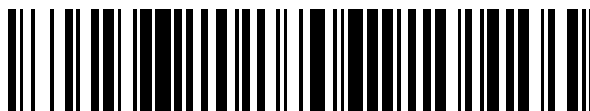


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 858**

51 Int. Cl.:

C12N 15/02 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11739882 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2532743**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer**

30 Prioridad:

18.08.2010 JP 2010183162
04.02.2010 JP 2010023454

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2015

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

KOBAYASHI SHINICHI;
OKANO FUMIYOSHI y
SAITO TAKANORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 540 858 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo uso farmacéutico de un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento del mismo, como agente, para tratar y/o prevenir un cáncer.

10 **Técnica antecedente**

El cáncer es la causa principal de muerte. Actualmente, la terapia realizada comprende principalmente terapia quirúrgica en combinación con radioterapia y quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos procedimientos operativos y del descubrimiento de nuevos agentes antineoplásicos en los últimos años, los resultados del tratamiento del cáncer no han mejorado mucho recientemente, excluyendo algunos tipos de cáncer. Los recientes avances en biología molecular o inmunología del cáncer condujeron a la identificación de anticuerpos que reaccionan específicamente con cáncer, antígenos cancerosos a reconocer pro células T citotóxicas, genes que codifican antígenos cancerosos, y similares. Están aumentando las demandas de terapias específicas contra el cáncer que aborden antígenos cancerosos (documento no de patente 1).

En la terapia del cáncer, es deseable que los péptidos, polipéptidos, o proteínas reconocidas como antígenos estén casi ausentes en células normales, pero estén presentes específicamente en células cancerosas, para aliviar los efectos secundarios. En 1991, Boon et al., (Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica) aislaron un antígeno de melanoma humano MAGE1 reconocido por células T CD8 positivas por el método de clonación de expresión de ADNc usando líneas celulares cancerosas autólogas y células T cáncer-reactivas (documento no de patente 2). Después de ello, se informó del método SEREX (identificación serológica de antígenos por clonación de expresión recombinante) que comprende identificar antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos que se producen *in vivo* en respuesta a cáncer autólogo de un paciente con cáncer por técnicas de clonación de expresión génica (documento no de patente 3 y documento de patente 1). Con el uso de este método, se aislaron algunos antígenos cancerosos, que casi nunca se expresan en células normales pero se expresan específicamente en células cancerosas (documento no de patente 4-9). Además, se realizaron ensayos clínicos con terapias celulares dirigidas a algunos antígenos cancerosos usando inmunocitos específicamente reactivos con antígenos cancerosos, o inmunoterapias específicas de cáncer usando vacunas o similares que contienen antígenos cancerosos.

Mientras tanto, en los últimos años, han aparecido diversas medicinas de anticuerpo que abordan proteínas antigénicas en células cancerosas para el tratamiento del cáncer en todo el mundo. Las medicinas de anticuerpo muestran algunos efectos farmacológicos como agentes terapéuticos específicos de cáncer y por tanto están atrayendo atención. Sin embargo, la mayoría de las proteínas antigénicas a abordar también se expresan en células normales, de modo que no solamente las células cancerosas, sino también las células normales que expresan antígenos también se ven dañadas como resultado de la administración del anticuerpo. Los efectos secundarios resultantes causan preocupación. Por lo tanto, se espera que la identificación de antígenos cancerosos que se expresen específicamente en la superficie de una célula cancerosa y el uso de anticuerpos dirigidos a antígenos cancerosos como agentes farmacéuticos consigan un tratamiento con medicinas de anticuerpo con menos efectos secundarios.

La proteína 1 citoplasmática y asociada a proliferación (CAPRIN-1) se expresa cuando células normales en fase de reposo se activan y experimentan división celular, y es una proteína intracelular que se sabe que forma gránulos de estrés intracelular con ARN dentro de las células, de modo que está implicada en el transporte de ARNm y la regulación de la traducción. Mientras tanto, existen muchos otros nombres que representan CAPRIN-1, tal como proteína 1 de membrana anclada a GPI o proteína de marcador superficial 1 de componente de membrana (M11S1), como si dichas proteínas se hubieran conocido por ser proteínas de membrana celular. Estos nombres se originaron a partir de un informe sobre la secuencia génica de CAPRIN-1 es una proteína de membrana que tiene una región de unión a GPI y se expresa en células cancerosas colorrectales (documento no de patente 10). Sin embargo, la secuencia génica de CAPRIN-1 proporcionada en este informe posteriormente se reveló como errónea. Se ha presentado lo siguiente recientemente; es decir, la delección de un único nucleótido en la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en GenBank o similares causa un desplazamiento de fase, de modo que se pierden 80 aminoácidos del extremo C-terminal, provocando la generación de un artefacto (74 aminoácidos) que corresponde a la parte de unión a GPI en el informe previo, y adicionalmente, también está presente otro error 5' de la secuencia génica, de modo que se perdieron 53 aminoácidos del extremo N-terminal (documento no de patente 11). También se ha informado recientemente de que la proteína codificada por la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en GenBank o similares no es una proteína de membrana celular (documento no de patente 11).

Además, basándose en el informe de documento no de patente 10 de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, el documento de patente 2 y 3 describen que CAPRIN-1 (como proteína de membrana celular) bajo el nombre de M11S1 puede usarse como diana de una medicina de anticuerpo en terapia contra el cáncer, aunque ejemplos de trabajo no describen el tratamiento usando un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, como se

informa en el documento no de patente 11, se ha creído comúnmente desde el momento del hallazgo del documento de patente 2 hasta la fecha que CAPRIN-1 no se expresa en la superficie de una célula. Los contenidos del documento de patente 2 y 3 basados solamente en la información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular no deben entenderse claramente como conocimiento general común para los especialistas en la técnica.

Bibliografía de la técnica previa

Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: patente de Estados Unidos Nº 5698396
Documento de patente 2: documento US2008/0075722
Documento de patente 3: documento WO2005/100998

Bibliografía no de patentes

Documento no de patente 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Gan To Kagaku-Ryoho (Cancer and Chemotherapy)," 1997, Vol. 24, pág. 551-519 (Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc., Japón)
Documento no de patente 2 Bruggen P. et al., Science, 254: 1643-1647 (1991)
Documento no de patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 92: 11810-11813 (1995)
Documento no de patente 4: Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997)
Documento no de patente 5: Cancer Res., 58: 1034-1041 (1998)
Documento no de patente 6: Int. J. Cancer, 29: 652-658 (1998)
Documento no de patente 7: Int. J. Oncol., 14: 703-708 (1999)
Documento no de patente 8: Cancer Res., 56: 4766-4772 (1996)
Documento no de patente 9: Hum. Mol. Genet6: 33-39, 1997 25
Documento no de patente 10: J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995
Documento no de patente 11: J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

Los objetivos de la presente invención son identificar una proteína antigénica cancerosa expresada específicamente sobre la superficie de una célula cancerosa y proporcionar el uso de un anticuerpo dirigido a la proteína antigénica cancerosa como agente para tratar y/o prevenir un cáncer.

Medio para resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores ahora han obtenido un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo que existe en suero de perros con cáncer de mama por el método SEREX usando tanto bibliotecas de ADNc preparadas a partir de tejidos testiculares de perro como sueros de perros con cáncer de mama. Los presentes inventores ahora han preparado adicionalmente proteínas CAPRIN-1 que tienen las secuencias de aminoácidos con numeración par de SEC ID Nº 2 a 30 y anticuerpos contra dichas proteínas CAPRIN-1 basadas en el gen de perro obtenido y los correspondientes genes homólogos humanos, de ganado vacuno, caballo, ratón, y pollo. Por tanto, los presentes inventores ahora han descubierto que CAPRIN-1 se expresa específicamente en cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y fibrosarcoma, y que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa específicamente sobre la superficie de cada célula cancerosa. Los presentes inventores por tanto ahora han descubierto que un anticuerpo o anticuerpos contra la parte de CAPRIN-1 expresada sobre la superficie de cada célula cancerosa son citotóxicos para las células cancerosas que expresan CAPRIN-1. En base a estos hallazgos, se completó la presente invención descrita a continuación.

La presente invención proporciona anticuerpos y fragmentos de los mismos, definidos en las reivindicaciones, incluyendo anticuerpos o fragmentos para su uso en medicamentos, que pueden ser para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer. La invención también proporciona un agente antitumoral para su uso en un método para tratar y/o prevenir el cáncer, y composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos y fragmentos de la invención, también definidos en las reivindicaciones.

En una realización, la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer comprende; un anticuerpo o un fragmento del mismo como principio activo que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido parcial de CAPRIN-1, donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias con numeración par de las SEC ID Nº 2 a 30, y donde el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID Nº 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID Nº 37.

En una realización, el cáncer anterior es cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, o fibrosarcoma.

5 En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.

En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla, o anticuerpo biespecífico.

10 Efectos de la invención

El anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención es citotóxico para células cancerosas. Por tanto, el anticuerpo contra CAPRIN-1 es útil para tratar o prevenir cánceres.

15 Breve descripción de los dibujos

La Fig.1 muestra los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas celulares tumorales. La Referencia Nº 1 indica los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1, y la Referencia Nº 2 indica los patrones de expresión de genes GAPDH.

20 La Fig. 2 muestra la citotoxicidad contra la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa CAPRIN-1 por anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 que son reactivos con las superficies de las células cancerosas. La Referencia Nº 3 indica la actividad mostrada cuando se añadió el anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 nº1. La Referencia Nº 4 indica la actividad mostrada cuando se añadió un anticuerpo de control de un conejo no inmunizado con un antígeno. La Referencia Nº 5 indica la actividad mostrada cuando se añadió PBS en lugar de
25 los anticuerpos.

Modo de realizar la invención

30 La actividad antitumoral de un anticuerpo contra un polipéptido representado por cualquiera de las secuencias con numeración par de las SEC ID Nº 2 a 30 usado en la presente invención puede evaluarse examinando la supresión *in vivo* del crecimiento tumoral en animales con cáncer o, examinando si el anticuerpo muestra o no citotoxicidad mediante inmunocitos o complementos para células tumorales que expresen el polipéptido *in vitro*, como se describe posteriormente.

35 En el contexto, las secuencias de nucleótidos de polipéptidos que codifican proteínas que comprenden las secuencias de aminoácidos con numeración par (es decir, SEC ID Nº 2, 4, 6, ... , 28, 30) de la SEC ID Nº 2 a 30 se representan por las secuencias de número impar (es decir, SEC ID Nº 1,3, 5, ... , 27, 29) de la SEC ID Nº 1 a 29.

40 Las secuencias de aminoácidos que se representan por la SEC ID Nº 6, 8, 10, 12, y 14 en la Lista de Secuencias descrita en este documento son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como polipéptidos, que se unen a anticuerpos que existen específicamente en suero de un perro con cáncer, a través del método SEREX usando una biblioteca de ADNc de tejido testicular de perro y el suero de un perro con cáncer de mama. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID Nº 2 y 4 son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como homólogos humanos. La secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID Nº 16 es la
45 secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de ganado vacuno. La secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID Nº 18 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de caballo. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID Nº 20 a 28 son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como homólogos de ratón. La secuencia de aminoácidos representa por la SEC ID Nº 30 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de pollo (véase el Ejemplo 1 descrito
50 posteriormente). Se sabe que CAPRIN-1 se expresa cuando células normales en fase de reposo se activan o dan lugar a división celular.

Se supo que CAPRIN-1 no se expresaba sobre superficies celulares. Sin embargo, como resultado del examen por los presentes inventores, ahora se ha revelado que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa sobre las
55 superficies de diversas células cancerosas. Por tanto ahora se ha revelado que un anticuerpo que reconozca un polipéptido parcial de la proteína CAPRIN-1, que comprenda la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID Nº 37 o una secuencia de aminoácidos que tenga un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, mucho más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID Nº 37, muestra actividad antitumoral. Ejemplos del anticuerpo de la
60 presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a un fragmento de la anterior proteína CAPRIN-1 y muestran actividad antitumoral.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 descrito anteriormente usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo siempre que pueda mostrar actividad antitumoral. Ejemplos de dichos anticuerpos incluyen anticuerpos
65 monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, y anticuerpos de cadena sencilla (scFv),

anticuerpos humanos, y fragmentos de los mismos, tales como Fab, F(ab')₂, y Fv. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden prepararse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica. En la presente invención, se desean anticuerpos que tengan reactividad inmunológica con proteínas CAPRIN-1 o (poli)péptidos parciales de las mismas (es decir, que se unan a proteínas CAPRIN-1 mediante reacción antígeno-anticuerpo) y preferiblemente anticuerpos capaces de unirse específicamente a proteínas CAPRIN-1. Preferiblemente, son anticuerpos monoclonales. También pueden usarse anticuerpos policlonales siempre que puedan producirse de forma estable anticuerpos homogéneos. Además, cuando un sujeto es un ser humano, se desean anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados para evitar o suprimir el rechazo. La expresión "que se une específicamente a una proteína CAPRIN-1" como se usa en este documento, significa que el anticuerpo se une específicamente a una proteína CAPRIN-1, pero no se une sustancialmente a proteínas diferentes a la proteína CAPRIN-1.

La actividad antitumoral de un anticuerpo que puede usarse en la presente invención puede evaluarse como se describe a continuación examinando *in vivo* la supresión del crecimiento tumoral en animales con cáncer, o examinando si muestra o no *in vitro* una actividad de citotoxicidad, que está mediada por inmunocitos o complementos, para células tumorales que expresan el polipéptido.

Además, ejemplos del sujeto para tratamiento y/o prevención del cáncer en la presente invención incluye mamíferos, tales como seres humanos, animales de compañía, animales domésticos, y animales de competición. Un sujeto preferible es un ser humano.

La preparación de antígenos y anticuerpos y composiciones farmacéuticas relacionadas con la presente invención se describen a continuación.

<Preparación de antígenos para preparación de anticuerpos>

Las proteínas o fragmentos de las mismas a usar como agentes de sensibilización para obtener anticuerpos anti-CAPRIN-1 usados en la presente invención pueden obtenerse a partir de cualquier especie de animal sin limitación particular, tal como seres humanos, perros, ganado vacuno, caballos, ratones, ratas, y pollos. Sin embargo, las proteínas o fragmentos de las mismas se seleccionan preferiblemente en consideración de la compatibilidad con células precursoras usadas para la fusión celular. En general, se prefieren proteínas derivadas de mamífero y, en particular, se prefiere proteína derivada de seres humanos. Por ejemplo, cuando CAPRIN-1 es CAPRIN-1 humana, puede usarse la proteína CAPRIN-1 humana, un péptido parcial de la misma, o células que expresan CAPRIN-1.

Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 humana y homólogos de la misma pueden obtenerse accediendo a GenBank (NCBI, EE.UU.) y usando un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90: 5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997).

En la presente invención, en base a la secuencia de nucleótidos (SEC ID N° 1 o 3) o la secuencia de aminoácidos (SEC ID N° 2 o 4) de CAPRIN-1 humana, un ácido nucleico diana o una proteína diana comprende una secuencia que tiene del 70 % al 100 %, preferiblemente del 80 % al 100 %, más preferiblemente del 90 % al 100 %, incluso más preferiblemente del 95 % al 100 % (por ejemplo, del 97 % al 100 %, del 98 % al 100 %, del 99 % al 100 %, o del 99,5 % al 100 %) de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos de la ORF o la parte madura de CAPRIN-1 humana. Como se usa en este documento, la expresión " % de identidad de secuencia" se refiere a un porcentaje (%) de aminoácidos idénticos (o nucleótidos) respecto a la cantidad total de aminoácidos (o nucleótidos), cuando se alinean dos secuencias para conseguir la mayor similitud con o sin introducción de huecos.

La longitud de un fragmento de proteína CAPRIN-1 varía a partir de la longitud de aminoácidos de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, hasta una longitud menor que la longitud completa de la proteína. El término "epítipo" se refiere a un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferiblemente en seres humanos, y la unidad mínima del epítipo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, por ejemplo 8 a 11 aminoácidos. Por lo tanto, el anticuerpo de la presente invención se caracteriza por el reconocimiento de un fragmento que consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos (por ejemplo, 8 a 11 aminoácidos) en la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, mucho más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37.

Los polipéptidos que comprenden la proteína CAPRIN-1 humana mencionada anteriormente o péptidos parciales de la proteína, pueden sintetizarse por un método de síntesis química, tal como el método Fmoc (método de fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (método t-butiloxycarbonilo) (Editado por The Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN (Japón), 1981). Como alternativa, los polipéptidos mencionados anteriormente también pueden sintetizarse por métodos convencionales usando diversos sintetizadores peptídicos disponibles en el mercado. Además, con el uso de técnicas de ingeniería genética

conocidas (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons), se prepara un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior y después se incorpora en un vector de expresión, que se introduce posteriormente en una célula hospedadora para producir un polipéptido de interés en la célula hospedadora, y después recuperarlo.

Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos anteriores pueden prepararse fácilmente por técnicas conocidas de ingeniería genética o técnicas convencionales usando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 1 por PCR usando un ADN cromosómico humano o biblioteca de ADNc, como molde, y un par de cebadores diseñados para ser capaces de amplificar la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N° 1. Las condiciones de PCR pueden determinarse apropiadamente. Por ejemplo, las condiciones de PCR comprenden realizar 30 ciclos del ciclo de reacción de: desnaturalización a 94°C durante 30 segundos; hibridación a 55°C durante 30 segundos a 1 minuto; y extensión a 72°C durante 2 minutos, usando una ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, Taq polimerasa o Pfu polimerasa) y tampón de PCR que contiene Mg^{2+} , seguido por reacción a 72°C durante 7 minutos. Si n embargo, las condiciones de PCR no están limitadas al ejemplo anterior. Se describen técnicas, condiciones y similares de PCR en Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons (particularmente Capítulo 15).

Además, en base a la información de secuencia de nucleótidos y secuencia de aminoácidos representadas por las SEC ID N° 1 a 30 en la Lista de Secuencias descrita en este documento, se preparan sondas y cebadores apropiados, y después se explora una biblioteca de ADNc de un ser humano o similar usándolos, de modo que pueda aislarse el ADN deseado. Una biblioteca de ADNc se construye preferiblemente a partir de células, órganos o tejidos, que expresan proteínas que tienen secuencias con numeración par de las SEC ID N° 2 a 30. Ejemplos de dichas células o tejidos incluyen células o tejidos derivados de testículo, y cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor de cerebro, cáncer pulmonar, cáncer colorrectal, y similares. Procedimientos tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la exploración de una biblioteca de ADNc, y la clonación de genes diana son conocidos por un especialista en la técnica y pueden realizarse por los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Ausubel et al., (anteriormente), y similares. El ADN que codifica una proteína CAPRIN-1 humana o un péptido parcial de la misma puede obtenerse del ADN obtenido de este modo.

Las células hospedadoras pueden ser cualquier célula, siempre que puedan expresar el polipéptido mencionado anteriormente. Ejemplos de células procariotas incluyen, aunque sin limitación, *Escherichia coli* y similares. Ejemplos de células eucariotas incluyen, aunque sin limitación, células de mamífero, tales como células renales de mono (COS1) y células de ovario de hámster Chino (CHO), línea celular de riñón fetal humano (HEK293), línea celular de piel de ratón fetal (NIH3T3), células de levadura tales como levaduras de gemación y levaduras de fisión, células de gusano de seda, y ovocito de *Xenopus*.

Cuando se usan células procariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en este documento contiene un origen replicable en células procariotas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen complementario auxotrófico, y similares. Ejemplos de vector de expresión de *Escherichia coli* incluyen un vector basado en pUC, pBluescript II, un sistema de expresión pET, y un sistema de expresión pGEX. El ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión, se transforman las células hospedadoras procariotas con el vector, y las células transformadas así obtenidas se cultivan, y por tanto puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en células hospedadoras procariotas. En este momento, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína.

Cuando se usan célula eucariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en este documento es un vector de expresión para células eucariotas, que contiene un promotor, una región de corte y ajuste, un sitio de adición de poli(A), y similares. Ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. De un modo similar al anterior, el ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión, se transforman células hospedadoras eucariotas con el vector, se cultivan las células transformadas así obtenidas, y por tanto puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en células hospedadoras eucariotas. Cuando se usa pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similares como vector de expresión, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión a la cual se ha añadido una marca de entre diversas marcas tales como una marca His (por ejemplo, (His)₆-(His)₁₀), una marca FLAG, una marca myc, una marca HA, y GFP.

Para la introducción de un vector de expresión en células hospedadoras, puede emplearse un método conocido, tal como electroporación, un método con fosfato de calcio, un método con liposomas, un método con DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección, y unión a un péptido permeable de membrana celular.

El polipéptido de interés puede aislarse y purificarse de células hospedadoras mediante una combinación de procedimientos conocidos de separación. Ejemplos de dichos procedimientos incluyen, aunque sin limitación, tratamiento con un agente desnaturizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, desalado o fraccionamiento con disolvente y precipitación, diálisis, centrifugación, ultracentrifugación, filtración en gel, SDS-PAGE, enfoque isoelectrico, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía en fase inversa.

<Estructura de anticuerpo>

Un anticuerpo es una glucoproteína heteromultimérica que generalmente contiene al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los anticuerpos diferentes a IgM son anticuerpos que son una glucoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Normalmente, cada cadena ligera está conectada a una cadena pesada mediante un enlace covalente disulfuro, sin embargo, la cantidad de enlaces disulfuro entre cadenas pesadas de diversos isotipos de inmunoglobulina varía. Cada cadena pesada o cada cadena ligera también tiene un enlace disulfuro intracatenario. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo seguido por varias regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) y tiene una región constante en un extremo opuesto al otro extremo. La región constante de una cadena ligera está alineada con la primera región constante de una cadena pesada, y un dominio variable de cadena ligera está alineado con un dominio variable de cadena pesada. Una región específica de un dominio variable de anticuerpo muestra variabilidad específica que se menciona como región determinante de complementariedad (CDR), de modo que confiere especificidad de unión al anticuerpo. Una parte de una región variable, que está relativamente conservada, se menciona como región flanqueante (FR). Los dominios variables completos de cadena pesada y cadena ligera contienen por separado cuatro FR ligadas mediante tres CDR. Las tres CDR en una cadena pesada se mencionan como CDRH1, CDRH2, y CDRH3 en este orden desde el extremo N-terminal. Asimismo, en el caso de una cadena ligera, las CDRL se mencionan como CDRL1, CDRL2, y CDRL3. La CDRH3 es la más importante para la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. Además, las CDR de cada cadena se retienen juntas en un estado adyacente entre sí debido a las regiones FR, que contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno del anticuerpo junto con las CDR de la otra cadena. Una región constante no contribuye directamente a la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero muestra diversas funciones efectoras, tales como implicación en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis mediante unión a un receptor Fcγ, la tasa de semivida/eliminación mediante un receptor Fc neonato (FcRn), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mediante un constituyente C1q de la cascada del complemento.

<Preparación de anticuerpo>

La expresión "anticuerpo anti-CAPRIN-1" como se usa en este documento se refiere a un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 de longitud completa o un fragmento de la misma.

Como se usa en este documento, la expresión "reactividad inmunológica" se refiere a la propiedad de unión *in vivo* de un anticuerpo a un antígeno CAPRIN-1. A través de dicha unión *in vivo*, se muestra la función de daño al tumor (por ejemplo, muerte, supresión, o degeneración). Específicamente, un anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo, siempre que se una a una proteína CAPRIN-1 para ser capaz de dañar el tumor, tal como leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor de cerebro, cáncer pulmonar, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, o fibrosarcoma.

Ejemplos de un anticuerpo incluyen un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo sintético, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla, y un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, Fab y F(ab')₂). Además, un anticuerpo puede ser una molécula de inmunoglobulina de cualquier clase tal como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, o IgY, o cualquier subclase tal como IgG 1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, o IgA2.

El anticuerpo puede modificarse adicionalmente por, además de glucosilación, acetilación, formilación, amidación, fosforilación, pegilación (PEG), o similares.

Se describen a continuación diversos ejemplos de preparación de anticuerpos.

Cuando el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se administra la línea celular de cáncer de mama SK-BR-3 que expresa CAPRIN-1 a un ratón para inmunización, se retira el bazo del ratón, se separan las células, y después las células y las células de mieloma de ratón se fusionan. De entre las células de fusión así obtenidas (hibridomas), se selecciona un clon que produce un anticuerpo que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas. Se aísla un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas, se cultiva el hibridoma, y después se purifica un anticuerpo del sobrenadante de cultivo por purificación general por afinidad, de modo que pueda prepararse el anticuerpo.

El hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal también puede prepararse como se describe a continuación, por ejemplo. En primer lugar, se inmuniza un animal con un antígeno sensibilizante de acuerdo con un método conocido. Se realiza un método general inyectando un antígeno sensibilizante a un mamífero por vía intraperitoneal o subcutánea. Específicamente, se diluye un antígeno sensibilizante con PBS (solución salina tamponada con fosfato), solución salina, o similares a una cantidad apropiada, seguido por suspensión. El resultante después se mezcla con una cantidad apropiada de un adyuvante general según lo necesario, tal como adyuvante completo de Freund. Después de emulsificación, se administró la solución a un mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Además, también puede usarse un vehículo apropiado tras inmunización con un antígeno sensibilizante.

Se inmuniza un mamífero como se ha descrito anteriormente. Después de la confirmación de una elevación en el nivel sérico deseado de anticuerpos, se recogen las células inmunizadas del mamífero y después se someten a fusión celular. Las células inmunizadas preferibles son particularmente esplenocitos.

Se usan células de mieloma de mamífero como las otras células precursoras a fusionar con las células inmunizadas. En cuanto a las células de mieloma, se usan preferiblemente diversas líneas celulares conocidas, tales como P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8. 653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler, G. y Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519), MPC-11 (Margulies, D. H. et al., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270), FO (deSt. Groth, S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323), y R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133).

La fusión de la célula inmunizada y la célula de mieloma puede realizarse de acuerdo con básicamente un método conocido tal como la técnica de Kohler y Milstein (Kohler, G. y Milstein, C. Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46), por ejemplo.

Más específicamente, la fusión celular anterior se realiza, por ejemplo, en presencia de un acelerador de fusión celular en un medio de cultivo nutriente habitual. En cuanto a este acelerador de fusión, se usan polietilenglicol (PEG), virus Sendai (HVJ), o similares. Si se desea, puede añadirse un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido y usarse para potenciar la eficacia de fusión.

La proporción de las células inmunizadas a las células de mieloma a usar en este documento puede establecerse arbitrariamente. Por ejemplo, la cantidad de células inmunizadas que se usan preferiblemente es un a diez veces la cantidad de células de mieloma. En cuanto a un medio de cultivo a usar para la fusión celular mencionada anteriormente, puede usarse un medio de cultivo RPMI1640 adecuado para la proliferación de la línea celular de mieloma mencionada anteriormente, un medio de cultivo MEM, y otros medios de cultivos habitualmente usados para cultivar este tipo de células. Además, puede usarse líquido que es suplementario al suero tal como suero bovino fetal (FCS) junto con los mismos.

La fusión celular puede realizarse mezclando minuciosamente las cantidades predeterminadas de las células inmunizadas anteriores y las células de mieloma en el medio de cultivo anterior, y se añade habitualmente una solución de PEG (por ejemplo, que tenga un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a 6000) precalentada a aproximadamente 37 °C a una concentración del 30 %-60 % (p/v) y se mezcla, formando de ese modo un cultivo que contiene hibridomas de interés. A continuación, se añade sucesivamente un medio de cultivo adecuado al cultivo así obtenido, que después se centrifuga para retirar el sobrenadante, y este procedimiento se repite para retirar el agente de fusión celular o similar que no son preferibles para el crecimiento de hibridomas.

Los hibridomas así obtenidos se cultivan para la selección en un medio de cultivo de selección habitual (por ejemplo, un medio de cultivo HAT que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). El cultivo en este medio de cultivo HAT se continúa durante un periodo de tiempo suficiente (habitualmente de varios días a varias semanas) de modo que las células (células no fusionadas) diferentes a los hibridomas diana mueren. Posteriormente, se realiza selección y clonación individual del hibridoma que produce un anticuerpo de interés usando el método general de dilución limitante.

Los hibridomas anteriores se obtienen inmunizando un animal no humano con un antígeno. Además de este método, los hibridomas que producen un anticuerpo humano que tiene actividad deseada (por ejemplo, actividad de supresión de la proliferación celular) también puede obtenerse por sensibilización *in vitro* de linfocitos humanos, tales como linfocitos humanos que se han infectado con el virus EB, con una proteína, una célula que expresa proteínas, o un lisado de la misma, seguido por fusión de los linfocitos así sensibilizados con células de mieloma derivadas de ser humano que tienen la capacidad de dividirse permanentemente, tal como U266 (nº de registro TIB 196).

El hibridoma así preparado que produce un anticuerpo monoclonal de interés puede pasarse a un medio de cultivo general y puede almacenarse en nitrógeno líquido durante un periodo largo de tiempo.

Específicamente, un hibridoma puede prepararse inmunizando mediante un método de inmunización general usando, como antígeno sensibilizante, un antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado,

fusionando la célula inmunizada así obtenida con una célula precursora conocida por un método de fusión celular general, y después seleccionado una célula productora de anticuerpo monoclonal (es decir, un hibridoma) por un método de selección general.

- 5 Otro ejemplo de un anticuerpo que puede usarse en la presente invención es un anticuerpo policlonal. Un anticuerpo policlonal puede obtenerse como se describe a continuación, por ejemplo.

10 Un pequeño animal, tal como un ratón, un ratón productor de anticuerpo humano, o un conejo, se inmuniza con una proteína CAPRIN-1 natural, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en un microorganismo tal como *Escherichia coli* en forma de una proteína de fusión con GST o similares, o un péptido parcial de la misma, y después se obtiene suero. El suero se purifica por precipitación con sulfato amónico, columna de proteína A, columna de proteína G, cromatografía de intercambio iónico con DEAE, columna de afinidad a la cual se ha acoplado una proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético, o similares, de modo que pueda prepararse un anticuerpo policlonal.

15 En cuanto al ratón productor de anticuerpo humano, se conocen un ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) y un ratón Xeno (Amgen) (por ejemplo, publicaciones de patente internacional WO02/43478 y WO02/092812), por ejemplo. Cuando se inmuniza dicho ratón con dicha proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma, puede obtenerse un anticuerpo policlonal humano completo de la sangre. Además, se recogen los esplenocitos del ratón inmunizado y después puede prepararse un anticuerpo monoclonal de tipo humano mediante un método para la fusión con células de mieloma.

20 Un antígeno puede prepararse de acuerdo con un método usando células animales (publicación de patente JP (Kohyo) Nº 2007-530068) o baculovirus (por ejemplo, publicación de patente internacional WO98/46777), por ejemplo. Cuando un antígeno tiene baja inmunogenicidad, el antígeno puede unirse a una macromolécula que tenga inmunogenicidad, tal como albúmina, y después se realiza la inmunización.

25 Además, se clona un gen de anticuerpo de dicho hibridoma y después se incorpora en un vector apropiado. El vector después se introduce en un hospedador, y entonces puede usarse el anticuerpo recombinado genéticamente producido usando técnicas de recombinación génica (por ejemplo, véase Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, se sintetiza el ADNc de una región variable (región V) de un anticuerpo a partir del ARNm del hibridoma usando transcriptasa inversa. Cuando puede obtenerse el ADN que codifica la región V de un anticuerpo de interés, este ADN se liga al ADN que codifica la región constante (región C) de un anticuerpo deseado, y después el producto de fusión resultante se incorpora en un vector de expresión. Como alternativa, puede incorporarse el ADN que codifica la región V de un anticuerpo en un vector de expresión que contenga el ADN de la región C de un anticuerpo. En este momento, el ADN puede incorporarse en un vector de expresión de modo que se exprese bajo el control de regiones de control de la expresión, tal como potenciador y promotor. A continuación, las células hospedadoras se transforman con el vector de expresión, de modo que puede expresarse el anticuerpo.

30 El anticuerpo anti-CAPRIN-1 de la presente invención es preferiblemente un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, el anticuerpo anti-CAPRIN-1 también puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo modificado genéticamente (por ejemplo, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado), por ejemplo.

35 Ejemplos de un anticuerpo monoclonal incluyen anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales de animales no humanos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, y un anticuerpo monoclonal de pollo) y anticuerpos monoclonales quiméricos. Un anticuerpo monoclonal puede prepararse cultivando un hibridoma obtenido por fusión celular de un esplenocito de un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón, un ratón productor de anticuerpo humano, un pollo, o un conejo) inmunizado con una proteína CAPRIN-1, con una célula de mieloma. Un anticuerpo quimérico se prepara combinando secuencias de diferentes animales, tales como un anticuerpo que comprende regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de ratón y regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano. Un anticuerpo quimérico puede prepararse usando un método conocido. Por ejemplo, puede obtenerse un anticuerpo quimérico ligando ADN que codifica una región V de anticuerpo a ADN que codifica una región C de anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, y después introduciendo el vector en un hospedador para la producción del anticuerpo quimérico.

40 En los ejemplos descritos posteriormente, se prepararon anticuerpos monoclonales que tenían reactividad inmunológica con un polipéptido parcial de CAPRIN-1, donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias con numeración par de las SEC ID Nº 2 a 30, y donde el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID Nº 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID Nº 37. Se confirmaron los efectos antitumorales de los anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos monoclonales comprenden una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID Nº 43 o 63 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID Nº 47, 51, ó 67, donde: la

región VH comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 40 ó 60, CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 41 ó 61, y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 42 ó 62; y la región VL comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 44, 48, ó 64, CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 45, 49, ó 65, y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N° 46, 50, ó 66.

Ejemplos de un anticuerpo policlonal incluyen un anticuerpo obtenido inmunizando un animal productor de anticuerpo humano (por ejemplo, un ratón) con una proteína CAPRIN-1.

Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado que también se menciona como anticuerpo humano reconfigurado. Un anticuerpo humanizado puede construirse trasplantando las CDR de un anticuerpo de un animal inmunizado en las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. También se conocen técnicas generales de recombinación génica para ello.

Específicamente, se sintetizan secuencias de ADN diseñadas para tener cada una de las CDR de un anticuerpo de ratón o pollo ligadas a cada una de las regiones flanqueantes (FR) de un anticuerpo humano por el método de PCR a partir de varios oligonucleótidos, que se preparan para tener partes solapantes en sus partes terminales, por ejemplo. Un anticuerpo humanizado puede obtenerse ligando el ADN así obtenido en ADN codificante de la región constante de un anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, introduciendo el vector en un hospedador, y causando de ese modo que el hospedador produzca el producto génico (véase la publicación de patente europea N° 239400 y la publicación de patente internacional WO96/02576). En cuanto a las FR de un anticuerpo humano, que se ligan mediante las CDR, se seleccionan FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Si fuera necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones flanqueantes de una región variable de anticuerpo (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). Además, pueden sustituirse los aminoácidos de las FR con aquellos de regiones flanqueantes de diversos anticuerpos humanos (véase la publicación de patente internacional WO99/51743).

En cuanto a las regiones flanqueantes (FR) de un anticuerpo humano, que se ligan mediante las CDR, se seleccionan las FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Si fuera necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones flanqueantes de una región variable de anticuerpo (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856).

Después de la preparación de un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, pueden sustituirse los aminoácidos en una región variable (por ejemplo, FR) o una región constante con otros aminoácidos.

La sustitución de aminoácidos es una sustitución de, por ejemplo, menos de 15, menos 10, 8 menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos aminoácidos y es preferiblemente una sustitución de 1 a 5 aminoácidos, y más preferiblemente 1 ó 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente un anticuerpo no sustituido. La sustitución es deseablemente una sustitución de uno o más aminoácidos conservativos entre aminoácidos que tienen propiedades análogas tales como carga eléctrica, cadena lateral, polaridad, y aromaticidad. Los aminoácidos que tienen propiedades análogas pueden clasificarse en aminoácidos básicos (arginina, lisina, e histidina), aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico), aminoácidos polares no cargados (glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína, y tirosina), aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano, y metionina), aminoácidos con cadenas ramificadas (treonina, valina, e isoleucina), y aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano, e histidina), por ejemplo.

Ejemplos de un producto de anticuerpo modificado incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). Las sustancias a unir en el producto de anticuerpo modificado de la presente invención no están limitadas. Dicho producto de anticuerpo modificado puede obtenerse sometiendo al anticuerpo así obtenido a modificación química. Los métodos para ello ya se han establecido en la técnica.

Como se usa en este documento, la expresión "funcionalmente equivalente" se refiere a que un anticuerpo objetivo tiene actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo de la presente invención, y se refiere específicamente a que un anticuerpo objetivo tiene la función de alterar un tumor esencialmente sin causar rechazo tras su aplicación a un ser humano, por ejemplo. Un ejemplo de dicha actividad incluye una actividad de suprimir la proliferación celular o una actividad de unión.

En cuanto a un método bien conocido para los especialistas en la técnica para la preparación de un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido, se conoce un método para introducir una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, los especialistas en la técnica pueden preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención introduciendo apropiadamente una mutación en el anticuerpo usando mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, M.J., y Smith, M. (1983) Methods Enzymol.

100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, HJ., (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766), por ejemplo.

5 Un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por el anterior anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede obtenerse por un método conocido por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, dicho anticuerpo puede obtenerse mediante un método que implica determinar un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por un anticuerpo anti-CAPRIN-1, por un método general (por ejemplo, mapeado de epítipos) y después preparando un anticuerpo usando un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo
10 como inmunógeno, o un método que implica determinar un epítipo de dicho anticuerpo preparado por un método general, y después seleccionando un anticuerpo que tiene el epítipo idéntico al de un anticuerpo anti-CAPRIN-1. Como se usa en este documento, el término "epítipo" se refiere a, en un mamífero y preferiblemente un ser humano, un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad. La unidad de tamaño mínimo del mismo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, y preferiblemente 8 a 11 aminoácidos.

15 La constante de afinidad K_a (k_{on}/k_{off}) del anticuerpo de la presente invención es preferiblemente al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

20 El anticuerpo de la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con un agente antitumoral puede realizarse mediante un espaciador que tiene un grupo reactivo para un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo tiol o similares (por ejemplo, un grupo succinato de succinimidilo, un grupo formilo, un grupo 2-piridilditio, un grupo maleimidil, un grupo alcoxi carbonilo, y un grupo hidroxilo).

25 Ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos que ya existían en documentos técnicos y similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina I, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiastatina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, calicheamicina, dinamicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, y testolactona), aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido prolínico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, dafofamina, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato eliptinio, epitolona, etoglucil, lentinano, lonidamida, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatraxato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinóico, capecitabina, y sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 A través de la administración del anticuerpo de la presente invención en combinación con un agente antitumoral, pueden obtenerse efectos terapéuticos incluso mayores. Esta técnica es aplicable tanto antes como después de cirugía de un paciente con cáncer con la expresión de CAPRIN-1. Particularmente después de cirugía, puede obtenerse una prevención más eficaz de recidiva del cáncer o periodo de supervivencia prolongado contra el cáncer con la expresión de CAPRIN-1, que se ha tratado convencionalmente con un agente antitumoral solo.

35 Los ejemplos de agente antitumoral para administrar en combinación con el anticuerpo de la presente invención incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos que ya existían en documentos técnicos o similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina I, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiastatina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo,

carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, calicheamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolinaico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, democolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitogua zona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitabina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinóico, capecitabina, y sales (conocidas) o derivados (conocidos) farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los anteriores ejemplos, preferiblemente se usan particularmente ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, y vinorelbina.

Como alternativa, un radioisótopo conocido que ya existía en documentos técnicos o similares, tales como ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{175}Lu , o ^{176}Lu puede unirse al anticuerpo de la presente invención. Un radioisótopo deseado es eficaz para el tratamiento o diagnóstico de tumores.

El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con CAPRIN-1, un anticuerpo que reconoce específicamente CAPRIN-1, o un anticuerpo que se une específicamente a CAPRIN-1, que muestra actividad citotóxica contra cáncer o el efecto de suprimir el crecimiento tumoral. El anticuerpo debe tener una estructura de modo que el rechazo se evite casi o completamente en un sujeto animal al cual se administra el anticuerpo. Ejemplos de dicho anticuerpo incluyen, cuando un sujeto animal es un ser humano, anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico (por ejemplo, anticuerpo quimérico humano-de ratón), anticuerpo de cadena sencilla, y anticuerpo biespecífico. Estos anticuerpos son: anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano; anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de cadena pesada y cadena ligera compuestas por regiones determinantes de complementariedad (CDR) (CDR1, CDR2, y CDR3) de un anticuerpo de animal no humano y regiones flanqueantes de un anticuerpo humano; o anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de animal no humano; teniendo también dichos anticuerpos recombinantes regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano. Los anticuerpos preferibles son los dos primeros anticuerpos.

Estos anticuerpos recombinantes pueden prepararse del siguiente modo clonando ADN que codifica un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 humana (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, o un anticuerpo monoclonal de pollo) de una célula productora de anticuerpos tal como un hibridoma, preparando ADN que codifica una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada del anticuerpo por un método de RT-PCR usándolo como molde, y después determinando la secuencia de cada región variable de cadena ligera y cadena pesada o cada secuencia de CDR1, CDR2, y CDR3 basada en el sistema de numeración de Kabat EU (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Además, se prepara el ADN que codifica cada una de estas regiones variables o ADN que codifica cada CDR usando técnicas de recombinación génica (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. Aquí, el anterior hibridoma que produce anticuerpos monoclonales humanos puede prepararse inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con CAPRIN-1 humana y después fusionando esplenocitos escindidos del animal inmunizado a células de mieloma. Como alternativa, se preparan ADN que codifican una región variable de cadena ligera o cadena pesada y una región constante de un anticuerpo humano según lo necesario usando técnicas de recombinación génica o un sintetizador de ADN.

En el caso de anticuerpo humanizado, el ADN se prepara sustituyendo una secuencia codificante de CDR en ADN que codifica una región variable de cadena ligera o cadena pesada derivada de un anticuerpo humano, con una secuencia codificante de CDR correspondiente a la misma de un anticuerpo derivado de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo) y después ligando el ADN así obtenido a ADN que codifica una región constante de cadena ligera o cadena pesada derivada de un anticuerpo humano. Por tanto, puede prepararse ADN que codifica anticuerpo humanizado.

En el caso de anticuerpo quimérico, puede prepararse ADN codificante de un anticuerpo quimérico ligando ADN que codifica una región variable de cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo) a ADN que codifica una región constante de cadena ligera o cadena pesada de un anticuerpo humano.

En el caso de anticuerpo de cadena sencilla, este anticuerpo es un anticuerpo preparado por ligamiento lineal de una región variable de cadena pesada a una región variable de cadena ligera mediante un enlazador. Por tanto, puede prepararse ADN codificante de un anticuerpo de cadena sencilla uniendo ADN que codifica una región variable de cadena pesada, ADN que codifica un enlazador, y ADN que codifica una región variable de cadena ligera. En este documento, una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano, o, solamente las CDR se sustituyen con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo) aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano. Además, un enlazador comprende de 12 a 19 aminoácidos, tal como (G₄S)₃ de 15 aminoácidos (G.- B. Kim et al., Protein Engineering Design and Selection 2007, 20 (9): 425-432).

En el caso de anticuerpo biespecífico (diacuerpo), este anticuerpo es capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes. Por ejemplo, puede prepararse ADN codificante de un anticuerpo biespecífico ligando ADN que codifica una región variable de cadena pesada A, ADN que codifica una región variable de cadena ligera B, ADN que codifica una región variable de cadena pesada B, y ADN que codifica una región variable de cadena ligera A en este orden (aquí, el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B se une a ADN que codifica una región variable de cadena pesada B mediante ADN que codifica el anterior enlazador). Aquí, una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano, o, un anticuerpo humano en que solamente las CDR se han sustituido con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo).

El ADN recombinante preparado anteriormente se incorpora en uno o una pluralidad de vectores apropiados, se introducen en células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura, o células de insecto), y después se causa (co)expresión, de modo que pueda prepararse un anticuerpo recombinante (P. J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES., 1997 WILEY, P. Shepherd y C. Dean., Monoclonal Antibodies., 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding., Monoclonal Antibodies: principles and practice., 1993 ACADEMIC PRESS).

Ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparado por el anterior método incluyen los siguientes anticuerpos (a), (b), o (c) obtenidos en los siguientes Ejemplos:

(a) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 47) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 44, 45, y 46; y

(b) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 51) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 48, 49, y 50.

(c) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 63 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 67) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la SEC ID N° 60, 61, y 62 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 64, 65, y 66.

Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID N° 40, 41, y 42, y las SEC ID N° 60, 61, y 62 son CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de regiones variables de cadena pesada de anticuerpo de ratón. Además, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID N° 44, 45, y 46, las SEC ID N° 48, 49, y 50, y las SEC ID N° 64, 65, y 66 son CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de regiones variables de cadena ligera de anticuerpo de ratón.

Además, el anticuerpo humanizado, el anticuerpo quimérico, el anticuerpo de cadena sencilla, o el anticuerpo biespecífico de la presente invención es el siguiente anticuerpo (ejemplificado como "anticuerpo (a)"), por ejemplo:

(i) un anticuerpo donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 40, 41, y 42 de las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y, una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano (preferiblemente, el anticuerpo donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 43, y, la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 47); y

(ii) un anticuerpo donde una región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 40, 41, y 42 las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y, una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo

humano, y, una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y una región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano (preferiblemente, el anticuerpo donde una región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 43, y, una región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, así como, una región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 47), y, una región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano).

Además, las secuencias de regiones constantes y regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo humano pueden obtenerse del NCBI (por ejemplo, EEUU: GenBank, UniGene), por ejemplo. Por ejemplo, la secuencia de N° de acceso J00228 puede referirse a una región constante de cadena pesada de IgG1 humana, la secuencia de N° de acceso J00230 puede referirse a una región constante de cadena pesada de IgG2 humana, la secuencia de N° de acceso X03604 puede referirse a una región constante de cadena pesada de IgG3 humana, la secuencia de N° de acceso K01316 puede referirse a una región constante de cadena pesada de IgG4 humana, las secuencias de N° de acceso V00557, X64135, X64133, y similares pueden referirse a regiones constantes de cadena ligera κ humana, y las secuencias de N° de acceso X64132, X64134, y similares pueden referirse a regiones constantes de cadena ligera λ humana.

Los anticuerpos anteriores preferiblemente tienen actividad citotóxica y por tanto pueden mostrar efectos anti-tumorales.

Además, las secuencias específicas de regiones variables de cadena pesada y cadena ligera o CDR en los anteriores anticuerpos se dan simplemente con fines ilustrativos, y por tanto no están limitadas claramente a dichas secuencias específicas. Se prepara un hibridoma capaz de producir otro anticuerpo humano o anticuerpos animal no humano (por ejemplo, un anticuerpo de ratón) contra CAPRIN-1 humana, se recoge un anticuerpo monoclonal que se produce por el hibridoma, y después se determina si es o no un anticuerpo diana mediante la propiedad de unión inmunológica con CAPRIN-1 humana y la actividad citotóxica como indicadores. Después de la identificación de un hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal diana de este modo, se prepara el ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo diana a partir del hibridoma como se ha descrito anteriormente, se realiza la secuenciación, y después se usa el ADN para la preparación de otro anticuerpo.

Además, respecto al anterior anticuerpo, la secuencia de los anticuerpos anteriores (a) a (c), particularmente la secuencia de la región flanqueante y/o la secuencia de la región constante de cada uno de los anticuerpos puede tener una sustitución, una delección, o una adición de uno o varios aminoácidos, siempre que tenga especificidad para el reconocimiento específico de CAPRIN-1. Aquí el término "varios" se refiere a preferiblemente 2 a 5, y más preferiblemente 2 o 3.

La presente invención proporciona adicionalmente ADN que codifica el anterior anticuerpo de la presente invención, o ADN que codifica la cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo anterior, o ADN que codifica la región variable de cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo anterior. Ejemplos de dicho ADN incluyen, en el caso de anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 40, 41, y 42 y ADN que codifica una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 44, 45, y 46.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) codificadas por las secuencias de ADN son regiones para determinar la especificidad de un anticuerpo. Por tanto, las secuencias que codifican regiones en un anticuerpo diferentes de las CDR (específicamente, una región constante y una región flanqueante) pueden ser de otros anticuerpos. Aquí, ejemplos de dichos "otros anticuerpos" incluyen anticuerpos de organismos no humanos, y son preferiblemente de un ser humano en vista de la reducción de los efectos secundarios. Por tanto, en el caso del ADN anterior, regiones que codifican cada región flanqueante y cada región de contacto de cadenas pesadas y cadenas ligeras preferiblemente comprenden secuencias de nucleótidos que codifican correspondientes secuencias de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Ejemplos alternativos adicionales de ADN que codifica el anticuerpo de la presente invención incluyen, en el caso de anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 43 y ADN que codifica una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 47. Aquí, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 43 es la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 52. Además, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 47 es la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 53. En estos ADN, las regiones que codifican cada región constante de cadenas pesadas y cadenas ligeras preferiblemente comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las correspondientes secuencias de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Los ADN de estos anticuerpos pueden obtenerse por los métodos anteriores o el siguiente método, por ejemplo. En primer lugar, se prepara el ARN total a partir de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente invención usando un kit de extracción de ARN disponible en el mercado, y después se sintetiza el ADNc con transcriptasa inversa usando cebadores aleatorios, y similares. Posteriormente, se amplifica el ADNc que codifica un anticuerpo por un método de PCR usando como cebadores los oligonucleótidos de secuencias conservadas en cada región variable de genes conocidos de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo de ratón. La secuencia que codifica una región constante puede obtenerse amplificando una secuencia conocida por un método de PCR. La secuencia de nucleótidos de ADN puede determinarse por un método convencional tal como inserción de la misma en un plásmido o un fago para secuenciación.

Se considera que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención muestra los efectos anti-tumorales contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1 a través del siguiente mecanismo:

citotoxicidad dependiente de anticuerpos de células efectoras (ADCC) de células que expresan CAPRIN-1, y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de células que expresan CAPRIN-1.

Por lo tanto, la actividad de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención puede evaluarse, como se describe específicamente en los siguientes ejemplos, midiendo *ex vivo* la anterior actividad ADCC o actividad CDC contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1.

Un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención se une a una proteína CAPRIN-1 en una célula cancerosa y muestra efectos anti-tumorales debido a la anterior actividad, y por tanto es útil para tratar o prevenir el cáncer. Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende un anticuerpo anti-CAPRIN-1 como principio activo. Cuando el anticuerpo anti-CAPRIN-1 se usa para la administración del mismo a un organismo humano (terapia de anticuerpos), es preferiblemente anticuerpo humano o anticuerpo humanizado para disminuir la inmunogenicidad.

Además, cuanto mayor sea la afinidad de unión entre un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y una proteína CAPRIN-1 sobre las superficies de células cancerosas, más fuerte será la actividad anti-tumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 que puede obtenerse. Por lo tanto, cuando puede obtenerse un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tenga alta afinidad de unión con una proteína CAPRIN-1, podrán esperarse efectos anti-tumorales más fuertes y dicha aplicación del anticuerpo como una composición farmacéutica con el propósito de tratamiento y/o prevención del cáncer llegará a ser posible. Dicha alta afinidad de unión es deseablemente del siguiente modo. Como se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de afinidad) K_a (k_{on}/k_{off}) es preferiblemente al menos 10^7 M^{-1} , al menos 10^8 M^{-1} , al menos $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, al menos 10^9 M^{-1} , al menos $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, al menos 10^{10} M^{-1} , al menos $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, al menos 10^{11} M^{-1} , al menos $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$, al menos 10^{12} M^{-1} , o al menos 10^{13} M^{-1} .

<Unión a célula que expresa antígeno>

La capacidad de un anticuerpo de unirse a CAPRIN-1 puede especificarse por ensayo de unión usando ELISA, un método de transferencia de Western, inmunofluorescencia y análisis citométrico de flujo, o similares como se describe en los ejemplos.

<Tinción inmunohistoquímica>

Un anticuerpo que reconoce CAPRIN-1 puede ensayarse para su reactividad a CAPRIN-1 por un método por inmunohistoquímica conocido para los especialistas en la técnica usando secciones congeladas fijadas en paraformaldehído o acetona o secciones tisulares incrustadas en parafina fijadas en paraformaldehído, que se preparan a partir de muestras tisulares obtenidas de un paciente durante cirugía, o muestras tisulares obtenidas de un animal que tiene tejido de heterotrasplante inoculado con una línea celular que expresa CAPRIN-1, de forma natural o después de transfección.

Un anticuerpo reactivo a CAPRIN-1 puede teñirse por diversos métodos por tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, se provoca que un anticuerpo de cabra anti-ratón o anticuerpo de cabra anti-pollo conjugado con peroxidasa de rábano rusticano experimente reacción, y puede visualizarse un anticuerpo diana.

<Composición farmacéutica>

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que se caracteriza porque contiene el anticuerpo anterior o un fragmento del mismo como principio activo que tiene reactividad inmunológica con polipéptidos parciales de CAPRIN-1 representados por las SEC ID N° 2 a 30 de numeración par, donde el polipéptido tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 37, o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37.

Una diana de la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer de la presente invención no está limitada particularmente, siempre que sea cáncer (célula) que exprese un gen de CAPRIN-1.

Los términos "tumor" y "cáncer" como se usan en este documento se refieren a neoplasia maligna y se usan de forma intercambiable.

El cáncer a someter a la presente invención es cáncer que expresa genes que codifican proteínas CAPRIN-1 que tienen secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 2 30 de numeración par. Ejemplos de dicho cáncer incluyen preferiblemente cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y fibrosarcoma.

Ejemplos de dicho cáncer específico incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto maligno de glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, glioma que es tumor de tejido epitelial neural,ependimoma, neurocitoma, tumor neuroectodérmico fetal, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, cáncer de ciego, cáncer de colon ascendente, cáncer de colon descendente, cáncer de colon transverso, cáncer de colon sigmoide, cáncer rectal, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales, y tumor de células intersticiales.

Además, los sujetos preferibles son mamíferos incluyendo primates, animales de compañía, animales domésticos, animales de competición, y similares y preferiblemente son particularmente seres humanos, perros, y gatos.

Cuando se usa un anticuerpo a usarse en la presente invención como composición farmacéutica, puede formularse por un método conocido por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el anticuerpo puede usarse por vía parenteral en forma de una preparación de inyección tal como una solución aséptica o una suspensión preparada con agua o una solución farmacológicamente aceptable diferente de agua. Por ejemplo, puede formularse mezclando en una forma monodosis requerida por la práctica farmacéutica generalmente aceptada en combinación apropiada con un vehículo o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua o solución salina estéril, aceite vegetal, un emulsionante, una suspensión, un tensioactivo, un estabilizante, un compuesto aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, un aglutinante, y similares. Las cantidades de principios activos en estas preparaciones se determinan de modo que pueda obtenerse una dosis apropiada dentro del intervalo indicado.

Puede prescribirse una composición aséptica para inyección de acuerdo con la práctica farmacéutica general usando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

Ejemplos de una solución acuosa para inyección incluyen solución salina, una solución isotónica que contiene dextrosa u otros adyuvantes, tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, y cloruro sódico. Estos ejemplos pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como alcohol, específicamente etanol y polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), y tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 80 (TM) y HCO-60).

Ejemplos del aceite incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo o alcohol bencílico. Además, puede combinarse un agente tamponante tal como tampón fosfato o tampón acetato sódico, un agente sedante tal como clorhidrato de procaína, un estabilizante tal como alcohol bencílico o fenol, y un antioxidante con los mismos. Una ampolla apropiada generalmente se llena con la solución de inyección así preparada.

La administración es peroral o administración parenteral y es preferiblemente administración parenteral. Ejemplos específicos de la vía de administración incluyen inyección, administración transnasal, administración pulmonar, y administración transdérmica. Ejemplos de inyección incluyen inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, e inyección subcutánea, de modo que es posible la administración sistémica o local.

Además, los métodos de administración pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal, género, síntomas, y similares del paciente. La dosificación por administración de una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo puede seleccionarse del intervalo entre 0,0001 mg y 1000 mg por kg de peso corporal, por ejemplo. Como alternativa, por ejemplo, la dosificación puede seleccionarse del intervalo entre 0,001 mg/organismo y 100000 mg/organismo por paciente. Sin embargo, el intervalo de dosificación no siempre está limitado a estos valores numéricos. La dosificación y método de administración se varían dependiendo del peso corporal, edad, género, síntomas, y similares del paciente, pero pueden seleccionarse apropiadamente por los especialistas en la técnica.

La anterior composición farmacéutica que contiene el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención se administra a un sujeto, de modo que pueda tratarse y/o prevenirse el cáncer, preferiblemente, cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, y cáncer colorrectal.

También se describe un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto la composición farmacéutica de la presente invención en combinación con el anterior agente antitumoral ejemplificado o composición farmacéutica que contiene dicho agente antitumoral. El anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral pueden administrarse de forma simultánea o por separado a un sujeto. Pueden administrarse por separado independientemente del orden de administración. Los intervalos de administración, la dosificación, la vía de administración, y la frecuencia de administración pueden seleccionarse apropiadamente por un especialista. Ejemplos de la otra formulación farmacéutica a administrarse simultáneamente incluyen composiciones farmacéuticas obtenidas mezclando el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención con un agente antitumoral en un vehículo (o un medio) farmacológicamente aceptable seguido de la formulación. Además, para cualquier composición farmacéutica anterior que contiene un agente antitumoral o formulación, son aplicables las explicaciones respecto a la prescripción, formulación, la vía de administración, dosis, cáncer, y similares para la administración de una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y formulación.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende la composición farmacéutica de la presente invención, y la anterior composición farmacéutica ejemplificada que contiene un agente antitumoral. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral junto con un vehículo farmacológicamente aceptable. La invención también proporciona los anticuerpos, fragmentos, o composiciones farmacéuticas de la invención, y agentes antitumorales, cada uno para su uso en combinación con el otro en un método para tratar y/o prevenir un cáncer, como se define en las reivindicaciones.

<Polipéptido y ADN>

La presente invención proporciona adicionalmente los siguientes polipéptidos y ADN referidos al anterior anticuerpo (a), (b), o (c).

(i) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 43 y 63, y ADN que codifica el polipéptido, donde el ADN comprende las secuencias de nucleótidos de las SEC ID N° 52 y 68.

(ii) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 47, 51, y 67, y ADN que codifica el polipéptido, donde el ADN comprende las secuencias de nucleótidos de las SEC ID N° 70, 53, y 69.

(iii) Un polipéptido de CDR de cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID N° 40, 41, y 42 y las SEC ID N° 60, 61, y 62, y ADN que codifica el polipéptido.

(iv) Un polipéptido de CDR de cadena ligera seleccionado entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEC ID N° 44, 45, y 46, SEC ID N° 48, 49, y 50, y SEC ID N° 64, 65, y 66, y ADN que codifica el polipéptido.

Estos polipéptidos y ADN pueden prepararse usando técnicas de recombinación génica como se ha descrito anteriormente.

Ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, definidos en las reivindicaciones, se resumen del siguiente modo

(1) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo como principio activo que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido parcial de CAPRIN-1, donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias de numeración par de las SEC ID N° 2 a 30, y donde el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada por las SEC ID N° 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37.

(2) La composición farmacéutica de acuerdo con (1) anterior, donde el cáncer es cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.

(3) La composición farmacéutica de acuerdo con (1) o (2) anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.

(4) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla, o un anticuerpo biespecífico.

(5) Un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37.

(6) El anticuerpo de acuerdo con (5) anterior, que tiene una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.

(7) Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 44, 45, y 46, y tiene reactividad

inmunológica con una proteína CAPRIN-1.

(8) Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 48, 49, y 50, y tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1.

(9) Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 60, 61, y 62 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 64, 65, y 66, y tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1.

(10) El anticuerpo de acuerdo con uno cualquiera de (5) a (9) anteriores, que es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla, o anticuerpo biespecífico.

(11) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de uno cualquiera de (5) a (10) anteriores como principio activo.

(12) La composición farmacéutica de acuerdo con (11) anterior, donde el cáncer es cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.

(13) Una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende la composición farmacéutica de uno cualquiera de (1) a (4) anteriores o la composición farmacéutica de (11) o (12) anteriores, y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.

Ejemplos

La presente invención se describe más específicamente en base a los ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos específicos.

Ejemplo 1 Identificación de nueva proteína antigénica cancerosa por método SEREX

(1) Preparación de biblioteca de ADNc

Se extrajo el ARN total de un tejido testicular de un perro sano por un método con guanidinio ácido-fenol-cloroformo. Se purificó el ARN poliA de acuerdo con protocolos adjuntos a un kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) usando el kit.

Se sintetizó una biblioteca en fagos de ADNc de testículo de perro usando el ARNm así obtenido (5 µg). Para la preparación de la biblioteca en fagos de ADNc, se usó un kit de síntesis de ADNc, un kit de síntesis de ZAP-ADNc, y un kit de clonación de ZAP-ADNc gigapack III gold (STRATAGENE) y se preparó la biblioteca de acuerdo con protocolos adjuntos al kit. El tamaño de la biblioteca en fagos de ADNc así preparada fue de $7,73 \times 10^5$ pfu/ml.

(2) Selección de biblioteca de ADNc usando suero

Se realizó inmunoselección usando la biblioteca en fagos de ADNc de testículo de perro preparada anteriormente. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') con el fago de modo que estuvieran presentes 2210 clones en una placa de NZY agarosa de Ø90 x 15 mm. Las células se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas, de modo que se causara formación de placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE HealthCare Bio-Sciences) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas. Las proteínas se indujeron, expresaron, y después transfirieron a la membrana. Posteriormente, se recuperó la membrana, se sumergió, y se agitó en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM pH 7,5) que contenía leches desnatada en polvo al 0,5 % a 4 °C durante una noche, de modo que se suprimiera la reacción no específica. Se provocó que el filtro reaccionara con sueros diluidos 500 veces de perros con cáncer a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

En cuanto a los sueros anteriores de perros con cáncer, se usaron sueros recogidos de perros con cáncer de mama. Los sueros se almacenaron a -80 °C y después se sometieron a pretratamiento inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento para los sueros se realizó por el siguiente método. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') con fago λ ZAP Express en que no se había insertado gen foráneo, y después cultivó en medio de placa NZY a 37 °C durante una noche. Posteriormente, se añadió un tampón NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa y después la placa se dejó en reposo a 4 °C durante 15 horas. Los sobrenadantes se recogieron como extractos de *Escherichia coli*/fago. A continuación, el extracto recogido de *Escherichia coli*/fago se pasó a través de una columna NHS (GE HealthCare Bio-Sciences), para inmovilizar la proteína derivada de *Escherichia coli*/fago. El suero de un perro con cáncer se pasó a través de la columna en la que se había inmovilizado la proteína para reacción, retirando de este modo *Escherichia coli* y los anticuerpos adsorbidos al fago del suero. Cada fracción de suero que se había pasado a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contenía leches desnatada en polvo al 0,5 %, y el resultante se usó como material de inmunoselección.

Una membrana, a la que se había transferido el suero así tratado y la proteína de fusión, se lavó 4 veces con TBS-T (Tween20 al 0,05 %/TBS). La membrana se hizo reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG de perro (anticuerpo de cabra anti IgG-h+I de perro conjugado con HRP: BETHYL Laboratories) diluido 5000 veces como anticuerpo

secundario con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora. La detección se realizó por reacción enzimática de color usando una solución de reacción de NBT/BCIP (Roche). Se recogieron las colonias correspondientes al sitio positivo a la reacción de color de la placa de agarosa NZY de $\phi 90 \times 15$ mm, y después se disolvieron en 500 μ l de tampón SM (NaCl 100 mM, $MgClSO_4$ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas a la reacción de color, se repitieron la selección secundaria y la selección terciaria por un método similar al anterior. Por tanto, se seleccionaron 30940 clones fágicos que había reaccionado con IgG sérica de modo que se aislaron 5 clones positivos.

(3) Búsqueda de homología para gen antigénico asilado

Se realizó un procedimiento para la conversión de vectores fágicos en vectores plasmídicos para los 5 clones positivos aislados por el método anterior con el fin de someter los clones a análisis de secuencia de nucleótidos. Específicamente, se mezclaron 200 μ l de una solución de hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') preparado para dar una absorbancia DO_{600} de 1,0, 250 μ l de una solución purificada de fagos, y 1 μ l de fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE) y se dejaron reaccionar a 37 °C durante 15 minutos. Después de eso, se añadieron 3 ml de medio LB, las células se cultivaron a 37 °C durante 2,5 a 3 horas, y después el resultante se puso inmediatamente en baño de agua a 70 °C para incubación durante 20 minutos. Se realizó centrifugación a 4 °C, 1000 x g durante 15 minutos, y después el sobrenadante se recogió como una solución de fagómidos. Posteriormente, se mezclaron 200 μ l de una solución preparada a partir del hospedador fagómido *Escherichia coli* SOLR para dar una absorbancia DO_{600} de 1,0 y 10 μ l de la solución purificada de fagos, seguido de 15 minutos de reacción a 37 °C. Se sembraron 50 μ l del resultante en medio de agar LB que contenía ampicilina (a concentración final de 50 μ g/ml) y después se cultivaron durante una noche a 37 °C. Se recogió una única colonia de SOLR transformado y después se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (a concentración final de 50 μ g/ml) a 37 °C. Después de cultivo, se purificó el ADN plasmídico que portaba el inserto de interés usando un kit Miniprep de plásmidos de QIAGEN (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió al análisis de la secuencia completa del inserto por el método de paseo con cebador usando el cebador T3 de la SEC ID N° 31 y el cebador T7 de la SEC ID N° 32. Las secuencias génicas de las SEC ID N° 5, 7, 9, 11, y 13 se obtuvieron por el análisis de secuencia. Con el uso de las secuencias de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos de los mismos (SEC ID N° 6, 8, 10, 12, y 14), se realizó la búsqueda con el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) para buscar homología con genes conocidos. Como resultado, se reveló que los cinco genes obtenidos eran genes que codifican CAPRIN-1. Las identidades de secuencia entre los cinco genes fueron del 100 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 99 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Las identidades de secuencia de estos genes y el gen que codifica el homólogo humano fueron del 94 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 98 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos están representadas por las SEC ID N° 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de los mismos están representadas por las SEC ID N° 2 y 4. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de ganado bovino fueron del 94 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 97 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado bovino está representada por la SEC ID N° 15 y la secuencia de aminoácidos del mismo está representada por la SEC ID N° 16. Además, las identidades de secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ganado bovino fueron del 94 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 93 % al 97 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de caballo fueron del 93 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 97 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de caballo está representada por la SEC ID N° 17 y la secuencia de aminoácidos del mismo está representada por la SEC ID N° 18. Además, las identidades de secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de caballo fueron del 93 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 96 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y los genes que codifican el homólogo de ratón fueron del 87 % al 89 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 95 % al 97 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos de ratón están representadas por las SEC ID N° 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de los mismos están representadas por las SEC ID N° 20, 22, 24, 26, y 28. Además, las identidades de secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y los genes que codifican el homólogo de ratón fueron del 89 % al 91 % al nivel de secuencia de nucleótidos y fueron del 95 % al 96 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de pollo fueron del 82 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 87 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo está representada por la SEC ID N° 29 y la secuencia de aminoácidos del mismo está representada por la SEC ID N° 30. Además, las identidades de secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de pollo fueron del 81 % al 82 % al nivel de secuencia de nucleótidos y del 86 % al nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducir en proteínas.

(4) Análisis de expresión génica en cada tejido

La expresión de los genes obtenidos por el método anterior se examinó en tejidos normales de perro y ser humano y diversas líneas celulares por un método de RT-PCR. Se realizó la reacción de transcripción inversa del siguiente modo. Específicamente, se extrajo el ARN total de 50 mg a 100 mg del tejido o 5 a 10 x 10⁶ células de la línea celular usando un reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Se sintetizó el ADNc con el ARN total usando un sistema de síntesis de primera hebra Superscript para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. La PCR se realizó del siguiente modo usando cebadores de la SEC ID N° 33 y 34 específicos para los genes obtenidos. Específicamente, se añadieron reactivos y un tampón adjunto a 0,25 µl de la muestra preparada por la reacción de transcripción inversa hasta un volumen total de 25 µl, de modo que el resultante contenía los cebadores anteriores de 2 mM cada uno, dNTP de 0,2 mM cada uno, y 0,65 U de polimerasa ExTaq (Takara Shuzo Co., Ltd.). La PCR se realizó repitiendo un ciclo de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos, y 72 °C durante 30 segundos 30 veces usando un termociclador (BIO RAD). Los cebadores específicos de gen anteriores son capaces de amplificar la región que varía desde los nucleótidos 206 a 632 en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 5 (gen de CAPRIN-1 de perro) y la región que varía desde los nucleótidos 698 a 1124 en la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N° 1 (gen de CAPRIN-1 humana). Como control para comparación, también se usaron de forma concurrente cebadores específicos para GAPDH de las SEC ID N° 35 y 36. Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se observó fuerte expresión en testículo entre los tejidos normales de perro, mientras que se observó expresión en tejidos de cáncer y adenocarcinoma de mama de perro. Además, también se realizó la observación de la expresión de los homólogos humanos entre los genes obtenidos. Como resultado, de forma similar al caso del gen de CAPRIN-1 de perro, pudo observarse expresión en solamente testículo entre los tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó expresión en muchos tipos de líneas celulares cancerosas, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, cáncer pulmonar, y cáncer esofágico. Se observó expresión particularmente en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Se confirmó por los resultados que no se observa expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales diferentes de testículo, mientras que CAPRIN-1 se expresaba en muchas células cancerosas y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

En la Fig. 1, el número de referencia 1 en cada eje vertical indica los patrones de expresión de genes identificados anteriormente y el número de referencia 2 indica los patrones de expresión del gen GAPDH como control.

(5) Preparación de anticuerpo policlonal contra péptido derivado de CAPRIN-1

Para obtener un anticuerpo que se una a CAPRIN-1, se sintetizó el péptido derivado de CAPRIN-1 representado por la SEC ID N° 37. Se mezcló 1 mg del péptido como antígeno con un volumen equivalente de una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA). La mezcla se administró por vía subcutánea a conejos 4 veces cada 2 semanas. Después se recogió sangre y se obtuvo el suero que contenía anticuerpos policlonales. Además, se purificó el antisero usando un vehículo de proteína G (GE HealthCare Bio-Sciences), de modo que se obtuvieron anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de CAPRIN-1. Además, se purificó el suero de un conejo al que no se había administrado antígeno usando un vehículo de proteína G de un modo similar al anterior, y el resultante se usó como anticuerpo de control.

(6) Análisis de la expresión de proteína antigénica en células cancerosas

A continuación, se examinaron 7 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3, y MDA-MB-231T) para las que se había observado expresión génica de CAPRIN-1 a altos niveles, para la expresión de proteína CAPRIN-1 sobre las superficies celulares. Se centrifugaron 10⁶ células de cada uno de las líneas celulares de cáncer de mama humano para las que se había observado expresión anteriormente, en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadieron al mismo 2 µg (5 µl) de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de CAPRIN-1 preparados en (5) anterior. Después de suspensión con 95 µl de PBS que contenía suero de ternera fetal al 0,1 %, se dejó en reposo en hielo ice durante 1 hora. Después de lavar con PBS, el resultante se suspendió en PBS que contenía 5 µl de anticuerpo de cabra marcado con FITC anti-IgG de conejo (SantaCruz) y 95 µl de suero bovino fetal (FBS) al 0,1 %, y después el resultante se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un calibre FACS (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizaron procedimientos similares a los anteriores usando el anticuerpo de control preparado en (5) anterior en lugar de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de CAPRIN-1 de modo que se obtuvo una muestra de control. Como resultado, todas las células a las que se había añadido el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana mostraron intensidad de fluorescencia potenciada en comparación con el control. Específicamente, la intensidad de fluorescencia se potenció hasta el 193 % en el caso de MDA-MB-231V y el 169 % en el caso de SK-BR-3. Se reveló por estos resultados que la proteína CAPRIN-1 se expresaba en las superficies de membrana celular de las anteriores líneas celulares de cáncer humano. El porcentaje de potenciación en la anterior intensidad de fluorescencia se expresó como porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel MFI) en cada tipo de célula y se calculó por la siguiente fórmula.

Porcentaje de aumento en intensidad de fluorescencia media (porcentaje de potenciación en intensidad de fluorescencia) (%) = ((nivel MFI de células que han reaccionado con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (nivel MFI de control)) / (nivel MFI del control) x 100.

Con una técnica similar a la anterior, también se analizó la expresión de CAPRIN-1 para 3 líneas celulares de cáncer renal (Caki-1, Caki-2, y A498), línea celular de cáncer de ovario (SKOV3), línea celular de cáncer pulmonar (QG56), línea celular de cáncer de próstata (PC3), línea celular de cáncer de cuello del útero (Hela), línea celular de fibrosarcoma (HT1080), 2 líneas celulares de tumor de cerebro (T98G y U87MG), 2 líneas celulares de cáncer colorrectal de ratón (CT26 y colon 26), línea celular de cáncer de mama de ratón (4T1), línea celular de melanoma de ratón (B16), y 2 líneas celulares de neuroblastoma de ratón (N1E-115 y Neuro2a). Como resultado, se confirmó la expresión de CAPRIN-1 en todas las líneas celulares. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº 1) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 47, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº 2) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 51, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº 3) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 63 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 67 (obtenido en el Ejemplo 3).

(7) Tinción inmunohistoquímica

(7)-1 Expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales de ratón y perro

Se exanguinaron ratones (Balb/c, hembra) y perros (sabueso, hembra) con anestesia por éter y anestesia por ketamina/isoflurano. Después de laparotomía, cada órgano (estómago, hígado, globo ocular, glándula timpica, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salivar, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula suprarrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) se transfirió a una placa de 10 cm que contenía PBS. Cada órgano se cortó abierto en PBS y después se sometió a fijación por perfusión durante una noche en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído (PFA) al 4 %. La solución de perfusión se descartó, la superficie tisular de cada órgano se aclaró con PBS, se añadió una solución de PBS que contenía sacarosa al 10 % a un tubo de centrifuga de 50 ml, cada tejido se añadió al tubo, y después el tubo se agitó usando un rotor a 4 °C durante 2 horas. La solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 %, y después se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se hundió. La solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se hundió. El tejido se retiró y después se escindieron las partes necesarias con un escalpelo quirúrgico. A continuación, se añadió un compuesto OCT (Tissue Tek) al tejido de modo que se aplicara minuciosamente a la superficie tisular, y después el tejido se colocó en un criomolde. El criomolde se colocó en hielo seco para congelación rápida. Después de ello, el tejido se troceó en 10 µm a 20 µm usando un criostato (LEICA). Las rebanadas se secaron al aire en vidrios de portaobjetos usando un secador de pelo durante 30 minutos, para preparar el tejido troceado montado en un vidrio de portaobjetos. A continuación, cada muestra se colocó en un frasco de tinción lleno con PBS-T (solución salina que contiene Tween20 al 0,05 %) y después se sometió a remplazo con PBS-T que se repite tres veces cada 5 minutos. El exceso de agua alrededor de las secciones se retiró con Kimwipes, y después las secciones se rodearon usando un DAKOPEN (DAKO). En cuanto a las soluciones de bloqueo, se superpuso un reactivo de bloqueo de Ig de ratón MOM (VECTASTAIN) y una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre tejido de ratón y tejido de perro, respectivamente, y después se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se colocó encima una solución de los anticuerpos policlonales (reactivos con las superficies de células cancerosas, preparados en (5) anterior) contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID Nº 37) de 10 µg/ml ajustado con una solución de bloqueo y después se dejó reposar durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Se realizó 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces, y después se colocó un anticuerpo anti-IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. Después se realizó diez (10) minutos de lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima un reactivo de avidina-biotina ABC (VECTASTAIN), y después la muestra se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se realizó diez (10) minutos de lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución colorante DAB (DAB 10 mg + 30 % de H₂O₂ 10 µl/Tris-HCl 0,05 M (pH 7,6) 50 ml), y después la muestra se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de aclarar con agua destilada, se colocó encima un reactivo de hematoxilina (DAKO), la muestra se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 minuto, y después se aclaró con agua destilada. El vidrio de portaobjetos se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y después al 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada uno y después se dejó reposar durante una noche en xileno. El vidrio de portaobjetos se retiró, se selló en medio de montaje Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó ligeramente expresión de CAPRIN-1 dentro de las células de cada tejido de glándula salivar, riñón, colon, y estómago, pero la expresión de la misma no se observó en superficies celulares. Además, no se observó expresión en tejidos de otros órganos. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº 1) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 47, el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº 2) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 51, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal nº

3) que comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 63 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 67 (obtenido en el Ejemplo 3).

(7)-2 Expresión de CAPRIN-1 en tejido canceroso de mama de perro

Se prepararon portaobjetos de secciones congeladas por un método similar al anterior usando 108 muestras congeladas de tejido canceroso de mama de perros patológicamente diagnosticados como que tienen cáncer de mama maligno, y se realizó tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 37) preparado en (5) anterior. Como resultado, se observó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de 108 muestras (92,5 %) y CAPRIN-1 se expresaba fuertemente en las superficies de células cancerosas con un grado particularmente alto de atipismo. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal n° 1, n° 2, o n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3.

(7)-3 Expresión de CAPRIN-1 en tejidos cancerosos de mama humana

Se realizó tinción inmunohistoquímica usando 188 muestras de tejido canceroso de mama en una serie de tejido canceroso de mama humana incrustado en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento de la serie de tejido canceroso de mama humana a 60 °C, la serie se colocó en una frasco de tinción lleno con xileno, seguido de remplazo de xileno que se repitió tres veces cada 5 minutos. Después, se realizó un procedimiento similar con etanol y PBS-T en lugar de xileno. La serie de tejido canceroso de mama humana se colocó en un frasco de tinción lleno con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween20 al 0,05 %. Después de 5 minutos de tratamiento a 125 °C, la serie se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de las secciones se retiró con Kimwipes, las secciones se rodearon con un DAKOPEN, y se añadió peroxidasa Block (DAKO) gota a gota en cantidades apropiadas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la serie se colocó en un frasco de tinción lleno con PBS-T, seguido de remplazo de PBS-T que se repitió tres veces cada 5 minutos. En cuanto a la solución de bloqueo, se colocó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre la serie, y después la serie se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se colocó encima una solución del anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 37) preparado en (5) anterior que tenía una concentración de 10 µg/ml ajustada con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 %, y la serie se dejó en reposo durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Después se realizó diez (10) minutos de lavado con PBS-T 3 veces, se añadió gota a gota polímero marcado con peroxidasa conjugado (DAKO) en cantidades apropiadas y después la serie se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se realizó diez (10) minutos de lavado con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución colorante DAB (DAKO) y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. La solución colorante se descartó, se realizó 10 minutos de lavado con PBS-T 3 veces, y después se aclaró con agua destilada. La serie se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y después al 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada una, y después se dejó reposar en xileno durante una noche. El vidrio de portaobjetos se retiró, se selló en medio de contaje Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 138 de un total de 188 muestras de tejido canceroso de mama (73 %). Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal n° 1, n° 2, o n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3.

(7)-4 Expresión de CAPRIN-1 en tumor de cerebro maligno humano

Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al usado en (7)-3 anterior con 247 muestras de tejido de tumor de cerebro maligno sobre una serie de tejido de tumor de cerebro maligno humano incrustado en parafina (BI-OMAX), usando los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 37) preparado en (5) anterior. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 227 de un total de 247 muestras de tejido de tumor de cerebro maligno (92 %). Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal n° 1, n° 2, o n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3.

(7)-5 Expresión de CAPRIN-1 en ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama humano

Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al de (7)-3 anterior con 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama en una serie de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama humano incrustado en parafina (BIOMAX), usando el anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 37) preparado en (5) anterior. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 136 de un total de 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama (90 %). Específicamente, se reveló que CAPRIN-1 se expresaba también fuertemente en tejidos cancerosos que habían metastatizado desde cáncer de mama. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal n° 1, n° 2, o n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3.

(7)-6 Expresión de CAPRIN-1 en diversos tejidos cancerosos humanos

Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al anterior con muestras en diversas series de tejido canceroso humano incrustado en parafina (BIOMAX), usando el anticuerpo policlonal contra el péptido

derivado de CAPRIN-1 (SEC ID N° 37) preparado en (5) anterior. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pulmonar, cáncer renal, cáncer de vejiga, y cáncer del cuello del útero. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar el anticuerpo monoclonal n° 1, n° 2, o n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3.

Ejemplo 2 Preparación de CAPRIN-1 humana

(1) Preparación de proteína recombinante

Basándose en el gen de la SEC ID N° 1 obtenido en el Ejemplo 1, se preparó una proteína CAPRIN-1 humana recombinante por el siguiente método. Se realizó PCR en un volumen total de 50 µl con 1 µl de ADNc, dos cebadores (SEC ID N° 38 y 39 que comprenden secuencias de escisión con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I) de 0,4 µM cada uno, dNTP 0,2 mM, y 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara Shuzo Co., Ltd.), preparado por adición de los reactivos y un tampón adjunto. La expresión se había confirmado por un método de RT-PCR para el ADNc usado en este documento entre diversos ADNc derivados de tejido humano o derivados de células preparados en el Ejemplo 1. Se realizó PCR repitiendo un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 2,5 minutos 30 veces usando un termociclador (BIO RAD). Los dos anteriores cebadores son capaces de amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos completa de la SEC ID N° 2. Después de la PCR, el ADN así amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN así purificado se ligó a un vector de clonación PCR-Blunt (Invitrogen). Después de transformación de *Escherichia coli* con el mismo, se recogió el plásmido. Se verificó por secuenciación que el fragmento génico así amplificado tiene la secuencia de interés. El plásmido que tiene una secuencia coincidente con la secuencia de interés se trató con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y después se purificó con un kit de extracción de gel QIAquick. La secuencia génica de interés se insertó en un vector de expresión de *Escherichia coli* pET30a (Novagen) tratado con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Puede producirse una proteína recombinante fusionada con marca His usando el vector. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* para expresión recombinante, BL21 (DE3), y después se indujo la expresión con IPTG 1 mM, de modo que se expresó la proteína de interés en *Escherichia coli*.

(2) Purificación de proteína recombinante

Se cultivó la *Escherichia coli* recombinante obtenida anteriormente que expresa el gen de la SEC ID N° 1 en medio LB que contenía 30 µg/ml de kanamicina a 37 °C hasta alcanzar absorbancia a 600 nm aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM, y después las células se cultivaron a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, se realizó centrifugación a 4800 rpm durante 10 minutos y después se recogieron las células. El sedimento celular resultante se suspendió en solución salina tamponada con fosfato y se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos, y después se lavaron las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato y después se alterar por ultrasonificación en hielo. El lisado resultante de la *Escherichia coli* ultrasonificada se sometió a centrifugación a 6000 rpm durante 20 minutos, y después el sobrenadante resultante se consideró como una fracción soluble y el precipitado se consideró como una fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna de quelato de níquel ajustada de acuerdo con un método convencional (vehículo: Sepharose™ quelante Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de columna de 5 ml; y tampón de equilibrado: tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0)). Las fracciones no adsorbidas se retiraron por lavado con tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 20 mM. Inmediatamente después de lavar, se eluyeron 6 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. La elución de la proteína de interés se confirmó por tinción con Coomassie sobre la fracción de elución con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM, y después se añadió la fracción de elución a una columna de fuerte intercambio aniónico (vehículo: Q Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de columna de 5 ml; y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrado). Se retiró por lavado una fracción no adsorbida con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 200 mM. Inmediatamente después de lavar, se eluyeron 5 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 400 mM, y por tanto se obtuvo la fracción purificada de la proteína que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 2.

Se distribuyeron 200 µl de cada muestra purificada obtenida por el anterior método en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂ 2 mM, pH 7,4), seguido de la adición de 2 µl de enteroquinasa (Novagen). Después de eso, el resultante se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente para reacción de modo que se retiró por escisión la marca His, y después se realizó purificación usando un kit de captura de escisión por enteroquinasa (Novagen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. A continuación, 1,2 ml de la muestra purificada

obtenida por el método anterior se sometió a remplazo de tampón con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) usando una ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Además, se realizó filtración a esterilidad usando HT Tuffryn Acrodisc 0,22 μm (PALL) y después el resultante se usó para el siguiente experimento.

Ejemplo 3 Preparación de anticuerpo monoclonal de ratón contra CAPRIN-1

Se mezclaron 100 μg de la proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 2 preparada en el Ejemplo 2 con una cantidad equivalente de adyuvante MPL+TDM (Sigma), y después esto se usó como solución antigénica por un ratón. La solución antigénica se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/cc de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.), y después se realizó la administración 7 veces cada semana, y de este modo se completó la inmunización. Se escindió cada bazo 3 días después de la inmunización final, y se emparedó entre dos vidrios de portaobjetos esterilizados y después se aplastaron. El resultante se lavó con PBS(-) (Nissui) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos para retirar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces, de modo que se obtuvieron esplenocitos. Los esplenocitos así obtenidos y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de ATCC) se mezclaron a una proporción de 10:1. Se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 μl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % calentado a 37 °C y 800 μl de PEG1500 (Boehringer) a la mezcla, se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular, y después se sometió a centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos. Después de retirar el sobrenadante, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 que contenía FBS al 15 %, suplementado con una solución HAT (Gibco) (2 % equivalente) (medio selectivo HAT), y después la suspensión celular se sembró en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 μl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días a 37 °C en condiciones de CO₂ al 5 %, de modo que se obtuvieron hibridomas preparados por fusión de esplenocitos y células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas usando como marcador la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados a CAPRIN-1 humana. Se añadió la solución de proteína CAPRIN-1 (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) preparada en el Ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a 100 μl por pocillo y después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadieron 400 μl de una solución de albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % (SIGMA) por pocillo, y después la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 μl de PBS-T por pocillo. El sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 μl por pocillo, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo marcado con HRP anti-IgG (H+L) de ratón (Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS a 100 μl por pocillo y el resultante después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 μl de una solución de sustrato TMB (Thermo) por pocillo y después se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Después del desarrollo de color, se añadieron 100 μl de ácido sulfúrico 1 N por pocillo para detener la reacción, y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producían anticuerpos con altos valores de absorbancia.

Los hibridomas así seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y después se cultivaron. Después de 1 semana, se observaron hibridomas que había formado colonias individuales en los pocillos. Estas células en los pocillos se cultivaron adicionalmente, y después se seleccionaron hibridomas usando como marcador la afinidad de unión de anticuerpos producidos por los hibridomas clonados a CAPRIN-1 humana. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) preparada en el Ejemplo 3 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 μl por pocillo, y después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces, se añadieron 400 μl de una solución de BSA al 0,5 % por pocillo, y después el resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 μl de PBS-T por pocillo. Se añadieron 100 μl de cada sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente por pocillo, y después la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron 100 μl de un anticuerpo marcado con HRP anti-IgG (H+L) de ratón (Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 μl de una solución de sustrato TMB (Thermo) por pocillo, y después se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Después del desarrollo de color, se añadieron 100 μl de ácido sulfúrico 1 N por pocillo para detener la reacción y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 50 líneas celulares de hibridoma que producían anticuerpos monoclonales inmunorreactivos con CAPRIN-1 humana.

A continuación, de esos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron anticuerpos reactivos con las superficies celulares de células cancerosas de mama que expresaban CAPRIN-1 humana. Específicamente, se centrifugaron 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, y se añadieron 100 μl del sobrenadante de cultivo de cada uno de los hibridomas anteriores al tubo, y después el

tubo se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió un anticuerpo de cabra marcado con FITC anti-IgG de ratón (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y después se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un calibre FACS (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizaron procedimientos similares a los anteriores usando el suero de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad que no se había tratado con anticuerpos y se había diluido 500 veces con medio para el cultivo de hibridomas, de modo que se obtuvo una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron tres anticuerpos monoclonales (anticuerpos monoclonales nº 1, nº 2, y nº 3) que había mostrado intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control, y es decir, que reaccionaron con las superficies celulares de células cancerosas de mama.

Ejemplo 4 Caracterización de anticuerpos seleccionados

(1) Clonación de genes de regiones variables de anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1 humana

Se extrajo el ARNm de cada línea celular de hibridoma que producía uno de los tres anticuerpos monoclonales seleccionados en el Ejemplo 3. Se realizó un método de RT-PCR usando cebadores específicos para la secuencia derivada de FR1 de ratón y la secuencia derivada de FR4 de ratón para ello, y se obtuvieron los genes de las regiones variables de cadena pesada (VH) y los genes de las regiones variables de cadena ligera (VL) de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1. Para la determinación de secuencia, se clonaron estos genes en un vector pCR2.1 (Invitrogen).

(2) RT-PCR

Se preparó el ARNm de 10^6 células de cada línea celular de hibridoma usando un kit de micro purificación de ARNm (GE HealthCare). El ARNm así obtenido se transcribió de forma inversa y después se sintetizó el ADNc usando un kit de síntesis de primera hebra SuperScriptII (Invitrogen). Estos procedimientos se realizaron de acuerdo con protocolos adjuntos a cada kit.

La amplificación génica del anticuerpo se realizó por un método de PCR usando el ADNc así obtenido.

Para obtener el gen de la región VH, se usó un cebador (SEC ID Nº 54) específico para la secuencia FR1 de cadena pesada de ratón y un cebador (SEC ID Nº 55) específico para la secuencia FR4 cadena pesada de ratón. Además, para obtener el gen de la región VL, se usó un cebador (SEC ID Nº 56) específico para la secuencia de cadena ligera de ratón FR1 y un cebador (SEC ID Nº 57) específico para FR4 de cadena ligera de ratón. Estos cebadores se diseñaron en referencia a Jones, S. T. y Bending, M. M. Bio/Technology 9, 88-89 (1991). Se usó Ex-taq (Takara Bio Inc.) para la PCR. Se añadió una muestra de ADNc a 5 µl de tampón EX Taq 10 x, 4 µl de mezcla de dNTP (2,5 mM), cebadores (1,0 µM) (2 µl cada uno), y 0,25 µl de Ex Taq (5 U/µl), y después la cantidad total de ello se ajustó con agua estéril hasta 50 µl. La PCR se realizó en las condiciones: 2 minutos de tratamiento a 94 °C, seguido de 30 ciclos de 1 minuto de desnaturalización a 94 °C, 30 segundos de hibridación a 58 °C, y 1 minuto de reacción de extensión a 72 °C.

(3) Clonación

Los productos de PCR así obtenidos se sometieron cada uno a electroforesis en gel de agarosa, y se escindieron las bandas de ADN de la región VH y la región VL. Los fragmentos de ADN se purificaron usando un kit de purificación de gel QIAquick (QIAGEN) de acuerdo con los protocolos adjuntos. El ADN purificado se clonó en un vector pCR2.1 usando un kit de clonación TA (Invitrogen). El vector ligado se transformó en células competentes DH5a (TOYOBO) de acuerdo con un método convencional. Se cultivaron 10 clones de cada transformante durante una noche en medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C, y después se purificó el ADN plasmídico usando un kit Qiaspin Miniprep (QIAGEN).

(4) Determinación de secuencia

Las secuencias génicas de la región VH y la región VL en cada plásmido obtenido anteriormente se analizaron con un cebador directo M13 (SEC ID Nº 58) y un cebador inverso M13 (SEC ID Nº 59) en un secuenciador de fluorescencia (secuenciador de ADN 3130XL; ABI), usando un kit de secuenciación Big Dye Terminator Ver3.1 Cycle (ABI) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Como resultado, se determinó cada secuencia génica. Se identificaron las secuencias entre los 10 clones.

Las secuencias génicas así obtenidas que codificaban las regiones variables de cadena pesada de anticuerpo monoclonal se muestran por las SEC ID Nº 52 y 68, y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEC ID Nº 43 y 63; y las secuencias génicas que codifican las regiones variables de cadena ligera se muestran por las SEC ID Nº 70, 53, y 69 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEC ID Nº 47, 51, y 67. Específicamente, se reveló que el anticuerpo monoclonal nº 1 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 47, y nº 2 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID Nº 43 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID Nº 51, y nº

3 comprende la región variable de cadena pesada de la SEC ID N° 63 y la región variable de cadena ligera de la SEC ID N° 67.

Ejemplo 5 Identificación de epítipo de CAPRIN-1 a reconocerse por los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n° 1, n° 2 y n° 3

Se identificaron las regiones epitópicas de CAPRIN-1 reconocidas por los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n° 1, n° 2, y n° 3 (obtenidos en el Ejemplo 3) reactivos con superficies de células cancerosa.

Se sintetizaron 93 péptidos candidatos, comprendiendo cada uno de 12 a 16 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana, y después cada péptido se disolvió en DMSO a una concentración de 1 mg/ml. Cada péptido se disolvió en tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a una concentración de 30 µg/ml, se añadió a una placa de 96 pocillos (Nunc, Producto N° 436006) a 100 µl por pocillo, y después se dejó reposar durante una noche a 4 °C. La solución se descartó, se añadieron etanolamina 10 mM /tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a 200 µl por pocillo, y después el resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se descartó y después la placa se lavó dos veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,5 % (PBST), de modo que se preparó una placa en la que se había inmovilizado cada péptido.

El sobrenadante de cultivo celular que contenía los anticuerpos monoclonales de ratón (n° 1, n° 2, y n° 3) obtenidos en el Ejemplo 3 se añadió a 50 µl por pocillo, y después se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se retiró, seguido de tres veces de lavado con PBST. A continuación, se añadió una solución de anticuerpo secundario preparada por dilución de un anticuerpo marcado con HRP anti-IgG de ratón (Invitrogen) de 3000 a 4000 veces con PBST (50 µl cada uno) a los anticuerpos monoclonales de ratón. La solución se retiró, seguido de seis veces de lavado con PBST.

Se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar durante de 15 a 30 minutos para la reacción de coloración. Después del desarrollo de color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción, y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37 como secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por ambos anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n° 1 y n° 2.

Por lo tanto, se reveló que el polipéptido de la SEC ID N° 37, una secuencia parcial de CAPRIN-1 humana, contiene las regiones epitópicas para los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n° 1, n° 2, y n° 3.

Ejemplo 6 Expresión de CAPRIN-1 sobre diversas superficies de células cancerosas usando anticuerpos anti-CAPRIN-1 n° 1, n° 2, y n° 3

A continuación, se examinaron 7 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231 V, BT20, SK-BR-3, y DA-MB-231 T) para las que se había observado expresión génica de CAPRIN-1, y las otras 3 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231C, MCF-7, y ZR75-1), 5 líneas celulares de glioma (T98G, SNB19, U251, U87MG, y U373), 4 líneas celulares de cáncer renal (Caki-1, Caki-2, A498, y ACHN), 2 líneas celulares de cáncer gástrico (MKN28 y MKN45), 5 líneas celulares de cáncer colorrectal (HT29, LoVo, Caco2, SW480, y HCT116), 3 líneas celulares de cáncer pulmonar (A549, QG56, y PC8), 4 líneas celulares de leucemia (AML5, Namalwa, BDCM, RPI1788), 1 línea celular de cáncer de cuello del útero (SW756), 1 línea celular de cáncer de vejiga (T24), 1 línea celular de cáncer esofágico (KYSE 180), y 1 línea celular de linfoma (Ramos) para la expresión de proteína CAPRIN-1 sobre las superficies celulares de cada línea celular usando los sobrenadantes de cultivo que contenían n° 1, n° 2, y n° 3 obtenidos en el Ejemplo 3. Se centrifugaron 10^6 células de cada línea celular en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió cada sobrenadante de cultivo celular (100 µl) que contenía n° 1, n° 2, o n° 3 y después se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió un anticuerpo de cabra marcado con FITC anti-IgG (H+L) de ratón (SouthernBiotech) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y después el resultante se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se usó una muestra sometida a una reacción con solamente un anticuerpo secundario como control negativo. Como resultado, células a las que se habían añadido los anticuerpos n° 1, n° 2, y n° 3 mostraron intensidad de fluorescencia más fuerte en un 20 % o más que la del control negativo. Se reveló por estos resultados que la proteína CAPRIN-1 se expresaba sobre las superficies de membrana celular de las anteriores líneas celulares de cáncer humano. El porcentaje de potenciación en la anterior intensidad de fluorescencia se expresó como el porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel MFI) en cada tipo de célula y se calculó por la siguiente fórmula.

Porcentaje de aumento en intensidad de fluorescencia media (porcentaje de potenciación en intensidad de fluorescencia) (%) = ((nivel MFI en células que han reaccionado con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (nivel MFI de control)) / (nivel MFI de control) x 100.

Ejemplo 7 Efectos anti-tumorales (actividad ADCC y actividad CDC) de anticuerpos anti-CAPRIN-1 sobre células cancerosas

Se examinó si los anticuerpos anti-CAPRIN-1 podían dañar o no células cancerosas que expresaban CAPRIN-1 midiendo la actividad ADCC primero. La evaluación se realizó usando un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de CAPRIN-1 humana (SEC ID N° 37) preparado en el Ejemplo 1. Se recogieron 10^6 células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 para la que se había confirmado la expresión de CAPRIN-1 en un tubo de centrífuga de 50 ml, se añadieron 100 μ Ci de cromo-51, y después se realizó incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, el resultante se lavó tres veces con medio RPMI1640 que contenía suero de ternera fetal al 10 %. Las células se añadieron a una placa de fondo en V de 96 pocillos a 10^3 células por pocillo. Se añadió 1 μ g del anticuerpo policlonal contra el anterior péptido derivado de CAPRIN-1 humana a los pocillos y después se añadieron linfocitos (2×10^5 cada uno) separados de sangre periférica de conejo, seguido de 4 horas de cultivo a 37 °C en condiciones de CO₂ al 5 %. Después de cultivo, se midió la cantidad de cromo (Cr)-51 liberado de células cancerosas dañadas en un sobrenadante de cultivo, de modo que se calculó la actividad ADCC de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de CAPRIN-1 humana contra células cancerosas. Como resultado, se observó un 18,1 % de actividad ADCC contra MDA-MB-157 (véase la Fig. 2). Por otro lado, cuando se realizaron procedimientos similares usando un anticuerpo de control (Ejemplo 1 (5)) preparado a partir de sangre periférica de un conejo no inmunizado con el antígeno, y cuando no se añadió anticuerpo, casi no se observó actividad (véase la Fig. 2). Por lo tanto, se reveló que el anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede dañar células cancerosas que expresan CAPRIN-1 mediante actividad ADCC.

En este documento, la actividad citotóxica se determinó como una actividad citotóxica contra una línea celular cancerosa. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mezclando un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usar en la presente invención, un linfocito de conejo, y 10^3 células de cada línea celular cancerosa que había incorporado cromo-51, cultivando las células durante 4 horas, midiendo la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después de cultivo, y después calculando la actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa por la siguiente fórmula*.

*** Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de células cancerosas tras adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un linfocito de conejo) / (la cantidad de cromo-51 liberado de células diana a las que se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

A continuación, se evaluaron los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n° 1, n° 2, y n° 3 (obtenidos en el Ejemplo 3) para su actividad citotóxica contra células cancerosas. Se purificó cada sobrenadante de cultivo celular que producía n° 1, n° 2, o n° 3 usando Hitrap Proteína A Sepharose FF (GE HealthCare), se sometió a remplazo de tampón con PBS(-), y después se filtró con un filtro de 0,22 μ m (Millipore). Los resultantes se usaron como anticuerpos para la medición de la actividad. Se recogieron 10^6 células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 en un tubo de centrífuga de 50 ml, se añadieron 100 μ Ci de cromo-51, y después se realizó incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, el resultante se lavó tres veces con medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 %. Las células se añadieron a una placa con fondo en V de 96 pocillos a 10^3 células por pocillo para su uso como células diana. Los anticuerpos purificados anteriormente (1 μ g cada uno) se añadieron a las células. Se añadieron adicionalmente 5×10^4 células de esplenocitos de ratón aislados del bazo de un ratón BALB/C de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) de acuerdo con un método convencional y después se cultivaron durante 4 horas a 37 °C en condiciones de CO₂ al 5 %. Después de cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de células tumorales dañadas en un sobrenadante de cultivo, y se calculó la actividad citotóxica de cada anticuerpo anti-CAPRIN-1 contra células cancerosas. Como muestras de control negativo, se usó una muestra preparada por adición de PBS en lugar de los anticuerpos y una muestra preparada por adición de un anticuerpo de control de isotipo en lugar de los anticuerpos. Como resultado, los anticuerpos n° 1, n° 2, y n° 3 mostraron más del 25 % de actividad citotóxica contra MDA-MB-157. En contraste, la actividad de la muestra preparada por adición de PBS como control negativo y la actividad en la muestra preparada por adición del anticuerpo de control de isotipo como control negativo fueron del 1,7 % y 3,0 %, respectivamente. Asimismo, se examinaron los anticuerpos n° 1, n° 2, y n° 3 para su actividad citotóxica contra otras células cancerosas incluyendo líneas celulares de glioma T98G y U373, líneas celulares de cáncer pulmonar A549 y QG56, líneas celulares de cáncer renal Caki-1 y ACHN, una línea celular de cáncer de cuello del útero SW756, una línea celular de cáncer de vejiga T24, una línea celular de cáncer esofágico KYSE180, líneas celulares de cáncer gástrico MKN28 y MKN45, una línea celular de cáncer colorrectal SW480, una línea celular de leucemia AML5, y una línea celular de linfoma Ramos. Como resultado, el anticuerpo n° 1 mostró un 13,2 % contra T98G (2,5 % en el caso de control de isotipo), 16,0 % contra U373 (4,3 % en el caso de control de isotipo), 12,0 % contra A549 (4,5 % en el caso de control de isotipo), 12,6 % contra QG56 (5,3 % en el caso de control de isotipo), 10,3 % contra Caki-1 (4,5 % en el caso de control de isotipo), 9,0 % contra ACHN (3,8 % en el caso de control de isotipo), 8,6 % contra SW756 (5,1 % en el caso de control de isotipo), 13,0 % contra T24 (3,8 % en el caso de control de isotipo), 8,9 % contra KYSE180 (5,7 % en el caso de control de isotipo), 16,2 % contra MKN28 (4,2 % en el caso de control de isotipo), 12,1 % contra MKN45 (4,6 % en el caso de control de isotipo), 13,4 % contra SW480 (6,4 % en el caso de control de isotipo), 8,9 % contra AML5 (4,7 % en el caso de control de isotipo), y 8,1 % contra Ramos (2,5 % en el caso de control de isotipo). Además los anticuerpos n° 2 y n° 3 mostraron resultados similares. Se demostró por los anteriores resultados que los anticuerpos anti-CAPRIN-1 así

obtenidos nº 1, nº 2, y nº 3 dañan células cancerosas que expresan CAPRIN-1 mediante actividad ADCC. Se demostró por los anteriores resultados que los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 así obtenidos nº 1, nº 2, y nº 3 dañan células cancerosas que expresan CAPRIN-1 mediante actividad ADCC.

En este documento, la actividad citotóxica se determinó como una actividad citotóxica contra una línea celular cancerosa. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mezclando un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usar en la presente invención, un esplenocito de ratón, y 10^3 células de cada línea celular cancerosa que había incorporado cromo-51, cultivando las células durante 4 horas, midiendo la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después de cultivo, y después calculando la actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa por la siguiente fórmula*.

*** Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de células cancerosas tras la adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un esplenocito de ratón) / (la cantidad de cromo-51 liberado de células diana a las que se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

A continuación, se evaluaron los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 obtenidos nº 1 y nº 2 para su actividad citotóxica (actividad CDC) contra células cancerosas. Se añadió sangre recogida de un conejo a un tubo Eppendorf, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, y después se sometió a 5 minutos de centrifugación a 3000 rpm. Por tanto, se preparó suero para la medición de la actividad CDC. Se recogieron 10^5 células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo de centrífuga de 50 ml, se añadieron 100 μ Ci cromo-51, y después se realizó incubación a 37 °C durante 2 horas. El resultante se lavó tres veces con medio RPMI que contenía FBS al 10 %. Posteriormente, las células se suspendieron en medio RPMI que contenía el suero de conejo preparado anteriormente (50 %), y después se añadieron a una placa con fondo en V de 96 pocillos a 10^3 células por pocillo. Se añadió 1 μ g de cada uno de los anticuerpos monoclonales de ratón nº 1 y nº 2 a las células y después se cultivaron las células durante 4 horas a 37 °C en condiciones de CO₂ al 5 %. Después de cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de células tumorales dañadas en un sobrenadante de cultivo, y después se calculó la actividad CDC de cada anticuerpo contra MDA-MB-231V. Como resultado, los anticuerpos nº 1 y nº 2 mostraron ambos más del 20 % de actividad CDC. Además, no se observó actividad citotóxica en un grupo de control negativo a que no se había añadido anticuerpo. Por lo tanto, se reveló que los anticuerpos nº 1 y nº 2 pueden dañar células tumorales que expresan CAPRIN-1 también mediante actividad CDC.

En este documento, la actividad citotóxica se determinó como una actividad citotóxica contra una línea celular cancerosa. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mezclando un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usar en la presente invención, suero, y 10^3 células de cada línea celular cancerosa que había incorporado cromo-51, cultivando las células durante 4 horas, midiendo la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después de cultivo, y después calculando la actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa por la siguiente fórmula*.

*** Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de células cancerosas tras la adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y suero) / (la cantidad de cromo-51 liberado de células diana a las que se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

A continuación, se evaluaron los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 así obtenidos nº 1 y nº 2 para sus efectos anti-tumorales *in vivo* en ratones que albergan tumor. Los anticuerpos usados en este documento se prepararon por purificación en columna del sobrenadante de cultivo de cada célula productora de nº 1 o nº 2 del mismo modo al descrito anteriormente.

Los efectos anti-tumorales de los anticuerpos nº 1 y nº 2 se examinaron usando ratones que albergan tumor en que se había trasplantado una línea celular cancerosa derivada de ratón que expresaba CAPRIN-1. Se trasplantaron células 4T1 (adquiridas de ATCC) de forma subcutánea en la región dorsal de 30 ratones Balb/c (Japan SLC Inc.) a 5×10^5 células/ratón. Se dejó que los tumores crecieran hasta alcanzar un tamaño de aproximadamente 5 mm de diámetro. Los anticuerpos nº 1 y nº 2 se administraron cada uno por vía intraperitoneal a 20 ratones que albergan tumor entre los 30 ratones que albergan tumor en una cantidad de 200 μ g (200 μ l)/ratón (cada anticuerpos se administró a 10 ratones). Posteriormente, se administró la misma cantidad del anticuerpo por vía intraperitoneal a cada ratón que alberga tumor 3 veces en total en 2 días. Los tamaños de los tumores se midieron cada día y se examinaron los efectos anti-tumorales por observación. Mientras tanto, como grupo de control, se administró PBS (-) en lugar de los anticuerpos a los 10 ratones restantes que albergan tumor. El tamaño del tumor se calculó como un volumen usando la fórmula: longitud del eje principal x longitud del eje pequeño x longitud del eje pequeño x 0,5.

Como resultado de la observación de los efectos anti-tumorales, en el grupo de examen al que se había administrado los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 nº 1 y nº 2, se descubrió que los tumores habían retrocedido casi completamente hasta el día 16 después de la administración de los anticuerpos. Por otro lado, en el grupo de control al que se había administrado PBS(-), se descubrió que los tumores habían aumentado hasta aproximadamente el 820 % en el día 12. Se demostró por estos resultados que los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 humana nº 1 y nº 2 muestran fuertes efectos anti-tumorales *in vivo* sobre célula cancerosas que expresan CAPRIN-1.

Aplicabilidad industrial

Los anticuerpos de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir el cáncer.

5 Texto libre de la lista de secuencias

SEC ID N° 31: cebador T3
SEC ID N° 32: cebador T7
SEC ID N° 33, 34, 38, 39, y 54-59: cebadores
10 SEC ID N° 35 y 36: cebadores de GAPDH

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Toray Industries, Inc.
<120> Composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de cáncer
<130> PH-4604-PCT
20 <150> JP 2010-023454
<151> 04-02-2010
<150> JP 2010-183162
<151> 18-08-2010
25 <160> 70
<170> PatentIn versión 3.1
30 <210> 1
<211> 5562
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
35 <220>
<221> CDS
<222> (190)..(2319)
<223>
40 <400> 1

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg	60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccc cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala	
15 20 25 30	
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc	327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr	
35 40 45	
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac	375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp	
50 55 60	
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac	423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr	
65 70 75	
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat	471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp	
80 85 90	
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa	519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys	
95 100 105 110	
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca	567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr	

115	120	125	
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu 130 135 140			615
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys 145 150 155			663
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly 160 165 170			711
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr 175 180 185 190			759
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln 195 200 205			807
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu 210 215 220			855
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu 225 230 235			903
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250			951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270			999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285			1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300			1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315			1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala 320 325 330			1191
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Thr Pro Val Ala Gln Ala 335 340 345 350			1239
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 355 360 365			1287
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn 370 375 380			1335

cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr 385 390 395	1383
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu 400 405 410	1431
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr 415 420 425 430	1479
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln 435 440 445	1527
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu 450 455 460	1575
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr 465 470 475	1623
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln 480 485 490	1671
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510	1719
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525	1767
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln 530 535 540	1815
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln 545 550 555	1863
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570	1911
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590	1959
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605	2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620	2055
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103

tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln 690 695 700	2295
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705	2349
aaaacacact ggccagtgtt ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttggtct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgctcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttaacaggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtggg taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagcct gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt	3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg	3669
agagtctota aatttgatgg aaatggacac ttgagtatgt acttagcctt atgtactctg	3729

ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct	3789
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatccacact ttaagcaaag gctactaagt	3849
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt	3909
ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac	3969
tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt	4029
caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat	4089
aaaataagtt cttgactttt ctcagtgtgt gttgtgtgtac atcatattgg aagggttaac	4149
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctgacacctc cccttgctg ctttaaatga	4209
catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat	4269
atttgtggtt tactgggtaa tccttagatg atgtatgctt gcagtcttat ataaaactaa	4329
atttgcctat tgtgtagaaa ataatttcac gacatttaca atcaggactg aagtaagttc	4389
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag	4449
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtgt tcatagtttg	4509
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcccttt tttgaactat aatttttctt	4569
tttttggtta ttttaccatc acagttttaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca	4629
tattttttaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat	4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg	4749
ccctttgttt ggtaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg	4809
tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaat acttttgtat atgcataata	4869
taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat	4929
tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga	4989
aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta	5049
atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact	5109
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt	5169
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttccctaagt ttttaggaca tttgttcatt	5229
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcogaa ttcaaaccct	5289
tcattttatg ttttaagctc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa	5349
atttttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt	5409
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca	5469
tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatgtt	5529
taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc	5562

5
<210> 2
<211> 709
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 2

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

Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
 245 250 255
 Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
 260 265 270
 Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
 275 280 285
 Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
 290 295 300
 Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320
 Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335
 Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
 340 345 350
 Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365
 Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400
 Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415
 Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430
 Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
 450 455 460
 Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
 485 490 495

Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
500 505 510

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn
690 695 700

Thr Gln Gln Val Asn
705

<210> 3
<211> 3553
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS
<222> (190)..(2274)
<223>

5 <400> 3

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgccctca ctaggagcgg	60
ctctcgggtgc agcgggacag ggogaagcgg cctgcgcccc cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttccag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga cgg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala	
15 20 25 30	
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc	327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr	
35 40 45	
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac	375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp	
50 55 60	
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac	423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr	
65 70 75	
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat	471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp	
80 85 90	
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa	519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys	
95 100 105 110	
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca	567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr	
115 120 125	
ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa	615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu	
130 135 140	
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa	663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys	
145 150 155	
ttg gga gat gat gaa gtg ccg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga	711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly	
160 165 170	
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat	759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr	
175 180 185 190	
aag cta gta gac cct gaa ccg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag	807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln	
195 200 205	
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa	855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu	
210 215 220	
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag	903

Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu		
		225					230					235					
cgt	gtt	ttt	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat		951
Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn		
	240					245					250						
ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	gca	gtt	gaa	gac		999
Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp		
255					260				265						270		
cag	gta	cct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gca	gaa	gag	tac	act	gag	caa		1047
Gln	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln		
				275					280					285			
agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	cag	ttc	atg	gca	gaa		1095
Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu		
			290					295					300				
aca	cag	ttc	acc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt		1143
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val		
		305					310					315					
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca		1191
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala		
	320					325					330						
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca		1239
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala		
335					340					345					350		
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg		1287
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met		
				355				360					365				
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat		1335
Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn		
			370					375					380				
cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	cct	atg	aat	cca	aca		1383
Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr		
		385					390					395					
caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat	tct	gaa		1431
Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu		
	400					405				410							
tct	aga	ctt	gct	cag	cct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcg	aca		1479
Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr		
415					420					425					430		
cag	gtt	cct	ttg	gta	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tac	aca	gca	tct	caa		1527
Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln		
				435					440					445			
ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	caa	cga	cca	cag	aag	gaa		1575
Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu		
			450					455					460				
cca	att	gat	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	tta	aat	aca	gac	cag	act		1623
Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr		
		465					470					475					
aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gcg	tct	cag	cct	caa	gta	ttt	cag		1671
Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln		

480	485	490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510	1719		
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525	1767		
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln 530 535 540	1815		
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser 545 Asn Gln Ser Phe 550 Ser Ser Gln Pro His 555 Gln Val Glu Gln	1863		
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570	1911		
ggc tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590	1959		
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605	2007		
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620	2055		
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103		
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151		
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199		
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247		
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690	2294		
ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt	2354		
tccagacttg ttgctaggga tttaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttgagacc	2414		
caaatttttaa tttttgaatg atttaatttt cctgtttact atataaactg tcttgaaaac	2474		
tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt ttccaggtcc	2534		
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg	2594		
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc	2654		

tatttatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacattttaga	2714
gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt	2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg	2834
agctatactt aaaaaaatt acagggttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga	2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat	2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggtttc	3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tggttaaggag gaattacaac gtactttgat	3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca	3134
cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta	3194
tgttctttcc caccttgtag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc	3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat	3314
gttatgtagt ttctttttta cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tggtgctttt	3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga	3434
atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgotgtatct attccaacg	3494
cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttggtga atgaatgaa	3553

<210> 4
 <211> 694
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4

5

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala
35 40 45

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys
50 55 60

Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu
65 70 75 80

Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
85 90 95

Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu
100 105 110

Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys
 115 120 125

Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys
 130 135 140

Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly
 145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro
 165 170 175

Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu
 180 185 190

Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu
 195 200 205

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
 210 215 220

Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
 225 230 235 240

Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
 245 250 255

Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
 260 265 270

Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
 275 280 285

Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
 290 295 300

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320

Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335

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

Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365

Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400
 Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415
 Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430
 Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
 450 455 460
 Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
 485 490 495
 Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
 500 505 510
 Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
 515 520 525
 Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
 530 535 540
 Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
 545 550 555 560
 Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
 565 570 575
 Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
 580 585 590
 Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
 595 600 605
 Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
 610 615 620

ES 2 540 858 T3

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690

<210> 5
<211> 1605
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (46)..(1392)
<223>

<400> 5

gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt	57
Met Ala Leu Ser	
1	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
5 10 15 20	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
25 30 35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
40 45 50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
55 60 65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
70 75 80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	

120	125	130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 135 140 145			489
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 150 155 160			537
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 165 170 175 180			585
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 185 190 195			633
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 200 205 210			681
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 215 220 225			729
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 230 235 240			777
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 245 250 255 260			825
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 265 270 275			873
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 280 285 290			921
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 295 300 305			969
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 310 315 320			1017
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 325 330 335 340			1065
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 345 350 355			1113
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 360 365 370			1161
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 375 380 385			1209

```

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc      1257
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
   390                               395                               400

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa      1305
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
   405                               410                               415                               420

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag      1353
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
           425                               430                               435

cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca      1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys
           440                               445

agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgt      1462

ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg      1522

taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg      1582

gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa                                           1605

```

<210> 6
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 6

```

Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg
 1                               5                               10                               15

Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr
           20                               25                               30

Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val
           35                               40                               45

Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu
           50                               55                               60

Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu
           65                               70                               75                               80

Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile
           85                               90                               95

His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr
           100                               105                               110

Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn
           115                               120                               125

```

Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu
 130 135 140
 Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
 145 150 155 160
 Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr
 165 170 175
 Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
 180 185 190
 Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
 195 200 205
 Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 210 215 220
 Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg
 225 230 235 240
 Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe
 245 250 255
 Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala
 260 265 270
 Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro
 275 280 285
 Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro
 290 295 300
 Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser
 305 310 315 320
 Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser
 325 330 335
 His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln
 340 345 350
 Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu
 355 360 365
 Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro
 370 375 380
 Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met

385		390		395		400
Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro						
		405		410		415
Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser						
		420		425		430
Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys						
	435		440		445	

5 <210> 7
 <211> 4154
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2154)
 <223>

<400> 7

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	48
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala 20 25 30	96
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Pro Ala Ser Gln 35 40 45	144
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln 50 55 60	192
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys 65 70 75 80	240
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu 85 90 95	288
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn 100 105 110	336
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser 115 120 125	384
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu 145 150 155 160	480

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tct	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064

Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln		
	675						680					685					
agt	gga	cca	egg	gga	gcc	cca	cga	ggg	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	2112	
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro		
	690						695				700						
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa			2154	
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn					
	705					710				715							
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcc	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg											2214	
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	coctttcagg	aaacttattg	taaagggact											2274	
gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag											2334	
gaaactat	ttattctgca	tgttcttct	aagcgtcctc	ttgagccttg	cacatgatac											2394	
tcagattcct	cacccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttacagg	tgatatctcc											2454	
atagttat	gaagtggctt	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattgg	ataaaaaatca											2514	
acaaatcagc	cctagagtta	ttcaaagtgt	aattgacaaa	aactaaaata	tttcccttog											2574	
agaaggagt	gaatgtggtt	tggcagaaca	actgcatttc	acagcttttc	cggttaaatt											2634	
ggagcactaa	acgttttagat	gcataccaaa	ttatgcatgg	gcccttaata	taaaaggctg											2694	
gctaccagct	ttgacacagc	actattcctc	ctctggccaa	acaactgtgg	ttaaacaaca											2754	
catgtaaatt	gctttttaac	agctgatact	ataataagac	aaagccaaaa	tgcaaaaatt											2814	
gggctttgat	tggcactttt	tgaaaaatat	gcaacaaata	tgggatgtaa	totggatggc											2874	
cgttctctga	cttaatgtga	agtatttaga	tacctttttg	aacacttaac	agtttcttct											2934	
gacaatgact	tttgtaagga	ttggtaactat	ctatcattcc	ttataatgta	cattgtctgt											2994	
cactaatcct	cagatcttgc	tgtattgtca	cctaaattgg	tacaggtact	gatgaaaata											3054	
totaatggat	aatcataaca	ctcttgggtca	catgtttttc	ctgcagcctg	aagggtttta											3114	
aaagaaaaag	atatcaaatg	cctgctgcta	ccaccctttt	aaattgctat	cttttgaaaa											3174	
gcaccagtat	gtgttttaga	ttgatttccc	tatttttaggg	aatgacaga	cagtagtttc											3234	
agttctgatg	gtataagcaa	aacaaataaa	acatgtttat	aaaagttgta	tottgaaaca											3294	
ctggtgttca	acagctagca	gcttatgtgg	ttcaccocat	gcattgttag	tgtttcagat											3354	
tttatggtta	tctccagcag	ctgtttctgt	agtacttgca	tttatctttt	gtctaaccct											3414	
aatattctca	cggaggcatt	tatattcaaa	gtggtgatcc	cttcacttag	acgcataggg											3474	
agagtcacaa	gtttgatgaa	gaggacagt	tagtaattta	tatgctgttg	gaatttggtc											3534	
tagcagtttg	agcactagtt	ctgtgtgcct	atgaacttaa	tgctgcttgt	catattccac											3594	
tttgacttca	tggagaatta	atcccatcta	ctcagcaaag	gctatactaa	tactaagtta											3654	
atggtat	ctgtgcagaa	attgaatttt	gttttattag	catttagcta	aggaattttt											3714	
ccagtaggtg	ctcagctact	aaagaaaaac	aaaaacaaga	cacaaaacta	ttctcaaaaa											3774	

ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg	3834
ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa	3894
tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat	3954
attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctccgt	4014
tgtgcgcttt aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatttta	4074
tggggaatag ataaaatatt cgtgggttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia	4134
tcctatatat aaaactaaat	4154

<210> 8
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 8

5

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	1	5	10	15
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	20	25	30	
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	35	40	45	
His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	50	55	60	
Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	65	70	75	80
Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	85	90	95	
Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	100	105	110	
Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	115	120	125	
Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	130	135	140	
Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	145	150	155	160
Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	165	170	175	

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445
 Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460
 Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480
 Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670
 Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro

		690		695		700
		Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn				
		705		710		715
	<210>	9				
	<211>	4939				
5	<212>	ADN				
	<213>	<i>Canis familiaris</i>				
	<220>					
	<221>	CDS				
10	<222>	(1)..(2109)				
	<223>					
	<400>	9				

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser 195 200 205	624
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220	672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240	720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255	768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300	912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320	960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 355 360 365	1104
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 370 375 380	1152
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 385 390 395 400	1200
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415	1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430	1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445	1344

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460	1392
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 485 490 495	1488
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 500 505 510	1536
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe 515 520 525	1584
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys 530 535 540	1632
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560	1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575	1728
gtg gtt gcc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590	1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga gcc tta atg aat gga tac agg gcc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640	1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655	1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct gcc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670	2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga gcc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685	2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690 695 700	2109
tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat	2169

gtaggttaca tgttaggaat acatttatca ttaccagaact tgttgctagg gattaaatga 2229
 aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289
 gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcttcagaaa aagtgttttt 2349
 ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac 2409
 tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
 attcctcttt catttttgaa catgcatatt atattttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaa atgtttctgac ttttaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
 ttctggtttt tttctcttta ccatagggaa actgtttcct gtttgggcag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
 aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc tttctcact tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
 tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
 ggtctgtttt tcattctggg gcttttatta attttgatag tatgatgtta ctactactg 3249
 aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
 cttoactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcag acaacttcca ggacaggtga 3489
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtgggtga caagctgcc acatgcttct 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaacccaaa 3609
 tgccattttt gtcttctagg tctggagggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
 caotggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
 caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaaact atttttatc tgcattgtct tctaagcgt 3909
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tctcaccct tgcctaggag taaaacataa 3969
 tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaata agcaagatta 4029
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggtaattga 4089

caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtgggaatgt ggtttggcag aacaactgca	4149
tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc	4209
atgggccctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg	4269
ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata	4329
agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca	4389
aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt	4449
tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca	4509
ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa	4569
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatgtt	4629
tttcctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc	4689
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt	4749
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt	4809
ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc	4869
ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact	4929
tgcattttatc	4939

<210> 10
 <211> 702
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 10

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
85 90 95

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125
 Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140
 Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175
 Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205
 Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220
 Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240
 Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255
 Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270
 Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285
 Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300
 Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320
 Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335
 Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350
 Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380
 Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400
 Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415
 Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430
 Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445
 Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460
 Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480
 Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe

625		630		635		640
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn						
	645			650		655
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly						
	660			665		670
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln						
	675			680		685
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp						
	690			695		700

5
 <210> 11
 <211> 3306
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2040)
 <223>

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	48
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala 20 25 30	96
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln 35 40 45	144
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln 50 55 60	192
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys 65 70 75 80	240
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu 85 90 95	288
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn 100 105 110	336
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser 115 120 125	384
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415	1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430	1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445	1344
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460	1392
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 485 490 495	1488
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 500 505 510	1536
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe 515 520 525	1584
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys 530 535 540	1632
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560	1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575	1728
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590	1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640	1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655	1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016

Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly		
			660					665					670				
tat	cag	cgg	gga	tgc	cgc	aaa	tga	acactcagca	agtgaattaa	tctgattcac						2070	
Tyr	Gln	Arg	Gly	Cys	Arg	Lys											
			675														
aggattatgt	ttaaacgccca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg	ttaccagaag											2130	
agttattatc	tatttggttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc											2190	
cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag	gaaactattt											2250	
ttattctgca	tgttcttcct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac	tcagattcct											2310	
cacccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttacaggg	tgatatctcc	atagttattt											2370	
gaagtggctt	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattgg	ataaaaatca	acaaatcagc											2430	
cctagagtta	ttcaaagtgt	aattgacaaa	aaactaaaata	tttcccttcg	agaaggagtgt											2490	
gaatgtgggt	tggcagaaca	actgcatttc	acagcttttc	cgggttaaatt	ggagcactaa											2550	
acgttttagat	gcataccaaa	ttatgcatgg	gcccttaata	taaaaggctg	gctaccagct											2610	
ttgacacagc	actattcatc	ctctggccaa	acaactgtgg	ttaaacaaca	catgtaaatt											2670	
gctttttaac	agctgatact	ataataagac	aaagccaaaa	tgcaaaaatt	gggctttgat											2730	
tggcactttt	tgaaaaatat	gcaacaaata	tgggatgtaa	tctggatggc	cgcttctgt											2790	
cttaatgtga	agtattttaga	tacctttttg	aacacttaac	agtttcttct	gacaatgaact											2850	
tttgtaagga	ttggtactat	ctatcattcc	ttataatgta	cattgtctgt	cactaatcct											2910	
cagatcttgc	tgtattgtca	cctaaattgg	tacaggtact	gatgaaaata	tctaattggat											2970	
aatcataaca	ctcttgggtca	catgtttttc	ctgcagcctg	aagggtttta	aaagaaaaag											3030	
atatcaaagt	cctgtctgta	ccaccctttt	aaattgctat	cttttgaaaa	gcaccagtat											3090	
gtgtttttaga	ttgatttccc	tattttaggg	aaatgacaga	cagtagtttc	agttctgatg											3150	
gtataagcaa	aacaaataaa	acatgtttat	aaaagttgta	tcttgaaaca	ctggtgttca											3210	
acagctagca	gcttatgtgg	ttcaccccat	gcattgttag	tgtttcagat	tttatggtta											3270	
tctccagcag	ctgtttctgt	agtacttgca	tttata													3306	

<210> 12
 <211> 679
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 12

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly		
1				5				10					15				
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala		
			20					25					30				

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
 35 40 45
 His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
 50 55 60
 Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
 65 70 75 80
 Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
 85 90 95
 Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
 100 105 110
 Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125
 Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140
 Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175
 Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205
 Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220
 Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240
 Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255
 Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270
 Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285
 Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn

290		295		300	
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln					
305		310		315	320
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln					
		325		330	335
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu					
		340		345	350
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln					
		355		360	365
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser					
		370		375	380
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala					
		385		390	395
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys					
		405		410	415
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro					
		420		425	430
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu					
		435		440	445
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu					
		450		455	460
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser					
		465		470	475
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser					
		485		490	495
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser					
		500		505	510
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe					
		515		520	525
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys					
		530		535	540
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln					
		545		550	555
					560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
675

<210> 13
<211> 2281
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(2154)
<223>

<400> 13

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

cac ccc gcg acc gcc acc gcc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu 85 90 95	288
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn 100 105 110	336
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser 115 120 125	384
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctg Met Arg Glu Glu Ala Glu Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu 145 150 155 160	480
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu 165 170 175	528
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser 180 185 190	576
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser 195 200 205	624
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220	672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240	720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255	768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300	912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320	960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctg cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056

Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	
			340					345					350			
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	oga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
		355					360					365				
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
		370				375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
		385			390					395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
				405					410					415		
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425					430			
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	oga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
	465				470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gog	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505					510			
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
		530				535					540					
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
		545				550				555					560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
				565					570					575		
gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585					590			
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	

595	600	605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620			1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640			1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655			1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670			2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685			2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro 690 695 700			2112
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705 710 715			2154
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccaa aaaacacact ggccagtgtgta ccataatatg			2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat			2274
tgtcagc			2281

<210> 14
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 14

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu

85										90					95				
Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn				
			100					105					110						
Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser				
		115					120					125							
Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu				
	130					135					140								
Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu				
145					150					155					160				
Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu				
				165				170						175					
Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser				
			180					185					190						
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser				
		195					200					205							
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp				
	210					215					220								
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala				
225					230					235					240				
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser				
			245					250						255					
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser				
		260					265						270						
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala				
		275					280					285							
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn				
	290					295					300								
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln				
305					310					315					320				
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln				
				325					330					335					
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu				
			340					345					350						

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365
 Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380
 Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400
 Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415
 Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430
 Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445
 Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460
 Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480
 Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670
 Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700
 Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 705 710 715

<210> 15
 <211> 3386
 <212> ADN
 <213> *Bos taurus*

<220>
 <221> CDS
 <222> (82)..(2208)
 <223>

<400> 15

cgcgctctcgc ccggtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt	60
ctctccccctt acggtttcaa g atg cct tgc gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	
1 5 10	
ggc agc aag tgc tcc gga ccg cca ccg ccg tgc ggt tcc tcc ggg aat	159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn	
15 20 25	
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc	207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr	
30 35 40	
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg	255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val	
45 50 55	
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat	303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp	
60 65 70	
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag	351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln	
75 80 85 90	

ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt	399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe	
95 100 105	
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag	447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln	
110 115 120	
aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa	495
Lys Thr Ile Lys Lys Lys Thr Ala Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu	
125 130 135	
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg	543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu	
140 145 150	
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg	591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu	
155 160 165 170	
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag	639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu	
175 180 185	
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat	687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn	
190 195 200	
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga	735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly	
205 210 215	
aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att	783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile	
220 225 230	
gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac	831
Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His	
235 240 245 250	
cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt	879
Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val	
255 260 265	
gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act	927
Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr	
270 275 280	
gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg	975
Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met	
285 290 295	
gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg	1023
Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp	
300 305 310	
aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag	1071
Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln	
315 320 325 330	
gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct	1119
Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala	
335 340 345	

caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala 350 355 360	1167
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe 365 370 375	1215
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn 380 385 390	1263
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His 395 400 405 410	1311
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu 415 420 425	1359
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala 430 435 440	1407
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln 445 450 455	1455
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp 460 465 470	1503
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val 475 480 485 490	1551
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val 495 500 505	1599
aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala 510 515 520	1647
cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln 525 530 535	1695
tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val 540 545 550	1743
gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr 555 560 565 570	1791
tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln 575 580 585	1839
cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr 590 595 600	1887
tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc	1935

Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly		
		605					610					615					
ttg	atg	aat	gga	tac	aga	gga	cct	gct	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	1983	
Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr		
	620					625					630						
gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	act	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	2031	
Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr		
	635				640				645					650			
aca	caa	tct	caa	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	tat	cag	cgg	2079	
Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg		
			655						660					665			
gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	2127	
Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro		
			670					675					680				
cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	2175	
Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly		
		685				690						695					
atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tctgattcac	aggattatgt				2228	
Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn								
	700					705											
ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc											2288	
tatttggtct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca											2348	
ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag	gaaactattt	ttactctgca											2408	
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacatgata	ctcagattcc	tcacccttgc											2468	
ttaggagtaa	aacataatat	actttaatgg	ggtgatatct	ccatagttat	ttgaagtggc											2528	
ttggataaag	caagactgac	ttctgacatt	ggataaaaac	tacaaatcag	ccctagagtc											2588	
attcagtggg	aactgacaaa	actaaaatat	ttcccttgaa	aggaagatgg	aaggagtgga											2648	
gtgtggtttg	gcagaacaac	tgcatctcac	agctttttcca	cttaaattgg	agcactgaac											2708	
athtagatgc	ataccgaatt	atgcatgggc	cctaatacaca	cagacaaggc	tggtgccagc											2768	
cttaggcttg	acacggcagt	gttcaccctc	tgccagacg	actgtgggtc	aagacacatg											2828	
taaattgctt	tttaacagct	gatactgtat	aagacaaagc	caaatgcaa	aattaggctt											2888	
tgattggcac	ttttcgaaaa	atatgcaaca	attaagggat	ataatctgga	tgcccgcttc											2948	
tgtacttaat	gtgaaatatt	tagatacctt	tcaaacactt	aacagtttct	ttgacaatga											3008	
gttttgtaag	gattggtagt	aaatatcatt	ccttatgacg	tacattgtct	gtcactaatc											3068	
cttggatctt	gctgtattgt	cacctaaatt	ggtacaggt	ctgatgaaaa	tctaattgat											3128	
aatcataaca	ctcttggtta	catgtttttc	ctgcagcctg	aaagttttta	taagaaaaag											3188	
acatcaaatg	cctgctgctg	ccaccctttt	aaattgctat	cttttgaaaa	gcaccagtat											3248	
gtgttttaga	ttgatttccc	tatttttaggg	aaatgacagt	cagtagtttc	acttctgatg											3308	
gtataagcaa	acaaataaaa	catgtttata	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa											3368	
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa															3386	

<210> 16
 <211> 708
 <212> PRT
 <213> *Bos taurus*

5

<400> 16

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ala Gly Ala Gly Ala
          20          25          30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
          35          40          45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50          55          60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65          70          75          80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
          85          90          95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
          100          105          110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
          115          120          125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130          135          140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145          150          155          160

Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu
          165          170          175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp
          180          185          190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
          195          200          205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210          215          220

```

Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	225	230	235	240
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	245	250	255	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	260	265	270	
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu	275	280	285	
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	290	295	300	
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	305	310	315	320
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	325	330	335	
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	340	345	350	
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	355	360	365	
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	370	375	380	
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	385	390	395	400
Ile	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	405	410	415	
Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Ser	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	420	425	430	
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	435	440	445	
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Asp	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	450	455	460	
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	465	470	475	480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser
645 650 655

Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn
660 665 670

Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly
675 680 685

Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr
690 695 700

Gln Gln Val Asn
705

<210> 17
<211> 3150
<212> ADN

<213> *Equus caballus*
<220>
<221> CDS
5 <222> (1)..(1917)
<223>
<400> 17

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu 1 5 10 15	48
agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val 20 25 30	96
aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala 35 40 45	144
ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu 50 55 60	192
cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu 65 70 75 80	240
gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr 85 90 95	288
gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ctc tct gaa gaa gag Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu 100 105 110	336
ttg tcg ctg ttg gat gag ttc tac aag tta gca gac cct gta cgg gac Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp 115 120 125	384
atg agc ttg agg ttg aat gag cag tat gag cat gcc tcc att cac ctg Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu 130 135 140	432
tgg gac ttg ctg gaa ggg aag gaa aaa tct gtc tgt gga aca acc tat Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr 145 150 155 160	480
aaa gct ctg agg gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tcc aac tac ttt Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe 165 170 175	528
gac agc acc cac aac cac cag aat ggg ctc tgt gag gag gaa gag gct Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala 180 185 190	576
acc tca gct cca aca gct gaa gac cag gga gct gaa gct gaa cct gag Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu 195 200 205	624
cca gca gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr 210 215 220	672
gta aat aga cag ttt atg gca gaa gcg cag ttc agt ggt gag aag gag Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu 225 230 235 240	720

cag gtg gat gag tgg aca gtc gag acg gtc gag gtg gta aat tca ctc Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu 245 250 255	768
cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser 260 265 270	816
ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val 275 280 285	864
cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp 290 295 300	912
tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser 305 310 315 320	960
gca cag cct atg aat cca gca cag aat atg gac atg ccc cag ctg gtt Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val 325 330 335	1008
tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val 340 345 350	1056
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser 355 360 365	1104
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr 370 375 380	1152
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile 385 390 395 400	1200
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala 405 410 415	1248
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser 420 425 430	1296
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val 435 440 445	1344
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu 450 455 460	1392
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser 465 470 475 480	1440
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln 485 490 495	1488

acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val 500 505 510	1536
acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg 515 520 525	1584
agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser 530 535 540	1632
cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly 545 550 555 560	1680
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tct aac act cca Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro 565 570 575	1728
aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser 580 585 590	1776
ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly 595 600 605	1824
cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg 610 615 620	1872
ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 625 630 635	1917
tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt	1977
taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg	2037
ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg	2097
aaactatttt tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac	2157
tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataaatc	2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat	2277
ctacaaatca gccctagagt ttcatggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag	2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat	2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catggggcct taatcacaca	2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcctcctct ggccaaaoga ctgtgggttaa	2517
aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagot aaaatgcaaa	2577
attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat	2637
ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct	2697
tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct	2757
gttgctaatac cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa	2817

```

tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt 2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgcctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagtt gtatcttgaa 3057
acactggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

```

<210> 18
 <211> 638
 <212> PRT
 <213> *Equus caballus*

<400> 18

```

Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu
1          5          10          15

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val
20          25          30

Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
35          40          45

Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu
50          55          60

Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu
65          70          75          80

Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr
85          90          95

Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu
100         105         110

Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp
115         120         125

Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
130         135         140

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

Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe
165         170         175

```

Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala
 180 185 190
 Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
 195 200 205
 Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
 210 215 220
 Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
 225 230 235 240
 Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
 245 250 255
 Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 260 265 270
 Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
 275 280 285
 Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
 290 295 300
 Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
 325 330 335
 Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
 340 345 350
 Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
 355 360 365
 Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
 370 375 380
 Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
 385 390 395 400
 Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
 405 410 415
 Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
 420 425 430
 Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val

435	440	445
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu 450 455 460		
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser 465 470 475 480		
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln 485 490 495		
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val 500 505 510		
Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg 515 520 525		
Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser 530 535 540		
Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly 545 550 555 560		
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro 565 570 575		
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser 580 585 590		
Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly 595 600 605		
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg 610 615 620		
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 625 630 635		

<210> 19
 <211> 6181
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<220>
 <221> CDS
 <222> (179)..(2302)
 <223>

<400> 19

ES 2 540 858 T3

```
gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg 60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcaag tctctgttct caacgcagca 120
```

ccacccttgc cccctcgggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	226
cgc ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala 20 25 30	274
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln 35 40 45	322
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg 50 55 60	370
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met 65 70 75 80	418
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys 85 90 95	466
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg 100 105 110	514
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr 115 120 125	562
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu 130 135 140	610
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp 145 150 155 160	658
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu 165 170 175	706
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp 180 185 190	754
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala 195 200 205	802
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys 210 215 220	850
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln 225 230 235 240	898
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	946

245	250	255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu 260 265 270			994
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu 275 280 285			1042
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser 290 295 300			1090
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu 305 310 315 320			1138
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val 325 330 335			1186
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val 340 345 350			1234
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr 355 360 365			1282
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp 370 375 380			1330
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp 385 390 395 400			1378
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala 405 410 415			1426
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu 420 425 430			1474
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln 435 440 445			1522
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln 450 455 460			1570
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser 465 470 475 480			1618
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser 485 490 495			1666
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln 500 505 510			1714

tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn 515 520 525	1762
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540	1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560	1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575	1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590	1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605	2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620	2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640	2098
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala 645 650 655	2146
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe 660 665 670	2194
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg 675 680 685	2242
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln 690 695 700	2290
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact Gln Val Asn 705	2342
ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttatttg taaagggaact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttg gaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt	2702

aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtggg gtgtgggtta 2762
gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac 2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag 2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
ttagatacct ttggaacct taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggct 3122
ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
cttttggta catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302
cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtgtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc 3602
aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
tttgagatg gaaaggtag cagtgaacta gccatatgtt ctgtgttga atttgtgcta 3722
gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttctg 3962
gtttttagtc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttatttttaa ataaataaaa taagttcttg 4082
acttttctca tgttgtgtta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142
aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg ttatttggat 4262
aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagttgttt gtagtttgac 4442
ttgtttattt ttttaagttg ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatcgaag actgttttaa aagcaacctc 4562
actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc 4622
ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggg caagtgtgta 4682

```

ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742
aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccg ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac 5162
ttaaggaaat aggttattgt agcttaggtt gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282
acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
acttagaaac tgttgatatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462
agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcaact 5522
gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582
gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642
tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tcttttagcg gacaacctga 5702
aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc 6062
tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
tggtgcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

```

<210> 20
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 <400> 20

ES 2 540 858 T3

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45
 Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60
 Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400
 Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415
 Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430
 Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445
 Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460
 Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510
 Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525
 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620 -

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

Gln Val Asn
705

<210> 21
<211> 6141
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
<222> (139)..(2262)
<223>

<400> 21

ES 2 540 858 T3

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgccgcg tcgcgcgttt gtcccgcgtc      60
tctcccgctc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttctctccc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu

```

15	20	25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly 30 35 40			267
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile 45 50 55			315
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp 60 65 70 75			363
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu 80 85 90			411
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105			459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120			507
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135			555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155			603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170			651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185			699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200			747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215			795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235			843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250			891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265			939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Tyr Thr Glu 270 275 280			987

caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375	1275
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro 380 385 390 395	1323
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser 400 405 410	1371
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala 415 420 425	1419
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser 430 435 440	1467
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455	1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475	1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490	1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505	1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520	1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tog aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro 685 690 695	2235
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705	2282
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtt ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca	2462
tggtctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agtttagttga	2582
agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642
ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702
aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca	2762
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg	2822
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca	2882
tgtaaatgtc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct	2942

ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg 3002
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc totgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt 3242
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccgggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
 ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt 3542
 ttgaattctc tcctttctct aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag cagtgaacta gccatagt 3662
 ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
 ctgcttgctc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtt acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaaactt 3842
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcactatta 3902
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgcgtagggt gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgtgta tggtagatca tattggaagg 4082
 gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa 4142
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgtt attttattgg gatggataaa 4202
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agttaggggc agaagggtga 4382
 aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
 agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaagctt tgtctagagg cagaagacct 4622
 tttgtttggg caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggctc tacatgtctc 4682
 ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
 cactgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
 gccattttat taccaggggc ttaattattc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862

```

ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aactttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagacct 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct cagggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccg ggcaatttgt 5102
tttgttaaat ttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgocctta ctattttgaa 5282
tttatatata ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggtttttgta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata 5642
tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtgggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

<210> 22
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 22

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1           5           10           15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
          20           25           30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
          35           40           45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg

```

50						55						60				
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	
65					70					75					80	
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	
				85					90					95		
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	
			100					105						110		
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	
		115					120					125				
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	
	130					135					140					
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	
145					150					155					160	
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	
				165					170					175		
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	
			180					185						190		
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	
		195					200					205				
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	
	210					215					220					
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	
225					230					235					240	
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	
				245					250					255		
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	
			260					265					270			
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	
		275					280					285				
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	
	290					295					300					
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	
305					310					315					320	

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400
 Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415
 Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430
 Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445
 Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460
 Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510
 Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
 515 520 525
 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
 530 535 540
 Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
 545 550 555 560
 Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
 565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

Gln Val Asn
705

<210> 23
<211> 6114
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
<222> (139)..(2235)
<223>

<400> 23

cccaccgggc gcggcgtag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgttt gtcccggtc	60
tctccccgtc cgtctctga cttgctggc ttgtcttcc ctcccgctt tttctctcc	120
tcttttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc	171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly	
1 5 10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag	219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	
15 20 25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc	267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	
30 35 40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc	315

Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	
45						50					55					
gac	aag	aaa	ctt	ogg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggg	aaa	ctt	gat	gat	363
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	
60					65					70					75	
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg	411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	
				80					85					90		
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca	459
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	
			95					100					105			
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa	507
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	
		110						115				120				
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	ogg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	
	125					130					135					
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	
140					145					150					155	
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggg	ttg	agt	651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	
			160						165					170		
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	699
Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	
			175					180					185			
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	747
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	
		190					195					200				
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	795
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	
	205					210					215					
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	843
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	
220					225					230					235	
gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	891
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	
			240						245					250		
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	939
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	
			255					260					265			
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	
		270					275						280			
caa	agt	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	
	285					290					295					
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	

300		305		310		315	
ggt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131						
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala							
320				325		330	
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag	1179						
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln							
335				340		345	
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa	1227						
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln							
350				355		360	
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta	1275						
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val							
365				370		375	
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg	1323						
Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu							
380				385		390	
ggt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa	1371						
Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln							
400				405		410	
ggt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca	1419						
Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr							
415				420		425	
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct	1467						
Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala							
430				435		440	
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca	1515						
Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr							
445				450		455	
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct	1563						
Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala							
460				465		470	
gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac	1611						
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His							
480				485		490	
agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg	1659						
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr							
495				500		505	
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg	1707						
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr							
510				515		520	
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc	1755						
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser							
525				530		535	
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg	1803						
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu							
540				545		550	
caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa	1851						
Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln							
560				565		570	

gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro 575 580 585	1899
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly 590 595 600	1947
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn 605 610 615	1995
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr 620 625 630 635	2043
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr 640 645 650	2091
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser 655 660 665	2139
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro 670 675 680	2187
aga ccc aac aga ggg atg cgg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 685 690 695	2235
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct cccttttcagg aaacttattg taaagggact	2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag	2415
gaaactatatt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata	2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata	2535
atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct	2595
tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat	2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc	2715
tttccatta aattggagca cggacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt	2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa	2835
acgactgtga ttaaaacaca tgtaaatgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa	2895
gccaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg	2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact	3015
taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattgggc ctgtttgtca ttctcacca	3075
taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata	3135
ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct	3195

cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgtttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagccttttg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctcc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgccotta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag 3615
 cagtgaacta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgctgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttatttttaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035
 tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaagggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt tttaagttgc 4395
 ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaagtgt 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg 4815
 atttttttcc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct cagggttcatt 4995
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagotcat 5055
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt 5115
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175

```

ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
tttgcccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta tatttatttg taagtcttaa 5595
tttccctotaa atactatatc tctttagoga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
aagacactgg agtgacocca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggttaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgaactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

<210> 24
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 24

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20          25          30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35          40          45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50          55          60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65          70          75          80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85          90          95

```

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160

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

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

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

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr

355		360		365
Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met				
370		375		380
Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val				
385		390		400
His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro				
	405		410	415
Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr				
	420		425	430
Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro				
	435		440	445
Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr				
	450		455	460
Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln				
465		470		475
Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn				
	485		490	495
Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn				
	500		505	510
Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser				
	515		520	525
Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln				
	530		535	540
Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly				
545		550		555
Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His				
	565		570	575
Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro				
	580		585	590
Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg				
	595		600	605
Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly				
	610		615	620

Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr
625 630 635 640

Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
645 650 655

Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro
660 665 670

Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
675 680 685

Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
690 695

<210> 25
<211> 3548
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<220>
<221> CDS
<222> (179)..(2257)
<223>

<400> 25

gctggctggc taagtcctc ccgcgcggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
ccacccttgc cccctcggc tgccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	

100	105	110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	115	120	125
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	130	135	140
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	145	150	155
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	165	170	175
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	180	185	190
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	195	200	205
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	210	215	220
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	225	230	235
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	245	250	255
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	260	265	270
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	275	280	285
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	290	295	300
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	305	310	315
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	325	330	335
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	340	345	350
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	355	360	365

aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	
465 470 475 480	
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt	1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser	
485 490 495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag	1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln	
500 505 510	
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat	1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn	
515 520 525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac	1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn	
530 535 540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa	1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln	
545 550 555 560	
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac	1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	
565 570 575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac	1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	
580 585 590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta	2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	
595 600 605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg	2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	
610 615 620	

ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	
625 630 635 640	
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	
675 680 685	
ata ttg tgg tgg tga tcc tagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggag	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atTTTTgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgTTTT tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgtTTTTa	2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atTTTTggaa cgagcttgaa catttatata	2597
aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacccat ttagaattga cataactaat	2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg	2777
tttaaacaga tctcccaaag tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc	2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca	2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggtg gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg	2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca	3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa	3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcacatctggg aaaaatactg	3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca cctttagca	3197
tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa	3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac	3317
agtttaggta caaaggctg ttttcattct ggtgcttttt attaatTTTg atagtatgat	3377
gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca	3437
ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca	3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a	3548

5
<210> 26
<211> 692
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 26

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

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400
 Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415
 Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430
 Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445
 Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460
 Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln

	500		505		510
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn	515		520		525
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn	530		535		540
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln	545		550		555
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	565		570		575
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	580		585		590
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	595		600		605
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	610		615		620
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	625		630		635
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	645		650		655
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	660		665		670
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	675		680		685
Ile Leu Trp Trp	690				

<210> 27
 <211> 3508
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<220>
 <221> CDS
 <222> (139)..(2217)
 <223>

<400> 27

ES 2 540 858 T3

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccg gcccgccgcg tcgcgcgttt gtcccgcgtc      60
tctcccgctc cgtatcctga cttgctggtc ttgtacttcc ctcccgattt ttcatctcc      120
```

tctttttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc	171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly	
1 5 10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag	219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	
15 20 25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc	267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	
30 35 40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc	315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile	
45 50 55	
gac aag aaa ctt ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat	363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	
60 65 70 75	
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg	411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	
80 85 90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca	459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	
95 100 105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa	507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	
110 115 120	
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca	555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	
125 130 135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat	603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	
140 145 150 155	
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt	651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	
160 165 170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc	699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	
175 180 185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag	747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	
190 195 200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa	795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys	
205 210 215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt	843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val	
220 225 230 235	
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa	891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln	
240 245 250	

aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375	1275
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro 380 385 390 395	1323
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser 400 405 410	1371
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala 415 420 425	1419
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser 430 435 440	1467
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455	1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475	1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490	1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505	1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca	1707

Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro	
510 515 520	
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac	1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr	
525 530 535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa	1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu	
540 545 550 555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tctagctcc tatgtggagc	2237
Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
685 690	
ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt totaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatattt tcaggtctta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat	2597
atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacct	2657
ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa	2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat	2777

taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcoat ttgtttttca agtaatgaaa	2837
aataattttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg	2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggtt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggocatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact tttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct	3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttta ctgttacaag tcattatata attttgaatg	3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt	3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga	3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg	3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa	3497
aaaaaaaaa a	3508

<210> 28
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 <400> 28

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	1	5	10	15
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	20	25	30	
Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	35	40	45	
Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	50	55	60	
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	65	70	75	80
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	85	90	95	
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	100	105	110	
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	115	120	125	

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala

[illegible]

5	<210>	29
	<211>	2109
	<212>	ADN
	<213>	<i>Gallus gallus</i>
10	<220>	
	<221>	CDS
	<222>	(1)..(2109)
	<223>	
	<400>	29

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala 1 5 10 15	48
ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro 20 25 30	96
cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys 35 40 45	144
cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys 50 55 60	192
aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg 65 70 75 80	240
cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr 85 90 95	288
aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu 100 105 110	336
agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln 115 120 125	384
ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu 130 135 140	432
ctg cag ttc att ttg gac aag ttg ggt gac gat gaa gtg cgc agt gac Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp 145 150 155 160	480

ttg aaa caa gga tca aat gga gta ccg gta ctg aca gag gag gaa ctg	528
Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu	
165 170 175	
aca atg ctg gat gaa ttt tac aag cta gtt tac cct gaa agg gac atg	576
Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met	
180 185 190	
aac atg agg ttg aat gag cag tat gag caa gca tct gtt cac ctg tgg	624
Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp	
195 200 205	
gac tta ctg gaa ggg aag gaa aaa ccc gtt tgt gga aca acc tat aaa	672
Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys	
210 215 220	
gcc ctg aag gag gtt gtt gaa cgt att ctt caa act agt tac ttt gat	720
Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp	
225 230 235 240	
agc acc cat aac cat cag aac ggg tta tgt gag gaa gaa gag gca gca	768
Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala	
245 250 255	
ccc aca cct gca gta gaa gac act gta gca gaa gct gag cct gat cca	816
Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro	
260 265 270	
gca gaa gaa ttt act gaa cct act gaa gtt gaa tcg act gag tat gta	864
Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val	
275 280 285	
aac aga caa ttc atg gca gag act cag ttc agc agt agt gag aag gaa	912
Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu	
290 295 300	
cag gta gat gag tgg aca gtt gaa acg gtt gag gtt gta aat tca ctg	960
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu	
305 310 315 320	
cag caa caa aca caa gct aca tct cct cca gtt cct gaa cct cat aca	1008
Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr	
325 330 335	
ctc act act gtg gct caa gca gat cct ctt gtt aga aga cag aga gta	1056
Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val	
340 345 350	
cag gac ctt atg gcc cag atg cag ggt cca tat aac ttc atg cag gac	1104
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp	
355 360 365	
tct atg ctg gag ttt gag aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	1152
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	
370 375 380	
gca cag ccc atg aat cca gca cag aat ttg gac atg ccg caa atg gtc	1200
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val	
385 390 395 400	
tgc cct cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt	1248
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
405 410 415	

cct gtc caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt	1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
420 425 430	
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca	1344
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr	
435 440 445	
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg	1392
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met	
450 455 460	
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca	1440
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala	
465 470 475 480	
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc	1488
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser	
485 490 495	
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta	1536
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
500 505 510	
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt	1584
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu	
515 520 525	
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat	1632
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn	
530 535 540	
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag	1680
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln	
545 550 555 560	
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg	1728
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val	
565 570 575	
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc	1776
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg	
580 585 590	
aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca	1824
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser	
595 600 605	
cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga	1872
Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly	
610 615 620	
ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg	1920
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro	
625 630 635 640	
aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca	1968
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser	
645 650 655	
aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga	2016
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly	
660 665 670	
caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga	2064

ES 2 540 858 T3

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
675 680 685

cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa 2109
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
690 695 700

<210> 30
<211> 702
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

<400> 30

5

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

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys
 210 215 220
 Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp
 225 230 235 240
 Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala
 245 250 255
 Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro
 260 265 270
 Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val
 275 280 285
 Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu
 290 295 300
 Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
 305 310 315 320
 Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr
 325 330 335
 Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
 340 345 350
 Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp
 355 360 365
 Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
 370 375 380
 Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val
 385 390 395 400
 Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
 405 410 415
 Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
 420 425 430
 Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
 435 440 445
 Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met
 450 455 460

Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala
465 470 475 480

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
485 490 495

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
500 505 510

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
515 520 525

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
530 535 540

Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
545 550 555 560

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val
565 570 575

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
580 585 590

Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
595 600 605

Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
610 615 620

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
625 630 635 640

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
645 650 655

Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
660 665 670

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
675 680 685

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
690 695 700

<210> 31
<211> 20
<212> ADN

<213> Artificial
 <220>
 <223> cebador T3
 5
 <400> 31
 aattaaccct cactaaagg 20
 <210> 32
 10 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> cebador T7
 <400> 32
 taatacgact cactatagg 19
 20 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Cebador
 <400> 33
 30 aaggttgaa tggagtgc 18
 <210> 34
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 34
 40 tgctccttt caccactg 18
 <210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 45 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador GAPDH
 50 <400> 35
 gggctgctt taactctg 18
 <210> 36
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador GAPDH
 60 <400> 36
 ccaggaaatg agcttgac 18
 <210> 37
 65 <211> 23
 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 37

Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln
1 5 10 15

Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
20

5

<210> 38
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Cebador

15

<400> 38
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

<210> 39
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

20

<220>
 <223> Cebador

25

<400> 39
 ctcgagtaa ttcacttgct gag 23

<210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 40

35

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

40

<400> 41

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

45

<210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

50

<400> 42

Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser
1 5 10

<210> 43
<211> 112
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 43

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser Ser Arg His
100 105 110

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 44

Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10 15

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 45

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 46

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

5 <210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 47

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
1 5 10 15

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
20 25 30

Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
85 90 95

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser
100 105

15 <210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 48

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10 15

25 <210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 49

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

30 <210> 50
<211> 9

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 50

5

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Ile
1 5

<210> 51
<211> 111
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 51

Ile Ile Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met
1 5 10 15

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

Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro
35 40 45

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
85 90 95

Ser Asn Pro Pro Ile Ser Arg Ser Val Leu Asp Gln Ala Ser Cys
100 105 110

15

<210> 52
<211> 336
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

20

<400> 52

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
gctgatgact tcaagggacg gtttgacctc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aactggggcc 300
tggtttgctt actgggocaa ggactcttca cgccac 336

25

	<210> 53		
	<211> 333		
	<212> ADN		
	<213> <i>Mus musculus</i>		
5	<400> 53		
	ataatatcca gaggacaaat tgttctcacc cagtctccag caatcatgtc tgcattctcca	60	
	ggggagaagg tcacccatgac ctgcagtgcc agctcaagtg taagttacat gcactgggtac	120	
	cagcagaagt caggcacctc ccccaaaaga tggatttatg acacatccaa actgggttct	180	
	ggagtccttg ctgccttcag tggcagtggt tctgggacct cttactctct cacaatcagc	240	
	agcatggagg ctgaagatgc tgccacttat tactgccagc agtggagtag taaccacccc	300	
	atctcacgtt cgggtgctgga ccaagcgagc tgc	333	
10	<210> 54		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
15	<220>		
	<223> Cebador		
	<400> 54		
	aggtsarct gcagsagtcw gg	22	
20	<210> 55		
	<211> 34		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> Cebador		
	<400> 55		
30	tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttgccc ccag	34	
	<210> 56		
	<211> 27		
	<212> ADN		
35	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador		
40	<400> 56		
	tccgatatcc agctgaccga gtctcca	27	
	<210> 57		
	<211> 31		
45	<212> ADN		
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador		
50	<400> 57		
	gtttgatctc cagcttggtg cchscdcccga a	31	
	<210> 58		
55	<211> 15		

<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Cebador

<400> 58
agtcacgacg ttgta 15

10 <210> 59
<211> 17
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Cebador

<400> 59
caggaaacag ctatgac 17

20 <210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 60

Asp Phe Trp Met Asn
1 5

30 <210> 61
<211> 19
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 61

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

40 <210> 62
<211> 13
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 62

Leu Phe Tyr Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

50 <210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 63

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Lys Val Ser Cys Val
1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ile Asp Phe Trp Met Asn Trp Val Arg Gln
20 25 30

Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser
35 40 45

Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
50 55 60

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn
65 70 75 80

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Ser Leu Phe Tyr
85 90 95

Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Leu Leu Lys
115

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 64

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 65

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 66

Gln Asn Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 67
<211> 109
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 67

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser
100 105

<210> 68
<211> 354
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 68

ggaggaggct tgggtgcaacc tggaggatcc atgaaagtct cctgtgttgc ctctggattc 60
tctttcattg acttttggat gaactgggtc cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg 120
gttgctgaaa ttagattgaa atctaataat tatgcaacac attatgcgga gtctgtgaaa 180
gggagggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagtagtg tctacctgca aatgaacaac 240
ttaagacctg aagacactgg catttattac tgtaccagcc tcttttatta ctatgatggt 300
acttcgggggt ttgcttactg gggccaaggg accacggtca cggttctcct caaa 354

<210> 69
<211> 327
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

ES 2 540 858 T3

<400> 69

gacattgtga tgacacagtc tccgtectcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact	60
atgcactgca agtccagtca gagtctttta aacagtggag atcaaaagaa ctacttgacc	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgttga tctactgggc atccactcgg	180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatgattat	300
ccgctcacgt tcggtgctgg accaagc	327

5

<210> 70
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

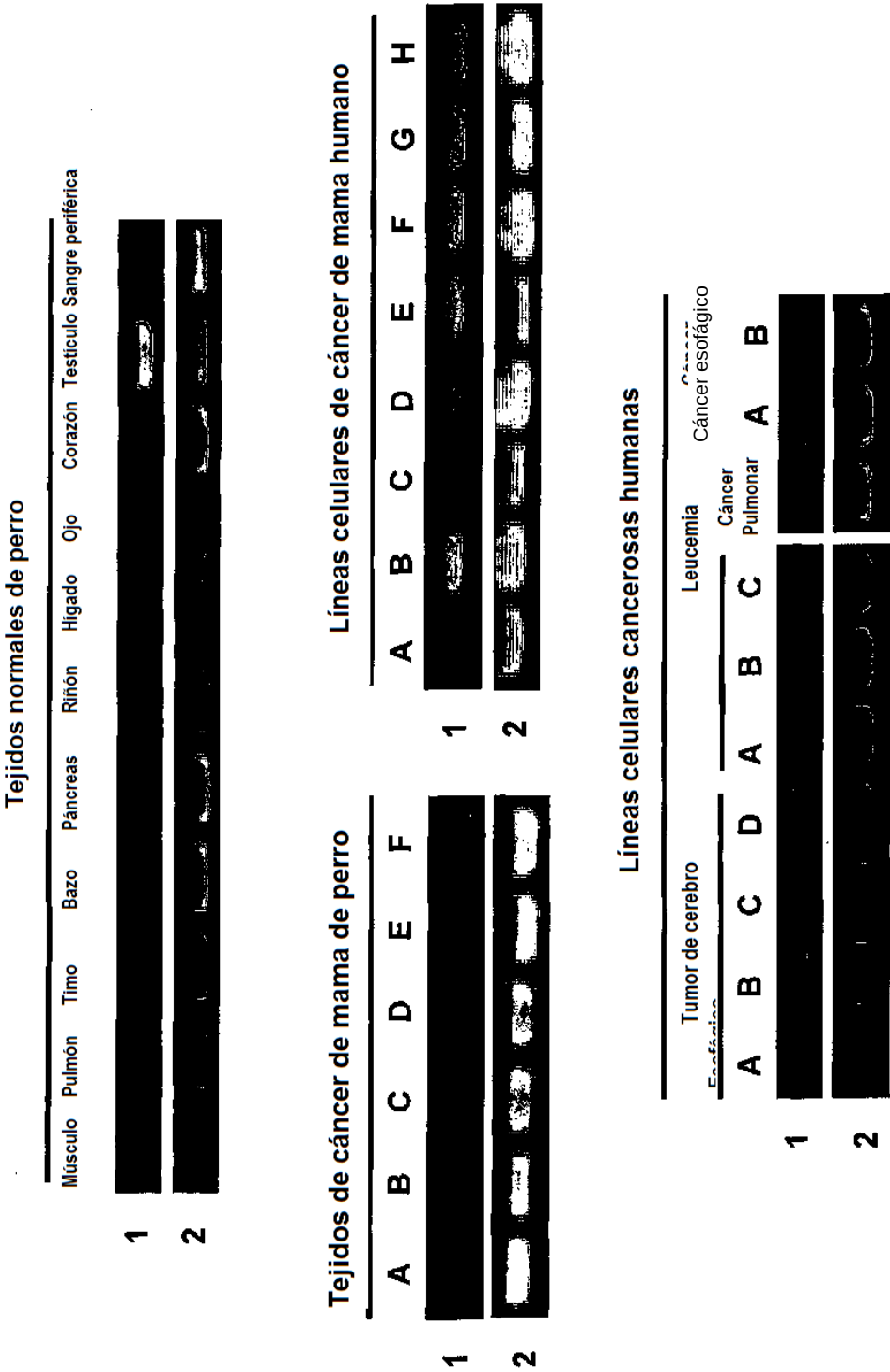
<400> 70

ggtgttgaag gagacattgt gatgaccag tctcaciaat tcatgtccac atcagtagga	60
gacaggggtca gcatcacctg caaggccagt caggatgtgg gtactgctgt agcctgggtat	120
caacagaaac cagggcaatc tcctaaacta ctgatttact gggcatccac ccggcacact	180
ggagtccctg atogcttcac aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccattagc	240
aatgtgcagt ctgaagactt ggcagattat ttctgtcagc aatatagcag ctatcctctc	300
acgttcgggtg ctggaccaag c	321

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo, que (i) tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37; o (ii) reconoce un fragmento que consiste en 7 a 12 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID N° 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N° 37.
- 10 2. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido es un polipéptido parcial de CAPRIN-1, en el que CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias con numeración par de las SEC ID N° 2 a 30.
- 15 3. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.
- 20 4. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
 - (i) una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 44, 45 y 46;
 - (ii) una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 48, 49 y 50, o;
 - 25 (iii) una región variable de cadena pesada que comprende las SEC ID N° 60, 61 y 62 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEC ID N° 64, 65 y 66;
 y tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1.
- 30 5. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son monoclonales.
- 35 6. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son policlonales.
- 40 7. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla o anticuerpo biespecífico.
- 45 8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como principio activo.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un agente antitumoral.
- 50 10. Una combinación farmacéutica, que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 8 y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.
- 55 11. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o de la reivindicación 9 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso como medicamento.
12. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o de la reivindicación 9 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en un método para tratar y/o prevenir un cáncer.
- 60 13. El anticuerpo, el fragmento o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el método comprende administrar a un sujeto el anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 y un agente antitumoral.
- 65 14. Un agente antitumoral para su uso en un método para tratar y/o prevenir un cáncer, en donde el método comprende administrar a un sujeto el agente antitumoral y un anticuerpo o un fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 8.
15. El anticuerpo, el fragmento, la composición farmacéutica, la combinación farmacéutica o el agente antitumoral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor de cerebro, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico o cáncer colorrectal.

Fig. 1



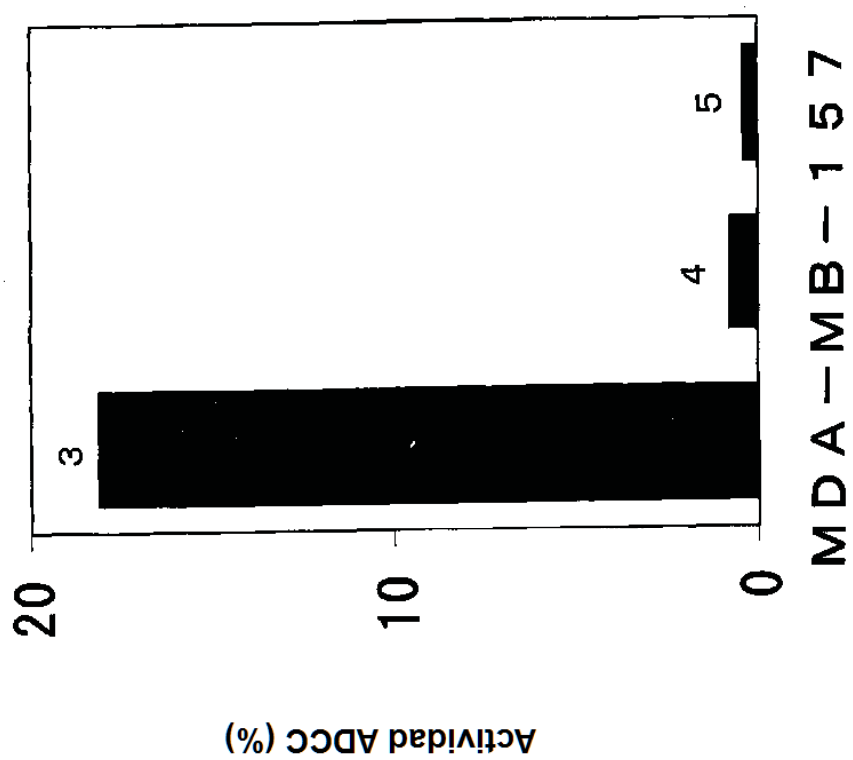


Fig. 2