTGATCTCTATGACAGAGCCACTTCTCCACCTCTGAAATGTTCCCTGCTCTGAA
ATCTGGCATGAGATGGCACAGGTGACCACGCAGAAGCCACCAGAATCTTGCCTGCCCTAT
TCCTCCTCCCAAGTCTGTTCTCTTATTGTCAACCTCAGCACAACAGGCTGGCGCCAATGG
CATTACAGAGAAAGCAATCTGTGTGGCTAGTGGGCAGATTACCATGCAAGCCCCAGGAGA
AATGGAGGAGCTTTGTAGCCACCTCCCTGTCAGCCAGTATTAACATGTCCCCTTCCCCCT
GCCCCGCCGTAGATTCAGGACATTCGCCCCTGTGTGCCACCAAACCAGGACTTTCCCCTT
GGCTTGGCATCCCTGGCTCTCTCCTGGTACCCAGCAAGACGTCTGTTCCAGGGCAGTGTA
GCATCTTTCAAGCTCCGTTACTATGCGATGGCCATGATGTTACAATCCCACTTGCCTGA
ATAATCAAGTGGGAAGGGAAGCAGAGGGAAATGGGGCCATGTGAATGCAGCTGCTCTGT
TCTCCCTACCCTGAGGAAAAACCAAAGGGAAGCAACAGGAACTTCTGCAACTGGTTTTTA
TCGGAAAGATCATCCTGCCTGCAGATGCTGTTGAAGGGGCACAAGAAATGTAGCTGGAGA
AGATTGATGAAAGTGCAGGTGTGTAAGGAAATAGAACAGTCTGCTGGGAGTCAGACCTGG
AATTCTGATTCCAAACTCTTTATTACTTTGGGAAGTCACTCAGCCTCCCCGTAGCCATCT
CCAGGGTGACGGAACCCAGTGTATTACCTGCTGGAACCAAGGAAACTAACAATGTAGGTT
ACTAGTGAATACCCCAATGGTTTCTCCAATTATGCCCATGCCACCAAAACAATAAAACAA
AATTCTCTAACACTGAAA

FIGURE 154

MWLPLGLLSLCLSPLPILSSPSLKSQACQQLLWTLPSPLVAFRANRTTYVMDVSTNQGSG
MEHRNHLCFCDLYDRATSPPLKCSLL

FIGURE 155

GTAGCGCGTCTTGGGTCTCCCGGCTGCCGCTGCTGCCGCCGCCGCCTCGGGTCGTGGAGC
CAGGAGCGACGTCACCGCCATGGCAGGCATCAAAGCTTTGATTAGTTTGTCCTTTGGAGG
AGCAATCGGACTGATGTTTTTGATGCTTGGATGTGCCCTTCCAATATACAACAAATACTG
GCCCCTCTTTGTTCTATTTTTTTACATCCTTTCACCTATTCCATACTGCATAGCAAGAAG
ATTAGTGGATGATACAGATGCTATGAGTAACGCTTGTAAGGAACTTGCCATCTTTCTTAC
AACGGGCATTGTCGTGTCAGCTTTTGGACTCCCTATTGTATTTGCCAGAGCACATCTGAT
TGAGTGGGGAGCTTGTGCACTTGTTCTCACAGGAAACACAGTCATCTTTGCAACTATACT
AGGCTTTTTCTTGGTCTTTGGAAGCAATGACGACTTCAGCTGGCAGCAGTGGTGAAAAGA
AATTACTGAACTATTGTCAAATGGACTTCCTGTCATTTGTTGGCCATTCACGCACACAGG
AGATGGGGCAGTTAATGCTGAATGGTATAGCAAGCCTCTTGGGGGTATTTTAGGTGCTCC
CTTCTCACTTTTATTGTAAGCATACTATTTTCACAGAGACTTGCTGAAGGATTAAAAGGA
TTTTCTCTTTTGGAAAAGCTTGACTGATTTCACACTTATCTATAGTATGCTTTTTGTGGT
GTCCTGCTGAATTTAAATATTTATGTGTTTTTCCTGTTAGGTTGATTTTTTTTGGAATCA
ATATGCAATGTTAAACACTTTTTTAATGTAATCATTTGCATTGGTTAGGAATTCAGAATT
CCGCCGGCTCTATTACTGGTCAAGTACATCTTTTCTCTTAAAATTATTTAGCCTCCATTA
TTACAAAAAATTATAAAAATAAGTTTTCAGTCAGTCAGGATGACATCACTCCCAATGTTA
TGCAGACATACAGACGGTTGGCATACGTTATAGACTGTATACTCAGTGCAAATATAGCTG
CATTTATACCTCAGAGGGGCCAAGTGTTAATGCCCATGCCCTCCGTTAAGGGTTGTTGGT
TTTACTGGTAGACAGATGTTTTGTGGATTGAAAATTATTTTATGGAATTGCTACAGAGGA
GTGCTTTTCTTCTCAATTGTTAGAAGAATTTATGTTAAACTTTAAGGTAAGGGTGTAAAA
ACATTTTTGAGATAAGGTTTTTATTTATGTTTATTATTGTTAGAGTGAGTTGCAATGTGG
GAAGAAATGACATTGAAATTCCAGTTTTTGAATCCTGTTTCTATTTATAAGTGAAATTTG
TGATCTCCTATCAACCTTTCATGTTTTACCCTGTTAAAATGGACATACATGGAACCACTA
CTGATGAGGGACAGTTGTATGTTTGCATCATATATGCCAGAAAACCTTCCTCTGCTTCCT
CCTTTTGACTTATTTGGTATGTTGTATATATTACATAAAATAACTTTTCAAATATAGTTT
AATAACACTTAGAAGTGTTTACTTACCTGGAAAATAATTGCTATGCCGTACATTCAGAGT
GCCCCCTCCCCTGCAAGGCCTTGCCATGATTAACAAGTAACTTGTTAGTCTTACAGATAA
TTCATGCATTAACAGTTTAAGATTTAGACCATGGTAATAGTAGTTCTTATTCTCTAAGGT
TATATCATATGTAATTTAAAAGTATTTTTAAGACAAGTTTCCTGTATACCTCTGAACTGT
TTTGATTTTGAGTTCATCATGATAGATCTGCTGTTTCCTTATAAAAGGCATTTGTTGTGT
GAGTTAATGCAAAGTAGCCAAGTCCAGCTATATAGCAGCTTCAGAAACATACCTGACCAA
AAAATTCCCAGTAACCAGGCATGATCAATTTATAGTGGTCGTTTACATCTAATAATTATC
AGGACTTTTTTCAGGAGTGGGTTATAAAAACATTCAAGTTGGTCTGACAGTATTTTGTTA
AGGATATTTGTTTGTATGTTTATTCAGTATACTTACATAAAAATTATTTCGCCATCAGCC
AAAACTCAGTAATCATGACAGCTGTCTGTTGTTTTATGAAGTTTATTTCTCAAGAAAATG
GGAATAAATTTGGGATTTGTTCAGCTTTTTTACTAAAGATGCCTAAAGCCACAGGTTTTA
TTGCCTAACTTAAGCCATGACTTTTAGATATGAGATGACGGGAAGCAGGACGAAATATCG
GCGTGTGGCTGGAGCCTTCCCACTGGAGGCTGAAAGTGGCTTGTGGTATTATAATGTTCA
GATTTCAAGAGGAAGGTGCAGGTACACATGAGTTAGAGAGCTGGTGAGACAGTTGGGAAC
TCTTTGTGCTTGTGATCTACTGGACTTTTTTTTTGCAGGAAGTGCATTCTCTGGTCCTTC
CCTATTTTCTGTTCTGGATGTCAGTGCAGTGCACTGCTACTGTTTTATCCACTTGGCCAC
AGACTTTTTCTAACAGCTGCGTATTATTTCTATATACTAATTGCATTGGCAGCATTGTGT
CTTTGACCTTGTATACTAGCTTGACATAGTGCTGTCTCTGATTTCTAGGCTAGTTACTTG
AGATATGAATTTTCCATAGAATATGCACTGATACAACATTACCATTCTTCTATGGAAAGA
AAACTTTTGATGATGAAACAATAAAGATTTTAAATATCTATTTTAAAAAAAAAA

FIGURE 156

MAGIKALISLSFGGAIGLMFLMLGCALPIYNKYWPLFVLFFYILSPIPYCIARRLVDDTD
AMSNACKELAIPLTTGIVWSAFGLPIVFARAHLIEWGACALVLTGNTVIFATILGFFLVF
GSNDDFSWQQW

FIGURE 157

GTTTCTCATAGTTGGCGTCTTCTAAAGGAAAAACACTAAAATGAGGAACTCAGCGGACCG
GGAGCGACGCAGCTTGAGGGAAGCATCCCTAGCTGTTGGCGCAGAGGGGCGAGGCTGAAG
CCGAGTGGCCCGAGGTGTCTGAGGGGCTGGGGCAAAGGTGAAAGAGTTTCAGAACAAGCT
TCCTGGAACCCATGACCCATGAAGTCTTGTCGACATTTATACCGTCTGAGGGTAGCAGCT
CGAAACTAGAAGAAGTGGAGTGTTGCCAGGGACGGCAGTATCTCTTTGTGTGACCCTGGC
GGCCTATGGGACGTTGGCTTCAGACCTTTGTGATACACCATGCTGCGTGGGACGATGACG
GCGTGGAGAGGAATGAGGCCTGAGGTCACACTGGCTTGCCTCCTCCTAGCCACAGCAGGC
TGCTTTGCTGACTTGAACGAGGTCCCTCAGGTCACCGTCCAGCCTGCGTCCACCGTCCAG
AAGCCCGGAGGCACTGTGATCTTGGGCTGCGTGGTGGAACCTCCAAGGATGAATGTAACC
TGGCGCCTGAATGGAAAGGAGCTGAATGGCTCGGATGATGCTCTGGGTGTCCTCATCACC
CACGGGACCCTCGTCATCACTGCCCTTAACAACCACACTGTGGGACGGTACCAGTGTGTG
GCCCGGATGCCTGCGGGGGCTGTGGCCAGCGTGCCAGCCACTGTGACACTAGCCAATCTC
CAGGACTTCAAGTTAGATGTGCAGCACGTGATTGAAGTGGATGAGGGAAACACAGCAGTC
ATTGCCTGCCACCTGCCTGAGAGCCACCCCAAAGCCCAGGTCCGGTACAGCGTCAAACAA
GAGTGGCTGGAGGCCTCCAGAGGTAACTACCTGATCATGCCCTCAGGGAACCTCCAGATT
GTGAATGCCAGCCAGGAGGACGAGGGCATGTACAAGTGTGCAGCCTACAACCCAGTGACC
CAGGAAGTGAAAACCTCCGGCTCCAGCGACAGGCTACGTGTGCGCCGCTCCACCGCTGAG
GCTGCCCGCATCATCTACCCCCCAGAGGCCCAAACCATCATCGTCACCAAAGGCCAGAGT
CTCATTCTGGAGTGTGTGGCCAGTGGAATCCCACCCCCACGGGTCACCTGGGCCAAGGAT
GGGTCCAGTGTCACCGGCTACAACAAGACGCGCTTCCTGCTGAGCAACCTCCTCATCGAC
ACCACCAGCGAGGAGGACTCAGGCACCTACCGCTGCATGGCCGACAATGGGGTTGGGCAG
CCCGGGGCAGCGGTCATCCTCTACAATGTCCAGGTGTTTGAACCCCCTGAGGTCACCATG
GAGCTATCCCAGCTGGTCATCCCCTGGGGCCAGAGTGCCAAGCTTACCTGTGAGGTGCGT
GGGAACCCCCGCCCTCCGTGCTGTGGCTGAGGAATGCTGTGCCCCTCATCTCCAGCCAG
CGCCTCCGGCTCTCCCGCAGGGCCCTGCGCGTGCTCAGCATGGGGCCTGAGGACGAAGGC
GTCTACCAGTGCATGGCCGAGAACGAGGTTGGGAGCGCCCATGCCGTAGTCCAGCTGCGG
ACCTCCAGGCCAAGCATAACCCCAAGGCTATGGCAGGATGCTGAGCTGGCTACTGGCACA
CCTCCTGTATCACCCTCCAAACTCGGCAACCCTGAGCAGATGCTGAGGGGGCAACCGGCG
CTCCCCAGACCCCCAACGTCAGTGGGGCCTGCTTCCCCGAAGTGTCCAGGAGAGAAGGGG
CAGGGGGCTCCCGCCGAGGCTCCCATCATCCTCAGCTCGCCCCGCACCTCCAAGACAGAC
TCATATGAACTGGTGTGGCGGCCTCGGCATGAGGGCAGTGGCCGGGCGCCAATCCTCTAC
TATGTGGTGAAACACCGCAAGCAGGTCACAAATTCCTCTGACGATTGGACCATCTCTGGC
ATTCCAGCCAACCAGCACCGCCTGACCCTCACCAGACTTGACCCCGGGAGCTTGTATGAA
GTGGAGATGGCAGCTTACAACTGTGCGGGAGAGGGCCAGACAGCCATGGTCACCTTCCGA
ACTGGACGGCGGCCCAAACCCGAGATCATGGCCAGCAAAGAGCAGCAGATCCAGAGAGAC
GACCCTGGAGCCAGTCCCCAGAGCAGCAGCCAGCCAGACCACGGCCGCCTCTCCCCCCCA
GAAGCTCCCGACAGGCCCACCATCTCCACGGCCTCCGAGACCTCAGTGTACGTGACCTGG
ATTCCCCGTGGGAATGGTGGGTTCCCAATCCAGTCCTTCCGTGTGGAGTACAAGAAGCTA
AAGAAAGTGGGAGACTGGATTCTGGCCACCAGCGCCATCCCCCCATCGCGGCTGTCCGTG
GAGATCACGGGCCTAGAGAAAGGCACCTCCTACAAGTTTCGAGTCCGGGCTCTGAACATG
CTGGGGGAGAGCGAGCCCAGCGCCCCCTCTCGGCCCTACGTGGTGTCGGGCTACAGCGGT
CGCGTGTACGAGAGGCCCGTGGCAGGTCCTTATATCACCTTCACGGATGCGGTCAATGAG
ACCACCATCATGCTCAAGTGGATGTACATCCCAGCAAGTAACAACACACCCCAATCCAT
GGCTTTTATATCTATTATCGACCCACAGACAGTGACAATGATAGTGACTACAAGAAGGAT
ATGGTGGAAGGGGACAAGTACTGGCACTCCATCAGCCACCTGCAGCCAGAGACCTCCTAC
GACATTAAGATGCAGTGCTTCAATGAAGGAGGGGAGAGCGAGTTCAGCAACGTGATGATC
TGTGAGACCAAAGCTCGGAAGTCTTCTGGCCAGCCTGGTCGACTGCCACCCCCAACTCTG
GCCCCACCACAGCCGCCCCTTCCTGAAACCATAGAGCGGCCGGTGGGCACTGGGGCCATG
GTGGCTCGCTCCAGCGACCTGCCCTATCTGATTGTCGGGGTCGTCCTGGGCTCCATCGTT
CTCATCATCGTCACCTTCATCCCCTTCTGCTTGTGGAGGGCCTGGTCTAAGCAAAAACAT
ACAACAGACGTGGGTTTTCCTCGAAGTGCCCTTCCACCCTCCTGCCCGTATACTATGGTG
CCATTGGGAGGACTCCCAGGCCACCAGGCCAGTGGACAGCCCTACCTCAGTGGCATCAGT

GGACGGGCCTGTGCTAATGGGATCCACATGAATAGGGGCTGCCCCTCGGCTGCAGTGGGC
TACCCGGGCATGAAGCCCCAGCAGCACTGCCCAGGCGAGCTTCAGCAGCAGAGTGACACC
AGCAGCCTGCTGAGGCAGACCCATCTTGGCAATGGATATGACCCCCAAAGTCACCAGATC
ACGAGGGGTCCCAAGTCTAGCCCCGGACGAGGGCTCTTTCTTATACACACTGCCCGACGAC
TCCACTCACCAGCTGCTGCAGCCCCATCACGACTGCTGCCAACGCCAGGAGCAGCCTGCT
GCTGTGGGCCAGTCAGGGGTGAGGAGAGCCCCCGACAGTCCTGTCCTGGAAGCAGTGTGG
GACCCTCCATTTCACTCAGGGCCCCCATGCTGCTTGGGCCTTGTGCCAGTTGAAGAGGTG
GACAGTCCTGACTCCTGCCAAGTGAGTGGAGGAGACTGGTGTCCCCAGCACCCCGTAGGG
GCCTACGTAGGACAGGAACCTGGAATGCAGCTCTCCCCGGGGCCACTGGTGCGTGTGTCT
TTTGAAACACCACCTCTCACAATTTAGGCAGAAGCTGATATCCCAGAAAGACTATATATT
GTTTTTTTTTTAAAAAAAAAAGAAGAAAAAAGAGACAGAGAAAATTGGTATTTATTTTTC
TATTATAGCCATATTTATATATTTATGCACTTGTAAATAAATGTATATGTTTTATAATTC
TGGAGAGACATAAGGAGTCCTACCCGTTGAGGTTGGAGAGGGAAAATAAAGAAGCTGCCA
CCTAACAGGAGTCACCCAGGAAAGCACCGCACAGGCTGGCGCGGGACAGACTCCTAACCT
GGGGCCTCTGCAGTGGCAGGCGAGGCTGCAGGAGGCCCACAGATAAGCTGGCAAGAGGAA
GGATCCCAGGCACATGGTTCATCACGAGCATGAGGGAACAGCAAGGGGCACGGTATCACA
GCCTGGAGACACCCACACAGATGGCTGGATCCGGTGCTACGGGAAACATTTTCCTAAGAT
GCCCATGAGAACAGACCAAGATGTGTACAGCACTATGAGCATTAAAAAACCTTCCAGAAT
CAATAATCCGTGGCAACATATCTCTGTAAAAACAAACACTGTAACTTCTAAATAAATGTT
TAGTCTTCCCTGTAAAA

FIGURE 158

MLRGTMTAWRGMRPEVTLACLLLATAGCFADLNEVPQVTVQPASTVQKPGGTVILGCVVE
PPRMNVTWRLNGKELNGSDDALGVLITHGTLVITALNNHTVGRYQCVARMPAGAVASVPA
TVTLANLQDFKLDVQHVIEVDEGNTAVIACHLPESHPKAQVRYSVKQEWLEASRGNYLIM
PSGNLQIVNASQEDEGMYKCAAYNPVTQEVKTSGSSDRLRVRRSTAEAARIIYPPEAQTI
IVTKGQSLILECVASGIPPPRVTWAKDGSSVTGYNKTRFLLSNLLIDTTSEEDSGTYRCM
ADNGVGQPGAAVILYNVQVFEPPEVTMELSQLVIPWGQSAKLTCEVRGNPPPSVLWLRNA
VPLISSQRLRLSRRALRVLSMGPEDEGVYQCMAENEVGSAHAVVQLRTSRPSITPRLWQD
AELATGTPPVSPSKLGNPEQMLRGQPALPRPPTSVGPASPKCPGEKGQGAPAEAPIILSS
PRTSKTDSYELVWRPRHEGSGRAPILYYVVKHRKQVTNSSDDWTISGIPANQHRLTLTRL
DPGSLYEVEMAAYNCAGEGQTAMVTFRTGRRPKPEIMASKEQQIQRDDPGASPQSSSQPD
HGRLSPPEAPDRPTISTASETSVYVTWIPRGNGGFPIQSFRVEYKKLKKVGDWILATSAI
PPSRLSVEITGLEKGTSYKFRVRALNMLGESEPSAPSRPVVVSGYSGRVYERPVAGPYIT
FTDAVNETTIMLKWMYIPASNNNTPIHGFYIYYRPTDSDNDSDYKKDMVEGDKYWHSISH
LQPETSYDIKMQCFNEGGESEFSNVMICETKARKSSGQPGRLPPPTLAPPQPPLPETIER
PVGTGAMVARSSDLPYLIVGVVLGSIVLIIVTFIPFCLWRAWSKQKHTTDLGFPRSALPP
SCPYTMVPLGGLPGHQASGQPYLSGISGRACANGIHMNRGCPSAAVGYPGMKPQQHCPGE
LQQQSDTSSLLRQTHLGNGYDPQSHQITRGPKSSPDEGSFLYTLPDDSTHQLLQPHHDCC
QRQEQPAAVGQSGVRRAPDSPVLEAVWDPPFHSGPPCCLGLVPVEEVDSPDSCQVSGGDW
CPQHPVGAYVGQEPGMQLSPGPLVRVSFETPPLTI

Signal peptide:
amino acids 1-30

Transmembrane domain:
amino acids 16-30 (type II), 854-879

FIGURE 159

CCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCG
CCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGGTGCAAGCTCGCGCCGCACACTGCCTGGTGGAGGGA
AGGAGCCCGGGCGCCTCTCGCCGCTCCCCGCGCCGCCGTCCGCACCTCCCCACCGCCCGC
CGCCCGCCGCCCGCCGCCGCAAAGCATGAGTGAGCCCGCTCTCTGCAGCTGCCCGGGGC
GCGAATGGCAGGCTGTTTCCGCGGAGTAAAAGGTGGCGCCGGTCAGTGGTCGTTTCCAAT
GACGGACATTAACCAGACTGTCAGATCCTGGGGAGTCGCGAGCCCCGAGTTTGGAGTTTT
TTCCCCCCACAACGTCACAGTCCGAACTGCAGAGGGAAAGGAAGGCGGCAGGAAGGCGAA
GCTCGGGCTCCGGCACGTAGTTGGGAAACTTGCGGGTCCTAGAAGTCGCCTCCCCGCCTT
GCCGGCCGCCCTTGCAGCCCCGAGCCGAGCAGCAAAGTGAGACATTGTGCGCCTGCCAGA
TCCGCCGGCCGCGGACCGGGGCTGCCTCGGAAACACAGAGGGGTCTTCTCTCGCCCTGCA
TATAATTAGCCTGCACACAAAGGGAGCAGCTGAATGGAGGTTGTCACTCTCTGGAAAAGG
ATTTCTGACCGAGCGCTTCCAATGGACATTCTCCAGTCTCTCTGGAAAGATTCTCGCTAA
TGGATTTCCTGCTGCTCGGTCTCTGTCTATACTGGCTGCTGAGGAGGCCCTCGGGGGTGG
TCTTGTGTCTGCTGGGGGCCTGCTTTCAGATGCTGCCCGCCGCCCCCAGCGGGTGCCCGC
AGCTGTGCCGGTGCGAGGGGCGGCTGCTGTACTGCGAGGCGCTCAACCTCACCGAGGCGC
CCCACAACCTGTCCGGCCTGCTGGGCTTGTCCCTGCGCTACAACAGCCTCTCGGAGCTGC
GCGCCGGCCAGTTCACGGGGTTAATGCAGCTCACGTGGCTCTATCTGGATCACAATCACA
TCTGCTCCGTGCAGGGGGACGCCTTTCAGAAACTGCGCCGAGTTAAGGAACTCACGCTGA
GTTCCAACCAGATCACCCAACTGCCCAACACCACCTTCCGGCCCATGCCCAACCTGCGCA
GCGTGGACCTCTCGTACAACAAGCTGCAGGCGCTCGCGCCCGACCTCTTCCACGGGCTGC
GGAAGCTCACCACGCTGCATATGCGGGCCAACGCCATCCAGTTTGTGCCCCGTGCGCATCT
TCCAGGACTGCCGCAGCCTCAAGTTTCTCGACATCGGATACAATCAGCTCAAGAGTCTGG
CGCGCAACTCTTTCGCCGGCTTGTTTAAGCTCACCGAGCTGCACCTCGAGCACAACGACT
TGGTCAAGGTGAACTTCGCCCACTTCCCGCGCCTCATCTCCCTGCACTCGCTCTGCCTGC
GGAGGAACAAGGTGGCCATTGTGGTCAGCTCGCTGGACTGGGTTTGGAACCTGGAGAAAA
TGGACTTGTCGGGCAACGAGATCGAGTACATGGAGCCCCATGTGTTCGAGACCGTGCCGC
ACCTGCAGTCCCTGCAGCTGGACTCCAACCGCCTCACCTACATCGAGCCCCGGATCCTCA
ACTCTTGGAAGTCCCTGACAAGCATCACCCTGGCCGGGAACCTGTGGGATTGCGGGCGCA
ACGTGTGTGCCCTAGCCTCGTGGCTCAGCAACTTCCAGGGGCGCTACGATGGCAACTTGC
AGTGCGCCAGCCCGGAGTACGCACAGGGCGAGGACGTCCTGGACGCCGTGTACGCCTTCC
ACCTGTGCGAGGATGGGGCCGAGCCCACCAGCGGCCACCTGCTCTCGGCCGTCACCAACC
GCAGTGATCTGGGGCCCCCTGCCAGCTCGGCCACCACGCTCGCGGACGGCGGGGAGGGGC
AGCACGACGGCACATTCGAGCCTGCCACCGTGGCTCTTCCAGGCGGCGAGCACGCCGAGA
ACGCCGTGCAGATCCACAAGGTGGTCACGGGCACCATGGCCCTCATCTTCTCCTTCCTCA
TCGTGGTCCTGGTGCTCTACGTGTCCTGGAAGTGTTTCCCAGCCAGCCTCAGGCAGCTCA
GACAGTGCTTTGTCACGCAGCGCAGGAAGCAAAAGCAGAAACAGACCATGCATCAGATGG
CTGCCATGTCTGCCCAGGAATACTACGTTGATTACAAACCGAACCACATTGAGGGAGCCC
TGGTGATCATCAACGAGTATGGCTCGTGTACCTGCCACCAGCAGCCCGCGAGGGAATGCG
AGGTGTGATTGTCCCAGTGGCTCTCAACCCATGCGCTACCAAATACGCCTGGGCAGCCGG
GACGGGCCGGCGGGCACCAGGCTGGGGTCTCCTTGTCTGTGCTCTGATATGCTCCTTGAC
TGAAACTTTAAGGGGATCTCTCCCAGAGACTTGACATTTTAGCTTTATTGTGTCTTAAAA
ACAAAAGCGAATTAAAACACAACAAAAAACCCCACCCCACAACCTTCAGGACAGTCTATC
TTAAATTTCATATGAGAACTCCTTCCTCCCTTTGAAGATCTGTCCATATTCAGGAATCTG
AGAGTGTAAAAAAGGTGGCCATAAGACAGAGAGAGAATAATCGTGCTTTGTTTTATGCTA
CTCCTCCCACCCTGCCCATGATTAAACATCATGTATGTAGAAGATCTTAAGTCCATACGC
ATTTCATGAAGAACCATTGGAAAGAGGAATCTGCAATCTGGGAGCTTAAGAGCAAATGAT

GACCATAGAAAGCTATGTTCTTACTTTGTGTGTGTCTGTATGTTTCTGCGTTGTGTGT
CTTTGTAGGCAAGCAAACGTTGTCTACACAAACGGGAATTTAGCTCACATCATTTCATGC
CCCTGTGCCTCTAGCTCTGGAGATTGGTGGGGGGAGGTGGGGGGAAACGGCAGGAATAAG
GGAAAGTGGTAGTTTTAACTAAGGTTTTGTAACACTTGAAATCTTTTCTTTCTCAAATTA
ATTATCTTTAAGCTTCAAGAAACTTGCTCTGACCCCTCTAAGCAAACTACTAAGCATTTA
AAAGAGAATCTAATTTTTAAAGGTGTAGCACCTTTTTTTTTATTCTTCCCACAGAGGGTG
CTAATCTCATTATGCTGTGCTATCTGAAAAGAACTTAAGGCCACAATTCACGTCTCGTCC
TGGGCATTGTGATGGATTGACCCTCCATTTGCAGTACCTTCCCAGCTGATTAAAGTTCAG
CAGTGGTATTGAGGTTTTTCGAATATTTATATAGAAAAAAAGTCTTTTCACATGACAAAT
GACACTCTCACACCAGTCTTAGCCCTAGTAGTTTTTTTAGGTTGGACCAGAGGAAGCAGGT
TAAATGAGACCTGTCCTCTGCTGCACTCAGAAAAAATAGGCAGTCCCTGATGCTCAGATC
TTAGCCTTGATATTAATAGTTGAGACCACCTACCCACAATGCAGCCTATACTCCCAAGAC
TACAAAGTTACCATCGCAAAGGAAAGGTTATTCCAGTAAAAGGAAATAGTTTTCTCAACC
ATTTAAAAATATTCTTCTGAACTCATCAAAGTAGAAGAGCCCCCAACCTTTTCTCTCTGC
CTTCAAGAAGGCAGACATTTGGTATGATTTAGCATCAACAACACATTTATGAGTATATGT
AAGTAATCAGAGGGGCAAATGCCACTTGTTATTCCTCCCAAGTTTTCCAAGCAAGTACAC
ACAGATCTCTGGTAGGATTAGGGGCCACTTGTGTTTCCGGCTTATTTTAGTCGACTTGTC
AGCAAGTTTGATGCCTAGTCTATCTGACATGGCCCAGTAGAACAGGGCATTGATGGATCA
CATGAGATGGTAGAAGGAACATCATCACATACCCCTCTCACAGAGAAAATTATCAAAGAA
CCAGAAATTATATCTGTTTTGGAGCAAGAGTGTCATAATGTTTCAGGGTAGTCAAAATAA
ACATAAATTATCTCCTCTAGATGAGTGGCGATGTTGGCTGATTTGGGTCTGCCATTGACA
GAATGTCAAATAAAAAGGAATTAGCTAGAATATGACCATTAAATGTGCTTCTGAAATATA
TTTTGAGATAGGTTTAGAATGTCA

FIGURE 160

MDFLLLGLCLYWLLRRPSGVVLCLLGACFQMLPAAPSGCPQLCRCEGRLLYCEALNLTEA
PHNLSGLLGLSLRYNSLSELRAGQFTGLMQLTWLYLDHNHICSVQGDAFQKLRRVKELTL
SSNQITQLPNTTFRPMPNLRSVDLSYNKLQALAPDLFHGLRKLTTLHMRANAIQFVPVRI
FQDCRSLKFLDIGYNQLKSLARNSFAGLFKLTELHLEHNDLVKVNFAHFPRLISLHSLCL
RRNKVAIVVSSLDWVWNLSKMDLSGNEIEYMEPHVFETVPHLQSLQLDSNRLTYIEPRIL
NSWKSLTSITLAGNLWDCGRNVCALASWLSNFQGRYDGNLQCASPEYAQGEDVLDAVYAF
HLCEDGAEPTSGHLLSAVTNRSDLGPPASSATTLADGGEGQHDGTFEPATVALPGGEHAE
NAVQIHKVVTGTMALIFSFLIVVLVLYVSWKCFPASLRQLRQCFVTQRRKQKQKQTMHQM
AAMSAQEYYVDYKPNHIEGALVIINEYGSCTCHQQPARECEV

FIGURE 161

GGCCGCCTGGAATTGTGGGAGTTGTGTCTGCCACTCCGCTGCCGGAGGCCGAAGGTCCGT
GACTATGGCTCCCCAGAGCCTGCCTTCATCTAGGATGGCTCCTCTGGGCATGCTGCTTGG
GCTGCTGATGGCCGCCTGCTTCACCTTCTGCCTCAGTCATCAGAACCTGAAGGAGTTTGC
CCTGACCAACCCAGAGAAGAGCAGCACCAAAGAAACGGAGAGAAAAGAAACCAAAGCCGA
GGAGGAGCTGGATGCCGAAGTCCTGGAGGTGTTCCACCCGACGCATGAGTGGCAGGCCCT
TCAGCCAGGGCAGGCTGTCCCTGCAGGATCCCACGTACGGCTGAATCTTCAGACTGGGGA
AAGAGAGGCAAAACTCCAATATGAGGACAAGTTCCGAAATAATTTGAAAGGCAAAAGGCT
GGATATCAACACCAACACCTACACATCTCAGGATCTCAAGAGTGCACTGGCAAAATTCAA
GGAGGGGGCAGAGATGGAGAGTTCAAAGGAAGACAAGGCAAGGCAGGCTGAGGTAAAGCG
GCTCTTCCGCCCCATTGAGGAACTGAAGAAAGACTTTGATGAGCTGAATGTTGTCATTGA
GACTGACATGCAGATCATGGTACGGCTGATCAACAAGTTCAATAGTTCCAGCTCCAGTTT
GGAAGAGAAGATTGCTGCGCTCTTTGATGTTGAATATTATGTCCATCAGATGGACAATGC
GCAGGACCTGCTTTCCTTTGGTGGTCTTCAAGTGGTGATCAATGGGCTGAACAGCACAGA
GCCCCTCGTGAAGGAGTATGCTGCGTTTGTGCTGGGCGCTGCCTTTTCCAGCAACCCCAA
GGTCCAGGTGGAGGCCATCGAAGGGGGAGCCCTGCAGAAGCTGCTGGTCATCCTGGCCAC
GGAGCAGCCGCTCACTGCAAAGAAGAAGGTCCTGTTTGCACTGTGCTCCCTGCTGCGCCA
CTTCCCCTATGCCCAGCGGCAGTTCCTGAAGCTCGGGGGGGCTGCAGGTCCTGAGGACCCT
GGTGCAGGAGAAGGGCACGGAGGTGCTCGCCGTGCGCGTGGTCACACTGCTCTACGACCT
GGTCACGGAGAAGATGTTCGCCGAGGAGGAGGCTGAGCTGACCCAGGAGATGTCCCCAGA
GAAGCTGCAGCAGTATCGCCAGGTACACCTCCTGCCAGGCCTGTGGGAACAGGGCTGGTG
CGAGATCACGGCCCACCTCCTGGCGCTGCCCGAGCATGATGCCCGTGAGAAGGTGCTGCA
GACACTGGGCGTCCTCCTGACCACCTGCCGGGACCGCTACCGTCAGGACCCCCAGCTCGG
CAGGACACTGGCCAGCCTGCAGGCTGAGTACCAGGTGCTGGCCAGCCTGGAGCTGCAGGA
TGGTGAGGACGAGGGCTACTTCCAGGAGCTGCTGGGCTCTGTCAACAGCTTGCTGAAGGA
GCTGAGATGAGGCCCCACACCAGGACTGGACTGGGATGCCGCTAGTGAGGCTGAGGGGTG
CCAGCGTGGGTGGGCTTCTCAGGCAGGAGGACATCTTGGCAGTGCTGGCTTGGCCATTAA
ATGGAAACCTGAAGGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 162

MAPQSLPSSRMAPLGMLLGLLMAACFTFCLSHQNLKEFALTNPEKSSTKETERKETKAEE
ELDAEVLEVFHPTHEWQALQPGQAVPAGSHVRLNLQTGEREAKLQYEDKFRNNLKGKRLD
INTNTYTSQDLKSALAKFKEGAEMKSSKEDKARQAEVKRLFRPIEELKKDFDELNVVIET
DMQIMVRLINKPNSSSSSLEEKIAALFDLEYYVHQMDNAQDLLSFGGLQVVINGLNSTEP
LVKEYAAFVLGAAFSSNPKVQVEAIEGGALQKLLVILATEQPLTAKKKVLFALCSLLRHF
PYAQRQFLKLGGLQVLRTLVQEKGTEVLAVRVVTLLYDLVTEKMFAEEEAELTQEMSPEK
LQQYRQVHLLPGLWEQGWCEITAHLLALPEHDAREKVLQTLGVLLTTCRDRYRQDPQLGR
TLASLQAEYQVLASLELQDGEDEGYFQELLGSVNSLLKELR

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-29

Hypothetical YJL126w/YLR351c/yhcX family protein:
amino acids 364-373

N-glycosylation site:
amino acids 193-197, 236-240

N-myristoylation site:
amino acids 15-21, 19-25, 234-240, 251-257, 402-408, 451-457

Homologous region SLS1 protein:
amino acids 68-340

FIGURE 163

CAGAGAGGAGGCTTTGGGAATTGTCCAGCAGAAACAGAGAAGTCTGAGGTGGTGTCAAGA
CAAAAGATGCTTCAGCTTTGGAAACTTGTTCTCCTGTGCGGCGTGCTCACTGGGACCTCA
GAGTCTCTTCTTGACAATCTTGGCAATGACCTAAGCAATGTCGTGGATAAGCTGGAACCT
GTTCTTCACGAGGGACTTGAGACAGTTGACAATACTCTTAAAGGCATCCTTGAGAAACTG
AAGGTCGACCTAGGAGTGCTTCAGAAATCCAGTGCTTGGCAACTGGCCAAGCAGAAGGCC
CAGGAAGCTGAGAAATTGCTGAACAATGTCATTTCTAAGCTGCTTCCAACTAACACGGAC
ATTTTTGGGTTGAAAATCAGCAACTCCCTCATCCTGGATGTCAAAGCTGAACCGATCGAT
GATGGCAAAGGCCTTAACCTGAGCTTCCCTGTCACCGCGAATGTCACTGTGGCCGGGCCC
ATCATTGGCCAGATTATCAACCTGAAAGCCTCCTTGGACCTCCTGACCGCAGTCACAATT
GAAACTGATCCCCAGACACACCAGCCTGTTGCCGTCCTGGGAGAATGCGCCAGTGACCCA
ACCAGCATCTCACTTTCCTTGCTGGACAAACACAGCCAAATCATCAACAAGTTCGTGAAT
AGCGTGATCAACACGCTGAAAAGCACTGTATCCTCCCTGCTGCAGAAGGAGATATGTCCA
CTGATCCGCATCTTCATCCACTCCCTGGATGTGAATGTCATTCAGCAGGTCGTCGATAAT
CCTCAGCACAAAACCCAGCTGCAAACCCTCATCTGAAGAGGACGAATGAGGAGGACCACT
GTGGTGCATGCTGATTGGTTCCCAGTGGCTTGCCCCACCCCCTTATAGCATCTCCCTCCA
GGAAGCTGCTGCCACCACCTAACCAGCGTGAAAGCCTGAGTCCCACCAGAAGGACCTTCC
CAGATACCCCTTCTCCTCACAGTCAGAACAGCAGCCTCTACACATGTTGTCCTGCCCCTG
GCAATAAAGGCCCATTTCTGCACCCTTAA

FIGURE 164

MLQLWXLVLLCGVLTGTSESLLDNLGNDLSNVVDKLEPVLHEGLETVDNTLKGILEKLKV
DLGVLQKSSAWQLAKQKAQEAEKLLNNVISKLLPTNTDIFGLKISNSLILDVKAEPIDDG
KGLNLSFPVTANVTVAGPIIGQIINLKASLDLLTAVTIETDPQTHQPVAVLGECASDPTS
ISLSLLDKHSQIINKFVNSVINTLKSTVSSLLQKEICPLIRIFIHSLDVNVIQQVVDNPQ
HKTQLQTLI

Important features:

Signal peptide:
1-15

Transmembrane domain:
none

N-glycosylation site:
124-128, 132-136

N-myristoylation site:
12-18, 16-22, 26-32, 101-107, 122-128, 141-147

Leucine zipper pattern:
44-66

FIGURE 165

GCAGTCAGAGACTTCCCCTGCCCCTCGCTGGGAAAGAACATTAGGAATGCCTTTTAGTGC
CTTGCTTCCTGAACTAGCTCACAGTAGCCCGGCGGCCCAGGGCAATCCGACCACATTTCA
CTCTCACCGCTGTAGGAATCCAGATGCAGGCCAAGTACAGCAGCACGAGGGACATGCTGG
ATGATGATGGGGACACCACCATGAGCCTGCATTCTCAAGCCTCTGCCACAACTCGGCATC
CAGAGCCCCGGCGCACAGAGCACAGGGCTCCCTCTTCAACGTGGCGACCAGTGGCCCTGA
CCCTGCTGACTTTGTGCTTGGTGCTGCTGATAGGGCTGGCAGCCCTGGGGCTTTGTTTT
TTCAGTACTACCAGCTCTCCAATACTGGTCAAGACACCATTTCTCAAATGGAAGAAAGAT
TAGGAAATACGTCCCAAGAGTTGCAATCTCTTCAAGTCCAGAATATAAAGCTTGCAGGAA
GTCTGCAGCATGTGGCTGAAAAACTCTGTCGTGAGCTGTATAACAAAGCTGGAGCACACA
GGTGCAGCCCTTGTACAGAACAATGGAAATGGCATGGAGACAATTGCTACCAGTTCTATA
AAGACAGCAAAAGTTGGGAGGACTGTAAATATTTCTGCCTTAGTGAAAACTCTACCATGC
TGAAGATAAACAAACAAGAAGACCTGGAATTTGCCGCGTCTCAGAGCTACTCTGAGTTTT
TCTACTCTTATTGGACAGGGCTTTTGCGCCCTGACAGTGGCAAGGCCTGGCTGTGGATGG
ATGGAACCCCTTTCACTTCTGAACTGTTCCATATTATAATAGATGTCACCAGCCCAAGAA
GCAGAGACTGTGTGGCCATCCTCAATGGGATGATCTTCTCAAAGGACTGCAAAGAATTGA
AGCGTTGTGTCTGTGAGAGAAGGGCAGGAATGGTGAAGCCAGAGAGCCTCCATGTCCCCC
CTGAAACATTAGGCGAAGGTGACTGATTCGCCCTCTGCAACTACAAATAGCAGAGTGAGC
CAGGCGGTGCCAAAGCAAGGGCTAGTTGAGACATTGGGAAATGGAACATAATCAGGAAAG
ACTATCTCTCTGACTAGTACAAAATGGGTTCTCGTGTTTCCTGTTCAGGATCACCAGCAT
TTCTGAGCTTGGGTTTATGCACGTATTTAACAGTCACAAGAAGTCTTATTTACATGCCAC
CAACCAACCTCAGAAACCCATAATGTCATCTGCCTTCTTGGCTTAGAGATAACTTTTAGC
TCTCTTTCTTCTCAATGTCTAATATCACCTCCCTGTTTTCATGTCTTCCTTACACTTGGT
GGAATAAGAAACTTTTTGAAGTAGAGGAAATACATTGAGGTAACATCCTTTTCTCTGACA
GTCAAGTAGTCCATCAGAAATTGGCAGTCACTTCCCAGATTGTACCAGCAAATACACAAG
GAATTCTTTTTGTTTGTTTCAGTTCATACTAGTCCCTTCCCAATCCATCAGTAAAGACCC
CATCTGCCTTGTCCATGCCGTTTCCCAACAGGGATGTCACTTGATATGAGAATCTCAAAT
CTCAATGCCTTATAAGCATTCCTTCCTGTGTCCATTAAGACTCTGATAATTGTCTCCCCT
CCATAGGAATTTCTCCCAGGAAAGAAATATATCCCCATCTCCGTTTCATATCAGAACTAC
CGTCCCCGATATTCCCTTCAGAGAGATTAAAGACCAGAAAAAAGTGAGCCTCTTCATCTG
CACCTGTAATAGTTTCAGTTCCTATTTTCTTCCATTGACCCATATTTATACCTTTCAGGT
ACTGAAGATTTAATAATAATAAATGTAAATACTGTGAAAAA

FIGURE 166

MQAKYSSTRDMLDDDGDTTMSLHSQASATTRHPEPRRTEHRAPSSTWRPVALTLLTLCLV
LLIGLAALGLLFFQYYQLSNTGQDTISQMEERLGNTSQELQSLQVQNIKLAGSLQHVAEK
LCRELYNKAGAHRCSPCTEQWKWHGDNCYQFYKDSKSWEDCKYFCLSENSTMLKINKQED
LEFAASQSYSEFFYSYWTGLLRPDSGKAWLWMDGTPFTSELFHIIDVTSPRSRDCVAIL
NGMIFSKDCKELKRCVCERRAGMVKPESLHVPPETLGEGD

FIGURE 167

GCGACGGGCAGGACGCCCCCGTTCGCCTAGCGCGTGCTCAGGAGTTGGTGTCCTGCCTGCG
CTCAGGATGAGGGGGAATCTGGCCCTGGTGGGCGTTCTAATCAGCCTGGCCTTCCTGTCA
CTGCTGCCATCTGGACATCCTCAGCCGGCTGGCGATGACGCCTGCTCTGTGCAGATCCTC
GTCCCTGGCCTCAAAGGCGATGCGGGAGAGGAAGGGAGACAAAGGCGCCCCCGGACGGCCT
GGAAGAGTCGGCCCCACGGGAGAAAAAGGAGACATGGGGGACAAAGGACAGAAAGGCAGT
GTGGGTCGTCATGGAAAAATTGGTCCCATTGGCTCTAAAGGTGAGAAAGGAGATTCCGGT
GACATAGGACCCCCTGGTCCTAATGGAGAACCAGGCCTCCCATGTGAGTGCAGCCAGCTG
CGCAAGGCCATCGGGGAGATGGACAACCAGGTCTCTCAGCTGACCAGCGAGCTCAAGTTC
ATCAAGAATGCTGTCGCCGGTGTGCGCGAGACGGAGAGCAAGATCTACCTGCTGGTGAAG
GAGGAGAAGCGCTACGCGGACGCCCAGCTGTCCTGCCAGGGCCGCGGGGGCACGCTGAGC
ATGCCCAAGGACGAGGCTGCCAATGGCCTGATGGCCGCATACCTGGCGCAAGCCGGCCTG
GCCCGTGTCTTCATCGGCATCAACGACCTGGAGAAGGAGGGCGCCTTCGTGTACTCTGAC
CACTCCCCCATGCGGACCTTCAACAAGTGGCGCAGCGGTGAGCCCAACAATGCCTACGAC
GAGGAGGACTGCGTGGAGATGGTGGCCTCGGGCGGCTGGAACGACGTGGCCTGCCACACC
ACCATGTACTTCATGTGTGAGTTTGACAAGGAGAACATGTGAGCCTCAGGCTGGGGCTGC
CCATTGGGGGCCCCACATGTCCCTGCAGGGTTGGCAGGGACAGAGCCCAGACCATGGTGC
CAGCCAGGGAGCTGTCCCTCTGTGAAGGGTGGAGGCTCACTGAGTAGAGGGCTGTTGTCT
AAACTGAGAAAATGGCCTATGCTTAAGAGGAAAATGAAAGTGTTCCTGGGGTGCTGTCTC
TGAAGAAGCAGAGTTTCATTACCTGTATTGTAGCCCCAATGTCATTATGTAATTATTACC
CAGAATTGCTCTTCCATAAAGCTTGTGCCTTTGTCCAAGCTATACAATAAAATCTTTAAG
TAGTGCAGTAGTTAAGTCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 168

MRGNLALVGVLISLAFLSLLPSGHPQPAGDDACSVQILVPGLKGDAGEKGDKGAPGRPGR
VGPTGEKGDMGDKGQKGSVGRHGKIGPIGSKGEKGDSGDIGPPGPNGEPGLPCECSQLRK
AIGEMDNQVSQLTSELKFIKNAVAGVRETESKIYLLVKEEKRYADAQLSCQGRGGTLSMP
KDEAANGLMAAYLAQAGLARVFIGINDLEKEGAFVYSDHSPMRTFNKWRSGEPNNAYDEE
DCVEMVASGGWNDVACHTTMYFMCEFDKENM

FIGURE 169

AGTGACTGCAGCCTTCCTAGATCCCCTCCACTCGGTTTCTCTCTTTGCAGGAGCACCGGC
AGCACCAGTGTGTGAGGGGAGCAGGCAGCGGTCCTAGCCAGTTCCTTGATCCTGCCAGAC
CACCCAGCCCCCGGCACAGAGCTGCTCCACAGGCACCATGAGGATCATGCTGCTATTCAC
AGCCATCCTGGCCTTCAGCCTAGCTCAGAGCTTTGGGGCTGTCTGTAAGGAGCCACAGGA
GGAGGTGGTTCCTGGCGGGGGCCGCAGCAAGAGGGATCCAGATCTCTACCAGCTGCTCCA
GAGACTCTTCAAAAGCCACTCATCTCTGGAGGGATTGCTCAAAGCCCTGAGCCAGGCTAG
CACAGATCCTAAGGAATCAACATCTCCCGAGAAACGTGACATGCATGACTTCTTTGTGGG
ACTTATGGGCAAGAGGAGCGTCCAGCCAGAGGGAAAGACAGGACCTTTCTTACCTTCAGT
GAGGGTTCCTCGGCCCCTTCATCCCAATCAGCTTGGATCCACAGGAAAGTCTTCCCTGGG
AACAGAGGAGCAGAGACCTTTATAAGACTCTCCTACGGATGTGAATCAAGAGAACGTCCC
CAGCTTTGGCATCCTCAAGTATCCCCCGAGAGCAGAATAGGTACTCCACTTCCGGACTCC
TGGACTGCATTAGGAAGACCTCTTTCCCTGTCCCAATCCCCAGGTGCGCACGCTCCTGTT
ACCCTTTCTCTTCCCTGTTCTTGTAACATTCTTGTGCTTTGACTCCTTCTCCATCTTTTC
TACCTGACCCTGGTGTGGAAACTGCATAGTGAATATCCCCAACCCCAATGGGCATTGACT
GTAGAATACCCTAGAGTTCCTGTAGTGTCCTACATTAAAAATATAATGTCTCTCTCTATT
CCTCAACAATAAAGGATTTTTGCATATGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAA

FIGURE 170

MRIMLLFTAILAFSLAQSFGAVCKEPQEEVVPGGGRSKRDPDLYQLLQRLFKSHSSLEGL
LKALSQASTDPKESTSPSKRDMHDFFVGLMGKRSVQPEGKTGPFLPSVRVPRPLHPNQLG
STGKSSLGTEEQRPL

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-18

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 36-45

N-myristoylation site:
amino acids 33-39, 59-65

Amidation site:
amino acids 90-94

Leucine zipper pattern:
amino acids 43-65

Tachykinin family signature:
amino acids 86-92

FIGURE 171

TGGCCTCCCCAGCTTGCCAGGCACAAGGCTGAGCGGGAGGAAGCGAGAGGCATCTAAGCA
GGCAGTGTTTTGCCTTCACCCCAAGTGACCATGAGAGGTGCCACGCGAGTCTCAATCATG
CTCCTCCTAGTAACTGTGTCTGACTGTGCTGTGATCACAGGGGCCTGTGAGCGGGATGTC
CAGTGTGGGGCAGGCACCTGCTGTGCCATCAGCCTGTGGCTTCGAGGGCTGCGGATGTGC
ACCCCGCTGGGGCGGGAAGGCGAGGAGTGCCACCCCGGCAGCCACAAGGTCCCCTTCTTC
AGGAAACGCAAGCACCACACCTGTCCTTGCTTGCCCAACCTGCTGTGCTCCAGGTTCCCG
GACGGCAGGTACCGCTGCTCCATGGACTTGAAGAACATCAATTTTTAGGCGCTTGCCTGG
TCTCAGGATACCCACCATCCTTTTCCTGAGCACAGCCTGGATTTTTATTTCTGCCATGAA
ACCCAGCTCCCATGACTCTCCCAGTCCCTACACTGACTACCCTGATCTCTCTTGTCTAGT
ACGCACATATGCACACAGGCAGACATACCTCCCATCATGACATGGTCCCCAGGCTGGCCT
GAGGATGTCACAGCTTGAGGCTGTGGTGTGAAAGGTGGCCAGCCTGGTTCTCTTCCCTGC
TCAGGCTGCCAGAGAGGTGGTAAATGGCAGAAAGGACATTCCCCCTCCCCTCCCCAGGTG
ACCTGCTCTCTTTCCTGGGCCCTGCCCCTCTCCCCACATGTATCCCTCGGTCTGAATTAG
ACATTCCTGGGCACAGGCTCTTGGGTGCATTGCTCAGAGTCCCAGGTCCTGGCCTGACCC
TCAGGCCCTTCACGTGAGGTCTGTGAGGACCAATTTGTGGGTAGTTCATCTTCCCTCGAT
TGGTTAACTCCTTAGTTTCAGACCACAGACTCAAGATTGGCTCTTCCCAGAGGGCAGCAG
ACAGTCACCCCAAGGCAGGTGTAGGGAGCCCAGGGAGGCCAATCAGCCCCCTGAAGACTC
TGGTCCCAGTCAGCCTGTGGCTTGTGGCCTGTGACCTGTGACCTTCTGCCAGAATTGTCA
TGCCTCTGAGGCCCCCTCTTACCACACTTTACCAGTTAACCACTGAAGCCCCCAATTCCC
ACAGCTTTTCCATTAAAATGCAAATGGTGGTGGTTCAATCTAATCTGATATTGACATATT
AGAAGGCAATTAGGGTGTTTCCTTAAACAACTCCTTTCCAAGGATCAGCCCTGAGAGCAG
GTTGGTGACTTTGAGGAGGGCAGTCCTCTGTCCAGATTGGGGTGGGAGCAAGGGACAGGG
AGCAGGGCAGGGGCTGAAAGGGGCACTGATTCAGACCAGGGAGGCAACTACACACCAACA
TGCTGGCTTTAGAATAAAAGCACCAACTGAAAAAA

FIGURE 172

MRGATRVSIMLLLVTVSDCAVITGACERDVQCGAGTCCAISLWLRGLRMCTPLGREGEEC
HPGSHKVPFFRKRKHHTCPCLPNLLCSRFPDGRYRCSMDLKNINF

Signal peptide:
amino acids 1-19

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 88-95

***N*-myristoylation sites:**
amino acids 33-39, 35-41, 46-52

FIGURE 173

AGCGCCCGGGCGTCGGGGCGGTAAAAGGCCGGCAGAAGGGAGGCACTTGAGAAATGTCTT
TCCTCCAGGACCCAAGTTTCTTCACCATGGGGATGTGGTCCATTGGTGCAGGAGCCCTGG
GGGCTGCTGCCTTGGCATTGCTGCTTGCCAACACAGACGTGTTTCTGTCCAAGCCCCAGA
AAGCGGCCCTGGAGTACCTGGAGGATATAGACCTGAAAACACTGGAGAAGGAACCAAGGA
CTTTCAAAGCAAAGGAGCTATGGGAAAAAAATGGAGCTGTGATTATGGCCGTGCGGAGGC
CAGGCTGTTTCCTCTGTCGAGAGGAAGCTGCGGATCTGTCCTCCCTGAAAAGCATGTTGG
ACCAGCTGGGCGTCCCCCTCTATGCAGTGGTAAAGGAGCACATCAGGACTGAAGTGAAGG
ATTTCCAGCCTTATTTCAAAGGAGAAATCTTCCTGGATGAAAAGAAAAAGTTCTATGGTC
CACAAAGGCGGAAGATGATGTTTATGGGATTTATCCGTCTGGGAGTGTGGTACAACTTCT
TCCGAGCCTGGAACGGAGGCTTCTCTGGAAACCTGGAAGGAGAAGGCTTCATCCTTGGGG
GAGTTTTCGTGGTGGGATCAGGAAAGCAGGGCATTCTTCTTGAGCACCGAGAAAAAGAAT
TTGGAGACAAAGTAAACCTACTTTCTGTTCTGGAAGCTGCTAAGATGATCAAACCACAGA
CTTTGGCCTCAGAGAAAAAATGATTGTGTGAAACTGCCCAGCTCAGGGATAACCAGGGAC
ATTCACCTGTGTTCATGGGATGTATTGTTTCCACTCGTGTCCCTAAGGAGTGAGAAACCC
ATTTATACTCTACTCTCAGTATGGATTATTAATGTATTTTAATATTCTGTTTAGGCCCAC
TAAGGCAAAATAGCCCCAAAACAAGACTGACAAAAATCTGAAAAACTAATGAGGATTATT
AAGCTAAAACCTGGGAAATAGGAGGCTTAAAATTGACTGCCAGGCTGGGTGCAGTGGCTC
ACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGAGCAAGTCACTTGAGGTCGGGAGT
TCGAGACCAGCCTGAGCAACATGGCGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATCACC
CGGGTGTGGTGGCAGGCACCTGTAGTCCCAGCTACCCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCA
CTTGAACCTGGGAGGTGGAGGTTGCGGTGAGCTGAGATCACACCACTGTATTCCAGCCTG
GGTGACTGAGACTCTAACTAA

FIGURE 174

MSFLQDPSFTMGMWSIGAGALGAAALALLLANTDVFLSKPQKAALEYLEDIDLKTLEKE
PRTFKAKELWEKNGAVIMAVRRPGCFLCREEAADLSSLKSMLDQLGVPLYAVVKEHIRTE
VKDFQPYFKGEIFLDEKKKFYGPQRRKMMFMGFIRLGVWYNFFRAWNGGFSGNLEGEGFI
LGGVFVVGSGKQGILLEHREKEFGDKVNLLSVLEAAKMIKPQTLASEKK

FIGURE 175

GACAGTGGAGGGCAGTGGAGAGGACCGCGCTGTCCTGCTGTCACCAAGAGCTGGAGACAC
CATCTCCCACCGAGAGTCATGGCCCCATTGGCCCTGCACCTCCTCGTCCTCGTCCCCATC
CTCCTCAGCCTGGTGGCCTCCCAGGACTGGAAGGCTGAACGCAGCCAAGACCCCTTCGAG
AAATGCATGCAGGATCCTGACTATGAGCAGCTGCTCAAGGTGGTGACCTGGGGGCTCAAT
CGGACCCTGAAGCCCCAGAGGGTGATTGTGGTTGGCGCTGGTGTGGCCGGGCTGGTGGCC
GCCAAGGTGCTCAGCGATGCTGGACACAAGGTCACCATCCTGGAGGCAGATAACAGGATC
GGGGGCCGCATCTTCACCTACCGGGACCAGAACACGGGCTGGATTGGGGAGCTGGGAGCC
ATGCGCATGCCCAGCTCTCACAGGATCCTCCACAAGCTCTGCCAGGGCCTGGGGCTCAAC
CTGACCAAGTTCACCCAGTACGACAAGAACACGTGGACGGAGGTGCACGAAGTGAAGCTG
CGCAACTATGTGGTGGAGAAGGTGCCCGAGAAGCTGGGCTACGCCTTGCGTCCCCAGGAA
AAGGGCCACTCGCCCGAAGACATCTACCAGATGGCTCTCAACCAGGCCCTCAAAGACCTC
AAGGCACTGGGCTGCAGAAAGGCGATGAAGAAGTTTGAAAGGCACACGCTCTTGGAATAT
CTTCTCGGGGAGGGGAACCTGAGCCGGCCGGCCGTGCAGCTTCTGGGAGACGTGATGTCC
GAGGATGGCTTCTTCTATCTCAGCTTCGCCGAGGCCCTCCGGGCCCACAGCTGCCTCAGC
GACAGACTCCAGTACAGCCGCATCGTGGGTGGCTGGGACCTGCTGCCGCGCGGCGCTGCTG
AGCTCGCTGTCCGGGCTTGTGCTGTTGAACGCGCCCGTGGTGGCGATGACCCAGGGACCG
CACGATGTGCACGTGCAGATCGAGACCTCTCCCCCGGCGCGGAATCTGAAGGTGCTGAAG
GCCGACGTGGTGCTGCTGACGGCGAGCGGACCGGCGGTGAAGCGCATCACCTTCTCGCCG
CCGCTGCCCCGCCACATGCAGGAGGCGCTGCGGAGGCTGCACTACGTGCCGGCCACCAAG
GTGTTCCTAAGCTTCCGCAGGCCCTTCTGGCGCGAGGAGCACATTGAAGGCGGCCACTCA
AACACCGATCGCCCGTCGCGCATGATTTTCTACCCGCCGCCGCGCGAGGGCGCGCTGCTG
CTGGCCTCGTACACGTGGTCGGACGCGGCGGCAGCGTTCGCCGGCTTGAGCCGGGAAGAG
GCGTTGCGCTTGGCGCTCGACGACGTGGCGGCATTGCACGGGCCTGTCGTGCGCCAGCTC
TGGGACGGCACCGGCGTCGTCAAGCGTTGGGCGGAGGACCAGCACAGCCAGGGTGGCTTT
GTGGTACAGCCGCCGGCGCTCTGGCAAACCGAAAAGGATGACTGGACGGTCCCTTATGGC
CGCATCTACTTTGCCGGCGAGCACACCGCCTACCCGCACGGCTGGGTGGAGACGGCGGTC
AAGTCGGCGCTGCGCGCCGCCATCAAGATCAACAGCCGGAAGGGGCCTGCATCGGACACG
GCCAGCCCCGAGGGGCACGCATCTGACATGGAGGGGCAGGGGCATGTGCATGGGGTGGCC
AGCAGCCCCTCGCATGACCTGGCAAAGGAAGAAGGCAGCCACCCTCCAGTCCAAGGCCAG
TTATCTCTCCAAAACACGACCCACACGAGGACCTCGCATTAAAGTATTTTCGGAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 176

MAPLALHLLVLVPILLSLVASQDWKAERSQDPFEKCMQDPDYEQLLKVVTWGLNRTLKPQ
RVIVVGAGVAGLVAAKVLSDAGHKVTILEADNRIGGRIFTYRDQNTGWIGELGAMRMPSS
ERILHKLCQGLGLNLTKFTQYDKNTWTEVHEVKLRNYVVEKVPEKLGYALRPQEKGHSPE
DIYQMALNQALKDLKALGCRKAMKKFERHTLLEYLLGEGNLSRPAVQLLGDVMSEDGFFY
LSFAEALRAHSCLSDRLQYSRIVGGWDLLPRALLSSLSGLVLLNAPVVAMTQGPHDVHVQ
ISTSPPARNLKVLKADVVLLTASGPAVKRITFSPPLPRHMQEALRRLHYVPATKVFLSFR
RPFWREEHIEGGHSNTDRPSRMIFYPPPREGALLLASYTWSDAAAAFAGLSREEALRLAL
DDVAALHGPVVRQLWDGTGVVKRWAEDQHSQGGFVVQPPALWQTEKDDWTVPYGRIYFAG
EHTAYPHGWVETAVKSALRAAIKINSRKGPASDTASPEGHASDMEGQGHVHGVASSPSHD
LAKEEGSHPPVQGQLSLQNTTHTRTSH

Signal peptide:
amino acids 1-21

FIGURE 177

CCGGGGAGGGGAGGGCCCGTCCCGCCCCTCCCCGTCTCTCCCCGCCCCTCCCCGTCCCTC
CCGCCGAAGCTCCGTCCCGCCCGCGGGCCGGCTCCGCCCTCACCTCCCGGCCGCGGCTGC
CCTCTGCCCCGGGTTGTCCAAGATGGAGGGCGCTCCACCGGGGTCGCTCGCCCTCCGGCTC
CTGCTGTTCGTGGCGCTACCCGCCTCCGGCTGGCTGACGACGGGCGCCCCCGAGCCGCCG
CCGCTGTCCGGAGCCCCACAGGACGGCATCAGAATTAATGTAACTACACTGAAAGATGAT
GGGGACATATCTAAACAGCAGGTTGTTCTTAACATAACCTATGAGAGTGGACAGGTGTAT
GTAAATGACTTACCTGTAAATAGTGGTGTAACCCGAATAAGCTGTCAGACTTTGATAGTG
AAGAATGAAAATCTTGAAAATTTGGAGGAAAAAGAATATTTTGGAATTGTCAGTGTAAGG
ATTTTAGTTCATGAGTGGCCTATGACATCTGGTTCCAGTTTGCAACTAATTGTCATTCAA
GAAGAGGTAGTAGAGATTGATGGAAAACAAGTTCAGCAAAAGGATGTCACTGAAATTGAT
ATTTTAGTTAAGAACCGGGGAGTACTCAGACATTCAAACTATACCCTCCCTTTGGAAGAA
AGCATGCTCTACTCTATTTCTCGAGACAGTGACATTTTATTTACCCTTCCTAACCTCTCC
AAAAAAGAAAGTGTTAGTTCACTGCAAACCACTAGCCAGTATCTTATCAGGAATGTGGAA
ACCACTGTAGATGAAGATGTTTTACCTGGCAAGTTACCTGAAACTCCTCTCAGAGCAGAG
CCGCCATCTTCATATAAGGTAATGTGTCAGTGGATGGAAAAGTTTAGAAAAGATCTGTGT
AGGTTCTGGAGCAACGTTTTCCCAGTATTCTTTCAGTTTTTGAACATCATGGTGGTTGGA
ATTACAGGAGCAGCTGTGGTAATAACCATCTTAAAGGTGTTTTTCCCAGTTTCTGAATAC
AAAGGAATTCTTCAGTTGGATAAAGTGGACGTCATACCTGTGACAGCTATCAACTTATAT
CCAGATGGTCCAGAGAAAAGAGCTGAAAACCTTGAAGATAAAACATGTATTTAAAACGCC
ATCTCATATCATGGACTCCGAAGTAGCCTGTTGCCTCCAAATTTGCCACTTGAATATAAT
TTTCTTTAAATCGTT

FIGURE 178

MEGAPPGSLALRLLLFVALPASGWLTTGAPEPPPLSGAPQDGIRINVTTLKDDGDISKQQ
VVLNITYESGQVYVNDLPVNSGVTRISCQTLIVKNENLENLEEKEYFGIVSVRILVHEWP
MTSGSSLQLIVIQEEVVEIDGKQVQQKDVTEIDILVKNRGVLRHSNYTLPLEESMLYSIS
RDSDILFTLPNLSKKESVSSLQTTSQYLIRNVETTVDEDVLPGKLPETPLRAEPPSSYKV
MCQWMEKPRKDLCRFWSNVFPVFPQFLNIMVVGITGAAVVITILKVFFPVSEYKGILQLD
KVDVIPVTAINLYPDGPEKRAENLEDKTCI

Signal peptide:
1-23

Transmembrane domain:
266-284

Leucine zipper pattern:
155-177

N-glycosylation site:
46-50, 64-68, 166-170, 191-195

Motif name: N-myristoylation site:
3-9, 42-48, 273-279

FIGURE 179

CTCCTTAGGTGGAAACCCTGGGAGTAGAGTACTGACAGCAAAGACCGGGAAAGACCATAC
GTCCCCGGGCAGGGGTGACAACAGGTGTCATCTTTTTGATCTCGTGTGTGGCTGCCTTCC
TATTTCAAGGAAAGACGCCAAGGTAATTTTGACCCAGAGGAGCAATGATGTAGCCACCTC
CTAACCTTCCCTTCTTGAACCCCCAGTTATGCCAGGATTTACTAGAGAGTGTCAACTCAA
CCAGCAAGCGGCTCCTTCGGCTTAACTTGTGGTTGGAGGAGAGAACCTTTGTGGGGCTGC
GTTCTCTTAGCAGTGCTCAGAAGTGACTTGCCTGAGGGTGGACCAGAAGAAAGGAAAGGT
CCCCTCTTGCTGTTGGCTGCACATCAGGAAGGCTGTGATGGGAATGAAGGTGAAAACTTG
GAGATTTCACTTCAGTCATTGCTTCTGCCTGCAAGATCATCCTTTAAAAGTAGAGAAGCT
GCTCTGTGTGGTGGTTAACTCCAAGAGGCAGAACTCGTTCTAGAAGGAAATGGATGCAAG
CAGCTCCGGGGGCCCCAAACGCATGCTTCCTGTGGTCTAGCCCAGGGAAGCCCTTCCGTG
GGGGCCCCGGCTTTGAGGGATGCCACCGGTTCTGGACGCATGGCTGATTCCTGAATGATG
ATGGTTCGCCGGGGGCTGCTTGCGTGGATTTCCCGGGTGGTGGTTTTGCTGGTGCTCCTC
TGCTGTGCTATCTCTGTCCTGTACATGTTGGCCTGCACCCCAAAAGGTGACGAGGAGCAG
CTGGCACTGCCCAGGGCCAACAGCCCCACGGGGAAGGAGGGGTACCAGGCCGTCCTTCAG
GAGTGGGAGGAGCAGCACCGCAACTACGTGAGCAGCCTGAAGCGGCAGATCGCACAGCTC
AAGGAGGAGCTGCAGGAGAGGAGTGAGCAGCTCAGGAATGGGCAGTACCAAGCCAGCGAT
GCTGCTGGCCTGGGTCTGGACAGGAGCCCCCCAGAGAAAACCCAGGCCGACCTCCTGGCC
TTCCTGCACTCGCAGGTGGACAAGGCAGAGGTGAATGCTGGCGTCAAGCTGGCCACAGAG
TATGCAGCAGTGCCTTTCGATAGCTTTACTCTACAGAAGGTGTACCAGCTGGAGACTGGC
CTTACCCGCCACCCCGAGGAGAAGCCTGTGAGGAAGGACAAGCGGGATGAGTTGGTGGAA
GCCATTGAATCAGCCTTGGAGACCCTGAACAATCCTGCAGAGAACAGCCCCAATCACCGT
CCTTACACGGCCTCTGATTTCATAGAAGGGATCTACCGAACAGAAAGGGACAAAGGGACA
TTGTATGAGCTCACCTTCAAAGGGGACCACAAACACGAATTCAAACGGCTCATCTTATTT
CGACCATTCAGCCCCATCATGAAAGTGAAAAATGAAAAGCTCAACATGGCCAACACGCTT
ATCAATGTTATCGTGCCTCTAGCAAAAAGGGTGGACAAGTTCCGGCAGTTCATGCAGAAT
TTCAGGGAGATGTGCATTGAGCAGGATGGGAGAGTCCATCTCACTGTTGTTTACTTTGGG
AAAGAAGAAATAAATGAAGTCAAAGGAATACTTGAAAACACTTCCAAAGCTGCCAACTTC
AGGAACTTTACCTTCATCCAGCTGAATGGAGAATTTTCTCGGGGAAAGGGACTTGATGTT
GGAGCCCGCTTCTGGAAGGGAAGCAACGTCCTTCTCTTTTTCTGTGATGTGGACATCTAC
TTCACATCTGAATTCCTCAATACGTGTAGGCTGAATACACAGCCAGGGAAGAAGGTATTT
TATCCAGTTCTTTTCAGTCAGTACAATCCTGGCATAATATACGGCCACCATGATGCAGTC
CCTCCCTTGGAACAGCAGCTGGTCATAAAGAAGGAAACTGGATTTTGGAGAGACTTTGGA
TTTGGGATGACGTGTCAGTATCGGTCAGACTTCATCAATATAGGTGGGTTTGATCTGGAC
ATCAAAGGCTGGGGCGGAGAGGATGTGCACCTTTATCGCAAGTATCTCCACAGCAACCTC
ATAGTGGTACGGACGCCTGTGCGAGGACTCTTCCACCTCTGGCATGAGAAGCGCTGCATG
GACGAGCTGACCCCCGAGCAGTACAAGATGTGCATGCAGTCCAAGGCCATGAACGAGGCA
TCCCACGGCCAGCTGGGCATGCTGGTGTTCAGGCACGAGATAGAGGCTCACCTTCGCAAA
CAGAAACAGAAGACAAGTAGCAAAAAAACATGAACTCCCAGAGAAGGATTGTGGCAGACA
CTTTTTCTTTCCTTTTGCAATTACTGAAAGTGGCTGCAACAGAGAAAAGACTTCCATAAA
GGACGACAAAAGAATTGGACTGATGGGTCAGAGATGAGAAAGCCTCCGATTTCTCTCTGT
TGGGCTTTTTACAACAGAAATCAAAATCTCCGCTTTGCCTGCAAAAGTAACCCAGTTGCA
CCCTGTGAAGTGTCTGACAAAGGCAGAATGCTTGTGAGATTATAAGCCTAATGGTGTGGA
GGTTTTGATGGTGTTTACAATACACTGAGACCTGTTGTTTTGTGTGCTCATTGAAATATT
CATGATTTAAGAGCAGTTTTGTAAAAAATTCATTAGCATGAAAGGCAAGCATATTTCTCC
TCATATGAATGAGCCTATCAGCAGGGCTCTAGTTTCTAGGAATGCTAAAATATCAGAAGG
CAGGAGAGGAGATAGGCTTATTATGATACTAGTGAGTACATTAAGTAAAATAAAATGGAC
CAGAAAAGAAAAGAAACCATAAATATCGTGTCATATTTTCCCCAAGATTAACCAAAAATA

ATCTGCTTATCTTTTTGGTTGTCCTTTTAACTGTCTCCGTTTTTTTCTTTTATTTAAAAA
TGCACTTTTTTTCCCTTGTGAGTTATAGTCTGCTTATTTAATTACCACTTTGCAAGCCTT
ACAAGAGAGCACAAGTTGGCCTACATTTTTATATTTTTTAAGAAGATACTTTGAGATGCA
TTATGAGAACTTTCAGTTCAAAGCATCAAATTGATGCCATATCCAAGGACATGCCAAATG
CTGATTCTGTCAGGCACTGAATGTCAGGCATTGAGACATAGGGAAGGAATGGTTTGTACT
AATACAGACGTACAGATACTTTCTCTGAAGAGTATTTTCGAAGAGGAGCAACTGAACACT
GGAGGAAAAGAAAATGACACTTTCTGCTTTACAGAAAAGGAAACTCATTCAGACTGGTGA
TATCGTGATGTACCTAAAAGTCAGAAACCACATTTTCTCCTCAGAAGTAGGGACCGCTTT
CTTACCTGTTTAAATAAACCAAAGTATACCGTGTGAACCAAACAATCTCTTTTCAAAACA
GGGTGCTCCTCCTGGCTTCTGGCTTCCATAAGAAGAAATGGAGAAAAATATATATATATA
TATATATATTGTGAAAGATCAATCCATCTGCCAGAATCTAGTGGGATGGAAGTTTTTGCT
ACATGTTATCCACCCCAGGCCAGGTGGAAGTAACTGAATTATTTTTTAAATTAAGCAGTT
CTACTCAATCACCAAGATGCTTCTGAAAATTGCATTTTATTACCATTTCAAACTATTTTT
TAAAAATAAATACAGTTAACATAGAGTGGTTTCTTCATTCATGTGAAAATTATTAGCCAG
CACCAGATGCATGAGCTAATTATCTCTTGAGTCCTTGCTTCTGTTTGCTCACAGTAAAC
TCATTGTTTAAAAGCTTCAAGAACATTCAAGCTGTTGGTGTGTTAAAAAATGCATTGTAT
TGATTTGTACTGGTAGTTTATGAAATTTAATTAAAACACAGGCCATGAATGGAAGGTGGT
ATTGCACAGCTAATAAAATATGATTTGTGGATATGAA

FIGURE 180

MMMVRRGLLAWISRVVVLLVLLCCAISVLYMLACTPKGDEEQLALPRANSPTGKEGYQAV
LQEWEEQHRNYVSSLKRQIAQLKEELQERSEQLRNGQYQASDAAGLGLDRSPPEKTQADL
LAFLESQVDKAEVNAGVKLATEYAAVPFDSFTLQKVYQLETGLTRHPEEKPVRKDKRDEL
VEAIESALETLNNPAENSPNHRPYTASDFIEGIYRTERDKGTLYELTFKGDHKHEFKRLI
LFRPFSPTMKVKNEKLNMANTLINVIVPLAKRVDKFRQFMQNFREMCIEQDGRVHLTVVY
PGKEEINEVKGILENTSKAANFRNFTFIQLNGEFSRGKGLDVGARFWKGSNVLLFFCDVD
IYFTSEFLNTCRLNTQPGKKVFYPVLFSQYNPGIIYGHHDAVPPLEQQLVIKKETGFWRD
FGFGMTCQYRSDFINIGGFDLDIKGWGGEDVHLYRKYLHSNLIVVRTPVRGLFHLWHEKR
CMDELTPEQYKMCMQSKAMNEASHGQLGMLVFRHEIEAHLRKQKQKTSSKKT

FIGURE 181

CGTCTCTGCGTTCGCCATGCGTCCCGGGGCGCCAGGGCCACTCTGGCCTCTGCCCTGGGG
GGCCCTGGCTTGGGCCGTGGGCTTCGTGAGCTCCATGGGCTCGGGGAACCCCGCGCCCGG
TGGTGTTTGCTGGCTCCAGCAGGGCCAGGAGCCCACCTGCAGCCTGGTGCTCCAGACTGA
TGTCACCCGGGCCGAGTGCTGTGCCTCCGGCAACATTGACACCGCCTGGTCCAACCTCAC
CCACCCGGGGAACAAGATCAACCTCCTCGGCTTCTTGGGCCTTGTCCACTGCCTTCCCTG
CAAAGATTCGTGCGACGGCGTGGAGTGCGGCCCGGGCAAGGCGTGCCGCATGCTGGGGGG
CCGCCCGCGCTGCGAGTGCGCGCCCGACTGCTCGGGGCTCCCGGCGCGGCTGCAGGTCTG
CGGCTCAGACGGCGCCACCTACCGCGACGAGTGCGAGCTGCGCGCCGCCGCTGCCGCGG
CCACCCGGACCTGAGCGTCATGTACCGGGGCCGCTGCCGCAAGTCCTGTGAGCACGTGGT
GTGCCCGCGGCCACAGTCGTGCGTCGTGGACCAGACGGGCAGCGCCCACTGCGTGGTGTG
TCGAGCGGCGCCCTGCCCTGTGCCCTCCAGCCCCGGCCAGGAGCTTTGCGGCAACAACAA
CGTCACCTACATCTCCTCGTGCCACATGCGCCAGGCCACCTGCTTCCTGGGCCGCTCCAT
CGGCGTGCGCCACGCGGGCAGCTGCGCAGGCACCCCTGAGGAGCCGCCAGGTGGTGAGTC
TGCAGAAGAGGAAGAGAACTTCGTGTGAGCCTGCAGGACAGGCCTGGGCCTGGTGCCCGA
GGCCCCCCATCATCCCCTGTTATTTATTGCCACAGCAGAGTCTAATTTATATGCCACGGA
CACTCCTTAGAGCCCGGATTCGGACCACTTGGGGATCCCAGAACCTCCCTGACGATATCC
TGGAAGGACTGAGGAAGGGAGGCCTGGGGGCCGGCTGGTGGGTGGGATAGACCTGCGTTC
CGGACACTGAGCGCCTGATTTAGGGCCCTTCTCTAGGATGCCCCAGCCCCTACCCTAAGA
CCTATTGCCGGGGAGGATTCCACACTTCCGCTCCTTTGGGGATAAACCTATTAATTATTG
CTACTATCAAGAGGGCTGGGCATTCTCTGCTGGTAATTCCTGAAGAGGCATGACTGCTTT
TCTCAGCCCCAAGCCTCTAGTCTGGGTGTGTACGGAGGGTCTAGCCTGGGTGTGTACGGA
GGGTCTAGCCTGGGTGAGTACGGAGGGTCTAGCCTGGGTGAGTACGGAGGGTCTAGCCTG
GGTGAGTACGGAGGGTCTAGCCTGGGTGTGTATGGAGGATCTAGCCTGGGTGAGTATGGA
GGGTCTAGCCTGGGTGAGTATGGAGGGTCTAGCCTGGGTGTGTATGGAGGGTCTAGCCTG
GGTGAGTATGGAGGGTCTAGCCTGGGTGTGTATGGAGGGTCTAGCCTGGGTGAGTATGGA
GGGTCTAGCCTGGGTGTGTACGGAGGGTCTAGTCTGAGTGCGTGTGGGGACCTCAGAACA
CTGTGACCTTAGCCCAGCAAGCCAGGCCGTTCATGAAGGCCAAGAAGGCTGCCACCATTC
CCTGCCAGCCCAAGAACTCCAGCTTCCCCACTGCCTCTGTGTGCCCCTTTGCGTCCTGTG
AAGGCCATTGAGAAATGCCCAGTGTGCCCCCTGGGAAAGGGCACGGCCTGTGCTCCTGAC
ACGGGCTGTGCTTGGCCACAGAACCACCCAGCGTCTCCCCTGCTGCTGTCCACGTCAGTT
CATGAGGCAACGTCGCGTGGTCTCAGACGTGGAGCAGCCAGCGGCAGCTCAGAGCAGGGC
ACTGTGTCCGGCGGAGCCAAGTCCACTCTGGGGGAGCTCTGGCGGGGACCACGGGCCACT
GCTCACCCACTGGCCCCGAGGGGGGTGTAGACGCCAAGACTCACGCATGTGTGACATCCG
GAGTCCTGGAGCCGGGTGTCCCAGTGGCACCACTAGGTGCCTGCTGCCTCCACAGTGGGG
TTCACACCCAGGGCTCCTTGGTCCCCCACAACCTGCCCCGGCCAGGCCTGCAGACCCAGA
CTCCAGCCAGACCTGCCTCACCCACCAATGCAGCCGGGGCTGGCGACACCAGCCAGGTGC
TGGTCTTGGGCCAGTTCTCCCACGACGGCTCACCCTCCCCTCCATCTGCGTTGATGCTCA
GAATCGCCTACCTGTGCCTGCGTGTAAACCACAGCCTCAGACCAGCTATGGGGAGAGGAC
AACACGGAGGATATCCAGCTTCCCCGGTCTGGGGTGAGGAATGTGGGGAGCTTGGGCATC
CTCCTCCAGCCTCCTCCAGCCCCAGGCAGTGCCTTACCTGTGGTGCCCAGAAAAGTGCC
CCTAGGTTGGTGGGTCTACAGGAGCCTCAGCCAGGCAGCCCACCCCACCCTGGGGCCCTG
CCTCACCAAGGAAATAAAGACTCAAGCCATAAAAAAAA

FIGURE 182

NRPGAPGPLWPLPWGALAWAVGFVSSMGSGNPAPGGVCWLQQGQEATCSLVLQTDVTRAE
CCASGNIDTAWSNLTHPGNKINLLGFLGLVHCLPCKDSCDGVECGPGKACRMLGGRPRCE
CAPDCSGLPARLQVCGSDGATYRDECELRAARCRGHPDLSVMYRGRCRKSCEHVVCPRPQ
SCVVDQTGSAHCVVCRAAPCPVPSSPGQELCGNNNVTYISSCHMRQATCFLGRSIGVRHA
GSCAGTPEEPPGGESAEEEKNPV

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-20

N-glycosylation sites:
amino acids 73-77, 215-219

Osteonectin domain proteins:
amino acids 97-130, 169-202

FIGURE 183

CACTCATTCATTCCAAAGGGTCTCTCAAGGCAATGGTAATGTGCAAGGAGGTGATACCTA
AATGAATGACCAAAAGAACATGCTTCTGCTTTTGTGTGTCTCCTACATTTTAGACATTTG
TTTGTTTCTCTTGGTAGCCTTTAAATTCCTTGAAGCCCAGGACCATGTCTCACTTACCTT
TGTGTTTCCACTAACTAGTCTACCTCCTGGAATTGGCAGATACTCAGTGAAAGCCTGTGA
AATAAGTGATGTCTATTTCTAGCATATTATTCTGAGATTTAATGATAGATTTAGTGATTG
AATGAGATTTCCATTTTCAAATACAGCAAAAGCATAACTATTTTCATTCATTCATATTCA
TTCAACTTCATTCTCAAAATTAGGTCCTGAGTTAACTAATAATTACCTTTGAAATGTGTG
GGTTATTTGAGGCAATCAGGTGGTGACATTGAGCTCTCAGCCAGAGTTTGTTTCTGGAAT
TGATTCAGTTCCATTGCATTGATTTTTGTTCTCAGAAGCCAAGGTTTCCCATGAAAAATC
ATTCCCACTTGAATTGGGCTGTGATTCTTGCTGCGTTTAAGTAAAGGAAGCCTCTTGGTT
CTAGTTCTGCAAACTTACACACTGAACTGGGACAAGTTTTTGTTTAGAGTAATGGCTGGG
AAAAGAGGAACCTTTCATTTTATTCAGAAGTCAAAAACAAAGGCCTCCCAGCCACCTGGA
GATGTTTTGTTGCAGACACCAGCCTGGCTCTGTCTTTATGCCTAACAATTGAGCATCCAG
TCTTCTTTGTGCTGGGACCATTGCTCAGCTCTGCAAGGGGAAAAGAGGGAGAAAGCCAGA
GCTGCCAGGCTTCTTGCACTGGGGCCGGGGGAGGGTTCCTGGGAAGCAGGTGCTCTCTGG
CTTCTTGGTACGTGAGGCTCTCGGAGCTGCCTCTCCTCTGACCCTCAGGTCCTCACCGAG
TTTGCTCCAGGAGTATATTGAAAACATACCCAGTGCTCTCTCAAGCACCCACTGCTTAGA
GGGCCCAGATTTCTTTTCCTTCTTTCCCTTGCAGAGCTGGAGACTGCATCGGGCATCTGG
TGTTTAAACTAAACAGGAAAACTGACTAAAGGTCCACAGTGCTCATTGTGTAGACTAGCT
GCCCTCCGATGGGTGCTCTGATTATCAGTGGTTCCAGTGCAGGGCCTGTCACTAAACAGG
CCTCACTTCCTCCTTGGGGGCTTTCCCATGGGAGGTGTGGCTTTTTACTCTACATGGAAA
TGACTCTCTGCAGCCACAGAACACAGTCATTTTCTGAATTATCCCAGTCTCTCATGCGCC
CTGGATTCCTCCAGATGCCTTATATCTCTTGTGCAAAGTTGTCTAAAATTTGGTTCCCAG
CTTCCAAGCCTTGCCTTTTGGCCTTCCTGGAAGTATTTTTGTTGATGAGTCGTCTGTCAT
TATTCTCTAAAATGATTTGCTTTTTGTTTCTTTCATTCCTATTTCCACCCCACATATACA
CACATGCTTCTTAACTTAGGGGATTACATGCCAATAAATCTATTGTTGAAAATGCACTAA
TACTATCGCAAAGACGAAAATTCACAGGCTGAACCGTTGTAAGTCCATATGCTCCTCAAC
TTACATGTGTGATGGAGTTATGCCCAAATAAGTCCATCGTCAAGTTGAAAAATCAAAATC
AAGCCATCTTAGGTTGAGGACCATTTGTTTGTACCTCCAAAGATGTCATATCTTTAAACA
TACTCCCTAGCTTTTCTTTTTACTTTTTATTTTGAAGTAATTATAGAATCACAGAAAGTT
GCAAAAAA

FIGURE 184

MGALIISGSSAGPVTKQASLPPWGLSHGRCGFLLYMEMTLCSHRTQSFSELSQSLMRPGF
LQMPYISCAKLSKIWFPASKPCLLAFLEVFLLMSRLSLFSKMICFLFLSFLPPPHIYTHAS

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-41

Transmembrane domain:
amino acids 88-107

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 47-50

N-myristoylation site:
amino acids 24-29

FIGURE 185

AACTCAAACTCCTCTCTCTGGGAAAACGCGGTGCTTGCTCCTCCCGGAGTGGCCTTGGCA
GGGTGTTGGAGCCCTCGGTCTGCCCCGTCCGGTCTCTGGGGCCAAGGCTGGGTTTCCCTC
ATGTATGGCAAGAGCTCTACTCGTGCGGTGCTTCTTCTCCTTGGCATACAGCTCACAGCT
CTTTGGCCTATAGCAGCTGTGGAAATTTATACGTCCCGGGTGCTGCAGGCTGTTAATGGG
ACAGATGCTCGGTTAAAATGCACTTTCTCCAGCTTTGCCCCTGTGGGTGATGCTCTAACA
GTGACCTGGAATTTTCGTCCTCTAGACGGGGGACCTGAGCAGTTTGTATTCTACTACCAC
ATAGATCCCTTCCAACCCATGAGTGGGCGGTTTAAGGACCGGGTGTCTTGGGATGGGAAT
CCTGAGCGGTACGATGCCTCCATCCTTCTCTGGAAACTGCAGTTCGACGACAATGGGACA
TACACCTGCCAGGTGAAGAACCCACCTGATGTTGATGGGGTGATAGGGGAGATCCGGCTC
AGCGTCGTGCACACTGTACGCTTCTCTGAGATCCACTTCCTGGCTCTGGCCATTGGCTCT
GCCTGTGCACTGATGATCATAATAGTAATTGTAGTGGTCCTCTTCCAGCATTACCGGAAA
AAGCGATGGGCCGAAAGAGCTCATAAAGTGGTGGAGATAAAATCAAAAGAAGAGGAAAGG
CTCAACCAAGAGAAAAAGGTCTCTGTTTATTTAGAAGACACAGACTAACAATTTTAGATG
GAAGCTGAGATGATTTCCAAGAACAAGAACCCTAGTATTTCTTGAAGTTAATGGAAACTT
TTCTTTGGCTTTTCCAGTTGTGACCCGTTTTCCAACCAGTTCTGCAGCATATTAGATTCT
AGACAAGCAACACCCCTCTGGAGCCAGCACAGTGCTCCTCCATATCACCAGTCATACACA
GCCTCATTATTAAGGTCTTATTTAATTTCAGAGTGTAAATTTTTTCAAGTGCTCATTAGG
TTTTATAAACAAGAAGCTACATTTTTGCCCTTAAGACACTACTTACAGTGTTATGACTTG
TATACACATATATTGGTATCAAAGGGGATAAAAGCCAATTTGTCTGTTACATTTCCTTTC
ACGTATTTCTTTTAGCAGCACTTCTGCTACTAAAGTTAATGTGTTTACTCTCTTTCCTTC
CCACATTCTCAATTAAAAGGTGAGCTAAGCCTCCTCGGTGTTTCTGATTAACAGTAAATC
CTAAATTCAAACTGTTAAATGACATTTTTATTTTTATGTCTCTCCTTAACTATGAGACAC
ATCTTGTTTTACTGAATTTCTTTCAATATTCCAGGTGATAGATTTTTGTCG

FIGURE 186

MYGKSSTRAVLLLLGIQLTALWPIAAVEIYTSRVLEAVNGTDARLKCTFSSFAPVGDALT
VTWNFRPLDGGPEQFVFYYHIDPFQPMSGRFKDRVSWDGNPERYDASILLWKLQFDDNGT
YTCQVKNPPDVDGVIGEIRLSVVHTVRFSEIHPLALAIGSACALMIIIVIVVVLFQHYRK
KRWAERAHKVVEIKSKEEERLNQEKKVSVYLEDTD

FIGURE 187

GCATTTTTGTCTGTGCTCCCTGATCTTCAGGTCACCACCATGAAGTTCTTAGCAGTCCTG
GTACTCTTGGGAGTTTCCATCTTTCTGGTCTCTGCCCAGAATCCGACAACAGCTGCTCCA
GCTGACACGTATCCAGCTACTGGTCCTGCTGATGATGAAGCCCCTGATGCTGAAACCACT
GCTGCTGCAACCACTGCGACCACTGCTGCTCCTACCACTGCAACCACCGCTGCTTCTACC
ACTGCTCGTAAAGACATTCCAGTTTTACCCAAATGGGTTGGGGATCTCCCGAATGGTAGA
GTGTGTCCCTGAGATGGAATCAGCTTGAGTCTTCTGCAATTGGTCACAACTATTCATGCT
TCCTGTGATTTCATCCAACTACTTACCTTGCCTACGATATCCCCTTTATCTCTAATCAGT
TTATTTTCTTTCAAATAAAAAATAACTATGAGCAACATAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 188

MKFLAVLVLLGVSIFLVSAQNPTTAAPADTYPATGPADDEAPDAETTAAATTATTAAPTT
ATTAASTTARKDIPVLPKWVGDLPNGRVCP

FIGURE 189

GAGCGAACATGGCAGCGCGTTGGCGGTTTTGGTGTGTCTCTGTGACCATGGTGGTGGCGC
TGCTCATCGTTTGCGACGTTCCCTCAGCCTCTGCCCAAAGAAAGAAGGAGATGGTGTTAT
CTGAAAAGGTTAGTCAGCTGATGGAATGGACTAACAAAAGACCTGTAATAAGAATGAATG
GAGACAAGTTCCGTCGCCTTGTGAAAGCCCCACCGAGAAATTACTCCGTTATCGTCATGT
TCACTGCTCTCCAACTGCATAGACAGTGTGTCGTTTGCAAGCAAGCTGATGAAGAATTCC
AGATCCTGGCAAACTCCTGGCGATACTCCAGTGCATTCACCAACAGGATATTTTTTGCCA
TGGTGGATTTTGATGAAGGCTCTGATGTATTTCAGATGCTAAACATGAATTCAGCTCCAA
CTTTCATCAACTTTCCTGCAAAAGGGAAACCCAAACCGGGTGATACATATGAGTTACAGG
TGCGGGGTTTTTCAGCTGAGCAGATTGCCCGGTGGATCGCCGACAGAACTGATGTCAATA
TTAGAGTGATTAGACCCCCAAATTATGCTGGTCCCCTTATGTTGGGATTGCTTTTGGCTG
TTATTGGTGGACTTGTGTATCTTCGAAGAAGTAATATGGAATTTCTCTTTAATAAAACTG
GATGGGCTTTTGCAGCTTTGTGTTTTGTGCTTGCTATGACATCTGGTCAAATGTGGAACC
ATATAAGAGGACCACCATATGCCCATAAGAATCCCCACACGGGACATGTGAATTATATCC
ATGGAAGCAGTCAAGCCCAGTTTGTAGCTGAAACACACATTGTTCTTCTGTTTAATGGTG
GAGTTACCTTAGGAATGGTGCTTTTATGTGAAGCTGCTACCTCTGACATGGATATTGGAA
AGCGAAAGATAATGTGTGTGGCTGGTATTGGACTTGTTGTATTATTCTTCAGTTGGATGC
TCTCTATTTTAGATCTAAATATCATGGCTACCCATACAGCTTTCTGATGAGTTAAAAAAG
GTCCCAGAGATATATAGACACTGGAGTACTGGAAATTGAAAAACGAAAATCGTGTGTGTT
TGAAAAGAAGAATGCAACTTGTATATTTTGTATTACCTCTTTTTTTCAAGTGATTTAAAT
AGTTAATCATTTAACCAAAGAAGATGTGTAGTGCCTTAACAAGCAATCCTCTGTCAAAAT
CTGAGGTATTTGAAAATAATTATCCTCTTAACCTTCTCTTCCCAGTGAACTTTATGGAAC
ATTTAATTTAGTACAATTAAGTATATTATAAAAATTGTAAAACTACTACTTTGTTTTAGT
TAGAACAAAGCTCAAAACTACTTTAGTTAACTTGGTCATCTGATTTTATATTGCCTTATC
CAAAGATGGGGAAAGTAAGTCCTGACCAGGTGTTCCCACATATGCCTGTTACAGATAACT
ACATTAGGAATTCATTCTTAGCTTCTTCATCTTTGTGTGGATGTGTATACTTTACGCATC
TTTCCTTTTGAGTAGAGAAATTATGTGTGTCATGTGGTCTTCTGAAAATGGAACACCATT
CTTCAGAGCACACGTCTAGCCCTCAGCAAGACAGTTGTTTCTCCTCCTCCTTGCATATTT
CCTACTGCGCTCCAGCCTGAGTGATAGAGTGAGACTCTGTCTCAAAAAAAAGTATCTCTA
AATACAGGATTATAATTTCTGCTTGAGTATGGTGTTAACTACCTTGTATTTAGAAAGATT
TCAGATTCATTCCATCTCCTTAGTTTTCTTTTAAGGTGACCCATCTGTGATAAAAATATA
GCTTAGTGCTAAAATCAGTGTAACTTATACATGGCCTAAAATGTTTCTACAAATTAGAGT
TTGTCACTTATTCCATTTGTACCTAAGAGAAAAATAGGCTCAGTTAGAAAAGGACTCCCT
GGCCAGGCGCAGTGACTTACGCCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCAGA
TCACGAGGTCAGGAGTTCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAA
AAATATAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCAGGAGCCTGTAATCCCAGCTACACAGGAGGC
TGAGGCACGAGAATCACTTGAACTCAGGAGATGGAGGTTTCAGTGAGCCGAGATCACGCC
ACTGCACTCCAGCCTGGCAACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 190

MAARWRFWCVSVTMVVALLIVCDVPSASAQRKEMVLSEKVSQLMEWTNKRPVIRMNGDK
FRRLVKAPPRNYSVIVMFTALQLHRQCVVCKQADEEFQILANSWRYSSAFTNRIFFAMVD
FDEGSDVFQMLNMNSAPTFINFPAKGKPKRGDTYELQVRGFSAEQIARWIADRTDVNIRV
IRPPNYAGPLMLGLLLAVIGGLVYLRRSNMEFLFNKTGWAFAALCFVLAMTSGQMWNHIR
GPPYAHKNPHTGHVNYIHGSSQAQFVAETHIVLLFNGGVTLGMVLLCRAATSDMDIGKRK
IMCVAGIGLVVLFFSWMLSIFRSKYHGYPYSFLMS

Signal peptide:
amino acids 1-29

Transmembrane domains:
amino acids 183-205, 217-237, 217-287, 301-321

FIGURE 191

GAGAGAAGTCAGCCTGGCAGAGAGACTCTGAAATGAGGGATTAGAGGTGTTCAAGGAGCA
AGAGCTTCAGCCTGAAGACAAGGGAGCAGTCCCTGAAGACGCTTCTACTGAGAGGTCTGC
CATGGCCTCTCTTGGCCTCCAACTTGTGGGCTACATCCTAGGCCTTCTGGGGCTTTTGGG
CACACTGGTTGCCATGCTGCTCCCCAGCTGGAAAACAAGTTCTTATGTCGGTGCCAGCAT
TGTGACAGCAGTTGGCTTCTCCAAGGGCCTCTGGATGGAATGTGCCACACACAGCACAGG
CATCACCCAGTGTGACATCTATAGCACCCTTCTGGGCCTGCCCGCTGACATCCAGGCTGC
CCAGGCCATGATGGTGACATCCAGTGCAATCTCCTCCCTGGCCTGCATTATCTCTGTGGT
GGGCATGAGATGCACAGTCTTCTGCCAGGAATCCCGAGCCAAAGACAGAGTGGCGGTAGC
AGGTGGAGTCTTTTTCATCCTTGGAGGCCTCCTGGGATTCATTCCTGTTGCCTGGAATCT
TCATGGGATCCTACGGGACTTCTACTCACCACTGGTGCCTGACAGCATGAAATTTGAGAT
TGGAGAGGCTCTTTACTTGGGCATTATTTCTTCCCTGTTCTCCCTGATAGCTGGAATCAT
CCTCTGCTTTTCCTGCTCATCCCAGAGAAATCGCTCCAACTACTACGATGCCTACCAAGC
CCAACCTCTTGCCACAAGGAGCTCTCCAAGGCCTGGTCAACCTCCCAAAGTCAAGAGTGA
GTTCAATTCCTACAGCCTGACAGGGTATGTGTGAAGAACCAGGGGCCAGAGCTGGGGGGT
GGCTGGGTCTGTGAAAAACAGTGGACAGCACCCCGAGGGCCACAGGTGAGGGACACTACC
ACTGGATCGTGTCAGAAGGTGCTGCTGAGGATAGACTGACTTTGGCCATTGGATTGAGCA
AAGGCAGAAATGGGGGCTAGTGTAACAGCATGCAGGTTGAATTGCCAAGGATGCTCGCCA
TGCCAGCCTTTCTGTTTCCTCACCTTGCTGCTCCCCTGCCCTAAGTCCCCAACCCTCAA
CTTGAAACCCCATTCCCTTAAGCCAGGACTCAGAGGATCCCTTTGCCCTCTGGTTTACCT
GGGACTCCATCCCCAAACCCACTAATCACATCCCACTGACTGACCCTCTGTGATCAAAGA
CCCTCTCTCTGGCTGAGGTTGGCTCTTAGCTCATTGCTGGGGATGGGAAGGAGAAGCAGT
GGCTTTTGTGGGCATTGCTCTAACCTACTTCTCAAGCTTCCCTCCAAAGAAACTGATTGG
CCCTGGAACCTCCATCCCACTCTTGTTATGACTCCACAGTGTCCAGACTAATTTGTGCAT
GAACTGAAATAAAACCATCCTACGGTATCCAGGGAACAGAAAGCAGGATGCAGGATGGGA
GGACAGGAAGGCAGCCTGGGACATTTAAAAAAATA

FIGURE 192

MASLGLQLVGYILGLLGLLGTLVAMLLPSWKTSSYVGASIVTAVGFSKGLWMECATHSTG
ITQCDIYSTLLGLPADIQAAQAMMVTSSAISSLACIISVVGMRCTVFCQESRAKDRVAVA
GGVFFILGGLLGFIPVAWNLHGILRDFYSPLVPDSMKFEIGEALYLGIISSLFSLIAGII
LCFSCSSQRNRSNYYDAYQAQPLATRSSPRPGQPPKVKSEFNSYSLTGYV

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-24

Transmembrane domains:
amino acids 82-102, 117-140, 163-182

N-glycosylation site:
amino acids 190-193

PMP-22 / EMP / MP20 family proteins:
amino acids 46-59

FIGURE 193

CTCCACTGCAACCACCCAGAGCCATGGCTCCCCGAGGCTGCATCGTAGCTGTCTTTGCCA
TTTTCTGCATCTCCAGGCTCCTCTGCTCACACGGAGCCCCAGTGGCCCCCATGACTCCTT
ACCTGATGCTGTGCCAGCCACACAAGAGATGTGGGGACAAGTTCTACGACCCCCTGCAGC
ACTGTTGCTATGATGATGCCGTCGTGCCCTTGGCCAGGACCCAGACGTGTGGAAACTGCA
CCTTCAGAGTCTGCTTTGAGCAGTGCTGCCCCTGGACCTTCATGGTGAAGCTGATAAACC
AGAACTGCGACTCAGCCCGGACCTCGGATGACAGGCTTTGTCGCAGTGTCAGCTAATGGA
ACATCAGGGGAACGATGACTCCTGGATTCTCCTTCCTGGGTGGGCCTGGAGAAAGAGGCT
GGTGTTACCTGAGATCTGGGATGCTGAGTGGCTGTTTGGGGGCCAGAGAAACACACACTC
AACTGCCCACTTCATTCTGTGACCTGTCTGAGGCCCACCCTGCAGCTGCCCTGAGGAGGC
CCACAGGTCCCCTTCTAGAATTCTGGACAGCATGAGATGCGTGTGCTGATGGGGGCCCAG
GGACTCTGAACCCTCCTGATGACCCCTATGGCCAACATCAACCCGGCACCACCCCAAGGC
TGGCTGGGGAACCCTTCACCCTTCTGTGAGATTTTCCATCATCTCAAGTTCTCTTCTATC
CAGGAGCAAAGCACAGGATCATAATAAATTTATGTACTTTATAAATGAAAA

FIGURE 194

MAPRGCIVAVFAIFCISRLLCSHGAPVAPMTPYLMLCQPHKRCGDKFYDPLQHCCYDDAV
VPLARTQTCGNCTPRVCFBQCCFWTFMVKLINQNCDSARTSDDRLCRSVS

Signal peptide:
amino acids 1-24

FIGURE 195

CATTTCCAACAAGAGCACTGGCCAAGTCAGCTTCTTCTGAGAGAGTCTCTAGAAGACATG
ATGCTACACTCAGCTTTGGGTCTCTGCCTCTTACTCGTCACAGTTTCTTCCAACCTTGCC
ATTGCAATAAAAAAGGAAAAGAGGCCTCCTCAGACACTCTCAAGAGGATGGGGAGATGAC
ATCACTTGGGTACAAACTTATGAAGAAGGTCTCTTTTATGCTCAAAAAAGTAAGAAGCCA
TTAATGGTTATTCATCACCTGGAGGATTGTCAATACTCTCAAGCACTAAAGAAAGTATTT
GCCCAAAATGAAGAAATACAAGAAATGGCTCAGAATAAGTTCATCATGCTAAACCTTATG
CATGAAACCACTGATAAGAATTTATCACCTGATGGGCAATATGTGCCTAGAATCATGTTT
GTAGACCCTTCTTTAACAGTTAGAGCTGACATAGCTGGAAGATACTCTAACAGATTGTAC
ACATATGAGCCTCGGGATTTACCCCTATTGATAGAAAACATGAAGAAAGCATTAAGACTT
ATTCAGTCAGAGCTATAAGAGATGATGGAAAAAAGCCTTCACTTCAAAGAAGTCAAATTT
CATGAAGAAAACCTCTGGCACATTGACAAATACTAAATGTGCAAGTATATAGATTTTGTA
ATATTACTATTTAGTTTTTTTAATGTGTTTGCAATAGTCTTATTAAAATAAATGTTTTTT
AAATCTGA

FIGURE 196

MMLHSALGLCLLLVTVSSNLAIAIKKEKRPPQTLSRGWGDDITWVQTYEEGLFYAQKSKK
PLMVIHHLEDCQYSQALKKVFAQNEEIQEMAQNKFIMLNLMHETTDKNLSPDGQYVPRIM
FVDPSLTVRADIAGRYSNRLYTYEPRDLPLLIENMKKALRLIQSEL

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-23

N-myristoylation site:
amino acids 51-57

FIGURE 197

GGGGGCGGGTGCCTGGAGCACGGCGCTGGGGCCGCCCGCAGCGCTCACTCGCTCGCACTC
AGTCGCGGGAGGCTTCCCCGCGCCGGCCGCGTCCCGCCCGCTCCCCGGCACCAGAAGTTC
CTCTGCGCGTCCGACGGCGACATGGCGTCCCCACGGCCCTGGAGGCCGGCAGCTGGCGC
TGGGGATCCCTGCTCTTCGCTCTCTTCCTGGCTGCGTCCCTAGGTCCGGTGGCAGCCTTC
AAGGTCGCCACGCCGTATTCCCTGTATGTCTGTCCCGAGGGGCAGAACGTCACCCTCACC
TGCAGGCTCTTGGGCCCTGTGGACAAAGGGCACGATGTGACCTTCTACAAGACGTGGTAC
CGCAGCTCGAGGGGCGAGGTGCAGACCTGCTCAGAGCGCCGGCCCATCCGCAACCTCACG
TTCCAGGACCTTCACCTGCACCATGGAGGCCACCAGGCTGCCAACACCAGCCACGACCTG
GCTCAGCGCCACGGGCTGGAGTCGGCCTCCGACCACCATGGCAACTTCTCCATCACCATG
CGCAACCTGACCCTGCTGGATAGCGGCCTCTACTGCTGCCTGGTGGTGGAGATCAGGCAC
CACCACTCGGAGCACAGGGTCCATGGTGCCATGGAGCTGCAGGTGCAGACAGGCAAAGAT
GCACCATCCAACTGTGTGGTGTACCCATCCTCCTCCCAGGATAGTGAAAACATCACGGCT
GCAGCCCTGGCTACGGGTGCCTGCATCGTAGGAATCCTCTGCCTCCCCCTCATCCTGCTC
CTGGTCTACAAGCAAAGGCAGGCAGCCTCCAACCGCCGTGCCCAGGAGCTGGTGCGGATG
GACAGCAACATTCAAGGGATTGAAAACCCCGGCTTTGAAGCCTCACCACCTGCCCAGGGG
ATACCCGAGGCCAAAGTCAGGCACCCCCTGTCCTATGTGGCCCAGCGGCAGCCTTCTGAG
TCTGGGCGGCATCTGCTTTCGGAGCCCAGCACCCCCCTGTCTCCTCCAGGCCCCGGAGAC
GTCTTCTTCCCATCCCTGGACCCTGTCCCTGACTCTCCAAACTTTGAGGTCATCTAGCCC
AGCTGGGGGACAGTGGGCTGTTGTGGCTGGGTCTGGGGCAGGTGCATTTGAGCCAGGGCT
GGCTCTGTGAGTGGCCTCCTTGGCCTCGGCCCTGGTTCCCTCCCTCCTGCTCTGGGCTCA
GATACTGTGACATCCCAGAAGCCCAGCCCCTCAACCCCTCTGGATGCTACATGGGGATGC
TGGACGGCTCAGCCCCTGTTCCAAGGATTTTGGGGTGCTGAGATTCTCCCCTAGAGACCT
GAAATTCACCAGCTACAGATGCCAAATGACTTACATCTTAAGAAGTCTCAGAACGTCCAG
CCCTTCAGCAGCTCTCGTTCTGAGACATGAGCCTTGGGATGTGGCAGCATCAGTGGGACA
AGATGGACACTGGGCCACCCTCCCAGGCACCAGACACAGGGCACGGTGGAGAGACTTCTC
CCCCGTGGCCGCCTTGGCTCCCCCGTTTTGCCCGAGGCTGCTCTTCTGTCAGACTTCCTC
TTTGTACCACAGTGGCTCTGGGGCCAGGCCTGCCTGCCCACTGGCCATCGCCACCTTCCC
CAGCTGCCTCCTACCAGCAGTTTCTCTGAAGATCTGTCAACAGGTTAAGTCAATCTGGGG
CTTCCACTGCCTGCATTCCAGTCCCCAGAGCTTGGTGGTCCCGAAACGGGAAGTACATAT
TGGGGCATGGTGGCCTCCGTGAGCAAATGGTGTCTTGGGCAATCTGAGGCCAGGACAGAT
GTTGCCCCACCCACTGGAGATGGTGCTGAGGGAGGTGGGTGGGGCCTTCTGGGAAGGTGA
GTGGAGAGGGGCACCTGCCCCCCGCCCTCCCCATCCCCTACTCCCACTGCTCAGCGCGGG
CCATTGCAAGGGTGCCACACAATGTCTTGTCCACCCTGGGACACTTCTGAGTATGAAGCG
GGATGCTATTAAAAACTACATGGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAGA

FIGURE 198

MGVPTALEAGSWRWGSLLFALFLAASLGPVAAFKVATPYSLYVCPEGQNVTLTCRLLGPV
DKGHDVTFYKTWYRSSRGEVQTCSERRPIRNLTFQDLHLHHGGHQAANTSHDLAQRHGLE
SASDHHGNFSITMRNLTLLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVHGAMELQVQTGKDAPSNCVV
YPSSSQDSENITAAALATGACIVGILCLPLILLLVYKQRQAASNRRAQELVRMDSNIQGI
ENPGFEASPPAQGIPEAKVRHPLSYVAQRQPSESGRHLLSEPSTPLSPPGPGDVFFPSLD
PVPDSPNFEVI

Signal peptide:
amino acids 1-28

Transmembrane domain:
amino acids 190-216

FIGURE 199

CTAGCCTGCGCCAAGGGGTAGTGAGACCGCGCGGCAACAGCTTGCGGCTGCGGGGAGCTC
CCGTGGGCGCTCCGCTGGCTGTGCAGGCGGCC**ATG**GATTCCTTGCGGAAAATGCTGATCT
CAGTCGCAATGCTGGGCGCAGGGGCTGGCGTGGGCTACGCGCTCCTCGTTATCGTGACCC
CGGGAGAGCGGCGGAAGCAGGAAATGCTAAAGGAGATGCCACTGCAGGACCCAAGGAGCA
GGGAGGAGGCGGCCAGGACCCAGCAGCTATTGCTGGCCACTCTGCAGGAGGCAGCGACCA
CGCAGGAGAACGTGGCCT**GGAGGAAGAA**CTGGATGGTTGGCGGCGAAGGCGGCGCCAGCG
GGAGGTCACCG**TGAG**ACCGGACTTGCCTCCGTGGGCGCCGGACCTTGGCTTGGGCGCAGG
AATCCGAGGCAGCCTTTCTCCTTCGTGGGCCCAGCGGAGAGTCCGGACCGAGATACCATG
CCAGGACTCTCCGGGGTCCTGTGAGCTGCCGTCGGGTGAGCACGTTTCCCCCAAACCCTG
GACTGACTGCTTTAAGGTCCGCAAGGCGGGCCAGGGCCGAGACGCGAGTCGGATGTGGTG
AACTGAAAGAACCAATAAAATCATGTTCCTCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 200

MDSLRKMLISVAMLGAGAGVGYALLVIVTPGERRKQEMLKEMPLQDPRSREEAARTQQLL
LATLQEAATTQENVAWRKNWMVGGEGGASGRSP

Signal peptide:
amino acids 1-18

FIGURE 201

GACAGCTGTGTCTCGATGGAGTAGACTCTCAGAACAGCGCAGTTTGCCCTCCGCTCACGC
AGAGCCTCTCCGTGGCTTCCGCACCTTGAGCATTAGGCCAGTTCTCCTCTTCTCTCTAAT
CCATCCGTCACCTCTCCTGTCATCCGTTTCCATGCCGTGAGGTCCATTCACAGAACACAT
CCATGGCTCTCATGCTCAGTTTGGTTCTGAGTCTCCTCAAGCTGGGATCAGGGCAGTGGC
AGGTGTTTGGGCCAGACAAGCCTGTCCAGGCCTTGGTGGGGGAGGACGCAGCATTCTCCT
GTTTCCTGTCTCCTAAGACCAATGCAGAGGCCATGGAAGTGCGGTTCTTCAGGGGCCAGT
TCTCTAGCGTGGTCCACCTCTACAGGGACGGGAAGGACCAGCCATTTATGCAGATGCCAC
AGTATCAAGGCAGGACAAAACTGGTGAAGGATTCTATTGCGGAGGGGCGCATCTCTCTGA
GGCTGGAAAACATTACTGTGTTGGATGCTGGCCTCTATGGGTGCAGGATTAGTTCCCAGT
CTTACTACCAGAAGGCCATCTGGGAGCTACAGGTGTCAGCACTGGGCTCAGTTCCTCTCA
TTTCCATCACGGGATATGTTGATAGAGACATCCAGCTACTCTGTCAGTCCTCGGGCTGGT
TCCCCCGGCCCACAGCGAAGTGGAAAGGTCCACAAGGACAGGATTTGTCCACAGACTCCA
GGACAAACAGAGACATGCATGGCCTGTTTGATGTGGAGATCTCTCTGACCGTCCAAGAGA
ACGCCGGGAGCATATCCTGTTCCATGCGGCATGCTCATCTGAGCCGAGAGGTGGAATCCA
GGGTACAGATAGGAGATACCTTTTTCGAGCCTATATCGTGGCACCTGGCTACCAAAGTAC
TGGGAATACTCTGCTGTGGCCTATTTTTTGGCATTGTTGGACTGAAGATTTCTTCTCCA
AATTCCAGTGGAAAATCCAGGCGGAACTGGACTGGAGAAGAAAGCACGGACAGGCAGAAT
TGAGAGACGCCCGGAAACACGCAGTGGAGGTGACTCTGGATCCAGAGACGGCTCACCCGA
AGCTCTGCGTTTCTGATCTGAAAACTGTAACCCATAGAAAAGCTCCCCAGGAGGTGCCTC
ACTCTGAGAAGAGATTTACAAGGAAGAGTGTGGTGGCTTCTCAGAGTTTCCAAGCAGGGA
AACATTACTGGGAGGTGGACGGAGGACACAATAAAAGGTGGCGCGTGGGAGTGTGCCGGG
ATGATGTGGACAGGAGGAAGGAGTACGTGACTTTGTCTCCCGATCATGGGTACTGGGTCC
TCAGACTGAATGGAGAACATTTGTATTTCACATTAAATCCCCGTTTTATCAGCGTCTTCC
CCAGGACCCCACCTACAAAAATAGGGGTCTTCCTGGACTATGAGTGTGGGACCATCTCCT
TCTTCAACATAAATGACCAGTCCCTTATTTATACCCTGACATGTCGGTTTGAAGGCTTAT
TGAGGCCCTACATTGAGTATCCGTCCTATAATGAGCAAAATGGAACTCCCATAGTCATCT
GCCCAGTCACCCAGGAATCAGAGAAAGAGGCCTCTTGGCAAAGGGCCTCTGCAATCCCAG
AGACAAGCAACAGTGAGTCCTCCTCACAGGCAACCACGCCCTTCCTCCCCAGGGGTGAAA
TGTAGGATGAATCACATCCCACATTCTTCTTTAGGGATATTAAGGTCTCTCTCCCAGATC
CAAAGTCCCGCAGCAGCCGGCCAAGGTGGCTTCCAGATGAAGGGGGACTGGCCTGTCCAC
ATGGGAGTCAGGTGTCATGGCTGCCCTGAGCTGGGAGGGAAGAAGGCTGACATTACATTT
AGTTTGCTCTCACTCCATCTGGCTAAGTGATCTTGAAATACCACCTCTCAGGTGAAGAAC
CGTCAGGAATTCCCATCTCACAGGCTGTGGTGTAGATTAAGTAGACAAGGAATGTGAATA
ATGCTTAGATCTTATTGATGACAGAGTGTATCCTAATGGTTTGTTCATTATATTACACTT
TCAGTAAAAAAA

FIGURE 202

MALMLSLVLSLLKLGSGQWQVFGPDKPVQALVGEDAAFSCFLSPKTNAEAMEVRFFRGQF
SSVVHLYRDGKDQPFMQMPQYQGRTKLVKDSIAEGRISLRLENITVLDAGLYGCRISSQS
YYQKAIWELQVSALGSVPLISITGYVDRDIQLLCQSSGWFPRPTAKWKGPQGQDLSTDSR
TNRDMHGLFDVEISLTVQRNAGSISCSMRHAHLSREVESRVQIGDTFFEPISWHLATKVL
GILCCGLFFGIVGLKIFFSKFQWKIQAELDWRRKHGQAELRDARKHAVEVTLDPETAHPK
LCVSDLKTVTHRKAPQEVPHSEKRFTRKSVVASQSFQAGKHYWEVDGGHNKRWRVGVCRD
DVDRRKEYVTLSPDHGYWVLRLNGEHLYFTLNPRFISVFPRTPPTKIGVFLDYECGTISF
FNINDQSLIYTLTCRFEGLLRPYIEYPSYNEQNGTPIVICPVTQESEKEASWQRASAIPE
TSNSESSSQATTPFLPRGEM

Signal peptide:
amino acids 1-17

Transmembrane domain:
amino acids 239-255

FIGURE 203

TGCGGCGCAGTGTAGACCTGGGAGGATGGGCGGCCTGCTGCTGGCTGCTTTTCTGGCTTT
GGTCTCGGTGCCCAGGGCCCAGGCCGTGTGGTTGGGAAGACTGGACCCTGAGCAGCTTCT
TGGGCCCTGGTACGTGCTTGCGGTGGCCTCCCGGGAAAAGGGCTTTGCCATGGAGAAGGA
CATGAAGAACGTCGTGGGGGTGGTGGTGACCCTCACTCCAGAAAACAACCTGCGGACGCT
GTCCTCTCAGCACGGGCTGGGAGGGTGTGACCAGAGTGTCATGGACCTGATAAAGCGAAA
CTCCGGATGGGTGTTTGAGAATCCCTCAATAGGCGTGCTGGAGCTCTGGGTGCTGGCCAC
CAACTTCAGAGACTATGCCATCATCTTCACTCAGCTGGAGTTCGGGGACGAGCCCTTCAA
CACCGTGGAGCTGTACAGTCTGACGGAGACAGCCAGCCAGGAGGCCATGGGGCTCTTCAC
CAAGTGGAGCAGGAGCCTGGGCTTCCTGTCACAGTAGCAGGCCCAGCTGCAGAAGGACCT
CACCTGTGCTCACAAGATCCTTCTGTGAGTGCTGCGTCCCCAGTAGGGATGGCGCCCACA
GGGTCCTGTGACCTCGGCCAGTGTCCACCCACCTCGCTCAGCGGCTCCCGGGGCCCAGCA
CCAGCTCAGAATAAAGCGATTCCACAGCA

FIGURE 204

MGGLLLAAFLALVSVPRAQAVWLGRLDPEQLLGPWYVLAVASREKGFAMEKDMKNVVGVV
VTLTPENNLRTLSSQHGLGGCDQSVMDLIKRNSGWVFENPSIGVLELWVLATNFRDYAII
FTQLEFGDEPFNTVELYSLTETASQEAMGLFTKWSRSLGFLSQ

Signal peptide:
amino acids 1-20

FIGURE 205

GACGCCCAGTGACCTGCCGAGGTCGGCAGCACAGAGCTCTGGAGATGAAGACCCTGTTCC
TGGGTGTCACGCTCGGCCTGGCCGCTGCCCTGTCCTTCACCCTGGAGGAGGAGGATATCA
CAGGGACCTGGTACGTGAAGGCCATGGTGGTCGATAAGGACTTTCCGGAGGACAGGAGGC
CCAGGAAGGTGTCCCCAGTGAAGGTGACAGCCCTGGGCGGTGGGAAGTTGGAAGCCACGT
TCACCTTCATGAGGGAGGATCGGTGCATCCAGAAGAAAATCCTGATGCGGAAGACGGAGG
AGCCTGGCAAATACAGCGCCTATGGGGGCAGGAAGCTCATGTACCTGCAGGAGCTGCCCA
GGAGGACCACTACATCTTTTACTGCAAAGACCAGCACCATGGGGGCCTGCTCCACATGG
GAAAGCTTGTGGGTAGGAATTCTGATACCAACCGGGAGGCCCTGGAAGAATTTAAGAAAT
TGGTGCAGCGCAAGGGACTCTCGGAGGAGGACATTTTCACGCCCCTGCAGACGGGAAGCT
GCGTTCCCGAACACTAGGCAGCCCCCGGGTCTGCACCTCCAGAGCCCACCCTACCACCAG
ACACAGAGCCCGGACCACCTGGACCTACCCTCCAGCCATGACCCTTCCCTGCTCCCACCC
ACCTGACTCCAAATAAAGTCCTTTCCCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 206

MKTLFLGVTLGLAAALSFTLEEEDITGTWYVKAMVVDKDFPEDRRPRKVSPVKVTALGGG
KLEATFTFMREDRCIQKKILMRKTEEPGKYSAYGGRKLMYLQELPRRDHYIFYCKDQHHG
GLLHMGKLVGRNSDTNREALEEFKKLVQRKGLSEEDIFTPLQTGSCVPEH

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-17

FIGURE 207

GTTCCGCAGATGCAGAGGTTGAGGTGGCTGCGGGACTGGAAGTCATCGGGCAGAGGTCTC
ACAGCAGCCAAGGAACCTGGGGCCCGCTCCTCCCCCCTCCAGGCCATGAGGATTCTGCAG
TTAATCCTGCTTGCTCTGGCAACAGGGCTTGTAGGGGGAGAGACCAGGATCATCAAGGGG
TTCGAGTGCAAGCCTCACTCCCAGCCCTGGCAGGCAGCCCTGTTCGAGAAGACGCGGCTA
CTCTGTGGGGCGACGCTCATCGCCCCCAGATGGCTCCTGACAGCAGCCCACTGCCTCAAG
CCCCGCTACATAGTTCACCTGGGGCAGCACAACCTCCAGAAGGAGGAGGGCTGTGAGCAG
ACCCGGACAGCCACTGAGTCCTTCCCCCACCCCGGCTTCAACAACAGCCTCCCCAACAAA
GACCACCGCAATGACATCATGCTGGTGAAGATGGCATCGCCAGTCTCCATCACCTGGGCT
GTGCGACCCCTCACCCTCTCCTCACGCTGTGTCACTGCTGGCACCAGCTGCCTCATTTCC
GGCTGGGGCAGCACGTCCAGCCCCCAGTTACGCCTGCCTCACACCTTGCGATGCGCCAAC
ATCACCATCATTGAGCACCAGAAGTGTGAGAACGCCTACCCCGGCAACATCACAGACACC
ATGGTGTGTGCCAGCGTGCAGGAAGGGGGCAAGGACTCCTGCCAGGGTGACTCCGGGGGC
CCTCTGGTCTGTAACCAGTCTCTTCAAGGCATTATCTCCTGGGGCCAGGATCCGTGTGCG
ATCACCCGAAAGCCTGGTGTCTACACGAAAGTCTGCAAATATGTGGACTGGATCCAGGAG
ACGATGAAGAACAATTAGACTGGACCCACCCACCACAGCCCATCACCCTCCATTTCCACT
TGGTGTTTGGTTCCTGTTCACTCTGTTAATAAGAAACCCTAAGCCAAGACCCTCTACGAA
CATTCTTTGGGCCTCCTGGACTACAGGAGATGCTGTCACTTAATAATCAACCTGGGGTTC
GAAATCAGTGAGACCTGGATTCAAATTCTGCCTTGAAATATTGTGACTCTGGGAATGACA
ACACCTGGTTTGTTCTCTGTTGTATCCCCAGCCCCAAAGACAGCTCCTGGCCATATATCA
AGGTTTCAATAAATATTTGCTAAATGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAA

FIGURE 208

MRILQLILLALATGLVGGETRIIKGFECKPHSQPWQAALFEKTRLLCGATLIAPRWLLTA
AHCLKPRYIVHLGQHNLQKEEGCEQTRTATESFPHPGFNNSLPNKDHRNDIMLVKMASPV
SITWAVRPLTLSSRCVTAGTSCLISGWGSTSSPQLRLPHTLRCANITIIEHQKCENAVPG
NITDTMVCASVQEGGKDSCQGDSGGPLVCNQSLQGIISWGQDPCAITRKPGVYTKVCKYV
DWIQETMKNN

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-18

Serine proteases, trypsin family, histidine active site:
amino acids 58-63

N-glycosylation sites:
amino acids 99-102, 165-168, 181-184, 210-213

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 145-148

Kringle domain proteins:
amino acids 197-209, 47-64

Serine proteases, trypsin family, histidine protein:
amino acids 199-209, 47-63, 220-243

Apple domain proteins:
amino acids 222-249, 189-222

FIGURE 209

GCGGCCACACGCAGCTAGCCGGAGCCCGGACCAGGCGCCTGTGCCTCCTCCTCGTCCCTC
GCCGCGTCCGCGAAGCCTGGAGCCGGCGGGAGCCCCGCGCTCGCCATGTCGGGCGAGCTC
AGCAACAGGTTCCAAGGAGGGAAGGCGTTCGGCTTGCTCAAAGCCCGGCAGGAGAGGAGG
CTGGCCGAGATCAACCGGGAGTTTCTGTGTGACCAGAAGTACAGTGATGAAGAGAACCTT
CCAGAAAAGCTCACAGCCTTCAAAGAGAAGTACATGGAGTTTGACCTGAACAATGAAGGC
GAGATTGACCTGATGTCTTTAAAGAGGATGATGGAGAAGCTTGGTGTCCCCAAGACCCAC
CTGGAGATGAAGAAGATGATCTCAGAGGTGACAGGAGGGGTCAGTGACACTATATCCTAC
CGAGACTTTGTGAACATGATGCTGGGGAAACGGTCGGCTGTCCTCAAGTTAGTCATGATG
TTTGAAGGAAAAGCCAACGAGAGCAGCCCCAAGCCAGTTGGCCCCCCTCCAGAGAGAGAC
ATTGCTAGCCTGCCCTGAGGACCCCGCCTGGACTCCCCAGCCTTCCCACCCCATACCTCC
CTCCCGATCTTGCTGCCCTTCTTGACACACTGTGATCTCTCTCTCTCATTTGTTTGGT
CATTGAGGGTTTGTTTGTGTTTTCATCAATGTCTTTGTAAAGCACAAATTATCTGCCTTA
AAGGGGCTCTGGGTCGGGGAATCCTGAGCCTTGGGTCCCCTCCCTCTCTTCTTCCCTCCT
TCCCCGCTCCCTGTGCAGAAGGGCTGATATCAAACCAAAAACTAGAGGGGGCAGGGCCAG
GGUAGGGAGGCTTCCAGCCTGTGTTCCCCTCACTTGGAGGAACCAGCACTCTCCATCCTT
TCAGAAAGTCTCCAAGCCAAGTTCAGGCTCACTGACCTGGCTCTGACGAGGACCCCAGGC
CACTCTGAGAAGACCTTGGAGTAGGGACAAGGCTGCAGGGCCTCTTTCGGGTTTCCTTGG
ACAGTGCCATGGTTCCAGTGCTCTGGTGTCACCCAGGACACAGCCACTCGGGGCCCCGCT
GCCCCAGCTGATCCCCACTCATTCCACACCTCTTCTCATCCTCAGTGATGTGAAGGTGGG
AAGGAAAGGAGCTTGGCATTGGGAGCCCTTCAAGAAGGTACCAGAAGGAACCCTCCAGTC
CTGCTCTCTGGCCACACCTGTGCAGGCAGCTGAGAGGCAGCGTGCAGCCCTACTGTCCCT
TACTGGGGCAGCAGAGGGCTTCGGAGGCAGAAGTGAGGCCTGGGGTTTGGGGGGAAAGGT
CAGCTCAGTGCTGTTCCACCTTTTAGGGAGGATACTGAGGGGACCAGGATGGGAGAATGA
GGAGTAAAATGCTCACGGCAAAGTCAGCAGCACTGGTAAGCCAAGACTGAGAAATACAAG
GTTGCTTGTCTGACCCCAATCTGCTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 210

MSGELSNRFQGGKAFGLLKARQERRLAEINREFLCDQKYSDEENLPEKLTAFKEKYMEFD
LNNEGEIDLMSLKRMMEKLGVPKTHLEMKKMISEVTGGVSDTISYRDFVNMMLGKRSAVL
KLVMMFEGKANESSPKPVGPPPERDIASLP

FIGURE 211

CTGGGATCAGCCACTGCAGCTCCCTGAGCACTCTCTACAGAGACGCGGACCCCAGACATG
AGGAGGCTCCTCCTGGTCAGCAGCCTGGTGGTTGTGCTGCTGTGGGAGGCAGGTGCAGTC
CCAGCACCCAAGGTCCCTATCAAGATGCAAGTCAAACACTGGCCCTCAGAGCAGGACCCA
GAGAAGGCCTGGGGCGCCCGTGTGGTGGAGCCTCCGGAGAAGGACGACCAGCTGGTGGTG
CTGTTCCCTGTCCAGAAGCCGAAACTCTTGACCACCGAGGAGAAGCCACGAGGTCAGGGC
AGGGGCCCCATCCTTCCAGGCACCAAGGCCTGGATGGAGACCGAGGACACCCTGGGCCGT
GTCCTGAGTCCCGAGCCCGACCATGACAGCCTGTACCACCCTCCGCCTGAGGAGGACCAG
GGCGAGGAGAGGCCCCGGTTGTGGGTGATGCCAAATCACCAGGTGCTCCTGGGACCGGAG
GAAGACCAAGACCACATCTACCACCCCCAGTAGGGCTCCAGGGGCCATCACTGCCCCCGC
CCTGTCCCAAGGCCCAGGCTGTTGGGACTGGGACCCTCCCTACCCTGCCCCAGCTAGACA
AATAAACCCCAGCAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 212

MRRLLLVTSLVVVLLWEAGAVPAPKVPIKMQVKHWPSEQDPEKAWGARVVEPPEKDDQLV
VLFPVQKPKLLTTEEKPRGQGRGPILPGTKAWMETEDTLGRVLSPEPDHDSLYHPPPEED
QGEERPRLWVMPNHQVLLGPEEDQDHIYHPQ

FIGURE 213

CAGGCAGAAGCGAACAAAGACCCAGCAAGAGAAGGCAGAGGCTAAGACCCATCCCGTATC
TGCTCTCCTGAAATAATTCTGGAGTCATGCCTGAAATGCCAGAGGACATGGAGCAGGAGG
AAGTTAACATCCCTAATAGGAGGGTTCTGGTTACTGGTGCCACTGGGCTTCTTGGCAGAG
CTGTACACAAAGAATTTCAGCAGAATAATTGGCATGCAGTTGGCTGTGGTTTCAGAAGAG
CAAGACCAAAATTTGAACAGGTTAATCTGTTGGATTCTAATGCAGTTCATCACATCATTC
ATGATTTTCAGCCCCATGTTATAGTACATTGTGCAGCAGAGAGAAGACCAGATGTTGTAG
AAAATCAGCCAGATGCTGCCTCTCAACTTAATGTGGATGCTTCTGGGAATTTAGCAAAGG
AAGCAGCTGCTGTTGGAGCATTTCTCATCTACATTAGCTCAGATTATGTATTTGATGGAA
CAAATCCACCTTACAGAGAGGAAGACATACCAGCTCCCCTAAATTTGTATGGCAAAACAA
AATTAGATGGAGAAAAGGCTGTCCTGGAGAACAATCTAGGAGCTGCTGTTTTGAGGATTC
CTATTCTGTATGGGGAAGTTGAAAAGCTCGAAGAAAGTGCTGTGACTGTTATGTTTGATA
AAGTGCAGTTCAGCAACAAGTCAGCAAACATGGATCACTGGCAGCAGAGGTTCCCCACAC
ATGTCAAAGATGTGGCCACTGTGTGCCGGCAGCTAGCAGAGAAGAGAATGCTGGATCCAT
CAATTAAGGGAACCTTTCACTGGTCTGGCAATGAACAGATGACTAAGTATGAAATGGCAT
GTGCAATTGCAGATGCCTTCAACCTCCCCAGCAGTCACTTAAGACCTATTACTGACAGCC
CTGTCCTAGGAGCACAACGTCCGAGAAATGCTCAGCTTGACTGCTCCAAATTGGAGACCT
TGGGCATTGGCCAACGAACACCATTTCGAATTGGAATCAAAGAATCACTTTGGCCTTTCC
TCATTGACAAGAGATGGAGACAAACGGTCTTTCATTAGTTTATTTGTGTTGGGTTCTTTT
TTTTTTTAAATGAAAAGTATAGTATGTGGCACTTTTTAAAGAACAAAGGAAATAGTTTTG
TATGAGTACTTTAATTGTGACTCTTAGGATCTTTCAGGTAAATGATGCTCTTGCACTAGT
GAAATTGTCTAAAGAAACTAAAGGGCAGTCATGCCCTGTTTGCAGTAATTTTTCTTTTTA
TCATTTTGTTTGTCCTGGCTAAACTTGGAGTTTGAGTATAGTAAATTATGATCCTTAAAT
ATTTGAGAGTCAGGATGAAGCAGATCTGCTGTAGACTTTTCAGATGAAATTGTTCATTCT
CGTAACCTCCATATTTTCAGGATTTTTGAAGCTGTTGACCTTTTCATGTTGATTATTTTA
AATTGTGTGAAATAGTATAAAAATCATTGGTGTTCATTATTTGCTTTGCCTGAGCTCAGA
TCAAAATGTTTGAAGAAAGGAACTTTATTTTTGCAAGTTACGTACAGTTTTTATGCTTGA
GATATTTCAACATGTTATGTATATTGGAACTTCTACAGCTTGATGCCTCCTGCTTTTATA
GCAGTTTATGGGGAGCACTTGAAAGAGCGTGTGTACATGTATTTTTTTTCTAGGCAAACA
TTGAATGCAAACGTGTATTTTTTTAATATAAATATATAACTGTCCTTTTCATCCCATGTT
GCCGCTAAGTGATATTTCATATGTGTGGTTATACTCATAATAATGGGCCTTGTAAGTCTT
TTCACCATTCATGAATAATAATAAATATGTACTGCTGGCATGTAATGCTTAGTTTTCTTG
TATTTACTTCTTTTTTTAAATGTAAGGACCAAACTTCTAAACTAATTGTTCTTTTGTTGC
TTTAATTTTTAAAAATTACATTCTTCTGATGTAACATGTGATACATACAAAAGAATATAG
TTTAATATGTATTGAAATAAAACACAATAAAATT

FIGURE 214

MPEMPEDMEQEEVNIPNRRVLVTGATGLLGRAVHKEFQQNNWHAVGCGFRRARPKFEQVN
LLDSNAVHHIIHDFQPHVIVHCAAERRPDVVENQPDAASQLNVDASGNLAKEAAAVGAFL
IYISSDYVFDGTNPPYREEDIPAPLNLYGKTKLDGEKAVLENNLGAAVLRIPILYGEVEK
LEESAVTVMFDKVQFSNKSANMDHWQQRFPTHVKDVATVCRQLAEKRMLDPSIKGTFHWS
GNEQMTKYEMACAIADAFNLPSSHLRPITDSPVLGAQRPRNAQLDCSKLETLGIGQRTPF
RIGIKESLWPFLIDKRWRQTVFH

Signal peptide:
amino acids 1-30

Transmembrane domain:
amino acids 105-127

N-glycosylation site:
amino acids 197-201

N-myristoylation site:
amino acids 303-309

Short-chain dehydrogenases/reductases family proteins:
amino acids 18-30

FIGURE 215

GTGAATGTGAGGGTTTGATGACTTTCAGATGTCTAGGAACCAGAGTGGGTGCAGGGGCCC
CAGGCAGGGCTGATTCTTGGGCGGAGGAGAGTAGGGTAAAGGGTTCTGCATGAGCTCCTT
AAAGGACAAAGGTAACAGAGCCAGCGAGAGAGCTCGAGCGGAGACTTTGACTTCAAGCCA
CAGAATTGGTGGAAGTGTGCGCGCCGCCGCCGCCGTCGCTCCTGCAGCGCTGTCGACCTA
GCCGCTAGCATCTTCCCGAGCACCGGGATCCCGGGGTAGGAGGCGACGCGGGCGAGCACC
AGCGCCAGCCGGCTGCGGCTGCCCACACGGCTCACCATGGGCTCCGGGCGCCGGGCGCTG
TCCGCGGTGCCGGCCGTGCTGCTGGTCCTCACGCTGCCGGGGCTGCCCGTCTGGGCACAG
AACGACACGGAGCCCATCGTGCTGGAGGGCAAGTGTCTGGTGGTGTGCGACTCGAACCCG
GCCACGGACTCCAAGGGCTCCTCTTCCTCCCCGCTGGGGATATCGGTCCGGGCGGCCAAC
TCCAAGGTCGCCTTCTCGGCGGTGCGGAGCACCAACCACGAGCCATCCGAGATGAGCAAC
AAGACGCGCATCATTTACTTCGATCAGATCCTGGTGAATGTGGGTAATTTTTTCACATTG
GAGTCTGTCTTTGTAGCACCAAGAAAAGGAATTTACAGTTTCAGTTTTCACGTGATTAAA
GTCTACCAGAGCCAAACTATCCAGGTTAACTTGATGTTAAATGGAAAACCAGTAATATCT
GCCTTTGCGGGGGACAAAGATGTTACTCGTGAAGCTGCCACGAATGGTGTCCTGCTCTAC
CTAGATAAAGAGGATAAGGTTTACCTAAAACTGGAGAAAGGTAATTTGGTTGGAGGCTGG
CAGTATTCCACGTTTTCTGGCTTTCTGGTGTTCCCCCTATAGGATTCAATTTCTCCATGA
TGTTCATCCAGGTGAGGATGACCCACTCCTGAGTTATTGGAAGATCATTTTTTCATCAT
TGGATTGATGTCTTTTATTGGTTTCTCATGGGTGGATATGGATTCTAAGGATTCTAGCCT
GTCTGAACCAATACAAAATTTCACAGATTATTTGTGTGTGTCTGTTTCAGTATATTTGGA
TTGGGACTCTAAGCAGATAATACCTATGCTTAAATGTAACAGTCAAAAGCTGTCTGCAAG
ACTTATTCTGAATTTCATTTCCTGGGATTACTGAATTAGTTACAGATGTGGAATTTTATT
TGTTTAGTTTTAAAAGACTGGCAACCAGGTCTAAGGATTAGAAAACTCTAAAGTTCTGAC
TTCAATCAACGGTTAGTGTGATACTGCCAAAGAACTGTATACTGTGTTAATATATTGATT
ATATTTGTTTTTATTCCTTTGGAATTAGTTTGTTTGGTTCTTGTAAAAAACTTGGATTTT
TTTTTTCAGTAACTGGTATTATGTTTTCTCTTAAAATAAGGTAATGAATGGCTTGCCCAC
AAATTTACCTTGACTACGATATCATCGACATGACTTCTCTCAAAAAAAAGAATGCTTCA
TAGTTGTATTTTAATTGTATATGTGAAAGAGTCATATTTTCCAAGTTATATTTTCTAAGA
AGAAGAATAGATCATAAATCTGACAAGGAAAAAGTTGCTTACCCAAAATCTAAGTGCTCA
ATCCCTGAGCCTCAGCAAAACAGCTCCCCTCCGAGGGAAATCTTATACTTTATTGCTCAA
CTTTAATTAAAATGATTGATAATAACCACTTTATTAAAAACCTAAGGTTTTTTTTTTTTC
CGTAGACATGACCACTTTATTAACTGGTGGTGGGATGCTGTTGTTTCTAATTATACCTAT
TTTTCAAGGCTTCTGTTGTATTTGAAGTATCATCTGGTTTTGCCTTAACTCTTTAAATTG
TATATATTTATCTGTTTAGCTAATATTAAATTCAAATATCCCATATCTAAATTTAGTGCA
ATATCTTGTCTTTTGTATAGGTCATATGAATTCATAAAATTATTTATGTCTGTTATAGAA
TAAAGATTAATATATGTTAAAAAAA

FIGURE 216

MGSGRRALSAVPAVLLVLTLPGLPVWAQNDTEPIVLEGKCLVVCDSNPATDSKGSSSSPL
GISVRAANSKVAFSAVRSTNHEPSEMSNKTRIIYFDQILVNVGNFFTLESVFVAPRKGIY
SFSFHVIKVYQSQTIQVNLMLNGKPVISAFAGDKDVTREAATNGVLLYLDKEDKVYLKLE
KGNLVGGWQYSTFSGFLVFPL

Signal peptide:
amino acids 1-27

FIGURE 217

CGGCAACCAGCCGCCGCCACCACCGCTGCCACTGCCGCCCTGCCGGGGCCATGTTCGCTC
TGGGCTTGCCCTTCTTGGTGCTCTTGGTGGCCTCGGTCGAGAGCCATCTGGGGGTTCTGG
GGCCCAAGAACGTCTCGCAGAAAGACGCCGAGTTTGAGCGCACCTACGTGGACGAGGTCA
ACAGCGAGCTGGTCAACATCTACACCTTCAACCATACTGTGACCCGCAACAGGACAGAGG
GCGTGCGTGTGTCTGTGAACGTCCTGAACAAGCAGAAGGGGGCGCCGTTGCTGTTTGTGG
TCCGCCAGAAGGAGGCTGTGGTGTCCTTCCAGGTGCCCCTAATCCTGCGAGGGATGTTTC
AGCGCAAGTACCTCTACCAAAAAGTGGAACGAACCCTGTGTCAGCCCCCCACCAAGAATG
AGTCGGAGATTCAGTTCTTCTACGTGGATGTGTCCACCCTGTCACCAGTCAACACCACAT
ACCAGCTCCGGGTCAGCCGCATGGACGATTTTGTGCTCAGGACTGGGGAGCAGTTCAGCT
TCAATACCACAGCAGCACAGCCCCAGTACTTCAAGTATGAGTTCCCTGAAGGCGTGGACT
CGGTAATTGTCAAGGTGACCTCCAACAAGGCCTTCCCCTGCTCAGTCATCTCCATTCAGG
ATGTGCTGTGTCCTGTCTATGACCTGGACAACAACGTAGCCTTCATCGGCATGTACCAGA
CGATGACCAAGAAGGCGGCCATCACCGTACAGCGCAAGACTTCCCCAGCAACAGCTTTT
ATGTGGTGGTGGTGGTGAAGACCGAAGACCAAGCCTGCGGGGGCTCCCTGCCTTTCTACC
CCTTCGCAGAAGATGAACCGGTCGATCAAGGGCACCGCCAGAAAACCCTGTCAGTGCTGG
TGTCTCAAGCAGTCACGTCTGAGGCATACGTCAGTGGGATGCTCTTTTGCCTGGGTATAT
TTCTCTCCTTTTACCTGCTGACCGTCCTCCTGGCCTGCTGGGAGAACTGGAGGCAGAAGA
AGAAGACCCTGCTGGTGGCCATTGACCGAGCCTGCCCAGAAAGCGGTCACCCTCGAGTCC
TGGCTGATTCTTTTCCTGGCAGTTCCCCTTATGAGGGTTACAACTATGGCTCCTTTGAGA
ATGTTTCTGGATCTACCGATGGTCTGGTTGACAGCGCTGGCACTGGGGACCTCTCTTACG
GTTACCAGGGCCGCTCCTTTGAACCTGTAGGTACTCGGCCCCGAGTGGACTCCATGAGCT
CTGTGGAGGAGGATGACTACGACACATTGACCGACATCGATTCCGACAAGAATGTCATTC
GCACCAAGCAATACCTCTATGTGGCTGACCTGGCACGGAAGGACAAGCGTGTTCTGCGGA
AAAAGTACCAGATCTACTTCTGGAACATTGCCACCATTGCTGTCTTCTATGCCCTTCCTG
TGGTGCAGCTGGTGATCACCTACCAGACGGTGGTGAATGTCACAGGGAATCAGGACATCT
GCTACTACAACTTCCTCTGCGCCCACCCACTGGGCAATCTCAGCGCCTTCAACAACATCC
TCAGCAACCTGGGGTACATCCTGCTGGGGCTGCTTTTCCTGCTCATCATCCTGCAACGGG
AGATCAACCACAACCGGGCCCTGCTGCGCAATGACCTCTGTGCCCTGGAATGTGGGATCC
CCAAACACTTTGGGCTTTTCTACGCCATGGGCACAGCCCTGATGATGGAGGGGCTGCTCA
GTGCTTGCTATCATGTGTGCCCCAACTATACCAATTTCCAGTTTGACACATCGTTCATGT
ACATGATCGCCGGACTCTGCATGCTGAAGCTCTACCAGAAGCGGCACCCGGACATCAACG
CCAGCGCCTACAGTGCCTACGCCTGCCTGGCCATTGTCATCTTCTTCTCTGTGCTGGGCG
TGGTCTTTGGCAAAGGGAACACGGCGTTCTGGATCGTCTTCTCCATCATTCACATCATCG
CCACCCTGCTCCTCAGCACGCAGCTCTATTACATGGGCCGGTGGAAACTGGACTCGGGGA
TCTTCCGCCGCATCCTCCACGTGCTCTACACAGACTGCATCCGGCAGTGCAGCGGGCCGC
TCTACGTGGACCGCATGGTGCTGCTGGTCATGGGCAACGTCATCAACTGGTCGCTGGCTG
CCTATGGGCTTATCATGCGCCCCAATGATTTCGCTTCCTACTTGTTGGCCATTGGCATCT
GCAACCTGCTCCTTTACTTCGCCTTCTACATCATCATGAAGCTCCGGAGTGGGGAGAGGA
TCAAGCTCATCCCCCTGCTCTGCATCGTTTGCACCTCCGTGGTCTGGGGCTTCGCGCTCT
TCTTCTTCTTCCAGGGACTCAGCACCTGGCAGAAAACCCCTGCAGAGTCGAGGGAGCACA
ACCGGGACTGCATCCTCCTCGACTTCTTTGACGACCACGACATCTGGCACTTCCTCTCCT
CCATCGCCATGTTCGGGTCCTTCCTGGTGTTGCTGACACTGGATGACGACCTGGATACTG
TGCAGCGGGACAAGATCTATGTCTTCTAGCAGGAGCTGGGCCCTTCGCTTCACCTCAAGG
GGCCCTGAGCTCCTTTGTGTCATAGACCGGTCACTCTGTCGTGCTGTGGGGATGAGTCCC
AGCACCGCTGCCCAGCACTGGATGGCAGCAGGACAGCCAGGTCTAGCTTAGGCTTGGCCT
GGGACAGCCATGGGGTGGCATGGAACCTTGCAGCTGCCCTCTGCCGAGGAGCAGGCCTGC
TCCCCTGGAACCCCCAGATGTTGGCCAAATTGCTGCTTTCTTCTCAGTGTTGGGGCCTTC

CATGGGCCCCTGTCCTTTGGCTCTCCATTTGTCCCTTTGCAAGAGGAAGGATGGAAGGGA
CACCCTCCCCATTTCATGCCTTGCATTTTGCCCGTCCTCCTCCCCACAATGCCCCAGCCT
GGGACCTAAGGCCTCTTTTTCCTCCCATACTCCCACTCCAGGGCCTAGTCTGGGGCCTGA
ATCTCTGTCCTGTATCAGGGCCCCAGTTCTCTTTGGGCTGTCCCTGGCTGCCATCACTGC
CCATTCCAGTCAGCCAGGATGGATGGGGGTATGAGATTTTGGGGGTTGGCCAGCTGGTGC
CAGACTTTTGGTGCTAAGGCCTGCAAGGGGCCTGGGGCAGTGCGTATTCTCTTCCCTCTG
ACCTGTGCTCAGGGCTGGCTCTTTAGCAATGCGCTCAGCCCAATTTGAGAACCGCCTTCT
GATTCAAGAGGCTGAATTCAGAGGTCACCTCTTCATCCCATCAGCTCCCAGACTGATGCC
AGCACCAGGACTGGAGGGAGAAGCGCCTCACCCCTTCCCTTCCTTCTTTCCAGGCCCTTA
GTCTTGCCAAACCCCAGCTGGTGGCCTTTCAGTGCCATTGACACTGCCCAAGAATGTCCA
GGGGCAAAGGAGGGATGATACAGAGTTCAGCCCGTTCTGCCTCCACAGCTGTGGGCACCC
CAGTGCCTACCTTAGAAAGGGGCTTCAGGAAGGGATGTGCTGTTTCCCTCTACGTGCCCA
GTCCTAGCCTCGCTCTAGGACCCAGGGCTGGCTTCTAAGTTTCCGTCCAGTCTTCAGGCA
AGTTCTGTGTTAGTCATGCACACACATACCTATGAAACCTTGGAGTTTACAAAGAATTGC
CCCAGCTCTGGGCACCCTGGCCACCCTGGTCCTTGGATCCCCTTCGTCCCACCTGGTCCA
CCCCAGATGCTGAGGATGGGGGAGCTCAGGCGGGGCCTCTGCTTTGGGGATGGGAATGTG
TTTTTCTCCCAAACTTGTTTTTATAGCTCTGCTTGAAGGGCTGGGAGATGAGGTGGGTCT
GGATCTTTTCTCAGAGCGTCTCCATGCTATGGTTGCATTTCCGTTTTCTATGAATGAATT
TGCATTCAATAAACAACCAGACTCAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 218

MFALGLPFLVLLVASVESHLGVLGPKNVSQKDAEFERTYVDEVNSELVNIYTFNHTVTRN
RTEGVRVSVWVLNKQKGAPLLPVVRQKEAVVSFQVPLILRGMFQRKYLYQKVERTLCQPP
TKNESEIQFFYVDVSTLSPVNTTYQLRVSRMDDFVLRTGEQFSFNTTAAQPQYFKYEFPE
GVDSVIVKVTSNKAFPCSVISIQDVLCPVYDLDNNVAFIGMYQTMTKKAAITVQRKDFPS
NSFYVVVVVKTEDQACGGSLPFYPFAEDEPVDQGHRQKTLSVLVSQAVTSEAYVSGMLFC
LGIFLSFYLLTVLLACWENWRQKKKTLLVAIDRACPESGHPRVLADSFPGSSPYEGYNYG
SFENVSGSTDGLVDSAGTGDLSYGYQGRSFEPVGTRPRVDSMSSVEEDDYDTLTDIDSDK
NVIRTKQYLYVADLARKDKRVLRKKYQIYFWNIATIAVFYALPVVQLVITYQTVVNVTGN
QDICYYNFLCAHPLGNLSAFNNILSNLGYILLGLLFLLIILQREINENRALLRNDLCALE
CGIPKHFGLFYAMGTALMMEGLLSACYHVCPNYTNPQFDTSFMYMIAGLCMLKLYQKRHP
DINASAYSAYACLAIVIFFSVLGVVFGKGNTAFWIVFSIIKIIATLLLSTQLYYMGRWKL
DSGIFRRILHVLYTDCIRQCSGPLYVDRMVLLVMGNVINWSLAAYGLIMRPNDFASYLLA
IGICNLLLYFAFYIIMKLRSGERIKLIPLLCIVCTSVVWGFALFFFQGLSTWQKTPAES
REHNRDCILLDFFDDHDIWHFLSSIAMFGSFLVLLTLDDDLDTVQRDKIYVF

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-18

Transmembrane domains:
amino acids 292-317, 451-470, 501-520, 607-627, 751-770

Leucine zipper pattern:
amino acids 497-518

N-glycosylation sites:
amino acids 27-30, 54-57, 60-63, 123-126, 141-144, 165-168, 364-367, 476-479, 496-499, 572-575, 603-606, 699-702

FIGURE 219

AATTTTTCACCAGAGTAAACTTGAGAAACCAACTGGACCTTGAGTATTGTACATTTTGCC
TCGTGGACCCAAAGGTAGCAATCTGAAACATGAGGAGTACGATTCTACTGTTTTGTCTTC
TAGGATCAACTCGGTCATTACCACAGCTCAAACCTGCTTTGGGACTCCCTCCCACAAAAC
TGGCTCCGGATCAGGGAACACTACCAAACCAACAGCAGTCAAATCAGGTCTTTCCTTCTT
TAAGTCTGATACCATTAACACAGATGCTCACACTGGGGCCAGATCTGCATCTGTTAAATC
CTGCTGCAGGAATGACACCTGGTACCCAGACCCACCCATTGACCCTGGGAGGGTTGAATG
TACAACAGCAACTGCACCCACATGTGTTACCAATTTTTGTCACACAACTTGGAGCCCAGG
GCACTATCCTAAGCTCAGAGGAATTGCCACAAATCTTCACGAGCCTCATCATCCATTCCT
TGTTCCCGGGAGGCATCCTGCCCACCAGTCAGGCAGGGGCTAATCCAGATGTCCAGGATG
GAAGCCTTCCAGCAGGAGGAGCAGGTGTAAATCCTGCCACCCAGGGAACCCCAGCAGGCC
GCCTCCCAACTCCCAGTGGCACAGATGACGACTTTGCAGTGACCACCCCTGCAGGCATCC
AAAGGAGCACACATGCCATCGAGGAAGCCACCACAGAATCAGCAAATGGAATTCAGTAAG
CTGTTTCAAATTTTTTCAACTAAGCTGCCTCGAATTTGGTGATACATGTGAATCTTTATC
ATTGATTATATTATGGAATAGATTGAGACACATTGGATAGTCTTAGAAGAAATTAATTCT
TAATTTACCTGAAAATATTCTTGAAATTTCAGAAAATATGTTCTATGTAGAGAATCCCAA
CTTTTAAAAACAATAATTCAATGGATAAATCTGTCTTTGAAATATAACATTATGCTGCCT
GGATGATATGCATATTAAAACATATTTGGAAAACTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 220

MRSTILLFCLLGSTRSLPQLKPALGLPPTKLAPDQGTLPNQQQSNQVFPSLSLIPLTQML
TLGPDLHLLNPAAGMTPGTQTHPLTLGGLNVQQQLHPHVLPIFVTQLGAQGTILSSEELP
QIFTSLIIHSLFPGGILPTSQAGANPDVQDGSLPAGGAGVNPATQGTPAGRLPTPSGTDD
DFAVTTPAGIQRSTHAIEEATTESANGIQ

Signal peptide:
amino acids 1-16

FIGURE 221

GACTTTGCTTGAATGTTTACATTTTCTGCTCGCTGTCCTACATATCACAATATAGTGTTC
ACGTTTTGTTAAAACTTTGGGGTGTCAGGAGTTGAGCTTGCTCAGCAAGCCAGCATGGCT
AGGATGAGCTTTGTTATAGCAGCTTGCCAATTGGTGCTGGGCCTACTAATGACTTCATTA
ACCGAGTCTTCCATACAGAATAGTGAGTGTCCACAACTTTGCGTATGTGAAATTCGTCCC
TGGTTTACCCCACAGTCAACTTACAGAGAAGCCACCACTGTTGATTGCAATGACCTCCGC
TTAACAAGGATTCCCAGTAACCTCTCTAGTGACACACAAGTGCTTCTCTTACAGAGCAAT
AACATCGCGAAGACTGTGGATGAGCTGCAGCAGCTTTTCAACTTGACTGAACTAGATTTC
TCCCAAAACAACTTTACTAACATTAAGGAGGTCGGGCTGGCAAACCTAACCCAGCTCACA
ACGCTGCATTTGGAGGAAAATCAGATTACCGAGATGACTGATTACTGTCTACAAGACCTC
AGCAACCTTCAAGAACTCTACATCAACCACAACCAAATTAGCACTATTTCTGCTCATGCT
TTTGCAGGCTTAAAAAATCTATTAAGGCTCCACCTGAACTCCAACAAATTGAAAGTTATT
GATAGTCGCTGGTTTGATTCTACACCCAACCTGGAAATTCTCATGATCGGAGAAAACCCT
GTGATTGGAATTCTGGATATGAACTTCAAACCCCTCGCAAATTTGAGAAGCTTAGTTTTG
GCAGGAATGTATCTCACTGATATTCCTGGAAATGCTTTGGTGGGTCTGGATAGCCTTGAG
AGCCTGTCTTTTTATGATAACAAACTGGTTAAAGTCCCTCAACTTGCCCTGCAAAAAGTT
CCAAATTTGAAATTCTTAGACCTCAACAAAAACCCCATTCACAAAATCCAAGAAGGGGAC
TTCAAAAATATGCTTCGGTTAAAAGAACTGGGAATCAACAATATGGGCGAGCTCGTTTCT
GTCGACCGCTATGCCCTGGATAACTTGCCTGAACTCACAAAGCTGGAAGCCACCAATAAC
CCTAAACTCTCTTACATCCACCGCTTGGCTTTCCGAAGTGTCCCTGCTCTGGAAAGCTTG
ATGCTGAACAACAATGCCTTGAATGCCATTTACCAAAAGACAGTCGAATCCCTCCCCAAT
CTGGGTGAGATCAGTATCCATAGCAATCCCCTCAGGTGTGACTGTGTGATCCACTGGATT
AACTCCAACAAAACCAACATCCGCTTCATGGAGCCCCTGTCCATGTTCTGTGCCATGCCG
CCCGAATATAAAGGGCACCAGGTGAAGGAAGTTTTAATCCAGGATTCGAGTGAACAGTGC
CTCCCAATGATATCTCACGACAGCTTCCCAAATCGTTTAAACGTGGATATCGGCACGACG
GTTTTCCTAGACTGTCGAGCCATGGCTGAGCCAGAACCTGAAATTTACTGGGTCACTCCC
ATTGGAAATAAGATAACTGTGGAAACCCTTTCAGATAAATACAAGCTAAGTAGCGAAGGT
ACCTTGGAAATATCTAACATACAAATTGAAGACTCAGGAAGATACACATGTGTTGCCCAG
AATGTCCAAGGGGCAGACACTCGGGTGGCAACAATTAAGGTTAACGGGACCCTTCTGGAT
GGTACCCAGGTGCTAAAAATATACGTCAAGCAGACAGAATCCCATTCCATCTTAGTGTCC
TGGAAAGTTAATTCCAATGTCATGACGTCAAACTTAAAATGGTCGTCTGCCACCATGAAG
ATTGATAACCCTCACATAACATATACTGCCAGGGTCCCAGTCGATGTCCATGAATACAAC
CTAACGCATCTGCAGCCTTCCACAGATTATGAAGTGTGTCTCACAGTGTCCAATATTCAT
CAGCAGACTCAAAAGTCATGCGTAAATGTCACAACCAAAAATGCCGCCTTCGCAGTGGAC
ATCTCTGATCAAGAAACCAGTACAGCCCTTGCTGCAGTAATGGGGTCTATGTTTGCCGTC
ATTAGCCTTGCGTCCATTGCTGTGTACTTTGCCAAAAGATTTAAGAGAAAAAACTACCAC
CACTCATTAAAAAAGTATATGCAAAAAACCTCTTCAATCCCACTAAATGAGCTGTACCCA
CCACTCATTAACCTCTGGGAAGGTGACAGCGAGAAAGACAAAGATGGTTCTGCAGACACC
AAGCCAACCCAGGTCGACACATCCAGAAGCTATTACATGTGGTAACTCAGAGGATATTTT
GCTTCTGGTAGTAAGGAGCACAAAGACGTTTTTGCTTTATTCTGCAAAAGTGAACAAGTT
GAAGACTTTTGTATTTTTGACTTTGCTAGTTTGTGGCAGAGTGGAGAGGACGGGTGGATA
TTTCAAATTTTTTTAGTATAGCGTATCGCAAGGGTTTGACACGGCTGCCAGCGACTCTAG
GCTTCCAGTCTGTGTTTGGTTTTTATTCTTATCATTATTATGATTGTTATTATATTATTA
TTTTATTTTAGTTGTTGTGCTAAACTCAATAATGCTGTTCTAACTACAGTGCTCAATAAA
ATGATTAATGACAGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 222

MARMSFVIAACQLVLGLLMTSLTESSIQNSECPQLCVCEIRPWFTPQSTYREATTVDCND
LRLTRIPSNLSSDTQVLLLQSNNIAKTVDELQQLFNLTELDFSQNNFTNIKEVGLANLTQ
LTTLHLEENQITEMTDYCLQDLSNLQELYINHNQISTISAHAFAGLKNLLRLHLNSNKLK
VIDSRWFDSTPNLEILMIGENPVIGILDMNFKPLANLRSLVLAGMYLTDIPGNALVGLDS
LESLSFYDNKLVKVPQLALQKVPNLKFLDLNKNPIHKIQEGDFKNMLRLKELGINNMGEL
VSVDRYALDNLPELTKLEATNNPKLSYIHRLAFRSVPALESLMLNNNALNAIYQKTVESL
PNLREISIHSNPLRCDCVIHWINSNKTNIRFMEPLSMFCAMPPEYKGHQVKEVLIQDSSE
QCLPMISHDSFPNRLNVDIGTTVFLDCRAMAEPEPEIYWVTPIGNKITVETLSDKYKLSS
EGTLEISNIQIEDSGRYTCVAQNVQGADTRVATIKVNGTLLDGTQVLKIYVKQTESHSIL
VSWKVNSNVMTSNLKWSSATMKIDNPHITYTARVPVDVHEYNLTHLQPSTDYEVCLTVSN
IHQQTQKSCVNVTTKNAAPAVDISDQETSTALAAVMGSMFAVISLASIAVYFAKRFKRKN
YHHSLKKYMQKTSSIPLNELYPPLINLWEGDSEKDKDGSADTKPTQVDTSRSYYMW

Important features:
Signal peptide:
Amino acids 1-25

Transmembrane domain:
Amino acids 508-530

N-glycosylation sites:
Amino acids 69-73;96-100;106-110;117-121;385-389;517-521;
582-586;611-615

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 573-582

N-myristoylation sites:
Amino acids 16-22;224-230;464-470;637-643;698-704

FIGURE 223

CAACCATGCAAGGACAGGGCAGGAGAAGAGGAACCTGCAAAGACATATTTTGTTCCAAAA
TGGCATCTTACCTTTATGGAGTACTCTTTGCTGTTGGCCTCTGTGCTCCAATCTACTGTG
TGTCCCCGGCCAATGCCCCCAGTGCATACCCCCGCCCTTCCTCCACAAAGAGCACCCCTG
CCTCACAGGTGTATTCCCTCAACACCGACTTTGCCTTCCGCCTATACCGCAGGCTGGTTT
TGGAGACCCCGAGTCAGAACATCTTCTTCTCCCCTGTGAGTGTCTCCACTTCCCTGGCCA
TGCTCTCCCTTGGGGCCCACTCAGTCACCAAGACCCAGATTCTCCAGGGCCTGGGCTTCA
ACCTCACACACACACCAGAGTCTGCCATCCACCAGGGCTTCCAGCACCTGGTTCACTCAC
TGACTGTTCCCAGCAAAGACCTGACCTTGAAGATGGGAAGTGCCCTCTTCGTCAAGAAGG
AGCTGCAGCTGCAGGCAAATTTCTTGGGCAATGTCAAGAGGCTGTATGAAGCAGAAGTCT
TTTCTACAGATTTCTCCAACCCCTCCATTGCCCAGGCGAGGATCAACAGCCATGTGAAAA
AGAAGACCCAAGGGAAGGTTGTAGACATAATCCAAGGCCTTGACCTTCTGACGGCCATGG
TTCTGGTGAATCACATTTTCTTTAAAGCCAAGTGGGAGAAGCCCTTTCACCTTGAATATA
CAAGAAAGAACTTCCCATTCCTGGTGGGCGAGCAGGTCACTGTGCAAGTCCCCATGATGC
ACCAGAAAGAGCAGTTCGCTTTTGGGGTGGATACAGAGCTGAACTGCTTTGTGCTGCAGA
TGGATTACAAGGGAGATGCCGTGGCCTTCTTTGTCCTCCCTAGCAAGGGCAAGATGAGGC
AACTGGAACAGGCCTTGTCAGCCAGAACACTGATAAAGTGGAGCCACTCACTCCAGAAAA
GGTGGATAGAGGTGTTCATCCCCAGATTTTCCATTTCTGCCTCCTACAATCTGGAAACCA
TCCTCCCGAAGATGGGCATCCAAAATGCCTTTGACAAAAATGCTGATTTTTCTGGAATTG
CAAAGAGAGACTCCCTGCAGGTTTCTAAAGCAACCCACAAGGCTGTGCTGGATGTCAGTG
AAGAGGGCACTGAGGCCACAGCAGCTACCACCACCAAGTTCATAGTCCGATCGAAGGATG
GTCCCTCTTACTTCACTGTCTCCTTCAATAGGACCTTCCTGATGATGATTACAAATAAAG
CCACAGACGGTATTCTCTTTCTAGGGAAAGTGGAAAATCCCACTAAATCCTAGGTGGGAA
ATGGCCTGTTAACTGATGGCACATTGCTAATGCACAAGAAATAACAAACCACATCCCTCT
TTCTGTTCTGAGGGTGCATTTGACCCCAGTGGAGCTGGATTCGCTGGCAGGGATGCCACT
TCCAAGGCTCAATCACCAAACCATCAACAGGGACCCCAGTCACAAGCCAACACCCATTAA
CCCCAGTCAGTGCCCTTTTCCACAAATTCTCCCAGGTAACTAGCTTCATGGGATGTTGCT
GGGTTACCATATTTCCATTCCTTGGGGCTCCCAGGAATGGAAATACGCCAACCCAGGTTA
GGCACCTCTATTGCAGAATTACAATAACACATTCAATAAAACTAAAATATGAATTCAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAA

FIGURE 224

MASYLYGVLFAVGLCAPIYCVSPANAPSAYPRPSSTKSTPASQVVSLNTDFAFRLYRRLV
LETPSQNIFFSPVSVSTSLAMLSLGAHSVTKTQILQGLGFNLTHTPESAIHQGFQHLVHS
LTVPSKDLTLKMGSALFVKKELQLQANFLGNVKRLYEAEVFSTDFSNPSIAQARINSHVK
KKTQGKVVDIIQGLDLLTAMVLVNHIFFKAKWEKPFHLEYTRKNFPFLVGEQVTVQVPMM
HQKEQFAFGVDTELNCFVLQMDYKGDAVAFFVLPSKGKMRQLEQALSARTLIKWSHSLQK
RWIEVFIPRFSISASYNLETILPKMGIQNAFDKNADFSGIAKRDSLQVSKATHKAVLDVS
EEGTEATAATTTKFIVRSKDGPSYFTVSFNRTFLMMITNKATDGILFLGKVENPTKS

Signal peptide:
amino acids 1-20

FIGURE 225

GGGAGAGAGGATAAATAGCAGCGTGGCTTCCCTGGCTCCTCTCTGCATCCTTCCCGACCT
TCCCAGCAATATGCATCTTGCACGTCTGGTCGGCTCCTGCTCCCTCCTTCTGCTACTGGG
GGCCCTGTCTGGATGGGCGGCCAGCGATGACCCCATTGAGAAGGTCATTGAAGGGATCAA
CCGAGGGCTGAGCAATGCAGAGAGAGAGGTGGGCAAGGCCCTGGATGGCATCAACAGTGG
AATCACGCATGCCGGAAGGGAAGTGGAGAAGGTTTTCAACGGACTTAGCAACATGGGGAG
CCACACCGGCAAGGAGTTGGACAAAGGCGTCCAGGGGCTCAACCACGGCATGGACAAGGT
TGCCCATGAGATCAACCATGGTATTGGACAAGCAGGAAAGGAAGCAGAGAAGCTTGGCCA
TGGGGTCAACAACGCTGCTGGACAGGCCGGGAAGGAAGCAGACAAAGCGGTCCAAGGGTT
CCACACTGGGGTCCACCAGGCTGGGAAGGAAGCAGAGAAACTTGGCCAAGGGGTCAACCA
TGCTGCTGACCAGGCTGGAAAGGAAGTGGAGAAGCTTGGCCAAGGTGCCCACCATGCTGC
TGGCCAGGCCGGGAAGGAGCTGCAGAATGCTCATAATGGGGTCAACCAAGCCAGCAAGGA
GGCCAACCAGCTGCTGAATGGCAACCATCAAAGCGGATCTTCCAGCCATCAAGGAGGGGC
CACAACCACGCCGTTAGCCTCTGGGGCCTCAGTCAACACGCCTTTCATCAACCTTCCCGC
CCTGTGGAGGAGCGTCGCCAACATCATGCCCTAAACTGGCATCCGGCCTTGCTGGGAGAA
TAATGTCGCCGTTGTCACATCAGCTGACATGACCTGGAGGGGTTGGGGGTGGGGACAGG
TTTCTGAAATCCCTGAAGGGGGTTGTACTGGGATTTGTGAATAAACTTGATACACCA

FIGURE 226

MHLARLVGSCSLLLLLGALSGWAASDDPIEKVIEGINRGLSNAEREVGKALDGINSGITH
AGREVEKVFNGLSNMGSHTGKELDKGVQGLNHGMDKVANEINHGIGQAGKEAEKLGHGVN
NAAGQAGKEADKAVQGFHTGVHQAGKEAEKLGQGVNHAADQAGKEVEKLGQGAHHAAGQA
GKELQNAHNGVNQASKEANQLLNGNHQSGSSSHQGGATTTPLASGASVNTPFINLPALWR
SVANIMP

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-25

Homologous region to circumsporozoite (CS) repeats:
amino acids 35-225

FIGURE 227

GAAGTAGAGGTGTTGTGCTGAGCGGCGCTCGGCGAACTGTGTGGACCGTCTGCTGGGACT
CCGGCCCTGCGTCCGCTCAGCCCCGTGGCCCCGCGCACCTACTGCCATGGAGACGCGGCC
TCGTCTCGGGGCCACCTGTTTGCTGGGCTTCAGTTTCCTGCTCCTCGTCATCTCTTCTGA
TGGACATAATGGGCTTGGAAAGGGTTTTGGAGATCATATTCATTGGAGGACACTGGAAGA
TGGGAAGAAAGAAGCAGCTGCCAGTGGACTGCCCCTGATGGTGATTATTCATAAATCCTG
GTGTGGAGCTTGCAAAGCTCTAAAGCCCAAATTTGCAGAATCTACGGAAATTTCAGAACT
CTCCCATAATTTTGTTATGGTAAATCTTGAGGATGAAGAGGAACCCAAAGATGAAGATTT
CAGCCCTGACGGGGGTTATATTCCACGAATCCTTTTTCTGGATCCCAGTGGCAAGGTGCA
TCCTGAAATCATCAATGAGAATGGAAACCCCAGCTACAAGTATTTTTATGTCAGTGCCGA
GCAAGTTGTTCAGGGGATGAAGGAAGCTCAGGAAAGGCTGACGGGTGATGCCTTCAGAAA
GAAACATCTTGAAGATGAATTGTAACATGAATGTGCCCCTTCTTTCATCAGAGTTAGTGT
TCTGGAAGGAAAGCAGCAGGGAAGGGAATATTGAGGAATCATCTAGAACAATTAAGCCGA
CCAGGAAACCTCATTCCTACCTACACTGGAAGGAGCGCTCTCACTGTGGAAGAGTTCTGC
TAACAGAAGCTGGTCTGCATGTTTGTGGATCCAGCGGAGAGTGGCAGACTTTCTTCTCCT
TTTCCCTCTCACCTAAATGTCAACTTGTCATTGAATGTAAAGAATGAAACCTTCTGACAC
AAAA

FIGURE 228

METRPRLGATCLLGPSFLLLVISSDGHNGLGKGFGDHIHWRTLEDGKKEAAASGLPLMVI
IHKSWCGACKALKPKFAESTEISELSHNFVMVNLEDEEEPKDEDFSPDGGYIPRILFLDP
SGKVHPEIINENGNPSYKYFYVSAEQVVQGMKEAQERLTGDAFRKKHLEDEL

Signal peptide:
Amino acids 1-23

Thioredoxin family proteins Homology Block:
Amino acids 58-75

FIGURE 229

CCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGGGTGCCACTCGCGCGCCGGCCGCGCTCCGGGCTTCT
CTTTTCCCTCCGACGCGCCACGGCTGCCCAGACATTCCGGCTGCCGGGTCTGGAGAGCTC
CCCGAACCCCTCCGCGGAGAGGAGCGAGGCGGCGCCAGGGTGGCCCCCGGGGCGCGCTTG
GTCTCGGAGAAGCGGGGACGAGGCCGGAGGATGAGCGACTGAGGGCGACGCGGGCACTGA
CGCGAGTTGGGGCCGCGACTACCGGCAGCTGACAGCGCGATGAGCGACTCCCCAGAGACG
CCCTAGCCCGGTGTGCGCGCCAGGCGGAGCGCGCAGGTGGGGCTGGGCTGTTAGTGGTCC
GCCCCACGCGGGTCGCCGGCCGGCCCAGGATGGGCGCTGGCAACCCGGGCCCGCGCCCGC
CGCTGCTACCCCTGCGCCCGCTGCGAGCCCGGCGTCCGGCCCGCGCCCTGCGCTCATGGA
CGGCGGCTCCCGGCTGGCGGCGGCGCGCCCCCGGGCTGTGAATGCGACTCGCCCCTCGGC
CGCGCTCCCCGCCCGCCCGCCCGCGGGACGTGGTAGGGGATGCCCAGCTCCACTGCGAT
GGCAGTTGGCGCGCTCTCCAGTTCCCTCCTGGTCACCTGCTGCCTGATGGTGGCTCTGTG
CAGTCCGAGCATCCCGCTGGAGAAGCTGGCCCAGGCACCAGAGCAGCCGGGCCAGGAGAA
GCGTGAGCACGCCACTCGGGACGGCCCGGGGCGGGTGAACGAGCTCGGGCGCCCGGCGAG
GGACGAGGGCGGCAGCGGCCGGGACTGGAAGAGCAAGAGCGGCCGTGGGCTCGCCGGCCG
TGAGCCGTGGAGCAAGCTGAAGCAGGCCTGGGTCTCCCAGGGCGGGGGCGCCAAGGCCGG
GGATCTGCAGGTCCGGCCCCGCGGGACACCCCGCAGGCGGAAGCCCTGGCCGCAGCCGC
CCAGGACGCGATTGGCCCGGAACTCGCGCCCACGCCCGAGCCACCCGAGGAGTACGTGTA
CCCGGACTACCGTGGCAAGGGCTGCGTGGACGAGAGCGGCTTCGTGTACGCGATCGGGGA
GAAGTTCGCGCCGGGCCCCTCGGCCTGCCCGTGCCTGTGCACCGAGGAGGGGCCGCTGTG
CGCGCAGCCCGAGTGCCCGAGGCTGCACCCGCGCTGCATCCACGTCGACACGAGCCAGTG
CTGCCCGCAGTGCAAGGAGAGGAAGAACTACTGCGAGTTCCGGGGCAAGACCTATCAGAC
TTTGGAGGAGTTCGTGGTGTCTCCATGCGAGAGGTGTCGCTGTGAAGCCAACGGTGAGGT
GCTATGCACAGTGTCAGCGTGTCCCCAGACGGAGTGTGTGGACCCTGTGTACGAGCCTGA
TCAGTGCTGTCCCATCTGCAAAAATGGTCCAAACTGCTTTGCAGAAACCGCGGTGATCCC
TGCTGGCAGAGAAGTGAAGACTGACGAGTGCACCATATGCCACTGTACTTATGAGGAAGG
CACATGGAGAATCGAGCGGCAGGCCATGTGCACGAGACATGAATGCAGGCAAATGTAGAC
GCTTCCCAGAACACAAACTCTGACTTTTTCTAGAACATTTTACTGATGTGAACATTCTAG
ATGACTCTGGGAACTATCAGTCAAAGAAGACTTTTGATGAGGAATAATGGAAAATTGTTG
GTACTTTTCCTTTTCTTGATAACAGTTACTACAACAGAAGGAAATGGATATATTTCAAAA
CATCAACAAGAACTTTGGGCATAAAATCCTTCTCTAAATAAATGTGCTATTTTCACAGTA
AGTACACAAAAGTACACTATTATATATCAAATGTATTTCTATAATCCCTCCATTAGAGAG
CTTATATAAGTGTTTTCTATAGATGCAGATTAAAAATGCTGTGTTGTCAACCGTCAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 230

MPSSTAMAVGALSSSLLVTCCLMVALCSPSIPLEKLAQAPEQPGQEKREHATRDGPGRVN
ELGRPARDEGGSGRDWKSKSGRGLAGREPWSKLKQAWVSQGGGAKAGDLQVRPRGDTPQA
EALAAAAQDAIGPELAPTPEPPESYVYPDYRGKGCVDESGFVYAIGEKPAPGPSACPCLC
TEEGPLCAQPECPRLHPRCIHVDTSQCCPQCKERKNYCEPRGKTYQTLEEPVVSPCERCR
CEANGEVLCTVSACPQTRCVDPVYEPDQCCPICKNGPNCPAETAVIPAGREVKTDECTIC
HCTYEEGTWRIERQAMCTRHECRQM

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-27

Transmembrane domain:
amino acids 11-30

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 80-83

N-myristoylation sites:
amino acids 10-15, 102-107, 103-108

Cell attachment sequence:
amino acids 114-117

EGF-like domain cysteine pattern signature:
amino acids 176-187

FIGURE 231

GGCCGGACGCCTCCGCGTTACGGGATGAATTAACGGCGGGTTCCGCACGGAGGTTGTGAC
CCCTACGGAGCCCCAGCTTGCCCACGCACCCCACTCGGCGTCGCGCGGCGTGCCCTGCTT
GTCACAGGTGGGAGGCTGGAACTATCAGGCTGAAAAACAGAGTGGGTACTCTCTTCTGGG
AAGCTGGCAACAAATGGATGATGTGATATATGCATTCCAGGGGAAGGGAAATTGTGGTGC
TTCTGAACCCATGGTCAATTAACGAGGCAGTTTCTAGCTACTGCACGTACTTCATAAAGC
AGGACTCTAAAAGCTTTGGAATCATGGTGTCATGGAAAGGGATTTACTTTATACTGACTC
TGTTTTGGGGAAGCTTTTTTGGAAGCATTTTCATGCTGAGTCCCTTTTTACCTTTGATGT
TTGTAAACCCATCTTGGTATCGCTGGATCAACAACCGCCTTGTGGCAACATGGCTCACCC
TACCTGTGGCATTATTGGAGACCATGTTTGGTGTAAAAGTGATTATAACTGGGGATGCAT
TTGTTCCTGGAGAAAGAAGTGTCATTATCATGAACCATCGGACAAGAATGGACTGGATGT
TCCTGTGGAATTGCCTGATGCGATATAGCTACCTCAGATTGGAGAAAATTTGCCTCAAAG
CGAGTCTCAAAGGTGTTCCTGGATTTGGTTGGGCCATGCAGGCTGCTGCCTATATCTTCA
TTCATAGGAAATGGAAGGATGACAAGAGCCATTTCGAAGACATGATTGATTACTTTTGTG
ATATTCACGAACCACTTCAACTCCTCATATTCCCAGAAGGGACTGATCTCACAGAAAACA
GCAAGTCTCGAAGTAATGCATTTGCTGAAAAAAATGGACTTCAGAAATATGAATATGTTT
TACATCCAAGAACTACAGGCTTTACTTTTGTGGTAGACCGTCTAAGAGAAGGTAAGAACC
TTGATGCTGTCCATGATATCACTGTGGCGTATCCTCACAACATTCCTCAATCAGAGAAGC
ACCTCCTCCAAGGAGACTTTCCCAGGGAAATCCACTTTCACGTCCACCGGTATCCAATAG
ACACCCTCCCCACATCCAAGGAGGACCTTCAACTCTGGTGCCACAAACGGTGGGAAGAGA
AAGAAGAGAGGCTGCGTTCCTTCTATCAAGGGGAGAAGAATTTTTATTTTACCGGACAGA
GTGTCATTCCACCTTGCAAGTCTGAACTCAGGGTCCTTGTGGTCAAATTGCTCTCTATAC
TGTATTGGACCCTGTTCAGCCCTGCAATGTGCCTACTCATATATTTGTACAGTCTTGTTA
AGTGGTATTTTATAATCACCATTGTAATCTTTGTGCTGCAAGAGAGAATATTTGGTGGAC
TGGAGATCATAGAACTTGCATGTTACCGACTTTTACACAAACAGCCACATTTAAATTCAA
AGAAAAATGAGTAAGATTATAAGGTTTGCCATGTGAAAACCTAGAGCATATTTTGGAAAT
GTTCTAAACCTTTCTAAGCTCAGATGCATTTTTGCATGACTATGTCGAATATTTCTTACT
GCCATCATTATTTGTTAAAGATATTTTGCACTTAATTTTGTGGGAAAAATATTGCTACAA
TTTTTTTTAATCTCTGAATGTAATTTCGATACTGTGTACATAGCAGGGAGTGATCGGGGT
GAAATAACTTGGGCCAGAATATTATTAAACAATCATCAGGCTTTTAAA

FIGURE 232

MHSRGRETVVLLNPWSINEAVSSYCTYFIKQDSKSFGIMVSWKGIYFILTLFWGSFFGSI
FMLSPFLPLMFVNPSWYRWINNRLVATWLTLPVALLETMFGVKVIITGDAFVPGERSVII
MNHRTRMDWMFLWNCLMRYSYLRLEKICLKASLKGVPGFGWAMQAAAYIFIHRKWKDDKS
HFEDMIDYFCDIHEPLQLLIFPEGTDLTENSKSRSNAFAEKNGLQKYEYVLRPRTTGFTF
VVDRLREGKNLDAVHDITVAYPHNIPQSEKHLLQGDFPREIHFHVHRYPIDTLPTSKEDL
QLWCHKRWEEKEERLRSFYQGEKNFYFTGQSVIPPCKSELRVLVVKLLSILYWTLFSPAM
CLLIYLYSLVKWYFIITIVIPVLQERIFGGLEIIELACYRLLHKQPHLNSKKNE

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-22

Transmembrane domains:
amino acids 44-63, 90-108, 354-377

FIGURE 233

CGGCTCGAGTGCAGCTGTGGGGAGATTTCAGTGCATTGCCTCCCCTGGGTGCTCTTCATC
TTGGATTTGAAAGTTGAGAGCAGCATGTTTTGCCCACTGAAACTCATCCTGCTGCCAGTG
TTACTGGATTATTCCTTGGGCCTGAATGACTTGAATGTTTCCCCGCCTGAGCTAACAGTC
CATGTGGGTGATTCAGCTCTGATGGGATGTGTTTTCCAGAGCACAGAAGACAAATGTATA
TTCAAGATAGACTGGACTCTGTCACCAGGAGAGCACGCCAAGGACGAATATGTGCTATAC
TATTACTCCAATCTCAGTGTGCCTATTGGGCGCTTCCAGAACCGCGTACACTTGATGGGG
GACATCTTATGCAATGATGGCTCTCTCCTGCTCCAAGATGTGCAAGAGGCTGACCAGGGA
ACCTATATCTGTGAAATCCGCCTCAAAGGGGAGAGCCAGGTGTTCAAGAAGGCGTGGTA
CTGCATGTGCTTCCAGAGGAGCCCAAAGAGCTCATGGTCCATGTGGGTGGATTGATTCAG
ATGGGATGTGTTTTCCAGAGCACAGAAGTGAAACACGTGACCAAGGTAGAATGGATATTT
TCAGGACGGCGCGCAAAGGAGGAGATTGTATTTCGTTACTACCACAAACTCAGGATGTCT
GTGGAGTACTCCCAGAGCTGGGGCCACTTCCAGAATCGTGTGAACCTGGTGGGGGACATT
TTCCGCAATGACGGTTCCATCATGCTTCAAGGAGTGAGGGAGTCAGATGGAGGAAACTAC
ACCTGCAGTATCCACCTAGGGAACCTGGTGTTCAAGAAAACCATTGTGCTGCATGTCAGC
CCGGAAGAGCCTCGAACACTGGTGACCCCGGCAGCCCTGAGGCCTCTGGTCTTGGGTGGT
AATCAGTTGGTGATCATTGTGGGAATTGTCTGTGCCACAATCCTGCTGCTCCCTGTTCTG
ATATTGATCGTGAAGAAGACCTGTGGAAATAAGAGTTCAGTGAATTCTACAGTCTTGGTG
AAGAACACGAAGAAGACTAATCCAGAGATAAAAGAAAAACCCTGCCATTTTGAAAGATGT
GAAGGGGAGAAACACATTTACTCCCCAATAATTGTACGGGAGGTGATCGAGGAAGAAGAA
CCAAGTGAAAAATCAGAGGCCACCTACATGACCATGCACCCAGTTTGGCCTTCTCTGAGG
TCAGATCGGAACAACTCACTTGAAAAAAAGTCAGGTGGGGGAATGCCAAAAACACAGCAA
GCCTTTTGAGAAGAATGGAGAGTCCCTTCATCTCAGCAGCGGTGGAGACTCTCTCCTGTG
TGTGTCCTGGGCCACTCTACCAGTGATTTCAGACTCCCGCTCTCCCAGCTGTCCTCCTGT
CTCATTGTTTGGTCAATACACTGAAGATGGAGAATTTGGAGCCTGGCAGAGAGACTGGAC
AGCTCTGGAGGAACAGGCCTGCTGAGGGGAGGGGAGCATGGACTTGGCCTCTGGAGTGGG
ACACTGGCCCTGGGAACCAGGCTGAGCTGAGTGGCCTCAAACCCCCCGTTGGATCAGACC
CTCCTGTGGGCAGGGTTCTTAGTGGATGAGTTACTGGGAAGAATCAGAGATAAAAACCAA
CCCAAATCAA

FIGURE 234

MFCPLKLILLPVLLDYSLGLNDLNVSPPELTVHVGDSALMGCVFQSTEDKCIFKIDWTLS
PGEHAKDEYVLYYYSNLSVPIGRFQNRVHLMGDILCNDGSLLLQDVQEADQGTYICEIRL
KGESQVFKKAVVLHVLPEEPKELMVHVGGLIQMGCVFQSTEVKHVTKVEWIFSGRRAKRE
IVFRYYHKLRMSVEYSQSWGHFQNRVNLVGDIFRNDGSIMLQGVRESDGGNYTCSIHLGN
LVFKKTIVLEVSPEEPRTLVTPAALRPLVLGGNQLVIIVGIVCATILLLPVLILIVKKTC
GNKSSVNSTVLVKNTKKTNPEIKEKPCHFERCEGEKHIYSPIIVREVIEEEEPSEKSEAT
YMTMHPVWPSLRSDRNNSLEKKSGGGMPKTQQAF

FIGURE 235

TAAAACAGCTACAATATTCCAGGGCCAGTCACTTGCCATTTCTCATAACAGCGTCAGAGA
GAAAGAACTGACTGAAACGTTTGAGATGAAGAAAGTTCTCCTCCTGATCACAGCCATCTT
GGCAGTGGCTGTTGGTTTCCCAGTCTCTCAAGACCAGGAACGAGAAAAAAGAAGTATCAG
TGACAGCGATGAATTAGCTTCAGGGTTTTTTGTGTTCCCTTACCCATATCCATTTCGCCC
ACTTCCACCAATTCCATTTCCAAGATTTCCATGGTTTAGACGTAATTTTCCTATTCCAAT
ACCTGAATCTGCCCCTACAACTCCCCTTCCTAGCGAAAAGTAAACAAGAAGGATAAGTCA
CGATAAACCTGGTCACCTGAAATTGAAATTGAGCCACTTCCTTGAAGAATCAAAATTCCT
GTTAATAAAAGAAAAACAAATGTAATTGAAATAGCACACAGCATTCTCTAGTCAATATCT
TTAGTGATCTTCTTTAATAAACATGAAAGCAAAGATTTTGGTTTCTTAATTTCCACA

FIGURE 236

MKKVLLLITAILAVAVGFPVSQDQEREKRSISDSDELASGFFVFPYPYPFRPLPPIPFPR
FPWFRRNFPIPIPESAPTTPLPSEK

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-17

Homologous region to B3-hordein:
amino acids 47-85

FIGURE 237

TCGCCATGGCCTCTCGCCGGAATGCAGATCCTGGGAGTCGTCCTGACACTGCTGGGCTGGG
TGAATGGCCTGGTCTCCTGTGCCCTGCCCATGTGGAAGGTGACCGCTTTCATCGGCAACA
GCATCGTGGTGGCCCAGGTGGTGTGGGAGGGCCTGTGGATGTCCTGCGTGGTGCAGAGCA
CCGGCCAGATGCAGTGCAAGGTGTACGACTCACTGCTGGCGCTGCCACAGGACCTGCAGG
CTGCACGTGCCCTCTGTGTCATCGCCCTCCTTGTGGCCCTGTTCGGCTTGCTGGTCTACC
TTGCTGGGGCCAAGTGTACCACCTGTGTGGAGGAGAAGGATTCCAAGGCCCGCCTGGTGC
TCACCTCTGGGATTGTCTTTGTCATCTCAGGGGTCCTGACGCTAATCCCCGTGTGCTGGA
CGGCGCATGCCATCATCCGGGACTTCTATAACCCCCTGGTGGCTGAGGCCCAAAAGCGGG
AGCTGGGGGCCTCCCTCTACTTGGGCTGGGCGGCCTCAGGCCTTTTGTTGCTGGGTGGGG
GGTTGCTGTGCTGCACTTGCCCCTCGGGGGGGTCCCAGGGCCCCAGCCATTACATGGCCC
GCTACTCAACATCTGCCCCTGCCATCTCTCGGGGGCCCTCTGAGTACCCTACCAAGAATT
ACGTCTGACGTGGAGGGGAATGGGGGCTCCGCTGGCGCTAGAGCCATCCAGAAGTGGCAG
TGCCCAACAGCTTTGGGATGGGTTCGTACCTTTTGTTTCTGCCTCCTGCTATTTTTCTTT
TGACTGAGGATATTTAAAATTCATTTGAAAACTGAGCCAAGGTGTTGACTCAGACTCTCA
CTTAGGCTCTGCTGTTTCTCACCCTTGGATGATGGAGCCAAAGAGGGGATGCTTTGAGAT
TCTGGATCTTGACATGCCCATCTTAGAAGCCAGTCAAGCTATGGAACTAATGCGGAGGCT
GCTTGCTGTGCTGGCTTTGCAACAAGACAGACTGTCCCCAAGAGTTCCTGCTGCTGCTGG
GGGCTGGGCTTCCCTAGATGTCACTGGACAGCTGCCCCCCATCCTACTCAGGTCTCTGGA
GCTCCTCTCTTCACCCCTGGAAAAACAAATCATCTGTTAACAAAGGACTGCCCACCTCCG
GAACTTCTGACCTCTGTTTCCTCCGTCCTGATAAGACGTCCACCCCCCAGGGCCAGGTCC
CAGCTATGTAGACCCCCGCCCCCACCTCCAACACTGCACCCTTCTGCCCTGCCCCCCTCG
TCTCACCCCCTTTACACTCACATTTTTATCAAATAAAGCATGTTTTGTTAGTGCA

FIGURE 238

MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTG
QMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLT
SGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGL
LCCTCPSGGSQGFSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTKNYV

Transmembrane domains:
amino acids 8-30 (type II), 82-102, 121-140, 166-186

FIGURE 239

AGTGACAATCTCAGAGCAGCTTCTACACCACAGCCATTTCCAGCATGAAGATCACTGGGG
GTCTCCTTCTGCTCTGTACAGTGGTCTATTTCTGTAGCAGCTCAGAAGCTGCTAGTCTGT
CTCCAAAAAAAGTGGACTGCAGCATTTACAAGAAGTATCCAGTGGTGGCCATCCCCTGCC
CCATCACATACCTACCAGTTTGTGGTTCTGACTACATCACCTATGGGAATGAATGTCACT
TGTGTACCGAGAGCTTGAAAAGTAATGGAAGAGTTCAGTTTCTTCACGATGGAAGTTGCT
AAATTCTCCATGGACATAGAGAGAAAGGAATGATATTCTCATCATCATCTTCATCATCCC
AGGCTCTGACTGAGTTTCTTTCAGTTTTACTGATGTTCTGGGTGGGGGACAGAGCCAGAT
TCAGAGTAATCTTGACTGAATGGAGAAAGTTTCTGTGCTACCCCTACAAACCCATGCCTC
ACTGACAGACCAGCATTTTTTTTTTAACACGTCAATAAAAAAATAATCTCCCAGA

FIGURE 240

MKITGGLLLLCTVVYFCSSSEAASLSPKKVDCSIYKKYPVVAIPCPITYLPVCGSDYITY
GNECHLCTESLKSNGRVQFLHDGSC

Signal peptide:
amino acids 1-19

FIGURE 241

CCCGCGCCCGGTTCTCCCTCGCAGCACCTCGAAGTGCGCCCCTCGCCCTCCTGCTCGCGC
CCCGCCGCCATGGCTGCCTCCCCCGCGCGGCCTGCTGTCCTGGCCCTGACCGGGCTGGCG
CTGCTCCTGCTCCTGTGCTGGGGCCCAGGTGGCATAAGTGGAAATAAACTCAAGCTGATG
CTTCAAAAACGAGAAGCACCTGTTCCAACTAAGACTAAAGTGGCCGTTGATGAGAATAAA
GCCAAAGAATTCCTTGGCAGCCTGAAGCGCCAGAAGCGGCAGCTGTGGGACCGGACTCGG
CCCGAGGTGCAGCAGTGGTACCAGCAGTTTCTCTACATGGGCTTTGATGAAGCGAAATTT
GAAGATGACATCACCTATTGGCTTAACAGAGATCGAAATGGACATGAATACTATGGCGAT
TACTACCAACGTCACTATGATGAAGACTCTGCAATTGGTCCCCGGAGCCCCTACGGCTTT
AGGCATGGAGCCAGCGTCAACTACGATGACTACTAACCATGACTTGCCACACGCTGTACA
AGAAGCAAATAGCGATTCTCTTCATGTATCTCCTAATGCCTTACACTACTTGGTTTCTGA
TTTGCTCTATTTCAGCAGATCTTTTCTACCTACTTTGTGTGATCAAAAAAGAAGAGTTAA
AACAACACATGTAAATGCCTTTTGATATTTCATGGGAATGCCTCTCATTTAAAAATAGAA
ATAAAGCATTTTGTTAAAAAGA

FIGURE 242

MAASPARPAVLALTGLALLLLLCWGPGGISGNKLKLMLQKREAPVPTKTKVAVDENKAKE
FLGSLKRQKRQLWDRTRPEVQQWYQQFLYMGFDEAKFEDDITYWLNRDRNGHEYYGDYYQ
RHYDEDSAIGPRSPYGFRHGASVNYDDY

Signal peptide:
amino acids 1-30

FIGURE 243

CTCCATTAAACCACCACCAGCTCCCCAAGCCACCCCTTCAGCCATGAAGTTCCTGCTCCT
GGTCTTGGCAGCCCTCGGATTCCTGACCCAGGTGATCCCAGCCAGTGCAGGTGGGTCAAA
ATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGGGGGGAGACAGCATT
GTTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACTCCTTCCTGCCGAAGCCTGA
CCTACCACAGCTCATCGGTAACCACTGGCAATCAAGGAGAAGAAACACACAAAGGAAAGA
CAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCATAATAACCACTGCTATCGCCTCCACCAACTCA
GAGAAATATCATTTCCACAGTTCCAATTCCTCCTACATTGCTGAGTACTAGCCAAGGCTC
CTCTTTATGGGGCAGATATCTATAGCCAACCCCAAAACTTCTGTCTTCTATCATTCTGTC
ATTCATCTAGTAACTAATTTGGAGTTTGTATCTATCTTACGAGAACAATCATCATGCAGA
TTCGTCCACAGGGGATCTGTCAGTTTGGGTCCTCCAAATGAAAAATGTCAAGACAGAATT
GGACATGCAAAAGATTGACTGGGAGAACACACCTCTGATGGACAAAGGTGAGACAGAGCA
GCCACAGGCAGGGAGAGCCTTCAGACTGCAACGCTGGCCTGATACGTGTCAAAGGAGAGA
GGGATAGAGGAGGATTGAATAGAAGGAGACTAAGACTGCAGCTCTAAGAAAGTCTCAGCC
AAACAGATGGGGAGGCCCAAAGCAAGGCTTGCCCCTCAGAGGAGCTCACGCAGGGCAGGA
ATAGCCAGGTTCTCATATCCCAGGGGTTCAGACTTGGCTGAGAACAGCCCCTGGAGAACA
TGGGGTGACTGCTACCATAGGTCTGGAAGTATGAGGCTGTCCACCAACTATCCCCTTGAA
GCAAGTTCTCTTGAAAGGAAATCTAAACAGTGCACCCCCATGGCTGCCACGGAGTATAAG
GAGGGAGAGAAAGGAGCTGAAAGTCTAGGTTTGGCCAGCTAGGTAGACTGACTTGTGAGG
TATTTATTTATTCATTTGAGTAACAAAGCAGACAGAATACATAGCCACCATTGGTAGTAC
ACCCCAAAAGCAAGGATGGCATGATGCTGGTGACTCAAACGTGCCTACTCATGGTGTCAA
ATTGGCATAATCCTCTTGGGAAGCTGTGTGGAAATAAGCACAGAGAAGCAGAACTCTAAT
TGCTTAATCCACTAAACATTACTTCTGGGAATTGGCTCATCATAAATTATCCAAGAGAAA
GCACAAAGTTATGGGCACAAAGGTTTTCCATATAATATTATTTAAAATGCTGAGAAAATG
AAAAAATCTAAATGGTGAAATATATACTAATGCCATCTATAAATACAAACAAATAGAATG
TTTATAGAATAATGGAACATAATAACATTATTCAAAATTGCATTTATGCTATAGTTGTCA
AAATTGTCTCCTTATATGATACAAAACTCATGAAAATTATGACTTTTTTGTTTGGTTGGA
AAGCAGAATTATGCATAAATTTCCTCTTACAGTTCGATGCCCATTAGTTTTATATAACAT
TTATTTGACACGTACTGACTTCTATCTGAGAAGAACAAACCAAAACACTCAGGCCTAAAT
AATTAAAAACGGTCCTAAAAACTAGCAAACCAGATAAGAAAAGATGTTAATGCCCATTCC
CTAACTTATGTCTTAGACCAAAATTAATTCTAGATGGTTTTAAAATGACAGTGTAAAAGT
AAAGTATTAAAAGATTGTGTGGTCAAATATTCAATTTAAGAGCAAGGAAATTCTTATAAA
TATAACAATAGAGGCAGAACTCATGTAAGAATAAATTGATTAGGTGGTATTAAATATTAA
GTTCTTATGTATGTCAAAAGATATCATTTTGAAATTCATCCATCTTATTGGGTATTGCAG
GAGTTCATTCCTTTTTGTTTATAAATACTCTTCCGTCATATGAATAGTATTCATTTGTAT
ACTGGTTTGTTGATGGACATTTGGGTTGTTCCCAGTTTATGGCTATTACAAATAAAGCTT
CTATGAACATTTATGTACA

FIGURE 244

MKFLLLVLAALGFLTQVIPASAGGSKCVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCCISYS
FLPKPDLPQLIGNHWQSRRRNTQRKDKKQQTTVTS

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-16

Transmembrane domain:
amino acids 1-22

N-glycosylation site:
amino acids 50-53

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 79-82

N-myristoylation site:
amino acids 23-28

FIGURE 245

GGAGAGAGGCGCGCGGGTGAAAGCGCATTGATGCAGCCTGCGGCGGCCTCGGAGCGCGG
CGGAGCCAGACGCTGACCACGTTCCTCTCCTCGGTCTCCTCCGCCTCCAGCTCCGCGCTG
CCCGGCAGCCGGGAGCCATGCGACCCCAGGGCCCCGCCGCCTCCCCGCAGCGGCTCCGCG
GCCTCCTGCTGCTCCTGCTGCTGCAGCTGCCCGCGCCGTCGAGCGCCTCTGAGATCCCCA
AGGGGAAGCAAAAGGCGCAGCTCCGGCAGAGGGAGGTGGTGGACCTGTATAATGGAATGT
GCTTACAAGGCCAGCAGGAGTGCCTGGTCGAGACGGGAGCCCTGGGGCCAATGTTATTC
CGGGTACACCTGGGATCCCAGGTCGGGATGGATTCAAAGGAGAAAAGGGGGAATGTCTGA
GGGAAAGCTTTGAGGAGTCCTGGACACCCAACTACAAGCAGTGTTCATGGAGTTCATTGA
ATTATGGCATAGATCTTGGGAAAATTGCGGAGTGTACATTTACAAAGATGCGTTCAAATA
GTGCTCTAAGAGTTTTGTTCAGTGGCTCACTTCGGCTAAAATGCAGAAATGCATGCTGTC
AGCGTTGGTATTTCACATTCAATGGAGCTGAATGTTCAGGACCTCTTCCCATTGAAGCTA
TAATTTATTTGGACCAAGGAAGCCCTGAAATGAATTCAACAATTAATATTCATCGCACTT
CTTCTGTGGAAGGACTTTGTGAAGGAATTGGTGCTGGATTAGTGGATGTTGCTATCTGGG
TTGGCACTTGTTCAGATTACCCAAAAGGAGATGCTTCTACTGGATGGAATTCAGTTTCTC
GCATCATTATTGAAGAACTACCAAAATAAATGCTTTAATTTTCATTTGCTACCTCTTTTT
TTATTATGCCTTGGAATGGTTCACTTAAATGACATTTTAAATAAGTTTATGTATACATCT
GAATGAAAAGCAAAGCTAAATATGTTTACAGACCAAAGTGTGATTTCACACTGTTTTTAA
ATCTAGCATTATTCATTTTGCTTCAATCAAAAGTGGTTTCAATATTTTTTTTAGTTGGTT
AGAATACTTTCTTCATAGTCACATTCTCTCAACCTATAATTTGGAATATTGTTGTGGTCT
TTTGTTTTTTCTCTTAGTATAGCATTTTTAAAAAAATATAAAAGCTACCAATCTTTGTAC
AATTTGTAAATGTTAAGAATTTTTTTTATATCTGTTAAATAAAAATTATTTCCAACA

FIGURE 246

MRPQGPAASPQRLRGLLLLLLQLPAPSSASEIPKGKQXAQLRQREVVDLYNGMCLQGPA
GVPGRDGSPGANVIPGTPGIPGRDGFKGEKGECLRESFEESWTPNYKQCSWSSLNYGIDL
GKIAECTFTKMRSNSALRVLFSGSLRLKCRNACCQRWYFTFNGAECSGPLPIEAIIYLDQ
GSPEMNSTINIHRTSSVEGLCEGIGAGLVDVAINVGTCSDYPKGDASTGWNSVSRIIIEE
LPK

Signal peptide:
amino acids 1-30

Transmembrane domain:
amino acids 195-217

FIGURE 247

GGCCGTTGGTTGGTGCGCGGCTGAAGGGTGTGGCGCGAGCAGCGTCGTTGGTTGGCCGGC
GGCGGGCCGGGACGGGCATGGCCCTGCTGCTGTGCCTGGTGTGCCTGACGGCGGCGCTGG
CCCACGGCTGTCTGCACTGCCACAGCAACTTCTCCAAGAAGTTCTCCTTCTACCGCCACC
ATGTGAACTTCAAGTCCTGGTGGGTGGGCGACATCCCCGTGTCAGGGGCGCTGCTCACCG
ACTGGAGCGACGACACGATGAAGGAGCTGCACCTGGCCATCCCCGCCAAGATCACCCGGG
AGAAGCTGGACCAAGTGGCGACAGCAGTGTACCAGATGATGGATCAGCTGTACCAGGGGA
AGATGTACTTCCCCGGGTATTTCCCCAACGAGCTGCGAAACATCTTCCGGGAGCAGGTGC
ACCTCATCCAGAACGCCATCATCGAAAGGCACCTGGCACCAGGCAGCTGGGGAGGAGGGC
AGCTCTCCAGGGAGGGACCCAGCCTAGCACCTGAAGGATCAATGCCATCACCCCGCGGGG
ACCTCCCCTAAGTAGCCCCCAGAGGCGCTGGGAGTGTTGCCACCGCCCTCCCCTGAAGTT
TGCTCCATCTCACGCTGGGGGTCAACCTGGGGACCCCTTCCCTCCGGGCCATGGACACAC
ATACATGAAAACCAGGCCGCATCGACTGTCAGCACCGCTGTGGCATCTTCCAGTACGAGA
CCATCTCCTGCAACAACTGCACAGACTCGCACGTCGCCTGCTTTGGCTATAACTGCGAGT
AGGGCTCAGGCATCACACCCACCCGTGCCAGGGCCCTACTGTCCCTGGGGTCCCAGGCTC
TCCTTGGAGGGGGCTCCCCGCCTTCCACCTGGCTGTCATCGGGTAGGGCGGGGCCGTGGG
TTCAGGGGCGCACCACTTCCAAGCCTGTGTCCCACAGGTCCTCGGCGCAGTGGAAGTCAG
CTGTCCAGGGCCTCCTGAACTACATAAATAACTGGCACAAGTAAGTCCCCTCCTCAAACC
AACACAGGCAGTGTGTGTATGTGAGCACCTCGTGGGTGAGTATGTGTGGGGCACAGGCTG
GCTCCCTCAGCTCCCACGTCCTAGAGGGGCTCCCGAGGAGGTGGAACCTCAACCCAGCTC
TGCGCAGGAGGCGGCTGCAGTCCTTTTCTCCCTCAAAGGTCTCCGACCCTCAGCTGGAGG
CGGGCATCTTTCCTAAAGGGTCCCCATAGGGTCTGGTTCCACCCCATCCCAGGTCTGTGG
TCAGAGCCTGGGAGGGTTCCCTACGATGGTTAGGGGTGCCCCATGGAGGGGCTGACTGCC
CCACATTGCCTTTCAGACAGGACACGAGCATGAGGTAAGGCCGCCCTGACCTGGACTTCA
GGGGGAGGGGGTAAAGGGAGAGAGGAGGGGGGCTAGGGGGTCCTCTAGATCAGTGGGGGC
ACTGCAGGTGGGGCTCTCCCTATACCTGGGACACCTGCTGGATGTCACCTCTGCAACCAC
ACCCATGTGGTGGTTTCATGAACAGACCACGCTCCTCTGCCTTCTCCTGGCCTGGGACAC
ACAGAGCCACCCCGGCCTTGTGAGTGACCCAGAGAAGGGAGGCCTCGGGAGAAGGGGTGC
TCGTAAGCCAACACCAGCGTGCCGCGGCCTGCACACCCTTCGGACATCCCAGGCACGAGG
GTGTCGTGGATGTGGCCACACATAGGACCACACGTCCCAGCTGGGAGGAGAGGCCTGGGG
CCCCCAGGGAGGGAGGCAGGGGGTGGGGGACATGGAGAGCTGAGGCAGCCTCGTCTCCCC
GCAGCCTGGTATCGCCAGCCTTAAGGTGTCTGGAGCCCCCACACTTGGCCAACCTGACCT
TGGAAGATGCTGCTGAGTGTCTCAAGCAGCACTGACAGCAGCTGGGCCTGCCCCAGGGCA
ACGTGGGGGCGGAGACTCAGCTGGACAGCCCCTGCCTGTCACTCTGGAGCTGGGCTGCTG
CTGCCTCAGGACCCCCTCTCCGACCCCGGACAGAGCTGAGCTGGCCAGGGCCAGGAGGGC
GGGAGGGAGGGAATGGGGGTGGGCTGTGCGCAGCATCAGCGCCTGGGCAGGTCCGCAGAG
CTGCGGATGTGATTAAAGTCCCTGATGTTTCTC

FIGURE 248

MALLLCLVCLTAALAHGCLHCHSNFSKKFSFYRHHVNPESWWVGDIPVSGALLTDWSDDT
MKELHLAIPAKITREKLDQVATAVYQMMDQLYQGKMYFPGYFPNELRNIFREQVHLIQNA
IIERHLAPGSWGGGQLSREGPSLAPEGSMPSPRGDLP

Signal peptide:
amino acids 1-15

FIGURE 249

CGACGATGCTACGCGCGCCCGGCTGCCTCCTCCGGACCTCCGTAGCGCCTGCCGCGGCCC
TGGCTGCGGCGCTGCTCTCGTCGCTTGCGCGCTGCTCTCTTCTAGAGCCGAGGGACCCGG
TGGCCTCGTCGCTCAGCCCCTATTTCGGCACCAAGACTCGCTACGAGGATGTCAACCCCG
TGCTATTGTCGGGCCCCGAGGCTCCGTGGCGGGACCCTGAGCTGCTGGAGGGGACCTGCA
CCCCGGTGCAGCTGGTCGCCCTCATTCGCCACGGCACCCGCTACCCCACGGTCAAACAGA
TCCGCAAGCTGAGGCAGCTGCACGGGTTGCTGCAGGCCCGCGGGTCCAGGGATGGCGGGG
CTAGTAGTACCGGCAGCCGCGACCTGGGTGCAGCGCTGGCCGACTGGCCTTTGTGGTACG
CGGACTGGATGGACGGGCAGCTAGTAGAGAAGGGACGGCAGGATATGCGACAGCTGGCGC
TGCGTCTGGCCTCGCTCTTCCCGGCCCTTTTCAGCCGTGAGAACTACGGCCGCCTGCGGC
TCATCACCAGTTCCAAGCACCGCTGCATGGATAGCAGCGCCGCCTTCCTGCAGGGGCTGT
GGCAGCACTACCACCCTGGCTTGCCGCCGCCGGACGTCGCAGATATGGAGTTTGGACCTC
CAACAGTTAATGATAAACTAATGAGATTTTTTGATCACTGTGAGAAGTTTTTAACTGAAG
TAGAAAAAAATGCTACAGCTCTTTATCACGTGGAAGCCTTCAAAACTGGACCAGAAATGC
AGAACATTTTAAAAAAAGTTGCAGCTACTTTGCAAGTGCCAGTAAATGATTTAAATGCAG
ATTTAATTCAAGTAGCCTTTTTCACCTGTTCATTTGACCTGGCAATTAAAGGTGTTAAAT
CTCCTTGGTGTGATGTTTTTGACATAGATGATGCAAAGGTATTAGAATATTTAAATGATC
TGAAACAATATTGGAAAAGAGGATATGGGTATACTATTAACAGTCGATCCAGCTGCACCT
TGTTTCAGGATATCTTTCAGCACTTGGACAAAGCAGTTGAACAGAAACAAAGGTCTCAGC
CAATTTCTTCTCCAGTCATCCTCCAGTTTGGTCATGCAGAGACTCTTCTTCCACTGCTTT
CTCTCATGGGCTACTTCAAAGACAAGGAACCCCTAACAGCGTACAATTACAAAAAACAAA
TGCATCGGAAGTTCCGAAGTGGTCTCATTGTACCTTATGCCTCGAACCTGATATTTGTGC
TTTACCACTGTGAAAATGCTAAGACTCCTAAAGAACAATTCCGAGTGCAGATGTTATTAA
ATGAAAAGGTGTTACCTTTGGCTTACTCACAAGAAACTGTTTCATTTTATGAAGATCTGA
AGAACCACTACAAGGACATCCTTCAGAGTTGTCAAACCAGTGAAGAATGTGAATTAGCAA
GGGCTAACAGTACATCTGATGAACTATGAGTAACTGAAGAACATTTTTAATTCTTTAGGA
ATCTGCAATGAGTGATTACATGCTTGTAATAGGTAGGCAATTCCTTGATTACAGGAAGCT
TTTATATTACTTGAGTATTTCTGTCTTTTCACAGAAAAACATTGGGTTTCTCTCTGGGTT
TGGACATGAAATGTAAGAAAAGATTTTTCACTGGAGCAGCTCTCTTAAGGAGAAACAAAT
CTATTTAGAGAAACAGCTGGCCCTGCAAATGTTTACAGAAATGAAATTCTTCCTACTTAT
ATAAGAAATCTCACACTGAGATAGAATTGTGATTTCATAATAACACTTGAAAAGTGCTGG
AGTAACAAAATATCTCAGTTGGACCATCCTTAACTTGATTGAACTGTCTAGGAACTTTAC
AGATTGTTCTGCAGTTCTCTCTTCTTTTCCTCAGGTAGGACAGCTCTAGCATTTTCTTAA
TCAGGAATATTGTGGTAAGCTGGGAGTATCACTCTGGAAGAAAGTAACATCTCCAGATGA
GAATTTGAAACAAGAAACAGAGTGTTGTAAAAGGACACCTTCACTGAAGCAAGTCGGAAA
GTACAATGAAAATAAATATTTTTGGTATTTATTTATGAAATATTTGAACATTTTTTCAAT
AATTCCTTTTTACTTCTAGGAAGTCTCAAAAGACCATCTTAAATTATTATATGTTTGGAC
AATTAGCAACAAGTCAGATAGTTAGAATCGAAGTTTTTCAAATCCATTGCTTAGCTAACT
TTTTCATTCTGTCACTTGGCTTCGATTTTTATATTTTCCTATTATATGAAATGTATCTTT
TGGTTGTTTGATTTTTCTTTCTTTCTTTGTAAATAGTTCTGAGTTCTGTCAAATGCCGTG
AAAGTATTTGCTATAATAAAGAAAATTCTTGTGACTTTAAAAAAAAA

FIGURE 250

MLRAPGCLLRTSVAPAAALAAALLSSLARCSLLEPRDPVASSLSPYFGTKTRYEDVNPVL
LSGPEAPWRDPELLEGTCTPVQLVALIRHGTRYPTVKQIRKLRQLHGLLQARGSRDGGAS
STGSRDLGAALADWPLWYADWMDGQLVEKGRQDMRQLALRLASLFPALFSRENYGRLRLI
TSSKHRCMDSSAAPLQGLWQHYHPGLPPPDVADMEFGPPTVNDKLMRFFDHCEKFLTEVE
KNATALYHVEAFKTGPEMQNILKKVAATLQVPVNDLNADLIQVAFFTCSFDLAIKGVKSP
WCDVFDIDDAKVLEYLNDLKQYWKRGYGYTINSRSSCTLFQDIFQHLDKAVEQKQRSQPI
SSPVILQFGHAETLLPLLSLMGYFKDKEPLTAYNYKKQMHRKFRSGLIVPYASNLIFVLY
HCENAKTPKEQFRVQMLLNEKVLPLAYSQETVSFYEDLKNHYKDILQSCQTSEECELARA
NSTSDEL

Important features:
Signal sequence
amino acids 1-30

N-glycosylation sites:
amino acids 242-246, 481-485

N-myristoylation sites.
amino acids 107-113, 113-119, 117-123, 118-124, 128-134

Endoplasmic reticulum targeting sequence:
amino acids 484-489

FIGURE 251

GGAGAGCCGCGGCTGGGACCGGAGTGGGGAGCGCGGCGTGGAGGTGCCACCCGGCGCGGG
TGGCGGAGAGATCAGAAGCCTCTTCCCCAAGCCGAGCCAACCTCAGCGGGGACCCGGGCT
CAGGGACGCGGCGGCGGCGGCGGCGACTGCAGTGGCTGGACGATGCAGCGTCCGCCGGA
GCCGGGGCGGTGATTGCAGCCCCAGACAGCCGGCGCTGGCTGTGGTCGGTGCTGGCGGCG
GCGCTTGGGCTCTTGACAGCTGGAGTATCAGCCTTGGAAGTATATACGCCAAAAGAAATC
TTCGTGGCAAATGGTACACAAGGGAAGCTGACCTGCAAGTTCAAGTCTACTAGTACGACT
GGCGGGTTGACCTCAGTCTCCTGGAGCTTCCAGCCAGAGGGGGCCGACACTACTGTGTCG
TTTTTCCACTACTCCCAAGGGCAAGTGTACCTTGGGAATTATCCACCATTTAAAGACAGA
ATCAGCTGGGCTGGAGACCTTGACAAGAAAGATGCATCAATCAACATAGAAAATATGCAG
TTTATACACAATGGCACCTATATCTGTGATGTCAAAAACCCTCCTGACATCGTTGTCCAG
CCTGGACACATTAGGCTCTATGTCGTAGAAAAAGAGAATTTGCCTGTGTTTCCAGTTTGG
GTAGTGGTGGGCATAGTTACTGCTGTGGTCCTAGGTCTCACTCTGCTCATCAGCATGATT
CTGGCTGTCCTCTATAGAAGGAAAAACTCTAAACGGGATTACACTGGCTGCAGTACATCA
GAGAGTTTGTCACCAGTTAAGCAGGCTCCTCGGAAGTCCCCCTCCGACACTGAGGGTCTT
GTAAAGAGTCTGCCTTCTGGATCTCACCAGGGCCCAGTCATATATGCACAGTTAGACCAC
TCCGGCGGACATCACAGTGACAAGATTAACAAGTCAGAGTCTGTGGTGTATGCGGATATC
CGAAAGAATTAAGAGAATACCTAGAACATATCCTCAGCAAGAAACAAAACCAAACTGGAC
TCTCGTGCAGAAAATGTAGCCCATTACCACATGTAGCCTTGGAGACCCAGGCAAGGACAA
GTACACGTGTACTCACAGAGGGAGAGAAAGATGTGTACAAAGGATATGTATAAATATTCT
ATTTAGTCATCCTGATATGAGGAGCCAGTGTTGCATGATGAAAAGATGGTATGATTCTAC
ATATGTACCCATTGTCTTGCTGTTTTTGTACTTTCTTTTCAGGTCATTTACAATTGGGAG
ATTTCAGAAACATTCCTTTCACCATCATTTAGAAATGGTTTGCCTTAATGGAGACAATAG
CAGATCCTGTAGTATTTCCAGTAGACATGGCCTTTTAATCTAAGGGCTTAAGACTGATTA
GTCTTAGCATTTACTGTAGTTGGAGGATGGAGATGCTATGATGGAAGCATACCCAGGGTG
GCCTTTAGCACAGTATCAGTACCATTTATTTGTCTGCCGCTTTTAAAAAATACCCATTGG
CTATGCCACTTGAAAACAATTTGAGAAGTTTTTTTGAAGTTTTTCTCACTAAAATATGGG
GCAATTGTTAGCCTTACATGTTGTGTAGACTTACTTTAAGTTTGCACCCTTGAAATGTGT
CATATCAATTTCTGGATTCATAATAGCAAGATTAGCAAAGGATAAATGCCGAAGGTCACT
TCATTCTGGACACAGTTGGATCAATACTGATTAAGTAGAAAATCCAAGCTTTGCTTGAGA
ACTTTTGTAACGTGGAGAGTAAAAAGTATCGGTTTTA

FIGURE 252

MAASAGAGAVIAAPDSRRWLWSVLAAALGLLTAGVSALEVYTPKEIFVANGTQGKLTCKF
KSTSTTGGLTSVSWSFQPEGADTTVSFFHYSQGQVYLGNYPPFKDRISWAGDLDKKDAS I
NIENMQFIHNGTYICDVKNPPDIVVQPGHIRLYVVEKENLPVFPVWVVVGIVTAVVLGLT
LLISMILAVLYRRKNSKRDYTGCSTSESLSPVKQAPRKSPSDTEGLVKSLPSGSHQGPVI
YAQLDHSGGHHSDKINKSESVVYADIRKN

Signal peptide:
amino acids 1-37

Transmembrane domain:
amino acids 161-183

FIGURE 253

GTGACACTATAGAAGAGCTATGACGTCGCATGCACGCGTACGTAAGCTCGGAATTCGGCT
CGAGGCTGGTGGGAAGAAGCCGAGATGGCGGCAGCCAGCGCTGGGGCAACCCGGCTGCTC
CTGCTCTTGCTGATGGCGGTAGCAGCGCCCAGTCGAGCCCGGGGCAGCGGCTGCCGGCC
GGGACTGGTGCGCGAGGGGCTGGGGCGGAAGGTCGAGAGGGCGAGGCCTGTGGCACGGTG
GGGCTGCTGCTGGAGCACTCATTTGAGATCGATGACAGTGCCAACTTCCGGAAGCGGGGC
TCACTGCTCTGGAACCAGCAGGATGGTACCTTGTCCCTGTCACAGCGGCAGCTCAGCGAG
GAGGAGCGGGGCCGACTCCGGGATGTGGCAGCCCTGAATGGCCTGTACCGGGTCCGGATC
CCAAGGCGACCCGGGGCCCTGGATGGCCTGGAAGCTGGTGGCTATGTCTCCTCCTTTGTC
CCTGCGTGCTCCCTGGTGGAGTCGCACCTGTCGGACCAGCTGACCCTGCACGTGGATGTG
GCCGGCAACGTGGTGGGCGTGTCGGTGGTGACGCACCCCGGGGGCTGCCGGGGCCATGAG
GTGGAGGACGTGGACCTGGAGCTGTTCAACACCTCGGTGCAGCTGCAGCCGCCCACCACA
GCCCCAGGCCCTGAGACGGCGGCCTTCATTGAGCGCCTGGAGATGGAACAGGCCCAGAAG
GCCAAGAACCCCCAGGAGCAGAAGTCCTTCTTCGCCAAATACTGGATGTACATCATTCCC
GTCGTCCTGTTCCTCATGATGTCAGGAGCGCCAGACACCGGGGGCCAGGGTGGGGGTGGG
GGTGGGGGTGGTGGTGGGGGTAGTGGCCTTTGCTGTGTGCCACCCTCCCTGTAAGTCTAT
TTAAAAACATCGACGATACATTGAAATGTGTGAACGTTTTGAAAAGCTACAGCTTCCAGC
AGCCAAAAGCAACTGTTGTTTTGGCAAGACGGTCCTGATGTACAAGCTTGATTGAAATTC
ACTGCTCACTTGATACGTTATTCAGAAACCCAAGGAATGGCTGTCCCCATCCTCATGTGG
CTGTGTGGAGCTCAGCTGTGTTGTGTGGCAGTTTATTAAACTGTCCCCCAGATCGACACG
CAAAAAAAAA

FIGURE 254

MAAASAGATRLLLLLLMAVAAPSRARGSGCRAGTGARGAGAEGRRGEACGTVGLLLEHSF
EIDDSANFRKRGSLLWNQQDGTLSLSQRQLSEEERGRLRDVAALNGLYRVRIPRRPGALD
GLEAGGYVSSFVPACSLVESHLSDQLTLHVDVAGNVVGVSVVTHPGGCRGHEVEDVDLEL
FNTSVQLQPPTTAPGPETAAFIERLEMEQAQKAKNPQEQKSFFAKYWMYIIPVVLFLMMS
GAPDTGGQGGGGGGGGGGSGLCCVPPSL

Signal peptide:
amino acids 1-24

Transmembrane domain:
amino acids 226-243

FIGURE 255

GCGACGCGCGGCGGGGCGGCGAGAGGAAACGCGGCGCCGGGCCGGGCCCGGCCCTGGAGA
TGGTCCCCGGCGCCGCGGGCTGGTGTTGTCTCGTGCTCTGGCTCCCCGCGTGCGTCGCGG
CCCACGGCTTCCGTATCCATGATTATTTGTACTTTCAAGTGCTGAGTCCTGGGGACATTC
GATACATCTTCACAGCCACACCTGCCAAGGACTTTGGTGGTATCTTTCACACAAGGTATG
AGCAGATTCACCTTGTCCCCGCTGAACCTCCAGAGGCCTGCGGGGAACTCAGCAACGGTT
TCTTCATCCAGGACCAGATTGCTCTGGTGGAGAGGGGGGGCTGCTCCTTCCTCTCCAAGA
CTCGGGTGGTCCAGGAGCACGGCGGGCGGGCGGTGATCATCTCTGACAACGCAGTTGACA
ATGACAGCTTCTACGTGGAGATGATCCAGGACAGTACCCAGCGCACAGCTGACATCCCCG
CCCTCTTCCTGCTCGGCCGAGACGGCTACATGATCCGCCGCTCTCTGGAACAGCATGGGC
TGCCATGGGCCATCATTTCCATCCCAGTCAATGTCACCAGCATCCCCACCTTTGAGCTGC
TGCAACCGCCCTGGACCTTCTGGTAGAAGAGTTTGTCCCACATTCCAGCCATAAGTGACT
CTGAGCTGGGAAGGGGAAACCCAGGAATTTTGCTACTTGGAATTTGGAGATAGCATCTGG
GGACAAGTGGAGCCAGGTAGAGGAAAAGGGTTTGGGCGTTGCTAGGCTGAAAGGGAAGCC
ACACCACTGGCCTTCCCTTCCCCAGGGCCCCCAAGGGTGTCTCATGCTACAAGAAGAGGC
AAGAGACAGGCCCCAGGGCTTCTGGCTAGAACCCGAAACAAAAGGAGCTGAAGGCAGGTG
GCCTGAGAGCCATCTGTGACCTGTCACACTCACCTGGCTCCAGCCTCCCCTACCCAGGGT
CTCTGCACAGTGACCTTCACAGCAGTTGTTGGAGTGGTTTAAAGAGCTGGTGTTTGGGGA
CTCAATAAACCCTCACTGACTTTTTAGCAATAAAGCTTCTCATCAGGGTTGCAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 256

MVPGAAGWCCLVLWLPACVAAHGFRIHDYLYFQVLSPGDIRYIFTATPAKDFGGIFHTRY
EQIHLVPAEPPEACGELSNGFFIQDQIALVERGGCSFLSKTRVVQEHGGRAVIISDNAVD
NDSFYVEMIQDSTQRTADIPALFLLGRDGYMIRRSLEQHGLPWAIISIPVNVTSIPTFEL
LQPFWTFW

Signal peptide:
amino acids 1-20

FIGURE 257

CTCGCTTCTTCCTTCTGGATGGGGGCCCAGGGGGCCCAGGAGAGTATAAAGGCGATGTGG
AGGGTGCCCGGCACAACCAGACGCCCAGTCACAGGCGAGAGCCCTGGGATGCACCGGCCA
GAGGCCATGCTGCTGCTGCTCACGCTTGCCCTCCTGGGGGGCCCCACCTGGGCAGGGAAG
ATGTATGGCCCTGGAGGAGGCAAGTATTTCAGCACCACTGAAGACTACGACCATGAAATC
ACAGGGCTGCGGGTGTCTGTAGGTCTTCTCCTGGTGAAAAGTGTCCAGGTGAAACTTGGA
GACTCCTGGGACGTGAAACTGGGAGCCTTAGGTGGGAATACCCAGGAAGTCACCCTGCAG
CCAGGCGAATACATCACAAAAGTCTTTGTCGCCTTCCAAGCTTTCCTCCGGGGTATGGTC
ATGTACACCAGCAAGGACCGCTATTTCTATTTTGGGAAGCTTGATGGCCAGATCTCCTCT
GCCTACCCCAGCCAAGAGGGCAGGTGCTGGTGGGCATCTATGGCCAGTATCAACTCCTT
GGCATCAAGAGCATTGGCTTTGAATGGAATTATCCACTAGAGGAGCCGACCACTGAGCCA
CCAGTTAATCTCACATACTCAGCAAACTCACCCGTGGGTCGCTAGGGTGGGGTATGGGGC
CATCCGAGCTGAGGCCATCTGTGTGGTGGTGGCTGATGGTACTGGAGTAACTGAGTCGGG
ACGCTGAATCTGAATCCACCAATAAATAAAGCTTCTGCAGAAAA

FIGURE 258

MHRPSAMLLLLTLALLGGPTWAGKMYGPGGGKYFSTTEDYDHEITGLRVSVGLLLVKSVQ
VKLGDSWDVKLGALGGNTQEVTLQPGEYITKVFVAFQAFLRGMVMYTSKDRYFYFGKLDG
QISSAYPSQEGQVLVGIYGQYQLLGIKSIGFEWNYPLEEPTTEPPVNLTYSANSPVGR

Signal peptide:
amino acids 1-22

FIGURE 259

CAGACATGGCTCAGTCACTGGCTCTGAGCCTCCTTATCCTGGTTCTGGCCTTTGGCATCC
CCAGGACCCAAGGCAGTGATGGAGGGGCTCAGGACTGTTGCCTCAAGTACAGCCAAAGGA
AGATTCCCGCCAAGGTTGTCCGCAGCTACCGGAAGCAGGAACCAAGCTTAGGCTGCTCCA
TCCCAGCTATCCTGTTCTTGCCCCGCAAGCGCTCTCAGGCAGAGCTATGTGCAGACCCAA
AGGAGCTCTGGGTGCAGCAGCTGATGCAGCATCTGGACAAGACACCATCCCCACAGAAAC
CAGCCCAGGGCTGCAGGAAGGACAGGGGGGCCTCCAAGACTGGCAAGAAAGGAAAGGGCT
CCAAAGGCTGCAAGAGGACTGAGCGGTCACAGACCCCTAAAGGGCCATAGCCCAGTGAGC
AGCCTGGAGCCCTGGAGACCCCACCAGCCTCACCAGCGCTTGAAGCCTGAACCCAAGATG
CAAGAAGGAGGCTATGCTCAGGGGCCCTGGAGCAGCCACCCCATGCTGGCCTTGCCACAC
TCTTTCTCCTGCTTTAACCACCCCATCTGCATTCCCAGCTCTACCCTGCATGGCTGAGCT
GCCCACAGCAGGCCAGGTCCAGAGAGACCGAGGAGGGAGAGTCTCCCAGGGAGCATGAGA
GGAGGCAGCAGGACTGTCCCCTTGAAGGAGAATCATCAGGACCCTGGACCTGATACGGCT
CCCCAGTACACCCACCTCTTCCTTGTAAATATGATTTATACCTAACTGAATAAAAAGCT
GTTCTGTCTTCCCNCCCA

FIGURE 260

MAQSLALSLLILVLAFGIPRTQGSDGGAQDCCLKYSQRKIPAKVVRSYRKQEPSLGCSIP
AILFLPRKRSQAELCADPKELWVQQLMQHLDKTPSPQKPAQGCRKDRGASKTGKKGKGSK
GCKRTERSQTPKGP

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-17

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 67-71

N-myristoylation sites:
amino acids 17-23, 23-29, 27-33, 108-114, 118-124, 121-127

Amidation site:
amino acids 112-116

Small cytokines:
amino acids 51-91

FIGURE 261

GGGACTACAAGCCGCGCCGCGCTGCCGCTGGCCCCTCAGCAACCCTCGACATGGCGCTGA
GGCGGCCACCGCGACTCCGGCTCTGCGCTCGGCTGCCTGACTTCTTCCTGCTGCTGCTTT
TCAGGGGCTGCCTGATAGGGGCTGTAAATCTCAAATCCAGCAATCGAACCCCAGTGGTAC
AGGAATTTGAAAGTGTGGAACTGTCTTGCATCATTACGGATTCGCAGACAAGTGACCCCA
GGATCGAGTGGAAGAAAATTCAAGATGAACAAACCACATATGTGTTTTTTGACAACAAAA
TTCAGGGAGACTTGGCGGGTCGTGCAGAAATACTGGGGAAGACATCCCTGAAGATCTGGA
ATGTGACACGGAGAGACTCAGCCCTTTATCGCTGTGAGGTCGTTGCTCGAAATGACCGCA
AGGAAATTGATGAGATTGTGATCGAGTTAACTGTGCAAGTGAAGCCAGTGACCCCTGTCT
GTAGAGTGCCGAAGGCTGTACCAGTAGGCAAGATGGCAACACTGCACTGCCAGGAGAGTG
AGGGCCACCCCCGGCCTCACTACAGCTGGTATCGCAATGATGTACCACTGCCCACGGATT
CCAGAGCCAATCCCAGATTTCGCAATTCTTCTTTCCACTTAAACTCTGAAACAGGCACTT
TGGTGTTCACTGCTGTTCACAAGGACGACTCTGGGCAGTACTACTGCATTGCTTCCAATG
ACGCAGGCTCAGCCAGGTGTGAGGAGCAGGAGATGGAAGTCTATGACCTGAACATTGGCG
GAATTATTGGGGGGGTTCTGGTTGTCCTTGCTGTACTGGCCCTGATCACGTTGGGCATCT
GCTGTGCATACAGACGTGGCTACTTCATCAACAATAAACAGGATGGAGAAAGTTACAAGA
ACCCAGGGAAACCAGATGGAGTTAACTACATCCGCACTGACGAGGAGGGCGACTTCAGAC
ACAAGTCATCGTTTGTGATCTGAGACCCGCGGTGTGGCTGAGAGCGCACAGAGCGCACGT
GCACATACCTCTGCTAGAAACTCCTGTCAAGGCAGCGAGAGCTGATGCACTCGGACAGAG
CTAGACACTCATTCAGAAGCTTTTCGTTTTGGCCAAAGTTGACCACTACTCTTCTTACTC
TAACAAGCCACATGAATAGAAGAATTTTCCTCAAGATGGACCCGGTAAATATAACCACAA
GGAAGCGAAACTGGGTGCGTTCACTGAGTTGGGTTCCTAATCTGTTTCTGGCCTGATTCC
CGCATGAGTATTAGGGTGATCTTAAAGAGTTTGCTCACGTAAACGCCCGTGCTGGGCCCT
GTGAAGCCAGCATGTTCACCACTGGTCGTTCAGCAGCCACGACAGCACCATGTGAGATGG
CGAGGTGGCTGGACAGCACCAGCAGCGCATCCCGGCGGGAACCCAGAAAAGGCTTCTTAC
ACAGCAGCCTTACTTCATCGGCCCACAGACACCACCGCAGTTTCTTCTTAAAGGCTCTGC
TGATCGGTGTTGCAGTGTCCATTGTGGAGAAGCTTTTTGGATCAGCATTTTGTAAAAACA
ACCAAAATCAGGAAGGTAAATTGGTTGCTGGAAGAGGGATCTTGCCTGAGGAACCCTGCT
TGTCCAACAGGGTGTCAGGATTTAAGGAAAACCTTCGTCTTAGGCTAAGTCTGAAATGGT
ACTGAAATATGCTTTTCTATGGGTCTTGTTTATTTTATAAAATTTTACATCTAAATTTTT
GCTAACGATGTATTTTGATTATTGAAAAGAAAATTTCTATTTAAACTGTAAATATATTGT
CATACAATGTTAAATAACCTATTTTTTTAAAAAAGTTCAACTTAAGGTAGAAGTTCCAAG
CTACTAGTGTTAAATTGGAAAATATCAATAATTAAGAGTATTTTACCCAAGGAATCCTCT
CATGGAAGTTTACTGTGATGTTGCTTTTCTCACACAAGTTTTAGCCTTTTTCACAAGGGA
ACTCATACTGTCTACACATCAGACCATAGTTGCTTAGGAAACCTTTAAAAATTCCAGTTA
AGCAATGTTGAAATCAGTTTGCATCTCTTCAAAAGAAACCTCTCAGGTTAGCTTTGAACT
GCCTCTTCCTGAGATGACTAGGACAGTCTGTACCCAGAGGCCACCCAGAAGCCCTCAGAT
GTACATACACAGATGCCAGTCAGCTCCTGGGGTTGCGCCAGGCGCCCCCGCTCTAGCTCA
CTGTTGCCTCGCTGTCTGCCAGGAGGCCCTGCCATCCTTGGGCCCTGGCAGTGGCTGTGT
CCCAGTGAGCTTTACTCACGTGGCCCTTGCTTCATCCAGCACAGCTCTCAGGTGGGCACT
GCAGGGACACTGGTGTCTTCCATGTAGCGTCCCAGCTTTGGGCTCCTGTAACAGACCTCT
TTTTGGTTATGGATGGCTCACAAAATAGGGCCCCCAATGCTATTTTTTTTTTTTAAGTTT
GTTTAATTATTTGTTAAGATTGTCTAAGGCCAAAGGCAATTGCGAAATCAAGTCTGTCAA
GTACAATAACATTTTTAAAAGAAAATGGATCCCACTGTTCCTCTTTGCCACAGAGAAAGC
ACCCAGACGCCACAGGCTCTGTCGCATTTCAAAACAAACCATGATGGAGTGGCGGCCAGT
CCAGCCTTTTAAAGAACGTCAGGTGGAGCAGCCAGGTGAAAGGCCTGGCGGGAGGAAAG
TGAAACGCCTGAATCAAAAGCAGTTTTCTAATTTGACTTTAAATTTTTCATCCGCCGGA

GACACTGCTCCCATTTGTGGGGGGACATTAGCAACATCACTCAGAAGCCTGTGTTCTTCA
AGAGCAGGTGTTCTCAGCCTCACATGCCCTGCCGTGCTGGACTCAGGACTGAAGTGCTGT
AAAGCAAGGAGCTGCTGAGAAGGAGCACTCCACTGTGTGCCTGGAGAATGGCTCTCACTA
CTCACCTTGTCTTTCAGCTTCCAGTGTCTTGGGTTTTTTATACTTTGACAGCTTTTTTTT
AATTGCATACATGAGACTGTGTTGACTTTTTTTAGTTATGTGAAACACTTTGCCGCAGGC
CGCCTGGCAGAGGCAGGAAATGCTCCAGCAGTGGCTCAGTGCTCCCTGGTGTCTGCTGCA
TGGCATCCTGGATGCTTAGCATGCAAGTTCCCTCCATCATTGCCACCTTGGTAGAGAGGG
ATGGCTCCCCACCCTCAGCGTTGGGGATTCACGCTCCAGCCTCCTTCTTGGTTGTCATAG
TGATAGGGTAGCCTTATTGCCCCCTCTTCTTATACCCTAAAACCTTCTACACTAGTGCCA
TGGGAACCAGGTCTGAAAAAGTAGAGAGAAGTGAAAGTAGAGTCTGGGAAGTAGCTGCCT
ATAACTGAGACTAGACGGAAAAGGAATACTCGTGTATTTTAAGATATGAATGTGACTCAA
GACTCGAGGCCGATACGAGGCTGTGATTCTGCCTTTGGATGGATGTTGCTGTACACAGAT
GCTACAGACTTGTACTAACACACCGTAATTTGGCATTTGTTTAACCTCATTTATAAAAGC
TTCAAAAAAACCCA

FIGURE 262

MALRPPRLRLCARLPDFFLLLLFRGCLIGAVNLKSSNRTPVVQEFESVELSCIITDSQT
SDPRIEWKKIQDEQTTYVFFDNKIQGDLAGRAEILGKTSLKIWNVTRRDSALYRCEVVAR
NDRKEIDEIVIELTVQVKPVTPVCRVPKAVPVGKMATLHCQESEGHPRPHYSWYRNDVPL
PTDSRANPRFRNSSFHLNSETGTLVFTAVHKDDSGQYYCLASNDAGSARCEEQEMEVYDL
NIGGIIGGVLVVLAVLALITLGICCAYRRGYFINNKQDGESYKNPGKPDGVNYIRTDEEG
DFRHKSSFVI

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-30

Transmembrane domain:
amino acids 243-263

N-glycosylation sites:
amino acids 104-107, 192-195

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 107-110

Casein kinase II phosphorylation site:
amino acids 106-109, 296-299

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 69-77

N-myristoylation sites:
amino acids 26-31, 215-220, 226-231, 243-248, 244-249, 262-267

FIGURE 263

CCAGGACCAGGGCGCACCGGCTCAGCCTCTCACTTGTCAGAGGCCGGGGAAGAGAAGCAA
AGCGCAACGGTGTGGTCCAAGCCGGGGCTTCTGCTTCGCCTCTAGGACATACACGGGACC
CCCTAACTTCAGTCCCCCAAACGCGCACCCTCGAAGTCTTGAACTCCAGCCCCGCACATC
CACGCGCGGCACAGGCGCGGCAGGCGGCAGGTCCCGGCCGAAGGCGATGCGCGCAGGGGG
TCGGGCAGCTGGGCTCGGGCGGCGGGAGTAGGGCCCGGCAGGGAGGCAGGGAGGCTGCAT
ATTCAGAGTCGCGGGCTGCGCCCTGGGCAGAGGCCGCCCTCGCTCCACGCAACACCTGCT
GCTGCCACCGCGCCGCGATGAGCCGCGTGGTCTCGCTGCTGCTGGGCGCCGCGCTGCTCT
GCGGCCACGGAGCCTTCTGCCGCCGCGTGGTCAGCGGCCAAAAGGTGTGTTTTGCTGACT
TCAAGCATCCCTGCTACAAAATGGCCTACTTCCATGAACTGTCCAGCCGAGTGAGCTTTC
AGGAGGCACGCCTGGCTTGTGAGAGTGAGGGAGGAGTCCTCCTCAGCCTTGAGAATGAAG
CAGAACAGAAGTTAATAGAGAGCATGTTGCAAAACCTGACAAAACCCGGGACAGGGATTT
CTGATGGTGATTTCTGGATAGGGCTTTGGAGGAATGGAGATGGGCAAACATCTGGTGCCT
GCCCAGATCTCTACCAGTGGTCTGATGGAAGCAATTCCCAGTACCGAAACTGGTACACAG
ATGAACCTTCCTGCGGAAGTGAAAAGTGTGTTGTGATGTATCACCAACCAACTGCCAATC
CTGGCCTTGGGGGTCCCTACCTTTACCAGTGGAATGATGACAGGTGTAACATGAAGCACA
ATTATATTTGCAAGTATGAACCAGAGATTAATCCAACAGCCCCTGTAGAAAAGCCTTATC
TTACAAATCAACCAGGAGACACCCATCAGAATGTGGTTGTTACTGAAGCAGGTATAATTC
CCAATCTAATTTATGTTGTTATACCAACAATACCCCTGCTCTTACTGATACTGGTTGCTT
TTGGAACCTGTTGTTTCCAGATGCTGCATAAAAGTAAAGGAAGAACAAAAACTAGTCCAA
ACCAGTCTACACTGTGGATTTCAAAGAGTACCAGAAAAGAAAGTGGCATGGAAGTATAAT
AACTCATTGACTTGGTTCCAGAATTTTGTAATTCTGGATCTGTATAAGGAATGGCATCAG
AACAATAGCTTGGAATGGCTTGAAATCACAAAGGATCTGCAAGATGAACTGTAAGCTCCC
CCTTGAGGCAAATATTAAAGTAATTTTTATATGTCTATTATTTCATTTAAAGAATATGCT
GTGCTAATAATGGAGTGAGACATGCTTATTTTGCTAAAGGATGCACCCAAACTTCAAACT
TCAAGCAAATGAAATGGACAATGCAGATAAAGTTGTTATCAACACGTCGGGAGTATGTGT
GTTAGAAGCAATTCCTTTTATTTCTTTCACCTTTCATAAGTTGTTATCTAGTCAATGTAA
TGTATATTGTATTGAAATTTACAGTGTGCAAAAGTATTTTACCTTTGCATAAGTGTTTGA
TAAAAATGAACTGTTCTAATATTTATTTTTATGGCATCTCATTTTTCAATACATGCTCTT
TTGATTAAAGAAACTTATTACTGTTGTCAACTGAATTCACACACACACAAATATAGTACC
ATAGAAAAAGTTTGTTTTCTCGAAATAATTCATCTTTCAGCTTCTCTGCTTTTGGTCAAT
GTCTAGGAAATCTCTTCAGAAATAAGAAGCTATTTCATTAAGTGTGATATAAACCTCCTC
AAACATTTTACTTAGAGGCAAGGATTGTCTAATTTCAATTGTGCAAGACATGTGCCTTAT
AATTATTTTTAGCTTAAAATTAAACAGATTTTGTAATAATGTAACTTTGTTAATAGGTGC
ATAAACACTAATGCAGTCAATTTGAACAAAAGAAGTGACATACACAATATAAATCATATG
TCTTCACACGTTGCCTATATAATGAGAAGCAGCTCTCTGAGGGTTCTGAAATCAATGTGG
TCCCTCTCTTGCCCACTAAACAAAGATGGTTGTTCGGGGTTTGGGATTGACACTGGAGGC
AGATAGTTGCAAAGTTAGTCTAAGGTTTCCCTAGCTGTATTTAGCCTCTGACTATATTAG
TATACAAAGAGGTCATGTGGTTGAGACCAGGTGAATAGTCACTATCAGTGTGGAGACAAG
CACAGCACACAGACATTTTAGGAAGGAAAGGAACTACGAAATCGTGTGAAAATGGGTTGG
AACCCATCAGTGATCGCATATTCATTGATGAGGGTTTGCTTGAGATAGAAAATGGTGGCT
CCTTTCTGTCTTATCTCCTAGTTTCTTCAATGCTTACGCCTTGGTTCTTCTCAAGAGAAAG
TTGTAACTCTCTGGTCTTCATATGTCCCTGTGCTCCTTTTAACCAAATAAAGAGTTCTTG
TTTCTGGGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 264

MSRVVSLLLGAALLCGHGAFCRRVVSGQKVCPADFKHPCYKMAYFHELSSRVSFQEARLA
CESEGGVLLSLENEAEQKLIESMLQNLTKPGTGISDGDFWIGLWRNGDGQTSGACPDLYQ
WSDGSNSQYRNWYTDEPSCGSEKCVVMYHQPTANPGLGGPYLYQWNDDRCNMKHNYICKY
EPRINPTAPVEKPYLTNQPGDTHQNVVVTEAGIIPNLIYVVIPTIPLLLLILVAFGTCCF
QMLHKSKGRTKTSPNQSTLWISKSTRKESGMEV

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-21

Transmembrane domain:
amino acids 214-235

N-glycosylation sites:
amino acids 86-89 and 255-258

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 266-269

N-myristoylation sites:
amino acids 27-32, 66-71, 91-96, 93-98, 102-107, 109-114, 140-145 and 212-217

FIGURE 265

GGAGAATGGAGAGAGCAGTGAGAGTGGAGTCCGGGGTCCTGGTCGGGGTGGTCTGTCTGC
TCCTGGCATGCCCTGCCACAGCCACTGGGCCCGAAGTTGCTCAGCCTGAAGTAGACACCA
CCCTGGGTCGTGTGCGAGGCCGGCAGGTGGGCGTGAAGGGCACAGACCGCCTTGTGAATG
TCTTTCTGGGCATTCCATTTGCCCAGCCGCCACTGGGCCCTGACCGGTTCTCAGCCCCAC
ACCCAGCACAGCCCTGGGAGGGTGTGCGGGATGCCAGCACTGCGCCCCCAATGTGCCTAC
AAGACGTGGAGAGCATGAACAGCAGCAGATTTGTCCTCAACGGAAAACAGCAGATCTTCT
CCGTTTCAGAGGACTGCCTGGTCCTCAACGTCTATAGCCCAGCTGAGGTCCCCGCAGGGT
CCGGTAGGCCGGTCATGGTATGGGTCCATGGAGGCGCTCTGATAACTGGCGCTGCCACCT
CCTACGATGGATCAGCTCTGGCTGCCTATGGGGATGTGGTCGTGGTTACAGTCCAGTACC
GCCTTGGGGTCCTTGGCTTCTTCAGCACTGGAGATGAGCATGCACCTGGCAACCAGGGCT
TCCTAGATGTGGTAGCTGCTTTGCGCTGGGTGCAAGAAAACATCGCCCCCTTCGGGGGTG
ACCTCAACTGTGTCACTGTCTTTGGTGGATCTGCCGGTGGGAGCATCATCTCTGGCCTGG
TCCTGTCCCCAGTGGCTGCAGGGCTGTTCCACAGAGCCATCACACAGAGTGGGGTCATCA
CCACCCCAGGGATCATCGACTCTCACCCTTGGCCCCTAGCTCAGAAAATCGCAAACACCT
TGGCCTGCAGCTCCAGCTCCCCGGCTGAGATGGTGCAGTGCCTTCAGCAGAAAGAAGGAG
AAGAGCTGGTCCTTAGCAAGAAGCTGAAAAATACTATCTATCCTCTCACCGTTGATGGCA
CTGTCTTCCCCAAAAGCCCCAAGGAACTCCTGAAGGAGAAGCCCTTCCACTCTGTGCCCT
TCCTCATGGGTGTCAACAACCATGAGTTCAGCTGGCTCATCCCCAGGGGCTGGGGTCTCC
TGGATACAATGGAGCAGATGAGCCGGGAGGACATGCTGGCCATCTCAACACCCGTCTTGA
CCAGTCTGGATGTGCCCCCTGAGATGATGCCCACCGTCATAGATGAATACCTAGGAAGCA
ACTCGGACGCACAAGCCAAATGCCAGGCGTTCCAGGAATTCATGGGTGACGTATTCATCA
ATGTTCCCACCGTCAGTTTTTCAAGATACCTTCGAGATTCTGGAAGCCCTGTCTTTTTCT
ATGAGTTCCAGCATCGACCCAGTTCTTTTGCGAAGATCAAACCTGCCTGGGTGAAGGCTG
ATCATGGGGCCGAGGGTGCTTTTGTGTTCGGAGGTCCCTTCCTCATGGACGAGAGCTCCC
GCCTGGCCTTTCCAGAGGCCACAGAGGAGGAGAAGCAGCTAAGCCTCACCATGATGGCCC
AGTGGACCCACTTTGCCCGGACAGGGGACCCCAATAGCAAGGCTCTGCCTCCTTGGCCCC
AATTCAACCAGGCGGAACAATATCTGGAGATCAACCCAGTGCCACGGGCCGGACAGAAGT
TCAGGGAGGCCTGGATGCAGTTCTGGTCAGAGACGCTCCCCAGCAAGATACAACAGTGGC
ACCAGAAGCAGAAGAACAGGAAGGCCCAGGAGGACCTCTGAGGCCAGGCCTGAACCTTCT
TGGCTGGGGCAAACCACTCTTCAAGTGGTGGCAGAGTCCCAGCACGGCAGCCCGCCTCTC
CCCCTGCTGAGACTTTAATCTCCACCAGCCCTTAAAGTGTCGGCCGCTCTGTGACTGGAG
TTATGCTCTTTTGAAATGTCACAAGGCCGCCTCCCACCTCTGGGGCATTGTACAAGTTCT
TCCCTCTCCCTGAAGTGCCTTTCCTGCTTTCTTCGTGGTAGGTTCTAGCACATTCCTCTA
GCTTCCTGGAGGACTCACTCCCCAGGAAGCCTTCCCTGCCTTCTCTGGGCTGTGCGGCCC
CGAGTCTGCGTCCATTAGAGCACAGTCCACCCGAGGCTAGCACCGTGTCTGTGTCTGTCT
CCCCCTCAGAGGAGCTCTCTCAAAATGGGGATTAGCCTAACCCCACTCTGTCACCCACAC
CAGGATCGGGTGGGACCTGGAGCTAGGGGGTGTTTGCTGAGTGAGTGAGTGAAACACAGA
ATATGGGAATGGCAGCTGCTGAACTTGAACCCAGAGCCTTCAGGTGCCAAAGCCATACTC
AGGCCCCCACCGACATTGTCCACCCTGGCCAGAAGGGTGCATGCCAATGGCAGAGACCTG
GGATGGGAGAAGTCCTGGGGCGCCAGGGGATCCAGCCTAGAGCAGACCTTAGCCCCTGAC
TAAGGCCTCAGACTAGGGCGGGAGGGGTCTCCTCCTCTCTGCTGCCCAGTCCTGGCCCCT
GCACAAGACAACAGAATCCATCAGGGCCATGAGTGTCACCCAGACCTGACCCTCACCAAT
TCCAGCCCCTGACCCTCAGGACGCTGGATGCCAGCTCCCAGCCCCAGTGCCGGGTCCTCC
CTCCCTTCCTGGCTTGGGGAGACCAGTTTCTGGGGAGCTTCCAAGAGCACCCACCAAGAC
ACAGCAGGACAGGCCAGGGGAGGGCATCTGGACCAGGGCATCCGTCGGGCTATTGTCACA
GAGAAAAGAAGAGACCCACCCACTCGGGCTGCAAAAGGTGAAAAGCACCAAGAGGTTTTC

AGATGGAAGTGAGAGGTGACAGTGTGCTGGCAGCCCTCACAGCCCTCGCTTGCTCTCCCT
GCCGCCTCTGCCTGGGCTCCCACTTTGGCAGCACTTGAGGAGCCCTTCAACCCGCCGCTG
CACTGTAGGAGCCCCTTTCTGGGCTGGCCAAGGCCGGAGCCAGCTCCCTCAGCTTGCGGG
GAGGTGCGGAGGGAGAGGGCGGGCAGGAACCGGGGCTGCGCGCAGCGCTTGCGGGCCAG
AGTGAGTTCCGGGTGGGCGTGGGCTCGGCGGGGCCCCACTCAGAGCAGCTGGCCGGCCCC
AGGCAGTGAGGGCCTTAGCACCTGGGCCAGCAGCTGCTGTGCTCGATTTCTCGCTGGGCC
TTAGCTGCCTCCCCGCGGGGCAGGGCTCGGGACCTGCAGCCCTCCATGCCTGACCCTCCC
CCCACCCCCCGTGGGCTCCTGTGCGGCCGGAGCCTCCCCAAGGAGCGCCGCCCCCTGCTC
CACAGCGCCCAGTCCCATCGACCACCCAAGGGCTGAGGAGTGCGGGTGCACAGCGCGGGA
CTGGCAGGCAGCTCCACCTGCTGCCCCAGTGCTGGATCCACTGGGTGAAGCCAGCTGGGC
TCCTGAGTCTGGTGGGGACTTGGAGAACCTTTATGTCTAGCTAAGGGATTGTAAATACAC
CGATGGGCACTCTGTATCTAGCTCAAGGTTTGTAAACACACCAATCAGCACCCTGTGTCT
AGCTCAGTGTTTGTGAATGCACCAATCCACACTCTGTATCTGGCTACTCTGGTGGGGACT
TGGAGAACCTTTGTGTCCACACTCTGTATCTAGCTAATCTAGTGGGGATGTGGAGAACCT
TTGTGTCTAGCTCAGGGATCGTAAACGCACCAATCAGCACCCTGTCAAAACAGACCACTT
GACTCTCTGTAAAATGGACCAATCAGCAGGATGTGGGTGGGGCGAGACAAGAGAATAAAA
GCAGGCTGCCTGAGCCAGCAGTGACAACCCCCCTCGGGTCCCCTCCCACGCCGTGGAAGC
TTTGTTCTTTCGCTCTTTGCAATAAATCTTGCTACTGCCCAAAA

FIGURE 266

MERAVRVESGVLVGVVCLLLACPATATGPEVAQPEVDTTLGRVRGRQVGVKGTDRLVNVF
LGIPFAQPPLGPDRFSAPHPAQPWEGVRDASTAPPMCLQDVESMNSSRFVLNGKQQIFSV
SEDCLVLNVYSPAEVPAGSGRPVMVWVHGGALITGAATSYDGSALAAYGDVVVVTVQYRL
GVLGFFSTGDEHAPGNQGFLDVVAALRWVQENIAPFGGDLNCVTVFGGSAGGSIISGLVL
SPVAAGLFHRAITQSGVITTPGIIDSHPWPLAQKIANTLACSSSSPAEMVQCLQQKEGEE
LVLSKKLKNTIYPLTVDGTVFPKSPKELLKEKPFHSVPFLMGVNNHEFSWLIPRGWGLLD
TMEQMSREDMLAISTPVLTSLDVPPEMMPTVIDEYLGSNSDAQAKCQAFQEFMGDVFINV
PTVSFSRYLRDSGSPVFFYEFQHRPSSFAKIKPAWVKADHGAEGAFVFGGPFLMDESSRL
AFPEATEEEKQLSLTMMAQWTHFARTGDPNSKALPPWPQFNQAEQYLEINPVPRAGQKFR
EAWMQFWSETLPSKIQQWHQKQKNRKAQEDL

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-27

Transmembrane domain:
amino acids 226-245

N-glycosylation site:
amino acids 105-109

N-myristoylation sites:
amino acids 10-16, 49-55, 62-68, 86-92, 150-156, 155-161, 162-168, 217-223, 227-233, 228-234, 232-238, 262-268, 357-363, 461-467

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 12-23

Carboxylesterases type-B serine active site:
amino acids 216-232

FIGURE 267

TGTCGCCTGGCCCTCGCCATGCAGACCCCGCGAGCGTGCCCTCCCCGCCCGGCCCTCCTG
CTTCTGCTGCTGCTACTGGGGGGCGCCCACGGCCTCTTTCCTGAGGAGCCGCCGCCGCTT
AGCGTGGCCCCCAGGGACTACCTGAACCACTATCCCGTGTTTGTGGGCAGCGGGCCCGGA
CGCCTGACCCCCGCAGAAGGTGCTGACGACCTCAACATCCAGCGAGTCCTGCGGGTCAAC
AGGACGCTGTTCATTGGGGACAGGGACAACCTCTACCGCGTAGAGCTGGAGCCCCCCACG
TCCACGGAGCTGCGGTACCAGAGGAAGCTGACCTGGAGATCTAACCCCAGCGACATAAAC
GTGTGTCGGATGAAGGGCAAACAGGAGGGCGAGTGTCGAAACTTCGTAAAGGTGCTGCTC
CTTCGGGACGAGTCCACGCTCTTTGTGTGCGGTTCCAACGCCTTCAACCCGGTGTGCGCC
AACTACAGCATAGACACCCTGCAGCCCGTCGGAGACAACATCAGCGGTATGGCCCGCTGC
CCGTACGACCCCAAGCACGCCAATGTTGCCCTCTTCTCTGACGGGATGCTCTTCACAGCT
ACTGTTACCGACTTCCTAGCCATTGATGCTGTCATCTACCGCAGCCTCGGGGACAGGCCC
ACCCTGCGCACCGTGAAACATGACTCCAAGTGGTTCAAAGAGCCTTACTTTGTCCATGCG
GTGGAGTGGGGCAGCCATGTCTACTTCTTCTTCCGGGAGATTGCGATGGAGTTTAACTAC
CTGGAGAAGGTGGTGGTGTCCCGCGTGGCCCGAGTGTGCAAGAACGACGTGGGAGGCTCC
CCCGCGTGCTGGAGAAGCAGTGGACGTCCTTCCTGAAGGCGCGGCTCAACTGCTCTGTA
CCCGGAGACTCCATTTCTACTTCAACGTGCTGCAGGCTGTCACGGGCGTGGTCAGCCTC
GGGGGCCGGCCCGTGGTCCTGGCCGTTTTTCCACGCCCAGCAACAGCATCCCTGGCTCG
GCTGTCTGCGCCTTTGACCTGACACAGGTGGCAGCTGTGTTTGAAGGCCGCTTCCGAGAG
CAGAAGTCCCCCGAGTCCATCTGGACGCCGGTGCCGGAGGATCAGGTGCCTCGACCCCGG
CCCGGGTGCTGCGCAGCCCCCGGGATGCAGTACAATGCCTCCAGCGCCTTGCCGGATGAC
ATCCTCAACTTTGTCAAGACCCACCCTCTGATGGACGAGGCGGTGCCCTCGCTGGGCCAT
GCGCCCTGGATCCTGCGGACCCTGATGAGGCACCAGCTGACTCGAGTGGCTGTGGACGTG
GGAGCCGGCCCCTGGGGCAACCAGACCGTTGTCTTCCTGGGTTCTGAGGCGGGGACGGTC
CTCAAGTTCCTCGTCCGGCCCAATGCCAGCACCTCAGGGACGTCTGGGCTCAGTGTCTTC
CTGGAGGAGTTTGAGACCTACCGGCCCGGACAGGTGTGGACGGCCCGGCGGTGGCGAGACA
GGGCAGCGGCTGCTGAGCTTGGAGCTGGACGCAGCTTCGGGGGGCCTGCTGGCTGCCTTC
CCCCGCTGCGTGGTCCGAGTGCCTGTGGCTCGCTGCCAGCAGTACTCGGGGTGTATGAAG
AACTGTATCGGCAGTCAGGACCCCTACTGCGGGTGGGCCCCCGACGGCTCCTGCATCTTC
CTCAGCCCGGGCACCAGAGCCGCCTTTGAGCAGGACGTGTCCGGGGCCAGCACCTCAGGC
TTAGGGGACTGCACAGGACTCCTGCGGGCCAGCCTCTCCGAGGACCGCGCGGGGCTGGTG
TCGGTGAACCTGCTGGTAACGTCGTCGGTGGCGGCCTTCGTGGTGGGAGCCGTGGTGTCC
GGCTTCAGCGTGGGCTGGTTCGTGGGCCTCCGTGAGCGGCGGGAGCTGGCCCGGCGCAAG
GACAAGGAGGCCATCCTGGCGCACGGGGCGGGCGAGGCGGTGCTGAGCGTCAGCCGCCTG
GGCGAGCGCAGGGCGCAGGGTCCCGGGGGCCGGGGCGGAGGCGGTGGCGGTGGCGCCGGG
GTTCCCCCGGAGGCCCTGCTGGCGCCCCTGATGCAGAACGGCTGGGCCAAGGCCACGCTG
CTGCAGGGCGGGCCCCACGACCTGGACTCGGGGCTGCTGCCCACGCCCGAGCAGACGCCG
CTGCCGCAGAAGCGCCTGCCCACTCCGCACCCGCACCCCCACGCCCTGGGCCCCCGCGCC
TGGGACCACGGCCACCCCCTGCTCCCGGCCTCCGCTTCATCCTCCCTCCTGCTGCTGGCG
CCCGCCCGGGCCCCCGAGCAGCCCCCCGCGCCTGGGGAGCCGACCCCCGACGGCCGCCTC
TATGCTGCCCGGCCCGGCCGGCGCTCCCACGGCGACTTCCCGCTCACCCCCCACGCCAGC
CCGGACCGCCGGCGGGTGGTGTCCGCGCCCACGGGCCCCTTGGACCCAGCCTCAGCCGCC
GATGGCCTCCCGCGGCCCTGGAGCCCGCCCCCGACGGGCAGCCTGAGGAGGCCACTGGGC
CCCCACGCCCCTCCGGCCGCCACCCTGCGCCGCACCCACACGTTCAACAGCGGCGAGGCC
CGGCCTGGGGACCGCCACCGCGGCTGCCACGCCCGGCCGGGCACAGACTTGGCCCACCTC
CTCCCCTATGGGGGGGCGGACAGGACTGCGCCCCCCGTGCCCTAGGCCGGGGGCCCCCCG
ATGCCTTGGCAGTGCCAGCCACGGGAACCAGGAGCGAGAGACGGTGCCAGAACGCCGGGG
CCCGGGGCAACTCCGAGTGGGTGCTCAAGTCCCCCCCGCGACCCACCCGCGGAGTGGGGG

GCCCCCTCCGCCACAAGGAAGCACAACCAGCTCGCCCTCCCCCTACCCGGGGCCGCAGGA
CGCTGAGACGGTTTGGGGGTGGGTGGGCGGGAGGACTTTGCTATGGATTTGAGGTTGACC
TTATGCGCGTAGGTTTTGGTTTTTTTTTGCAGTTTTGGTTTCTTTTGCGGTTTTCTAACC
AATTGCACAACTCCGTTCTCGGGGTGGCGGCAGGCAGGGGAGGCTTGGACGCCGGTGGGG
AATGGGGGGCCACAGCTGCAGACCTAAGCCCTCCCCCACCCCTGGAAAGGTCCCTCCCCA
ACCCAGGCCCCTGGCCGTGTGTGGGTGTGCGTGCGTGTGCGTGCCGTGTTCGTGTGCAAGG
GGCCGGGGAGGTGGGCGTGTGTGTGCGTGCCAGCGAAGGCTGCTGTGGGCGTGTGTGTCA
AGTGGGCCACGCGTGCAGGGTGTGTGTCCACGAGCGACGATCGTGGTGGCCCCAGCGGCC
TGGGCGTTGGCTGAGCCGACGCTGGGGCTTCCAGAAGGCCCGGGGGTCTCCGAGGTGCCG
GTTAGGAGTTTGAACCCCCCCCACTCTGCAGAGGGAAGCGGGGACAATGCCGGGGTTTCA
GGCAGGAGACACGAGGAGGGCCTGCCCGGAAGTCACATCGGCAGCAGCTGTCTAAAGGGC
TTGGGGGCCTGGGGGGCGGCGAAGGTGGGTGGGGCCCCTCTGTAAATACGGCCCCAGGGT
GGTGAGAGAGTCCCATGCCACCCGTCCCCTTGTGACCTCCCCCCTATGACCTCCAGCTGA
CCATGCATGCCACGTGGCTGGCTGGGTCCTCTGCCCTCTTTGGAGTTTGCCTCCCCCAGC
CCCCTCCCCATCAATAAAACTCTGTTTACAACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 268

MQTPRASPPRPALLLLLLLLGGAHGLFPEEPPPLSVAPRDYLNHYPVFVGSGPGRLTPAE
GADDLNIQRVLRVNRTLFIGDRDNLYRVELEPPTSTELRYQRKLTWRSNPSDINVCRMKG
KQEGECRNFVKVLLLRDESTLFVCGSNAFNPVCANYSIDTLQPVGDNISGMARCPYDPKH
ANVALFSDGMLFTATVTDFLAIDAVIYRSLGDRPTLRTVKHDSKWFKEPYFVHAVEWGSH
VYFFFREIAMEFNYLEKVVVSRVARVCKNDVGGSPRVLEKQWTSFLKARLNCSVPGDSHF
YFNVLQAVTGVVSLGGRPVVLAVFSTPSNSIPGSAVCAFDLTQVAAVFEGRFREQKSPES
IWTFVPEDQVPRPRPGCCAAPGMQYNASSALPDDILNFVKTHPLMDEAVPSLGHAPWILR
TLMRHQLTRVAVDVGAGPWGNQTVVPLGSEAGTVLKFLVRPNASTSGTSGLSVFLEEFET
YRPDRCGRPGGGETGQRLLSLELDAASGGLLAAFPRCVVRVPVARCQQYSGCMKNCIGSQ
DPYCGWAPDGSCIFLSPGTRAAPEQDVSGASTSGLGDCTGLLRASLSEDRAGLVSVNLLV
TSSVAAFVVGAVVSGFSVGWFVGLRERRELARRKDKEAILAHGAGEAVLSVSRLGERRAQ
GPGGRGGGGGGGAGVPPSALLAPLMQNGWAKATLLQGGPHDLDSGLLPTPEQTPLPQKRL
PTPHPHPHALGPRAWDHGHPLLPASASSSLLLLAPARAPEQPPAPGEPTPDGRLYAARPG
RASHGDFPLTPHASPDRRRVVSAPTGPLDPASAADGLPRPWSPPPTGSLRRPLGPHAPPA
ATLRRTHTFNSGEARPGDRHRGCHARPGTDLAHLLPYGGADRTAPPVP

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-25

Transmembrane domains:
amino acids 318-339, 598-617

N-glycosylation sites.
amino acids 74-78, 155-159, 167-171, 291-295, 386-390, 441-445, 462-466

Glycosaminoglycan attachment sites:
amino acids 51-55, 573-577

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 102-106

N-myristoylation sites:
amino acids 21-27, 50-56, 189-195, 333-339, 382-388, 448-454, 490-496, 491-497, 508-514, 509-515, 531-537, 558-564, 569-575, 574-580, 580-586, 610-616, 643-649, 663-669, 666-672, 667-673, 668-674, 669-675, 670-676, 868-874, 879-885

FIGURE 269

ATCTGAGTGAGCTAACTGACACAATGAAACTGTCAGGCATGTTTCTGCTCCTCTCTCTGG
CTCTTTTCTGCTTTTTAACAGGTGTCTTCAGTCAGGGAGGACAGGTTGACTGTGGTGAGT
TCCAGGACCCCAAGGTCTACTGCACTCGGGAATCTAACCCACACTGTGGCTCTGATGGCC
AGACATATGGCAATAAATGTGCCTTCTGTAAGGCCATAGTGAAAAGTGGTGGAAAGATTA
GCCTAAAGCATCCTGGAAAATGCTGAGTTAAAGCCAATGTTTCTTGGTGACTTGCCAGCT
TTTGCAGCCTTCTTTTCTCACTTCTGCTTATACTTTTGCTGGTGGATTCCTTTAATTCAT
AAAGACATACCTACTCTGCCTGGGTCTTGAGGAGTTCAATGTATGTCTATTTCTCTTGAT
TCACTTGTCAATAAAGTACATTCTGCAAAAGCAAAAA

FIGURE 270

MKLSGMFLLLSLALFCFLTGVFSQGGQVDCGEFQDPKVYCTRESNPHCGSDGQTYGNKCA
FCKAIVKSGGKISLKHPGKC

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-23

N-myristoylation sites:
amino acids 26-32, 52-58, 56-62, 69-75

Kazal serine protease inhibitors family signature:
amino acids 40-63

FIGURE 271

AACTTCTACATGGGCCTCCTGCTGCTGGTGCTCTTCCTCAGCCTCCTGCCGGTGGCCTAC
ACCATCATGTCCCTCCCACCCTCCTTTGACTGCGGGCCGTTCAGGTGCAGAGTCTCAGTT
GCCCGGGAGCACCTCCCCTCCCGAGGCAGTCTGCTCAGAGGGCCTCGGCCCAGAATTCCA
GTTCTGGTTTCATGCCAGCCTGTAAAAGGCCATGGAACTTTGGGTGAATCACCGATGCCA
TTTAAGAGGGTTTTCTGCCAGGATGGAAATGTTAGGTCGTTCTGTGTCTGCGCTGTTCAT
TTCAGTAGCCACCAGCCACCTGTGGCCGTTGAGTGCTTGAAATGAGGAACTGAGAAAATT
AATTTCTCATGTATTTTTCTCATTTATTTATTAATTTTTAACTGATAGTTGTACATATTT
GGGGGTACATGTGATATTTGGATACATGTATACAATATATAATGATCAAATCAGGGTAAC
TGGGATATCCATCACATCAAACATTTATTTTTATTCTTTTTAGACAGAGTCTCACTCTG
TCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCCATCTCAGCTTACTGCAACCTCTGCCTGCCAGGT
TCAAGCGATTCTCATGCCTCCACCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGCATGCACCACAAT
GCCCAACTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTTGCCATGTTGCCCAGGCTGGC
CTTGAACTCCTGGCCTCAAACAATCCACTTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGTTATGATTACA
GGCGTGAGCCACCGTGCCTGGCCTAAACATTTATCTTTTCTTTGTGTTGGGAACTTTGAA
ATTATACAATGAATTATTGTTAACTGTCATCTCCCTGCTGTGCTATGGAACACTGGGACT
TCTTCCCTCTATCTAACTGTATATTTGTACCAGTTAACCAACCGTACTTCATCCCCACTC
CTCTCTATCCTTCCCAACCTCTGATCACCTCATTCTACTCTCTACCTCCATGAGATCCAC
TTTTTTAGCTCCCACATGTGAGTAAGAAAATGCAATATTTGTCTTTCTGTGCCTGGCTTA
TTTCACTTAACATAATGACTTCCTGTTCCATCCATGTTGCTGCAAATGACAGGATTTCGT
TCTTAATTTCAATTAAAATAACCACACATGGCAAAAA

FIGURE 272

MGLLLLVLFLSLLPVAYTIMSLPPSFDCGPFRCRVSVAREHLPSRGSLLRGPRPRIPVLV
SCQPVKGHGTLGESPMPFKRVFCQDGNVRSFCVCAVHFSSHQPPVAVECLK

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-18

N-myristoylation site:
amino acids 86-92

Zinc carboxypeptidases, zinc-binding region 2 signature:
amino acids 68-79

FIGURE 273

TTCTGAAGTAACGGAAGCTACCTTGTATAAAGACCTCAACACTGCTGACCATGATCAGCG
CAGCCTGGAGCATCTTCCTCATCGGGACTAAAATTGGGCTGTTCCTTCAAGTAGCACCTC
TATCAGTTATGGCTAAATCCTGTCCATCTGTGTGTCGCTGCGATGCGGGTTTCATTTACT
GTAATGATCGCTTTCTGACATCCATTCCAACAGGAATACCAGAGGATGCTACAACTCTCT
ACCTTCAGAACAACCAAATAAATAATGCTGGGATTCCTTCAGATTTGAAAAACTTGCTGA
AAGTAGAAAGAATATACCTATACCACAACAGTTTAGATGAATTTCCTACCAACCTCCCAA
AGTATGTAAAAGAGTTACATTTGCAAGAAAATAACATAAGGACTATCACTTATGATTCAC
TTTCAAAAATTCCCTATCTGGAAGAATTACATTTAGATGACAACTCTGTCTCTGCAGTTA
GCATAGAAGAGGGAGCATTCCGAGACAGCAACTATCTCCGACTGCTTTTCCTGTCCCGTA
ATCACCTTAGCACAATTCCCTGGGGTTTGCCCAGGACTATAGAAGAACTACGCTTGGATG
ATAATCGCATATCCACTATTTCATCACCATCTCTTCAAGGTCTCACTAGTCTAAAACGCC
TGGTTCTAGATGGAAACCTGTTGAACAATCATGGTTTAGGTGACAAAGTTTTCTTCAACC
TAGTTAATTTGACAGAGCTGTCCCTGGTGCGGAATTCCCTGACTGCTGCACCAGTAAACC
TTCCAGGCACAAACCTGAGGAAGCTTTATCTTCAAGATAACCACATCAATCGGGTGCCCC
CAAATGCTTTTTCTTATCTAAGGCAGCTCTATCGACTGGATATGTCCAATAATAACCTAA
GTAATTTACCTCAGGGTATCTTTGATGATTTGGACAATATAACACAACTGATTCTTCGCA
ACAATCCCTGGTATTGCGGGTGCAAGATGAAATGGGTACGTGACTGGTTACAATCACTAC
CTGTGAAGGTCAACGTGCGTGGGCTCATGTGCCAAGCCCCAGAAAAGGTTCGTGGGATGG
CTATTAAGGATCTCAATGCAGAACTGTTTGATTGTAAGGACAGTGGGATTGTAAGCACCA
TTCAGATAACCACTGCAATACCCAACACAGTGTATCCTGCCCAAGGACAGTGGCCAGCTC
CAGTGACCAAACAGCCAGATATTAAGAACCCCAAGCTCACTAAGGATCAACAAACCACAG
GGAGTCCCTCAAGAAAAACAATTACAATTACTGTGAAGTCTGTCACCTCTGATACCATTC
ATATCTCTTGGAAACTTGCTCTACCTATGACTGCTTTGAGACTCAGCTGGCTTAAACTGG
GCCATAGCCCGGCATTTGGATCTATAACAGAAACAATTGTAACAGGGGAACGCAGTGAGT
ACTTGGTCACAGCCCTGGAGCCTGATTCACCCTATAAAGTATGCATGGTTCCCATGGAAA
CCAGCAACCTCTACCTATTTGATGAAACTCCTGTTTGTATTGAGACTGAAACTGCACCCC
TTCGAATGTACAACCCTACAACCACCCTCAATCGAGAGCAAGAGAAAGAACCTTACAAAA
ACCCCAATTTACCTTTGGCTGCCATCATTGGTGGGGCTGTGGCCCTGGTTACCATTGCCC
TTCTTGCTTTAGTGTGTTGGTATGTTCATAGGAATGGATCGCTCTTCTCAAGGAACTGTG
CATATAGCAAAGGGAGGAGAAGAAAGGATGACTATGCAGAAGCTGGCACTAAGAAGGACA
ACTCTATCCTGGAAATCAGGGAAACTTCTTTTCAGATGTTACCAATAAGCAATGAACCCA
TCTCGAAGGAGGAGTTTGTAATACACACCATATTTCCTCCTAATGGAATGAATCTGTACA
AAAACAATCACAGTGAAAGCAGTAGTAACCGAAGCTACAGAGACAGTGGTATTCCAGACT
CAGATCACTCACACTCATGATGCTGAAGGACTCACAGCAGACTTGTGTTTTGGGTTTTTT
AAACCTAAGGGAGGTGATGGT

FIGURE 274

MISAAWSIFLIGTKIGLFLQVAPLSVMAKSCPSVCRCDAGFIYCNDRFLTSIPTGIPEDA
TTLYLQNNQINNAGIPSDLKNLLKVERIYLYHNSLDEFPTNLPKYVKELHLQENNIRTIT
YDSLSKIPYLEELHLDDNSVSAVSIEDGAFRDSNYLRLLFLSRNHLSTIPWGLPRTIEEL
RLDDNRISTISSPSLQGLTSLKRLVLDGNLLNNHGLGDKVFFNLVNLTELSLVRNSLTAA
PVNLPGTNLRKLYLQDNHINRVPPNAFSYLRQLYRLDMSNNNLSNLPQGIFDDLDNITQL
ILRNNPWYCGCKMKWVRDWLQSLPVKVNVRGLMCQAPEKVRGMAIKDLNAELFDCKDSGI
VSTIQITTAIPNTVYPAQGQWPAPVTKQPDIKNPKLTKDQQTTGSPSRKTITITVKSVTS
DTIHISWKLALPNTALRLSWLKLGHSPAFGSITETIVTGERSEYLVTALEPDSPYKVCMV
PMETSNLYLFDETPVCIETETAPLRMYNPTTTLNREQEKEPYKNPNLPLAAIIGGAVALV
TIALLALVCWYVHRNGSLFSRNCAYSKGRRKDDYAEAGTKKDNSILEIRETSFQMLPIS
NEPISKEEFVIHTIFPPNGMNLYKNNHSESSSNRSYRDSGIPDSDHSHS

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-28

Transmembrane domain:
amino acids 531-552

N-glycosylation sites:
amino acids 226-229, 282-285, 296-299, 555-558, 626-629, 633-636

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 515-522

N-myristoylation sites:
amino acids 12-17, 172-177, 208-213, 359-364, 534-539, 556-561, 640-645

Amidation site:
amino acids 567-570

Leucine zipper pattern:
amino acids 159-180

Phospholipase A2 aspartic acid active site:
amino acids 34-44

FIGURE 275

AGGGCCCGCGGGTGGAGAGAGCGACGCCCGAGGGGATGGCGGCAGCGTCCCGGAGCGCCT
CTGGCTGGGCGCTACTGCTGCTGGTGGCACTTTGGCAGCAGCGCGCGGCCGGCTCCGGCG
TCTTCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTTCATCAACGAGCGCGGCGTACTGGCCAGTGGGCGGC
CTTGCGAGCCCGGCTGCCGGACTTTCTTCCGCGTCTGCCTTAAGCACTTCCAGGCGGTCG
TCTCGCCCGGACCCTGCACCTTCGGGACCGTCTCCACGCCGGTATTGGGCACCAACTCCT
TCGCTGTCCGGGACGACAGTAGCGGCGGGGGGCGCAACCCTCTCCAACTGCCCTTCAATT
TCACCTGGCCGGGTACCTTCTCGCTCATCATCGAAGCTTGGCACGCGCCAGGAGACGACC
TGCGGCCAGAGGCCTTGCCACCAGATGCACTCATCAGCAAGATCGCCATCCAGGGCTCCC
TAGCTGTGGGTCAGAACTGGTTATTGGATGAGCAAACCAGCACCCTCACAAGGCTGCGCT
ACTCTTACCGGGTCATCTGCAGTGACAACTACTATGGAGACAACTGCTCCCGCCTGTGCA
AGAAGCGCAATGACCACTTCGGCCACTATGTGTGCCAGCCAGATGGCAACTTGTCCTGCC
TGCCCGGTTGGACTGGGGAATATTGCCAACAGCCTATCTGTCTTTCGGGCTGTCATGAAC
AGAATGGCTACTGCAGCAAGCCAGCAGAGTGCCTCTGCCGCCCAGGCTGGCAGGGCCGGC
TGTGTAACGAATGCATCCCCCACAATGGCTGTCGCCACGGCACCTGCAGCACTCCCTGGC
AATGTACTTGTGATGAGGGCTGGGGAGGCCTGTTTTGTGACCAAGATCTCAACTACTGCA
CCCACCACTCCCCATGCAAGAATGGGGCAACGTGCTCCAACAGTGGGCAGCGAAGCTACA
CCTGCACCTGTCGCCCAGGCTACACTGGTGTGGACTGTGAGCTGGAGCTCAGCGAGTGTG
ACAGCAACCCCTGTCGCAATGGAGGCAGCTGTAAGGACCAGGAGGATGGCTACCACTGCC
TGTGTCCTCCGGGCTACTATGGCCTGCACTGTGAACACAGCACCTTGAGCTGCGCCGACT
CCCCCTGCTTCAATGGGGGCTCCTGCCGGGAGCGCAACCAGGGGGCCAACTATGCTTGTG
AATGTCCCCCCCAACTTCACCGGCTCCAACTGCGAGAAGAAAGTGGACAGGTGCACCAGCA
ACCCCTGTGCCAACGGGGGACAGTGCCTGAACCGAGGTCCAAGCCGCATGTGCCGCTGCC
GTCCTGGATTCACGGGCACCTACTGTGAACTCCACGTCAGCGACTGTGCCCGTAACCCTT
GCGCCCACGGTGGCACTTGCCATGACCTGGAGAATGGGCTCATGTGCACCTGCCCTGCCG
GCTTCTCTGGCCGACGCTGTGAGGTGCGGACATCCATCGATGCCTGTGCCTCGAGTCCCT
GCTTCAACAGGGCCACCTGCTACACCGACCTCTCCACAGACACCTTTGTGTGCAACTGCC
CTTATGGCTTTGTGGGCAGCCGCTGCGAGTTCCCCGTGGGCTTGCCGCCCAGCTTCCCCT
GGGTGGCCGTCTCGCTGGGTGTGGGGCTGGCAGTGCTGCTGGTACTGCTGGGCATGGTGG
CAGTGGCTGTGCGGCAGCTGCGGCTTCGACGGCCGGACGACGGCAGCAGGGAAGCCATGA
ACAACTTGTCGACTTCCAGAAGGACAACCTGATTCCTGCCGCCCAGCTTAAAAACACAA
ACCAGAAGAAGGAGCTGGAAGTGGACTGTGGCCTGGACAAGTCCAACTGTGGCAAACAGC
AAAACCACACATTGGACTATAATCTGGCCCCAGGGCCCCTGGGGCGGGGGACCATGCCAG
GAAAGTTTCCCCACAGTGACAAGAGCTTAGGAGAGAAGGCGCCACTGCGGTTACACAGTG
AAAAGCCAGAGTGTCGGATATCAGCGATATGCTCCCCCAGGGACTCCATGTACCAGTCTG
TGTGTTTGATATCAGAGGAGAGGAATGAATGTGTCATTGCCACGGAGGTATAAGGCAGGA
GCCTACCTGGACATCCCTGCTCAGCCCCGCGGCTGGACCTTCCTTCTGCATTGTTTACA

FIGURE 276

MAAASRSASGWALLLLVALWQQRAAGSGVFQLQLQEFINERGVLASGRPCEPGCRTFFRV
CLKHFQAVVSPGPCTFGTVSTPVLGTNSFAVRDDSSGGGRNPLQLPFNFTWPGTFSLIIE
AWHAPGDDLRPEALPPDALISKIAIQGSLAVGQNWLLDEQTSTLTRLRYSYRVICSDNYY
GDNCSRLCKKRNDHFGHYVCQPDGNLSCLPGWTGEYCQQPICLSGCHEQNGYCSKPAECL
CRPGWQGRLCNECIPHNGCRHGTCSTPWQCTCDEGWGGLFCDQDLNYCTHHSPCKNGATC
SNSGQRSYTCTCRPGYTGVDCELELSECDSNPCRNGGSCKDQEDGYHCLCPPGYYGLHCE
HSTLSCADSPCFNGGSCRERNQGANYACECPPNFTGSNCEKKVDRCTSNPCANGGQCLNR
GPSRMCRCRPGFTGTYCELHVSDCARNPCAHGGTCHDLENGLMCTCPAGFSGRRCEVRTS
IDACASSPCFNRATCYTDLSTDTFVCNCPYGFVGSRCEFPVGLPPSFPWVAVSLGVGLAV
LLVLLGMVAVAVRQLRLRRPDDGSREAMNNLSDFQKDNLIPAAQLKNTNQKKELEVDCGL
DKSNCGKQQNHTLDYNLAPGPLGRGTMPGKFPHSDKSLGEKAPLRLHSEKPECRISAICS
PRDSMYQSVCLISEERNECVIATEV

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-26

Transmembrane domain:
amino acids 530-552

N-glycosylation sites:
amino acids 108-112, 183-187, 205-209, 393-397, 570-574, 610-614

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 96-100

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 340-347

N-myristoylation sites:
amino acids 42-48, 204-210, 258-264, 277-283, 297-303, 383-389, 415-421, 461-467, 522-528, 535-541, 563-569, 599-605, 625-631

Amidation site:
amino acids 471-475

Aspartic acid and asparagine hydroxylation site:
amino acids 339-351

EGF-like domain cysteine pattern signature:
amino acids 173-185, 206-218, 239-251, 270-282, 310-322, 348-360, 388-400, 426-438, 464-476, 506-518

Calcium-binding EGF-like:
amino acids 224-245, 255-276, 295-316, 333-354, 373-394,

FIGURE 277

GGCAGTGCAGCCGCCTCACAGGTCGGCGGACGGGCCAGGCGGGCGGCCTCCTGAACCGAA
CCGAATCGGCTCCTCGGGCCGTCGTCCTCCCGCCCCTCCTCGCCCGCCGCCGGAGTTTTC
TTTCGGTTTCTTCCAAGATTCCTGGCCTTCCCTCGACGGAGCCGGGCCCAGTGCGGGGGC
GCAGGGCGCGGGAGCTCCACCTCCTCGGCTTTCCCTGCGTCCAGAGGCTGGCATGGCGCG
GGCCGAGTACTGAGCGCACGGTCGGGGCACAGCAGGGCCGGGGGGTGCAGCTGGCTCGCG
CCTCCTCTCCGGCCGCCGTCTCCTCCGGTCCCTGGCGAAAGCCATTGAGACACCAGCTGG
ACGTCACGCGCCGGAGCATGTCTGGGAGTCAGAGCGAGGTGGCTCCATCCCCGCAGAGTC
CGCGGAGCCCCGAGATGGGACGGGACTTGCGGCCCGGGTCCCGCGTGCTCCTGCTCCTGC
TTCTGCTCCTGCTGGTGTACCTGACTCAGCCAGGCAATGGCAACGAGGGCAGCGTCACTG
GAAGTTGTTATTGTGGTAAAAGAATTTCTTCCGACTCCCCGCCATCGGTTCAGTTCATGA
ATCGTCTCCGGAAACACCTGAGAGCTTACCATCGGTGTCTATACTACACGAGGTTCCAGC
TCCTTTCCTGGAGCGTGTGTGGGGGCAACAAGGACCCATGGGTTCAGGAATTGATGAGCT
GTCTTGATCTCAAAGAATGTGGACATGCTTACTCGGGGATTGTGGCCCACCAGAAGCATT
TACTTCCTACCAGCCCCCCAATTTCTCAGGCCTCAGAGGGGGCATCTTCAGATATCCACA
CCCCTGCCCAGATGCTCCTGTCCACCTTGCAGTCCACTCAGCGCCCCACCCTCCCAGTAG
GATCACTGTCCTCGGACAAAGAGCTCACTCGTCCCAATGAAACCACCATTCACACTGCGG
GCCACAGTCTGGCAGCTGGGCCTGAGGCTGGGGAGAACCAGAAGCAGCCGGAAAAAAATG
CTGGTCCCACAGCCAGGACATCAGCCACAGTGCCAGTCCTGTGCCTCCTGGCCATCATCT
TCATCCTCACCGCAGCCCTTTCCTATGTGCTGTGCAAGAGGAGGAGGGGGCAGTCACCGC
AGTCCTCTCCAGATCTGCCGGTTCATTATATACCTGTGGCACCTGACTCTAATACCTGAG
CCAAGAATGGAAGCTTGTGAGGGTAAACTGTGGCTTATTCTTACAAAAAGTGTAATAAAG
GAGACTGACCCCTGACAACATGGTAGGCACTGTAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 278

MGRDLRPGSRVLLLLLLLLVYLTQPGNGNEGSVTGSCYCGKRISSDSPPSVQFMNRLRK
HLRAYHRCLYYTRFQLLSWSVCGGNKDPWVQELMSCLDLKECGHAYSGIVAHQKHLLPTS
PPISQASEGASSDIHTPAQMLLSTLQSTQRPTLPVGSLSSDKELTRPNETTIHTAGHSLA
AGPEAGENQKQPEKNAGPTARTSATVPVLCLLAIIFILTAALSYVLCKRRRGQSPQSSPD
LPVHYIPVAPDSNT

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-26

Transmembrane domain:
204-223

N-glycosylation site:
168-172

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
42-46

N-myristoylation site:
29-35, 32-38, 36-42, 156-162

Amidation site:
40-44

FIGURE 279

CGCGAGGCGCGGGGAGCCTGGGACCAGGAGCGAGAGCCGCCTACCTGCAGCCGCCGCCCA
CGGCACGGCAGCCACCATGGCGCTCCTGCTGTGCTTCGTGCTCCTGTGCGGAGTAGTGGA
TTTCGCCAGAAGTTTGAGTATCACTACTCCTGAAGAGATGATTGAAAAAGCCAAAGGGGA
AACTGCCTATCTGCCATGCAAATTTACGCTTAGTCCCGAAGACCAGGGACCGCTGGACAT
CGAGTGGCTGATATCACCAGCTGATAATCAGAAGGTGGATCAAGTGATTATTTTATATTC
TGGAGACAAAATTTATGATGACTACTATCCAGATCTGAAAGGCCGAGTACATTTTACGAG
TAATGATCTCAAATCTGGTGATGCATCAATAAATGTAACGAATTTACAACTGTCAGATAT
TGGCACATATCAGTGCAAAGTGAAAAAAGCTCCTGGTGTTGCAAATAAGAAGATTCATCT
GGTAGTTCTTGTTAAGCCTTCAGGTGCGAGATGTTACGTTGATGGATCTGAAGAAATTGG
AAGTGACTTTAAGATAAAATGTGAACCAAAAGAAGGTTCACTTCCATTACAGTATGAGTG
GCAAAAATTGTCTGACTCACAGAAAATGCCCACTTCATGGTTAGCAGAAATGACTTCATC
TGTTATATCTGTAAAAAATGCCTCTTCTGAGTACTCTGGGACATACAGCTGTACAGTCAG
AAACAGAGTGGGCTCTGATCAGTGCCTGTTGCGTCTAAACGTTGTCCCTCCTTCAAATAA
AGCTGGACTAATTGCAGGAGCCATTATAGGAACTTTGCTTGCTCTAGCGCTCATTGGTCT
TATCATCTTTTGCTGTCGTAAAAAGCGCAGAGAAGAAAAATATGAAAAGGAAGTTCATCA
CGATATCAGGGAAGATGTGCCACCTCCAAAGAGCCGTACGTCCACTGCCAGAAGCTACAT
CGGCAGTAATCATTCATCCCTGGGGTCCATGTCTCCTTCCAACATGGAAGGATATTCCAA
GACTCAGTATAACCAAGTACCAAGTGAAGACTTTGAACGCACTCCTCAGAGTCCGACTCT
CCCACCTGCTAAGTTCAAGTACCCTTACAAGACTGATGGAATTACAGTTGTATAAATATG
GACTACTGAAGAATCTGAAGTATTGTATTATTTGACTTTATTTTAGGCCTCTAGTAAAGA
CTTAAATGTTTTTTAAAAAAAGCACAAGGCACAGAGATTAGAGCAGCTGTAAGAACACAT
CTACTTTATGCAATGGCATTAGACATGTAAGTCAGATGTCATGTCAAAATTAGTACGAGC
CAAATTCTTTGTTAAAAAACCCTATGTATAGTGACACTGATAGTTAAAAGATGTTTTATT
ATATTTTCAATAACTACCACTAACAAATTTTTAACTTTCATATGCATATTCTGATATGT
GGTCTTTTAGGAAAAGTATGGTTAATAGTTGATTTTTCAAAGGAAATTTTAAAATTCTTA
CGTTCTGTTTAATGTTTTTGCTATTTAGTTAAATACATTGAAGGGAAATACCCGTTCTTT
TCCCCTTTTATGCACACAACAGAAACACGCGTTGTCATGCCTCAAACTATTTTTTATTTG
CAACTACATGATTTCACACAATTCTCTTAAACAACGACATAAAATAGATTTCCTTGTATA
TAAATAACTTACATACGCTCCATAAAGTAAATTCTCAAAGGTGCTAGAACAAATCGTCCA
CTTCTACAGTGTTCTCGTATCCAACAGAGTTGATGCACAATATATAAATACTCAAGTCCA
ATATTAAAAACTTAGGCACTTGACTAACTTTAATAAAATTTCTCAAACTATATCAATATC
TAAAGTGCATATATTTTTTAAGAAAGATTATTCTCAATAACTTCTATAAAAATAAGTTTG
ATGGTTTGGCCCATCTAACTTCACTACTATTAGTAAGAACTTTTAACTTTAATGTGTAG
TAAGGTTTATTCTACCTTTTTCTCAACATGACACCAACACAATCAAAAACGAAGTTAGTG
AGGTGCTAACATGTGAGGATTAATCCAGTGATTCCGGTCACAATGCATTCCAGGAGGAGG
TACCCATGTCACTGGAATTGGGCGATATGGTTTATTTTTCTTCCCTGATTTGGATAACC
AAATGGAACAGGAGGAGGATAGTGATTCTGATGGCCATTCCCTCGATACATTCCTGGCTT
TTTTCTGGGCAAAGGGTGCCACATTGGAAGAGGTGGAAATATAAGTTCTGAAATCTGTAG
GGAAGAGAACACATTAAGTTAATTCAAAGGAAAAAATCATCATCTATGTTCCAGATTTCT
CATTAAAGACAAAGTTACCCACAACACTGAGATCACATCTAAGTGACACTCCTATTGTCA
GGTCTAAATACATTAAAAACCTCATGTGTAATAGGCGTATAATGTATAACAGGTGACCAA
TGTTTTCTGAATGCATAAAGAAATGAATAAACTCAAACACAGTACTTCCTAAACAACTTC
AACCAAAAAAGACCAAAACATGGAACGAATGGAAGCTTGTAAGGACATGCTTGTTTTAGT
CCAGTGGTTTCCACAGCTGGCTAAGCCAGGAGTCACTTGGAGGCTTTAAATACAAAACA
TTGGAGCTGGAGGCCATTATCCTTAGCAAACTAATGCAGAAACAGAAAATCAACTACCGC
ATGTTCTCACTTATAAGTGGGAGGTAATGATAAGAACTTATGAACACAAAGAAGGAAACA
ATAGACATTGGAGTCTATTTGAGAGGGGAGGGTGGGAGAAGGAAAAGGAGCAGAAAAGAT
AACTATTGAGTACTGCCTTCACACCTGGGTGATGAAATAATATGTACAACAAATCCCTGT
GACACATGTTTACCTATGGAACAAACCTTCATGTGTATCCCTAAACCTAAAATAAAAGTT

FIGURE 280

MALLLCFVLLCGVVDFARSLSITTPEEMIEKAKGETAYLPCKFTLSPEDQGPLDIEWLIS
PADNQKVDQVIILYSGDKIYDDYYPDLKGRVHFTSNDLKSGDASINVTNLQLSDIGTYQC
KVKKAPGVANKKIHLVVLVKPSGARCYVDGSEEIGSDFKIKCEPKEGSLPLQYEWQKLSD
SQKMPTSWLAEMTSSVISVKNASSEYSGTYSCTVRNRVGSDQCLLRLNVVPPSNKAGLIA
GAIIGTLLALALIGLIIFCCRKKRREEKYEKEVHHDIREDVPPPKSRTSTARSYIGSNHS
SLGSMSPSNMEGYSKTQYNQVPSEDFERTPQSPTLPPAKFKYPYKTDGITVV

Signal sequence.
amino acids 1-19

Transmembrane domain:
amino acids 236-257

N-glycosylation sites:
amino acids 106-110, 201-205, 298-302

Tyrosine kinase phosphorylation sites:
amino acids 31-39, 78-85, 262-270

N-myristoylation sites:
amino acids 116-122, 208-214, 219-225, 237-243, 241-247, 245-251, 296-302

Myelin P0 protein:
amino acids 96-125

FIGURE 281

TGCATCAGTGCCCAGGCAAGCCCAGGAGTTGACATTTCTCTGCCCAGCCATGGGCCTCAC
CCTGCTCTTGCTGCTGCTCCTGGGACTAGAAGGTCAGGGCATAGTTGGCAGCCTCCCTGA
GGTGCTGCAGGCACCCGTGGGAAGCTCCATTCTGGTGCAGTGCCACTACAGGCTCCAGGA
TGTCAAAGCTCAGAAGGTGTGGTGCCGGTTCTTGCCGGAGGGGTGCCAGCCCCTGGTGTC
CTCAGCTGTGGATCGCAGAGCTCCAGCGGGCAGGCGTACGTTTCTCACAGACCTGGGTGG
GGGCCTGCTGCAGGTGGAAATGGTTACCCTGCAGGAAGAGGATGCTGGCGAGTATGGCTG
CATGGTGGATGGGGCCAGGGGGCCCCAGATTTTGCACAGAGTCTCTCTGAACATACTGCC
CCCAGAGGAAGAAGAAGAGACCCATAAGATTGGCAGTCTGGCTGAGAACGCATTCTCAGA
CCCTGCAGGCAGTGCCAACCCTTTGGAACCCAGCCAGGATGAGAAGAGCATCCCCTTGAT
CTGGGGTGCTGTGCTCCTGGTAGGTCTGCTGGTGGCAGCGGTGGTGCTGTTTGCTGTGAT
GGCCAAGAGGAAACAAGAATCCCTCCTCAGTGGTCCACCACGTCAGTGACTCTGGACCGG
CTGCTGAATTGCCTTTGGATGTACCACACATTAGGCTTGACTCACCACCTTCATTTGACA
ATACCACCTACACCAGCCTACCTCTTGATTCCCCATCAGGAAAACCTTCACTCCCAGCTC
CATCCTCATTGCCCCCTCTACCTCCTAAGGTCCTGGTCTGCTCCAAGCCTGTGACATATG
CCACAGTAATCTTCCCGGGAGGGAACAAGGGTGGAGGGACCTCGTGTGGGCCAGCCCAGA
ATCCACCTAACAATCAGACTCCATCCAGCTAAGCTGCTCATCACACTTTAAACTCATGAG
GACCATCCCTAGGGGTTCTGTGCATCCATCCAGCCAGCTCATGCCCTAGGATCCTTAGGA
TATCTGAGCAACCAGGGACTTTAAGATCTAATCCAATGTCCTAACTTTACTAGGGAAAGT
GACGCTCAGACATGACTGAGATGTCTTGGGGAAGACCTCCCTGCACCCAACTCCCCCACT
GGTTCTTCTACCATTACACACTGGGCTAAATAAACCCTAATAATGATGTGCAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 282

MGLTLLLLLLLGLBGQGIVGSLPEVLQAPVGSSILVQCHYRLQDVKAQKVWCRFLPEGCQ
PLVSSAVDRRAPAGRRTFLTDLGGGLLQVEMVTLQEEDAGEYGCMVDGARGPQILHRVSL
NILPPEEESETHKIGSLAENAFSDPAGSANPLEPSQDEKSIPLIWGAVLLVGLLVAAVVL
FAVMAKRKQESLLSGPPRQ

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-15

Transmembrane domain:
amino acids 161-181

***N*-myristoylation sites:**
amino acids 17-23, 172-178

Amidation site:
amino acids 73-79

FIGURE 283

GTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAAGCTTTGGCTGCACCTCTTCTGGAAAGCTG
GCCATGGGGCTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAGAAACCCACAGTAACCGAA
CAACTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGACATTGCAGGAAAATCTGCAGAGTA
AATGAAGTGCCTGAGGCACTATGTGAAAATGGGAGATACTGTTGCCTCAATATCAAGGAA
CTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAAGCCACCTCGTCCAAAGCCAGCAACACTTGCACTG
ACTCTTCAAGACTATGTTACAATAATAGAAAATTTCCCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA
TAAATCAAATACAATTTCGTTTTCACTTGCTTCTCAACCTAGTCTAATAAACTAAGGTGA
TGAGATATACATCTTCTTCCTTCTGGTTTCTTGATCCTTAAAATGACCTTCGAGCATATT
CTAATAAAGTGCATTGCCAGTTAAAAAAAAAA

FIGURE 284

MGLFMIIAILLFQKPTVTEQLKKCWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCCLNIKEL
EACKKITKPPRPKPATLALTLQDYVTIIENFPSLKTQST

Important features of the protein:

Signal peptide:
None

Transmembrane domain:
None

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
64-68

FIGURE 285

GATGGCGCAGCCACAGCTTCTGTGAGATTCGATTTCTCCCCAGTTCCCCTGTGGGTCTGA
GGGGACCAGAAGGGTGAGCTACGTTGGCTTTCTGGAAGGGGAGGCTATATGCGTCAATTC
CCCAAAACAAGTTTTGACATTTCCCCTGAAATGTCATTCTCTATCTATTCACTGCAAGTG
CCTGCTGTTCCAGGCCTTACCTGCTGGGCACTAACGGCGGAGCCAGGATGGGGACAGAAT
AAAGGAGCCACGACCTGTGCCACCAACTCGCACTCAGACTCTGAACTCAGACCTGAAATC
TTCTCTTCACGGGAGGCTTGGCAGTTTTTCTTACTCCTGTGGTCTCCAGATTTCAGGCCT
AAGATGAAAGCCTCTAGTCTTGCCTTCAGCCTTCTCTCTGCTGCGTTTTATCTCCTATGG
ACTCCTTCCACTGGACTGAAGACACTCAATTTGGGAAGCTGTGTGATCGCCACAAACCTT
CAGGAAATACGAAATGGATTTTCTGAGATACGGGGCAGTGTGCAAGCCAAAGATGGAAAC
ATTGACATCAGAATCTTAAGGAGGACTGAGTCTTTGCAAGACACAAAGCCTGCGAATCGA
TGCTGCCTCCTGCGCCATTTGCTAAGACTCTATCTGGACAGGGTATTTAAAAACTACCAG
ACCCCTGACCATTATACTCTCCGGAAGATCAGCAGCCTCGCCAATTCCTTTCTTACCATC
AAGAAGGACCTCCGGCTCTCTCATGCCCACATGACATGCCATTGTGGGGAGGAAGCAATG
AAGAAATACAGCCAGATTCTGAGTCACTTTGAAAAGCTGGAACCTCAGGCAGCAGTTGTG
AAGGCTTTGGGGGAACTAGACATTCTTCTGCAATGGATGGAGGAGACAGAATAGGAGGAA
AGTGATGCTGCTGCTAAGAATATTCGAGGTCAAGAGCTCCAGTCTTCAATACCTGCAGAG
GAGGCATGACCCCAAACCACCATCTCTTTACTGTACTAGTCTTGTGCTGGTCACAGTGTA
TCTTATTTATGCATTACTTGCTTCCTTGCATGATTGTCTTTATGCATCCCCAATCTTAAT
TGAGACCATACTTGTATAAGATTTTTGTAATATCTTTCTGCTATTGGATATATTTATTAG
TTAATATATTTATTTATTTTTGCTATTTAATGTATTTATTTTTTTACTTGGACATGAAA
CTTTAAAAAAATTCACAGATTATATTTATAACCTGACTAGAGCAGGTGATGTATTTTTAT
ACAGTAAAAAAAAAAAACCTTGTAAATTCTAGAAGAGTGGCTAGGGGGGTTATTCATTTG
TATTCAACTAAGGACATATTTACTCATGCTGATGCTCTGTGAGATATTTGAAATTGAACC
AATGACTACTTAGGATGGGTTGTGGAATAAGTTTTGATGTGGAATTGCACATCTACCTTA
CAATTACTGACCATCCCCAGTAGACTCCCCAGTCCCATAATTGTGTATCTTCCAGCCAGG
AATCCTACACGGCCAGCATGTATTTCTACAAATAAAGTTTTCTTTGCATACCAAAAAAAA
AAAAAAAAAAA

FIGURE 286

MKASSLAPSLLSAAPYLLWTPSTGLKTLNLGSCVIATNLQEIRNGFSEIRGSVQAKDGNI
DIRILRRTESLQDTKPANRCCLLRHLLRLYLDRVFKNYQTPDHYTLRKISSLANSFLTIK
KDLRLSHAHMTCHCGEEAMKKYSQILSHFEKLEPQAAVVKALGELDILLQWMEETE

FIGURE 287

AATGCCCCATGCGCACCCCACAGCTCGCGCTCCTGCAAGTGTTCTTTCTGGTGTTCCCCG
ATGGCGTCCGGCCTCAGCCCTCTTCCTCCCCATCAGGGGCAGTGCCCACGTCTTTGGAGC
TGCAGCGAGGGACGGATGGCGGAACCCTCCAGTCCCCTTCAGAGGCGACTGCAACTCGCC
CGGCCGTGCCTGGACTCCCTACAGTGGTCCCTACTCTCGTGACTCCCTCGGCCCCTGGGA
ATAGGACTGTGGACCTCTTCCCAGTCTTACCGATCTGTGTCTGTGACTTGACTCCTGGAG
CCTGCGATATAAATTGCTGCTGCGACAGGGACTGCTATCTTCTCCATCCGAGGACAGTTT
TCTCCTTCTGCCTTCCAGGCAGCGTAAGGTCTTCAAGCTGGGTTTGTGTAGACAACTCTG
TTATCTTCAGGAGTAATTCCCCGTTTCCTTCAAGAGTTTTCATGGATTCTAATGGAATCA
GGCAGTTTTGTGTCCATGTGAACAACTCAAACTTAAACTATTTCCAGAAGCTTCAAAAGG
TCAATGCAACCAACTTCCAGGCCCTGGCTGCAGAGTTTGGAGGCGAATCATTCACTTCAA
CATTCCAAACTCAATCACCACCATCTTTTTACAGGGCTGGGGACCCCATTCTTACTTACT
TCCCCAAGTGGTCTGTAATAAGCTTGCTGAGACAACCTGCAGGAGTTGGAGCTGGGGGAC
TCTGTGCTGAAAGCAATCCTGCAGGTTTCCTAGAGAGTAAAAGTACAACTTGCACTCGTT
TTTTCAAGAACCTGGCTAGTAGCTGTACCTTGGATTCAGCCCTCAATGCTGCCTCTTACT
ATAACTTCACAGTCTTAAAGGTTCCAAGAAGCATGACTGATCCACAGAATATGGAGTTCC
AGGTTCCTGTAATACTTACCTCACAGGCTAATGCTCCTCTGTTGGCTGGAAACACTTGTC
AGAATGTAGTTTCTCAGGTCACCTATGAGATAGAGACCAATGGGACTTTTGGAATCCAGA
AAGTTTCTGTCAGTTTGGGACAAACCAACCTGACTGTTGAGCCAGGCGGTTCCTTACAGC
AACACTTCATCCTTCGCTTCAGGGCTTTTCAACAGAGCACAGCTGCTTCTCTCACCAGTC
CTAGAAGTGGGAATCCTGGCTATATAGTTGGGAAGCCACTCTTGGCTCTGACTGATGATA
TAAGTTACTCAATGACCCTCTTACAGAGCCAGGGTAATGGAAGTTGCTCTGTTAAAAGAC
ATGAAGTGCAGTTTGGAGTGAATGCAATATCTGGATGCAAGCTCAGGTTGAAGAAGGCAG
ACTGCAGCCACTTGCAGCAGGAGATTTATCAGACTCTTCATGGAAGGCCCAGACCAGAGT
ATGTTGCCATCTTTGGTAATGCTGACCCAGCCCAGAAAGGAGGGTGGACCAGGATCCTCA
ACAGGCACTGCAGCATTTCAGCTATAAACTGTACTTCCTGCTGTCTCATACCAGTTTCCC
TGGAGATCCAGGTATTGTGGGCATATGTAGGTCTCCTGTCCAACCCGCAAGCTCATGTAT
CAGGAGTTCGATTCCTATACCAGTGCCAGTCTATACAGCATTCTCAGCAAGTTACAGAAG
TATCTTTGACAACTCTTGTGAACTTTGTGGACATTACCCAGAAGCCACAGCCTCCAAGGG
GCCAACCCAAAATGGACTGGAAATGGCCATTCGACTTCTTTCCCTTCAAAGTGGCATTCA
GCAGAGGAGTATTCTCTCAAAAATGCTCAGTCTCTCCCATCCTTATCCTGTGCCTCTTAC
TACTTGGAGTTCTCAACCTAGAGACTATGTGAAGAAAAGAAAATAATCAGATTTCAGTTT
TCCCTATGAGAAACTCTGAGGCAGCCACTTATCTTGGCTAAATAGAACCTCACCTGCTCA
TGACCAGAGAGCATTTAGGATAATAGATGACCTAACTGAAGGAATCCTTGTATATGAAAG
GAGTTATTTTAGAAAAGCAATAAAAATATTTTATTCATCNTAAAAAAAAA

FIGURE 288

MRTPQLALLQVFFLVFPDGVRPQPSSSPSGAVPTSLELQRGTDGGTLQSPSEATATRPAV
PGLPTVVPTLVTPSAPGNRTVDLFPVLPICVCDLTPGACDINCCCDRDCYLLHPRTVFSF
CLPGSVRSSSWVCVDNSVIFRSNSPFPSRVFMDSNGIRQFCVHVNNSNLNYFQKLQKVNA
TNFQALAAEFGGESFTSTFQTQSPPSFYRAGDPILTYFPKWSVISLLRQPAGVGAGGLCA
ESNPAGFLESKSTTCTRFFKNLASSCTLDSALNAASYYNFTVLKVPRSMTDPQNMEFQVF
VILTSQANAPLLAGNTCQNVVSQVTYEIETNGTFGIQKVSVSLGQTNLTVEPGASLQQHF
ILRFRAFQQSTAASLTSPRSGNPGYIVGKPLLALTDDISYSMTLLQSQGNGSCSVKRHEV
QFGVNAISGCKLRLKKADCSHLQQEIYQTLHGRPRPEYVAIFGNADPAQKGGWTRILNRH
CSISAINCTSCCLIPVSLEIQVLWAYVGLLSNPQAHVSGVRFLYQCQSIQDSQQVTEVSL
TTLVNFVDITQKPQPPRGQPKMDWKWPFDFFPFKVAFSRGVFSQKCSVSPILILCLLLLG
VLNLETM

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-22

Transmembrane domains:
amino acids 484-505, 581-600

N-glycosylation sites:
amino acids 78-82, 165-169, 179-185, 279-285, 331-337, 347-351, 410-414, 487-491

N-myristoylation sites:
amino acids 30-36, 41-47, 124-130, 232-238, 236-242, 409-415

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 420-431

FIGURE 289

CGCGGAGCCCTGCGCTGGGAGGTGCACGGTGTGCACGCTGGACTGGACCCCCATGCAACC
CCGCGCCCTGCGCCTTAACCAGGACTGCTCCGCGCGCCCCTGAGCCTCGGGCTCCGGCCC
GGACCTGCAGCCTCCCAGGTGGCTGGGAAGAACTCTCCAACAATAAATACATTTGATAAG
AAAGATGGCTTTAAAAGTGCTACTAGAACAAGAGAAAACGTTTTTCACTCTTTTAGTATT
ACTAGGCTATTTGTCATGTAAAGTGACTTGTGAATCAGGAGACTGTAGACAGCAAGAATT
CAGGGATCGGTCTGGAAACTGTGTTCCCTGCAACCAGTGTGGGCCAGGCATGGAGTTGTC
TAAGGAATGTGGCTTCGGCTATGGGGAGGATGCACAGTGTGTGACGTGCCGGCTGCACAG
GTTCAAGGAGGACTGGGGCTTCCAGAAATGCAAGCCCTGTCTGGACTGCGCAGTGGTGAA
CCGCTTTCAGAAGGCAAATTGTTCAGCCACCAGTGATGCCATCTGCGGGGACTGCTTGCC
AGGATTTTATAGGAAGACGAAACTTGTCGGCTTTCAAGACATGGAGTGTGTGCCTTGTGG
AGACCCTCCTCCTCCTTACGAACCGCACTGTGCCAGCAAGGTCAACCTCGTGAAGATCGC
GTCCACGGCCTCCAGCCCACGGGACACGGCGCTGGCTGCCGTTATCTGCAGCGCTCTGGC
CACCGTCCTGCTGGCCCTGCTCATCCTCTGTGTCATCTATTGTAAGAGACAGTTTATGGA
GAAGAAACCCAGCTGGTCTCTGCGGTCGCAGGACATTCAGTACAACGGCTCTGAGCTGTC
GTGTTTTGACAGACCTCAGCTCCACGAATATGCCCACAGAGCCTGCTGCCAGTGCCGCCG
TGACTCAGTGCAGACCTGCGGGCCGGTGCGCTTGCTCCCATCCATGTGCTGTGAGGAGGC
CTGCAGCCCCAACCCGGCGACTCTTGGTTGTGGGGTGCATTCTGCAGCCAGTCTTCAGGC
AAGAAACGCAGGCCCAGCCGGGGAGATGGTGCCGACTTTCTTCGGATCCCTCACGCAGTC
CATCTGTGGCGAGTTTTCAGATGCCTGGCCTCTGATGCAGAATCCCATGGGTGGTGACAA
CATCTCTTTTTGTGACTCTTATCCTGAACTCACTGGAGAAGACATTCATTCTCTCAATCC
AGAACTTGAAAGCTCAACGTCTTTGGATTCAAATAGCAGTCAAGATTTGGTTGGTGGGGC
TGTTCCAGTCCAGTCTCATTCTGAAAACTTTACAGCAGCTACTGATTTATCTAGATATAA
CAACACACTGGTAGAATCAGCATCAACTCAGGATGCACTAACTATGAGAAGCCAGCTAGA
TCAGGAGAGTGGCGCTGTCATCCACCCAGCCACTCAGACGTCCCTCCAGGAAGCTTAAAG
AACCTGCTTCTTTCTGCAGTAGAAGCGTGTGCTGGAACCCAAAGAGTACTCCTTTGTTAG
GCTTATGGACTGAGCAGTCTGGACCTTGCATGGCTTCTGGGGCAAAAATAAATCTGAACC
AAACTGACGGCATTTGAAGCCTTTCAGCCAGTTGCTTCTGAGCCAGACCAGCTGTAAGCT
GAAACCTCAATGAATAACAAGAAAAGACTCCAGGCCGACTCATGATACTCTGCATCTTTC
CTACATGAGAAGCTTCTCTGCCACAAAAGTGACTTCAAAGACTGATGGGTTGAGCTGGCA
GCCTATGAGATTGTGGACATATAACAAGAAACAGAAATGCCCTCATGCTTATTTTCATGG
TGATTGTGGTTTTACAAGACTGAAGACCCAGAGTATACTTTTTCTTTCCAGAAATAATTT
CATACCGCCTATGAAATATCAGATAAATTACCTTAGCTTTTATGTAGAATGGGTTCAAAA
GTGAGTGTTTCTATTTGAGAAGGACACTTTTTCATCATCTAAACTGATTCGCATAGGTGG
TTAGAATGGCCCTCATATTGCCTGCCTAAATCTTGGGTTTATTAGATGAAGTTTACTGAA
TCAGAGGAATCAGACAGAGGAGGATAGCTCTTTCCAGAATCCACACTTCTGACCTCAGCC
TCGGTCTCATGAACACCCGCTGATCTCAGGAGAACACCTGGGCTAGGGAATGTGGTCGAG
AAAGGGCAGCCCATTGCCCAGAATTAACACATATTGTAGAGACTTGTATGCAAAGGTTGG
CATATTTATATGAAAATTAGTTGCTATAGAAACATTTGTTGCATCTGTCCCTCTGCCTGA
GCTTAGAAGGTTATAGAAAAAGGGTATTTATAAACATAAATGACCTTTTACTTGCATTGT
ATCTTATACTAAAGGCTTTAGAAATTACAACATATCAGGTTCCCCTACTACTGAAGTAGC
CTTCCGTGAGAACACACCACATGTTAGGACTAGAAGAAAATGCACAATTTGTAGGGGTTT
GGATGAAGCAGCTGTAACTGCCCTAGTGTAGTTTGACCAGGACATTGTCGTGCTCCTTCC
AATTGTGTAAGATTAGTTAGCACATCATCTCCTACTTTAGCCATCCGGTGTTGGATTTAA
GAGGACGGTGCTTCTTTCTATTAAAGTGCTCCATCCCCTACCATCTACACATTAGCATTG
TCTCTAGAGCTAAGACAGAAATTAACCCCGTTCAGTCACAAAGCAGGGAATGGTTCATTT
ACTCTTAATCTTTATGCCCTGGAGAAGACCTACTTGAACAGGGCATATTTTTTAGACTTC
TGAACATCAGTATGTTCGAGGGTACTATGATATTTTGGTTTGGAATTGCCCTGCCCAAGT
CACTGTCTTTTAACTTTAAACTGAATATTAAAATGTATCTGTCTTTCCT

FIGURE 290

MALKVLLEQEKTFFTLLVLLGYLSCKVTCESGDCRQQEFRDRSGNCVPCNQCGPGMELSK
ECGFGYGEDAQCVTCRLHRFKEDWGFQKCKPCLDCAVVNRFQKANCSATSDAICGDCLPG
FYRKTKLVGFQDMECVPCGDPPPPYEPHCASKVNLVKIASTASSPRDTALAAVICSALAT
VLLALLILCVIYCKRQFMEKKPSWSLRSQDIQYNGSELSCFDRPQLHEYAHRACCQCRRD
SVQTCGPVRLLPSMCCEEACSPNPATLGCGVHSAASLQARNAGFAGEMVPTFFGSLTQSI
CGEFSDAWPLMQNPMGGDNISFCDSYPELTGEDIHSLNPELESSTSLDSNSSQDLVGGAV
PVQSHSENPTAATDLSRYNNTLVESASTQDALTMRSQLDQESGAVIHPATQTSLQEA

Important features of the protein:
Signal peptide:
Amino acids 1-25

Transmembrane domain:
Amino acids 169-192

N-glycosylation sites:
Amino acids 105-109;214-218;319-323;350-354;368-372;379-383

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation sites:
Amino acids 200-204;238-242

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 207-214

N-myriatoylation sites:
Amino acids 55-61;215-221;270-276

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
Amino acids 259-270

TNFR/NGFR family cysteine-rich region proteins:
Amino acids 89-96

FIGURE 291

CCTGGAGCCGGAAGCGCGGCTGCAGCAGGGCGAGGCTCCAGGTGGGGTCGGTTCCGCATC
CAGCCTAGCGTGTCCACGATGCGGCTGGGCTCCGGGACTTTCGCTACCTGTTGCGTAGCG
ATCGAGGTGCTAGGGATCGCGGTCTTCCTTCGGGGATTCTTCCCGGCTCCCGTTCGTTCC
TCTGCCAGAGCGGAACACGGAGCGGAGCCCCCAGCGCCCGAACCCTCGGCTGGAGCCAGT
TCTAACTGGACCACGCTGCCACCACCTCTCTTCAGTAAAGTTGTTATTGTTCTGATAGAT
GCCTTGAGAGATGATTTTGTGTTTGGGTCAAAGGGTGTGAAATTTATGCCCTACACAACT
TACCTTGTGGAAAAAGGAGCATCTCACAGTTTTGTGGCTGAAGCAAAGCCACCTACAGTT
ACTATGCCTCGAATCAAGGCATTGATGACGGGGAGCCTTCCTGGCTTTGTCGACGTCATC
AGGAACCTCAATTCTCCTGCACTGCTGGAAGACAGTGTGATAAGACAAGCAAAAGCAGCT
GGAAAAAGAATAGTCTTTTATGGAGATGAAACCTGGGTTAAATTATTCCCAAAGCATTTT
GTGGAATATGATGGAACAACCTCATTTTTCGTGTCAGATTACACAGAGGTGGATAATAAT
GTCACGAGGCATTTGGATAAAGTATTAAAAAGAGGAGATTGGGACATATTAATCCTCCAC
TACCTGGGGCTGGACCACATTGGCCACATTTCAGGGCCCAACAGCCCCCTGATTGGGCAG
AAGCTGAGCGAGATGGACAGCGTGCTGATGAAGATCCACACCTCACTGCAGTCGAAGGAG
AGAGAGACGCCTTTACCCAATTTGCTGGTTCTTTGTGGTGACCATGGCATGTCTGAAACA
GGAAGTCACGGGGCCTCCTCCACCGAGGAGGTGAATACACCTCTGATTTTAATCAGTTCT
GCGTTTGAAAGGAAACCCGGTGATATCCGACATCCAAAGCACGTCCAATAGACGGATGTG
GCTGCGACACTGGCGATAGCACTTGGCTTACCGATTCCAAAAGACAGTGTAGGGAGCCTC
CTATTCCCAGTTGTGGAAGGAAGACCAATGAGAGAGCAGTTGAGATTTTTACATTTGAAT
ACAGTGCAGCTTAGTAAACTGTTGCAAGAGAATGTGCCGTCATATGAAAAAGATCCTGGG
TTTGAGCAGTTTAAAATGTCAGAAAGATTGCATGGGAACTGGATCAGACTGTACTTGGAG
GAAAAGCATTCAGAAGTCCTATTCAACCTGGGCTCCAAGGTTCTCAGGCAGTACCTGGAT
GCTCTGAAGACGCTGAGCTTGTCCCTGAGTGCACAAGTGGCCCAGTTCTCACCCTGCTCC
TGCTCAGCGTCCCACAGGCACTGCACAGAAAGGCTGAGCTGGAAGTCCCACTGTCATCTC
CTGGGTTTTCTCTGCTCTTTTATTTGGTGATCCTGGTTCTTTCGGCCGTTCACGTCATTG
TGTGCACCTCAGCTGAAAGTTCGTGCTACTTCTGTGGCCTCTCGTGGCTGGCGGCAGGCT
GCCTTTCGTTTACCAGACTCTGGTTGAACACCTGGTGTGTGCCAAGTGCTGGCAGTGCCC
TGGACAGGGGGCCTCAGGGAAGGACGTGGAGCAGCCTTATCCCAGGCCTCTGGGTGTCCC
GACACAGGTGTTCACATCTGTGCTGTCAGGTCAGATGCCTCAGTTCTTGGAAAGCTAGGT
TCCTGCGACTGTTACCAAGGTGATTGTAAAGAGCTGGCGGTCACAGAGGAACAAGCCCCC
CAGCTGAGGGGGTGTGTGAATCGGACAGCCTCCCAGCAGAGGTGTGGGAGCTGCAGCTGA
GGGAAGAAGAGACAATCGGCCTGGACACTCAGGAGGGTCAAAAGGAGACTTGGTCGCACC
ACTCATCCTGCCACCCCCAGAATGCATCCTGCCTCATCAGGTCCAGATTTCTTTCCAAGG
CGGACGTTTTCTGTTGGAATTCTTAGTCCTTGGCCTCGGACACCTTCATTCGTTAGCTGG
GGAGTGGTGGTGAGGCAGTGAAGAAGAGGCGGATGGTCACACTCAGATCCACAGAGCCCA
GGATCAAGGGACCCACTGCAGTGGCAGCAGGACTGTTGGGCCCCCACCCCAACCCTGCAC
AGCCCTCATCCCCTCTTGGCTTGAGCCGTCAGAGGCCCTGTGCTGAGTGTCTGACCGAGA
CACTCACAGCTTTGTCATCAGGGCACAGGCTTCCTCGGAGCCAGGATGATCTGTGCCACG
CTTGCACCTCGGGCCCATCTGGGCTCATGCTCTCTCCTGCTATTGAATTAGTACCTAG
CTGCACACAGTATGTAGTTACCAAAAGAATAAACGGCAATAATTGAGAAAAAAAA

FIGURE 292

MRLGSGTFATCCVAIEVLGIAVFLRGFPAPVRSSARAEHGAEPPAPEPSAGASSNWTTL
PPPLFSKVVIVLIDALRDDFVFGSKGVKFMPYTTYLVEKGASHSFVAEAKPPTVTMPRIK
ALMTGSLPGFVDVIRNLNSPALLEDSVIRQAKAAGKRIVFYGDETWVKLFPKHFVEYDGT
TSFFVSDYTEVDNNVTRHLDKVLKRGDWDILILHYLGLDHIGHISGPNSPLIGQKLSEMD
SVLMKIHTSLQSKERETPLFNLLVLCGDHGMSETGSHGASSTEEVNTPLILISSAFERKP
GDIRHPKHVQ

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-34

Transmembrane domain:
amino acids 58-76

N-glycosylation sites:
amino acids 56-60, 194-198

N-myristoylation sites:
amino acids 6-12, 52-58, 100-106, 125-131, 233-239, 270-276, 275-281, 278-284

Amidation site:
amino acids 154-158

Cell attachment sequence:
amino acids 205-208

FIGURE 293

AGCCAGGCAGCACATCACAGCGGGAGGAGCTGTCCCAGGTGGCCCAGCTCAGCAATGGCA
ATGGGGGTCCCCAGAGTCATTCTGCTCTGCCTCTTTGGGGCTGCGCTCTGCCTGACAGGG
TCCCAAGCCCTGCAGTGCTACAGCTTTGAGCACACCTACTTTGGCCCCTTTGACCTCAGG
GCCATGAAGCTGCCCAGCATCTCCTGTCCTCATGAGTGCTTTGAGGCTATCCTGTCTCTG
GACACCGGGTATCGCGCGCCGGTGACCCTGGTGCGGAAGGGCTGCTGGACCGGGCCTCCT
GCGGGCCAGACGCAATCGAACCCGGACGCGCTGCCGCCAGACTACTCGGTGGTGCGCGGC
TGCACAACTGACAAATGCAACGCCCACCTCATGACTCATGACGCCCTCCCCAACCTGAGC
CAAGCACCCGACCCGCCGACGCTCAGCGGCGCCGAGTGCTACGCCTGTATCGGGGTCCAC
CAGGATGACTGCGCTATCGGCAGGTCCCGACGAGTCCAGTGTCACCAGGACCAGACCGCC
TGCTTCCAGGGCAGTGGCAGAATGACAGTTGGCAATTTCTCAGTCCCTGTGTACATCAGA
ACCTGCCACCGGCCCTCCTGCACCACCGAGGGCACCACCAGCCCCTGGACAGCCATCGAC
CTCCAGGGCTCCTGCTGTGAGGGGTACCTCTGCAACAGGAAATCCATGACCCAGCCCTTC
ACCAGTGCTTCAGCCACCACCCCTCCCCGAGCACTACAGGTCCTGGCCCTGCTCCTCCCA
GTCCTCCTGCTGGTGGGGCTCTCAGCATAGACCGCCCCTCCAGGATGCTGGGGACAGGGC
TCACACACCTCATTCTTGCTGCTTCAGCCCCTATCACATAGCTCACTGGAAAATGATGTT
AAAGTAAGAATTGCAAAA

FIGURE 294

MAMGVPRVILLCLFGAALCLTGSQALQCYSFEHTYFGPFDLRAMKLPSISCPHECFEAIL
SLDTGYRAPVTLVRKGCWTGPPAGQTQSNPDALPPDYSVVRGCTTDKCNAHLMTHDALPN
LSQAPDPFTLSGAECYACIGVHQDDCAIGRSRRVQCHQDQTACFQGSGRMTVGNFSVPVY
IRTCHRPSCTTEGTTSPWTAIDLQGSCCEGYLCNRKSMTQPFTSASATTPPRALQVLALL
LPVLLLVGLSA

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-19

Transmembrane domain:
amino acids 233-251

N-glycosylation sites:
amino acids 120-124, 174-178

N-myristoylation sites:
amino acids 15-21, 84-90

FIGURE 295

AATCGGCTGATTCTGCATCTGGAAACTGCCTTCATCTTGAAAGAAAAGCTCCAGGTCCCT
TCTCCAGCCACCCAGCCCCAAGATGGTGATGCTGCTGCTGCTGCTTTCCGCACTGGCTGG
CCTCTTCGGTGCGGCAGAGGGACAAGCATTTCATCTTGGGAAGTGCCCCAATCCTCCGGT
GCAGGAGAATTTTGACGTGAATAAGTATCTCGGAAGATGGTACGAAATTGAGAAGATCCC
AACAACCTTTGAGAATGGACGCTGCATCCAGGCCAACTACTCACTAATGGAAAACGGAAA
GATCAAAGTGTTAAACCAGGAGTTGAGAGCTGATGGAACTGTGAATCAAATCGAAGGTGA
AGCCACCCCAGTTAACCTCACAGAGCCTGCCAAGCTGGAAGTTAAGTTTTCCTGGTTTAT
GCCATCGGCACCGTACTGGATCCTGGCCACCGACTATGAGAACTATGCCCTCGTGTATTC
CTGTACCTGCATCATCCAACTTTTTCACGTGGATTTTGCTTGGATCTTGGCAAGAAACCC
TAATCTCCCTCCAGAAACAGTGGACTCTCTAAAAAATATCCTGACTTCTAATAACATTGA
TGTCAAGAAAATGACGGTCACAGACCAGGTGAACTGCCCCAAGCTCTCGTAACCAGGTTC
TACAGGGAGGCTGCACCCACTCCATGTTACTTCTGCTTCGCTTTCCCCTACCCCACCCCC
CCCCCATAAAGACAAACCAATCAACCACGACAAAGGAAGTTGACCTGAACATGTAACCAT
GCCCTACCCTGTTACCTTGCTAGCTGCAAAATAAACTTGTTGCTGACCTGCTGTGCTCGC
AAAAAA

FIGURE 296

MVMLLLLLSALAGLFGAAEGQAFHLGKCPNPPVQENFDVNKYLGRWYEIEKIPTTFENG
RCIQANYSLMENGKIKVLNQELRADGTVNQIEGEATPVNLTEPAKLEVKFSWFMPSAPY
WILATDYENYALVYSCTCIIQLFHVDFAWILARNPNLPPETVDSLKNILTSNNIDVKKM
TVTDQVNCPKLS

Signal sequence:
1-16

N-glycosylation site:
55-68
98-101

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
175-178

N-myristoylation site:
13-18
16-21

Lipocalin proteins:
36-47
120-130

Lipocalin / cytosolic fatty-acid binding proteins:
41-185

FIGURE 297

GGGTGATTGAACTAAACCTTCGCCGCACCGAGTTTGCAGTACGGCCGTCACCCGCACCGC
TGCCTGCTTGCGGTTGGAGAAATCAAGGCCCTACCGGGCCTCCGTAGTCACCTCTCTATA
GTGGGCGTGGCCGAGGCCGGGGTGACCCTGCCGGAGCCTCCGCTGCCAGCGACATGTTCA
AGGTAATTCAGAGGTCCGTGGGGCCAGCCAGCCTGAGCTTGCTCACCTTCAAAGTCTATG
CAGCACCAAAAAAGGACTCACCTCCCAAAAATTCCGTGAAGGTTGATGAGCTTTCACTCT
ACTCAGTTCCTGAGGGTCAATCGAAGTATGTGGAGGAGGCAAGGAGCCAGCTTGAAGAAA
GCATCTCACAGCTCCGACACTATTGCGAGCCATACACAACCTGGTGTCAGGAAACGTACT
CCCAAACTAAGCCCAAGATGCAAAGTTTGGTTCAATGGGGGTTAGACAGCTATGACTATC
TCCAAAATGCACCTCCTGGATTTTTTCCGAGACTTGGTGTTATTGGTTTTGCTGGCCTTA
TTGGACTCCTTTTGGCTAGAGGTTCAAAAATAAAGAAGCTAGTGTATCCGCCTGGTTTCA
TGGGATTAGCTGCCTCCCTCTATTATCCACAACAAGCCATCGTGTTTGCCCAGGTCAGTG
GGGAGAGATTATATGACTGGGGTTTACGAGGATATATAGTCATAGAAGATTTGTGGAAGG
AGAACTTTCAAAAGCCAGGAAATGTGAAGAATTCACCTGGAACTAAGTAGAAAACTCCAT
GCTCTGCCATCTTAATCAGTTATAGGTAAACATTGGAAACTCCATAGAATAAATCAGTAT
TTCTACAGAAAAATGGCATAGAAGTCAGTATTGAATGTATTAAATTGGCTTTCTTCTTCA
GGAAAAACTAGACCAGACCTCTGTTATCTTCTGTGAAATCATCCTACAAGCAAACTAACC
TGGAATCCCTTCACCTAGAGATAATGTACAAGCCTTAGAACTCCTCATTCTCATGTTGCT
ATTTATGTACCTAATTAAAACCCAAGTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAA

FIGURE 298

MFKVIQRSVGPASLSLLTFKVYAAPKKDSPPKNSVKVDELSLYSVPEGQSKYVEEARSQL
EESISQLRHYCEPYTTWCQETYSQTKPKMQSLVQWGLDSYDYLQNAPPGFFPRLGVIGFA
GLIGLLLARGSKIKKLVYPPGFMGLAASLYYPQQAIVFAQVSGERLYDWGLRGYIVIEDL
WKENFQKPGNVKNSPGTK

Important features:
Signal peptide:
Amino acids 1-23

Transmembrane domain:
Amino acids 111-130

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
Amino acids 26-30

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 36-44

***N*-myristoylation sites:**
Amino acids 124-130;144-150;189-195

FIGURE 299

CCGCTGAGATGTACGAACTTCCGGTTCTCCGGGCAGCTGCCACTGCTGTAGCTTCTGCCA
CCTGCCACGACCGGGCCTCTCCCTGGCGTTTGGTCACCTCTGCTTCATTCTCCACCGCGC
CTATGGTCCCTCTTGGAGCCAGCGTGGCGGGCCTGGCGGCTCCCGGGTGGTGAGAGAGCG
GTCCGGGAACGATGAAGGCCTCGCAGTGCTGCTGCTGTCTCAGCCACCTCTTGGCTTCCG
TCCTCCTCCTGCTGTTGCTGCCTGAACTAAGCGGGCCCCTGGCAGTCCTGCTGCAGGCAG
CCGAGGCCGCGCCAGGTCTTGGGCCTCCTGACCCTAGACCACGGACATTACCGCCGCTGC
CACCGGGCCCTACCCCTGCCCAGCAGCCGGGCCGTGGTCTGGCTGAAGCTGCGGGGCCGC
GGGGCTCCGAGGGAGGCAATGGCAGCAACCCTGTGGCCGGGCTTGAGACGGACGATCACG
GAGGGAAGGCCGGGGAAGGCTCGGTGGGTGGCGGCCTTGCTGTGAGCCCCAACCCTGGCG
ACAAGCCCATGACCCAGCGGGCCCTGACCGTGTTGATGGTGGTGAGCGGCGCGGTGCTGG
TGTACTTCGTGGTCAGGACGGTCAGGATGAGAAGAAGAAACCGAAAGACTAGGAGATATG
GAGTTTTGGACACTAACATAGAAAATATGGAATTGACACCTTTAGAACAGGATGATGAGG
ATGATGACAACACGTTGTTTGATGCCAATCATCCTCGAAGATAAGAATGTGCCTTTTGAT
GAAAGAACTTTATCTTTCTACAATGAAGAGTGGAATTTCTATGTTTAAGGAATAAGAAGC
CACTATATCAATGTTGGGGGGGTATTTAAGTTACATATATTTTAACAACCTTTAATTTGC
TGTTGCAATAAATACCGTATCCTTTTATTATATCTTTATATGTATAGAAGTACTCTATTA
ATGGGCTCAGAGATGTTGGGGATAAAGTATACTGTAATAATTTATCTGTTTGAAAATTAC
TATAAAACGGTGTTTTCTGGTCGGTTTTTGTTTCCTGCTTACCATATGATTGTAAATTGT
TTTATGTATTAATCAGTTAATGCTAATTATTTTTGCTGATGTCATATGTTAAAGAGCTAT
AAATTCCAACAACCAACTGGTGTGTAAAAATAATTTAAAATTTCCTTTACTGAAAGGTAT
TTCCCATTTTTGTGGGGAAAAGAAGCCAAATTTATTACTTTGTGTTGGGGTTTTTAAAAT
ATTAAGAAATGTCTAAGTTATTGTTTGCAAAACAATAAATATGATTTTAAATTCTCTTAA
AAAAAAAA

FIGURE 300

MKASQCCCCLSHLLASVLLLLLLPELSGPLAVLLQAAEAAPGLGPPDPRPRTLPPLPPGP
TPAQQPGRGLAEAAGPRGSEGGNGSNPVAGLETDDHGGKAGEGSVGGGLAVSPNPGDKPM
TQRALTVLMVVSGAVLVYFVVRTVRMRRRNRKTRRYGVLDTNIENMELTPLEQDDEDDDN
TLFDANHPRR

Signal peptide:
amino acids 1-28

Transmembrane domain:
amino acids 124-140

N-glycosylation site:
amino acids 83-87

N-myristoylation sites:
amino acids 69-75, 78-84, 81-87, 97-103, 103-109, 106-113, 157-160

FIGURE 301

CTCGGCTGGATTTAAGGTTGCCGCTAGCCGCCTGGGAATTTAAGGGACCCACACTACCTT
CCCGAAGTTGAAGGCAAGCGGTGATTGTTTGTAGACGGCGCTTTGTCATGGGACCTGTGC
GGTTGGGAATATTGCTTTTCCTTTTTTTGGCCGTGCACGAGGCTTGGGCTGGGATGTTGA
AGGAGGAGGACGATGACACAGAACGCTTGCCCAGCAAATGCGAAGTGTGTAAGCTGCTGA
GCACAGAGCTACAGGCGGAACTGAGTCGCACCGGTCGATCTCGAGAGGTGCTGGAGCTGG
GGCAGGTGCTGGATACAGGCAAGAGGAAGAGACACGTGCCTTACAGCGTTTCAGAGACAA
GGCTGGAAGAGGCCTTAGAGAATTTATGTGAGCGGATCCTGGACTATAGTGTTCACGCTG
AGCGCAAGGGCTCACTGAGATATGCCAAGGGTCAGAGTCAGACCATGGCAACACTGAAAG
GCCTAGTGCAGAAGGGGGTGAAGGTGGATCTGGGGATCCCTCTGGAGCTTTGGGATGAGC
CCAGCGTGGAGGTCACATACCTCAAGAAGCAGTGTGAGACCATGTTGGAGGAGTTTGAAG
ACATTGTGGGAGACTGGTACTTCCACCATCAGGAGCAGCCCCTACAAAATTTCTCTGTG
AAGGTCATGTGCTCCCAGCTGCTGAAACTGCATGTCTACAGGAAACTTGGACTGGAAAGG
AGATCACAGATGGGGAAGAGAAAACAGAAGGGGAGGAAGAGCAGGAGGAGGAGGAGGAAG
AGGAGGAAGAGGAAGGGGGAGACAAGATGACCAAGACAGGAAGCCACCCCAAACTTGACC
GAGAAGATCTTTGACCCTTGCCTTTGAGCCCCCAGGAGGGGAAGGGATCATGGAGAGCCC
TCTAAAGCCTGCACTCTCCCTGCTCCACAGCTTTCAGGGTGTGTTTATGAGTGACTCCAC
CCAAGCTTGTAGCTGTTCTCTCCCATCTAACCTCAGGCAAGATCCTGGTGAAACAGCATG
ACATGGCTTCTGGGGTGGAGGGTGGGGGTGGAGGTCCTGCTCCTAGAGATGAACTCTATC
CAGCCCCTTAATTGGCAGGTGTATGTGCTGACAGTACTGAAAGCTTTCCTCTTTAACTGA
TCCCACCCCCACCCAAAAGTCAGCAGTGGCACTGGAGCTGTGGGCTTTGGGGAAGTCACT
TAGCTCCTTAAGGTCTGTTTTTAGACCCTTCCAAGGAAGAGGCCAGAACGGACATTCTCT
GCGATCTATATACATTGCCTGTATCCAGGAGGCTACACACCAGCAAACCGTGAAGGAGAA
TGGGACACTGGGTCATGGCCTGGAGTTGCTGATAATTTAGGTGGGATAGATACTTGGTCT
ACTTAAGCTCAATGTAACCCAGAGCCCACCATATAGTTTTATAGGTGCTCAACTTTCTAT
ATCGCTATTAAACTTTTTTCTTTTTTTCTA

FIGURE 302

MGPVRLGILLFLFLAVHEAWAGMLKEEDDDTERLPSKCEVCKLLSTELQAELSRTGRSRE
VLELGQVLDTGKRKRHVPYSVSETRLEEALENLCERILDYSVHAERKGSLRYAKGQSQTM
ATLKGLVQKGVKVDLGIPLELWDEPSVEVTYLKKQCETMLEEFEDIVGDWYFHHQEQFLQ
NFLCEGHVLPAAETACLQETWTGKEITDGEEKTEGEEEQEEEEEEEEEEGGDKMTKTGSH
PKLDREDL

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-21

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 106-110

N-myristoylation site:
amino acids 115-121

Amidation site:
amino acids 70-74

FIGURE 303

CTCCTGCACTAGGCTCTCAGCCAGGGATGATGCGCTGCTGCCGCCGCCGCTGCTGCTGCC
GGCAACCACCCCATGCCCTGAGGCCGTTGCTGTTGCTGCCCCTCGTCCTTTTACCTCCCC
TGGCAGCAGCTGCAGCGGGCCCAAACCGATGTGACACCATATACCAGGGCTTCGCCGAGT
GTCTCATCCGCTTGGGGGACAGCATGGGCCGCGGAGGCGAGCTGGAGACCATCTGCAGGT
CTTGGAATGACTTCCATGCCTGTGCCTCTCAGGTCCTGTCAGGCTGTCCGGAGGAGGCAG
CTGCAGTGTGGGAATCACTACAGCAAGAAGCTCGCCAGGCCCCCCGTCCGAATAACTTGC
ACACTCTGTGCCGTGCCCCGGTGCATGTTCGGGAGCGCGGCACAGGCTCCGAAACCAACC
AGGAGACGCTGCGGGCTACAGCGCCTGCACTCCCCATGGCCCCTGCGCCCCCACTGCTGG
CGGCTGCTCTGGCTCTGGCCTACCTCCTGAGGCCTCTGGCCTAGCTTGTTGGGTTGGGTA
GCAGCGCCCGTACCTCCAGCCCTGCTCTGGCGGTGGTTGTCCAGGCTCTGCAGAGCGCAG
CAGGGCTTTTCATTAAAGGTATTTATATTTGTA

FIGURE 304

MMRCCRRRCCCRQPPHALRPLLLLPLVLLPPLAAAAAGPNRCDTIYQGFAECLIRLGDSM
GRGGELETICRSWNDFHACASQVLSGCPEEAAAVWESLQQEARQAPRPNNLHTLCGAPVH
VRERGTGSETNQETLRATAPALPMAPAPPLLAAALALAYLLRPLA

Signal peptide:
Amino acids 1-35

Transmembrane domain:
Amino acids 141-157

N-myristoylation site:
Amino acids 127-133

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
Amino acids 77-88

FIGURE 305

AAGTACTTGTGTCCGGGTGGTGGACTGGATTAGCTGCGGAGCCCTGGAAGCTGCCTGTCC
TTCTCCCTGTGCTTAACCAGAGGTGCCCATGGGTTGGACAATGAGGCTGGTCACAGCAGC
ACTGTTACTGGGTCTCATGATGGTGGTCACTGGAGACGAGGATGAGAACAGCCCGTGTGC
CCATGAGGCCCTCTTGGACGAGGACACCCTCTTTTGCCAGGGCCTTGAAGTTTCTACCC
AGAGTTGGGGAACATTGGCTGCAAGGTTGTTCCTGATTGTAACAACTACAGACAGAAGAT
CACCTCCTGGATGGAGCCGATAGTCAAGTTCCCGGGGGCCGTGGACGGCGCAACCTATAT
CCTGGTGATGGTGGATCCAGATGCCCCTAGCAGAGCAGAACCCAGACAGAGATTCTGGAG
ACATTGGCTGGTAACAGATATCAAGGGCGCCGACCTGAAGAAAGGGAAGATTCAGGCCA
GGAGTTATCAGCCTACCAGGCTCCCTCCCCACCGGCACACAGTGGCTTCCATCGCTACCA
GTTCTTTGTCTATCTTCAGGAAGGAAAAGTCATCTCTCTCCTTCCCAAGGAAAACAAAAC
TCGAGGCTCTTGGAAAATGGACAGATTTCTGAACCGCTTCCACCTGGGCGAACCTGAAGC
AAGCACCCAGTTCATGACCCAGAACTACCAGGACTCACCAACCCTCCAGGCTCCCAGAGG
AAGGGCCAGCGAGCCCAAGCACAAAACCAGGCAGAGATAGCTGCCTGCTAGATAGCCGGC
TTTGCCATCCGGGCATGTGGCCACACTGCTCACCACCGACGATGTGGGTATGGAACCCCC
TCTGGATACAGAACCCCTTCTTTTCCAAATTAAAAAAAAAAATCATCAAA

FIGURE 306

MGWTMRLVTAALLGLMMVVTGDEDENSPCAHEALLDEDTLFCQGLEVFYPELGNIGCKV
VPDCNNYRQKITSWMEPIVKFPGAVDGATYILVMVDPDAPSRAEPRQRFWRHWLVTDIKG
ADLKKGKIQGQELSAYQAPSPPAHSGFHRYQFFVYLQEGKVISLLPKENKTRGSWKMDRF
LNRFHLGEPEASTQFMTQNYQDSPTLQAPRGRASEPKHKTRQR

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-22

N-glycosylation site:
amino acids 169-173

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 59-68

N-myristoylation sites:
amino acids 54-60, 83-89, 130-136

Phosphatidylethanolamine signature:
amino acids 113-157

FIGURE 307

AAGGAGCAGCCCGCAAGCACCAAGTGNAGGCATGAAGTTACAGTGTGTTTCCCTTTGGC
TCCTGGGTACAATACTGATATTGTGCTCAGTAGACAACCACGGTCTCAGGAGATGTCTGA
TTTCCACAGACATGCACCATATAGAAGAGAGTTTCCAAGAAATCAAAAGAGCCATCCAAG
CTAAGGACACCTTCCCAAATGTCACTATCCTGTCCACATTGGAGACTCTGCAGATCATTA
AGCCCTTAGATGTGTGCTGCGTGACCAAGAACCTCCTGGCGTTCTACGTGGACAGGGTGT
TCAAGGATCATCAGGAGCCAAACCCCAAAATCTTGAGAAAAATCAGCAGCATTGCCAACT
CTTTCCTCTACATGCAGAAAACTCTGCGGCAATGTCAGGAACAGAGGCAGTGTCACTGCA
GGCAGGAAGCCACCAATGCCACCAGAGTCATCCATGACAACTATGATCAGCTGGAGGTCC
ACGCTGCTGCCATTAAATCCCTGGGAGAGCTCGACGTCTTTCTAGCCTGGATTAATAAGA
ATCATGAAGTAATGTTCTCAGCTTGATGACAAGGAACCTGTATAGTGATCCAGGGATGAA
CACCCCCTGTGCGGTTTACTGTGGGAGACAGCCCACCTTGAAGGGGAAGGAGATGGGGAA
GGCCCCTTGCAGCTGAAAGTCCCACTGGCTGGCCTCAGGCTGTCTTATTCCGCTTGAAAA
TAGGCAAAAAGTCTACTGTGGTATTTGTAATAAACTCTATCTGCTGAAAGGGCCTGCAGG
CCATCCTGGGAGTAAAGGGCTGCCTTCCCATCTAATTTATTGTAAAGTCATATAGTCCAT
GTCTGTGATGTGAGCCAAGTGATATCCTGTAGTACACATTGTACTGAGTGGTTTTTCTGA
ATAAATTCCATATTTTACCTATGA

FIGURE 308

MKLQCVSLWLLGTILILCSVDNHGLRRCLISTDMHHIEESFQEIKRAIQAKDTFPNVTIL
STLETLQIIKPLDVCCVTKNLLAFYVDRVFKDHQEPNPKILRKISSIANSFLYMQKTLRQ
CQEQRQCHCRQEATNATRVIHDNYDQLEVHAAAIKSLGELDVFLAWINKNHEVMFSA

Signal sequence:
amino acids 1-18

N-glycosylation sites:
amino acids 56-60, 135-139

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 102-106

N-myristoylation site:
amino acids 24-30

Actinin-type actin-binding domain signature 1:
amino acids 159-169

FIGURE 309

GTCGACCCACGCGTCCGAAGCTGCTGGAGCCACGATTCAGTCCCCTGGACTGTAGATAAA
GACCCTTTCTTGCCAGGTGCTGAGACAACCACACTATGAGAGGCACTCCAGGAGACGCTG
ATGGTGGAGGAAGGGCCGTCTATCAATCAATCACTGTTGCTGTTATCACATGCAAGTATC
CAGAGGCTCTTGAGCAAGGCAGAGGGGATCCCATTTATTTGGGAATCCAGAATCCAGAAA
TGTGTTTGTATTGTGAGAAGGTTGGAGAACAGCCCACATTGCAGCTAAAAGAGCAGAAGA
TCATGGATCTGTATGGCCAACCCGAGCCCGTGAAACCCTTCCTTTTCTACCGTGCCAAGA
CTGGTAGGACCTCCACCCTTGAGTCTGTGGCCTTCCCGGACTGGTTCATTGCCTCCTCCA
AGAGAGACCAGCCCATCATTCTGACTTCAGAACTTGGGAAGTCATACAACACTGCCTTTG
AATTAAATATAAATGACTGAACTCAGCCTAGAGGTGGCAGCTTGGTCTTTGTCTTAAAGT
TTCTGGTTCCCAATGTGTTTTCGTCTACATTTTCTTAGTGTCATTTTCACGCTGGTGCTG
AGACAGGAGCAAGGCTGCTGTTATCATCTCATTTTATAATGAAGAAGAAGCAATTACTTC
ATAGCAACTGAAGAACAGGATGTGGCCTCAGAAGCAGGAGAGCTGGGTGGTATAAGGCTG
TCCTCTCAAGCTGGTGCTGTGTAGGCCACAAGGCATCTGCATGAGTGACTTTAAGACTCA
AAGACCAAACACTGAGCTTTCTTCTAGGGGTGGGTATGAAGATGCTTCAGAGCTCATGCG
CGTTACCCACGATGGCATGACTAGCACAGAGCTGATCTCTGTTTCTGTTTGCTTTATTC
CCTCTTGGGATGATATCATCCAGTCTTTATATGTTGCCAATATACCTCATTGTGTGTAAT
AGAACCTTCTTAGCATTAAGACCTTGTAAACAAAAATAATTCTTGGGGTGGGTATGAAGA
TGCTTCAGAGCTCATGCGCGTTACCCACGATGGCATGACTAGCACAGAGCTGATCTCTGT
TTCTGTTTTGCTTTATTCCCTCTTGGGATGATATCATCCAGTCTTTATATGTTGCCAATA
TACCTCATTGTGTGTAATAGAACCTTCTTAGCATTAAGACCTTGTAAACAAAAATAATTC
TTGTGTTAAGTTAAATCATTTTTGTCCTAATTGTAATGTGTAATCTTAAAGTTAAATAAA
CTTTGTGTATTTATATAATAATAAAGCTAAAACTGATATAAAATAAAGAAAGAGTAAACTG

FIGURE 310

MRGTPGDADGGGRAVYQSITVAVITCKYPEALEQGRGDPIYLGIQNPEMCLYCEKVGEQP
TLQLKEQKIMDLYGQPEPVKPFLFYRAKTGRTSTLESVAFPDWFIASSKRDQPIILTSEL
GKSYNTAFELNIND

Signal sequence:
amino acids 1-17

N-myristoylation site:
amino acids 10-16

Cell attachment sequence:
amino acids 36-39

FIGURE 311

GCGAGGCTGCACCAGCGCCTGGCACCATGAGGACGCCTGGGCCTCTGCCCGTGCTGCTGC
TGCTCCTGGCGGGAGCCCCCGCCGCGCGGCCCACTCCCCCGACCTGCTACTCCCGCATGC
GGGCCCTGAGCCAGGAGATCACCCGCGACTTCAACCTCCTGCAGGTCTCGGAGCCCTCGG
AGCCATGTGTGAGATACCTGCCCAGGCTGTACCTGGACATACACAATTACTGTGTGCTGG
ACAAGCTGCGGGACTTTGTGGCCTCGCCCCCGTGTTGGAAAGTGGCCCAGGTAGATTCCT
TGAAGGACAAAGCACGGAAGCTGTACACCATCATGAACTCGTTCTGCAGGAGAGATTTGG
TATTCCTGTTGGATGACTGCAATGCCTTGGAATACCCAATCCCAGTGACTACGGTCCTGC
CAGATCGTCAGCGCTAAGGCAACTGAGACCAGAGAAAGAACCCAAGAGAACTAAAGTTAT
GTCAGCTACCCAGACTTAATGGGCCAGAGCCATGACCCTCACAGGTCTTGTGTTAGTTGT
ATCTGAAACTGTTATGTATCTCTCTACCTTCTGGAAAACAGGGCTGGTATTCCTACCCAG
GAACCTCCTTTGAGCATAGAGTTAGCAACCATGCTTCTCATTCCCTTGACTCATGTCTTG
CCAGGATGGTTAGATACACAGCATGTTGATTTGGTCACTAAAAAGAAGAAAAGGACTAAC
AAGCTTCACTTTTATGAACAACTATTTTGAGAACATGCACAATAGTATGTTTTTATTACT
GGTTTAATGGAGTAATGGTACTTTTATTCTTTCTTGATAGAAACCTGCTTACATTTAACC
AAGCTTCTATTATGCCTTTTTCTAACACAGACTTTCTTCACTGTCTTTCATTTAAAAAGA
AATTAATGCTCTTAAGATATATATTTTACGTAGTGCTGACAGGACCCACTCTTTCATTGA
AAGGTGATGAAAATCAAATAAAGAATCTCTTCACATGGA

FIGURE 312

MRTPGPLPVLLLLLAGAPAARPTPPTCYSRMRALSQEITRDFNLLQVSEPSEPCVRYLPR
LYLDIHNYCVLDKLRDFVASPPCWKVAQVDSLKDKARKLYTIMNSFCRRDLVFLLDDCNA
LEYPIPVTTVLPDRQR

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-19

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 60-69

N-myristoylation site:
amino acids 16-22

FIGURE 313

GAGCGACGCTGTCTCTAGTCGCTGATCCCAAATGCACCGGCTCATCTTTGTCTACACTCT
AATCTGCGCAAACTTTTGCAGCTGTCGGGACACTTCTGCAACCCCGCAGAGCGCATCCAT
CAAAGCTTTGCGCAACGCCAACCTCAGGCGAGATGACTTGTACCGAAGAGATGAGACCAT
CCAGGTGAAAGGAAACGGCTACGTGCAGAGTCCTAGATTCCCGAACAGCTACCCCAGGAA
CCTGCTCCTGACATGGCGGCTTCACTCTCAGGAGAATACACGGATACAGCTAGTGTTTGA
CAATCAGTTTGGATTAGAGGAAGCAGAAAATGATATCTGTAGGTATGATTTTGTGGAAGT
TGAAGATATATCCGAAACCAGTACCATTATTAGAGGACGATGGTGTGGACACAAGGAAGT
TCCTCCAAGGATAAAATCAAGAACGAACCAAATTAAAATCACATTCAAGTCCGATGACTA
CTTTGTGGCTAAACCTGGATTCAAGATTTATTATTCTTTGCTGGAAGATTTCCAACCCGC
AGCAGCTTCAGAGACCAACTGGGAATCTGTCACAAGCTCTATTTCAGGGGTATCCTATAA
CTCTCCATCAGTAACGGATCCCACTCTGATTGCGGATGCTCTGGACAAAAAAATTGCAGA
ATTTGATACAGTGGAAGATCTGCTCAAGTACTTCAATCCAGAGTCATGGCAAGAAGATCT
TGAGAATATGTATCTGGACACCCCTCGGTATCGAGGCAGGTCATACCATGACCGGAAGTC
AAAAGTTGACCTGGATAGGCTCAATGATGATGCCAAGCGTTACAGTTGCACTCCCAGGAA
TTACTCGGTCAATATAAGAGAAGAGCTGAAGTTGGCCAATGTGGTCTTCTTTCCACGTTG
CCTCCTCGTGCAGCGCTGTGGAGGAAATTGTGGCTGTGGAACTGTCAACTGGAGGTCCTG
CACATGCAATTCAGGGAAAACCGTGAAAAAGTATCATGAGGTATTACAGTTTGAGCCTGG
CCACATCAAGAGGAGGGGTAGAGCTAAGACCATGGCTCTAGTTGACATCCAGTTGGATCA
CCATGAACGATGCGATTGTATCTGCAGCTCAAGACCACCTCGATAAGAGAATGTGCACAT
CCTTACATTAAGCCTGAGAGAA

FIGURE 314

MHRLIFVYTLICANFCSCRDTSATPQSASIKALRNANLRRDDLYRRDETIQVKGNGYVQS
PRFPNSYFRNLLLTWRLHSQENTRIQLVFDNQFGLEEAENDICRYDFVEVEDISETSTII
RGRWCGHKEVPPRIKSRTNQIKITFKSDDYFVAKPGFKIYYSLLEDFQPAAASETNWESV
TSSISGVSYNSPSVTDPTLIADALDKKIAEFDTVEDLLKYFNPESWQEDLENMYLDTPRY
RGRSYHDRKSKVDLDRLNDDAKRYSCTPRNYSVNIREELKLANVVFFPRCLLVQRCGGNC
GCGTVNWRSCTCNSGKTVKKYHEVLQFEPGHIKRRGRAKTMALVDIQLDHHERCDCICSS
RPPR

Signal peptide:
amino acids 1-18

N-glycosylation site:
amino acids 270-274

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 262-266

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 256-265

N-myristoylation sites:
amino acids 94-100, 186-192, 297-303, 298-304

TonB-dependent receptor proteins signature 1:
amino acids 1-56

FIGURE 315

CGGCTCGAGGCTCCCGCCAGGAGAAAGGAACATTCTGAGGGGAGTCTACACCCTGTGGAG
CTCAAGATGGTCCTGAGTGGGGCGCTGTGCTTCCGAATGAAGGACTCGGCATTGAAGGTG
CTTTATCTGCATAATAACCAGCTTCTAGCTGGAGGGCTGCATGCAGGGAAGGTCATTAAA
GGTGAAGAGATCAGCGTGGTCCCCAATCGGTGGCTGGATGCCAGCCTGTCCCCCGTCATC
CTGGGTGTCCAGGGTGGAAGCCAGTGCCTGTCATGTGGGGTGGGGCAGGAGCCGACTCTA
ACACTAGAGCCAGTGAACATCATGGAGCTCTATCTTGGTGCCAAGGAATCCAAGAGCTTC
ACCTTCTACCGGCGGGACATGGGGCTCACCTCCAGCTTCGAGTCGGCTGCCTACCCGGGC
TGGTTCCTGTGCACGGTGCCTGAAGCCGATCAGCCTGTCAGACTCACCCAGCTTCCCGAG
AATGGTGGCTGGAATGCCCCCATCACAGACTTCTACTTCCAGCAGTGTGACTAGGGCAAC
GTGCCCCCCAGAACTCCCTGGGCAGAGCCAGCTCGGGTGAGGGGTGAGTGGAGGAGACCC
ATGGCGGACAATCACTCTCTCTGCTCTCAGGACCCCCACGTCTGACTTAGTGGGCACCTG
ACCACTTTGTCTTCTGGTTCCCAGTTTGGATAAATTCTGAGATTTGGAGCTCAGTCCACG
GTCCTCCCCCACTGGATGGTGCTACTGCTGTGGAACCTTGTAAAAACCATGTGGGGTAAA
CTGGGAATAACATGAAAAGATTTCTGTGGGGGTGGGGTGGGGGAGTGGTGGGAATCATTC
CTGCTTAATGGTAACTGACAAGTGTTACCCTGAGCCCCGCAGGCCAACCCATCCCCAGTT
GAGCCTTATAGGGTCAGTAGCTCTCCACATGAAGTCCTGTCACTCACCACTGTGCAGGAG
AGGGAGGTGGTCATAGAGTCAGGGATCTATGGCCCTTGGCCCAGCCCCACCCCCTTCCCT
TTAATCCTGCCACTGTCATATGCTACCTTTCCTATCTCTTCCCTCATCATCTTGTTGTGG
GCATGAGGAGGTGGTGATGTCAGAAGAAATGGCTCGAGCTCAGAAGATAAAAGATAAGTA
GGGTATGCTGATCCTCTTTTAAAAACCCAAGATACAATCAAAATCCCAGATGCTGGTCTC
TATTCCCATGAAAAAGTGCTCATGACATATTGAGAAGACCTACTTACAAAGTGGCATATA
TTGCAATTTATTTTAATTAAAAGATACCTATTTATATATTTCTTTATAGAAAAAAGTCTG
GAAGAGTTTACTTCAATTGTAGCAATGTCAGGGTGGTGGCAGTATAGGTGATTTTTCTTT
TAATTCTGTTAATTTATCTGTATTTCCTAATTTTTCTACAATGAAGATGAATTCCTTGTA
TAAAAATAAGAAAAGAAATTAATCTTGAGGTAAGCAGAGCAGACATCATCTCTGATTGTC
CTCAGCCTCCACTTCCCCAGAGTAAATTCAAATTGAATCGAGCTCTGCTGCTCTGGTTGG
TTGTAGTAGTGATCAGGAAACAGATCTCAGCAAAGCCACTGAGGAGGAGGCTGTGCTGAG
TTTGTGTGGCTGGAATCTCTGGGTAAGGAACTTAAAGAACAAAAATCATCTGGTAATTCT
TTCCTAGAAGGATCACAGCCCCTGGGATTCCAAGGCATTGGATCCAGTCTCTAAGAAGGC
TGCTGTACTGGTTGAATTGTGTCCCCCTCAAATTCACATCCTTCTTGGAATCTCAGTCTG
TGAGTTTATTTGGAGATAAGGTCTCTGCAGATGTAGTTAGTTAAGACAAGGTCATGCTGG
ATGAAGGTAGACCTAAATTCAATATGACTGGTTTCCTTGTATGAAAAGGAGAGGACACAG
AGACAGAGGAGACGCCGGGAAGACTATGTAAAGATGAAGGCAGAGATCGGAGTTTTGCAG
CCACAAGCTAAGAAACACCAAGGATTGTGGCAACCATCAGAAGCTTGGAAGAGGCAAAGA
AGAATTCTTCCCTAGAGGCTTTAGAGGGATAACGGCTCTGCTGAAACCTTAATCTCAGAC
TTCCAGCCTCCTGAACGAAGAAAGAATAAATTTCGGCTGTTTTAAGCCACCAAGGATAAT
TGGTTACAGCAGCTCTAGGAAACTAATACAGCTGCTAAAATGATCCCTGTCTCCTCGTGT
TTACATTCTGTGTGTGTCCCCTCCCACAATGTACCAAAGTTGTCTTTGTGACCAATAGAA
TATGGCAGAAGTGATGGCATGCCACTTCCAAGATTAGGTTATAAAAGACACTGCAGCTTC
TACTTGAGCCCTCTCTCTCTGCCACCCACCGCCCCCAATCTATCTTGGCTCACTCGCTCT
GGGGGAAGCTAGCTGCCATGCTATGAGCAGGCCTATAAAGAGACTTACGTGGTAAAAAAT
GAAGTCTCCTGCCCACAGCCACATTAGTGAACCTAGAAGCAGAGACTCTGTGAGATAATC
GATGTTTGTTGTTTTAAGTTGCTCAGTTTTGGTCTAACTTGTTATGCAGCAATAGATAAA
TAATATGCAGAGAAAGAG

FIGURE 316

MVLSGALCFRMKDSALKVLYLSNNQLLAGGLHAGKVIKGEEISVVPNRWLDASLSPVILG
VQGGSQCLSCGVGQEPTLTLEPVNIMELYLGAKESKSFTFYRRDMGLTSSFESAAYPGWF
LCTVPEADQPVRLTQLPENGGWNAPITDFYFQQCD

N-myristoylation sites:
amino acids 29-34, 30-35, 60-65, 63-68, 73-78, 91-96, 106-111

Interleukin-1 signature:
amino acids 111-131

Interleukin-1 proteins:
amino acids 8-29, 83-120, 95-134, 64-103

FIGURE 317

ATGGAACTTGGACTTGGAGGCCTCTCCACGCTGTCCCACTGCCCCTGGCCTAGGCGGCAG
CCTGCCCTGTGGCCCACCCTGGCCGCTCTGGCTCTGCTGAGCAGCGTCGCAGAGGCCTCC
CTGGGCTCCGCGCCCCGCAGCCCTGCCCCCCGCCGAAGGCCCCCCGCCTGTCCTGGCGTCC
CCCGCCGGCCACCTGCCGGGGGGGACGCACGGCCCGCTGGTGCAGTGGAAGAGCCCGGCGG
CCGCCGCCGCAGCCTTCTCGGCCCGCGCCCCCGCCGCCTGCACCCCCATCTGCTCTTCCC
CGCGGGGGCCGCGCGGCGCGGGCTGGGGGCCCGGGCAGCCGCGCTCGGGCAGCGGGGGCG
CGGGGCTGCCGCCTGCGCTCGCAGCTGGTGCCGGTGCCGCGCGCTCGGCCTGGGCCACCGC
TCCGACGAGCTGGTGCGTTTCCGCTTCTGCAGCGGCTCCTGCCGCCGCGCGCGCTCTCCA
CACGACCTCAGCCTGGCCAGCCTACTGGGCGCCGGGGCCCTGCGACCGCCCCCGGGCTCC
CGGCCCGTCAGCCAGCCCTGCTGCCGACCCACGCGCTACGAAGCGGTCTCCTTCATGGAC
GTCAACAGCACCTGGAGAACCGTGGACCGCCTCTCCGCCACCGCCTGCGGCTGCCTGGGC
TGA

FIGURE 318

MELGLGGLSTLSHCPWPRRQPALWPTLAALALLSSVAEASLGSAPRSPAPREGPPPVLAS
PAGHLPGGRTARWCSGRARRPPPQPSRPAPPPPAPPSALPRGGRAARAGGPGSRARAAGA
RGCRLRSQLVPVRALGLGHRSDELVRFRFCSGSCRRARSPHDLSLASLLGAGALRPPPGS
RPVSQPCCRPTRYEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATACGCLG

signal sequence:
Amino acids 1-39

N-glycosylation site:
Amino acids 202-206

N-myristoylation sites:
Amino acids 6-12;67-73;102-108;109-115;119-125

FIGURE 319

GTTGCTATGTTGCCCAGGCTGGTCTTGAAGTGCCTTGACCTCCTAAAGTGTTGGAACCAC
AGACGTGAGCCACTCCACCCAGCCTAAAACTTCATCTTCTTTGGATGAGATGAACACTTT
TAACAAGAGAACAGGACTCTATATAAATCGCTGTGGGCTCACCACCTCTAAGGAGGAGCA
CTGACTGAAGACAGAAAAATTGATGAACTGAAGAAGACATGGTCCATTATGCCTTACAAA
CTTACACAGTGCTTTGGGAATTCCAAAGTACTCAGTGGAGAGAGGTGTTTCAGGAGCCGT
AGAGCCAGATCGTCATCATGTCTGCATTGTGGCTGCTGCTGGGCCTCCTTGCCCTGATGG
ACTTGTCTGAAAGCAGCAACTGGGGATGCTATGGAAACATCCAAAGCCTGGACACCCCTG
GAGCATCTTGTGGGATTGGAAGACGTCACGGCCTGAACTACTGTGGAGTTCGTGCTTCTG
AAAGGCTGGCTGAAATAGACATGCCATACCTCCTGAAATATCAACCCATGATGCAAACCA
TTGGCCAAAAGTACTGCATGGATCCTGCCGTGATCGCTGGTGTCTTGTCCAGGAAGTCTC
CCGGTGACAAAATTCTGGTCAACATGGGCGATAGGACTAGCATGGTGCAGGACCCTGGCT
CTCAAGCTCCCACATCCTGGATTAGTGAGTCTCAGGTTTCCCAGACAACTGAAGTTCTGA
CTACTAGAATCAAAGAAATCCAGAGGAGGTTTCCAACCTGGACCCCTGACCAGTACCTGA
GAGGTGGACTCTGTGCCTACAGTGGGGGTGCTGGCTATGTCCGAAGCAGCCAGGACCTGA
GCTGTGACTTCTGCAATGATGTCCTTGCACGAGCCAAGTACCTCAAGAGACATGGCTTCTT
AACATCTCAGATGAAACCCAAGACCATGATCACATATGCAGCCTCAAATGTTACACAGAT
AAAACTAGCCAAGGGCACCTGTAACTGGGAATCTGAGTTTGACCTAAAAGTCATTAAAAT
AACATGAATCCCATTAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 320

MSALWLLLGLLALMDLSESSNWGCYGNIQSLDTPGASCGIGRRHGLNYCGVRASERLAEI
DMPYLLKYQPMMQTIGQKYCMDPAVIAGVLSRKSPGDKILVNMGDRTSMVQDPGSQAPTS
WISESQVSQTTEVLTTRIKEIQRRFPTWTPDQYLRGGLCAYSGGAGYVRSSQDLSCDFCN
DVLARAKYLKRHGF

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-19

N-myristoylation sites:
amino acids 23-29, 26-32, 35-41, 45-51, 50-56, 76-82, 156-162

Amidation site:
amino acids 40-44

FIGURE 321

GCCTTATAAAGTAGCCTCTGCATCTGCCTGCCTCGGGCAGAGGAGGGCTACCCTGGGGCT
GAGAGTTCACCTGTCTCAGGAACCACCTGAGCCCACAGATCCTGTGGGCAGCGGCCAGGG
CAGCCATGGCTTGGGCAAGTAGGCTGGGCCTGCTGCTGGCACTGCTGCTGCCCGTGGTCG
GTGCCTCCACGCCAGGCACCGTGGTCCGACTCAACAAGGCAGCATTGAGCTACGTGTCTG
AAATTGGGAAAGCCCCTCTCCAGCGGGCCCTGCAGGTCACTGTCCCTCATTTCCTGGACT
GGAGTGGAGAGGCGCTTCAGCCCACCAGGATCCGGATTCTGAATGTCCATGTGCCCGCC
TCCACCTGAAATTCATTGCTGGTTTCGGAGTGCGCCTGCTGGCAGCAGCTAATTTTACTT
TCAAGGTCTTTCGCGCCCCAGAGCCCCTGGAGCTGACGCTGCCTGTGGAACTGCTGGCTG
ACACCCGCGTGACCCAGAGCTCCATCAGGACCCCTGTGGTCAGCATCTCTGCCTGCTCTT
TATTCTCGGGCCACGCCAACGAGTTTGATGGCAGTAACAGCACCTCCCACGCGCTGCTGG
TCCTGGTGCAGAAGCACATTAAAGCTGTCTTGAGTAACAAGCTGTGCCTGAGCATCTCCA
ACCTGGTGCAGGGTGTCAATGTCCACCTGGGCACCTTAATTGGCCTCAACCCCGTGGGTC
CTGAGTCCCAGATCCGCTATTCCATGGTCAGTGTGCCCACTGTCACCAGTGACTACATTT
CCCTGGAAGTCAATGCTGTTCTCTTCCTGCTGGGCAACCCCATCATCCTGCCCACGGATG
CCACCCCTTTTGTGTTGCCAAGGCATGTGGGTACCGAGGGCTCCATGGCCACCGTGGGCC
TCTCCCAGCAGCTGTTTGACTCTGCGCTCCTGCTGCTGCAGAAGGCCGGTGCCCTCAACC
TGGACATCACAGGGCAGCTGAGGTCGGATGACAACCTGCTGAACACCTCTGCTCTGGGCC
GGCTCATCCCGGAGGTGGCCCGCCAGTTTCCCGAGCCCATGCCTGTGGTGCTCAAGGTGC
GGCTGGGTGCCACACCTGTGGCCATGCTCCACACAAACAACGCCACCCTGCGGCTGCAGC
CCTTCGTGGAGGTCCTGGCCACAGCCTCCAACTCGGCTTTCCAGTCCCTCTTCTCCCTGG
ATGTGGTAGTGAACTTGAGACTCCAGCTCTCTGTGTCCAAGGTGAAGCTTCAGGGGACCA
CGTCTGTGCTGGGGGATGTCCAGCTCACGGTGGCCTCCTCCAACGTGGGCTTCATTGATA
CAGATCAGGTGCGCACACTGATGGGCACCGTTTTTGAGAAGCCCCTGCTGGACCATCTCA
ATGCTCTCTTGGCCATGGGAATTGCCCTCCCTGGTGTGGTCAACCTCCACTATGTTGCCC
CTGAGATCTTTGTCTATGAGGGCTACGTGGTGATATCCAGTGGACTCTTCTACCAGAGCT
GAGGCAAGACCACTGGGAGGCCTGAGAGTGGGCCAGCTCGCTGCTCAGGCGAATTTCTCA
TTTCAAGCCACTGGGGAAACTGAGGCAAAACCATACTTAGTCATCACCAACAAGCTGGAC
TGCTTAGCTGGGCTGTTTTATCTTCCCTGAGTGCCTGGGTCTCCCTCCCTCACTTCTGCC
CTTTCCCTTCCTCCTCCTCTTCTCCTCCCTCTTCCCTCATCTCCCCCCTCCTTCCTCTGC
CCCACCCCAGGGGGGAGCAGACTGCTCCTCCAGGCTGTATAGACCTGCCCTCTTGCATTA
AACAACTTCTCTTGAGCTGC

FIGURE 322

MAWASRLGLLLALLLPVVGASTPGTVVRLNKAALSYVSEIGKAPLQRALQVTVPHFLDWS
GEALQPTRIRILNVHVPRLHLKFIAGFGVRLLAAANFTFKVFRAPEPLELTLPVELLADT
RVTQSSIRTPVVSISACSLFSGHANEFDGSNSTSHALLVLVQKHIKAVLSNKLCLSISNL
VQGVNVHLGTLIGLNPVGPESQIRYSMVSVPTVTSDYISLEVNAVLFLLGNPIILPTDAT
PFVLPRHVGTEGSMATVGLSQQLFDSALLLLQKAGALNLDITGQLRSDDNLLNTSALGRL
IPEVARQFPEPMPVVLKVRLGATPVAMLHTNNATLRLQPFVEVLATASNSAFQSLFSLDV
VVNLRLQLSVSKVKLQGTTSVLGDVQLTVASSNVGFIDTDQVRTLMGTVFEKPLLDHLNA
LLAMGIALPGVVNLHYVAPEIFVYEGYVVISSGLFYQS

Important features of the protein:
Signal peptide:
Amino acids 1-20

Transmembrane domain:
Amino acids 217-236

N-glycosylation sites:
Amino acids 96-100;151-155;293-297;332-336

N-myristoylation sites:
Amino acids 8-14;149-155;189-195;249-255;252-258;283-289

LBP / BPI / CETP family proteins:
Amino acids 22-50; 251-287

FIGURE 323

TTGAAAATCTACTCTATCAGCTGCTGTGGTTGCCACCATTCTCAGGACCCTCGCCATGAA
AGCCCTTATGCTGCTCACCCTGTCTGTTCTGCTCTGCTGGGTCTCAGCTGACATTCGCTG
TCACTCCTGCTACAAGGTCCCTGTGCTGGGCTGTGTGGACCGGCAGTCCTGCCGCCTGGA
GCCAGGACAGCAATGCCTGACAACACATGCATACCTTGGTAAGATGTGGGTTTTCTCCAA
TCTGCGCTGTGGCACACCAGAAGAGCCCTGTCAGGAGGCCTTCAACCAAACCAACCGCAA
GCTGGGTCTGACATATAACACCACCTGCTGCAACAAGGACAACTGCAACAGCGCAGGACC
CCGGCCCACTCCAGCCCTGGGCCTTGTCTTCCTTACCTCCTTGGCTGGCCTTGGCCTCTG
GCTGCTGCACTGAGACTCATTCCATTGGCTGCCCCTCCTCCCACCTGCCTTGGCCTGAGC
CTCTCTCCCTGTGTCTCTGTATCCCCTGGCTTTACAGAATCGTCTCTCCCTAGCTCCCAT
TTCTTTAATTAAACACTGTTCCGAGTGGTCTCCTCATCCATCCTTCCCACCTCACACCCT
TCACTCTCCTTTTTCTGGGTCCCTTCCCACTTCCTTCCAGGACCTCCATTGGCTCCTAGA
AGGGCTCCCCACTTTGCTTCCTATACTCTGCTGTCCCCTACTTGAGGAGGGATTGGGATC
TGGGCCTGAAATGGGGCTTCTGTGTTGTCCCCAGTGAAGGCTCCCACAAGGACCTGATGA
CCTCACTGTACAGAGCTGACTCCCCAAACCCAGGCTCCCATATGTACCCCATCCCCCATA
CTCACCTCTTTCCATTTTGAGTAATAAATGTCTGAGTCTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 324

MKALMLLTLSVLLCWVSADIRCHSCYKVPVLGCVDRQSCRLEPGQQCLTTHAYLGKMWVF
SNLRCGTPEEPCQEAFNQTNRKLGLTYNTTCCNKDNCNSAGPRPTPALGLVFLTSLAGLG
LWLLH

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-18

N-glycosylation sites:
amino acids 77-81, 88-92

N-myristoylation site:
amino acids 84-90

Ly-6 / u-PAR domain protein signature:
amino acids 85-98

FIGURE 325

ACGGGCCGCAGCGGCAGTGACGTAGGGTTGGCGCACGGATCCGTTGCGGCTGCAGCTCTG
CAGTCGGGCCGTTCCTTCGCCGCCGCCAGGGGTAGCGGTGTAGCTGCGCAGCGTCGCGCG
CGCTACCGCACCCAGGTTCGGCCCGTAGGCGTCTGGCAGCCCGGCGCCATCTTCATCGAG
CGCC**ATG**GCCGCAGCCTGCGGGCCGGGAGCGGCCGGGTACTGCTTGCTCCTCGGCTTGCA
TTTGTTTCTGCTGACCGCGGGCCCTGCCCTGGGCTGGAACGACCCTGACAGAATGTTGCT
GCGGGATGTAAAAGCTCTTACCCTCCACTATGACCGCTATACCACCTCCCGCAGGCTGGA
TCCCATCCCACAGTTGAAATGTGTTGGAGGCACAGCTGGTTGTGATTCTTATACCCCAAA
AGTCATACAGTGTCAGAACAAAGGCTGGGATGGGTATGATGTACAGTGGGAATGTAAGAC
GGACTTAGATATTGCATACAAATTTGGAAAAACTGTGGTGAGCTGTGAAGGCTATGAGTC
CTCTGAAGACCAGTATGTACTAAGAGGTTCTTGTGGCTTGGAGTATAATTTAGATTATAC
AGAACTTGGCCTGCAGAAACTGAAGGAGTCTGGAAAGCAGCACGGCTTTGCCTCTTTCTC
TGATTATTATTATAAGTGGTCCTCGGCGGATTCCTGTAACATGAGTGGATTGATTACCAT
CGTGGTACTCCTTGGGATCGCCTTTGTAGTCTATAAGCTGTTCCTGAGTGACGGGCAGTA
TTCTCCTCCACCGTACTCTGAGTATCCTCCATTTTCCCACCGTTACCAGAGATTCACCAA
CTCAGCAGGACCTCCTCCCCCAGGCTTTAAGTCTGAGTTCACAGGACCACAGAATACTGG
CCATGGTGCAACTTCTGGTTTTGGCAGTGCTTTTACAGGACAACAAGGATATGAAAATTC
AGGACCAGGGTTCTGGACAGGCTTGGGAACTGGTGGAATACTAGGATATTTGTTTGGCAG
CAATAGAGCGGCAACACCCTTCTCAGACTCGTGGTACTACCCGTCCTATCCTCCCTCCTA
CCCTGGCACGTGGAATAGGGCTTACTCACCCCTTCATGGAGGCTCGGGCAGCTATTCGGT
ATGTTCAAACTCAGACACGAAAACCAGAACTGCATCAGGATATGGTGGTACCAGGAGACG
A**TAA**AGTAGAAAGTTGGAGTCAAACACTGGATGCAGAAATTTGGATTTTTCATCACTTT
CTCTTTAGAAAAAAAGTACTACCTGTTAACAATTGGGAAAAGGGGATATTCAAAAGTTCT
GTGGTGTTATGTCCAGTGTAGCTTTTTGTATTCTATTATTTGAGGCTAAAAGTTGATGTG
TGACAAAATACTTATGTGTTGTATGTCAGTGTAACATGCAGATGTATATTGCAGTTTTTG
AAAGTGATCATTACTGTGGAATGCTAAAAATACATTAATTTCTAAAACCTGTGATGCCCT
AAGAAGCATTAAGAATGAAGGTGTTGTACTAATAGAAACTAAGTACAGAAAATTTCAGTT
TTAGGTGGTTGTAGCTGATGAGTTATTACCTCATAGAGACTATAATATTCTATTTGGTAT
TATATTATTTGATGTTTGCTGTTCTTCAAACATTTAAATCAAGCTTTGGACTAATTATGC
TAATTTGTGAGTTCTGATCACTTTTGAGCTCTGAAGCTTTGAATCATTCAGTGGTGGAGA
TGGCCTTCTGGTAACTGAATATTACCTTCTGTAGGAAAAGGTGGAAAATAAGCATCTAGA
AGGTTGTTGTGAATGACTCTGTGCTGGCAAAAATGCTTGAAACCTCTATATTTCTTTCGT
TCATAAGAGGTAAAGGTCAAATTTTTCAACAAAAGTCTTTTAATAACAAAAGCATGCAGT
TCTCTGTGAAATCTCAAATATTGTTGTAATAGTCTGTTTCAATCTTAAAAAGAATCA

FIGURE 326

MAAACGPGAAGYCLLLGLHLFLLTAGPALGWNDPDRMLLRDVKALTLHYDRYTTSRRLDP
IPQLKCVGGTAGCDSYTPKVIQCQNKGWDGYDVQWECKTDLDIAYKFGKTVVSCEGYESS
EDQYVLRGSCGLEYNLDYTELGLQKLKESGKQHGFASFSDYYYKWSSADSCNMSGLITIV
VLLGIAFVVYKLFLSDGQYSPPPYSEYPPFSHRYQRFTNSAGPPPPGFKSEFTGPQNTGH
GATSGFGSAFTGQQGYENSGPGFWTGLGTGGILGYLFGSNRAATPFSDSWYYPSYPPSYP
GTWNRAYSPLHGGSGSYSVCSNSDTKTRTASGYGGTRRR

Signal peptide:
amino acids 1-30

Transmembrane domain:
amino acids 171-190

N-glycosylation site:
amino acids 172-176

Glycosaminoglycan attachment sites:
amino acids 244-248, 259-263, 331-335

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 98-106

N-myristoylation sites:
amino acids 68-74, 69-75, 131-137, 241-247, 247-253, 266-272, 270-276, 278-284, 312-318

FIGURE 327

GGCACGAGGTGGAAGGGCTTTTACAAACAGATTGCTGGCCCCACCCCCCAGAATTTCTCA
TCAGGAGTGGGCAAGACCAATCATTTGCATTTCTGACAAGTTCCCAGGAGCTGCAGCTGC
TGGCCCTGGAACCACACTTTGAGAACCACTGCTTTAGACCAAACACCAAAGGAAGATGCA
GCCACCCTCCTTTACATGTCACAACGCTCAGGGTCCATGAGTACCTCAGGCTGTCCAGCT
GAGCTCCACCTGCAGCAGCCGAGATTCCCGACTCGCTCCACCATTGGGGGCTAGGAGTGA
AGCGTGTCACC**ATG**GTCAGCTCATGGCCAGCCAGGAAAGCCTCTCTGCTGTGCGTCTGTG
CAGTTCTTGTTCTTCCCTGGAGGACTCTTGGATCGCCTGTGATCTTGGCCAGGAGACCAG
GTGCCTGGGTCCCTTCCTGGAAGGGGACAAGTTACACACCCCAGCCCCATTTCCCACCA
ACTTCTACATGCCTTGGGAGAACCTTCTACATGTTGGCTGCCCCCTTCCCCTATTTCAGC
AGTGCCCAGTCCTGCTTATAAACCTGAGGCCTGCTCCCCATACCTTCCCTGTGCAAGTGC
CAGCCGTTATTCCAGGCAGCCCAATGTTGTTGAGGCCAGATGGATTCCTGGAAGCAGCTG
GCCCATGGATG**TGA**GTCATCACAGTATTCTAGAAACAGAGAAGAGGTCTTAACCTAATGC
GCATAGAGAAATTGTTCTCATTGTAAACATACCCCTGTCCTTAGCTGATCTAGGTGGAAG
CCCAGCTTCATGTGCTAGGGGGCATGATAATGATAATAAAGGAATTGTATCTAGGACTAA

FIGURE 328

MVSSWPARKASLLCVCAVLVLPWRTLGSPVILARRPGAWVPSWKGTSYTPQPHFPTNFYM
PWENLLHVGCPLPLFQQCPVLLINLRPAPHTFPVQVPAVIPGSPMLLRPDGFLEAAGPWM

Signal peptide:
amino acids 1-27

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 8-12

FIGURE 329

CAAAGAGTAGTCAGTCCCTTCTTGGCTCTGCTGACACTCGAGCCCACATTCCATCACCTG
CTCCCAATCATGCAGGTCTCCACTGCTGCCCTTGCCGTCCTCCTCTGCACCATGGCTCTC
TGCAACCAGGTCCTCTCTGCACCACTTGCTGCTGACACGCCGACCGCCTGCTGCTTCAGC
TACACCTCCCGACAGATTCCACAGAATTTCATAGCTGACTACTTTGAGACGAGCAGCCAG
TGCTCCAAGCCCAGTGTCATCTTCCTAACCAAGAGAGGCCGGCAGGTCTGTGCTGACCCC
AGTGAGGAGTGGGTCCAGAAATACGTCAGTGACCTGGAGCTGAGTGCCTGAGGGGTCCAG
AAGCTTCGAGGCCCAGCGACCTCAGTGGGCCCAGTGGGGAGGAGCAGGAGCCTGAGCCTT
GGGAACATGCGTGTGACCTCTACAGCTACCTCTTCTATGGACTGGTTATTGCCAAACAGC
CACACTGTGGGACTCTTCTTAACTTAAATTTTAATTTATTTATACTATTTAGTTTTTATA
ATTTATTTTTGATTTCACAGTGTGTTTGTGATTGTTTGCTCTGAGAGTTCCCCCTGTCCC
CTCCCCCTTCCCTCACAGTGTGTCTGGTGACAACCGAGTGGCTGTCATCGGCCTGTGTAG
GCAGTCATGGCACCAAAGCCACCAGACTGACAAATGTGTATCAAATGCTTTTGTTCAGGG
CTGTGATCGGCCTGGGGAAATAATAAAGATGTTCTTTTAAACGGTAAAAAA

FIGURE 330

MQVSTAALAVLLCTMALCNQVLSAPLAADTPTACCFSYTSRQIPQNFIADYFETSSQCSK
PSVIFLTKRGRQVCADPSEEWVQKYVSDLELSA

Signal sequence:
1-23

Small cytokines (intercrine/chemokine) C-C subfamily signature:
1-35, 2-36, 10-44, 34-74, 50-90

Small cytokines (intecrine/chemokine):
24-89

FIGURE 331

GGCACGAGGTGAGACTTTAAATGAAATGTCTCACAAGCTAGGTGATCCAGGTTTTGTGGT
CTTTGCAACCCTTGTGGTCATTGTGGCCTTGATATTAATCTTCGTGGTGGGTCCTCGCCA
TGGACAGACAAACATTCTTGTGTACATAACAATCTGCTCTGTAATCGGCGCGTTTTCAGT
CTCCTGTGTGAAGGGCCTGGGCATTGCTATCAAGGAGCTGTTTGCAGGGAAGCCTGTGCT
GCGGCATCCCCTGGCTTGGATTCTGCTGCTGAGCCTCATCGTCTGTGTGAGCACACAGAT
TAATTACCTAAATAGGGCCCTGGATATATTCAACACTTCCATTGTGACTCCAATATATTA
TGTATTCTTTACAACATCAGTTTTAACTTGTTCAGCTATTCTTTTTAAGGAGTGGCAAGA
TATGCCTGTTGACGATGTCATTGGTACTTTGAGTGGCTTCTTTACAATCATTGTGGGGAT
ATTCTTGTTGCATGCCTTTAAAGACGTCAGCTTTAGTCTAGCAAGTCTGCCTGTGTCTTT
TCGAAAAGACGAGAAAGCAATGAATGGCAATCTCTCTAATATGTATGAAGTTCTTAATAA
TAATGAAGAAAGCTTAACCTGTGGAATCGAACAACACACTGGTGAAAATGTCTCCCGAAG
AAATGGAAATCTGACAGCTTTTTAAGAAAGGTGTAATTAAAGGTTAATCTGTGATTGTTA
TGAAGTGAATTTGAATATCATCAGAATGTGTCTGAAAAAACATTGTCCTCAAATAATGTT
CTTTAAAGGCAATCTTTTTAAAGATTTCACTAATTTGGACCAAGAAATTACTTTTCTTGT
ATTTAAACAAACAATGGTAGCTCACTAAAATGACCTCAGCACATGACGATTTCTATTAAC
ATTTTATTGTTGTAGAAGTATTTTACATTTTCATCCCTTCTCCAAAAGCCGAATGCACTA
ATGACAGTTTTAAGTCTATGAAAATGCTTTATTTTTTCATTGGTGATGAAAGTCTGAAAT
GTGCATTTGTCATCCCCACTCCATCAATCCCTGACCATGTAAGGCTTTTTTATTTTAAAA
AAACAGAGTTATCCCAATACATTATCCTGTGATTTACCTTACCTACAAAAGTGGCTCCTG
TTTGTTTGATGATGATTGGTTTTATTTTTGAAATATTTATTAAGGGAAAACTAAGTTACT
GAATGAAGGAACCTCTTTCTTACAAAACAAAAAAAAGGGCAGAAATCACCCCAAGGAACG
ATTTCTCAGGTTGAGATGATCACCGTGAATCCGGCTTCCTCTGAGCATTCGATGGCCTTA
GCACCTCATCAAGCCAGCACATCCTGCCTGCTGTTGCAGCCTGGCTGGGTTTATTCTTCA
GTTACCCTAATCCCATGATGCCTGGAACCTTGATTACCGTTTTACATCAGCTCTTGTACT
TTTCAGTATATTTTCATAATGAGTTATATTGTCATTTAGACTTTGAACAGCTCTGGGAAA
TAGAAGACTAGGGTTGTTTCTTAAATTTAGCTCATGTTATAATAAAAAGTTGAAATG

FIGURE 332

MSHKLGDPGFVVFATLVVIVALILIFVVGPRHGQTNILVYITICSVIGAFSVSCVKGLGI
AIKELFAGKPVLRHPLAWILLLSLIVCVSTQINYLNRALDIFNTSIVTPIYYVFFTTSVL
TCSAILFKEWQDMPVDDVIGTLSGFFTIIVGIFLLHAFKDVSFSLASLPVSFRKDEKAMN
GNLSNMYEVLNNNEESLTCGIEQHTGENVSRRNGNLTAF

Signal sequence:
1-33

Transmembrane domain:
40-60, 70-90, 103-123, 139-159

N-glycosylation site:
103-106, 182-185, 208-211, 215-218

N-myristoylation site:
57-62, 140-145, 181-186, 214-219

FIGURE 333

GTGATGGCGGCTGGTGATGGGGACGTGAAGCTAGGCACCCTGGGGAGTGGCAGCGAGAGC
AGCAACGACGGCGGCAGCGAGAGTCCAGGCGACGCGGGAGCGGCAGCGGAAGGGGGAGGC
TGGGCGGCGGCGGCGTTGGCGCTTCTGACGGGGGGCGGGGAAATGCTGCTGAACGTGGCG
CTGGTGGCTCTGGTGCTGCTGGGGGCCTACCGGCTGTGGGTGCGCTGGGGGCGGCGGGGT
CTGGGGGCCGGGGCCGGGGCGGGCGAGGAGAGCCCCGCCACCTCTCTGCCTCGCATGAAG
AAGCGGGACTTCAGCTTGGAGCAGCTGCGCCAGTACGACGGCTCCCGCAACCCGCGCATC
CTGCTCGCGGTCAATGGGAAAGTCTTCGACGTGACCAAAGGCAGCAAGTTCTACGGCCCG
GCGGGTCCATATGGAATATTTGCTGGTAGGGATGCCTCCAGAGGACTGGCCACATTTTGC
CTAGATAAAGATGCACTTAGAGATGAATATGATGATCTCTCAGATTTGAATGCAGTACAA
ATGGAGAGTGTTCGAGAATGGGAAATGCAGTTTAAAGAAAAATATGATTATGTAGGCAGA
CTCCTAAAACCAGGAGAAGAACCATCAGAATATACAGATGAAGAAGATACCAAGGATCAC
AATAAACAGGATTGAACTTTGTAAACAACCAAAGTCAGGGGCCTTCAGAACTGCAATTCT
TACTCCCTTTCACAGACTGTCCGGAGTCTTTGGGTTTGATTCACCTGCTGCGAAAAACAT
TCAACAAATTGTGTACAAGATAAATTAATCTCACTATGAAGATTTGAATAACTAGACATT
ATTTATGCTGCCAAACTCATTTGTTGCAGTTGTTTGTAATGTCTAGTGGGGCTTCATCAT
CCTGAAAAGAAGGAGACAGGGATTTTTTTAAAGAGCAAGAAAGTCACAATATTACTTCTT
TCCTTCCTTTTTTCCTTCTTTCCTTTCTTCTTTCTCTTTCTTTCTTTTTAAAATATATTG
AAGACAACCAGATATGTATTTGCTACTCAAGTGTACAGATCTCCTCAAGAAACATCAAGG
G

FIGURE 334

MAAGDGDVKLGTLGSGSESSNDGGSESPGDAGAAAEGGGWAAAALALLTGGGEMLLNVAL
VALVLLGAYRLWVRWGRRGLGAGAGAGEESPATSLPRMKKRDFSLEQLRQYDGSRNPRIL
LAVNGKVFDVTKGSKFYGPAGPYGIFAGRDASRGLATFCLDKDALRDEYDDLSDLNAVQM
ESVREWEMQFKEKYDYVGRLLKPGEEPSEYTDEEDTKDHNKQD

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
45-65

Tyrosine kinase phosphorylation site:
202-210

N-myristoylation site:
11-16, 16-21, 37-42, 38-43, 79-84, 81-86, 83-88, 144-149

Amidation site:
75-78

FIGURE 335

GACAGGCCGGGGTTACTGTGGCGACCACGAGAGCAGCTTTGGCGCTATGGAGGAGCCCGG
GGCTACCCCTCAACCGTATTTGGGGCTGCTCCTGGAGGAGCTACGCAGGGTTGTGGCAGC
ACTGCCTGAAGGTATGAGACCAGATTCTAATCTTTATGGTTTTCCATGGGAATTGGTGAT
ATGTGCAGCTGTTGTTGGATTTTTTGCTGTTCTCTTTTTTTTGTGGAGAAGTTTTAGATC
GGTTAGGAGTCGGCTTTATGTGGGACGAGAGAAAAAGCTTGCTCTAATGCTTTCTGGACT
AATTGAAGAAAAAAGTAAACTACTTGAAAAATTTAGCCTTGTTCAAAAAGAGTATGAAGG
CTATGAAGTAGAGTCATCTTTAAAGGATGCCAGCTTTGAGAAGGAGGCAACAGAAGCACA
AAGTTTGGAGGCAACCTGTGAAAAGCTGAACAGGTCCAATTCTGAACTTGAGGATGAAAT
ACTCTGTCTAGAAAAAGAGTTAAAAGAAGAGAAATCCAAACATTCTGAACAAGATGAATT
GATGGCGGATATTTCAAAAAGGATACAGTCTCTAGAAGATGAGTCAAAATCCCTCAAATC
ACAAGTAGCTGAAGCCAAAATGACCTTCCAGATATTTCAAATGAATGAAGAACGACTGAA
GATAGCAATAAAAGATGCTTTGAATGAAAATTCTCAACTTCAGGAAAGCCAGAAACAGCT
TTTGCAAGAAGCTGAAGTATGGAAAGAACAAGTGAGTGAACTTAATAAACAGAAAGTAAC
ATTTGAAGACTCCAAAGTACATGCAGAACAAGTTCTAAATGATAAAGAAAGTCACATCAA
GACTCTGACTGAACGCTTGTTAAAGATGAAAGATTGGGCTGCTATGCTTGGAGAAGACAT
AACGGATGATGATAACTTGGAATTAGAAATGAACAGTGAATCGGAAAATGGTGCTTACTT
AGATAATCCTCCAAAAGGAGCTTTGAAGAAACTGATTCATGCTGCTAAGTTAAATGCTTC
TTTAAAAACCTTAGAAGGAGAAAGAAACCAAATTTATATTCAGTTGTCTGAAGTTGATAA
AACAAAGGAAGAGCTTACAGAGCATATTAAAAATCTTCAGACTCAACAAGCATCTTTGCA
GTCAGAAAACACACATTTTGAAAATGAGAATCAGAAGCTTCAACAGAAACTTAAAGTAAT
GACTGAATTATATCAAGAAAATGAAATGAAACTCCACAGGAAATTAACAGTAGAGGAAAA
TTATCGGTTAGAGAAAGAAGAGAAACTTTCTAAAGTAGATGAAAAGATCAGCCATGCCAC
TGAAGAGCTGGAGACCTATAGAAAGCGAGCCAAAGATCTTGAAGAAGAATTGGAGAGAAC
TATTCATTCTTATCAAGGGCAGATTATTTCCCATGAGAAAAAAGCACATGATAATTGGTT
GGCAGCTCGGAATGCTGAAAGAAACCTCAATGATTTAAGGAAAGAAAATGCTCACAACAG
ACAAAAATTAACTGAAACAGAGCTTAAATTTGAACTTTTAGAAAAAGATCCTTATGCACT
CGATGTTCCAAATACAGCATTTGGCAGAGGCTCACGAGGCCCAGGGAATCCTCTGGACCA
TCAGATTACCAATGAAAGAGGAGAATCAAGCTGTGATAGGTTAACCGATCCTCATAGGGC
TCCCTCTGACACTGGGTCTCTGTCACCTCCATGGGACCAGGACCGTAGGATGATGTTTCC
TCCGCCAGGACAATCATATCCTGATTCAGCCCTTCCTCCACAAAGGCAAGACAGATTTTG
TTCTAATTCTGGTAGACTGTCTGGACCAGCAGAACTCAGAAGTTTTAATATGCCTTCTTT
GGATAAAATGGATGGGTCAATGCCTTCAGAAATGGAATCCAGTAGAAATGATACCAAAGA
TGATCTTGGTAATTTAAATGTGCCTGATTCATCTCTCCCTGCTGAAAATGAAGCCACTGG
CCCTGGCTTTGTTCCTCCACCTCTTGCTCCAATCAGAGGTCCATTGTTTCCAGTGGATGC
AAGAGGCCCATTCTTGAGAAGAGGACCTCCTTTCCCCCCACCTCCTCCAGGAGCCATGTT
TGGAGCTTCTCGAGATTATTTTCCACCAAGGGATTTCCCAGGTCCACCACCTGCTCCATT
TGCAATGAGAAATGTCTATCCACCGAGGGGTTTTCCTCCTTACCTTCCCCCAAGACCTGG
ATTTTTCCCCCCACCCCCACATTCTGAAGGTAGAAGTGAGTTCCCCTCAGGTTTGATTCC
ACCTTCAAATGAGCCTGCTACTGAACATCCAGAACCACAGCAAGAAACCTGACAATATTT
TTGCTCTCTTCAAAAGTAATTTTGACTGATCTCATTTTCAGTTTAAGTAACTGCTGTTAC
TTAAGTGATTACACTTTTGCTCAAATTGAAGCTTAATGGAATTATAATTCTCAGGATAGT
ATTTTGTAAATAAAGATGATTTAAATATGAATCTTATGAGTAAATTATTTCAATTTTATT
TTAGACGGTATAACTATTTCAATTTGATTAATCCACTATTATATAAACAATAGTGGGAGT
TTTATATATGTAATCTTTCAGGTGGGGAGGCTTTAAATTCTGAAGTCTGTGTCTTTATGC
CAAGAACTGTATTTACTGTGGTTGTGGACAAATGTGAAAGTAACTTTATGCTTAAATAAA
TTATAGTTGATTTAAAGATTTGTTTGGCATTGATAATAATAAAATCAGTAGTTTTTCTAT
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 336

TGRGYCGDHESSFGAMEEPGATPQPYLGLLLEELRRVVAALPEQMRPDSNLYGPPWELVI
CAAVVGFFAVLPFLWRSPRSVRSRLYVGREKKLALMLSGLIEEKSKLLEKFSLVQKEYEG
YEVESSLKDASFEKEATEAQSLEATCEKLNRSNSELEDEILCLEKELKEEKSKHSSQDEL
MADISKRIQSLEDESKSLKSQVAEAKMTFQIFQMNEERLKIAIKDALNENSQLQESQKQL
LQEAEVWKEQVSELNKQKVTFEDSKVHAEQVLNDKESHIKTLTERLLKMKDWAAMLGEDI
TDDDNLELEMNSESENGAYLDNPPKGALKKLIHAAKLNASLKTLEGERNQIYIQLSEVDK
TKEELTEHIKNLQTQQASLQSENTHFENENQKLQQKLKVMTELYQENEMKLHRKLTVEEN
YRLEKEEKLSKVDEKISHATEELETYRKRAKDLEESLERTIHSYQGQIISHEKKAHDNWL
AARNAERNLNDLRKENAHNRQKLTETELKFELLEKDPYALDVPNTAFGRGSRGPGNPLDH
QITNERGESSCDRLTDPHRAPSDTGSLSPPWDQDRRMMPPPPGQSYPDSALPPQRQDRFC
SNSGRLSGPAELRSFNMPSLDKMDGSMPSEMESSRNDTKDDLGNLNVPDSSLPAENEATG
PGFVPPPLAPIRGPLFPVDARGPFLRRGPPFPPPPPGAMPGASRDYFPPRDFPGPPPAPF
AMRNVYPPRGFPPYLPPRPGFPPPPPHSEGRSEFPSGLIPPSNEPATEHPEPQQET

Signal sequence:
None

Transmembrane domain:
54-74

N-glycosylation site:
150-153, 338-341, 636-639

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
413-416

Tyrosine kinase phosphorylation site:
414-421

N-myristoylation site:
466-417, 625-630, 697-702

Leucine zipper pattern:
142-163

FIGURE 337

GGACTGCGGTCTCGGGCAGCAATGGCCGAGAAGCGCGACACACGGGACTCCGAAGCCCAG
CGGCTCCCCGACTCCTTCAAGGACAGCCCCAGTAAGGGCCTTGGACCTTGCGGATGGATT
TTGGTGGCGTTCTCATTCTTATTCACCGTTATAACTTTCCCAATCTCAATATGGATGTGC
ATAAAGATTATAAAAGAGTATGAAAGAGCCATCATCTTTAGATTGGGTCGCATTTTACAA
GGAGGAGCCAAAGGACCTGGTTTGTTTTTTATTCTGCCATGCACTGACAGCTTCATCAAA
GTGGACATGAGAACTATTTCATTTGATATTCCTCCTCAGGAGATCCTGACAAAGGATTCA
GTGACAATTAGCGTGGATGGTGTGGTCTATTACCGCGTTCAGAATGCAACCCTGGCTGTG
GCAAATATCACCAACGCTGACTCAGCAACCCGTCTTTTGGCACAAACTACTCTGAGGAAT
GTTCTGGGCACCAAGAATCTTTCTCAGATCCTCTCTGACAGAGAAGAAATTGCACACAAC
ATGCAGTCTACTCTGGATGATGCCACTGATGCCTGGGGAATAAAGGTGGAGCGTGTGGAA
ATTAAGGATGTGAAACTACCTGTGCAGCTCCAGAGAGCTATGGCTGCAGAAGCAGAAGCG
TCCCGCGAGGCCCGCGCCAAGGTTATTGCAGCCGAAGGAGAAATGAATGCATCCAGGGCT
CTGAAAGAAGCCTCCATGGTCATCACTGAATCTCCTGCAGCCCTTCAGCTCCGATACCTG
CAGACACTGACCACCATTGCTGCTGAGAAAAACTCAACAATTGTCTTCCCTCTGCCCATA
GATATGCTGCAAGGAATCATAGGGCAAAACACAGCCATCTAGGCTAGTGTAGAGATGAG
CGCTAGCCTTCCAAGCATGAAGTCGGGGACCAAATTAGCCTTTAACTCATAAAGAGAGGG
TAGGGCTTTTCTTTTTCCATATGTCAATTGTGGTGTTCCCAGAATGTATAGCAGTTATAA
AAATAGGTGAAAGAATTGTTAGCTTGTAAATACTGAGAGATTGGTGATTTATATAAGGTA
ATCTGTTAGTCTTAAAATAGTTAAAAGTTGTATTTTAGATTATTATGTAGTAGGTTAG
ATCCCTCTTGTTTTGACTTCCACTGACTCATTCTGAACCCCCTAAGCACCCAGGCCACAG
GCAAGAACCTGGGCTGTAACTGCCACCTGACACCGCTGACTGGCTAAATGCTTTGCAGAA
AGTGATGACCTTACACCACAACCAGCTTCTCCAGGTCATATGTGCCTTACCTCCAGAAGT
CTTTTTTTTTTTTTTTTCTGAGATGGAGTTTCACTCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAA
TAGCATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGAGATTCTCCTGCCTC
AGCCTCCCCAGTAGCTGGGATTACAGGCTCATGCCACCATGCCCAGCTAATTTTTGTATT
ATTATTATTGTTTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTAGTCACGAAC
TCCTAACCTCAGGTGATCCACCCACCTCTGCCTCCAAAGTGCTGGATTACAGGCTGAGCT
ACCACCCTGGTTTGGAGAGTCTTAATTAATTGAAATTTCCCTAATGTTCATTTATTTTCT
AAATCCAGCCGTGTTTCAGAATAATCCTTACTTGAGAGTAGCCATTTTCTTGTGTACTTG
TCAGAACTAGAGGAAATAGCCAAGACTAATGAAAAACATTACTCTAACCCTTAAAAGACT
TTTAAATTCACTACTAGAGTGGTCATTTTAAAAATACATCCATGTTTTAACTTATTTTGA
GCCTTTCTTTTATGAGTAAATGATTCCTCCTTGTTCTGTCTTTCAAACCAGCTAAATATT
TGTCACAAAAGTGACTTTTTTCTCACTGTTGCCTATTTTCATATATCAGGTTTTAAATAG
TTTTAATTTTTTAATAAAATTTTTCTCTACGTTCTATATGCAATTGTTATATATCTATTT
GAATAGCTGAAGGACTAAAATACTTTTTTAAGAGATAACTTCAGGAAACCATTATATTTT
ACTATCTGCATGCTGTTAACTGTGGTACACTGTGAAATATGTTGATTACAAACCCATTCA
TTACATAGTATAAGGAATTCACAGTATATTGACTATATAGTGTCTAATGACTGGGCAGAT
ACTGTCAACTTACAATATCTATATAGAGAGGCTTTAAACTTACCTTACTCATTCTCTATG
ATGTATGACTTGATGCTGAAAGAGGAAGCTGGTCAGCTCCTCATGGACAACAAATTCTTA
GTCTATAATATTAGGAGACATCTCTAGTTTTGCAAATGTCTGTGAATCTGAGCAACCTGG
ACTTCTGCTTACTGGCCAGAAAGCTGGCGGGTGACATTTGTAACATTTCCTCTTTGAGAC
TCTGAGTTCACCTAGAGAAGTCTAAGCATAACAGCTTTCTTTCCCAGCACGAGCCTTTAT
AGCTCTCTTTAGCTCAACCACTCTGTCCATCCAGCCAATGGATGTCCTTCCCTGTACCCA
ATTCAAGCTTATTTTAGGGAAGCCTTGAAACTACCATGTATCTGGCTCTAGCTGAGTTAT
TGAGGATTGAGCCAGTGCAACGTTAAACTCAGTGCACTTACATTTGATTTAAATGATGGT
TTTATCTGTTGTGTGAAGTGGTTCACCCTTGAGGACCAGGAGCCTCCATATCCTGACTGA
AAACCTTTTCTGAGACTTAGAGTAACAGTACTTTTGGTTCCTTGAGTTCTCCTGTCTCCA
GATACCTAAATGACCTTGACTTTTCTGCCTTGTGAATTCGTAGTCCAATCAGCTGAAATT
AAATCACTTGGGAGGGACGCATAGAAGGAGCTCTAGGAACACAGTGCCAGTGCAGAAGTT
TCTCCAGGTGGCCTCCCTTTCCAACAATGTACATAATAAAGTGTATGCACTTTCACT

FIGURE 338

MAEKRDTRDSEAQRLPDSFKDSPSKGLGPCGWILVAFSFLFTVITFPISIWMCIKIIKEY
ERAIIFRLGRILQGGAKGPGLFFILPCTDSFIKVDMRTISFDIPPQEILTKDSVTISVDG
VVYYRVQNATLAVANITNADSATRLLAQTTLRNVLGTKNLSQILSDREEIAHNMQSTLDD
ATDAWGIKVERVEIKDVKLPVQLQRAMAAEAEASREARAKVIAAEGEMNASRALKEASMV
ITESPAALQLRYLQTLTTIAAEKNSTIVFPLPIDMLQGIIGAKHSHLG

Signal sequence:
1-45

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
128-131, 135-138, 159-162, 229-232, 264-267

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
4-7

N-myristoylation site:
26-31, 278-283, 281-286

SPFH domain/Band 7 family:
39-230

FIGURE 339

TCTAGAGCCCTCTCCCAACATGGCGGCCTCAGCAAAAAAGAAGAATAAGAAGGGGAAGAC
TATCTCCCTAACAGACTTTCTGGCTGAGGATGGGGGTACTGGTGGAGGAAGCACCTATGT
TTCCAAACCAGTCAGCTGGGCTGATGAAACGGATGACCTGGAAGGAGATGTTTCGACCAC
TTGGCACAGTAACGATGACGATGTGTATAGGGCGCCTCCAATTGACCGTTCCATCCTTCC
CACTGCTCCACGGGCTGCTCGGGAACCCAATATCGACCGGAGCCGTCTTCCCAAATCGCC
ACCCTACACTGCTTTTCTAGGAAACCTACCCTATGATGTTACAGAAGAGTCAATTAAGGA
ATTCTTTCGAGGATTAAATATCAGTGCAGTGCGTTTACCACGTGAACCCAGCAATCCAGA
GAGGTTGAAAGGTTTTGGTTATGCTGAATTTGAGGACCTGGATTCCCTGCTCAGTGCCCT
GAGTCTCAATGAAGAGTCTCTAGGTAACAGGAGAATTCGAGTGGACGTTGCTGATCAAGC
ACAGGATAAAGACAGGGATGATCGTTCTTTTGGCCGTGATAGAAATCGGGATTCTGACAA
AACAGATACAGACTGGAGGGCTCGTCCTGCTACAGACAGCTTTGATGACTACCCACCTAG
AAGAGGTGATGATAGCTTTGGAGACAAGTATCGAGATCGTTATGATTCAGACCGGTATCG
GGATGGGTATCGGGATGGGTATCGGGATGGCCCACGCCGGGATATGGATCGATATGGTGG
CCGGGATCGCTATGATGACCGAGGCAGCAGAGACTATGATAGAGGCTATGATTCCCGGAT
AGGCAGTGGCAGAAGAGCATTTGGCAGTGGGTATCGCAGGGATGATGACTACAGAGGAGG
CGGGGACCGCTATGAAGACCGATATGACAGACGGGATGATCGGTCGTGGAGCTCCAGAGA
TGATTACTCTCGGGATGATTATAGGCGTGATGATAGAGGTCCCCCCCAAAGACCCAAACT
GAATCTAAAGCCTCGGAGTACTCCTGAAGAAGATGATTCCTCTGCTAGTACCTCCCAGTC
CACTCGAGCTGCTTCTATCTTTGGAGGGCAAAGCCTGTTGACACAGCTGCTAGAGAAAG
AGAAGTAGAAGAACGGCTACAGAAGGAACAAGAGAAGTTGCAGCGTCAGTGGAATGAGCC
AAAACTAGAACGACGGCCTCGGGAGAGACACCCAAGCTGGCGAAGTGAAGAAACTCAGGA
ACGGGAACGGTCGAGGACAGGAAGTGAGTCATCACAAACTGGGACCTCCACCACATCTAG
CAGAAATGCACGAAGGAGAGAGAGTGAGAAGTCTCTAGAAAATGAAACACTCAATAAGGA
GGAAGATTGCCACTCTCCAACTTCTAAACCTCCCAAACCTGATCAGCCCCTAAAGGTAAT
GCCAGCCCCTCCACCAAAGGAGAATGCTTGGGTGAAGCGAAGTTCTAACCCTCCTGCTCG
ATCTCAGAGCTCAGACACAGAGCAGCAGTCCCCTACAAGTGGTGGGGGAAAAGTAGCTCC
AGCTCAACCATCTGAGGAAGGACCAGGAAGGAAAGATGAAAATAAAGTAGATGGGATGAA
TGCCCCAAAAGGCCAAACTGGGAACTCTAGCCGTGGTCCAGGAGACGGAGGGAACAGAGA
CCACTGGAAGGAGTCAGATAGGAAAGATGGCAAAAAGGATCAAGACTCCAGATCTGCACC
TGAGCCAAAGAAACCTGAGGAAAATCCAGCTTCTAAGTTCAGTTCTGCAAGCAAGTATGC
TGCTCTCTCTGTTGATGGTGAAGATGAAAATGAGGGAGAAGATTATGCCGAATAGACCTC
TACATCCTGTGCTTTTCTCCTAGTTTCTCTCCACCCTGGAACATTCGAGAGCAAATCAAA
ACCTCTATCCAGACAAGACAAAATAAAACTCAACATCTCCTGAAGACCTTTCTTACCTTT
TTTTAAAAACAAAAAXTGAAATTATTTTGCATGCTGCTGCAGCCTTTAAAGTATTGAAGT
AACTGGAGAATTGCCAATACAGCCAGAGAGAAAGGGACTACAGCTTTTTAGAGGAAAAGT
TGTGGTGCGTTATGTCACCATGCAGTTGCCAGTGTGATTAGTGCCTAGGGGTCTCATTTA
GCAGAAATGGTAATGACAGTGATATAATGCCTGGAACCTGGTTGGGCAGTAGGGGAGGGA
GGTAGAAGGAAAAGTGTGAGATTTCTACCTTTAGTTTTCATCCTATTGTGGCATATATG
AATTCTCAAACATTATCTGAATAAATTTTCCACTCTTGGAAAGGTAGATTTAGCCTCAAG
TTGTTCTAGTCTCCAGGAGGCTGCCAGCCCCTCCTCTTATTTAATTCTGAGTTTTGGGGG
CCAGCCTAGAGGGAATTCCTTTTTTTTTTTTTTTAACCCCCCAGGGGGGTAGTTGGGAGT
GAGACTATAGGCCATAAAGAATGGGACTGCATTGGACCAAAATAAATGGGAAAATCGTGG
TTTGAAAAGAAGCTTTTGGGAAGTGATGAGTCATTTTGCACCAGGTAATAGGGGAAAATT
GTGTGACCTCCAGCAAACACATGAATGGTTATTTCCTGGAGCCGGAAGCACTTGGGGGTC
GTGGTAATTCCCAGTGTTTTCTGTGTCCTAGTTTTACCCTTTCTAAACACTGTCCTTTTT
GAAAGTTTTGAATATATCCACATTCTATTGAAACCTTGAAACTAAAAATTTAGACTCTTA
TCGTCATCTTAAGTTCTTCATGCTACTCTTAACCTCCCAAAAAGCAGTATCTAAGTCACA
TACATGATGTCTTGGGCATTTTCTGAGCCATGGAGAACTCTGAAAGGAAGAATCGCTGCT
TTTCTCAAGCAAATCGGTTTCTTGATGTCTTTTGGTTCTCCTTGCCTGCTCCTGATGCTT

GGACCCCTTTTATTGATCAGAGTGCTCTAGAATAATGGATGGTCTTGGATGATGGATAAA
TAGGGACAGGGACAGTTAAATTGGGAGCCTTTCTTACAACCTTGATGGGATTTTTCCCCC
CAAGTTTCCTTCTCCACTGAAATGCCACACTAATGCTTGTTGGATTCATGAGGTGGCCAG
ACCAATGTGTTGTTTTGTTGTTGTTTTTTTTTTAAGCTTCCCTTGAGAGAATAAATGGTA
ATGGAGAGAATCATTTAACAAGGTCCTGGTTTCTCTTGCAACACAGTAGCTAAACTTGCC
TGCTTTTATATGCATTTTTGTAGGGATCAGCTTGGTAGACAGTATTAGCGGAGAAACACC
TTGATCTTGGTTTGCAAGCCCTTCTCCCATCAGTCCTAGATTAGGCCCTGTTCAGCCATG
CAGGGGTGTTGGTTTATGCGTGCTGCAGCAGTGGGCATAATGAATATAATTTACCCAGTG
GACAAAGGTGTGTACCAAGTGAATTTAAATAATTGGTGTGGATTGGCCAGTAGCTAAGAA
GTGGGCTTTTAAAGAGTATTGAAGATTGAAAGGGTTTTTCTTTCTTTTTTAAAAAAGAAA
AACAAACTATTGATTGTAGATAATGAAAAGCTAGGGTTTGCCCTCTTCATGTCTACTCTC
CTTCCAAATAGTTATATCCAAAACTGTTTTTCCCTCTCCCCTACCTTGTCCCCCCTATTA
AAATAGAAACAGGGATTGATTAATGTCCCGCTCCTGAATACATGTAAAATTTGTACAAAA
ATATCTTCTATGAAAATGATTTGTAATCTGTAGACTTATTACCTGGGAGATGTCTTGATG
TAAAATCCCATCCTTTGGGTTGTGGGTTTTTTGTTTTCTCCAAATAAATCTGATCTTTAA
AGTTAAAAAAAAAAAAAAAACTCTAGAGTCGAGGAATTC

FIGURE 340

MAASAKKKNKKGKTISLTDFLAEDGGTGGGSTYVSKPVSWADETDDLEGDVSTTWHSNDD
DVYRAPPIDRSILPTAPRAAREPNIDRSRLPKSPPYTAFLGNLPYDVTEESIKEFFRGLN
ISAVRLPREPSNPERLKGFGYAEFEDLDSLLSALSLNEESLGNRRIRVDVADQAQDKDRD
DRSFGRDRNRDSDKTDTDWRARPATDSFDDYPPRRGDDSFGDKYRDKYDSDRYRDGYRDG
YRDGPRRDMDRYGGRDRYDDRGSRDYDRGYDSRIGSGRRAPGSGYRRDDDYRGGGDRYED
RYDRRDDRSWSSRDDYSRDDYRRDDRGPPQRPKLNLKPRSTPEEDDSSASTSQSTRAASI
FGGAKPVDTAAREREVEERLQKEQEKLQRQWNEPKLERRPRERHPSWRSEETQERERSRT
GSESSQTGTSTTSSRNARRRESEKSLENETLNKEEDCHSPTSKPPKPDQPLKVMPAPPPK
ENAWVKRSSNPPARSQSSDTEQQSPTSGGGKVAPAQPSEEGPGRKDENKVDGMNAPKGQT
GNSSRGPGDGGNRDHWKESDRKDGKKDQDSRSAPEPKKPEENPASKFSSASKYAALSVDG
EDENEGEDYAE

Signal Sequence:
None

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
120-123, 448-451, 542-545

Glycosaminoglycan attachment site:
507-510

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
439-442, 486-489

Tyrosine kinase phosphorylation site:
225-233, 264-270

N-myristoylation site:
25-30, 26-31, 28-33, 118-123, 421-426, 428-433, 538-543

Amidation site:
276-279, 522-525, 563-566

Cell attachment sequence:
215-217

Eukaryotic putative RNA-binding region RNP-1 signature:
137-144

RNA recognition motif:
98-168

FIGURE 341

GCGTGGACACCACCTCAGCCCACTGAGCAGGAGTCACAGCACGAAGACCAAGCGCAAAGC
GACCCCTGCCCTCCATCCTGACTGCTCCTCCTAAGAGAGATGGCACCGGCCAGAGCAGGA
TTCTGCCCCCTTCTGCTGCTTCTGCTGCTGGGGCTGTGGGTGGCAGAGATCCCAGTCAGT
GCCAAGCCCAAGGGCATGACCTCATCACAGTGGTTTAAAATTCAGCACATGCAGCCCAGC
CCTCAAGCATGCAACTCAGCCATGAAAAACATTAACAAGCACACAAAACGGTGCAAAGAC
CTCAACACCTTCCTGCACGAGCCTTTCTCCAGTGTGGCCGCCACCTGCCAGACCCCCAAA
ATAGCCTGCAAGAATGGCGATAAAAACTGCCACCAGAGCCACGGGCCCGTGTCCCTGACC
ATGTGTAAGCTCACCTCAGGGAAGTATCCGAACTGCAGGTACAAAGAGAAGCGACAGAAC
AAGTCTTACGTAGTGGCCTGTAAGCCTCCCCAGAAAAAGGACTCTCAGCAATTCCACCTG
GTTCCTGTACACTTGGACAGAGTCCTTTAGGTTTCCAGACTGGCTTGCTCTTTGGCTGAC
CTTCAATTCCCTCTCCAGGACTCCGCACCACTCCCCTACACCCAGAGCATTCTCTTCCCC
TCATCTCTTGGGGCTGTTCCTGGTTCAGCCTCTGCTGGGAGGCTGAAGCTGACACTCTGG
TGAGCTGAGCTCTAGAGGGATGGCTTTTCATCTTTTTGTTGCTGTTTTCCCAGATGCTTA
TCCCCAAGAAACAGCAAGCTCAGGTCTGTGGGTTCCCTGGTCTATGCCATTGCACATGTC
TCCCCTGCCCCCTGGCATTAGGGCAGCATGACAAGGAGAGGAAATAAATGGAAAGGGGGC
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 342

MAPARAGFCPLLLLLLLGLWVAEIPVSAKPKGMTSSQWFKIQHMQPSPQACNSAMKNINK
HTKRCKDLNTFLHEPFSSVAATCQTPKIACKNGDKNCHQSHGPVSLTMCKLTSGKYPNCR
YKEKRQNKSYVVACKPPQKKDSQQFHLVPVHLDRVL

Important features of the protein

Signal peptide:
1-22

Transmembrane domain:
none

N-glycosylation site:
127-131

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
139-143

N-myristoylation site:
18-24, 32-38

Pancreatic ribonuclease family signature:
65-72

Pancreatic ribonuclease family proteins:
49-93

FIGURE 343

GCATTTGCCACTGGTTGCAGATCAGGCGGACGAGGAGCCGGGAAGGCAGAGCCATGTGGC
TGCCCCCTGCTCTGCTCCTTCTCAGCCTCTCAGGCTGTTTCTCCATCCAAGGCCCAGAGT
CTGTGAGAGCCCCAGAGCAGGGGTCCCTGACGGTTCAATGCCACTATAAGCAAGGATGGG
AGACCTACATTAAGTGGTGGTGCCGAGGGGTGCGCTGGGATACATGCAAGATCCTCATTG
AAACCAGAGGGTCGGAGCAAGGAGAGAAGAGTGACCGTGTGTCCATCAAGGACAATCAGA
AAGACCGCACGTTCACTGTGACCATGGAGGGGCTCAGGCGAGATGACGCAGATGTTTACT
GGTGTGGGATTGAAAGAAGAGGACCTGACCTTGGGACTCAAGTGAAAGTGATCGTTGACC
CAGAGGGAGCGGCTTCCACAACAGCAAGCTCACCTACCAACAGCAATATGGCAGTGTTCA
TCGGCTCCCACAAGAGGAACCACTACATGCTCCTGGTATTTGTGAAGGTGCCCATCTTGC
TCATCTTGGTCACTGCCATCCTCTGGTTGAAGGGGTCTCAGAGGGTCCCTGAGGAGCCAG
GGGAACAGCCTATCTACATGAACTTCTCCGAACCTCTGACTAAAGACATGGCCACTTAGA
GAGATGGATCTGCAGAGCCTTCCTGCCCTGGCCACGTTTCCAGAAGAGACTCGGGCTGTG
GAAGGAACATCTACGAGTCCTCGGGATGCAGTGACTGAGATAGGGGCCCTGGGCCTCCGC
CCTGGCCTTGGAGCTGGTGGGCACCTCCCTGTTCTGCACAGCTCAGGGACTTAGCCAGGT
CCTCTCCTGAGCCACCATCACCTCCTGGGGTGCCAGCACCTGTTCTCTTGGTCAGGAGCT
GTAGAGATGGAGCTCAAGCACTGGACGACTCTGTCCCCACTGCTGGAATAACTCGGGCAC
AGAGCATGGGACCAAAGTACAGAAAGAGGTTGGGGGAGACCCCCCCAGCCCTAGACTTCC
ATCATTCCGGAGACCAACTCAACACCGTCTTTGCCTGAGAACCTGATATATCCGTGTTTT
TAAATTTTTTTTTTTCTAGCAAAGTTGGGTTTTAATGACTTATGTTCATAGGAAACCTCT
CTGATCCCACACACAAGGAGGGTGATTCTGGGATGAGTTCCTGGTTCTAGGGCATGAGGG
GCTGGATGGACCCTGTCCCCAGGGAGGACATGGCTCTGAGTCCACAGGGCTGAGGAGGCA
ATGGGAACCTCCCTGGCCCGGCCCGGTGCTTGTCCTCCCCCTCCCACCTCTTCCTCCTCC
TAGCTCCCCAAGCTCCCTGCCTATTCCCCCACCTCCGAGGGGCTGCAGCTTGGGAGCCTC
CTCAGCATGACAGCTTGGGTCTCCTCCCCAAAAGAGCCTGTCAGGCCTCAAGAACCACCT
CCAGGTGGGGAGGGCAGTAACGAAAACCATCGCAGGAAATGGCACCCTCCCTTTTCGGTG
ATGTTGAAATCATGTTACTAATGAAAACTGTCCTAGGGAAGTGGTTCTGTCTCCTCACAG
GCTTCACCCACGGCGATGAGGCCCTTGAATGTGGTCACTTTGTGCTGTATGGTTGAGGGA
CCCTCACACCAAAGGGACCTTCCCATGTGAGATGTGCTCCCGCCCCCACCTGCCCACAAG
CAAACACACCACACATGTTCGGCATGTTGCCCTTTGAACACCCATGAGGACGCCTCCAAC
CTGCTCTTGGTTCTAATAGGGAGTACTGACTGTCAGCAGTGGATAAAGGAGAGGGGACCC
TCTGGTCCCTAGCATGGCACCCAGAGCCTCCCCTCTTCTTGTCCTTCAGCCAAAGAGAAA
CTTTCTCTGACTTTGAACTGAATTTAGGTCTCTGGCCAATGATGGGCCTGAAAATTCCAT
AATGGCCAGAGAGGAGAGTTCGAGCCCGGCTAAGATCCCCTGAGTCATTCTGTGAGGGAC
CAAGACCCACAGTCCACCAGCCCCAGGGCCCTACCTCCTGGAATGCTTTCCTGGATCCAG
CTTCCCGAAGATCCGACCAGACCCAGGGAGGACGGCACCGCTCCGCGGGAGGGAAAGCCA
AAGCATGGTGCTTCACCAGCTGGACTCAGGGGCGAGGGGACATGGGCGCTTGTCAACGTG
ATGTCATTCTTTTCCCACCGTTTCTTCCTGTTGATATTCAATGAATCCGTCAATCTCTCT
GGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 344

MRLPPALLLLSLSGCFSIQGPESVRAPEQGSLTVQCHYKQGWETYIKWWCRGVRWDTCKI
LIETRGSEQGEKSDRVSIKDNQKDRTFTVTMEGLRRDDADVYWCGIERRGPDLGTQVKVI
VDPEGAASTTASSPTNSNMAVFIGSHKRNHYMLLVFVKVPILLLILVTAILWLKGSQRVPE
SPGEQPIYMNPSEPLTKDMAT

Important features of the protein:
Signal peptide:
Amino acids 1-17

Transmembrane domain:
Amino acids 151-170

N-glycosylation site:
Amino acids 190-194

Tyrosine kinase phosphorylation site:
Amino acids 95-103

N-myristoylation sites:
Amino acids 66-72; 125-131

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
Amino acids 5-16

FIGURE 345

CTGAGCTCCCGGGCTCCGGCAGCGCGCTGGCGGGGCGCCGCATTGCACACTCTGGGGGCG
CCGCAGTGTTCGTGGGATGGGGCAGCGGGCTGCAGCTGGCGGCCGGAATCCGCGCGCAGC
CCGGGTGCAAGTTCTCTCCTGTTGCCCTGAGTGCCCACTCCCAGGCCCTCTGTATGAGTG
ACACTTCAGTCTGCCATGGAACCTGGCCCTGCTCTGGCCTGGCTCCTGCTCCTGAGCCTG
CTGGCGGATTGTCTGAAAGCTGCTCAGTCCCGAGACTTCACAGTGAAAGACATTATCTAC
CTCCATCCTTCAACCACACCATATCCTGGTGGATTTAAATGTTTCACCTGTGAAAAGGCA
GCAGACAATTATGAGTGCAACCGATGGGCTCCAGACATCTACTGCCCTCGAGAGACCAGA
TACTGCTACACTCAGCACACAATGGAAGTCACAGGAAACAGTATCTCAGTCACCAAACGC
TGTGTCCCACTGGAAGAGTGCTTATCCACTGGCTGCAGAGACTCCGAGCATGAAGGCCAC
AAGGTCTGCACTTCTTGTTGTGAAGGAAATATCTGTAACTTGCCACTGCCCCGAAATGAA
ACTGATGCCACATTTGCCACGACGTCACCTATAAATCAGACAAATGGGCACCCACGCTGT
ATGTCAGTGATAGTGTCCTGCTTGTGGTTGTGGTTAGGGCTCATGTTATAGTGGCTCAGT
GGCTCCATGTGTTAATAGCGATCCATGGGGATCTCGATGGTCCACAGACCTGCATGAGTC
ATTGGCCTGACAGTAATTACACATGTGAGACACAACACTCTTGGAGGTCATCACAGCCAA
GCATTGCCACTTACCATGAGGAATAAATGTTGCTTCATTGTAGCCATTTTGAGTCTAACC
GAGACTCATCAAAGCCTTCTGTCAGTACAGCCCAAGTTCCATACCATAAACGTTTGTTTT
CATTCCAAGAAGTAGTTCTGCATTTATCGAGATCTGGGGTTCTTAATTTGGAAGAATACA
TGCATGAGATGCAGTAGGTCCTGAGACTGTAAGATATTAGGAGTATGTTATAGGGGCATG
TATAGATGTGGGCTTTTCAGGAGAAAAGTAACCATTGGTTTAAATATAATCATGAGTTCA
TTTGTAGCTTTAGAATTTTAAAACATTGACTCCAAACTGAATGGACTATTTCCTTGGAAA
TTCTGACTGAGTCCCTGGAAGAGTAGTAATTCCAACAATTCCAGCCATTTGTTCAATTAA
TTTTCCCAACATTCTTCTCCCAGTGCTGGGAATCACATTTCCTCTGTTCTGTGCAGAAGA
CAAAAAGGCAATCATAAAAGTTTGTTATATTTGTGGGGGTGCCTGGAGGAGGATTTTCCT
CAACTTAATGGAGCCACTGTCCATAAAGTGGCTGTTATCCCTTCATATAATTGGTGAGAT
CAGCCTTCTCCTTGACTTGGCACCTAATTATGCTTCATGAGATCCTAGATTCCACCTGAG
TCAATTGTGTCCAGAGCCCCAAACCAGGATGGAGTTGTTTTCCCCAGATATGGGGTTCTA
TTCAGCCATAGATAATCTAGACAGAGGATTTCAGAATGAAAGGAAAAATGTGTGGAGATT
AGTCCTAGTTCATTCTGAGGGCCGACTAAGTGGCTCAGCCAGCTTCTTACTCCATCTGCA
GTTCATACTGCCAAAGAGCTCCCACTTCCAAATCCCCAGTGACTTTATGGAGAAGATTCT
GCATTAAATTGTCTTTCGAATGATGGGGAAGCAAGGCATAATATGCGATGATGAGGAGAA
AGTAGACCAGTGAGGTGATTGCAAGACTAACAAGGAGACTCAATGGGAAGTTTTTCTTTC
TTTTAGATATTGCTTTTGAAGTAGATGGTAAAATTTTTGTCATCCTTCTTGTATTTTTTG
TACCCCAAGTTACAATTTTTCTTCTTCCTTGTAAATAATTTAAACAGTATTTATTTTTGT
AAGGCATAACTAGAAACTAAAATATATTCTAAAAAATTCATTATTCTGAACAAAGTGATC
AAATTAGAATACATATTTTTCAACAGTGGTAGAGCTTTTAATATATGTTTATTGAAAGTT
ATCTATAATACTTGCACCAGTGTTGAAAAAAGTTAACATGTAGGCAAGAGCAATATGTTT
GTCTCAAGGATTTTTCCATGGTTTCCTCAGTGATGGTGTCCTGGAATTATTCAGGTGGTG
ACCATCACTGGTCTAAGTTTGTGTGCAGGGTTTTCAGACGTGTTTTTGTGAAACTTGGTA
GAACCATGGCTAATAAAGAGGACAGTGTTGTCAGGGTCCATCTGCCCTCCATAGAAAAAT
GTCTCTGGCTCATAAAATGAGACTCCCTCAGGGACTAAATATGAACTGACAGCAGTAACT
CTGATACAGAATAATCTAAATTGCATCAAATGGCCTTAATTCAGAGTTTGTTAGGCTTAT
CAGTATGTTGCTTTTAATTGGGGTGGGAAAGTAGAGGGAGAGAAAGCAAGACATTTATTA
AGCACCTCGTATGTGCCAGGCACTATGCTAAGCACTTTACATAAGTTAGGATTAATCCCT
GCAAGAATCCTATAAAGAATGTTACTAGCATTTACACTTCCCAAATGAAGGTACCAAAGC
TCAAACGCAATGTTGTGAAGCTGTTTCCTTCAGATTTAGGTTATGTGGGATGATGTGGGA
TTGAAGAGGAAAGAAAGGTGGGATTATCCCCCTAGGAAGACTTTCAGGCCTGACTTCATA
GGAATTCATCCATCTTATCATGTGGAGTTTATCTCACCCTGCTGTTGCAGGATGCTATTT
GCATGTGTCCCCAGGTGATGTTTTTTCTTTGGGGAGTAGGGGTTTGGCTTCCTCATTCAT

CCCTCTTGCTAAAAGAGGAGATAGTTGATGTTGCATCTAAAGATGCTATAAGACAATGAAAGTTTGATGTTGTAC
ATACCTACAAGTACCATTTTTGTGCATGATTACACTCCACTGACATCTTCCAAGTACTAC
ATGTGATTGAATAAGAAACAAGAAAGTGACCACACCAAAGCCTCCCTGGCTGGTGTACAG
GGATCAGGTCCACAGTGGTGCAGATTCAACCACCACCCAGGGAGTGCTTGCAGACTCTGC
ATAGATGTTGCTGCATGCGTCCCATGTGCCTGTCAGAATGGCAGTGTTTAATTCTCTTGA
AAGAAAGTTTATTTGCTCACTATCCCCAGCCTCAAGGAGCCAAGGAAGAGTCATTCACATG
GAAGGTCCGGGACTGGTCAGCCACTCTGACTTTTCTACCACATTAAATTCTCCATTACAT
CTCACTATTGGTAATGGCTTAAGTGTAAAGAGCCATGATGTGTATATTAAGCTATGTGCC
ACATATTTATTTTTAGACTCTCCACAGCATTCATGTCAATATGGGATTAATGCCTAAACT
TTGTAAATATTGTACAGTTTGTAAATCAATGAATAAAGGTTTTGAGTGTAAAAAAAAAAA
AAAAAA

FIGURE 346

MEPGPALAWLLLLSLLADCLKAAQSRDFTVKDIIYLHPSTTPYPGGFKCFTCEKAADNYE
CNRWAPDIYCPRETRYCYTQHTMEVTGNSISVTKRCVPLEECLSTGCRDSEHEGHKVCTS
CCEGNICNLPLPRNETDATFATTSPINQTNGHPRCMSVIVSCLWLWLGLML

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-22

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
134-138, 147-151

N-myristoylation site:
45-51, 87-93, 106-112, 124-130

Ly-6 / u-PAR domain protein:
115-128

FIGURE 347

GATCAAGCGCCTTCCTTTCCCTTCCTCTCCCTACTTGGCCTTTGCCCTAAGCCAAGACCT
GGCCATCAGCCTGGCTGCAGGGGCCTGCAGAGCCAGCTGCACTTTTTCAGGTATGGGGGA
GGGCCAGGCACCATGAAGCCAGTGTGGGTCGCCACCCTTCTGTGGATGCTACTGCTGGTG
CCCAGGCTGGGGGCCGCCCGGAAGGGGTCCCCAGAAGAGGCCTCCTTCTACTATGGAACC
TTCCCTCTTGGCTTCTCCTGGGGCGTGGGCAGTTCTGCCTACCAGACGGAGGGCGCCTGG
GACCAGGACGGGAAAGGGCCTAGCATCTGGGACGTCTTCACACACAGTGGGAAGGGGAAA
GTGCTTGGGAATGAGACGGCAGATGTAGCCTGTGACGGCTACTACAAGGTCCAGGAGGAC
ATCATTCTGCTGAGGGAACTGCACGTCAACCACTACCGATTCTCCCTGTCTTGGCCCCGG
CTCCTGCCCACAGGCATCCGAGCCGAGCAGGTGAACAAGAAGGGAATCGAATTCTACAGT
GATCTTATCGATGCCCTTCTGAGCAGCAACATCACTCCCATCGTGACCTTGCACCACTGG
GATCTGCCACAGCTGCTCCAGGTCAAATACGGTGGGTGGCAGAATGTGAGCATGGCCAAC
TACTTCAGAGACTACGCCAACCTGTGCTTTGAGGCCTTTGGGGACCGTGTGAAGCACTGG
ATCACGTTCAGTGATCCTCGGGCAATGGCAGAAAAAGGCTATGAGACGGGCCACCATGCG
CCGGGCCTGAAGCTCCGCGGCACCGGCCTGTACAAGGCAGCACACCACATCATTAAGGCC
CACGCCAAAACCTGGCATTCTTATAACACCACGTGGCGCAGCAAGCAGCAAGGTCTGGTG
GGAATTTCACTGAACTGTGACTGGGGGGAACCTGTGGACATTAGTAACCCCAAGGACCTA
GAGGCTGCCGAGAGATACCTACAGTTCTGTCTGGGCTGGTTTGCCAACCCCATTTATGCC
GGTGACTACCCCCAAGTCATGAAGGACTACATTGGAAGAAAGAGTGCAGAGCAAGGCCTG
GAGATGTCGAGGTTACCGGTGTTCTCACTCCAGGAGAAGAGCTACATTAAAGGCACATCC
GATTTCTTGGGATTAGGTCATTTTACTACTCGGTACATCACGGAAAGGAACTACCCCTCC
CGCCAGGGGCCCAGCTACCAGAACGATCGTGACTTGATAGAGCTGGTTGACCCAAACTGG
CCAGATCTGGGGTCTAAATGGCTATATTCTGTGCCATGGGGATTTAGGAGGCTCCTTAAC
TTTGCTCAGACTCAATACGGTGATCCTCCCATATATGTGATGGAAAATGGAGCATCTCAA
AAATTCCACTGTACTCAATTATGTGATGAGTGGAGAATTCAATACCTTAAAGGATACATA
AATGAAATGCTAAAAGCTATAAAAGATGGTGCTAATATAAAGGGGTATACTTCCTGGTCT
CTGTTGGATAAGTTTGAATGGGAGAAAGGATACTCAGATAGATATGGATTCTACTATGTT
GAATTTAACGACAGAAATAAGCCTCGCTATCCAAAGGCTTCAGTTCAATATTACAAGAAG
ATTATCATTGCCAATGGGTTTCCCAATCCAAGAGAGGTGGAAAGTTGGTACCTCAAAGCT
TTGGAAACTTGCTCTATCAACAATCAGATGCTTGCTGCAGAGCCTTTGCTAAGTCACATG
CAAATGGTTACGGAGATCGTGGTACCCACTGTCTGCTCCCTCTGTGTCCTCATCACTGCT
GTTCTACTAATGCTCCTCCTGAGGAGGCAGAGCTGAGACAGGATTATCAATTTTGGAGCT
TCATAAGAGAATCTTCAGGATCTTCCTCCCTTTTCTGCTTTGAGGGTTTCCATACATTGC
TGTTTTCAGGTTCTACAATAATTACCTTTTTTTCTCTTTCTCTTTTTGGCTTGTGCTGGG
ATTTAAGAATTAGAAAATAAAAATAAGCAGAAATTA

FIGURE 348

MKPVWVATLLWMLLLVPRLGAARKGSPEEASFYYGTFPLGFSWGVGSSAYQTEGAWDQDG
KGPSIWDVFTHSGKGKVLGNETADVACDGYYKVQEDIILLRELHVNHYRFSLSWPRLLPT
GIRAEQVNKKGIEFYSDLIDALLSSNITPIVTLHHWDLPQLLQVKYGGWQNVSMANYFRD
YANLCFEAFGDRVKHWITFSDPRAMAEKGYETGHHAPGLKLRGTGLYKAAHHIIKAHAKT
WHSYNTTWRSKQQGLVGISLNCDWGEPVDISNPKDLEAAERYLQFCLGWFANPIYAGDYP
QVMKDYIGRKSAEQGLEMSRLPVFSLQEKSYIKGTSDFLGLGHFTTRYITERNYPSRQGP
SYQNDRDLIELVDPNWPDLGSKWLYSVPWGFRRLLNFAQTQYGDPPIYVMENGASQKFHC
TQLCDEWRIQYLKGYINEMLKAIKDGANIKGYTSWSLLDKFEWEKGYSDRYGFYYVEFND
RNKPRYPKASVQYYKKIIIANGFPNPRSVESWYLKALETCSINNQMLAAEPLLSHMQMVT
EIVVPTVCSLCVLITAVLLMLLRRQS

Important features:
Signal peptide:
amino acids 1-21

Transmembrane domain:
amino acids 541-558

N-glycosylation sites:
amino acids 80-84,171-175,245-249

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 72-76

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation sites:
amino acids 23-27,564-568

Tyrosine kinase phosphorylation sites:
amino acids 203-211,347-355,460-468,507-514

N-myristoylation sites:
amino acids 44-50,79-85,167-173,225-231,257-263,315-321

Amidation site:
amino acids 307-311

Glycosyl hydrolases family 1 active site:
amino acids 407-416

Glycosyl hydrolases family 1 N-terminal signature:
amino acids 41-56

Motif name Glycosyl hydrolases family:
amino acids 37- 67

FIGURE 349

CGCAAAGCCGCCCTCGGGGCGCTCATGGCGGGACGCCTCCTGGGAAAGGCTTTAGCCGCG
GTGTCTCTCTCTCTGGCCTTGGCCTCTGTGACTATCAGGTCCTCGCGCTGCCGCGGCATC
CAGGCGTTCAGAAACTCGTTTTCATCTTCTTGGTTTCATCTTAATACCAACGTCATGTCT
GGTTCTAATGGTTCCAAAGAAAATTCTCACAATAAGGCTCGGACGTCTCCTTACCCAGGT
TCAAAAGTTGAACGAAGCCAGGTTCCTAATGAGAAAGTGGGCTGGCTTGTTGAGTGGCAA
GACTATAAGCCTGTGGAATACACTGCAGTCTCTGTCTTGGCTGGACCCAGGTGGGCAGAT
CCTCAGATCAGTGAAAGTAATTTTTCTCCCAAGTTTAACGAAAAGGATGGGCATGTTGAG
AGAAAGAGCAAGAATGGCCTGTATGAGATTGAAAATGGAAGACCGAGAAATCCTGCAGGA
CGGACTGGACTGGTGGGCCGGGGGCTTTTGGGGCGATGGGGCCCAAATCACGCTGCAGAT
CCCATTATAACCAGATGGAAAAGGGATAGCAGTGGAAATAAAATCATGCATCCTGTTTCT
GGGAAGCATATCTTACAATTTGTTGCAATAAAAAGGAAAGACTGTGGAGAATGGGCAATC
CCAGGGGGGATGGTGGATCCAGGAGAGAAGATTAGTGCCACACTGAAAAGAGAATTTGGT
GAGGAAGCTCTCAACTCCTTACAGAAAACCAGTGCTGAGAAGAGAGAAATAGAGGAAAAG
TTGCACAAACTCTTCAGCCAAGACCACCTAGTGATATATAAGGGATATGTTGATGATCCT
CGAAACACTGATAATGCATGGATGGAGACAGAAGCTGTGAACTACCATGACGAAACAGGT
GAGATAATGGATAATCTTATGCTAGAAGCTGGAGATGATGCTGGAAAAGTGAAATGGGTG
GACATCAATGATAAACTGAAGCTTTATGCCAGTCACTCTCAATTCATCAAACTTGTGGCT
GAGAAACGAGATGCACACTGGAGCGAGGACTCTGAAGCTGACTGCCATGCGTTGTAGCTG
ATGGTCTCCGTGTAAGCCAAAGGCCCACAGAGGAGCATATACTGAAAAGAAGGCAGTATC
ACAGAATTTATACTATAAAAAGGGCAGGGTAGGCCACTTGGCCTATTTACTTTCAAAACA
ATTTGCATTTAGAGTGTTTCGCATCAGAATAACATGAGTAAGATGAACTGGAACACAAAA
TTTTCAGCTCTTTGGTCAAAAGGAATATAAGTAATCATATTTTGTATGTATTCGATTTAA
GCATGGCTTAAATTAAATTTAAACAACTAATGCTCTTTGAAGAATCATAATCAGAATAAA
GATAAATTCTTGATCAGCTATA

FIGURE 350

MAGRLLGKALAAVSLSLALASVTIRSSRCRGIQAFRNSFSSSWFHLNTNVMSGSNGSKEN
SHNKARTSPYPGSKVERSQVPNEKVGWLVEWQDYKPVEYTAVSVLAGPRWADPQISESNF
SPKFNEKDGHVERKSKNGLYEIENGRPRNPAGRTGLVGRGLLGRWGPNHAADPIITRWKR
DSSGNKIMHPVSGKHILQFVAIKRKDCGEWAIPGGMVDPGEKISATLKREFGEEALNSLQ
KTSAEKREIEEKLHKLFSQDHLVIYKGYVDDPRNTDNAWMETEAVNYHDETGEIMDNLML
EAGDDAGKVKWVDINDKLKLYASHSQFIKLVAEKRDAHWSEDSEADCHAL

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-20

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
55-59

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
179-183

N-myristoylation site:
53-59, 56-62

mutT domain signature:
215-235

FIGURE 351

CCTCTGTCTGTGCTCCCATCCCAGGGAGTATAGGTGGAGCCTCCAGAGCCCATGGACAGG
GCATGCTGGGGCTGGGCCAGCCCCAGCGGTGTCTCTAAGGCACCCCTGGGATCCCCACTG
AGCTGGCCTACTTCAGACAGCCAGGGCCCACCCCTCTGGCCCCCTTAGTGTCCAGCTCGT
GGCCCCTTGGCATTTCCACAAGACGCCAAGATGGAGATTCCCATGGGGACCCAGGGCTGC
TTCTCAAAGAGCCTCCTGCTCTCAGCCTCAATCCTGGTCCTCTGGATGCTCCAAGGCTCC
CAGGCAGCTCTCTACATCCAGAAGATTCCAGAGCAGCCTCAAAAGAACCAGGACCTTCTC
CTGTCAGTCCAGGGTGTCCCAGACACCTTCCAGGACTTCAACTGGTACCTGGGGGAGGAG
ACGTACGGAGGCACGAGGCTATTTACCTACATCCCTGGGATACAACGGCCTCAGAGGGAT
GGCAGTGCCATGGGACAGCGAGACATCGTGGGCTTCCCCAATGGTTCCATGCTGCTGCGC
CGCGCCCAGCCTACAGACAGTGGCACCTACCAAGTAGCCATTACCATCAACTCTGAATGG
ACTATGAAGGCCAAGACTGAGGTCCAGGTAGCTGAAAAGAATAAGGAGCTGCCCAGTACA
CACCTGCCCACCAACGCTGGGATCCTGGCGGCCACCATCATTGGATCTCTTGCTGCCGGG
GCCCTTCTCATCAGCTGCATTGCCTATCTCCTGGTGACAAGGAACTGGAGGGGCCAGAGC
CACAGACTGCCTGCTCCGAGGGGCCAGGGATCTCTGTCCATCTTGTGCTCGGCTGTATCC
CCAGTGCCTTCAGTGACGCCCAGCACATGGATGGCGACCACAGAGAAGCCAGAATTGGGC
CCTGCTCATGATGCTGGTGACAACAACATCTATGAAGTGATGCCCTCTCCAGTCCTCCTG
GTGTCCCCCATCAGTGACACAAGGTCCATAAACCCAGCCCGGCCCCTGCCCACACCCCCA
CACCTGCAGGCGGAGCCAGAGAACCACCAGTACCAGCAGGACCTGCTAAACCCCGACCCT
GCCCCCTACTGCCAGCTGGTGCCAACTTCCTGATGGGTCCTGGGCCAGGCCAGCCAGGGA
GAAGACAAGGCCCCAGCCCTCCTCTGGGAGCCTCACACCTGAGACCAGCAGGACAAGGCC
ATTGGGGGCTGTGGGGCCGATGAGGTGGACTCAGCCAAAGACTCAGCAGCACATGGGGCA
GGTGTCCTGGCAGGGGGACAGGAGACTGTAACAGGCCCAGGTCCTTGTGCAGCCCCTGAA
TGCACGCCCGCCTTCGGTCTGTTCCTTCAAGCAAGCTGGCCTGGGCCATGTGCCTGTGAA
AGGCAGGCTCTGGCCCCTTTCCATGCCAAAGTCCCCCAAGATCTGGATATCTGGGGACAA
GATGGTGGCCTCAGGCCTGCCTCCCAGGCAGTTGGCTGGGCTCCCAACTGTCTGTCCTCA
ATGCCCTACCCCAACTCCACTAGTGACCCTCAGAGTCTTCTCCCCTTAGGACAAGGCAGA
CACCCCACCATGCGGGCCTCAGGTGGCAGAGAGGCCCAGCCTCACAGGCCTGTGGCCCCA
CACACCAGTCCCAGCAAGGTGACCACGGCTGCTGGACCCCTTCCCTGTTCAGGCAGGCCC
AGCCCCTCTCAGAACCTGCTGCCAGCTGCTGGTCTTGGCCCCCACCCTGAATCTTACTGA
GTCCCTCTGGGCAGCAGCTCCCTTCTCCACCCCACCCCAGCACCCGTCCCAAATGTGGCC
TCAGCTTGTCCTCCCCTTCCCCAAACTATGCATTCATTCAGCAATAAATGAGCCTTTGCT
GCA

FIGURE 352

MEIPMGTQGCFSKSLLLSASILVLWMLQGSQAALYIQKIPEQPQKNQDLLLSVQGVPDTF
QDFNWYLGEETYGGTRLFTYIPGIQRPQRDGSAMGQRDIVGFPNGSMLLRRAQPTDSGTY
QVAITINSEWTMKAKTEVQVAEKNKELPSTHLPTNAGILAATIIGSLAAGALLISCIAYL
LVTRNWRGQSHRLPAPRGQGSLSILCSAVSPVPSVTPSTWMATTEKPELGPAHDAGDNNI
YEVMPSPVLLVSPISDTRSINPARPLPTPPHLQAEPENHQYQQDLLNPDPAPYCQLVPTS

Important features of the protein:
Signal peptide:
Amino acids 1-32

Transmembrane domain:
Amino acids 159-178

N-glycosylation site:
Amino acids 104-108

N-myristoylation sites:
Amino acids 6-12;29-35;55-61;91-97;157-163;165-171

FIGURE 353

CTTCAGAACAGGTTCTCCTTCCCCAGTCACCAGTTGCTCGAGTTAGAATTGTCTGCAATG
GCCGCCCTGCAGAAATCTGTGAGCTCTTTCCTTATGGGGACCCTGGCCACCAGCTGCCTC
CTTCTCTTGGCCCTCTTGGTACAGGGAGGAGCAGCTGCGCCCATCAGCTCCCACTGCAGG
CTTGACAAGTCCAACTTCCAGCAGCCCTATATCACCAACCGCACCTTCATGCTGGCTAAG
GAGGCTAGCTTGGCTGATAACAACACAGACGTTCGTCTCATTGGGGAGAAACTGTTCCAC
GGAGTCAGTATGAGTGAGCGCTGCTATCTGATGAAGCAGGTGCTGAACTTCACCCTTGAA
GAAGTGCTGTTCCCTCAATCTGATAGGTTCCAGCCTTATATGCAGGAGGTGGTGCCCTTC
CTGGCCAGGCTCAGCAACAGGCTAAGCACATGTCATATTGAAGGTGATGACCTGCATATC
CAGAGGAATGTGCAAAAGCTGAAGGACACAGTGAAAAAGCTTGGAGAGAGTGGAGAGATC
AAAGCAATTGGAGAACTGGATTTGCTGTTTATGTCTCTGAGAAATGCCTGCATTTGACCA
GAGCAAAGCTGAAAAATGAATAACTAACCCCCTTTCCCTGCTAGAAATAACAATTAGATG
CCCCAAAGCGATTTTTTTTAACCAAAAGGAAGATGGGAAGCCAAACTCCATCATGATGGG
TGGATTCCAAATGAACCCCTGCGTTAGTTACAAAGGAAACCAATGCCACTTTTGTTTATA
AGACCAGAAGGTAGACTTTCTAAGCATAGATATTTATTGATAACATTTCATTGTAACTGG
TGTTCTATACACAGAAAACAATTTATTTTTTAAATAATTGTCTTTTTCCATAAAAAAGAT
TACTTTCCATTCCTTTAGGGGAAAAAACCCCTAAATAGCTTCATGTTTCCATAATCAGTA
CTTTATATTTATAAATGTATTTATTATTATTATAAGACTGCATTTTATTTATATCATTTT
ATTAATATGGATTTATTTATAGAAACATCATTCGATATTGCTACTTGAGTGTAAGGCTAA
TATTGATATTTATGACAATAATTATAGAGCTATAACATGTTTATTTGACCTCAATAAACA
CTTGGATATCCC

FIGURE 354

MAALQKSVSSFLMGTLATSCLLLLALLVQGGAAAPISSHCRLDKSNFQQPYITNRTFMLA
KEASLADNNTDVRLIGEKLFHGVSMSERCYLMKQVLNFTLEEVLFPQSDRFQPYMQEVVP
FLARLSNRLSTCHIEGDDLHIQRNVQKLKDTVKKLGESGEIKAIGELDLLFMSLRNACI

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-33

N-glycosylation sites:
amino acids 54-58, 68-72, 97-101

N-myristoylation sites:
amino acids 14-20, 82-88

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
amino acids 10-21

FIGURE 355

TGGCCTACTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTCACCCGGGCCCGCGGTGGCCACAA
CATGGCTGCGGCGCCGGGGCTGCTCTTCTGGCTGTTCGTGCTGGGGGCGCTCTGGTGGGT
CCCGGGCCAGTCGGATCTCAGCCACGGACGGCGTTTCTCGGACCTCAAAGTGTGCGGGGA
CGAAGAGTGCAGCATGTTAATGTACCGTGGGAAAGCTCTTGAAGACTTCACGGGCCCTGA
TTGTCGTTTTGTGAATTTTAAAAAAGGTGACGATGTATATGTCTACTACAAACTGGCAGG
GGGATCCCTTGAACTTTGGGCTGGAAGTGTTGAACACAGTTTTGGATATTTTCCAAAAGA
TTTGATCAAGGTACTTCATAAATACACGGAAGAAGAGCTACATATTCCAGCAGATGAGAC
AGACTTTGTCTGCTTTGAAGGAGGAAGAGATGATTTTAATAGTTATAATGTAGAAGAGCT
TTTAGGATCTTTGGAACTGGAGGACTCTGTACCTGAAGAGTCGAAGAAAGCTGAAGAAGT
TTCTCAGCACAGAGAGAAATCTCCTGAGGAGTCTCGGGGGCGTGAACTTGACCCTGTGCC
TGAGCCCGAGGCATTCAGAGCTGATTCAGAGGATGGAGAAGGTGCTTTCTCAGAGAGCAC
CGAGGGGCTGCAGGGACAGCCCTCAGCTCAGGAGAGCCACCCTCACACCAGCGGTCCTGC
GGCTAACGCTCAGGGAGTGCAGTCTTCGTTGGACACTTTTGAAGAAATTCTGCACGATAA
ATTGAAAGTGCCGGGAAGCGAAAGCAGAACTGGCAATAGTTCTCCTGCCTCGGTGGAGCG
GGAGAAGACAGATGCTTACAAAGTCCTGAAAACAGAAATGAGTCAGAGAGGAAGTGGACA
GTGCGTTATTCATTACAGCAAAGGATTTCGTTGGCATCAAAATCTAAGTTTGTTTTACAA
AGATTGTTTTTAGTACTAAGCTGCCTTGGCAGTTTGCATTTTTGAGCCAAACAAAAATAT
ATTATTTTCCCTTCTAAGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 356

MAAAPGLLFWLFVLCALWWVPGQSDLSHGRRFSDLKVCGDEECSMLMYRGKALEDFTGPD
CRFVNFKKGDDVYVYYKLAGGSLELWAGSVEHSFGYFPKDLIKVLHKYTEELHIPADET
DFVCFEGGRDDFNSYNVEELLGSLELEDSVPEESKKAEEVSQHREKSPEESRGRELDPVP
EPEAPRADSEDGEGAFSESTEGLQGQPSAQESHPHTSGPAANAQGVQSSLDTFEEILHDK
LKVPGSESRTGNSSPASVEREKTDAYKVLKTEMSQRGSGQCVIHYSKGFRWHQNLSLFYK
DCF

Important features of the protein:
Signal peptide:
amino acids 1-22

N-glycosylation site:
amino acids 294-298

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 30-34

Tyrosine kinase phosphorylation site:
amino acids 67-76

N-myristoylation sites:
amino acids 205-211, 225-231, 277-283

Amidation site:
amino acids 28-32

FIGURE 357

ACGCGCCCGGCAGCTGTCCACCGATCCCGGCCACCGCCCCCGGCCACCCCCACCCCGCGA
GCCCATGGAGGCTCCGGGACCCCGCGCCTTGCGGACTGCGCTCTGTGGCGGCTGTTGCTG
CCTCCTCCTATGTGCCCAGCTGGCTGTGGCTGGTAAAGGAGCTCGAGGCTTTGGGAGGGG
AGCCCTGATCCGCCTGAATATCTGGCCGGCGGTCCAAGGGGCCTGCAAACAGCTGGAGGT
CTGTGAGCACTGCGTGGAGGGAGACAGAGCGCGCAATCTCTCCAGCTGCATGTGGGAGCA
GTGCCGGCCAGAGGAGCCAGGACACTGTGTGGCCCAATCTGAGGTGGTCAAGGAAGGTTG
CTCCATCTACAACCGCTCAGAGGCATGTCCAGCTGCTCACCACCACCCCACCTATGAACC
GAAGACAGTCACAACAGGGAGCCCCCCAGTCCCTGAGGCCCACAGCCCTGGATTTGACGG
GGCCAGCTTTATCGGAGGTGTCGTGCTGGTGTTGAGCCTACAGGCGGTGGCTTTCTTTGT
GCTGCACTTCCTCAAGGCCAAGGACAGCACCTACCAGACGCTGTGAGTACCTGGCCAGCA
GCAAGTACCTGAGTCCCAGCTCACCTCCTGGTTCCTGCCCCACCGTTCCCCTTCAGTACC
CAGGGTGCTGTCTTCTCCATGGGCAAGCCCTCAGGACGGTGACAGCGTGCTCCATGTGAG
CCACACCCCTTTTGTCTCCTCCAGTTGGGGTGTTTCCTTTGTCAGATGTTGGCTGGGACC
AGGACTCAGCCTGGGCCAGTCTAGGAGCCCAGCTGAGCCCTCCTGTGTCTTTTCCCTTCA
TGCTGCCAGCAGGGAAGAGAACCAGTAGGTGCCAGCCCAGGCAAGCCTGTGGCCCGCGTT
TCTGTGGCTGTGGGCAGGAGCTGGGCCTTGTGTCTAGTTGGGTTTTGCTCTGAGAAGGGG
AGCTGTGCCTGAGGCCCTCTGTGTGCCGTGTGTGCTGTGGGGCGGGTCGCCACAGCCTGT
GTTAAAGTGTTTGCTCTTCCTCTGCTGCCTCCTCTCGAGGCAGGGGGTCCTTGGCTGGCT
GAGGCAGTGTCACCTTCCTGAGTGTCCTCTTTGGCCTCTGCAGAATCTGACCCCTTTGGG
CCTGGACTCCATCCTGAGGGGAAAGGAGGATGCAGAGGGTGGCCTCTGGGCACCCTTGTG
GGTAAGCGGGGGGCGGGGGCGGGAAAAACTCTGGCCGCCAGTTTTTGGCTCCTGCGGGCA
CCAAGCAGGCTCAGTGTCTGATGCCTGACATCTCCTCCTGTCCTGGGCCTGGAACCTGCA
GCTGAGAAAATCCCTCAACCACCTCGTCTCCTCCATCGCCCCTGCTGGGCCCCCCAGCCT
GACAGTGGGTTGTATGCCTGCCTCTTTCCACCAACTGGCCTGGGCACTGCCCCCAAATAA
AGGAACTCTGCACTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAACCA

FIGURE 358

MEAPGPRALRTALCGGCCCLLLCAQLAVAGKGARGFGRGALIRLNIWPAVQGACKQLEVC
EHCVEGDRARNLSSCMWEQCRPEEPGHCVAQSEVVKEGCSIYNRSEACPAAHHHPTYEPK
TVTTGSPPVPEAHSPGFDGASFIGGVVLVLSLQAVAFFVLHFLKAKDSTYQTL

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-29

Transmembrane domain:
141-160

N-glycosylation site:
71-75, 103-107

Tyrosine kinase phosphorylation site:
164-171

N-myristoylation site:
15-21

FIGURE 359

TTCCAGTCAGAGTTAAGTTAAAACAGAAAAAAGGAAGATGGCAAGAATATTGTTACTTTT
CCTCCCGGGTCTTGTGGCTGTATGTGCTGTGCATGGAATATTTATGGACCGTCTAGCTTC
CAAGAAGCTCTGTGCAGATGATGAGTGTGTCTATACTATTTCTCTGGCTAGTGCTCAAGA
AGATTATAATGCCCCGGACTGTAGATTCATTAACGTTAAAAAAGGGCAGCAGATCTATGT
GTACTCAAAGCTGGTAAAAGAAAATGGAGCTGGAGAATTTTGGGCTGGCAGTGTTTATGG
TGATGGCCAGGACGAGATGGGAGTCGTGGGTTATTTCCCCAGGAACTTGGTCAAGGAACA
GCGTGTGTACCAGGAAGCTACCAAGGAAGTTCCCACCACGGATATTGACTTCTTCTGCGA
GTAATAAATTAGTTAAAACTGCAAATAGAAAGAAAACACCAAAAATAAAGAAAAGAGCAA
AAGTGGCCAAAAAATGCATGTCTGTAATTTTGGACTGACGT

FIGURE 360

MARILLLFLPGLVAVCAVHGIFMDRLASKKLCADDECVYTISLASAQEDYNAPDCRFINV
KKGQQIYVYSKLVKENGAGEFWAGSVYGDGQDEMGVVGYFPRNLVKEQRVYQEATKEVPT
TDIDFFCE

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-14

Transmembrane domain:
None

N-myristoylation site:
84-90

FIGURE 361

GGCACGAGCCACCACTTACAACCACACAGCCTATCCAGAAACATGAAGATAAGAAATGCT
TGTGCTGTCCTTATTGAAGTACTCCTGTTTATACTTGAAGGAGTTACAGGAGCTCGAAAA
ATTTCAACTTTCTCAGGCCCTGGCTCATGGCCGTGCAATCCCAAGTGTGATGGCAGAACT
TACAACCCCTCAGAGGAGTGTTGTGTTCATGACACCATCCTGCCCTTTAAGCGGATTAAC
CTCTGTGGCCCTAGCTGCACCTACAGGCCCTGCTTTGAGCTCTGCTGTCCTGAGTCCTAT
AGCCCCAAGAAGAAATTTATTGTCAAGCTTAAAGTTCATGGAGAGAGATCCCATTGCAGT
TCATCCCCTATCTCCAGGAACTGTAAAAGCAACAAGATTTTTCATGGAGAAGATATTGAA
GACAACCAACTTTCTCTTAGGAAAAAAAGTGGTGACCAGCCTTGAGAGTCTGCTTTCTTC
CTGCAAGCACCAGTTCCTGAATGTTCTTACTTGAAGAATGGATACCTGAAGCATTGGGGT
GCAGTGATATATGTGTCTCATTACAATGCTCCTTTGGATATTGTTTTCCTAAGCATGTGT
TGGAATGTTCCCCCATAACTTTCTAAAATTATCCTATTTCAATGCAACTAAAGATAAATG
TATTCCAGCCAGAGTCCACAGAGAAGGCAAGTTATGCAAGGCAGGCATGGGGCCCTCACA
AAATTTCAAGCTGTGCGACTTATGTAGTAATTTTCTACAAACAATCCCTCCTGGATATCC
AGGAGGCTCCAGACCTGAATAAAAACCACATGTCTGTCTAGAAAAAGGGAATGAATCAAG
ATCCACAGGACCTTTTCAAGATTTTAGAAGCAGCAAACTATGGCTGAGAGAAAAGACTCT
CTGACCAGGCAAATTGTTCTGCAGTATTCTCCGGGCGTGTAGCTCCCCTGAGTAGTCGCC
AGGCTGGTCTTGGCTTTGTAATAATACAGCTGCCTTTGAGTCCTCCCTACCCTGTTAGTA
ACCCCTTGCCTGCACTGTTGTCCTTACAACCGAAATAAACTGATTAGTTG

FIGURE 362

MKIRNACAVLIEVLLFILEGVTGARKISTFSGPGSWPCNPKCDGRTYNPSEECCVHDTIL
PFKRINLCGPSCTYRPCFELCCPESYSPKKKFIVKLKVHGERSHCSSSPISRNCKSNKIF
HGEDIEDNQLSLRKKSGDQP

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-23

Transmembrane domain:
None

Glycosaminoglycan attachment site:
31-35

N-myristoylation site:
20-26, 34-40

FIGURE 363

ACACTGGCCAAACAAAAACGAAAGCACTCCGTGCTGGAAGTAGGAGGAGAGTCAGGACTC
CCAGGACAGAGAGTGCACAAACTACCCAGCACAGCCCCCTCCGCCCCCTCTGGAGGCTGA
AGAGGGATTCCAGCCCCTGCCACCCACAGACACGGGCTGACTGGGGTGTCTGCCCCCCTT
GGGGGGGGGCAGCACAGGGCCTCAGGCCTGGGTGCCACCTGGCACCTAGAAGATGCCTGT
GCCCTGGTTCTTGCTGTCCTTGGCACTGGGCCGAAGCCCAGTGGTCCTTTCTCTGGAGAG
GCTTGTGGGGCCTCAGGACGCTACCCACTGCTCTCCGGGCCTCTCCTGCCGCCTCTGGGA
CAGTGACATACTCTGCCTGCCTGGGGACATCGTGCCTGCTCCGGGCCCCGTGCTGGCGCC
TACGCACCTGCAGACAGAGCTGGTGCTGAGGTGCCAGAAGGAGACCGACTGTGACCTCTG
TCTGCGTGTGGCTGTCCACTTGGCCGTGCATGGGCACTGGGAAGAGCCTGAAGATGAGGA
AAAGTTTGGAGGAGCAGCTGACTCAGGGGTGGAGGAGCCTAGGAATGCCTCTCTCCAGGC
CCAAGTCGTGCTCTCCTTCCAGGCCTACCCTACTGCCCGCTGCGTCCTGCTGGAGGTGCA
AGTGCCTGCTGCCCTTGTGCAGTTTGGTCAGTCTGTGGGCTCTGTGGTATATGACTGCTT
CGAGGCTGCCCTAGGGAGTGAGGTACGAATCTGGTCCTATACTCAGCCCAGGTACGAGAA
GGAACTCAACCACACACAGCAGCTGCCTGCCCTGCCCTGGCTCAACGTGTCAGCAGATGG
TGACAACGTGCATCTGGTTCTGAATGTCTCTGAGGAGCAGCACTTCGGCCTCTCCCTGTA
CTGGAATCAGGTCCAGGGCCCCCCAAAACCCCGGTGGCACAAAAACCTGACTGGACCGCA
GATCATTACCTTGAACCACACAGACCTGGTTCCCTGCCTCTGTATTCAGGTGTGGCCTCT
GGAACCTGACTCCGTTAGGACGAACATCTGCCCCTTCAGGGAGGACCCCCGCGCACACCA
GAACCTCTGGCAAGCCGCCCGACTGCGACTGCTGACCCTGCAGAGCTGGCTGCTGGACGC
ACCGTGCTCGCTGCCCGCAGAAGCGGCACTGTGCTGGCGGGCTCCGGGTGGGGACCCCTG
CCAGCCACTGGTCCCACCGCTTTCCTGGGAGAACGTCACTGTGGACAAGGTTCTCGAGTT
CCCATTGCTGAAAGGCCACCCTAACCTCTGTGTTCAGGTGAACAGCTCGGAGAAGCTGCA
GCTGCAGGAGTGCTTGTGGGCTGACTCCCTGGGGCCTCTCAAAGACGATGTGCTACTGTT
GGAGACACGAGGCCCCCAGGACAACAGATCCCTCTGTGCCTTGGAACCCAGTGGCTGTAC
TTCACTACCCAGCAAAGCCTCCACGAGGGCAGCTCGCCTTGGAGAGTACTTACTACAAGA
CCTGCAGTCAGGCCAGTGTCTGCAGCTATGGGACGATGACTTGGGAGCGCTATGGGCCTG
CCCCATGGACAAATACATCCACAAGCGGTGGGCCCTCGTGTGGCTGGCCTGCCTACTCTT
TGCCGCTGCGCTTTCCCTCATCCTCCTTCTCAAAAAGGATCACGCGAAAGGGTGGCTGAG
GCTCTTGAAACAGGACGTCCGCTCGGGGGCGGCCGCCAGGGGCCGCGCGGCTCTGCTCCT
CTACTCAGCCGATGACTCGGGTTTCGAGCGCCTGGTGGGCGCCCTGGCGTCGGCCCTGTG
CCAGCTGCCGCTGCGCGTGGCCGTAGACCTGTGGAGCCGTCGTGAACTGAGCCGCAGGG
GCCCGTGGCTTGGTTTCACGCGCAGCGGCGCCAGACCCTGCAGGAGGGCGGCGTGGTGGT
CTTGCTCTTCTCTCCCGGTGCGGTGGCGCTGTGCAGCGAGTGGCTACAGGATGGGGTGTC
CGGGCCCGGGGCGCACGGCCCGCACGACGCCTTCCGCGCCTCGCTCAGCTGCGTGCTGCC
CGACTTCTTGCAGGGCCGGGCGCCCGGCAGCTACGTGGGGGCCTGCTTCGACAGGCTGCT
CCACCCGGACGCCGTACCCGCCCTTTTCCGCACCGTGCCCGTCTTCACACTGCCCTCCCA
ACTGCCAGACTTCCTGGGGGCCCTGCAGCAGCCTCGCGCCCCGCGTTCCGGGCGGCTCCA
AGAGAGAGCGGAGCAAGTGTCCCGGGCCCTTCAGCCAGCCCTGGATAGCTACTTCCATCC
CCCGGGGACTCCCGCGCCGGGACGCGGGGTGGGACCAGGGGCGGGACCTGGGGCGGGGGA
CGGGACTTAAATAAAGGCAGACGCTGTTTTTCTAAAAAAA

FIGURE 364

MPVPWFLLSLALGRSPVVLSLERLVGPQDATHCSPGLSCRLWDSDILCLPGDIVPAPGPV
LAPTHLQTELVLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEEPEDEEKFGGAADSGVEEPRNAS
LQAQVVLSFQAYPTARCVLLEVQVPAALVQFGQSVGSVVYDCFEAALGSEVRIWSYTQPR
YEKELNHTQQLPALPWLNVSADGDNVHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPPKPRWHKNLT
GPQIITLNHTDLVPCLCIQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLLTLQSWL
LDAPCSLPAEAALCWRAPGGDPCQPLVPPLSWENVTVDKVLEFPLLKGHPNLCVQVNSSE
KLQLQECLWADSLGPLKDDVLLLETRGPQDNRSLCALEPSGCTSLPSKASTRAARLGEYL
LQDLQSGQCLQLWDDDLGALWACPMDKYIHKRWALVWLACLLFAAALSLILLLKKDHAKG
WLRLLKQDVRSGAAARGRAALLLYSADDSGFERLVGALASALCQLPLRVAVDLWSRRELS
AQGPVAWFHAQRRQTLQEGGVVVLLFSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAHGPHDAFRASLSC
VLPDFLQGRAPGSYVGACFDRLLHPDAVPALFRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRSG
RLQERAEQVSRALQPALDSYFHPPGTPAPGRGVGPGAGPGAGDGT

Signal sequence:
amino acids 1-20

Transmembrane domain:
amino acids 453-475

N-glycosylation sites:
amino acids 118-121, 186-189, 198-201, 211-214, 238-241, 248-251, 334-337, 357-360, 391-394

Glycosaminoglycan attachment site:
amino acids 583-586

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
amino acids 552-555

N-myristoylation sites:
amino acids 107-112, 152-157, 319-324, 438-443, 516-521, 612-617, 692-697, 696-701, 700-705

FIGURE 365

AATAGAAGTCCTCAGGACGGAGCAGAGGTGGCCGGCGGGCCCGGCTGACTGCGCCTCTGC
TTTCTTTCCATAACCTTTTCTTTCGGACTCGAATCACGGCTGCTGCGAAGGGTCTAGTTC
CGGACACTAGGGTGCCCGAACGCGCTGATGCCCCGAGTGCTCGCAGGGCTTCCCGCTAAC
C**ATG**CTGCCGCCGCCGCGGCCCGCAGCTGCCTTGGCGCTGCCTGTGCTCCTGCTACTGCT
GGTGGTGCTGACGCCGCCCCCGACCGGCGCAAGGCCATCCCCAGGCCCAGATTACCTGCG
GCGCGGCTGGATGCGGCTGCTAGCGGAGGGCGAGGGCTGCGCTCCCTGCCGGCCAGAAGA
GTGCGCCGCGCCGCGCGGGCTGCCTGGCCGGCAGGGTGCGCGACGCGTGCGGCTGCTGCTG
GGAATGCGCCAACCTCGAGGGCCAGCTCTGCGACCTGGACCCCAGTGCTCACTTCTACGG
GCACTGCGGCGAGCAGCTTGAGTGCCGGCTGGACACAGGCGGCGACCTGAGCCGCGGAGA
GGTGCCGGAACCTCTGTGTGCCTGTCGTTCGCAGAGTCCGCTCTGCGGGTCCGACGGTCA
CACCTACTCCCAGATCTGCCGCCTGCAGGAGGCGGCCCGCGCTCGGCCCGATGCCAACCT
CACTGTGGCACACCCGGGGCCCTGCGAATCGGGGCCCCAGATCGTGTCACATCCATATGA
CACTTGGAATGTGACAGGGCAGGATGTGATCTTTGGCTGTGAAGTGTTTGCCTACCCCAT
GGCCTCCATCGAGTGGAGGAAGGATGGCTTGGACATCCAGCTGCCAGGGGATGACCCCCA
CATCTCTGTGCAGTTTAGGGGTGGACCCCAGAGGTTTGAGGTGACTGGCTGGCTGCAGAT
CCAGGCTGTGCGTCCCAGTGATGAGGGCACTTACCGCTGCCTTGGCCGCAATGCCCTGGG
TCAAGTGGAGGCCCCTGCTAGCTTGACAGTGCTCACACCTGACCAGCTGAACTCTACAGG
CATCCCCCAGCTGCGATCACTAAACCTGGTTCCTGAGGAGGAGGCTGAGAGTGAAGAGAA
TGACGATTACTAC**TAG**GTCCAGAGCTCTGGCCCATGGGGGTGGGTGAGCGGCTATAGTGT
TCATCCCTGCTCTTGAAAAGACCTGGAAAGGGGAGCAGGGTCCCTTCATCGACTGCTTTC
ATGCTGTCAGTAGGGATGATCATGGGAGGCCTATTTGACTCCAAGGTAGCAGTGTGGTAG
GATAGAGACAAAAGCTGGAGGAGGGTAGGGAGAGAAGCTGAGACCAGGACCGGTGGGGTA
CAAAGGGGCCCATGCAGGAGATGCCCTGGCCAGTAGGACCTCCAACAGGTTGTTTCCCAG
GCTGGGGTGGGGGCCTGAGCAGACACAGAGGTGCAGGCACCAGGATTCTCCACTTCTTCC
AGCCCTGCTGGGCCACAGTTCTAACTGCCCTTCCTCCCAGGCCCTGGTTCTTGCTATTTC
CTGGTCCCCAACGTTTATCTAGCTTGTTTGCCCTTTCCCCAAACTCATCTTCCAGAACTT
TTCCCTCTCTCCTAAGCCCCAGTTGCACCTACTAACTGCAGTCCCTTTTGCTGTCTGCCG
TCTTTTGTACAAGAGAGAGAACAGCGGAGCATGACTTAGTTCAGTGCAGAGAGATTT

FIGURE 366

MLPPPRPAAALALPVLLLLLVVLTPPPTGARPSPGPDYLRRGWMRLLAEGEGCAPCRPEE
CAAPRGCLAGRVRDACGCCWECANLEGQLCDLDPSAHFYGHCGEQDECRLDTGGDLSRGE
VPEPLCACRSQSPLCGSDGHTYSQICRLQEAARARPDANLTVAHPGPCESGPQIVSHPYD
TWNVTGQDVIFGCEVFAYPMASIEWRKDGLDIQLPGDDPHISVQPRGGPQRFEVTGWLQI
QAVRPSDEGTYRCLGRNALGQVEAPASLTVLTPDQLNSTGIPQLRSLNLVPEREAESEEN
DDYY

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-30

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
159-163, 183-187, 277-281

Tyrosine kinase phosphorylation site:
244-252

N-myristoylation site:
52-58, 66-72, 113-119, 249-255

Kazal-type serine protease inhibitor domain:
121-168

Immunoglobulin domain:
186-255

Insulin-like growth factor binding proteins:
53-90

FIGURE 367

AGACGCTACAGGATGGAGCGGGGCGCAGGAGCCAAGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTTCTG
CGGGCGACTGGTTTCACATGTGCACAGACAGATGGCCGGAACGGCTACACGGCGGTCATC
GAAGTGACCAGCGGGGGTCCCTGGGGCGACTGGGCCTGGCCTGAGATGTGTCCCGATGGA
TTCTTCGCCAGCGGGTTCTCGCTCAAGGTGGAGCCTCCCCAAGGCATTCCTGGCGACGAC
ACTGCACTGAATGGGATCAGGCTGCACTGCGCGCGCGGGAACGTCCTAGGCAATACGCAC
GTGGTAGAGTCCCAGTCTGGAAGCTGGGGCGAATGGAGTGAGCCGCTGTGGTGTCGCGGC
GGCGCCTACCTAGTGGCTTTCTCGCTTCGCGTGGAGGCACCCACGACCCTCGGTGACAAC
ACAGCAGCGAACAACGTGCGCTTCCGCTGTTCAGACGGCGAGGAACTGCAGGGGCCTGGG
CTGAGCTGGGGAGACTTTGGAGACTGGAGTGACCATTGCCCCAAGGGCGCGTGCGGCCTG
CAGACCAAGATCCAGGGACCTAGAGGCCTCGGCGATGACACTGCGCTGAACGACGCGCGC
TTATTCTGCTGCCGCAGTTGAACGGCGCCGCCGCCGCCGCTCTCTCCCGGGCCAGGAGGC
TAGTCCCACCTCTTGCTATTAAAGCTTCTCTGAGTTG

FIGURE 368

MERGAGAKLLPLLLLLRATGFTCAQTDGRNGYTAVIEVTSGGPWGDWAWPEMCPDGFFAS
GPSLKVEPPQGIPGDDTALNGIRLHCARGNVLGNTHVVESQSGSWGEWSEPLWCRGGAYL
VAFSLRVEAPTTLGDNTAANNVRFRCSDGEELQGPGLSWGDFGDWSDHCPKGACGLQTKI
QGPRGLGDDTALNDARLFCCRS

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-24

Transmembrane domain:
None

N-myristoylation site:
41-47
89-95
156-162

Growth factor and cytokines receptors family signature 2:
103-110

FIGURE 369

GCCAACACTGGCCAAACCTCGGAGACCGTCCTGCGCTCTCTGGAGACGCGCTGTCCGCGC
CCAGGGTGGTGCCATGTGGGGCGCTCGCCGCTCGTCCGTCTCCTCATCCTGGAACGCCGC
TTCGCTCCTGCAGCTGCTGCTGGCTGCGCTGCTGGCGGCGGGGGCGAGGGCCAGCGGCGA
GTACTGCCACGGCTGGCTGGACGCGCAGGGCGTCTGGCGCATCGGCTTCCAGTGTCCCGA
GCGCTTCGACGGCGGCGACGCCACCATCTGCTGCGGCAGCTGCGCGTTGCGCTACTGCTG
CTCCAGCGCCGAGGCGCGCCTGGACCAGGGCGGCTGCGACAATGACCGCCAGCAGGGCGC
TGGCGAGCCTGGCCGGGCGGACAAAGACGGCCCCGACGGCTCGGCAGTGCCCATCTACGT
GCCGTTCCTCATTGTTGGCTCCGTGTTTGTCGCCTTTATCATCTTGGGGTCCCTGGTGGC
AGCCTGTTGCTGCAGATGTCTCCGGCCTAAGCAGGATCCCCAGCAGAGCCGAGCCCCAGG
GGGTAACCGCTTGATGGAGACCATCCCCATGATCCCCAGTGCCAGCACCTCCCGGGGGTC
GTCCTCACGCCAGTCCAGCACAGCTGCCAGTTCCAGCTCCAGCGCCAACTCAGGGGCCCG
GGCGCCCCCAACAAGGTCACAGACCAACTGTTGCTTGCCGGAAGGGACCATGAACAACGT
GTATGTCAACATGCCCACGAATTTCTCTGTGCTGAACTGTCAGCAGGCCACCCAGATTGT
GCCACATCAAGGGCAGTATCTGCATCCCCCATACGTGGGGTACACGGTGCAGCACGACTC
TGTGCCCATGACAGCTGTGCCACCTTTCATGGACGGCCTGCAGCCTGGCTACAGGCAGAT
TCAGTCCCCCTTCCCTCACACCAACAGTGAACAGAAGATGTACCCAGCGGTGACTGTATA
ACCGAGAGTCACTGGTGGGTTCCTTTACTGAAGGGAGACGAAGGCAGGGGTGGATTTTCG
AGGTGGAAGT

FIGURE 370

MWGARRSSVSSSWNAASLLQLLLAALLAAGARASGEYCHGWLDAQGVWRIGFQCPERPDG
GDATICCGSCALRYCCSSAEARLDQGGCDNDRQQGAGEPGRADKDGPDGSAVPIYVPFLI
VGSVFVAFIILGSLVAACCCRCLRPKQDPQQSRAPGGNRLMETIPMIPSASTSRGSSSRQ
SSTAASSSSSANSGARAPPTRSQTNCCLPEGTMNNVYVNMPTNFSVLNCQQATQIVPHQG
QYLHPPYVGYTVQHDSVPMTAVPPFMDGLQPGYRQIQSPFPHTNSEQKMYPAVTV

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-33

Transmembrane domain:
54-78

N-glycosylation site:
223-226

cAMP- and cGMP-dependent protein kinase phosphorylation site:
5-8

N-myristoylation site:
3-8, 30-35, 60-65, 86-91, 132-137, 211-216, 268-273

Prokaryotic membrane lipoprotein lipid attachment site:
128-138

FIGURE 371

CACCAGACAGCACTCCAGCACTCTGTTTGGGGGGCATTCGAAACAGCAAAATCACTCATA
AAAGGCAAAAAATTGCAAAAAAAAAATAGTAATAACCAGCATGGCACTAAATAGACCATGA
AAAGACATGTGTGTGCAGTATGAAAATTGAGACAGGAAGGCAGAGTGTCAGCTTGTTCCA
CCTCAGCTGGGAATGTGCATCAGGCAACTCAAGTTTTTCACCACGGCATGTGTCTGTGAA
TGTCCGCAAAACATTCTCTCTCCCCAGCCTTCATGTGTTAACCTGGGGATGATGTGGACC
TGGGCACTGTGGATGCTCCCTTCACTCTGCAAATTCAGCCTGGCAGCTCTGCCAGCTAAG
CCTGAGAACATTTCCTGTGTCTACTACTATAGGAAAAATTTAACCTGCACTTGGAGTCCA
GGAAAGGAAACCAGTTATACCCAGTACACAGTTAAGAGAACTTACGCTTTTGGAGAAAAA
CATGATAATTGTACAACCAATAGTTCTACAAGTGAAAATCGTGCTTCGTGCTCTTTTTTC
CTTCCAAGAATAACGATCCCAGATAATTATACCATTGAGGTGGAAGCTGAAAATGGAGAT
GGTGTAATTAAATCTCATATGACATACTGGAGATTAGAGAACATAGCGAAAACTGAACCA
CCTAAGATTTTCCGTGTGAAACCAGTTTTGGGCATCAAACGAATGATTCAAATTGAATGG
ATAAAGCCTGAGTTGGCGCCTGTTTCATCTGATTTAAAATACACACTTCGATTCAGGACA
GTCAACAGTACCAGCTGGATGGAAGTCAACTTCGCTAAGAACCGTAAGGATAAAAACCAA
ACGTACAACCTCACGGGGCTGCAGCCTTTTACAGAATATGTCATAGCTCTGCGATGTGCG
GTCAAGGAGTCAAAGTTCTGGAGTGACTGGAGCCAAGAAAAAATGGGAATGACTGAGGAA
GAAGCTCCATGTGGCCTGGAACTGTGGAGAGTCCTGAAACCAGCTGAGGCGGATGGAAGA
AGGCCAGTGCGGTTGTTATGGAAGAAGGCAAGAGGAGCCCCAGTCCTAGAGAAAACACTT
GGCTACAACATATGGTACTATCCAGAAAGCAACACTAACCTCACAGAAACAATGAACACT
ACTAACCAGCAGCTTGAACTGCATCTGGGAGGCGAGAGCTTTTGGGTGTCTATGATTTCT
TATAATTCTCTTGGGAAGTCTCCAGTGGCCACCCTGAGGATTCCAGCTATTCAAGAAAAA
TCATTTCAGTGCATTGAGGTCATGCAGGCCTGCGTTGCTGAGGACCAGCTAGTGGTGAAG
TGGCAAAGCTCTGCTCTAGACGTGAACACTTGGATGATTGAATGGTTTCCGGATGTGGAC
TCAGAGCCCACCACCCTTTCCTGGGAATCTGTGTCTCAGGCCACGAACTGGACGATCCAG
CAAGATAAATTAAAACCTTTCTGGTGCTATAACATCTCTGTGTATCCAATGTTGCATGAC
AAAGTTGGCGAGCCATATTCCATCCAGGCTTATGCCAAAGAAGGCGTTCCATCAGAAGGT
CCTGAGACCAAGGTGGAGAACATTGGCGTGAAGACGGTCACGATCACATGGAAAGAGATT
CCCAAGAGTGAGAGAAAGGGTATCATCTGCAACTACACCATCTTTTACCAAGCTGAAGGT
GGAAAAGGATTCTGTAAGCACGCCCATAGCGAAGTGGAAAAAAACCCCAAGCCCCAGATA
GATGCTATGGATAGACCTGTTGTAGGCATGGCTCCCCCATCTCATTGTGACTTGCAACCT
GGCATGAATCACTTAGCTTCTTTAAATCTCTCTGAAAATGGGGCCAAGAGCACCCACCTT
TTGGGGTTTTGGGGGTTAAATGAGAGTGAAGTGACAGTACCTGAGAGGAGAGTCCTGAGG
AAATGGAAGGAGTTGTTATAATTTGTCCTGGTTAGGCCCTGAATTGACCTCCCGGGAGCT
CCCCGACCATCATTCCCAGGAATGGCGTGCCTGGCTTAAAGAGTGAGGAGGAACAGACCC
TGTCACCATGACTTCTACTGCCCCTGCCAAATCATGCTTTTGTTTTTCAGTCCACCTTAT
CTCCTGACATCTTAAATACTGGGCAAGGCTTGGATTCTTGCTTAGGCTAAATAATTTTTT
CTTATGGTAAAATACACGTAAAATATTTTTCCAGTTTAAACATTTGAAAGTGTACAATTT
AGTGGCATTAGAAGCATTCACAATATTGTGCAACCATCACCACTATTTCCAGAACTCTTC
TATTTCTGCCCAAATAGAAGCCCTATACCCATTCATTAGTCACTCCCCATTCCTCTCCTC
CCACAGCCCCTGGCAACTACCAAACTGCTTTGTGTCTCTATGGATTGCCTATTTTGGATA
TTTCATATACATAGAATCATAAANTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 372

MCIRQLKFFTTACVCECPQNILSPQPSCVNLGMMWTWALWMLPSLCKFSLAALPAKPENI
SCVYYYRKNLTCTWSPGKETSYTQYTVKRTYAPGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFFLPRI
TIPDNYTIEVEAENGDGVIKSHMTYWRLENIAKTEPPKIFRVKPVLGIKRMIQIEWIKPE
LAPVSSDLKYTLRPRTVNSTSWMEVNFAKNRKDKNQTYNLTGLQPFTEYVIALRCAVKES
KFWSDWSQEKMGMTEEEAPCGLELWRVLKPAEADGRRPVRLLWKKARGAPVLEKTLGYNI
WYYPESNTNLTETMNTTNQQLELHLGGESFWVSMISYNSLGKSPVATLRIPAIQEKSFQC
IEVMQACVAEDQLVVKWQSSALDVNTWMIEWPPDVDSEPTTLSWESVSQATNWTIQQDKL
KPFWCYNISVYPMLHDKVGEPYSIQAYAKEGVPSEGPETKVENIGVKTVTITWKEIPKSE
RKGIICNYTIFYQAEGGKGFCKHAHSEVEKNPKPQIDAMDRPVVGMAPPSHCDLQPGMNH
LASLNLSENGAKSTHLLGFWGLNESEVTVPERRVLRKWKELL

Important features of the protein:

Signal peptide:
1-46

Transmembrane domain:
None

N-glycosylation site:
59-63, 69-73, 99-103, 103-107, 125-129, 198-202, 215-219, 219-223, 309-313, 315-319, 412-416, 427-431, 487-491, 545-549, 563-567

N-myristoylation site:
32-38, 137-143, 483-489, 550-556, 561-567

Amidation site:
274-278

Growth factor and cytokines receptors family signature 1:
62-75

Fibronectin type III domain:
54-144
154-247

FIGURE 373

CCAGGTCCAACTGCACCTCGGTTCTATCGATTGAATTCCCCGGGGATCCTCTAGAGATCC
CTCGACCTCGACCCACGCGTCCGCCAAGCTGGCCCTGCACGGCTGCAAGGGAGGCTCCTG
TGGACAGGCCAGGCAGGTGGGCCTCAGGAGGTGCCTCCAGGCGGCCAGTGGGCCTGAGGC
CCCAGCAAGGGCTAGGGTCCATCTCCAGTCCCAGGACACAGCAGCGGCCACCATGGCCAC
GCCTGGGCTCCAGCAGCATCAGCAGCCCCCAGGACCGGGGGAGGCACAGGTGGCCCCCAC
CACCCGGAGGAGCAGCTCCTGCCCCTGTCCGGGGGATGACTGATTCTCCTCCGCCAGGCC
ACCCAGAGGAGAAGGCCACCCCGCCTGGAGGCACAGGCCATGAGGGGCTCTCAGGAGGTG
CTGCTGATGTGGCTTCTGGTGTTGGCAGTGGGCGGCACAGAGCACGCCTACCGGCCCGGC
CGTTAGGGTGTGTGCTGTCCCGGGCTCACGGGGACCCTGTCTCCGAGTCGTTCGTGCAGC
GTGTGTACCAGCCCTTCCTCACCACCTGCGACGGGCACCGGGCCTGCAGCACCTACCGAA
CCATTTATAGGACCGCCTACCGCCGCAGCCCTGGGCTGGCCCCTGCCAGGCCTCGCTACG
CGTGCTGCCCCGGCTGGAAGAGGACCAGCGGGCTTCCTGGGGCCTGTGGAGCAGCAATAT
GCCAGCCGCCATGCCGGAACGGAGGGAGCTGTGTCCAGCCTGGCCGCTGCCGCTGCCCTG
CAGGATGGCGGGGTGACACTTGCCAGTCAGATGTGGATGAATGCAGTGCTAGGAGGGGCG
GCTGTCCCCAGCGCTGCATCAACACCGCCGGCAGTTACTGGTGCCAGTGTTGGGAGGGGC
ACAGCCTGTCTGCAGACGGTACACTCTGTGTGCCCAAGGGAGGGCCCCCCAGGGTGGCCC
CCAACCCGACAGGAGTGGACAGTGCAATGAAGGAAGAAGTGCAGAGGCTGCAGTCCAGGG
TGGACCTGCTGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGTGCTGGCCCCACTGCACAGCCTGGCCTCGC
AGGCACTGGAGCATGGGCTCCCGGACCCCGGCAGCCTCCTGGTGCACTCCTTCCAGCAGC
TCGGCCGCATCGACTCCCTGAGCGAGCAGATTTCCTTCCTGGAGGAGCAGCTGGGGTCCT
GCTCCTGCAAGAAAGACTCGTGACTGCCCAGCGCCCCAGGCTGGACTGAGCCCCTCACGC
CGCCCTGCAGCCCCCATGCCCCTGCCCAACATGCTGGGGGTCCAGAAGCCACCTCGGGGT
GACTGAGCGGAAGGCCAGGCAGGGCCTTCCTCCTTTTCCTCCTCCCCTTCCCTCGGGAGG
GTCCCCAGACCCTGGCATGGGATGGGCTGGGATTTTTTTTGTGAATCCACCCCTGGCTAC
CCCCACCCTGGTTACCCCAACGGCATCCCAAGGCCAGGTGGGCCCTCAGCTGAGGGAAGG
TACGAGTTCCCCTGCTGGAGCCTGGGACCCATGGCACAGGCCAGGCAGCCCGGAGGCTGG
GTGGGGCCTCAGTGGGGGCTGCTGCCTGACCCCCAGCACAATAAAAATGAAACGTGAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGCGGCCGCGACTCTAGAGTC
GACCTGCAGAAGCTTGGCCGCCATGGCCCAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAAT

FIGURE 374

MTDSPPPGHPEEKATPPGGTGHEGLSGGAADVASGVGSGRHRARLPARPLGCVLSRAHGD
PVSESFVQRVYQPFLTTCDGHRACSTYRTIYRTAYRRSPGLAPARPRYACCPGWKRTSGL
PGACGAAICQPPCRNGGSCVQPGRCRCPAGWRGDTCQSDVDECSARRGGCPQRCINTAGS
YWCQCWEGHSLSADGTLCVPKGGPRVAPNPTGVDSAMKEEVQRLQSRVDLLEEKLQLVL
APLHSLASQALEHGLPDPGSLLVHSFQQLGRIDSLSEQISFLEEQLGSCSCKKDS

FIGURE 375

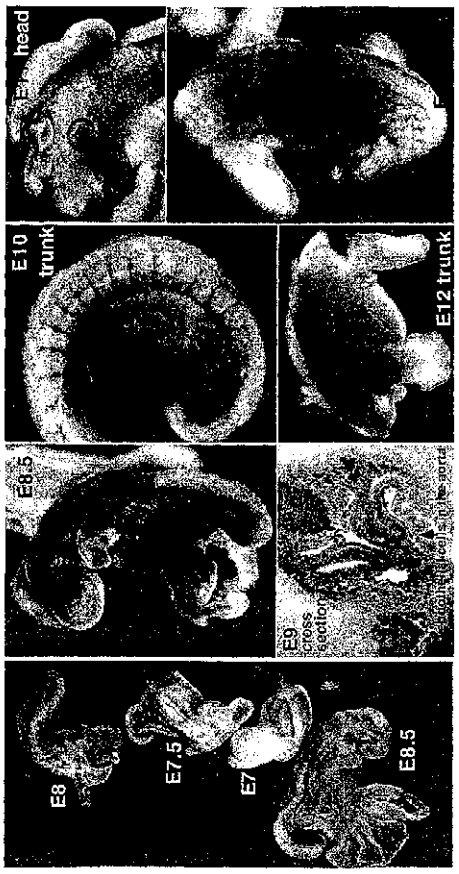

Wholemount In Situ with PRO1449 Orthologue
head
E10
trunk
E12 trunk
E8.5
E9
cross
section
E8
E7.5
E7
E8.5

FIGURE 376

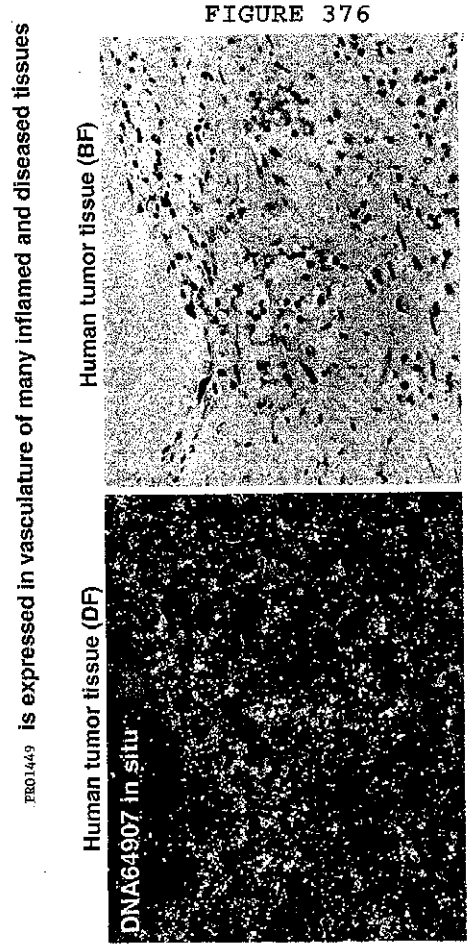
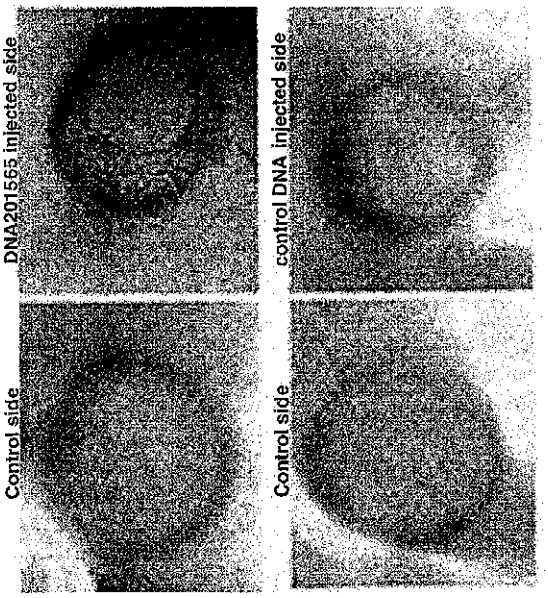

PRO1449 is expressed in vasculature of many inflamed and diseased tissues
Human tumor tissue (BF)
Human tumor tissue (DF)
DNA64907 in situ

FIGURE 377

Mouse orthologue of PRO1449 induces ectopic vessels in the eyes of chicken embryos



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/000690 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07K 14/47, C12N 15/12, A61K 38/17, C07K 16/28

(21) International Application Number: PCT/US01/19092

(22) International Filing Date: 20 June 2001 (20.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/213,637	23 June 2000 (23.06.2000)	US
60/219,556	20 July 2000 (20.07.2000)	US
60/220,671	25 July 2000 (25.07.2000)	US
60/220,684	25 July 2000 (25.07.2000)	US
PCT/US00/20710	28 July 2000 (28.07.2000)	US
60/222,695	2 August 2000 (02.08.2000)	US
09/643,657	17 August 2000 (17.08.2000)	US
PCT/US00/23522	23 August 2000 (23.08.2000)	US
PCT/US00/23328	24 August 2000 (24.08.2000)	US
60/230,978	7 September 2000 (07.09.2000)	US
60/000,000	15 September 2000 (15.09.2000)	US
09/661,610	18 September 2000 (18.09.2000)	US
09/665,350	18 September 2000 (18.09.2000)	US
60/242,922	24 October 2000 (24.10.2000)	US
09/709,238	8 November 2000 (08.11.2000)	US
PCT/US00/30952	8 November 2000 (08.11.2000)	US
PCT/US00/30873	10 November 2000 (10.11.2000)	US
PCT/US00/32678	1 December 2000 (01.12.2000)	US
09/747,289	20 December 2000 (20.12.2000)	US
PCT/US00/34956	20 December 2000 (20.12.2000)	US
09/767,609	22 January 2001 (22.01.2001)	US
09/796,498	28 February 2001 (28.02.2001)	US
PCT/US01/06520	28 February 2001 (28.02.2001)	US
PCT/US01/06666	1 March 2001 (01.03.2001)	US
09/802,706	9 March 2001 (09.03.2001)	US
09/808,689	14 March 2001 (14.03.2001)	US
09/816,744	22 March 2001 (22.03.2001)	US
09/828,366	5 April 2001 (05.04.2001)	US
09/854,208	10 May 2001 (10.05.2001)	US
09/854,280	10 May 2001 (10.05.2001)	US
09/866,028	25 May 2001 (25.05.2001)	US
09/866,034	25 May 2001 (25.05.2001)	US
PCT/US01/17092	25 May 2001 (25.05.2001)	US
09/870,574	30 May 2001 (30.05.2001)	US
PCT/US01/17413	30 May 2001 (30.05.2001)	US
PCT/US01/17800	1 June 2001 (01.06.2001)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GENENTECH, INC. [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BAKER, Kevin, P. [GB/US]; 14006 Indian Run Drive, Damestown, MD 20878 (US). FERRARA, Napoleone [US/US]; #700, 2000 Pacific Avenue, San Francisco, CA 94109 (US). GERBER, Hanspeter [CH/US]; #5, 1121 Tennessee Street, San Francisco, CA 94107 (US). GERRITSEN, Mary, E. [CA/US]; 541 Parrott Drive, San Mateo, CA 94402 (US). GODDARD, Audrey [CA/US]; 1.0 Congo Street, San Francisco, CA 94131 (US). GODOWSKI, Paul, J. [US/US]; 25 Orange Court, Hillsborough, CA 94010 (US). GURNEY, Austin, L. [US/US]; 1 Dobbie Lane, Belmont, CA 94002 (US). HILLAN, Kenneth, J. [GB/US]; 64 Seward Street, San Francisco, CA 94114 (US). MARSTERS, Scot, A. [US/US]; 920 Cherry Street, San Carlos, CA 94070 (US). PAN, James [CA/US]; 2205 Coronet Boulevard, Belmont, CA 94002 (US). PAONI, Nicholas, F. [US/US]; 1756 Terrace Drive, Belmont, CA 94002 (US). STEPHAN, Jean-Philippe, F. [FR/US]; 320 C Lanscale Avenue, Millbrae, CA 94030 (US). WATANABE, Colin, K. [US/US]; 128 Corliss Drive, Moraga, CA 94556 (US). WILLIAMS, P., Mickey [US/US]; 509 Alto Avenue, Half Moon Bay, CA 94019 (US). WOOD, William, I. [US/US]; 38 Southdown Court, Hillsborough, CA 94010 (US). YE, Weilan [CN/US]; 119 Barkentine Street, Foster City, CA 94404 (US).

[Continued on next page]

WO 02/000690 A3

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISORDERS INVOLVING ANGIOGENESIS

(57) Abstract: Compositions and methods are disclosed for stimulating or inhibiting angiogenesis and/or cardiovascularization in mammals, including humans. Pharmaceutical compositions are based on polypeptides or antagonists thereto that have been identified for one or more of these uses. Disorders that can be diagnosed, prevented, or treated by the compositions herein include trauma such as wounds, various cancers, and disorders of the vessels including atherosclerosis and cardiac hypertrophy. In addition, the present invention is directed to novel polypeptides and to nucleic acid molecules encoding those polypeptides. Also provided herein are vectors and host cells comprising those nucleic acid sequences, chimeric polypeptide molecules comprising the polypeptides of the present invention fused to heterologous polypeptide sequences, antibodies which bind to the polypeptides of the present invention and to methods for producing the polypeptides of the present invention.

WO 02/000690 A3

(74) **Agents:** **AGARWAL, Anjya, R.** et al.; c/o GENENTECH, INC., MS49, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 (US).

(81) **Designated States** *(national):* AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Designated States** *(regional):* ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

(88) **Date of publication of the international search report:**
13 March 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/19692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12N15/12 C07K14/47 A61K38/17 C07K16/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C12N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,L	WO 99 46281 A (BAKER KEVIN P ;CHEN JIAN (US); GENENTECH INC (US); GURNEY AUSTIN () 16 September 1999 (1999-09-16) see PRO181 ---	1-19
X,L	US 5 968 744 A (CORLEY NEIL C ET AL) 19 October 1999 (1999-10-19) L: priority, the whole document ---	1-19
X	WO 99 50405 A (GENETICS INST) 7 October 1999 (1999-10-07) see pk65_4 and seq.ID's 11 and 12 ---	1-19
X	WO 99 43802 A (KATO SEISHI ;KIMURA TOMOKO (JP); PROTEGENE INC (JP); SEKINE SHINGO) 2 September 1999 (1999-09-02) see clone HP02239. ---	1-19

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 August 2002	29. 11. 2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Smalt, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/19692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 10363 A (WEI YING FEI ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); ROSEN CRAIG A (US);) 4 March 1999 (1999-03-04) see secreted protein 24 ---	1-19
X	WO 99 33979 A (CHIRON CORP) 8 July 1999 (1999-07-08) the whole document ---	1-19
A	WO 95 29242 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 2 November 1995 (1995-11-02) the whole document ---	
A	EP 0 335 243 A (HARVARD COLLEGE) 4 October 1989 (1989-10-04) the whole document ---	
A	FOLKMAN J: "CLINICAL APPLICATIONS OF RESEARCH ON ANGIOGENESIS" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 333, no. 26, 28 December 1995 (1995-12-28), pages 1757-1763, XP000654557 ISSN: 0028-4793 the whole document ---	
A	KLAGSBRUN M: "REGULATORS OF ANGIOGENESIS: STIMULATORS, INHIBITORS, AND EXTRACELLULAR MATRIX" JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, LISS, NEW YORK, NY, US, vol. 47, no. 3, 1 November 1991 (1991-11-01), pages 199-200, XP000616588 ISSN: 0730-2312 the whole document ---	
P,X, L	WO 00 53756 A (BOTSTEIN DAVID;BAKER KEVIN P ; GENENTECH INC (US); ASHKENAZI AVI J) 14 September 2000 (2000-09-14) see seq.ID.322; L: priority. ---	1-19
P,X, L	WO 00 53751 A (BAKER KEVIN P ;GENENTECH INC (US); NAPIER MARY A (US); ASHKENAZI A) 14 September 2000 (2000-09-14) the whole document ---	1-21,23, 27-29, 31,32, 34,35
P,X	WO 01 00828 A (CORIXA CORP ;FANGER GARY R (US); RETTER MARC W (US); WANG TONGTONG) 4 January 2001 (2001-01-04) see seq.ID.327 --- -/--	1-21,23, 27-29, 31,32, 34,35

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/19692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E,L	WO 02 08284 A (FERRARA NAPOLEONE ;STEPHAN JEAN PHILIPPE F (US); WILLIAMS P MICKEY) 31 January 2002 (2002-01-31) See seq.ID's 1 and 120. L: priority. -----	1-35,37, 41

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/19692

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-34, 37 and 41 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-35, 37, 41 all partially

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/US 01/19692

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 20-28,31,34,35,37, and 41 relate to products defined by reference to a desirable characteristic or property, namely having (ant)agonistic activity towards the protein(s) of claim 1.
The application provides no support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for any such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search impossible. Consequently, the search of said claims, in as far as the (ant)agonists are concerned, has been carried out for those aspects which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to antibodies directed against the protein(s) of claim1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/US 01/19692

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: 1-35, 37, 41 all partially

Nucleic acid with at least 80% identity to seq.ID.1 and protein encoded thereby, vector, host cell, method for producing the protein, chimeric protein, antibody, and pharmaceutical compositions.

Inventions 2-187: 1-42, all partially, and as far as applicable

Subject matter as defined for invention 1 above, but limited to the respective nucleic acid sequences 3-373 (odd numbers) and the polypeptides encoded thereby (seq.ID's 4-374, even numbers).

For the sake of conciseness, the first subject matter is explicitly defined, the other subject matters are defined by analogy thereto.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/19692

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9946281	A	16-09-1999	US	6391311 B1	21-05-2002
			AU	3072199 A	27-09-1999
			CA	2321677 A1	16-09-1999
			US	2002127584 A1	12-09-2002
			US	2002094416 A1	18-07-2002
			WO	9946281 A2	16-09-1999
			US	2002156006 A1	24-10-2002
			US	2002169284 A1	14-11-2002
			ZA	9901937 A	17-04-2000
			EP	1241187 A2	18-09-2002
			AU	3075099 A	11-10-1999
			CA	2322792 A1	23-09-1999
			EP	1064382 A2	03-01-2001
			WO	9947677 A2	23-09-1999
			US	6455283 B1	24-09-2002
			EP	1241183 A2	18-09-2002
			US	2002072496 A1	13-06-2002
			US	2002142961 A1	03-10-2002
			US	2002072067 A1	13-06-2002
			US	2002072092 A1	13-06-2002
			US	2002072497 A1	13-06-2002
			US	2002103125 A1	01-08-2002
			US	2002123463 A1	05-09-2002
			US	2002132252 A1	19-09-2002
			US	2002127576 A1	12-09-2002
			US	2002132253 A1	19-09-2002
			US	2002160384 A1	31-10-2002
			AU	735081 B2	28-06-2001
			AU	1532499 A	15-06-1999
			CA	2309358 A1	03-06-1999
			EP	1241180 A2	18-09-2002
			EP	1032667 A2	06-09-2000
			WO	9927098 A2	03-06-1999
			US	6410708 B1	25-06-2002
			EP	1241185 A2	18-09-2002
			EP	1249491 A2	16-10-2002
			EP	1251139 A2	23-10-2002
			US	2002161199 A1	31-10-2002
			EP	1241179 A2	18-09-2002
			EP	1241186 A2	18-09-2002
			AU	741133 B2	22-11-2001
			AU	3757099 A	08-11-1999
			CA	2324297 A1	28-10-1999
			EP	1071773 A1	31-01-2001
			JP	2002512032 T	23-04-2002
			WO	9954467 A1	28-10-1999
			US	2002147322 A1	10-10-2002
			EP	1241251 A2	18-09-2002
			US	2002119118 A1	29-08-2002
US 5968744	A	19-10-1999	US	2002103342 A1	01-08-2002
			US	6348576 B1	19-02-2002
WO 9950405	A	07-10-1999	AU	3457299 A	18-10-1999
			CA	2324492 A1	07-10-1999
			EP	1068307 A1	17-01-2001
			JP	2002509722 T	02-04-2002
			WO	9950405 A1	07-10-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/19692

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9943802	A	02-09-1999	AU	2549399 A	16-09-1999
			CA	2322711 A1	02-09-1999
			EP	1056847 A2	06-12-2000
			WO	9943802 A2	02-09-1999
			JP	2002506615 T	05-03-2002
WO 9910363	A	04-03-1999	AU	8921598 A	16-03-1999
			CA	2302387 A1	04-03-1999
			EP	1017707 A1	12-07-2000
			JP	2002532054 T	02-10-2002
			WO	9910363 A1	04-03-1999
			US	6410709 B1	25-06-2002
			US	2001016647 A1	23-08-2001
WO 9933979	A	08-07-1999	AU	1929599 A	19-07-1999
			EP	1042470 A2	11-10-2000
			JP	2002511231 T	16-04-2002
			WO	9933979 A2	08-07-1999
			US	2002034800 A1	21-03-2002
WO 9529242	A	02-11-1995	US	5639725 A	17-06-1997
			US	5792845 A	11-08-1998
			AU	692865 B2	18-06-1998
			AU	2461795 A	16-11-1995
			BR	9507479 A	16-09-1997
			CA	2188613 A1	02-11-1995
			CN	1149319 A	07-05-1997
			CZ	9603122 A3	14-05-1997
			EP	0758390 A1	19-02-1997
			HU	76095 A2	30-06-1997
			JP	9512173 T	09-12-1997
			NZ	285501 A	26-02-1998
			WO	9529242 A1	02-11-1995
			US	5885795 A	23-03-1999
			US	5733876 A	31-03-1998
			US	5776704 A	07-07-1998
			ZA	9503419 A	11-01-1996
EP 0335243	A	04-10-1989	US	4900673 A	13-02-1990
			AT	96844 T	15-11-1993
			AU	621358 B2	12-03-1992
			AU	3433189 A	16-10-1989
			CA	1331356 A1	09-08-1994
			DE	68910354 D1	09-12-1993
			DE	68910354 T2	03-03-1994
			DK	233390 A	26-11-1990
			EP	0335243 A2	04-10-1989
			IE	890954 L	28-09-1989
			JP	3503641 T	15-08-1991
			PT	90129 A	10-11-1989
			WO	8909277 A1	05-10-1989
			ZA	8902270 A	24-12-1991
WO 0053756	A	14-09-2000	AU	1748200 A	19-06-2000
			AU	1749900 A	12-07-2000
			AU	2192800 A	12-07-2000
			AU	2224800 A	28-09-2000
			AU	2399300 A	28-09-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/19692

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0053756 A		AU 2495200 A	28-09-2000
		AU 2596700 A	28-09-2000
		AU 2600800 A	28-09-2000
		AU 2879400 A	31-07-2001
		AU 2883600 A	28-09-2000
		AU 3072199 A	27-09-1999
		AU 3107700 A	28-09-2000
		AU 3381600 A	28-09-2000
		AU 3514400 A	28-09-2000
		CA 2321677 A1	16-09-1999
		EP 1173563 A1	23-01-2002
		EP 1159419 A1	05-12-2001
		EP 1220905 A2	10-07-2002
		EP 1135485 A2	26-09-2001
		EP 1141284 A2	10-10-2001
		EP 1159422 A1	05-12-2001
		EP 1141289 A2	10-10-2001
		US 2002119130 A1	29-08-2002
		WO 0053753 A2	14-09-2000
		WO 0053754 A1	14-09-2000
		WO 0053755 A2	14-09-2000
		WO 0153486 A1	26-07-2001
		WO 0053756 A2	14-09-2000
		WO 0053757 A2	14-09-2000
		WO 0053758 A2	14-09-2000
		US 2002127584 A1	12-09-2002
		US 2002094416 A1	18-07-2002
		WO 0032221 A2	08-06-2000
		WO 0053750 A1	14-09-2000
		WO 0037638 A2	29-06-2000
		WO 0037640 A2	29-06-2000
		WO 0053751 A1	14-09-2000
		WO 0053752 A2	14-09-2000
		US 2002119118 A1	29-08-2002
		US 2002161199 A1	31-10-2002
		US 2002156096 A1	24-10-2002
		US 2002169284 A1	14-11-2002
		US 2002072496 A1	13-06-2002
		US 2002142961 A1	03-10-2002
		US 2002072967 A1	13-06-2002
		US 2002072092 A1	13-06-2002
		US 2002072497 A1	13-06-2002
		US 2002103125 A1	01-08-2002
WO 0053751 A	14-09-2000	AU 1748200 A	19-06-2000
		AU 1749900 A	12-07-2000
		AU 2192800 A	12-07-2000
		AU 2224800 A	28-09-2000
		AU 2399300 A	28-09-2000
		AU 2495200 A	28-09-2000
		AU 2596700 A	28-09-2000
		AU 2600800 A	28-09-2000
		AU 2879400 A	31-07-2001
		AU 2883600 A	28-09-2000
		AU 3072199 A	27-09-1999
		AU 3107700 A	28-09-2000
		AU 3381600 A	28-09-2000
		AU 3514400 A	28-09-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/19692

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0053751	A		CA	2321677 A1	16-09-1999
			EP	1173563 A1	23-01-2002
			EP	1159419 A1	05-12-2001
			EP	1220905 A2	10-07-2002
			EP	1135485 A2	26-09-2001
			EP	1141284 A2	10-10-2001
			EP	1159422 A1	05-12-2001
			EP	1141289 A2	10-10-2001
			US	2002119130 A1	29-08-2002
			WO	0053753 A2	14-09-2000
			WO	0053754 A1	14-09-2000
			WO	0053755 A2	14-09-2000
			WO	0153486 A1	26-07-2001
			WO	0053756 A2	14-09-2000
			WO	0053757 A2	14-09-2000
			WO	0053758 A2	14-09-2000
			US	2002127584 A1	12-09-2002
			US	2002094416 A1	18-07-2002
			WO	0032221 A2	08-06-2000
			WO	0053750 A1	14-09-2000
			WO	0037638 A2	29-06-2000
			WO	0037640 A2	29-06-2000
			WO	0053751 A1	14-09-2000
			WO	0053752 A2	14-09-2000
			US	2002119118 A1	29-08-2002
			US	2002161199 A1	31-10-2002
			US	2002156006 A1	24-10-2002
			US	2002169284 A1	14-11-2002
			US	2002072496 A1	13-06-2002
			US	2002142961 A1	03-10-2002
			US	2002072067 A1	13-06-2002
			US	2002072092 A1	13-06-2002
			US	2002072497 A1	13-06-2002
			US	2002103125 A1	01-08-2002
WO 0100828	A	04-01-2001	AU	5992700 A	31-01-2001
			BR	0012069 A	27-08-2002
			CN	1367829 T	04-09-2002
			EP	1196565 A2	17-04-2002
			HU	0201757 A2	28-09-2002
			NO	20016427 A	25-02-2002
			WO	0100828 A2	04-01-2001
			US	2002168637 A1	14-11-2002
			TR	200200691 T2	21-10-2002
WO 0208284	A	31-01-2002	US	2002042367 A1	11-04-2002
			US	2002010137 A1	24-01-2002
			US	2002106743 A1	08-08-2002
			US	2002052027 A1	02-05-2002
			US	2002058369 A1	16-05-2002
			US	2002102723 A1	01-08-2002
			AU	6531101 A	17-12-2001
			AU	7197301 A	05-02-2002
			AU	7315001 A	30-01-2002
			AU	7885201 A	08-01-2002
			WO	0193983 A1	13-12-2001
			WO	0200690 A2	03-01-2002
			WO	0208288 A2	31-01-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/19692

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208284 A		WO 0208284 A2	31-01-2002
		AU 1916701 A	16-07-2001
		AU 2055401 A	12-06-2001
		AU 6391000 A	19-02-2001
		AU 6802801 A	24-09-2001
		AU 6901800 A	12-06-2001
		EP 1244784 A2	02-10-2002
		EP 1250426 A2	23-10-2002
		WO 0140464 A1	07-06-2001
		WO 0149715 A2	12-07-2001
		WO 0140466 A2	07-06-2001
		WO 0168848 A2	20-09-2001
		US 2002127584 A1	12-09-2002
		US 2002094416 A1	18-07-2002
		US 2002160374 A1	31-10-2002
		US 2002146709 A1	10-10-2002
		US 2002132240 A1	19-09-2002
		US 2002142958 A1	03-10-2002
		US 2002150976 A1	17-10-2002
		US 2002132981 A1	19-09-2002
		US 2002165143 A1	07-11-2002
		US 2002156004 A1	24-10-2002
		US 2002142419 A1	03-10-2002
		US 2002102647 A1	01-08-2002
		US 2002110859 A1	15-08-2002
		US 2002142959 A1	03-10-2002
		US 2002115145 A1	22-08-2002
		US 2002132768 A1	19-09-2002
		US 2002127643 A1	12-09-2002
		US 2002156006 A1	24-10-2002
		US 2002169284 A1	14-11-2002
		US 2002072496 A1	13-06-2002
		US 2002142961 A1	03-10-2002
		US 2002072067 A1	13-06-2002
		US 2002072092 A1	13-06-2002
		US 2002072497 A1	13-06-2002
		US 2002103125 A1	01-08-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 9/04	Ａ６１Ｐ 9/04		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ 9/10	Ａ６１Ｐ 9/10		
Ａ６１Ｐ 27/02	Ａ６１Ｐ 27/02		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１０５	
Ｃ０７Ｋ 14/47	Ｃ０７Ｋ 14/47		
Ｃ０７Ｋ 16/18	Ｃ０７Ｋ 16/18		
Ｃ０７Ｋ 16/46	Ｃ０７Ｋ 16/46		
Ｃ０７Ｋ 19/00	Ｃ０７Ｋ 19/00		
Ｃ１２Ｎ 1/19	Ｃ１２Ｎ 1/19		
Ｃ１２Ｎ 1/21	Ｃ１２Ｎ 1/21		
Ｃ１２Ｎ 5/06	Ｃ１２Ｐ 21/02	Ｃ	
Ｃ１２Ｎ 5/10	Ｃ１２Ｎ 5/00	Ｂ	
Ｃ１２Ｐ 21/02	Ｃ１２Ｎ 5/00	Ｅ	
// Ｃ１２Ｐ 21/08	Ａ６１Ｋ 37/24		
	Ｃ１２Ｐ 21/08		

(31)優先権主張番号 60/220,664
(32)優先日 平成12年7月25日(2000.7.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/20710
(32)優先日 平成12年7月28日(2000.7.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/222,695
(32)優先日 平成12年8月2日(2000.8.2)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/643,657
(32)優先日 平成12年8月17日(2000.8.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/23522
(32)優先日 平成12年8月23日(2000.8.23)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/23328
(32)優先日 平成12年8月24日(2000.8.24)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/230,978
(32)優先日 平成12年9月7日(2000.9.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/000,000
(32)優先日 平成12年9月15日(2000.9.15)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/664,610
(32)優先日 平成12年9月18日(2000.9.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/665,350
(32)優先日 平成12年9月18日(2000.9.18)
(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/242,922
(32)優先日 平成12年10月24日(2000.10.24)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/709,238
(32)優先日 平成12年11月8日(2000.11.8)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/30952
(32)優先日 平成12年11月8日(2000.11.8)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/30873
(32)優先日 平成12年11月10日(2000.11.10)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/32678
(32)優先日 平成12年12月1日(2000.12.1)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/747,259
(32)優先日 平成12年12月20日(2000.12.20)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US00/34956
(32)優先日 平成12年12月20日(2000.12.20)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/767,609
(32)優先日 平成13年1月22日(2001.1.22)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/796,498
(32)優先日 平成13年2月28日(2001.2.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US01/06520
(32)優先日 平成13年2月28日(2001.2.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US01/06666
(32)優先日 平成13年3月1日(2001.3.1)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/802,706
(32)優先日 平成13年3月9日(2001.3.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/808,689
(32)優先日 平成13年3月14日(2001.3.14)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/816,744
(32)優先日 平成13年3月22日(2001.3.22)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/828,366
(32)優先日 平成13年4月5日(2001.4.5)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/854,208
(32)優先日 平成13年5月10日(2001.5.10)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/854,280
(32)優先日 平成13年5月10日(2001.5.10)

(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/866,028
(32)優先日 平成13年5月25日(2001.5.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/866,034
(32)優先日 平成13年5月25日(2001.5.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US01/17092
(32)優先日 平成13年5月25日(2001.5.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/870,574
(32)優先日 平成13年5月30日(2001.5.30)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US01/17443
(32)優先日 平成13年5月30日(2001.5.30)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 PCT/US01/17800
(32)優先日 平成13年6月1日(2001.6.1)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 フェララ，ナポレオン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１０９，サンフランシスコ，パシフィック アヴェニュー ２０９０，７０４号室
(72)発明者 ゲルバー，ハンズピーター
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１０７，サンフランシスコ，テネシー ストリート，５号室
(72)発明者 ジェリッツェン，メアリー，イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０２，サン マテオ，パロット ドライブ ５４１
(72)発明者 ゴッダード，オードリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１３１，サンフランシスコ，コンゴ ストリート １１０
(72)発明者 ゴドウスキー，ポール ジェー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１０，バーリンゲーム， イーストン ドライブ ２６２７
(72)発明者 ガーニー，オースティン エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２，ベルモント、デビー レーン １
(72)発明者 ヒラン，ケネス，ジェー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１４， サン フランシスコ， セワード ストリート ６４
(72)発明者 マースターズ，スコット エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０７０，サン カーロス， チェリー ストリート ９９０
(72)発明者 パン，ジェームス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２，ベルモント，コロネット ブールバード ２７０５

(72)発明者 パオニ，ニコラス，エフ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２，ベルモント，テラス ドライブ １７５６
(72)発明者 ステファン，ジーン－フィリップ，エフ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０３０，ミルブレー，シー ランズデール アヴェニュー ３２０
(72)発明者 ワタナベ，コリン，ケー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５５６，モラガ，コーリス ドライブ １２８
(72)発明者 ウィリアムズ，ピー.，ミッキー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１９，ハーフ ムーン ベイ，アルト アヴェニュー ５０９
(72)発明者 ウッド，ウィリアム，アイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１０，ヒルズバラ，サウスダウン コート ３５
(72)発明者 イエ，ウェイラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４，フォスター シティ，バーケンタイン ストリート １１９

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA80 CA04 CA09 CA20 DA02 DA03 DA06 DA12
EA02 EA04 GA11 GA18 GA19 HA03 HA14 HA17
4B064 AG01 AG27 CA02 CA06 CA10 CA19 CA20 CC01 CC24 CE12
DA01 DA13
4B065 AA26X AA72X AA90X AA93X AA93Y AB01 AC14 BA02 BA30 BD14
CA24 CA44 CA46
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 AA19 BA01 BA22 CA53 DB57 ZA332
ZA362 ZB212 ZB261 ZB262 ZC032
4C085 AA13 AA14 BB11 DD63 DD88
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 DA76 EA20
EA50 FA71 FA72 FA74 GA26