



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 852**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01)

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

C07K 1/00 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01)

C07K 17/00 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97910016 .1**

86 Fecha de presentación : **08.10.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0959682**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.1999**

54 Título: **Aplicaciones terapéuticas de laminina y de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina.**

30 Prioridad: **08.10.1996 US 27981 P**

73 Titular/es: **University of Washington
1107 Northeast 45th Street
Seattle, Washington 98105, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

72 Inventor/es: **Castillo, Gerardo y
Snow, Alan, D.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Aplicaciones terapéuticas de laminina y de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de laminina, de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, para la intervención terapéutica de la enfermedad de Alzheimer y de otras amiloidosis. Además, el descubrimiento y la identificación de una región que se une de forma específica a la proteína beta-amiloide ($A\beta$) de la enfermedad de Alzheimer, dentro de las repeticiones del dominio globular de la cadena A de la laminina, han conducido a nuevas aplicaciones terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer y para otras amiloidosis que están descritas.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de un péptido de 39-43 aminoácidos, denominado la proteína beta-amiloide o $A\beta$, en forma fibrilar, que existe en forma de placas amiloides extracelulares y como una sustancia amiloide dentro de las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales. Se cree que la formación de depósitos de sustancia amiloide $A\beta$ fibrilar en la enfermedad de Alzheimer, es perjudicial para el paciente y que finalmente produce toxicidad y muerte de las células neuronales, rasgos característicos de la enfermedad de Alzheimer. La acumulación de indicios implica a la sustancia amiloide como un factor principal causante de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. El descubrimiento y la identificación de nuevos compuestos, agentes, proteínas, polipéptidos o derivados proteicos como agentes terapéuticos potenciales para detener la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide $A\beta$ en la enfermedad de Alzheimer, se está investigando urgentemente.

Se conoce que la $A\beta$ está presente generalmente en la sangre humana y en el fluido cerebroespinal. Sin embargo, se desconoce por qué esta proteína fibrilar potencial sigue siendo soluble en los fluidos biológicos circulantes. ¿Se podrá aplicar el(los) agente(s) responsable(s) de esta extraordinaria solubilidad de la $A\beta$ fibrilar a regímenes diagnósticos o terapéuticos contra la sustancia amiloide $A\beta$ fibrilar presente en el cerebro de pacientes con Alzheimer?.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona respuestas a estas cuestiones y se refiere al nuevo descubrimiento sorprendente de que la laminina y fragmentos proteicos específicos obtenidos a partir de laminina, son de hecho potentes inhibidores de la amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer y tienen por ello un uso potencial en la intervención terapéutica de las amiloidosis. Además, hemos identificado una región específica dentro de la laminina que interacciona con la proteína beta-amiloide de la enfermedad de Alzheimer y que contribuye a los efectos inhibidores y terapéuticos observados. Además, se ha observado que los fragmentos proteicos específicos obtenidos a partir de laminina que también interaccionan con la $A\beta$ de la enfermedad de Alzheimer, están presentes en el suero humano y en el fluido cerebroespinal.

En un primer aspecto, la invención proporciona el uso de laminina o de un fragmento de una proteína de laminina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad amiloide en un paciente.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método *in vitro* para inhibir o reducir la formación fibrilar, el depósito o la acumulación de proteína beta-amiloide, comprendiendo el método la administración de laminina o de un fragmento de una proteína de laminina a un sitio que contiene proteína beta-amiloide.

Realizaciones particulares del primer y del segundo aspecto de la invención, se exponen en las reivindicaciones dependientes.

La laminina es un componente específico de la membrana basal que está implicada en diversos procesos biológicos fundamentales y que puede tener un papel importante en la patogénesis de una variedad de enfermedades humanas diferentes. Empleando un inmunoensayo de ligación en fase sólida, la presente invención ha determinado que la laminina se une a la $A\beta$ de la enfermedad de Alzheimer con una sola constante de ligación de $K_d = 2,7 \times 10^{-9}$ M. Adicionalmente, empleando un ensayo de fluorometría con tioflavina T (que determina cuantitativamente la cantidad de sustancia amiloide fibrilar formada), la presente invención ha determinado que la laminina es sorprendentemente un inhibidor extremadamente potente de la formación de $A\beta$ fibrilar. En este último estudio, se incubaron 25 μ M de $A\beta$ (residuos 1-40) a 37°C durante una semana en presencia o en ausencia de laminina 100 nM. Se observó que la laminina inhibía significativamente ($p < 0,001$) la formación de $A\beta$ (1-40) amiloide fibrilar, 2,9 veces en 1 hora, 4,6 veces en 1 día, 30,6 veces en 3 días y 27,1 veces en 1 semana. Otros componentes de la membrana basal que incluyen perlecan, fibronectina y colágeno de tipo IV, no eran inhibidores eficaces de la fibrillogénesis de $A\beta$ (1-40), en comparación con la laminina, mostrando la especificidad del efecto inhibidor mostrado por la laminina. El efecto inhibidor de la laminina sobre la fibrillogénesis de $A\beta$, también se encontró que tenía lugar en forma dependiente de la dosis. Además, se observó que la laminina provocaba la disolución de fibrillas de sustancia amiloide de la enfermedad de Alzheimer formadas previamente en forma dependiente de la dosis, después de 4 días de incubación. La laminina se digirió con V8, tripsina o elastasa para determinar fragmentos pequeños de laminina, resistentes a la proteasa que seguían interaccionando con $A\beta$. Un fragmento de laminina de ~55 kilodalton (kDa), obtenido a partir de la laminina

digerida con elastasa o con V8, se observó que interaccionaba con A β (1-40) biotinilada. Con la secuenciación de los aminoácidos del fragmento de ~55 kDa se identificaba un dominio de unión a A β dentro de la laminina, situado en las repeticiones globulares de la cadena A de la laminina.

- 5 Se observó que la laminina intacta estaba presente en el suero humano pero no en el fluido cerebroespinal humano, mientras que fragmentos proteicos de laminina en el intervalo de ~120 kDa a ~200 kDa, estaban presentes en el suero humano y en el fluido cerebroespinal. Entre todos los fragmentos proteicos de laminina presentes en los fluidos biológicos humanos descritos anteriormente, se observó una banda de ~130 kilodalton destacada en el suero humano y en el fluido cerebroespinal que interaccionaba principalmente con A β tal y como se determinaba con la metodología de transferencia de ligando. Este fragmento de laminina de ~130 kilodalton se conoce como el fragmento E8 (es decir, generado después de la digestión de la laminina con elastasa) (Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993) y también se cree que consta de los dominios globulares de la cadena A de laminina. La interacción de los fragmentos específicos de laminina, tal como la nueva proteína descubierta de ~130 kDa, se cree que produce la unión con A β en los fluidos biológicos y mantiene el estado soluble. La presente invención describe el uso de laminina, de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, para la intervención terapéutica de la enfermedad de Alzheimer y de otras amiloidosis. Además, el descubrimiento y la identificación de una región específica que se une a A β de Alzheimer, dentro de las repeticiones del dominio globular de la cadena A de laminina, y el descubrimiento de la presencia de fragmentos de laminina que contienen esta región en el suero humano y en el fluido cerebroespinal, han conducido a nuevas aplicaciones terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer y otras amiloidosis.

Características de la invención

- Un objeto de la presente invención es establecer nuevos métodos terapéuticos para las enfermedades amiloides. Las enfermedades amiloides incluyen, sin estar limitadas a las mismas, la sustancia amiloide asociada con la enfermedad de Alzheimer y con el síndrome de Down (en donde la sustancia amiloide específica se denomina proteína beta-amiloide o A β), la sustancia amiloide asociada con inflamación crónica, diversas formas de malignidad y la fiebre mediterránea familiar (en donde la sustancia amiloide específica se denomina amiloide AA o amiloidosis asociada con inflamación), la sustancia amiloide asociada con mieloma múltiple y otras discrasias de linfocitos B (en donde la sustancia amiloide específica se denomina amiloide AL), la sustancia amiloide asociada con la diabetes de tipo II (en donde la sustancia amiloide específica se denomina amilina o amiloide de los islotes) la sustancia amiloide asociada con enfermedades producidas por priones que incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Straussler, Kuru y Scrapie animal (en donde la sustancia amiloide específica se denomina amiloide PrP), la sustancia amiloide asociada con hemodiálisis de larga duración y el síndrome del túnel carpiano (en donde la sustancia amiloide específica se denomina amiloide beta₂-microglobulina), la sustancia amiloide asociada con la sustancia amiloide cardíaco senil y la polineuropatía amiloidótica familiar (en donde la sustancia amiloide específica se denomina transtiretina o prealbúmina) y la sustancia amiloide asociada con tumores endocrinos, tales como el carcinoma medular de la tiroides (en donde la sustancia amiloide específica se denomina variantes de la procalcitonina).

- Otro objeto de la presente invención es el uso de laminina, fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina como inhibidores potentes de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis. "Los fragmentos de laminina, los fragmentos obtenidos a partir de laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina" pueden incluir, sin estar limitados a los mismos, la cadena A (o A1) de la laminina, la cadena B1 de la laminina, la cadena B2 de la laminina, la cadena A2 de la laminina (merosina), la cadena G1 de la laminina, las repeticiones del dominio globular dentro de la cadena A1 de la laminina, la SEQ ID NO:1 (secuencia de 11 aminoácidos dentro de la cadena A de la laminina de ratón), la SEQ ID NO:2 (cuarta repetición globular en la cadena A de la laminina de ratón), la SEQ ID NO:3 (cuarta repetición globular en la cadena A de la laminina humana), la SEQ ID NO:4 (cadena A de la laminina de ratón), la SEQ ID NO:5 (la cadena A de la laminina humana), la SEQ ID NO:6 (la cadena B1 de la laminina humana), la SEQ ID NO:7 (la cadena B1 de la laminina de ratón), la SEQ ID NO:8 (la cadena B2 de la laminina de rata), la SEQ ID NO:9 (la cadena B2 de la laminina humana), la SEQ ID NO:10 (la cadena G1 de la laminina de ratón), la SEQ ID NO:11 (la cadena G1 de la laminina humana) y todos los fragmentos o combinaciones de las mismas.

- Las proteínas, los polipéptidos o los fragmentos de los mismos que dependen de su conformación, se pueden emplear para el tratamiento de la enfermedad Alzheimer o de otras amiloidosis. Tales proteínas dependientes de la conformación incluyen, pero no están limitadas a, la laminina, fragmentos obtenidos a partir de la laminina que incluyen la cadena A1 de la laminina (SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:5), los dominios de las repeticiones globulares en la cadena A1 de la laminina (SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3), una secuencia peptídica de 11 aminoácidos dentro del dominio globular de la cadena A de la laminina (SEQ ID NO:1), la cadena B1 de la laminina (SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7), la cadena B2 de la laminina (SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9), la cadena G1 de la laminina (SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11) y/o partes de las mismas.

- Los compuestos peptidomiméticos modelados a partir de laminina, fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina, que incluyen pero no están limitados a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11, y fragmentos de los mismos, se pueden emplear como inhibidores potentes

de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis.

El(los) sitio(s) tridimensionales de unión a A β en la laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, se pueden mimetizar y estas imitaciones se pueden utilizar como potentes inhibidores de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis.

Los anticuerpos anti-idiotípicos para la laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina se pueden utilizar como potentes inhibidores de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis.

Se pueden utilizar anticuerpos peptídicos policlonales y/o monoclonales nuevos y novedosos en una variedad de ensayos *in vitro* para detectar específicamente los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β , en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Los anticuerpos policlonales o monoclonales que se preparan dirigidos específicamente contra una porción de péptido o un fragmento de laminina que interacciona con A β , se pueden utilizar para detectar y cuantificar fragmentos de laminina específicos de la enfermedad amiloide, en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Estos anticuerpos se pueden preparar administrando los péptidos en forma antigénica a un hospedador adecuado. Los anticuerpos policlonales o monoclonales se pueden preparar mediante técnicas convencionales, conocidas por los expertos en la materia.

La laminina, los fragmentos de laminina que se unen a A β y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina expuestos anteriormente, también se pueden utilizar para detectar y localizar específicamente péptidos importantes de la laminina, en las enfermedades amiloides en tejidos, células y/o cultivos celulares humanos, empleando técnicas inmunohistoquímicas convencionales.

Los anticuerpos que reconocen la laminina, cualquiera de los fragmentos de laminina que se unen a A β y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, que incluyen sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, se pueden emplear para la marcación *in vivo*; por ejemplo, con un radionucleótido, para la formación de radioimágenes para utilizar en el diagnóstico *in vivo* y/o para el diagnóstico *in vitro*.

La laminina, los fragmentos proteicos de laminina que se unen a A β y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β que incluyen, pero no están limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y sus fragmentos, se pueden emplear para inhibir el depósito, la formación y la acumulación de sustancia amiloide fibrilar en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis (descritas anteriormente) y para mejorar el aclaramiento y/o la eliminación de depósitos de sustancia amiloide preformados en el cerebro (para la amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer y del síndrome de Down) y en órganos sistémicos (para amiloidosis sistémicas).

Los polipéptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β o fragmentos de los mismos, se pueden utilizar junto con anticuerpos policlonales y/o monoclonales generados contra estos fragmentos peptídicos, empleando ensayos *in vitro*, para detectar autoanticuerpos específicos de la enfermedad amiloide en fluidos biológicos humanos. Los sistemas específicos del ensayo se pueden utilizar no sólo para detectar la presencia de autoanticuerpos contra fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β , o polipéptidos de los mismos en fluidos biológicos, sino también para vigilar el avance de la enfermedad mediante una elevación o disminución posterior de los fragmentos proteicos de laminina y/o de los niveles de autoanticuerpo contra el polipéptido obtenido a partir de laminina.

La laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o los anticuerpos de polipéptidos obtenidos a partir de laminina y/o sondas producidas mediante biología molecular, se pueden utilizar para detectar estos derivados de laminina en tejidos humanos en enfermedades amiloides.

Los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina de la presente invención, se pueden utilizar en cada una de las aplicaciones descritas anteriormente. Los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina incluyen, pero sin estar limitados a los mismos, la cadena A1 de la laminina, las repeticiones globulares en la cadena A1 de la laminina, la cadena B1 de la laminina, la cadena B2 de la laminina, la cadena G1 de la laminina, la cadena A2 de la laminina (también conocida como merosina) y todos los constituyentes o variaciones de los mismos, incluyendo pero sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, que incluyen péptidos que tienen al menos 70% de homología con las secuencias descritas en esta memoria. Los fragmentos o los péptidos proteicos específicos obtenidos a partir de laminina tal y como se han descrito anteriormente, se pueden obtener a partir de cualquier especie que incluye, sin estar limitados a los mismos, las especies humanas, de murino, bovinas, porcinas y/o equinas.

Los anticuerpos de péptidos policlonales y/o monoclonales se pueden utilizar en una variedad de ensayos *in vitro* para detectar específicamente fragmentos proteicos de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Los

anticuerpos policlonales y monoclonales preparados específicamente contra una porción peptídica o un fragmento de cualquiera de los fragmentos de laminina descritos en esta memoria, se pueden utilizar para detectar y cuantificar fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Un anticuerpo policlonal preferido es un anticuerpo policlonal preparado contra el fragmento de laminina que se une a A β de ~130

5 kilodalton, presente en el suero humano y en el fluido cerebroespinal. Estos anticuerpos se pueden preparar aislando y administrando los fragmentos obtenidos a partir de laminina y/o los polipéptidos, en forma antigénica, a un hospedador adecuado. Los anticuerpos policlonales o monoclonales se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por un experto en la materia.

10 Los anticuerpos de fragmentos obtenidos a partir de laminina, tal y como se han descrito en esta memoria, también se pueden utilizar como indicadores específicos de la presencia y del grado de descomposición en el cerebro o en órganos sistémicos, vigilando los fluidos biológicos que incluyen, sin estar limitados a los mismos, el fluido cerebroespinal, la sangre, el suero, la orina, la saliva, el esputo y las heces.

15 Los anticuerpos de fragmentos obtenidos a partir de laminina, tal y como se han descrito en esta memoria, también se pueden utilizar como indicadores específicos de la presencia, el grado y/o el avance de la enfermedad de Alzheimer y/o de otras amiloidosis cerebrales, vigilando los fluidos biológicos que incluyen, sin estar limitados a los mismos, el fluido cerebroespinal, la sangre, el suero, la orina, la saliva, el esputo y las heces.

20 Los anticuerpos de fragmentos obtenidos a partir de laminina, tal y como se han descrito en esta memoria, también se pueden utilizar como indicadores específicos de la presencia y del grado de la amiloidosis en la diabetes de tipo II y en otras amiloidosis sistémicas, vigilando los fluidos biológicos que incluyen, sin estar limitados a los mismos, el fluido cerebroespinal, la sangre, el suero, la orina, la saliva, el esputo y las heces.

25 Los péptidos o los fragmentos de laminina tal y como se han descrito en esta memoria, que incluyen pero sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, se pueden utilizar como agentes terapéuticos que bloquean potencialmente la interacción de la laminina y de los fragmentos obtenidos a partir de la laminina, en una variedad de procesos biológicos y enfermedades (tales como

30 la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades amiloides descritas en esta memoria).

Los anticuerpos de fragmentos específicos obtenidos a partir de laminina, tal y como se describen en esta memoria, se pueden emplear para detectar estos fragmentos de laminina en tejidos humanos en las enfermedades amiloides.

35 La laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, tal y como se describen en esta memoria, se pueden emplear para el tratamiento de la formación, depósito, acumulación y/o persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis.

40 Las píldoras, los comprimidos, las tabletas revestidas, los comprimidos oblongos, las cápsulas de gelatina dura y blanda, las grageas, los sellos, las cápsulas vegetales, las gotas líquidas, los elixires, las suspensiones, las emulsiones, las soluciones, los jarabes, las bolsas de té, los aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), los supositorios, las soluciones inyectables estériles y/o los polvos envasados estériles que contienen laminina, fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y polipéptidos obtenidos a partir de laminina, que incluyen, sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, se pueden utilizar

45 para tratar pacientes con la enfermedad de Alzheimer y otras amiloidosis.

La laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina que incluyen, sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, se pueden utilizar como agentes potentes que inhiben la formación de sustancia amiloide, el depósito de sustancia amiloide, la acumulación de sustancia amiloide, la persistencia de sustancia amiloide y/o que causan una disolución de las fibrillas amiloides preformadas o predeposítadas en la enfermedad de Alzheimer y en

55 otras amiloidosis.

Las composiciones que comprenden una dosis terapéutica de laminina, de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, que inhiben el depósito sustancia amiloide, que incluyen sin estar limitadas a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11 y fragmentos de los mismos, se pueden administrar a un sujeto. Por tanto, las composiciones son útiles para inhibir la amiloidosis en trastornos en los que tiene lugar un depósito sustancia amiloide. Las proteínas o los polipéptidos de la invención se pueden emplear terapéuticamente para tratar amiloidosis o se pueden utilizar profilácticamente en un sujeto susceptible de padecer amiloidosis. Los métodos de la invención se basan, al menos en parte, en inhibir directamente la formación de fibrilla amiloide y/o en provocar la disolución de las fibrillas amiloides formadas previamente.

65 También se pueden proporcionar composiciones farmacéuticas para tratar la amiloidosis. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto terapéutico de la invención en una cantidad eficaz para inhibir el depósito de sustancia amiloide y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Estas y otras características y ventajas de la presente invención serán más explícitas con la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención junto con las figuras acompañantes.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos son ilustrativos de las realizaciones de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

La Figura 1 es una curva de ligación que muestra la interacción de la unión de la laminina EHS con la A β (1-40) unida al sustrato. Se determina un único sitio de unión con una $K_d = 2,7 \times 10^{-9}$ M.

La Figura 2 muestra la potente inhibición de la formación fibrilar de sustancia amiloide A β , mediante laminina, tal y como se determina con un ensayo de fluorometría con tioflavina T, durante un periodo experimental de 1 semana.

La Figura 3 compara la potente inhibición de la formación de fibrillas de sustancia amiloide A β mediante laminina con la de otros componentes de la membrana basal que incluyen la fibronectina, el colágeno de tipo IV y los perlecanes. Sólo se observó en la laminina el potente efecto inhibidor sobre la fibrillogénesis de A β , una hora después de la incubación.

La Figura 4 es un gráfico de un ensayo con fluorometría de tioflavina T, durante 1 semana, empleado para determinar los efectos potenciales dependientes de la dosis de la laminina sobre la inhibición de la formación de fibrillas de sustancia amiloide A β . Una inhibición significativa dependiente de la dosis, de la formación fibrilar amiloide A β (1-40), se observa al cabo de 1 día, 3 días y 1 semana de tratamiento, con concentraciones crecientes de laminina.

La Figura 5 es un gráfico de un ensayo de fluorometría con tioflavina T, utilizado para determinar los efectos potenciales dependientes de la dosis de la laminina, sobre la disolución de fibrillas amiloides A β (1-40) preformadas durante un periodo de incubación de 4 días. La laminina provoca la disolución de las fibrillas amiloides A β preformadas en una manera dependiente de la dosis.

La Figura 6 es un gráfico de un ensayo de fluorometría con tioflavina T durante 1 semana, empleado para determinar los efectos de la laminina sobre la fibrillogénesis del polipéptido amiloide de los islotes (amilina) y determinar si la laminina causa una inhibición dependiente de la dosis de la formación de fibrilla de amilina. La laminina no inhibe significativamente la fibrillogénesis de amilina, sugiriendo su especificidad para la amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer.

La Figura 7 es una fotografía en blanco y negro de la laminina digerida con proteasa V8, separada con SDS-PAGE y posterior interacción con A β (1-40) biotinilada. El fragmento menor de laminina resistente a V8 que interacciona con A β , es un fragmento de ~55 kilodalton.

La Figura 8 es una fotografía en blanco y negro de la laminina digerida con tripsina, separada con SDS-PAGE y posterior interacción con A β (1-40) biotinilada. El fragmento más pequeño de laminina resistente a la tripsina que interacciona con A β , es un fragmento de ~30 kilodalton.

La Figura 9 es una fotografía en blanco y negro de la laminina digerida con elastasa, separada con SDS-PAGE y posterior interacción con A β (1-40) biotinilada. Un fragmento de laminina de ~55 kilodalton (flecha) que se une a la A β biotinilada se identificó y se secuenció. Obsérvese también la presencia de un fragmento de ~130 kDa (punta de la flecha) que se une a A β después de 1,5 horas de digestión con elastasa (pista 2). El panel A es una transferencia del ligando que emplea A β biotinilada como sonda, mientras que el panel B es una tinción con azul de Coomassie de la misma transferencia del panel A, para localizar la(s) banda(s) específica(s) para la secuenciación.

La Figura 10 muestra la secuencia de aminoácidos completa de la cadena A de la laminina de ratón. La secuenciación de la banda que se une a A β de ~55 kilodalton mostrada en la Figura 9, conduce a la identificación de un segmento de 11 aminoácidos (subrayado y con punta de flecha) dentro de la cadena A de la laminina. Esta región que se une a A β está situada dentro de las repeticiones del dominio globular de la cadena A de la laminina.

La Figura 11 muestra diagramas esquemáticos de la laminina y la "región que se une a A" descubierta recientemente de la laminina (mostrada en el panel izquierdo; entre las dos puntas de flecha) que está situada dentro de los tres últimos dominios globulares de la cadena A de la laminina.

La Figura 12 es una fotografía en blanco y negro de una transferencia de tipo Western que muestra la presencia de laminina (puntas de flecha) y/o de fragmentos proteicos obtenidos a partir de la laminina (bandas entre las flechas) en suero humano (pistas 1-7; lado izquierdo) y fluido cerebroespinal humano (pistas 1-7, lado derecho) obtenido a partir de pacientes con Alzheimer, con diabetes de tipo II y de ancianos normales. Un intervalo de ~110-130 kilodalton de fragmentos proteicos positivos para laminina (entre las dos flechas), está presente en el suero humano y en el fluido cerebroespinal, mientras que la laminina intacta (puntas de flecha) sólo está presente en suero pero no en fluido cerebroespinal.

La Figura 13 es una fotografía en blanco y negro que muestra que la laminina intacta (flecha) y una banda de ~130 kilodalton destacada (punta de flecha) presente en pacientes humanos con Alzheimer, con diabetes de tipo II y en ancianos normales, se une a A β . La laminina que se une a A β y los fragmentos de laminina que se unen a A β en el suero humano se identificaron después de la separación mediante SDS-PAGE y la interacción con concentraciones nanomolares de A β (1-40) biotinilada.

La Figura 14 es una fotografía en blanco y negro que muestra la presencia de una banda destacada de ~130 kilodalton (flecha) en el fluido cerebroespinal de pacientes humanos con la enfermedad Alzheimer y en ancianos normales, que se identificó después de la separación mediante SDS-PAGE y después de la interacción con concentraciones nanomolares de A β (1-40) biotinilada. Esta misma proteína de ~130 kilodalton que se une a A β , también está presente en el suero humano (Figura 13).

Las siguientes secciones se proporcionan a modo de antecedentes adicionales para apreciar mejor la invención.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en personas de mediana edad y de edad avanzada y se manifiesta por un deterioro progresivo de la memoria, el lenguaje, las percepciones visuales y espaciales y el comportamiento (*A Guide to the Understanding of Alzheimer's Disease and Related Disorders*, editado por Jorm, New York University Press, Nueva York, 1987). Un diagnóstico de una probable enfermedad de Alzheimer se puede realizar basándose en criterios clínicos (generalmente la exclusión de otras enfermedades, pruebas de memoria, etc.), pero un diagnóstico definitivo requiere el examen histológico de anomalías específicas en el tejido cerebral, obtenido normalmente en la autopsia.

En la enfermedad de Alzheimer, degeneran las partes del cerebro que son esenciales para procesos cognitivos tales como la memoria, la atención, el lenguaje y la lógica, quitando a las víctimas gran parte de lo que nos hace humanos, incluyendo la independencia. En algunas formas hereditarias de la enfermedad de Alzheimer, el inicio se produce a mediana edad, pero los síntomas aparecen más comúnmente a partir de los 60 años. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por el depósito y la acumulación de un péptido de 39-43 aminoácidos denominado proteína beta-amiloide, A β o β A4 (Glennner y Wong, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 120:885-890, 1984; Masters y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:4245-4249, 1985; Husby y col., *Bull. WHO* 71:105-108, 1993). La A β se obtiene a partir de proteínas precursoras más largas denominadas proteínas precursoras de beta-amiloide (o β PPs) de las cuales existen diversas variantes por corte y empalme alternativo. Las formas más abundantes de las β PPs incluyen proteínas que consisten en 695, 751 y 770 aminoácidos (Tanzi y col., *Nature* 331:528-530, 1988; Kitaguchi y col., *Nature* 331:530-532, 1988; Ponte y col., *Nature* 331:525-528, 1988). El péptido A β pequeño es un componente principal que constituye los depósitos amiloides de las "placas" neuríticas y en las paredes de los vasos sanguíneos (conocidos como depósitos amiloides cerebrovasculares) en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Además, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de numerosas "marañas" neurofibrilares, compuestas por filamentos helicoidales emparejados que se acumulan anormalmente en el citoplasma neuronal (Grundke-Iqbal y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:4913-4917, 1986; Kosik y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:4044-4048, 1986; Lee y col., *Science* 251:675-678, 1991). Por lo tanto, la característica patológica de la enfermedad de Alzheimer es la presencia de "placas" y de "marañas", depositándose la sustancia amiloide en el núcleo central de las placas y en las paredes de los vasos sanguíneos. Es importante observar que el denominado "cerebro normal de anciano" tiene presentes ciertas placas amiloides y marañas neurofibrilares. Sin embargo, en comparación, un cerebro con la enfermedad de Alzheimer muestra una sobreabundancia de placas y marañas. Por ello, la diferenciación de un cerebro con la enfermedad de Alzheimer de un cerebro normal desde un punto de vista de diagnóstico, se basa principalmente en la determinación cuantitativa de las "placas" y las "marañas".

En un cerebro con la enfermedad de Alzheimer se encuentran generalmente miles de placas neuríticas. Las placas neuríticas están formadas por depósitos extracelulares que consisten en un núcleo amiloide, rodeado normalmente por axones alargados y terminaciones sinápticas, conocidas como neuritas y procesos dendríticos anormales, así como un número variable de microglía infiltrante y astrocitos circundantes. Las marañas neurofibrilares presentes en el cerebro con la enfermedad de Alzheimer consisten principalmente en la proteína tau, que es una proteína asociada a microtúbulos (Grundke-Iqbal y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:4913-4917, 1986; Kosik y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:4044-4048, 1986; Lee y col., *Science* 251:675-678, 1991). A nivel ultraestructural, la maraña consiste en filamentos helicoidales emparejados, enrollados como un cordón, con un entrecruzamiento específico con una periodicidad de 80 nanómetros. En muchos casos, dentro de una maraña neurofibrilar hay filamentos helicoidales emparejados y filamentos rectos. Además, las células nerviosas mueren muchas veces dejando los filamentos como residuo. Estas marañas se conocen como "marañas fantasmas" puesto que son los restos filamentosos de la neurona muerta.

El otro tipo principal de lesión encontrada en el cerebro de un paciente con la enfermedad de Alzheimer, es la acumulación de sustancia amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos, tanto dentro del parénquima cerebral como en las paredes de los vasos meníngeos mayores que están en el exterior del cerebro. Los depósitos amiloides localizados en las paredes de los vasos sanguíneos se denominan sustancia amiloide cerebrovascular o angiopatía congófila (Mandybur, *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 45:79-90, 1986; Pardridge y col., *J. Neurochem.* 49:1394-1401, 1987).

Adicionalmente, los pacientes con Alzheimer muestran pérdida neuronal y pérdida sináptica. También, estos pacientes muestran pérdida de neurotransmisores tales como la acetilcolina. La tacrina, el primer fármaco aprobado por la FDA para la enfermedad de Alzheimer, es un inhibidor de la colinesterasa (Cutler y Sramek, *New Engl. J. Med.* 328:808-810, 1993). Sin embargo, este fármaco ha mostrado un éxito limitado en la mejora cognitiva de pacientes con la enfermedad Alzheimer e inicialmente tenía efectos secundarios importantes, tales como toxicidad hepática.

Durante muchos años ha existido un debate científico que aún continúa, en cuanto a la importancia de la “sustancia amiloide” en la enfermedad de Alzheimer y sobre si las “placas” y las “marañas” características de esta enfermedad eran una causa o simplemente las consecuencias de la enfermedad. Estudios recientes de los últimos años indican ahora que, efectivamente, la sustancia amiloide es un factor que causa la enfermedad de Alzheimer y no debe considerarse un simple espectador inocente. Se ha demostrado que la proteína A β de la enfermedad de Alzheimer en cultivos celulares, causa la degeneración de las células nerviosas en cortos periodos de tiempo (Pike y col., *Br. Res.* 563:311-314, 1991; *J. Neurochem.* 64:253-265, 1994). Los estudios sugieren que es la estructura fibrilar, una característica de todas las sustancias amiloides, la que es responsable de los efectos neurotóxicos. La A β también se ha mostrado que es neurotóxica en cultivos de cortes del hipocampo (la región principal de la memoria, afectada en pacientes con Alzheimer) (Harrigan y col., *Neurobiol. Aging* 16:779-789, 1995) e induce la muerte de las células nerviosas en ratones transgénicos (Games y col., *Nature* 373:523-527, 1995; Hsiao y col., *Neuron* 15:1203-1218, 1995). Además, la inyección de la proteína A β del Alzheimer en cerebro de ratas, también produce un deterioro de la memoria y una disfunción neuronal (Flood y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:3363-3366, 1991; *Br. Res.* 663:271-276, 1994), dos marcas adicionales de la enfermedad de Alzheimer. Probablemente, la evidencia más convincente de que la sustancia amiloide (es decir, la proteína β -amiloide) está implicada directamente en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, procede de estudios genéticos. Se ha descubierto que la producción de A β puede dar como resultado mutaciones en el gen codificante, su precursor, conocido como la proteína precursora de beta-amiloide (Van Broeckhoven y col., *Science* 248:1120-1122, 1990; *Europ. Neurol.* 35:8-19, 1995; Murrell y col., *Science* 254:97-99, 1991; Haass y col., *Nature Med.* 1:1291-1296, 1995). Esta proteína precursora cuando se procesa normalmente, normalmente produce sólo muy poca cantidad de A β tóxica. La identificación de mutaciones en el gen de la proteína precursora de la sustancia amiloide que causa el inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer familiar, es el argumento con más peso de que la sustancia amiloide es el centro del proceso patogénico que subyace en esta enfermedad. Se han descubierto ahora cuatro mutaciones publicadas que causan la enfermedad, lo que muestra la importancia que tiene la proteína beta-amiloide como causa de la enfermedad de Alzheimer familiar (revisado por Hardy, *Nature Genet.* 1:233-234, 1992). Todos estos estudios sugieren que proporcionar un fármaco para reducir, eliminar o evitar la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de A β fibrilar en los cerebros de pacientes humanos debería considerarse una terapia eficaz.

35 Otras enfermedades amiloides

Las “enfermedades amiloides” consisten en un grupo de enfermedades humanas clínicas y generalmente no relacionadas, mostrando todas una acumulación marcada en los tejidos de una sustancia extracelular conocida como “amiloide” y que se encuentra generalmente en una cantidad suficiente para impedir la función de un órgano normal. Rokitsky en 1842 (Rokitansky, “*Handbuch der pathologischen Anatomie*”, vol. 3, Braumüller y Seidel, Viena) fue el primero en observar depósitos de tejido con aspecto amorfo y céreo en una variedad de tejidos procedentes de pacientes diferentes. Sin embargo, hasta 1854, Virchow no denominó a estos depósitos “amiloides”, (Virchow, *Arch. Path. Anat.* 8:416, 1854), que significa “semejante a almidón”, puesto que daban una tinción positiva en la reacción de ácido sulfúrico-yodo, que se empleaba en los años 1850 para mostrar la celulosa. Aunque la celulosa no es un constituyente de la sustancia amiloide, sin embargo la tinción que observó Virchow se debía probablemente a la presencia de proteoglicanos (PGs) que parecían estar asociados con todos los tipos de depósitos amiloides. El nombre amiloide ha permanecido a pesar del hecho que Friederich y Kekule en 1859 descubrieran la naturaleza proteica de la sustancia amiloide (Friederich y Kekule, *Arch. Path. Anat. Physiol.* 16:50, 1859). Durante muchos años, basándose en el hecho de que todos los amiloides tenían la misma tinción y propiedades estructurales, se llegó a postular que un único mecanismo patogénico estaba implicado en el depósito de sustancia amiloide y que estos depósitos de sustancia amiloide estaban compuestos por un solo grupo de constituyentes. La investigación actual ha mostrado claramente que la sustancia amiloide no es un depósito uniforme y que la sustancia amiloide puede consistir en diferentes proteínas que no están relacionadas en absoluto (Glenner, *N. England J. Med.* 302:1283-1292, 1980).

Aunque la naturaleza de la sustancia amiloide misma se ha encontrado que consiste en proteínas completamente diferentes y no relacionadas, toda la sustancia amiloide parece similar cuando se observa bajo el microscopio debido a que la proteína subyacente a la sustancia amiloide es capaz de adaptarse en una estructura fibrilar. Toda la sustancia amiloide, independientemente de la naturaleza de la proteína subyacente 1) se tiñe característicamente con el colorante rojo Congo y muestra una birrefringencia clásica rojo/verde, cuando se observa bajo luz polarizada (Puchtler y col., *J. Histochem. Cytochem.* 10:355-364, 1962), 2) ultraestructuralmente consiste en fibrillas con un diámetro de 7-10 nanómetros y no están ramificadas, 3) adopta una estructura secundaria predominantemente de lámina- β . Por tanto, las fibrillas amiloides observadas bajo un microscopio electrónico (de 30.000 aumentos) procedentes del cerebro de un paciente muerto con la enfermedad de Alzheimer, serán casi idénticas a la apariencia de la sustancia amiloide presente en un riñón sometido a biopsia, procedente de un paciente con artritis reumatoide. Estas dos sustancias amiloides mostrarían un diámetro de la fibrilla similar de 7-10 nanómetros.

En la mitad y final de los años setenta, la sustancia amiloide se clasificó clínicamente en 4 grupos, amiloide primario, amiloide secundario, amiloide familiar y amiloide aislado. El amiloide primario es sustancia amiloide que

aparece de nuevo, sin ningún trastorno anterior. En 25-40% de los casos, el amiloide primario era el antecedente de la disfunción de células plasmáticas, tales como el desarrollo de mieloma múltiple u otros tipos de malignidades de tipo linfocito B. En estos casos, el amiloide aparece más bien antes que después de la enfermedad declarada. El amiloide secundario, aparecía como una complicación de una enfermedad que ya existía previamente. De 10-15% de los pacientes con mieloma múltiple desarrollan eventualmente amiloide (Hanada y col., *J. Histochem. Cytochem.* 19:1-15, 1971). Los pacientes con artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante pueden desarrollar una amiloidosis secundaria más que los pacientes con tuberculosis, abscesos pulmonares y osteomielitis (Benson y Cohen, *Arth. Rheum.* 22:36-42, 1979; Kamei y col., *Acta Path. Jpn.* 32:123-133, 1982; McAdam y col., *Lancet* 2:572-575, 1975). Las personas que emplean fármacos intravenosos que se los autoadministran y que posteriormente desarrollan abscesos crónicos en la piel, también pueden desarrollar amiloides secundarios (Novick, *Mt. Sin. J. Med.* 46:163-167, 1979). El amiloide secundario también se ha observado en pacientes con malignidades específicas tales como la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma celular renal (Husby y col., *Cancer Res.* 42:1600-1603, 1982). Aunque todos estos están clasificados inicialmente como amiloides secundarios, una vez que se aislaron y secuenciaron las proteínas amiloides, se constató que muchas de estas contenían diferentes proteínas amiloides.

Las formas familiares de sustancia amiloide tampoco mostraban uniformidad en términos del péptido responsable del depósito de la fibrilla amiloide. Se han identificado ahora diversas poblaciones geográficas con formas de sustancia amiloide heredadas genéticamente. Un grupo se encontró en Israel y esta enfermedad se denominó fiebre mediterránea familiar y se caracteriza por un depósito amiloide junto con una inflamación recurrente y fiebre elevada (Matas, *Kidney* 20:676-685, 1981). Otra forma de sustancia amiloide heredada es la polineuropatía amiloidótica familiar y se ha encontrado en las nacionalidades sueca (Skinner y Cohen, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 99:1326-1332, 1981), portuguesa (Saraiva y col., *J. Lab. Clin. Med.* 102:590-603, 1983; *J. Clin. Invest.* 74:104-119, 1984) y japonesa (Tawara y col., *J. Lab. Clin. Med.* 98:811-822, 1981). El depósito de sustancia amiloide en esta enfermedad tiene lugar predominantemente en los nervios periféricos y autonómicos. La angiopatía amiloide hereditaria de origen islandés es una forma autosómica dominante del depósito amiloide, que afecta principalmente a los vasos en el cerebro y que se ha identificado en un grupo de familias encontrado al oeste de Islandia (Jennson y col., *Clin. Genet.* 36:368-377, 1989). Estos pacientes tienen clínicamente hemorragias cerebrales muy graves en la juventud que causan generalmente la muerte antes de la edad de 40.

Las formas primaria, secundaria y familiar de sustancia amiloide, descritas anteriormente, tienden a implicar muchos órganos del cuerpo, incluyendo el corazón, el riñón, el hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal, la piel, el páncreas y las glándulas adrenales. Estas enfermedades amiloides también se denominan "amiloides sistémicos" puesto que muchos órganos en el cuerpo muestran la acumulación de sustancia amiloide. Para la mayoría de estas amiloidosis, no existe una cura evidente o un tratamiento eficaz y las consecuencias del depósito amiloide pueden ser perjudiciales para el paciente. Por ejemplo, el depósito amiloide en el riñón puede conducir a un fallo renal, mientras que el depósito amiloide en el corazón puede conducir a un fallo cardíaco. Para estos pacientes, la acumulación de sustancia amiloide en los órganos sistémicos conduce al final a la muerte, generalmente en 3 a 5 años.

Las formas aisladas de sustancia amiloide, por otro lado, tienden a implicar a un único sistema orgánico. Los depósitos aislados de sustancia amiloide se han encontrado en el pulmón y en el corazón (Wright y col., *Lab. Invest.* 30:767-773, 1974; Pitkanen y col., *Am. J. Path.* 117:391-399, 1984). Hasta el 90% de los pacientes con diabetes de tipo II (forma no dependiente de insulina) tienen depósitos aislados de sustancia amiloide en el páncreas, restringido a las células beta de los islotes de Langerhans (Johnson y col., *New Engl. J. Med.* 321:513-518, 1989; *Lab. Invest.* 66:522-535, 1992). Las formas aisladas de sustancia amiloide también se han encontrado también en tumores endocrinos que secretan hormonas polipeptídicas, tales como el carcinoma medular de la tiroides (Butler y Khan, *Arch. Path. Lab. Med.* 110:647-649, 1986; Berger y col., *Virch. Arch. A Path. Anat. Hist.* 412:543-551, 1988). Una complicación sería de la hemodialisis de larga duración es la sustancia amiloide depositada en el nervio medio y asociada clínicamente con el síndrome del túnel carpiano (Gejyo y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 129:701-706, 1985; *Kidney Int.* 30:385-390, 1986). Además, el tipo más común de sustancia amiloide y el tipo con mayor importancia clínica, específico del órgano y de la sustancia amiloide en general, es el que se encuentra en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (véase el documento de patente de EE.UU. n° 4.666.829 y Glenner y Wong, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 120:885-890, 1984; Masters y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:4245-4249, 1985). En esta enfermedad, la sustancia amiloide se limita predominantemente al sistema nervioso central. Un depósito similar de sustancia amiloide en el cerebro, tiene lugar en pacientes con el síndrome de Down, una vez que alcanzan la edad de 35 años (Rumble y col., *New England J. Med.* 320:1446-1452, 1989; Mann y col., *Neurobiol. Aging* 10:397-399, 1989). Otros tipos de depósito amiloide en el sistema nervioso central, incluyen enfermedades raras pero altamente infecciosas, conocidas como las enfermedades producidas por priones que incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Straussler y el Kuru (Gajdusek y col., *Science* 197:943-960, 1977; Prusiner y col., *Cell* 38:127-134, 1984; Prusiner, *Scientific American* 251:50-59, 1984; Prusiner y col., *Micr. Sc.* 2:33-39, 1985; Tateishi y col., *Ann. Neurol.* 24:35-40, 1988).

Ha sido erróneo agrupar las distintas enfermedades amiloidóticas basándose estrictamente en sus características clínicas, ya que cuando se aislaron y se secuenciaron las proteínas principales implicadas, se constató que eran diferentes. Por ejemplo, la proteína amiloide observada en la artritis reumatoide y la osteoartritis, ahora conocida como amiloide AA, era la misma proteína amiloide identificada en pacientes con la forma familiar de sustancia amiloide conocida como fiebre mediterránea familiar. Para no complicar la situación, se decidió que la mejor clasificación de la sustancia amiloide debe estar de acuerdo con la proteína principal encontrada, una vez que se había aislado, secuenciado e identificado.

Por tanto, la sustancia amiloide se clasifica en la actualidad según la proteína amiloide específica depositada. Las enfermedades amiloides incluyen, sin estar limitadas a las mismas, la sustancia amiloide asociada con la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down y la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch (en donde la sustancia amiloide específica se sabe ahora que es la proteína beta-amiloide o A β), la sustancia amiloide asociada con la inflamación crónica, diversas formas de malignidad y la fiebre mediterránea familiar (amiloide AA o amiloidosis asociada con la inflamación), la sustancia amiloide asociada con mieloma múltiple y otras anormalidades de los linfocitos B (amiloide AL), la sustancia amiloide asociada con la diabetes de tipo II (amilina o amiloide de los islotes), la sustancia amiloide asociada con las enfermedades producidas por priones que incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Straussler, el Kuru y el Scrapie animal (amiloide PrP), la sustancia amiloide asociada con hemodiálisis de larga duración y el síndrome del túnel carpiano (amiloide beta₂-microglobulina), la sustancia amiloide asociada con el amiloide cardíaco senil y la polineuropatía amiloidótica familiar (amiloide transtiretina o prealbúmina) y la sustancia amiloide asociada con tumores endocrinos, tales como el carcinoma medular de la tiroides (variantes de la prolactinina).

15 *Laminina y sus dominios estructurales*

La laminina es una glicoproteína grande y compleja de 850 kDa que normalmente se encuentra en la membrana basal y que es producida por una variedad de células que incluyen las células embrionarias, las epiteliales y las tumorales (Foidart y col., *Lab. Invest.* 42:336-342, 1980; Timpl y col., *Methods Enzymol.* 82:831-838, 1982). La laminina-1 (se obtiene a partir del tumor de Engelbreth-Holm-Swarm) está compuesta por tres cadenas polipeptídicas diferentes, A, B1 y B2 (también denominadas alfa 1, β 1 y gamma-1, respectivamente), reunidas en una estructura multidominio que posee tres brazos cortos y un brazo largo (Burgeson y col., *Matrix Biol.* 14:209-211, 1994). Cada uno de estos brazos se subdivide en dominios globulares y similares a bastones. Los estudios que implican un autoensamblaje *in vitro* y el análisis de las células que forman la membrana basal, han mostrado que la laminina existe en forma de polímero, formando parte de una red en la membrana basal (Yurchenco y col., *J. Biol. Chem.* 260:7636-7644, 1985; Yurchenco y col., *J. Cell Biol.* 117:1119-1133, 1992; Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993). La laminina se cree que tiene un papel importante en una variedad de procesos biológicos fundamentales que incluyen el apoyo de la migración de la cresta neural (Newgreen y Thiery, *Cell Tissue Res.* 211:269-291, 1980; Rovasio y col., *J. Cell Biol.* 96: 462-473, 1983), apoyo del crecimiento de las neuritas (Lander y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:2183-2187, 1985; Bronner-Fraser y Lallier, *Cell Biol.* 106:1321-1329, 1988), la formación de membranas basales (Kleinman y col., *Biochem.* 22:4969-4974, 1983), La adhesión de células (Engvall y col., *J. Cell Biol.* 103:2457-2465, 1986) y es inducible en astrocitos de cerebro de adultos mediante lesión (Liesi y col., *EMBO J.* 3:683-686, 1984). La laminina interacciona con otros componentes que incluyen el colágeno de tipo IV (Terranova y col., *Cell* 22:719-726, 1980; Rao y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 128:45-52, 1985; Charonis y col., *J. Cell Biol.* 100:1848-1853, 1985; Laurie y col., *J. Mol. Biol.* 189:205-216, 1986), los proteoglicanos de heparán-sulfato (Riopelle y Dow, *Brain Res.* 525:92-100, 1990; Battaglia y col., *Eur. J. Biochem.* 208:359-366, 1992) y heparina (Sakashita y col., *FEBS Lett.* 116:243-246, 1980; Del Rosso y col., *Biochem. J.* 199:699-704, 1981; Skubitz y col., *J. Biol. Chem.* 263:4861-4868, 1988).

Se ha observado que diversas funciones de la laminina están asociadas con los brazos cortos. En primer lugar, se ha observado que los brazos cortos participan en la polimerización de la laminina (Yurchenco y col., *J. Cell Biol.* 117:1119-1133, 1992; Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993). Una hipótesis propuesta recientemente sobre la polimerización de la laminina mediante interacción de los tres brazos (Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993) sostiene adicionalmente que el autoensamblaje está mediado por las tres regiones finales de cada uno de los tres brazos cortos. Una hipótesis de este modelo es que cada uno de los brazos cortos puede inhibir independiente y competitivamente la polimerización de la laminina. Sin embargo, no ha sido posible someter a ensayo formalmente esta hipótesis, empleando técnicas bioquímicas convencionales, debido a la imposibilidad de separar las cadenas alfa y gamma. En segundo lugar, se pensaba que diversos sitios de unión a la heparina se encontraban en los brazos cortos (Yurchenco y col., *J. Biol. Chem.* 265:3981-3991, 1990; Skubitz y col., *J. Cell Biol.* 115:1137-1148, 1991), aunque la localización de estos sitios ha permanecido confusa. En tercer lugar, se ha observado que la integrina alfa β 1 interacciona selectivamente con fragmentos largos del brazo corto que contienen todos los dominios del brazo corto o casi todos (Hall y col., *J. Cell Biol.* 110:2175-2184, 1990; Goodman y col., *J. Cell Biol.* 113:931-941, 1991).

La mayoría de las actividades funcionales de la laminina parece que son dependientes del estado de conformación de la glicoproteína. Específicamente, el autoensamblaje y su dependencia de calcio, la unión del nidogen (entactina) a la laminina, el reconocimiento del brazo largo mediante la integrina alfa β 1, la unión de la heparina al dominio G proximal (críptico) y el reconocimiento de la cadena corta A de laminina (críptica) dependiente de RGD, se ha observado que todos dependen de la conformación (Yurchenco y col., *J. Biol. Chem.* 260:7636-7644, 1985; Fox y col., *EMBO J.* 10:3137-3146, 1991; Sung y col., *J. Cell Biol.* 123:1255-1268, 1993). Dos consecuencias de una laminina plegada de forma inconveniente, la pérdida de la actividad funcional normal y la activación de actividades previamente crípticas, sugieren que es importante cartografiar y caracterizar las actividades biológicas, empleando una laminina plegada correctamente u homólogos conformacionales de cualquier laminina en particular o cualquier fragmento de laminina.

La laminina también puede estar implicada en la patogénesis de una variedad de enfermedades relevantes. Por ejemplo, en la diabetes una disminución significativa de los niveles de laminina en las membranas basales glomerulares, indica que tiene lugar un desequilibrio molecular (Shimomura y Spiro, *Diabetes* 36:374-381, 1987). En la amiloidosis experimental AA (es decir, la amiloidosis asociada con inflamación), se han observado niveles incremen-

tados de laminina en los lugares en los que se deposita el amiloide AA (Lyon y col., *Lab. Invest.* 64:785-790, 1991). Sin embargo, el papel de la laminina en la amiloidosis sistémica no es conocido. En la enfermedad de Alzheimer y en el síndrome de Down, se cree que la laminina está presente en la proximidad de las placas amiloides que contienen A β (Perlmutter y Chui, *Brain Res. Bull.* 24:677-686, 1990; Murtomaki y col., *J. Neurosc. Res.* 32:261-273, 1992; 5 Perlmutter y col., *Micro. Res. Tech.* 28:204-215, 1994).

Estudios previos han indicado que diversas isoformas de las proteínas precursoras de beta-amiloide de la enfermedad de Alzheimer, se unen a las proteínas de la membrana basal, perlecan (Narindrasorasak y col., *J. Biol. Chem.* 266:12878-12883, 1991) y a la laminina (Narindrasorasak y col., *Lab Invest.* 67:643-652, 1992). En relación con 10 la laminina, no se conocía previamente si la laminina interacciona con A β , si un dominio particular de la laminina (si es que hubiera alguno) participa en las interacciones con A β y si la laminina tenía algún papel importante en la fibrillogénesis de la sustancia amiloide A β .

La presente invención ha descubierto que la laminina se une a A β con una afinidad relativamente alta y que 15 sorprendentemente, la laminina es un potente inhibidor de la formación de la sustancia amiloide A β y que provoca la disolución de las fibrillas amiloides preformadas en la enfermedad de Alzheimer. Además, un fragmento de laminina resistente a la elastasa, de 55 kilodalton que también se une a A β , ha sido localizado en las repeticiones del dominio globular en la cadena A de la laminina. Esta región se cree que es responsable de muchos de los efectos inhibidores que tiene la laminina sobre la amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer. Estos descubrimientos indican que la 20 la laminina, los fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, particularmente los que contienen el sitio descrito de unión a A β en las repeticiones del dominio globular, en la cadena A de la laminina, pueden servir como nuevos inhibidores de la amiloidosis A β en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis. Además, el descubrimiento y la identificación de una región que se une a A β en el Alzheimer, dentro de las repeticiones del dominio globular de la cadena A de la laminina, y el descubrimiento de su presencia en el suero 25 humano y en el fluido cerebroespinal, como un fragmento obtenido a partir de laminina de 130 kDa, conduce a nuevas aplicaciones terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer y para otras amiloidosis.

Descripción adicional de la invención

30 *Fragmentos proteicos y polipéptidos obtenidos a partir de laminina*

Una aplicación terapéutica de la presente invención es emplear laminina, fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β o a otras proteínas amiloides y/o polipéptidos de laminina obtenidos a partir de la secuenciación de aminoácidos de los fragmentos de laminina que se unen a A β (tales como la proteína de ~130 kilo- 35 dalton descrita en esta memoria) u otras proteínas amiloides, como potentes inhibidores de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis.

Los polipéptidos referidos anteriormente, pueden ser un polipéptido natural, un polipéptido sintético o un polipéptido recombinante. Los fragmentos, los derivados o los análogos de los polipéptidos de cualquier fragmento de 40 laminina a la que se haga referencia en esta memoria, pueden ser a) uno en el que uno o varios de los residuos de aminoácidos estén sustituidos por un residuo de aminoácido conservado o no conservado y tales residuos de aminoácidos sustituidos pueden estar o no codificados por el código genético, o b) uno en el que uno o varios de los residuos de aminoácidos incluyen un grupo sustituyente, o c) uno en el que el polipéptido maduro se fusiona con otro compuesto, tal como un compuesto empleado para incrementar la semi-vida del polipéptido (por ejemplo, polilisina), o d) uno en 45 el que los aminoácidos adicionales se fusionan con el polipéptido maduro, en forma de una secuencia líder o secretora o una secuencia que se emplea para la purificación del polipéptido maduro o una secuencia de proproteína. Tales fragmentos, derivados y análogos se consideran dentro del alcance de la invención.

La estructura terciaria de las proteínas se refiere a la arquitectura tridimensional global de una cadena polipeptídica. 50 La complejidad de la estructura tridimensional surge de la capacidad intrínseca de poder girar enlaces covalentes aislados. El giro de varios de dichos enlaces en una molécula lineal, producirá disposiciones tridimensionales no superponibles y diferentes de los átomos, que generalmente se describe como conformación.

La conformación de las proteínas es un componente esencial de las interacciones proteína-proteína, proteína-sustrato, proteína-agonista, proteína-antagonista. Los cambios en los aminoácidos componentes de las secuencias proteicas pueden dar como resultado cambios que tengan poco efecto o ningún efecto sobre la conformación de la proteína resultante. Al contrario, los cambios en las secuencias peptídicas pueden tener efectos sobre la conformación de la proteína, dando como resultado unas interacciones reducidas o aumentadas del tipo proteína-proteína, etc. Tales cambios y sus efectos se describen en general en *Proteins: Structures and Molecular Properties* de Thomas Creightonm 60 W.H. Freeman and Company, Nueva York 1984.

La "conformación" y la "similitud en la conformación", cuando se emplean en esta memoria descriptiva, se refieren a una capacidad del polipéptido (o cualquier otra molécula orgánica o inorgánica) para asumir una forma dada, mediante el plegamiento y modos similares, de manera que la forma o la conformación, de la molécula se vuelve una 65 parte esencial de su funcionalidad, a veces hasta la exclusión de su estructura química. Se conoce en general que en los procesos biológicos se pueden intercambiar dos moléculas con conformaciones similares, incluso las que son químicamente diferentes. La "similitud conformacional" se refiere a esta última capacidad de intercambio o de sustitución. Por ejemplo, los fragmentos proteicos de laminina y los obtenidos a partir de laminina, son objeto de la invención

porque han mostrado que se unen a la proteína A β y la vuelven inactiva en formación fibrilar; se contempla que otras moléculas que sean similares en su conformación a la laminina, o a cualquier fragmento o polipéptido reivindicado de laminina, se pueda sustituir en los métodos reivindicados, para que la A β se vuelva inactiva de forma similar, en la fibrillogénesis y en otros procesos amiloides. En general, se contempla que niveles de similitud conformacional que sean del 70% o superiores, son suficientes para asumir una funcionalidad homóloga en los métodos reivindicados, aunque niveles reducidos de similitud conformacional pueden servir del mismo modo. Niveles conformacionales similares de 90% o superiores, deberán proporcionar algún nivel de funcionalidad homóloga adicional.

Por tanto, un experto en la técnica podría prever que se pueden realizar cambios en la secuencia de laminina o en sus fragmentos o polipéptidos, que incrementarían, disminuirían o no tendrían efecto sobre la unión de la laminina o de sus fragmentos, al amiloide A β . Además, un experto en la técnica podría prever que diversas modificaciones postraduccionales, tales como la fosforilación, la glicosilación y similares, podrían alterar la unión de la laminina, de fragmentos de laminina o de polipéptidos de laminina al amiloide A β .

Los polipéptidos de la presente invención incluyen los polipéptidos o los fragmentos de laminina descritos en esta memoria que incluyen, sin estar limitados a los mismos, la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11, y fragmentos de los mismos, así como polipéptidos que tienen al menos 70% de similitud (preferentemente 70% de identidad) y más preferentemente un 90% de similitud (más preferentemente un 90% de identidad) con los polipéptidos descritos anteriormente.

Los fragmentos o las porciones de los polipéptidos o los fragmentos de laminina de la presente invención se pueden emplear para producir los polipéptidos de longitud completa correspondientes, mediante la síntesis de péptidos; por tanto, los fragmentos se pueden emplear como intermediarios para producir los polipéptidos de longitud completa.

Los polipéptidos de la presente invención pueden ser un producto purificado de forma natural o un producto de procedimientos sintéticos químicos o producido por técnicas recombinantes a partir de un hospedador procarionte o eucarionte (por ejemplo, mediante células bacterianas, de levadura, de vegetales superiores, de insectos y de mamíferos en cultivo). Dependiendo del hospedador empleado en un procedimiento recombinante, los polipéptidos de la presente invención pueden estar glicosilados o no glicosilados. Los polipéptidos de la invención también pueden incluir un residuo inicial del aminoácido metionina.

La síntesis química de polipéptidos es un área de rápido desarrollo en la técnica y los métodos de síntesis de polipéptidos en fase sólida, se describen detalladamente en las siguientes referencias, (Merrifield, *J. Amer. Chem. Soc.* 85:2149-2154, 1963; Merrifield, *Science* 232:341-347, 1986; Fields, *Int. J. Polypeptide Prot. Res.* 35, 161, 1990).

La producción recombinante de polipéptidos de laminina se puede realizar de acuerdo con etapas de métodos conocidos. Los trabajos a modo de referencia estándar, que avanzan los principios generales de la tecnología de ADN recombinante, incluyen Watson, *Molecular Biology of the Gene*, volúmenes I y II, The Benjamín/Cummings Publishing Inc., editorial, Menlo Park, Calif. 1987; Ausubel y col., compiladores, *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, editorial, Nueva York, N.Y., 1987, 1992; y Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory, editorial, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

Los polipéptidos de la presente invención también se pueden utilizar como reactivos y materiales para investigación, para concebir tratamientos y diagnósticos para enfermedades humanas.

Anticuerpos

Los anticuerpos generados contra los polipéptidos que se corresponden con secuencias específicas que reconocen los fragmentos de laminina de la presente invención, que se unen a A β o a otras proteínas amiloides, se pueden obtener directamente mediante inyección de los polipéptidos en un animal o administrando los polipéptidos a un animal, preferentemente uno no humano. El anticuerpo así obtenido se unirá posteriormente a los polipéptidos por sí mismo. De este modo, incluso una secuencia que codifica sólo un fragmento de los polipéptidos, se puede emplear para generar anticuerpos que se unen a los polipéptidos completos naturales. Tales anticuerpos se pueden usar a continuación para aislar los polipéptidos a partir de tejido que expresa ese polipéptido. Los polipéptidos preferidos incluyen, sin estar limitados a los mismos, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11, y fragmentos de los mismos, así como polipéptidos que tienen al menos 70% de similitud (preferentemente 70% de identidad) y más preferentemente un 90% de similitud (más preferentemente un 90% de identidad) con los polipéptidos descritos anteriormente.

El término "anticuerpo" incluirá anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quimeras, anticuerpos anti-idiotípicos para anticuerpos específicos de fragmentos proteicos obtenidos a partir de laminina o polipéptidos de la presente invención.

Los anticuerpos policlonales son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpos obtenidos a partir del suero de animales inmunizados con un antígeno.

Un anticuerpo monoclonal contiene una población sustancialmente homogénea de anticuerpos específicos de antígenos, cuya población contiene sitios de unión a epítopos, sustancialmente similares. Para la preparación de anticuerpos monoclonales se puede utilizar cualquier técnica que proporcione anticuerpos producidos mediante cultivos continuos de líneas celulares. Ejemplos incluyen la técnica del hibridoma (Kohler y Milstein, *Nature* 256:495-497, 1975), la técnica del trioma, la técnica del hibridoma de linfocitos B humanos (Kozbor y col., *Immunology Today* 4:72, 1983) y la técnica de hibridoma EBV para producir anticuerpos monoclonales humanos (Cole y col., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. págs. 77-96, 1985). Tales anticuerpos pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulina, incluyendo IgG, IgM, IgE, IgA, GILD y cualquier subclase de las mismas.

Los anticuerpos quimeras son porciones de moléculas diferentes que se obtienen a partir de diferentes especies animales, tales como los que tienen una región variable obtenida a partir de un anticuerpo monoclonal de murino, y una región constante de inmunoglobulina humana, los cuales se emplean principalmente para reducir la inmunogenicidad en la aplicación y para incrementar los rendimientos en la producción. Los anticuerpos quimeras y los métodos para su producción se conocen en la técnica (p. ej., Cabilly y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3273-3277, 1984; Harlow y Lane: *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988).

Un anticuerpo anti-idiotípico es un anticuerpo que reconoce únicamente determinantes asociados generalmente con el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo. Un anticuerpo anti-idiotípico se puede preparar inmunizando un animal de la misma especie y tipo genético (p. ej., la estirpe de ratón) que la fuente del anticuerpo monoclonal, con el anticuerpo monoclonal para el cual se está preparando un anticuerpo anti-idiotípico. El animal inmunizado reconocerá y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizante, mediante la producción de un anticuerpo para esos determinantes idiotípicos (el anticuerpo anti-idiotípico). Véase, por ejemplo, el documento de patente de EE.UU. n° 4.699.880.

El término “anticuerpo” también incluirá ambas moléculas intactas, así como fragmentos de las mismas, tales como por ejemplo, Fab y F(ab')₂ que son capaces de unirse al antígeno. Los fragmentos Fab y F(ab')₂ carecen del fragmento Fc del anticuerpo intacto, se aclaran más rápidamente de la circulación y pueden unirse al tejido de forma menos inespecífica que un anticuerpo intacto (Wahl y col., *J. Nucl. Med.* 24:316-325, 1983).

Los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpos se pueden utilizar para detectar cuantitativa o cualitativamente la laminina o los fragmentos obtenidos a partir de laminina en una muestra o para detectar la presencia de células que expresan un polipéptido de laminina de la presente invención. Esto se puede realizar mediante técnicas inmunofluorescentes, empleando un anticuerpo marcado con fluorescencia junto con microscopía óptica, detección con citometría de flujo o de forma fluorométrica.

Una de las vías con las que se puede marcar de forma detectable un anticuerpo de un fragmento de laminina, es ligar el mismo con una enzima y emplearlo en un inmunoensayo enzimático (EIA). Esta enzima, a su vez, cuando se expone posteriormente a un sustrato adecuado, reaccionará con el sustrato de modo que produzca un resto químico, el cual se puede detectar, por ejemplo, mediante espectrofotometría, fluorometría o medios visuales. Las enzimas que se pueden usar para marcar de forma detectable el anticuerpo, incluyen, sin estar limitadas a las mismas, la deshidrogenasa de malato, la nucleasa de estafilococos, la delta-5-esteroide-isomerasa, la alcohol-deshidrogenasa de levadura, la deshidrogenasa de alfa-glicerofosfato, la isomerasa de triosa-fosfato, la peroxidasa de rábano picante, la fosfatasa alcalina, la asparaginasa, la oxidasa de glucosa, la beta-galactosidasa, la ribonucleasa, la ureasa, la catalasa, la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato, la glucoamilasa y la acetil-colinesterasa. La detección se puede realizar mediante métodos colorimétricos que emplean un sustrato cromógeno para la enzima. La detección también se puede realizar mediante comparación visual del grado de reacción enzimática de un sustrato con patrones preparados de forma similar (véase, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory 1988; Ausubel y col., compiladores, *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, N.Y. 1987, 1992).

La detección se puede realizar empleando cualquiera entre una variedad de otros inmunoensayos. Por ejemplo, mediante la radiomarcación de los anticuerpos o de los fragmentos de anticuerpo, es posible detectar la R-PTPasa, a través del uso de un radioinmunoensayo (RIA). Una buena descripción del RIA se puede encontrar en *Laboratory Techniques and Biochemistry in Molecular Biology*, de Work y col., North Holland Publishing Company, NY (1978), haciendo referencia en particular al capítulo titulado “An Introduction to Radioimmune Assay and Related Techniques” de Chard. El isótopo radiactivo se puede detectar por modos tales como el uso de un contador gamma, un contador de centelleo o por autorradiografía.

También es posible marcar un polipéptido de un fragmento de laminina con un compuesto fluorescente. Cuando el anticuerpo marcado con fluorescencia se expone a la luz con una longitud de onda adecuada, se puede detectar su presencia debido a la fluorescencia. Entre los compuestos que se marcan con fluorescencia más comunes, se encuentran el isotiocianato de fluoresceína, la rodamina, la ficoeritrina, la ficocianina, la alofocianina, el o-ftaldehído y la fluorescamina, a disposición comercial, p. ej., en Molecular Probes, Inc. (Eugene, Oregon, EE.UU.).

El anticuerpo también se puede marcar de forma detectable empleando metales que emiten fluorescencia, tales como ¹⁵²Eu u otro de la serie de los lantánidos. Estos metales se pueden acoplar al anticuerpo empleando grupos de metales tales como ácido dietilentriamina pentaacético (EDTA).

El anticuerpo también se puede marcar de forma detectable acoplándolo a un compuesto quimioluminiscente. La presencia del anticuerpo marcado con quimioluminiscencia se determina a continuación, detectando la presencia de luminiscencia que surge durante el curso de una reacción química. Ejemplos de compuestos particularmente útiles que se marcan con quimioluminiscencia son el luminol, el isoluminol, el éster de acridinio teromático, el imidazol, la sal de acridinio y el éster de oxalato.

De forma similar, se puede utilizar un compuesto bioluminiscente para marcar el anticuerpo de la presente invención. La bioluminiscencia es un tipo de quimioluminiscencia que se encuentra en sistemas biológicos en los que una proteína catalítica incrementa la eficacia de la reacción quimioluminiscente. La presencia de una proteína quimioluminiscente se determina detectando la presencia de luminiscencia. Los compuestos bioluminiscentes relevantes para los fines de la marcación son luciferina, luciferasa y secuorina.

Los anticuerpos (o fragmentos de los mismos) útiles en la presente invención, se pueden emplear histológicamente en la inmunofluorescencia o en la microscopía inmunoeléctronica, para la detección *in situ* de un fragmento de laminina de la presente invención. La detección *in situ* se puede realizar retirando un espécimen histológico de un paciente y proporcionando el anticuerpo marcado de la presente invención a dicho espécimen. El anticuerpo (o el fragmento) se proporciona preferentemente aplicando o sobreponiendo el anticuerpo marcado (o el fragmento) sobre una muestra biológica. Mediante el uso de un procedimiento tal, es posible determinar no sólo la presencia de un polipéptido de un fragmento de laminina, sino también su distribución sobre el tejido examinado. Los expertos en la técnica observarán fácilmente que cualquiera entre una amplia variedad de métodos histológicos (tales como procedimientos de tinción) se pueden modificar para conseguir dicha detección *in situ*.

Los anticuerpos contra laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina, pueden interaccionar con A β u otras proteínas amiloides o derivados de las mismas. Estos anticuerpos se pueden utilizar para diversas aplicaciones importantes de diagnóstico y/o terapéuticas, tal y como se describen en esta memoria. Los anticuerpos policlonales y/o monoclonales preparados contra la laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β u otras proteínas amiloides, se pueden utilizar para análisis de transferencias de tipo Western (empleando técnicas convencionales de transferencia de tipo Western, conocidas por los expertos en la técnica) para detectar la presencia de fragmentos de laminina que se unen a la proteína amiloide o polipéptidos de laminina que se unen a la proteína amiloide en tejidos humanos y en tejidos de otras especies. El análisis de las transferencias de tipo Western se puede utilizar también para determinar el tamaño aparente de cada fragmento de laminina que se une a la proteína amiloide. Además, la transferencia de tipo Western seguida de densitometría de rastreo (conocida por los expertos en la técnica) se puede utilizar para cuantificar y comparar los niveles de cada uno de los fragmentos de laminina en muestras de tejido, fluidos biológicos o biopsias obtenidas a partir de individuos con enfermedades específicas (tales como enfermedades amiloides) en comparación con muestras de tejidos, fluidos biológicos o biopsias obtenidas a partir de individuos normales o de testigos. Los fluidos biológicos incluyen, sin estar limitados a los mismos, la sangre, el plasma, el suero, el fluido cerebroespinal, el esputo, la saliva, la orina y las heces.

Anticuerpos policlonales y/o monoclonales preparados contra la laminina, fragmentos de laminina y/o péptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β o a otras proteínas amiloides, se pueden utilizar para estudios de inmunoprecipitación (empleando técnicas convencionales de inmunoprecipitación conocidas por los expertos en la técnica) para detectar la laminina, los fragmentos de laminina y/o los péptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β u a otras proteínas amiloides en tejidos, en células y/o en fluidos biológicos. El uso de anticuerpos de laminina, de fragmentos de laminina y/o de péptidos obtenidos a partir de laminina para estudios de inmunoprecipitación, también se puede cuantificar para determinar los niveles relativos de laminina, fragmentos de laminina y/o péptidos obtenidos a partir de laminina que interaccionan con A β o con otras proteínas amiloides, en tejidos, en células y/o en fluidos biológicos. La inmunoprecipitación cuantitativa se puede emplear para comparar niveles de laminina, fragmentos de laminina y/o péptidos que se unen a la proteína amiloide de laminina, en muestras de tejidos, fluidos biológicos o biopsias, obtenidas a partir de individuos con enfermedades específicas (tales como las enfermedades amiloides) en comparación con muestras de tejidos, fluidos biológicos o biopsias obtenidas a partir de individuos normales o testigos.

La presente invención proporciona el uso de laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad amiloide. Las secuencias o los fragmentos de péptidos obtenidos a partir de laminina se pueden sintetizar empleando técnicas convencionales (es decir, empleando un sintetizador automático). La laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina que se unen a A β o a otras proteínas amiloides, se pueden emplear como agentes terapéuticos potenciales de bloqueo, para la interacción de la laminina en una variedad de procesos biológicos y enfermedades (tal como en las enfermedades amiloides descritas anteriormente). Los péptidos específicos preparados contra la secuencia de aminoácidos de la laminina contenida en el fragmento de laminina de ~55 kDa (es decir, las repeticiones globulares dentro de la cadena A de la laminina; SEQ ID NO:3) descritos en la presente invención, se pueden utilizar *in vitro* para ayudar en la inhibición de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide. Los anticuerpos anti-idiotípicos preparados contra la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina (tal y como se han descrito anteriormente) se pueden proporcionar a un paciente humano como anticuerpos potenciales de bloqueo para interrumpir la continua formación, depósito, acumulación y/o persistencia de sustancia amiloide en el paciente dado.

Las preparaciones de polipéptidos obtenidos a partir de laminina para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas, suspensiones y emulsiones que pueden contener agentes auxiliares o excipientes que son conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas tales como píldoras, los comprimidos, las tabletas revestidas, los comprimidos oblongos, las cápsulas de gelatina dura y blanda, las grageas, los sellos, las cápsulas vegetales, gotas líquidas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, bolsas de té, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), supositorios, soluciones inyectables estériles y/o polvos envasados estériles, se pueden preparar de acuerdo con métodos rutinarios y se conocen en la técnica.

La laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina se pueden utilizar como una terapia eficaz para bloquear la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide, tal y como se observa en las enfermedades amiloides. Por ejemplo, una composición farmacéutica se puede utilizar en el tratamiento de amiloidosis, comprendiendo una cantidad farmacéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-idiotípico de la laminina, fragmento de laminina y/o polipéptido obtenido a partir de laminina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener el anticuerpo anti-idiotípico de la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, de forma no modificada, conjugado con un compuesto potencialmente terapéutico, conjugado con una segunda proteína o una porción de proteína o en forma recombinante (es decir, un anticuerpo quimera o biespecífico de la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina). Las composiciones pueden incluir adicionalmente otros anticuerpos o conjugados. Las composiciones de anticuerpos se pueden administrar empleando modos convencionales de administración que incluyen, sin estar limitados a los mismos, la vía tópica, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, oral, intralinfática, intramuscular o intralumbar. La administración por vía intravenosa se prefiere. Las composiciones pueden tener una variedad de formas de dosificación, dependiendo la forma preferida del modo de administración y de la aplicación terapéutica. La dosificación óptima y los modos de administración para un paciente individual se pueden determinar fácilmente mediante protocolos convencionales.

La laminina, los fragmentos de proteína obtenida a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, o los anticuerpos se pueden administrar mediante cualquier medio con el que se consiga el objeto pretendido, por ejemplo, para tratar patologías en las que está implicada la laminina, tales como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades amiloides, u otras patologías relacionadas, empleando un polipéptido obtenido a partir de laminina descrito en esta memoria, en forma de una composición farmacéutica.

Por ejemplo, la administración de una composición tal, se puede realizar mediante diversas rutas parenterales tales como la ruta subcutánea, intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o en contraposición, la administración puede ser sólo por vía oral. La administración parenteral puede ser por inyección de bolo o mediante perfusión gradual durante un tiempo.

Un modo preferido de emplear un polipéptido obtenido a partir de laminina o una composición farmacéutica de anticuerpo es mediante la administración oral o la aplicación intravenosa.

Un régimen típico para evitar, suprimir o tratar las patologías en las que está implicadas la laminina, tales como la amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer, comprende la administración de una cantidad eficaz de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, administrados durante un periodo de tiempo de uno a varios días, hasta inclusive una semana y aproximadamente 24 meses.

Se entiende que la dosificación de los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, administrados *in vivo* o *in vitro*, dependerá de la edad, el sexo, la salud y el peso del receptor, del tipo de tratamiento simultáneo, si es que hubiera alguno, de la frecuencia del tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. La dosificación más preferida se confeccionará para la persona de forma individual, tal y como lo entiende y lo puede determinar un experto en la técnica, sin una experimentación indebida.

La dosis total requerida para cada tratamiento se puede administrar mediante dosis múltiples o en una única dosis. Un polipéptido obtenido a partir de laminina se puede administrar solo o junto con otros agentes terapéuticos dirigidos a patologías en las que está implicada la laminina, tales como la enfermedad de Alzheimer o enfermedades amiloides, tal y como las que se describen en esta memoria.

Las cantidades eficaces de un polipéptido obtenido a partir de laminina o una composición que también puede incluir un anticuerpo obtenido a partir de un fragmento de laminina, son aproximadamente 0,01 μg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y preferentemente desde aproximadamente 10 μg hasta 50 mg/kg de peso corporal, tales como 0,05, 0,07, 0,09, 0,1, 0,5, 0,7, 0,9, 1, 2, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 mg/kg.

Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones que pueden contener agentes auxiliares o excipientes que se conocen en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un polipéptido obtenido a partir de laminina, tales como 1-10 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 polipéptidos obtenidos a partir de laminina, pueden incluir todas las composiciones en las que el polipéptido obtenido a partir de laminina está contenido en una cantidad eficaz para alcanzar el objeto deseado. Además de al menos un polipéptido obtenido a partir de laminina, una composición farmacéutica puede contener vehículos adecuados, farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, vehículos y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un polipéptido obtenido a partir de laminina o un anticuerpo también pueden incluir soluciones adecuadas para la administración por vía intravenosa, subcutánea, dérmica, oral, mucosa, rectal o puede ser mediante inyección o por vía oral, y contienen desde aproximadamente 0,01 hasta 99 por ciento, preferentemente aproximadamente 20 a 75 por ciento de componente activo (es decir, polipéptido o anticuerpo) junto con el excipiente. Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen las píldoras, los comprimidos, las tabletas revestidas, los comprimidos oblongos, las cápsulas de gelatina dura y blanda, las grageas, los sellos, las cápsulas vegetales, gotas líquidas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones y jarabes.

La laminina, los fragmentos de proteínas obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina para la enfermedad de Alzheimer y para otras amiloidosis del sistema nervioso central, se pueden perfeccionar para que crucen la barrera hematoencefálica. Los métodos de introducción incluyen, sin estar limitados a los mismos, la administración sistémica, la administración parenteral, es decir, a través de una vía intraperitoneal, intravenosa, perioral, subcutánea, intramuscular, intraarterial, intradérmica, intranasal, epidural y oral. La laminina, los fragmentos de proteínas obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina se pueden administrar directamente al fluido cerebroespinal mediante inyección intraventricular. Será deseable administrar la laminina, los fragmentos de proteínas obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina localmente al área o al tejido que requiera el tratamiento; esto se puede conseguir, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicaciones tópicas, mediante inyección, mediante infusión empleando una cánula con bomba osmótica, mediante un catéter, mediante un supositorio o mediante un implante.

La laminina, los fragmentos de proteínas obtenidos a partir de laminina y los polipéptidos obtenidos a partir de laminina se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada, tal como una bomba osmótica. Un sistema de liberación controlada se puede colocar cerca de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica.

Los compuestos peptidomiméticos modelados a partir de laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina, identificados por su unión a A β o a otras proteínas amiloides, pueden servir como potentes inhibidores de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis. El diseño de compuestos peptidomiméticos se implementa mediante procedimientos convencionales, conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos que mimetizan el sitio de unión de A β tridimensional sobre la laminina, empleando un diseño por ordenador, pueden servir como potentes inhibidores de la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia en la enfermedad de Alzheimer y en otras amiloidosis. El diseño y la producción de tales compuestos empleando tecnologías de modelado por ordenador, se implementa mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

La tecnología de ADN recombinante, que incluye la terapia génica humana, se puede aplicar directamente a las proteínas de laminina y a sus fragmentos, de esta invención. Un experto en la técnica puede tomar las secuencias peptídicas descritas en esta memoria y crear secuencias de nucleótidos correspondientes que codifican las secuencias peptídicas correspondientes. Estas secuencias se pueden clonar en vectores tales como vectores retrovíricos y similares. Estos vectores pueden, a su vez, ser transfectados en células humanas tales como hepatocitos o fibroblastos y similares. Tales células transfectadas se pueden introducir en humanos para tratar enfermedades amiloides. Alternativamente, los genes se pueden introducir directamente en los pacientes. Las técnicas básicas de la tecnología de ADN recombinante son conocidas por los expertos en la técnica y se describen en la segunda edición de "Recombinant DNA", Watson y col., W.H. Freeman and Company, Nueva York, 1992.

Los anticuerpos policlonales y/o monoclonales contra la laminina, fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, que se unen a A β o a otras proteínas amiloides, se podrían utilizar para detectar específicamente la laminina, los fragmentos de laminina y/o péptidos obtenidos a partir de laminina, en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Los anticuerpos policlonales o monoclonales preparados contra una porción peptídica o un fragmento de laminina, se pueden utilizar para detectar y cuantificar laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Los anticuerpos peptídicos monoclonales y/o policlonales también se pueden utilizar para detectar específicamente fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Un anticuerpo policlonal o monoclonal preparado específicamente contra una porción de péptido o un fragmento de ~55 kDa de proteína resistente a la elastasa, que se une a A β (tal y como se ha descrito anteriormente), se puede utilizar para detectar y cuantificar este fragmento de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Un anticuerpo policlonal o monoclonal preparado específicamente contra una porción peptídica o un fragmento de ~130 kDa de proteína obtenida a partir de laminina, que está presente en fluidos biológicos humanos y que se une a A β (tal y como se describe en esta memoria), se puede utilizar para detectar y cuantificar este fragmento de laminina en tejidos humanos y/o en fluidos biológicos. Se pueden preparar también anticuerpos policlonales o monoclonales preparados específicamente para una porción peptídica o un fragmento de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11, así como polipéptidos que tienen al menos 70% de similitud (preferentemente 70% de identidad) y más preferentemente 90% de similitud (más preferentemente 90% de identidad) con los polipéptidos descritos anteriormente.

Para la detección de fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina descritos anteriormente en tejidos, células y/o cultivos celulares humanos, los anticuerpos policlonales y/o monoclonales se pueden utilizar empleando técnicas convencionales inmunocitoquímicas e inmunohistoquímicas, conocidas por los expertos en la técnica.

Para detectar y cuantificar la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina en fluidos biológicos, que incluyen el fluido cerebroespinal, la sangre, el plasma, el suero, la orina, el esputo y/o las heces, se pueden utilizar varios tipos de ensayos ELISA, conocidos por los expertos en la técnica. Una molécula de anticuerpo se puede adaptar para uso en un ensayo inmunométrico, también conocido como un ensayo de “dos-sitios” o de tipo “sándwich”. En un ensayo inmunométrico típico, una cantidad de anticuerpo sin marcar (o un fragmento de anticuerpo) se une a un soporte o un vehículo sólido, y una cantidad de anticuerpo soluble marcado de forma detectable, se añade para permitir la detección y/o la cuantificación del complejo ternario formado entre el anticuerpo en fase sólida, el antígeno y el anticuerpo marcado.

Un ELISA de tipo “sándwich” se puede utilizar. Empleando este método, se implementa en primer lugar un estudio piloto para determinar la cantidad de unión de cada anticuerpo monoclonal del fragmento de laminina en los pocillos de microtitulación. Una vez que se ha determinado, se permite que partes alícuotas (generalmente en 40 μ l de TBS; pH 7,4) del anticuerpo específico del fragmento de laminina, se unan durante una noche a los pocillos de microtitulación (placas Maxisorb C de Nunc) a 4°C. Una serie de pocillos vacíos que no contienen ningún anticuerpo monoclonal específico del fragmento de laminina, también se emplea como testigo. Al día siguiente, el anticuerpo monoclonal no unido se retira por agitación de los pocillos de microtitulación. Todos los pocillos de microtitulación (incluyendo los pocillos vacíos) se bloquean a continuación incubando durante 2 horas con 300 μ l de solución salina tamponada con Tris, que contiene 0,05% de Tween-20 (TTBS) más 2% de seroalbúmina de bovino, seguido de 5 lavados con TTBS. A continuación se diluyen 200 μ l de muestra de fluido cerebroespinal, sangre, plasma, suero, orina, esputo y/o heces y/o otro tipo de muestra biológica (para ser determinada empíricamente) en TTBS que contiene 2% de seroalbúmina bovina y se colocan en pocillos (por triplicado) que contienen anticuerpo unido a un fragmento de laminina (o vacíos) y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se lavan a continuación 5 veces con TTBS. Después se añade un segundo anticuerpo monoclonal biotinilado contra el mismo fragmento obtenido a partir de laminina (pero que se dirige contra otro epítipo) a cada pocillo (generalmente en 40 μ l de TBS, pH 7,4) y se permite que durante 2 horas a temperatura ambiente, se una a cualquier fragmento de laminina capturado por el primer anticuerpo. Después de la incubación, se lavan los pocillos 5 veces con TTBS. Los materiales unidos se detectan a continuación incubando con 100 μ l de complejo de peroxidasa-avidina (dilución 1:250 en TTBS con 0,1% de BSA) durante una hora en un agitador rotatorio. Después de lavar 5 veces con TTBS, se añade una solución de sustrato (100 μ l, OPD-Sigma Fast de Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU.) y se permite el revelado del color hasta que aparece un cambio significativo de color (generalmente 8-10 minutos). La reacción se detiene con 50 μ l de ácido sulfúrico 4 N y se lee en un espectrofotómetro convencional a 490 nm. Este ELISA se puede utilizar para determinar diferencias en los fragmentos específicos de laminina (y/o en los fragmentos de laminina que se unen a A β) en fluidos biológicos, los cuales pueden servir como un marcador para el diagnóstico, para controlar la progresión en un paciente vivo durante la enfermedad (es decir, controlar la enfermedad amiloide, a modo de ejemplo). Además, los cambios cuantitativos en fragmentos de laminina también pueden servir como indicadores del pronóstico, vigilando cómo va a responder un paciente al tratamiento que se dirige contra una enfermedad amiloide dada, tal como la enfermedad de Alzheimer. Tales ensayos se pueden proporcionar en forma de equipo de reactivos.

También se puede emplear un ensayo competitivo en el que los anticuerpos específicos de la laminina, de fragmentos de laminina y/o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina se fijan a un soporte sólido y la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina marcados y una muestra obtenida a partir de un hospedador se hacen pasar a través del soporte sólido y la cantidad de sustancia marcada detectada fijada al soporte sólido se puede correlacionar con la cantidad de laminina, de fragmentos de laminina y/o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina en la muestra. Esta técnica convencional es conocida por los expertos en la técnica.

La laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina junto con la laminina, los fragmentos de laminina y/o los anticuerpos peptídicos obtenidos a partir de laminina se pueden utilizar en un ensayo ELISA para detectar laminina, fragmentos de laminina y/o autoanticuerpos peptídicos obtenidos a partir de laminina, potenciales en fluidos biológicos humanos. Un ensayo de diagnóstico de este tipo se puede producir en forma de equipo de reactivos. Los péptidos que contienen las secuencias de laminina, de fragmentos obtenidos a partir de laminina y de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, tales como SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11, así como los polipéptidos que tienen al menos 70% de similitud (preferentemente 70% de identidad) y más preferentemente 90% de similitud (más preferentemente 90% de identidad) con los polipéptidos descritos anteriormente, se emplearán para unirse inicialmente a los pocillos de microtitulación en una placa de ELISA. Un estudio piloto se implementa en primer lugar para determinar la cantidad de unión de cada polipéptido de un fragmento de laminina, a los pocillos de microtitulación. Una vez que se ha determinado, se permite que partes alícuotas (generalmente 1-2 μ g en 40 μ l de TBS; pH 7,4) de polipéptidos de fragmentos específicos de laminina (tal y como se ha descrito en esta memoria) se unan durante una noche a los pocillos de microtitulación (placas Maxisorb C de Nunc) a 4°C. Todos los pocillos de microtitulación (que incluyen pocillos vacíos sin polipéptidos de fragmentos de laminina) se bloquean incubando durante 2 horas con 300 μ l de solución salina tamponada con Tris (pH 7,4) con 0,05% de Tween-20 (TTBS) que contiene 2% de albúmina. A continuación se lava 5 veces con TTBS. Los fluidos biológicos de los pacientes (es decir, fluido cerebroespinal, sangre, plasma, suero, esputo, orina y/o heces) se utilizan posteriormente

y se diluyen 200 μ l (que se determinarán empíricamente) con TTBS que contiene 2% de seroalbúmina bovina y se colocan en pocillos de microtitulación (por triplicado) que contienen un polipéptido de un fragmento específico de laminina o pocillos vacíos (que no contienen péptido) y se incuban durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Cualquier autoanticuerpo presente en los fluidos biológicos para el fragmento de laminina, se unirá al polipéptido (o a sus fragmentos) del fragmento de laminina unido al sustrato. Los pocillos se lavan a continuación 5 veces con TTBS, 100 μ l de IgGs policlonales, antihumanas de cabra y biotiniladas (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.) se diluyen 1:500 en TTBS con 0,1% de seroalbúmina bovina, y a continuación se toman partes alícuotas en cada pocillo. Los materiales unidos se detectan incubando con 100 μ l de complejo de peroxidasa-avidina (dilución 1:250 en TTBS con 0,1% de seroalbúmina bovina) durante 1 hora en un agitador rotatorio. Después de 5 lavados con TTBS, se añade la solución de sustrato (100 μ l, OPD-Sigma Fast de Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.), se permitió el revelado hasta que se observó un cambio significativo de color (generalmente 8-10 minutos). La reacción se detuvo con 50 μ l de ácido sulfúrico 4 N añadidos a cada pocillo y se leyó en un espectrofotómetro convencional a 490 nm. Este sistema de ensayo se puede utilizar no sólo para detectar la presencia de autoanticuerpos para fragmentos de laminina en fluidos biológicos, sino también para vigilar el avance de la enfermedad por una elevación o disminución posterior de los niveles de autoanticuerpo de los fragmentos de laminina. Se cree que los pacientes que muestran una excesiva formación, depósito, acumulación y/o persistencia de los fragmentos de laminina, tal y como se observa en las enfermedades amiloides, también serán portadores de autoanticuerpos contra los fragmentos de laminina en sus fluidos biológicos. Diversos sistemas de ensayos de tipo ELISA, conocidos por los expertos en la técnica, se pueden utilizar para vigilar cuidadosamente el grado de fragmentos de laminina en fluidos biológicos como un indicador potencial de diagnóstico y un marcador de pronóstico para los pacientes, durante el avance de la enfermedad (es decir, vigilar, por ejemplo una enfermedad amiloide). Tales ensayos se pueden proporcionar en forma de equipo de reactivos. Además, los cambios cuantitativos en los niveles de autoanticuerpo contra un fragmento de laminina, también pueden servir como indicadores para el pronóstico, para vigilar cómo responderá un paciente vivo al tratamiento dirigido a una enfermedad amiloide dada.

Otros métodos de diagnóstico que emplean la invención, incluyen los ensayos de diagnóstico para medir niveles alterados de laminina, de fragmentos de laminina y/o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina en diversos tejidos, comparados con muestras de tejido normal de testigos. Los ensayos empleados para detectar niveles de laminina, de fragmentos de laminina y/o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina en una muestra obtenida a partir de un hospedador, son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen los radioinmunoensayos, los ensayos de unión competitiva, los análisis de transferencias de tipo Western y preferentemente los ensayos de tipo ELISA (tal y como se han descrito anteriormente).

Los anticuerpos que reconocen la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, se pueden emplear para marcar, por ejemplo, con un radionucleótido, para la formación de imágenes o cirugía radioguiada, para el diagnóstico *in vivo* y/o para el diagnóstico *in vitro*. Los péptidos radiomarcados o los anticuerpos preparados (por un experto en la técnica) contra la laminina, los fragmentos de laminina y/o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, se pueden emplear como técnicas mínimamente invasivas para localizar laminina, fragmentos de laminina y/o polipéptidos obtenidos a partir de laminina y depósitos de sustancia amiloide simultáneos en un paciente vivo. Las mismas técnicas de formación de imágenes se podrían utilizar a continuación en intervalos regulares (es decir, cada 6 meses) para vigilar el avance de la enfermedad amiloide, siguiendo los niveles específicos de laminina, de fragmentos de laminina y/o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina.

Se puede discurrir un método que pueda evaluar la capacidad de un compuesto para alterar (disminuir o eliminar) la afinidad de una proteína amiloide dada (tal y como se describe en esta memoria) o de una proteína precursora de sustancia amiloide, hacia la laminina, los fragmentos obtenidos a partir de laminina o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina. Proporcionando un método para identificar compuestos que pueden influir en la unión de las proteínas amiloides, o las proteínas precursoras de sustancia amiloide para tales fragmentos obtenidos a partir de laminina, se pueden identificar compuestos que pueden evitar o impedir tal interacción en la unión. Por tanto, se pueden identificar los compuestos que influyen específicamente sobre un proceso ligado a la formación de sustancia amiloide, depósito de sustancia amiloide y/o un estado de persistencia de sustancia amiloide, asociado con la enfermedad de Alzheimer y con otras enfermedades amiloides, tal y como se describen en esta memoria.

Para identificar compuestos que permiten la interacción de proteínas amiloides o de precursores de proteínas, con fragmentos obtenidos a partir de laminina o de polipéptidos de laminina, se inmoviliza o la sustancia amiloide o los fragmentos de laminina y el otro se mantiene como una unidad libre. La unidad libre se pone en contacto con la unidad inmovilizada en presencia de un compuesto del ensayo, durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la unión de la unidad libre a la unidad inmovilizada, después de lo cual, se retira la unidad libre. Empleando anticuerpos que reconocen la unidad libre u otros medios para detectar la presencia de componentes unidos, la cantidad de unidad libre unida a la unidad inmovilizada se puede medir. Al realizar este ensayo en presencia de una serie de concentraciones conocidas del compuesto del ensayo y, como testigo, la ausencia total de compuesto del ensayo, se puede determinar la eficacia del compuesto del ensayo para permitir la unión de la unidad libre a la unidad inmovilizada y se puede realizar una determinación cuantitativa del efecto del compuesto del ensayo sobre la afinidad de la unidad libre con la unidad inmovilizada. Al comparar la afinidad de la unión del complejo del fragmento de amiloide-laminina, en presencia de un compuesto del ensayo, con la afinidad de la unión del complejo fragmento de amiloide-laminina en ausencia de un compuesto del ensayo, se puede determinar la capacidad del compuesto del ensayo para modular la unión.

En el caso en el que se inmovilice la sustancia amiloide, se pone en contacto con fragmentos obtenidos a partir de laminina libres o con polipéptidos, en presencia de una serie de concentraciones del compuesto del ensayo. Como testigo, la sustancia amiloide inmovilizada se pone en contacto con polipéptidos libres obtenidos a partir de laminina o con fragmentos de los mismos, en ausencia del compuesto del ensayo. Empleando una serie de concentraciones de los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, se puede determinar la constante de disociación (K_d) u otros indicadores de la afinidad de la unión del fragmento de laminina-amiloide. En el ensayo, después de poner en contacto los polipéptidos obtenidos a partir de laminina o fragmentos de los mismos, con la sustancia amiloide inmovilizada durante un tiempo suficiente para permitir la unión, se retiran los polipéptidos de laminina no unidos. Posteriormente, se puede observar el nivel de unión del fragmento de laminina-amiloide. Un método emplea anticuerpos de fragmentos obtenidos a partir de laminina para detectar la cantidad de fragmentos de laminina específicos, unidos a la sustancia amiloide o la cantidad de fragmentos de laminina libres que quedan en la solución. Esta información se emplea para determinar en primer lugar cualitativamente si el compuesto del ensayo puede permitir o no que continúe la unión entre los fragmentos obtenidos a partir de laminina y de sustancia amiloide. En segundo lugar, los datos recogidos a partir de ensayos realizados empleando una serie de compuestos del ensayo con diferentes concentraciones, se pueden utilizar para medir cuantitativamente la afinidad de la unión del complejo fragmento de laminina-amiloide y determinar de este modo el efecto del compuesto del ensayo sobre la afinidad entre los fragmentos de laminina y de sustancia amiloide. Empleando esta información, se pueden identificar compuestos que no modulan la unión de laminina específica con sustancia amiloide y de este modo permitir que los fragmentos de laminina reduzcan la formación, el depósito, la acumulación y/o la persistencia de sustancia amiloide y el desarrollo posterior y la persistencia de la amiloidosis.

Por tanto, un equipo de reactivos para poner en práctica un método para identificar compuestos útiles que no alteran la unión de la laminina, los fragmentos derivados de laminina o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina, a una proteína amiloide inmovilizada, comprenderán a) un primer recipiente que tenga la proteína amiloide inmovilizada en la superficie interna, b) un segundo recipiente que contenga la laminina, los fragmentos obtenidos a partir de laminina o los polipéptidos obtenidos a partir de laminina disueltos en solución, c) un tercer recipiente que contenga anticuerpos específicos para dicha laminina, dichos fragmentos obtenidos a partir de laminina o dichos polipéptidos obtenidos a partir de laminina, estando dichos anticuerpos, disueltos en solución y d) un cuarto recipiente que contenga anticuerpos marcados específicos de laminina, de fragmentos obtenidos a partir de laminina o de polipéptidos obtenidos a partir de laminina, estando dichos anticuerpos disueltos en solución.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir detalladamente las realizaciones preferidas de la interacción de la unión de la laminina con $A\beta$ y los potentes efectos inhibidores de la laminina y de los fragmentos descritos, en la formación de fibrillas de $A\beta$. Sin embargo, no se debe interpretar que la invención está limitada a estos ejemplos específicos.

Ejemplo 1

Unión de la laminina a la proteína beta-amiloide ($A\beta$) de la enfermedad de Alzheimer

Se permitió que 2 μ g de $A\beta$ (1-40) (Bachem Inc., Torrance, CA, EE.UU.; lote n° WM365) en 40 μ l de solución salina tamponada con Tris (TBS) (pH 7,0), se unieran durante una noche a 4°C a pocillos de placas de microtitulación (placas Nunc, Maxisorb). Al día siguiente, se bloquearon todos los pocillos de microtitulación incubando con 300 μ l de solución salina tamponada con Tris que contenía Tris-HCl 100 mM, NaCl 50 mM, 0,05% de Tween-20 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 3 mM (pH 7,4) (TTBS) más 2% de seroalbúmina bovina (BSA). Se colocaron en pocillos (por triplicado) diversas diluciones (es decir, 1:10, 1:30, 1:90, 1:270, 1:810, 1:2430 y 1:7290) de laminina de tumor de ratones Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) (1 mg/ml) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EE.UU.) en 250 μ l de TBS (pH 7,4), conteniendo cada uno $A\beta$ (1-40) unida al sustrato o estando vacíos, y se permitió la unión durante una noche a 4°C. Al día siguiente, se aclararon los pocillos 3 veces con TTBS y a continuación se sometieron a ensayo durante 2 horas con 100 μ l de anticuerpo de conejo anti-laminina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) diluido 1:10.000 en TTBS. Después de tres aclarados con TTBS, los pocillos se incubaron a continuación durante 2 horas en un agitador rotatorio con 100 μ l de sonda secundaria que consistía en anticuerpo de cabra anti-conejo biotinilado (1:1000) y estreptavidina-peroxidasa (dilución 1:500 de una solución de 2 μ g/ml) en TTBS que contenía 0,1% de BSA. Los pocillos se aclararon a continuación 3 veces con TTBS y se añadieron 100 μ l de una solución de sustrato (OPD-Sigma Fast de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a cada pocillo y se permitió el revelado hasta que se observaron cambios significativos del color. La reacción se detuvo con 50 μ l de H_2SO_4 4 N y se realizó la lectura en un lector de microplacas modelo 450 (Biorad, Hercules, CA, EE.UU.) a 490 nm. Los puntos de entrada de datos que representan una media de las determinaciones por triplicado se representaron gráficamente y las constantes de afinidad (es decir, K_d) se determinaron empleando Ultrafit (versión 2.1, Biosoft, Cambridge, G.B.) tal y como se describe a continuación.

Los datos de la unión se analizaron asumiendo un equilibrio termodinámico para la formación del complejo BL, a partir del ligando de laminina en solución L y la $A\beta$ sin formar complejo, adsorbida al pocillo de microtitulación, B, según la ecuación:

$$K_d = [B] \times [L] / [BL]$$

Seleccionamos determinar las K_d empleando un inmunoensayo ligado a enzima que proporciona una señal con color que es proporcional a la cantidad de laminina sin modificar, unida a $A\beta$ (Engel, J. y Schalch, W., *Mol. Immunol* 17:675-680, 1980; Mann, K. y col., *Eur. J. Biochem.* 178:71-80, 1988; Fox, J.W. y col., *EMBO J.* 10:3137-3146, 1991; Battaglia, C. y col., *Eur. J. Biochem.* 208:359-366, 1992).

Para justificar la unión no específica potencial, se incluyeron los pocillos testigos sin $A\beta$ (por triplicado) para cada concentración de laminina empleada en cada experimento de ligación. Las densidades ópticas de los pocillos testigos nunca excedían a 0,050 con todas las concentraciones de laminina empleadas para estos experimentos. Las densidades ópticas de los pocillos testigos se descontaron de las densidades ópticas de los pocillos que contenían $A\beta$ que habían recibido concentraciones de laminina similares. La absorbancia no específica obtenida a partir de los pocillos que contenían $A\beta$, que no recibían laminina, también se descontaron de todas las entradas de datos. Por tanto, la ecuación en forma de:

$$DO_{exp} = DO_o + (S \times [laminina]) + (DO_{m\acute{a}x} \times [laminina] / ([laminina] + K_d))$$

en donde $(S \times [laminina])$ representa la unión no específica (pocillos testigo) y DO_o es la absorbancia no específica, se vuelve:

$$DO_{exp} = DO_{m\acute{a}x} \times [laminina] / ([laminina] + K_d)$$

Por tanto, con un 50% de saturación, la $DO_{exp} = 0,50 DO_{m\acute{a}x}$ y $K_d = [laminina]$. La determinación de $[laminina]$ con 50% de saturación se realizó mediante un programa de mínimos cuadrados no lineales (Ultrafit de Biosoft, G.B.) empleando un modelo de un sitio.

Tal y como se muestra en la Figura 1, la laminina EHS se unía a $A\beta$ inmovilizada (1-40) con una sola constante de unión, con una constante de disociación aparente de $K_d = 2,7 \times 10^{-3}$ M. Diversos experimentos repetidos que emplean este inmunoensayo de unión en fase sólida, indicaban que la laminina se unía a $A\beta$ (1-40) repetidamente con una sola constante de unión aparente.

Ejemplo 2

Inhibición de la formación de fibrillas de $A\beta$ en la enfermedad de Alzheimer mediante laminina

Los efectos de la laminina sobre la fibrillogénesis de $A\beta$ también se determinó empleando el método descrito previamente de la fluorometría con tioflavina T (Naiki y col., *Lab. Invest.* 65:104-110, 1991; Levine III, *Protein Sci.* 2:404-410, 1992; Levine III, *Int. J. Exp. Clin. Invest.* 2:1-6, 1995; Naiki y Nakakuki, *Lab. Invest.* 74:374-383, 1996). En este ensayo, la tioflavina T se une específicamente al amiloide fibrilar y esta unión produce una mejora de la fluorescencia a 480 nm que es directamente proporcional a la cantidad de fibrillas amiloides formadas (Naiki y col., *Lab. Invest.* 65:104-110, 1991; Levine III, *Protein Sci.* 2:404-410, 1993; Levine III, *Int. J. Exp. Clin. Invest.* 2:1-6, 1995; Naiki y Nakakuki, *Lab. Invest.* 74:374-383, 1996). En un primer estudio, se determinaron los efectos de la laminina EHS sobre la fibrillogénesis de $A\beta$ (1-40). Para este estudio, se incubaron 25 μ M de $A\beta$ (1-40) solubilizada recientemente (Bachem Inc., Torrance, CA, EE.UU.; lote n° WM365) en tubos de microcentrífuga a 37°C durante 1 semana (por triplicado), tanto de forma aislada como en presencia de laminina EHS 100 nM (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.) en Tris 100 mM, NaCl 50 mM, pH 7,0 (TBS). 100 nM de la laminina empleada en estos estudios representaba una proporción molar de $A\beta$:laminina de 250:1. A continuación, se tomaron 50 μ l de partes alícuotas de cada tubo para analizar durante 1 h, 1 día, 3 días y 1 semana. En un segundo grupo de estudios, los efectos de la laminina sobre la formación de fibrillas de $A\beta$ (1-40) se compararon directamente con otros componentes de la membrana basal que incluían la fibronectina, el colágeno de tipo IV y el perlecan. Para estos estudios, se incubaron 25 μ M de $A\beta$ (1-40) solubilizada recientemente en tubos de microcentrífuga durante 1 semana (por triplicado) de forma aislada o en presencia de 100 nM de perlecan EHS (aislado, tal y como se ha descrito previamente) (Castillo y col., *J. Biochem.* 120:433-444, 1996), fibronectina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.) o el colágeno de tipo IV (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.). A continuación se tomaron 50 μ l de partes alícuotas para analizar durante 1 hora, 1 día, 3 días y 1 semana. En un tercer grupo de estudios, se incubaron 25 μ M de $A\beta$ (1-40) solubilizada recientemente, en tubos de microcentrífuga durante 1 semana (por triplicado) de forma aislada o en presencia de concentraciones crecientes de laminina (es decir, 5 nM, 15 nM, 40 nM y 100 nM). Se tomaron 50 μ l de partes alícuotas para analizar durante 1 hora, 1 día, 3 días y 1 semana.

Para cada determinación descrita anteriormente, después de cada periodo de incubación, péptidos $A\beta$ +/- laminina, perlecan, fibronectina o colágeno de tipo IV se añadieron a 1,2 ml de tioflavina T 100 μ M (Sigma Chemicals Col., St. Louis, MO) en tampón fosfato 50 mM (pH 6,0). La emisión de fluorescencia a 480 nm se midió en un fluorómetro Turner, modelo 450, a una longitud de onda de excitación de 450 nm. Para cada determinación, se calibró el fluorómetro, ajustándolo a cero en presencia del reactivo tioflavina T solo y estableciendo 50 ng/ml de riboflavina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en el reactivo de tioflavina T, a 1800 unidades de fluorescencia. Todas las determinaciones de la fluorescencia se basaban en estas referencias y cualquier fluorescencia de señal de fondo emitida por la laminina, el perlecan, el colágeno de tipo IV o la fibronectina de forma aislada, en presencia del reactivo tioflavina T, se restó siempre de todas las lecturas pertinentes.

Tal y como se muestra en la Figura 2, la A β (1-40) suspendida recientemente, seguido de una hora de incubación a 37°C, mostraba una fluorescencia inicial de 41 unidades de fluorescencia. Durante el periodo de incubación de 1 semana, había un incremento gradual de la fluorescencia de A β (1-40) 25 μ M aislada, incrementándose 6,7 veces desde 1 hora hasta 1 semana, con un pico de la fluorescencia de 379 unidades de fluorescencia observado después de 1 semana. Este incremento se inhibía significativamente cuando A β (1-40) se incubaba junto con laminina, en comparación con A β de forma aislada. La A β (1-40) incubada junto con laminina mostraba valores de fluorescencia que eran 2,9 veces menores ($p < 0,001$) al cabo de 1 hora, 4,6 veces menores ($p < 0,0001$) en 1 día, 30,6 veces menores ($p < 0,0001$) en 3 días y 27,1 veces menores ($p < 0,0001$) en una semana. Este estudio indicaba que la laminina era un inhibidor potente de la formación de fibrillas de amiloide A β , inhibiendo casi completamente la formación de fibrillas amiloides A β incluso después de 1 semana de incubación.

Para determinar si los efectos inhibidores de la laminina eran específicos de este componente de la membrana basal, se realizó una comparación directa con otros componentes de la membrana basal conocidos que incluían perlecan, fibronectina y colágeno de tipo IV. En estos estudios, se incubaron 25 μ M de A β (1-40) en ausencia o en presencia de 100 nM de laminina, 100 nM de fibronectina, 100 nM de colágeno de tipo IV y 100 nM de perlecan (Figura 3). La A β (1-40) solubilizada recientemente, cuando se incubaba a 37°C, incrementaba gradualmente los niveles de fluorescencia desde 1 hora hasta 1 semana (hasta 10,8 veces) (Figura 3), tal y como se ha mostrado previamente (Figura 2). El perlecan se encontró que aceleraba significativamente la formación de sustancia amiloide A β (1-40) en 1 día y 3 días, mientras que la fibronectina y el colágeno de tipo IV sólo mostraban una inhibición significativa de la fibrillogénesis de A β (1-40) al cabo de 1 semana. La laminina, por otro lado, se observó de nuevo que era un potente inhibidor de la fibrillogénesis de A β , que causaba una disminución de 9 veces al cabo de 1 y 3 días, y de 21 veces en 1 semana. Este estudio confirmaba de nuevo los efectos inhibidores de la laminina sobre la fibrillogénesis de A β y mostraba la especificidad de esta inhibición, puesto que ninguno de los otros componentes de la membrana basal (incluyendo la fibronectina, el colágeno de tipo IV y el perlecan) eran inhibidores muy eficaces.

Para determinar si los efectos inhibidores de la laminina sobre la fibrillogénesis de A β eran dependientes de la dosis, se sometieron a ensayo diferentes concentraciones de laminina (es decir, 5 nM, 15 nM, 40 nM y 100 nM). Tal y como se muestra en la Figura 4, la A β (1-40) solubilizada recientemente, cuando se incubaba a 37°C se incrementaba gradualmente desde 1 hora hasta 1 semana, tal y como se ha mostrado previamente (Figuras 2 y 3). Cien nM de laminina inhibían significativamente la formación de fibrillas de A β en todos los puntos de tiempo estudiados, que incluían 1 hora, 1 día, 3 días y 7 días. También se observó que la laminina inhibía la formación de fibrillas de A β en una forma dependiente de la dosis, que era significativa ($p < 0,05$) al cabo de 3 días de incubación. Al cabo de 3 días y de 7 días, la laminina 100 nM y la 40 nM inhibían ambas significativamente la formación de fibrillas de A β . Este estudio confirmaba de nuevo que la laminina era un potente inhibidor de la formación de fibrillas de A β y que esta inhibición tenía lugar en una forma dependiente de la dosis.

Ejemplo 3

La laminina causa una disolución dependiente de la dosis de las fibrillas amiloides formadas previamente de la enfermedad de Alzheimer

El siguiente estudio se implementó para determinar si la laminina era capaz de causar una disolución dependiente de la dosis de fibrillas amiloides A β (1-40) formadas previamente, de la enfermedad de Alzheimer. Este tipo de actividad será importante para cualquier fármaco potencial anti-amiloide de Alzheimer, el cual se podría utilizar en pacientes que ya tuvieran un depósito sustancial de sustancia amiloide en el cerebro. Por ejemplo, pacientes con la enfermedad de Alzheimer en un estado medio-avanzado de la enfermedad, tienen numerosos depósitos de sustancia amiloide en sus cerebros, formando parte de las placas neuríticas y de depósitos amiloides cerebrovasculares. Un agente terapéutico capaz de causar la disolución de la sustancia amiloide que existe previamente, sería ventajoso para el uso en estos pacientes que están en un estado más avanzado del proceso de la enfermedad.

Para este estudio, se disolvió 1 mg de A β (1-40) (Bachem Inc., Torrance, CA, EE.UU.; lote n° WM365) en 1,0 ml de agua bidestilada (1 mg/ml de solución) y se incubó a continuación durante 1 semana a 37°C. A continuación se incubaron 25 μ M de A β fibrilada a 37°C, en presencia o en ausencia de laminina (procedente de un tumor EHS, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.), con concentraciones de 125 nM, 63 nM, 31 nM y 16 nM que contenían Tris HCl 150 mM, NaCl 10 mM, pH 7,0. Después de 4 días de incubación, se añadieron 50 μ l de partes alícuotas a 1,2 ml de tioflavina T 100 μ M (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en NaPO₄ 50 mM (pH 6,0) para las lecturas fluorométricas, tal y como se han descrito en el Ejemplo 2.

Tal y como se muestra en la Figura 5, la disolución de las fibrillas amiloides de A β formadas previamente, en la enfermedad de Alzheimer, mediante laminina, tenía lugar en una forma dependiente de la dosis. Se observó una disolución significativa ($p < 0,001$) de 41% de las fibrillas amiloides A β formadas previamente con 125 nM de laminina, mientras que 63 nM de laminina causaba una disolución significativa ($p < 0,001$) de 39%. Además, 31 nM y 16 nM de laminina todavía causaban una disolución significativa ($p < 0,01$) de 28% y 25% de las fibrillas amiloides A β formadas previamente. Estos datos muestran que la laminina causa la disolución de las fibrillas amiloides de la enfermedad de Alzheimer formadas previamente, en una forma dependiente de la dosis, después de una incubación durante 4 días.

Ejemplo 4

La laminina no inhibe significativamente la formación de fibrillas de polipéptido amiloide de los islotes (amilina)

En el siguiente estudio, la especificidad de los efectos inhibidores de la laminina sobre la sustancia amiloide de la enfermedad de Alzheimer, se determinó sometiendo a ensayo los efectos potenciales de la laminina sobre otro tipo de sustancia amiloide. La acumulación de sustancia amiloide tiene lugar en los islotes de Langerhans en ~90% de los pacientes con diabetes de tipo II (Westermarck y col., *Am. J. Path.* 127:414-417, 1987). La proteína principal en la sustancia amiloide de los islotes es un péptido de 37 aminoácidos, denominado polipéptido amiloide de los islotes o amilina, que se conoce por ser un producto normal de la secreción de las células beta del páncreas (Cooper y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:8628-8632, 1987). Los efectos dependientes de la dosis de la laminina sobre la fibrillogénesis de la amilina, se determinaron empleando el ensayo de fluorometría con tioflavina T, 25 μ M de A β (1-40) (Bachem Inc., Torrance, CA, EE.UU.; lote n° WM365) se incubaron en tubos de microcentrífuga a 37°C durante 1 semana (por triplicado), de forma aislada o en presencia de 5 nM, 15 nM, 40 nM y 100 nM de laminina en Tris HCl 150 mM, NaCl 10 mM, pH 7,0 (TBS). Se tomaron 50 μ l de partes alícuotas de cada tubo para analizar durante 1 h, 1 día, 3 días y 1 semana empleando fluorometría con tioflavina T, tal y como se ha descrito en el ejemplo 2.

Tal y como se muestra en la Figura 6, la amilina suspendida recientemente y aislada, después de 1 hora de incubación a 37°C, alcanzaba una fluorescencia máxima de 1800 unidades fluorescentes que no cambiaba significativamente durante el periodo experimental de 1 semana. La fluorescencia inicialmente elevada de la amilina, se atribuía a la capacidad de la amilina para formar espontáneamente fibrillas amiloides en un periodo de incubación muy corto. La laminina 100 nM no inhibía significativamente la formación de fibrillas de amilina en ninguno de los puntos de tiempo en la semana de periodo experimental (Figura 6). Además, no se observó una inhibición significativa de la fibrillogénesis de amilina con laminina a concentraciones menores (es decir, 40 nM, 15 nM y 5 nM), aunque se observó una disminución (pero no significativa) en la formación de fibrillas de amilina con 40 nM de laminina al cabo de 1 día, 3 días y 1 semana (Figura 6). Este estudio mostraba que los efectos inhibidores de la laminina no tenían lugar con la formación de fibrillas de amilina y mostraba la especificidad de los efectos inhibidores observados de la laminina sobre la sustancia amiloide de la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplo 5

Identificación de V8 y de fragmentos de laminina resistentes a la tripsina que interaccionan con la proteína beta-amiloide de la enfermedad de Alzheimer

En el siguiente grupo de estudios, determinamos si los fragmentos pequeños de laminina generados por la digestión con V8 o tripsina, se unirían a A β . Esto permitiría determinar el(los) dominio(s) de laminina que se unen a A β y que podría tener una función en la inhibición de la formación de fibrillas de A β y causar la disolución de las fibrillas amiloides formadas previamente en la enfermedad de Alzheimer (tal y como se muestra en la invención).

Para estos experimentos, la A β (1-40) se biotiniló de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pierce, Rockford, Illinois). Para los estudios del ligando, se dejó sin digerir laminina EHS intacta o se digirió con V8 o tripsina (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.). Más específicamente, se añadieron 2 μ g de tripsina o de proteasa V8 en 2 μ l de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 8,0) a 50 μ l de laminina (50 μ g) (en el mismo tampón) y se incubó durante una noche a 37°C. Al día siguiente, se mezclaron 10 μ l de laminina digerida con proteasa (o laminina sin digerir) con 10 μ l de tampón de muestra para electroforesis en gel de 2X dodecil-sulfato sódico y poliacrilamida (SDS-PAGE), y se calentó durante 5 minutos en un baño de agua hirviendo. Se realizó el SDS-PAGE según el método de Laemmli (Laemmli, U.K. *Nature* 227:680-685, 1970) o según el método de Schagger y Jagow (Schagger y Jagow, *Anal. Biochem.* 166:368-379, 1987) empleando un sistema de electroforesis de Mini-Protean II (Biorad) con geles prefabricados de poliacrilamida con 4-15% de Tris-glicina o 10-20% de tricina, respectivamente y bajo condiciones no reductoras. La electroforesis tuvo lugar a 200 V durante 45 minutos junto con patrones para el peso molecular teñidos previamente.

Después de realizar el SDS-PAGE (geles con 10-20% de tricina, o 4-15% de Tris-glicina), tal y como se ha descrito previamente, la laminina separada y sus fragmentos (proteína total, 10 μ g/pista) se transfirieron a una membrana de poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF), empleando una célula para transferencia de electroforesis Mini transblot (Biorad, Hercules, CA, EE.UU.). La electrotransferencia se realizó a 100 V durante 2 horas. Después de la transferencia, se lavaron las membranas con metanol y se secaron. El(los) fragmento(s) de laminina implicado(s) en la unión a A β , se detectaron a continuación empleando A β (1-40) biotinilada, tal y como se ha descrito anteriormente. Las transferencias se sometieron a ensayo durante 2 horas con A β (1-40) biotinilada 2 μ M en TTBS. Las membranas se lavaron a continuación tres veces (10 segundos cada lavado) con TTBS, se sometieron a ensayo durante 30 minutos con un conjugado de estreptavidina y fosfatasa alcalina (Vectastain), se aclararon de nuevo (tal y como se ha descrito anteriormente) y a continuación se añadió solución de sustrato de fosfatasa alcalina (Vectastain). Después del revelado del color, la reacción se detuvo mediante lavado rápido de las membranas con agua bidestilada.

Tal y como se observa en la Figura 7, la laminina digerida con V8 producía múltiples fragmentos proteicos que interaccionaban con A β (1-40) biotinilada. Empleando un sistema de gel de Tris-glicina al 4-15% (Figura 7, pista 1), los fragmentos de laminina resistentes a V8 interaccionaban con A β , incluidos fragmentos de ~400 kDa (que probablemente representaban la laminina intacta que no se había digerido), fragmentos de ~100-130 kDa, ~85 kDa

y un fragmento destacado de ~55 kDa. Empleando un sistema de gel de tricina al 10-20% (Figura 7, pista 2), los fragmentos de laminina resistentes a V8 que interaccionaban con A β , incluían los fragmentos de ~130 kDa, ~85 kDa y un fragmento destacado de ~55 kDa (Figura 7, pista 2, flecha). Es importante observar que el tamaño molecular expresado en kilodaltons (kDa), es generalmente aproximado. Este estudio mostraba que el fragmento proteico de laminina más pequeño y resistente a V8 que interaccionaba con A β (1-40), tenía ~55 kDa.

Tal y como se muestra en la Figura 8, la laminina digerida con tripsina producía múltiples fragmentos proteicos que interaccionaban con A β (1-40) biotinilada. Empleando un sistema de gel de Tris-glicina de 4-15% (Figura 8, pista 1), los fragmentos de laminina resistente a la tripsina que interaccionaban con A β , incluyen fragmentos de ~400 kDa (los cuales representan probablemente la laminina intacta que había quedado sin digerir), ~150-200 kDa, ~97 kDa, ~65 kDa y un fragmento destacado de ~30 kDa. Empleando un sistema de gel de tricina al 10-20% (Figura 8, pista 2), los fragmentos de laminina resistentes a la tripsina que interaccionaban con A β , incluían fragmentos de ~97 kDa, ~90 kDa, ~65 kDa y un fragmento destacado de ~30 kDa (Figura 8, pista 2, flecha). Este estudio mostraba que el fragmento de laminina más pequeño resistente a la tripsina, que interaccionaba con A β (1-40) tenía ~30 kDa.

Ejemplo 6

Identificación de los fragmentos de laminina resistentes a la elastasa que interaccionan con la proteína beta-amiloide de la enfermedad de Alzheimer

En el siguiente grupo de estudios, determinamos si fragmento(s) pequeño(s) de laminina generados por la digestión con elastasa, se unirían a A β . Además, secuenciamos e identificamos la región dentro de la laminina resistente a la elastasa que interaccionaba con A β . Para estos experimentos, A β (1-40) se biotiniló según el protocolo del fabricante (Pierce, Rockford, Illinois). Para los estudios de ligandos, la laminina EHS intacta se dejó sin digerir o se digirió con elastasa (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EE.UU.). Para la digestión con elastasa, se añadieron 2 μ g de elastasa en 8 μ l de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), a 50 μ l de laminina (50 μ g) (en el mismo tampón) y se incubó durante 1,5 horas o 2,5 horas a 37°C. Adicionalmente, como testigo, se incubaron 2 μ g de elastasa en 50 μ l de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 8,0) durante 2,5 horas a 37°C. Después de los tiempos de incubación adecuados, tal y como los indicados anteriormente, se mezclaron 10 μ l de cada una de las incubaciones anteriores con 10 μ l de 2X tampón de muestra para electroforesis SDS-PAGE y se calentó durante 5 minutos en un baño con agua hirviendo. El SDS-PAGE se realizó según el método de Laemmli (Laemmli, *Nature* 227:680-685, 1970) empleando un sistema de electroforesis Mini-Protein II con geles de poliacrilamida prefabricados con Tris-glicina al 4-15% y bajo condiciones no reductoras. La electroforesis tuvo lugar a 200 V durante 45 minutos junto con patrones del peso molecular teñidos previamente (Biorad).

Después de realizar el SDS-PAGE, tal y como se ha descrito anteriormente, los fragmentos de laminina separados se transfirieron a PVDF empleando una célula de transferencia de electroforesis Mini transblot (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.). La electrotransferencia se realizó a 100 V durante 2 horas. Después de la transferencia, las membranas se lavaron con metanol, se secaron y se cortaron en dos partes iguales que se emplearon para la transferencia del ligando A β o para tinción con azul de Coomassie y una secuenciación posterior de los aminoácidos. El(los) fragmento(s) de laminina implicado(s) en la unión a A β , se detectaron a continuación empleando A β (1-40) biotinilada, tal y como se ha descrito anteriormente. Las transferencias se sometieron a ensayo durante 2 horas con A β (1-40) biotinilada 2 μ M en TTBS. Las membranas se lavaron a continuación tres veces (10 segundos cada vez) con TTBS, se sometieron a ensayo durante 30 minutos con fosfatasa alcalina conjugada con estreptavidina (Vectastain), se aclararon de nuevo (tal y como se ha descrito anteriormente) y a continuación se añadió una solución de sustrato de fosfatasa alcalina (Vectastain). Una vez que se observó color, la reacción se detuvo mediante lavado rápido de las membranas con agua bidestilada.

Para la tinción con azul de Coomassie, las membranas de PVDF se sumergieron en azul de Coomassie Brillante al 0,2% (p/v) en 50% de metanol, 10% de ácido acético y 40% de agua destilada, durante 2 minutos y a continuación se aclararon con 50% de metanol, 10% de ácido acético y 40% de agua destilada hasta que se observaron bandas visibles y se evitó una tinción de la señal de fondo. El fragmento de laminina de 55 kDa que se unía a A β , descrito a continuación, se envió a "Biotechnology Service Center" (una instalación para el análisis de secuencias en la Universidad de Toronto, Ontario, Canadá) y se sometió a una secuenciación de los aminoácidos empleando un microsecuenciador en fase gaseosa Porton 2090 (Porton Instruments, Tarzana, CA) con un análisis en-línea de los derivados de feniltiohidantoína.

En la Figura 9, el panel A representa una transferencia del ligando A β , mientras que el panel B representa la transferencia equivalente teñida con azul de Coomassie. Tal y como se observa en la Figura 9 (panel A, pistas 2 y 3), la laminina digerida con elastasa producía múltiples fragmentos de proteínas que se unían a A β (1-40) biotinilada. El panel A, pista 1 representa laminina EHS de ratón no digerida, mientras que las pistas 2 y 3 representan laminina que se ha digerido con elastasa durante 1,5 horas o 2,5 horas, respectivamente. El panel A, pista 4 representa la digestión con elastasa durante 2,5 horas en ausencia de laminina. La laminina sin digerir (Fig. 9, panel A, pista 1) que interacciona con A β , incluía múltiples bandas desde >~400 kDa hasta >~86 kDa, teniendo lugar la interacción de A β más sobresaliente con la laminina intacta (es decir, ~400 kDa). Los fragmentos proteicos de laminina resistentes a la elastasa que interaccionaban con A β (Fig. 9, panel A, pistas 2 y 3) incluían los fragmentos de >~400 kDa, ~130 kDa (punta de flecha), ~80-90 kDa, ~65 kDa y una banda destacada en ~55 kDa (flecha). La interacción de estos fragmentos proteicos de laminina resistentes a la elastasa con A β , sólo se observó bajo condiciones no reductoras, sugiriendo que la interacción de A β también dependía de la conformación. El fragmento de laminina resistente a la

elastasa de 130 kDa que interacciona con A β , se cree también que forma parte del fragmento E8 (véase la Figura 11) y es el mismo fragmento proteico de laminina que parece estar presente en el suero humano y en el fluido cerebroespinal (véanse los Ejemplos 10 y 11). La Figura 9, panel A, pista 4 muestra que la banda observada en ~29 kDa, representa una unión a A β no específica, debido a la presencia de la enzima elastasa de forma aislada.

La Figura 9, panel B, muestra todas las múltiples bandas proteicas que se teñían con azul de Coomassie. Obsérvese, por ejemplo, en el panel B, pistas 2 y 3 que la digestión con elastasa de los múltiples fragmentos proteicos producidos de laminina, entre ~55 kDa y ~90 kDa, no se unen a A β y no se observaron en la transferencia del ligando A β (Figura 9, panel A, pistas 2 y 3).

Ejemplo 7

Un dominio de unión a A β dentro de la laminina ha sido identificado en las repeticiones globulares de la cadena A de laminina

El fragmento de laminina de 55 kDa (es decir, producido después de 1,5 horas de digestión con elastasa) que muestra una interacción positiva en la unión a A β , mediante la transferencia del ligando, se preparó a continuación (Fig. 9, panel B, pista 2, flecha) en grandes cantidades, para la secuenciación de los aminoácidos (tal y como se ha descrito en el Ejemplo 6). Los datos de la secuencia determinaron la posición exacta dentro de la laminina que estaba implicada en la unión a A β . Una secuencia de 11 aminoácidos se determinó a partir de la secuenciación de la banda de 55 kDa. La secuencia identificada era:

Leu-His-Arg-Glu-His-Gly-Glu-Leu-Pro-Pro-Glu

(SEQ ID NO:1)

El dominio de unión específica a A β dentro de la laminina se identificó a continuación comparando con la secuencia de laminina de ratón conocida (Sasaki y Yamada, *J. Biol. Chem.* 262:17111-17117, 1987; Sasaki y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:935-939, 1987; Durkin y col., *Biochem.* 27:5198-5204, 1988; Sasaki y col., *J. Biol. Chem.* 263:16536-16544, 1988), puesto que la laminina EHS de ratón se utilizaba en los estudios de la presente invención. Además, la secuencia completa de aminoácidos dentro de la laminina se recuperó del Centro Nacional de Información Biotecnológica de Bethesda, Maryland, EE.UU.

La Figura 10 muestra la secuencia de aminoácidos completa de la cadena A de la laminina de ratón (Genebank, número de entrada P19137; SEQ ID NO: 4). Se identifica el fragmento proteico de 11 aminoácidos secuenciado, procedente de la proteína de ~55 kDa dentro de la laminina, que se une a A β (Figura 10, subrayado en negrita y punta de flecha; SEQ ID NO: 1) y que se empareja exactamente con la región en la tercera repetición del dominio globular de la cadena A de la laminina (Figura 11). La cuarta repetición del dominio globular de la cadena A de la laminina de ratón, se muestra en SEQ ID NO: 2 (número de entrada de Genebank P19137; aminoácidos n° 2746-2922), mientras que la cuarta repetición del dominio globular de la cadena A de la laminina humana se muestra en SEQ ID NO: 3 (número de entrada de Genebank P25391; aminoácidos n° 2737-2913).

La Figura 11 muestra dos representaciones esquemáticas de laminina (Cognato-Pyke y col., *J. Biol. Chem.* 270:9398-9406, 1995) y la región de unión a A β recientemente descubierta de laminina (mostrada en el panel a la izquierda; entre las dos puntas de flecha) que está situada dentro de los tres últimos dominios globulares de la cadena A de la laminina. El panel de la izquierda de la Figura 11 ilustra la laminina y los fragmentos generados después de digestiones con proteasa. Los fragmentos producidos por la elastasa E1', E1X (borde de línea oscura), E-alfa-35 y E4, corresponden todos a regiones de los brazos cortos de la laminina. Los fragmentos de los brazos largos son E8, E3 y el fragmento C8-9 de la cathepsina G. El fragmento E8 producido por la digestión de la laminina con elastasa, contiene los fragmentos del brazo largo que contienen la parte distal del brazo largo y los subdominios 1-3 de G de 130-150 kDa (Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993). Los fragmentos E3 también producidos por la digestión con elastasa de la laminina, contienen el glóbulo del brazo largo distal con los subdominios 4 y 5 de G. El fragmento E3 mostrado en la Figura 11, panel A, ha mostrado previamente que tiene un doblete en ~60 kDa y ~55 kDa (Yurchenco y Cheng, *J. Biol. Chem.* 268:17286-17299, 1993). Esto también confirma nuestro descubrimiento según el cual, el fragmento de ~55 kDa que observamos que se unía a A β , está localizado dentro de la región E3 de la laminina (Figura 11, panel izquierdo).

El panel de la derecha de la Figura 11 describe el mapa funcional con las cadenas alfa (cadena A), β (cadena B1) y gamma (cadena B2) de la laminina que están sombreadas con una oscuridad decreciente. Las repeticiones EGF se indican con barrar en los dominios de varillas del brazo corto. Los dominios, que se basan en los análisis de las secuencias, se indican con números romanos y letras minúsculas. Las posiciones de los sitios de unión a heparina, de formación de polímeros y de unión a la integrina α 5 β 1 activa, se muestran en negrita para el brazo corto de la cadena alfa. Las funciones del brazo largo de los sitios de unión a heparina (heparina), de reconocimiento de la integrina α 6 β 1 y para distroglicano (DG), cartografiados en otros estudios, se indican con marcas de sombreado gris. Es interesante observar que la región que se une a A β de la laminina, también es una región implicada en la unión a heparina.

Se debe remarcar que las repeticiones del dominio globular de la cadena A de la laminina, interaccionan probablemente con A β en un modo dependiente de la conformación, puesto que la interacción de los fragmentos de proteína resistentes a la elastasa de ~55 kDa, con A β sólo se observó bajo condiciones no reductoras.

Ejemplo 8

Identificación de la laminina y de los fragmentos proteicos de laminina en suero humano y en fluido cerebroespinal obtenido a partir de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, con diabetes de tipo II y/o normales de edad avanzada

En el siguiente estudio, se emplearon técnicas de transferencia de tipo Western que usaban un anticuerpo policlonal contra la laminina para determinar si la laminina intacta y/o los fragmentos de laminina estaban presentes en el suero humano y en el fluido cerebroespinal obtenidos a partir de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, con diabetes de tipo II y/o pacientes normales de edad avanzada. En este estudio, se obtuvo suero humano a partir del Centro de Investigaciones sobre la enfermedad Alzheimer de la Universidad de Washington, a partir de pacientes de edad avanzada vivos que podían haber tenido exámenes del estado mini-mental correspondientes (en donde una puntuación de 30 es normal, una puntuación de 15 sugiere una demencia moderada y una puntuación <10 sugiere demencia grave) o a partir de pacientes de edad avanzada vivos que murieron posteriormente y a los que se había diagnosticado en la autopsia la enfermedad de Alzheimer (después del examen de sus cerebros obtenidos post-mortem). Además se obtuvo suero humano a partir del Centro de Investigaciones de Endocrinología y Diabetes en la Universidad de Washington. Los siguientes sueros humanos se obtuvieron y se analizaron como partes de este estudio; 1) paciente nº 9; una mujer normal de 67 años de edad con una puntuación minimental de 30; 2) paciente nº 5226, una mujer de 70 años de edad con Alzheimer moderado confirmado, que también tenía una puntuación mini-mental de 12; 3) paciente nº 5211, un hombre de 66 años de edad con Alzheimer confirmado que también tenía una puntuación minimental de 25; 4) paciente B, un hombre de 63 años de edad que tenía diabetes de tipo II confirmada; 5) paciente nº 5223, una mujer de 68 años de edad con Alzheimer confirmada que también tenía una puntuación minimental de 22; 6) paciente nº 22, una mujer de 83 años de edad que también tenía una puntuación minimental de 30; 7) paciente nº C, un hombre de 68 años de edad con diabetes de tipo II confirmada. Cada uno de estos sueros se utilizó en este estudio y representan las pistas 1-7 (lado izquierdo) de la Figura 12 (en el mismo orden indicado más arriba).

Además, se obtuvo fluido cerebroespinal a partir del Centro de Investigaciones de la enfermedad de Alzheimer en la Universidad de Washington, a partir de pacientes vivos de edad avanzada que podían haber tenido exámenes del estado minimental correspondiente o procedentes de pacientes vivos de edad avanzada que se habían muerto posteriormente y a los que se había pronosticado en la autopsia la enfermedad de Alzheimer (después del examen de sus cerebros obtenidos post-mortem). Los siguientes fluidos cerebroespinales se obtuvieron como parte de este estudio: 1) paciente nº 6, una mujer normal de 64 años de edad que tenía una puntuación minimental de 30; 2) paciente nº 7, un hombre normal de 67 años de edad que tenía una puntuación minimental de 30; 3) paciente nº 8, una mujer normal de 80 años de edad que había tenido una puntuación minimental de 30; 4) paciente nº 9, una mujer normal de 67 años de edad que había tenido una puntuación minimental de 30; 5) paciente nº 1111P, una mujer normal de 78 años de edad que había tenido una puntuación minimental de 30; 6) paciente nº 50, un paciente masculino de 66 años de edad con una probable enfermedad de Alzheimer moderada, tal y como se indica con una puntuación minimental de 15; 7) paciente nº 54, un hombre de 73 años de edad con probable enfermedad de Alzheimer grave, tal y como se indica con una puntuación minimental de 8. Cada una de estas muestras de fluidos cerebroespinales se utilizó en este estudio y representan las pistas 1-7 (lado derecho) de la Figura 12 (en el mismo orden que más arriba).

Para el estudio, descrito anteriormente, se añadieron 10 µl de suero humano diluido 1:10 o 10 µl de fluido cerebroespinal humano no diluido, a 10 µl de tampón de SDS-PAGE y se prepararon transferencias de ligando como en el Ejemplo 6. Las transferencias se sometieron a ensayo durante 2 horas con un anticuerpo policlonal (empleado en una dilución de 1:10.000 en TTBS) para la laminina EHS (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO). Las membranas se lavaron a continuación 3 veces (10 segundos cada vez) con TTBS y se incubaron durante 1 hora con un anticuerpo secundario de IgG de cabra anti-ratón, biotinilado, diluido 1:1000 con TTBS. Las membranas se aclararon a continuación tres veces (10 segundos cada vez) con TTBS, se sometieron a ensayo durante 30 minutos con un conjugado de estreptavidina y fosfatasa alcalina (Vectastain), se aclararon de nuevo (tal y como se ha descrito anteriormente), seguido de la adición de una solución de sustrato de fosfatasa alcalina (Vectastain). Después de observar el cambio de color, la reacción se detuvo mediante lavado rápido con agua bidestilada.

Tal y como muestra la Figura 12, la laminina intacta (puntas de flecha) estaba presente en el suero humano (pistas 1-7; lado izquierdo) pero no en el fluido cerebroespinal (pistas 1-7, lado derecho). Observaciones cualitativas sugieren que la laminina intacta (tal y como se ha descrito anteriormente) puede haber disminuido en el suero de los pacientes con Alzheimer en comparación con los testigos (es decir, comparando la laminina intacta en la Figura 12, pista 1, individuo normal en el lado izquierdo con la Figura 12, pista 2, paciente con enfermedad de Alzheimer en el lado izquierdo). Además de la laminina intacta, el suero humano obtenido a partir de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, con diabetes de tipo II y de pacientes normales de edad avanzada, también contenía laminina inmunorreactiva en una serie de bandas, desde ~120 kDa (Figura 12, bandas observadas entre las dos flechas). Por otro lado, las muestras de fluido cerebroespinal no contenían laminina intacta (Figura 12, pistas 1-7; lado derecho) pero sólo contenían una serie de fragmentos proteicos inmunorreactivos de laminina desde ~120 kDa hasta ~200 kDa (es decir, Figura 12, bandas observadas entre las dos flechas). Este estudio determinaba que una serie de fragmentos proteicos de laminina están presentes, en el suero humano y en el fluido cerebroespinal de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, con diabetes de tipo II y en pacientes normales de edad avanzada, mientras que la laminina intacta está sólo presente en el suero humano. El nuevo descubrimiento de fragmentos de laminina en el fluido cerebroespinal, sugiere que se puede utilizar como marcador para determinar el grado de descomposición de la laminina en el cerebro durante la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades cerebrales.

Ejemplo 9

Identificación de un fragmento proteico de laminina de ~130 kilodalton en suero humano de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, con diabetes de tipo II y pacientes normales de edad avanzada, que se une a A β

En el siguiente estudio, se emplearon técnicas de transferencia de ligando de A β para identificar si estaba presente la laminina o fragmentos de laminina en el suero humano que se une a A β . En este estudio, se obtuvo suero humano a partir del Centro de Investigaciones de la enfermedad de Alzheimer en la Universidad de Washington, partir de pacientes vivos a los que se había sometido a exámenes correspondientes del estado minimental (en donde una puntuación de 30 es normal, una puntuación de 15 sugiere demencia moderada y una puntuación <10 sugiere demencia grave) o a partir de pacientes vivos que se habían muerto posteriormente y a los que se había diagnosticado Alzheimer en la autopsia (después de examinar sus cerebros obtenidos post-mortem). Además, el suero humano se obtuvo a partir del Centro de Investigaciones de Endocrinología y Diabetes en la Universidad de Washington. Las seis primeras muestras de suero humano (es decir, la Figura 13, pistas 1-6) eran las mismas muestras de suero que las indicadas en el Ejemplo 8. Adicionalmente, las pistas 7-10 de la Figura 13 constaban de suero humano obtenido a partir de: pista 7) paciente n° E, un hombre de 54 años de edad con diabetes de tipo II confirmada, pista 8) paciente n° 5230, una mujer de 72 años de edad con Alzheimer moderada, confirmada que tenía una puntuación minimental de 19, pista 9) paciente n° E, un hombre de 54 años de edad con diabetes de tipo II confirmada y pista 10) paciente F, un hombre de 69 años de edad con diabetes de tipo II confirmada.

Para este estudio, se biotiniló A β (1-40) según las instrucciones del protocolo del fabricante (Pierce, Rockford, IL). Para los estudios de ligandos, después de una SDS-PAGE tal y como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 8, la laminina separada y sus fragmentos presentes en el suero humano, se transfirieron a una membrana de poli(difluoruro de vinilideno) (PVDF) empleando una célula de transferencia de electroforesis Mini transblot. La electrotransferencia se realizó a 1000 V durante 2 horas. Después de la transferencia, se aclararon las membranas con metanol y se secaron. El(los) fragmento(s) de laminina en el suero humano implicado en la unión a A β se detectó a continuación empleando A β (1-40) biotinilada. Las transferencias se sometieron a ensayo durante 2 horas con A β (1-40) biotinilada 1 μ M en TTBS. Las membranas se aclararon a continuación tres veces (10 segundos cada una) con TTBS, se sometieron a ensayo durante 30 minutos con conjugado de estreptavidina y fosfatasa alcalina (Vectastain), se aclararon de nuevo (tal y como se ha descrito anteriormente) y se continuó con la adición de una solución de sustrato de fosfatasa alcalina (Vectastain). Después de observar color, la reacción se detuvo mediante lavado rápido de las membranas con agua bidestilada.

Tal y como se muestra en la Figura 13, A β interaccionaba con laminina humana intacta (flecha) en la mayoría de las muestras de suero humano. Sin embargo, se observó sorprendentemente que la laminina intacta estaba virtualmente ausente en 2 de los sueros de los 4 pacientes con Alzheimer (Fig. 13, pistas 5 y 8), sugiriendo que los fragmentos obtenidos a partir de laminina pueden ser importantes en la enfermedad de Alzheimer como marcadores para diagnóstico. El descubrimiento más interesante era que todos los fragmentos proteicos inmunorreactivos de laminina, se encontraron en el suero humano (es decir, ~120 kDa hasta ~200 kDa, bandas observadas entre las flechas, Figura 12, pistas 1-7, lado derecho), sólo se encontró que una banda sobresaliente de 130 kDa interaccionaba con A β (Figura 13, punta de flecha). Esta misma banda sobresaliente tiene aproximadamente el mismo peso molecular que la banda E8, generada a partir de la laminina de ratón después de la digestión con elastasa (véase la Figura 9) y que también contiene las repeticiones del dominio globular de la cadena A de laminina. Por tanto, este estudio determinaba que además de la laminina intacta, el suero humano contiene un fragmento de la laminina de ~130 kDa que se une a A β y que puede ser importante para mantener la A β soluble en fluidos biológicos, tales como la sangre. Este estudio también sugiere que la determinación cualitativa y cuantitativa de los fragmentos de laminina en el suero humano, podría probar el diagnóstico del grado y de la progresión de la enfermedad de Alzheimer, de la diabetes de tipo II y de otras amiloidosis.

Ejemplo 10

Identificación de un fragmento proteico de laminina de ~130 kDa en fluido cerebroespinal humano de pacientes con Alzheimer y pacientes normales de edad avanzada, que se une a A β

En el siguiente estudio, se emplearon técnicas de transferencia de ligando de A β para identificar si los fragmentos proteicos de laminina (<200 kDa) presentes en el fluido cerebroespinal humano, se unen a A β . En este estudio, se obtuvo fluido cerebroespinal humano a partir del Centro de Investigaciones de la enfermedad de Alzheimer de la Universidad de Washington, procedente de pacientes vivos de edad avanzada que podían haber tenido exámenes minimentales correspondientes (en donde una puntuación de 30 es normal, una puntuación de 15 sugiere una enfermedad de Alzheimer moderada y una puntuación <10 sugiere una enfermedad de Alzheimer grave) o procedente de pacientes vivos de edad avanzada que habían muerto posteriormente y que en la autopsia se había diagnosticado enfermedad de Alzheimer (después de examinar sus cerebros obtenidos post-mortem). Los siguientes fluidos cerebroespinales humanos se obtuvieron y se analizaron como parte de este estudio (descrito en la Figura 14, pistas 1-10): 1) paciente n° 65 un hombre de 71 años de edad con una probable enfermedad de Alzheimer grave tal y como se indica con una puntuación minimental de 0; 2) paciente n° 54, un hombre de 73 años de edad con probable Alzheimer grave tal y como se indica con una puntuación minimental de 8; 3) paciente n° 6, una mujer normal de 64 años de edad que tiene una puntuación minimental de 30; 4) paciente n° 7, un hombre normal de 67 años de edad que tiene una puntuación minimental de 30; 5) paciente n° 8, una mujer normal de 80 años de edad que tiene una puntuación minimental de

ES 2 297 852 T3

30; 6) paciente nº 9, una mujer normal de 67 años de edad que tiene una puntuación minimal de 30; 7) paciente nº 1111P, una mujer normal de 78 años de edad que tiene una puntuación minimal de 30; 8) paciente nº 50, un paciente masculino de 66 años de edad con probable enfermedad de Alzheimer moderada, tal y como se indica con una puntuación minimal de 15; 9) paciente nº 52, un hombre de 69 años de edad con una probable enfermedad de Alzheimer moderada, tal y como se indica con una puntuación minimal de 16; 10) paciente nº 64, un hombre de 64 años de edad con probable enfermedad de Alzheimer grave, tal y como se indica con una puntuación minimal de 0. Cada una de las muestras de fluido cerebroespinal se empleó en este estudio y representan las pistas 1-10 de la Figura 14 (en el mismo orden que más arriba).

Para este estudio, las transferencias de ligando de $A\beta$ se emplearon tal y como se ha descrito en el Ejemplo 9. El(los) fragmento(s) de laminina en el fluido cerebroespinal humano implicado en la unión a $A\beta$, se detectó empleando $A\beta$ (1-40) biotinilada. Las transferencias se sometieron a ensayo durante 2 horas con 50 nM de $A\beta$ (1-40) biotinilada en TTBS. El resto del procedimiento de transferencia del ligando $A\beta$ es tal y como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 9.

Tal y como se muestra en la Figura 14, $A\beta$ interaccionaba con bandas de fragmentos de laminina entre ~120 kDa y ~200 kDa en la mayoría de las muestras de fluido cerebroespinal humano. Tal y como se ha observado en el suero humano, la mayoría de las muestras de fluido cerebroespinal humano también contenían un fragmento sobresaliente de laminina de ~130 kDa (Figura 14, flecha) que interaccionaba con $A\beta$. Se encontró laminina no intacta que se unía a $A\beta$ en el fluido cerebroespinal humano (no se muestra), tal y como se ha mostrado previamente (Figura 12, Ejemplo 8). De nuevo este mismo fragmento destacado de laminina que se une a $A\beta$ de ~130 kDa presente en el fluido cerebroespinal humano tiene aproximadamente el mismo peso molecular que la banda E8 generada a partir de laminina y que también contiene las repeticiones del dominio globular de la cadena A de la laminina. Este estudio determina por tanto que el fluido cerebroespinal humano también contiene un fragmento de laminina de ~130 kDa que se une a $A\beta$ y que puede ser importante para mantener la $A\beta$ soluble en los fluidos biológicos tal como el fluido cerebroespinal.

REIVINDICACIONES

1. El uso de laminina o de un fragmento de una proteína de laminina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad amiloide en un paciente.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que se sintetiza la laminina o el fragmento de la misma.

3. El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el fragmento de laminina comprende una repetición del dominio globular dentro de la cadena A de la laminina o un fragmento de la misma.

4. El uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la laminina o el fragmento de la misma se selecciona entre el grupo consistente en laminina humana, laminina de ratón, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y fragmentos de las mismas.

5. El uso según cualquier reivindicación anterior, en donde la enfermedad amiloide es la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

6. El uso según cualquier reivindicación anterior, en donde la laminina o el fragmento de la misma está destinado a la administración con una dosificación entre 0,01 μ g y 100 mg/kg de peso corporal.

7. El uso según la reivindicación 6, en donde la dosificación está entre 10 μ g y 50 mg/kg de peso corporal.

8. Un método *in vitro* para inhibir o reducir la formación, el depósito o la acumulación de fibrillas de proteína beta-amiloide, comprendiendo el método administrar laminina o un fragmento de una proteína de laminina a un sitio que contiene proteína beta-amiloide.

9. El método según la reivindicación 8, en el que se sintetiza la laminina o el fragmento de la misma.

10. El método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el fragmento de laminina comprende una repetición del dominio globular dentro de la cadena A de la laminina o de un fragmento de la misma.

11. El método según la reivindicación 9, 10 o 11, en el que la laminina o el fragmento de la misma se selecciona entre el grupo consistente en laminina humana, laminina de ratón, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y fragmentos de las mismas.

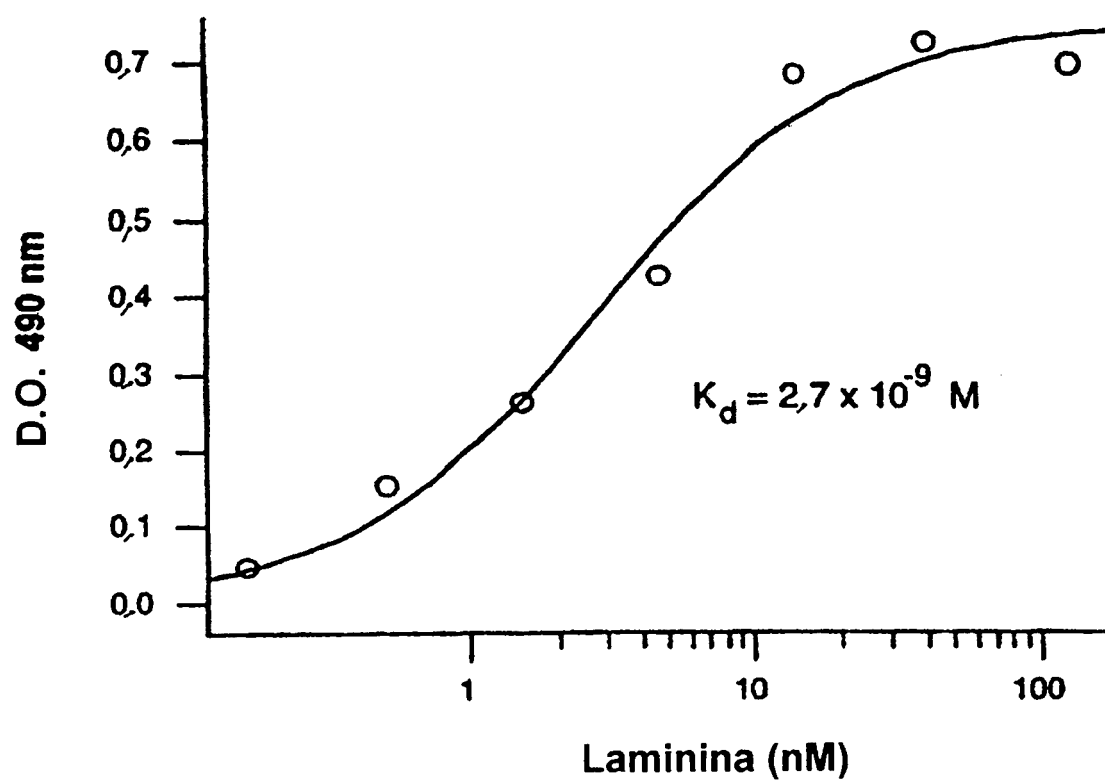


FIGURA 1

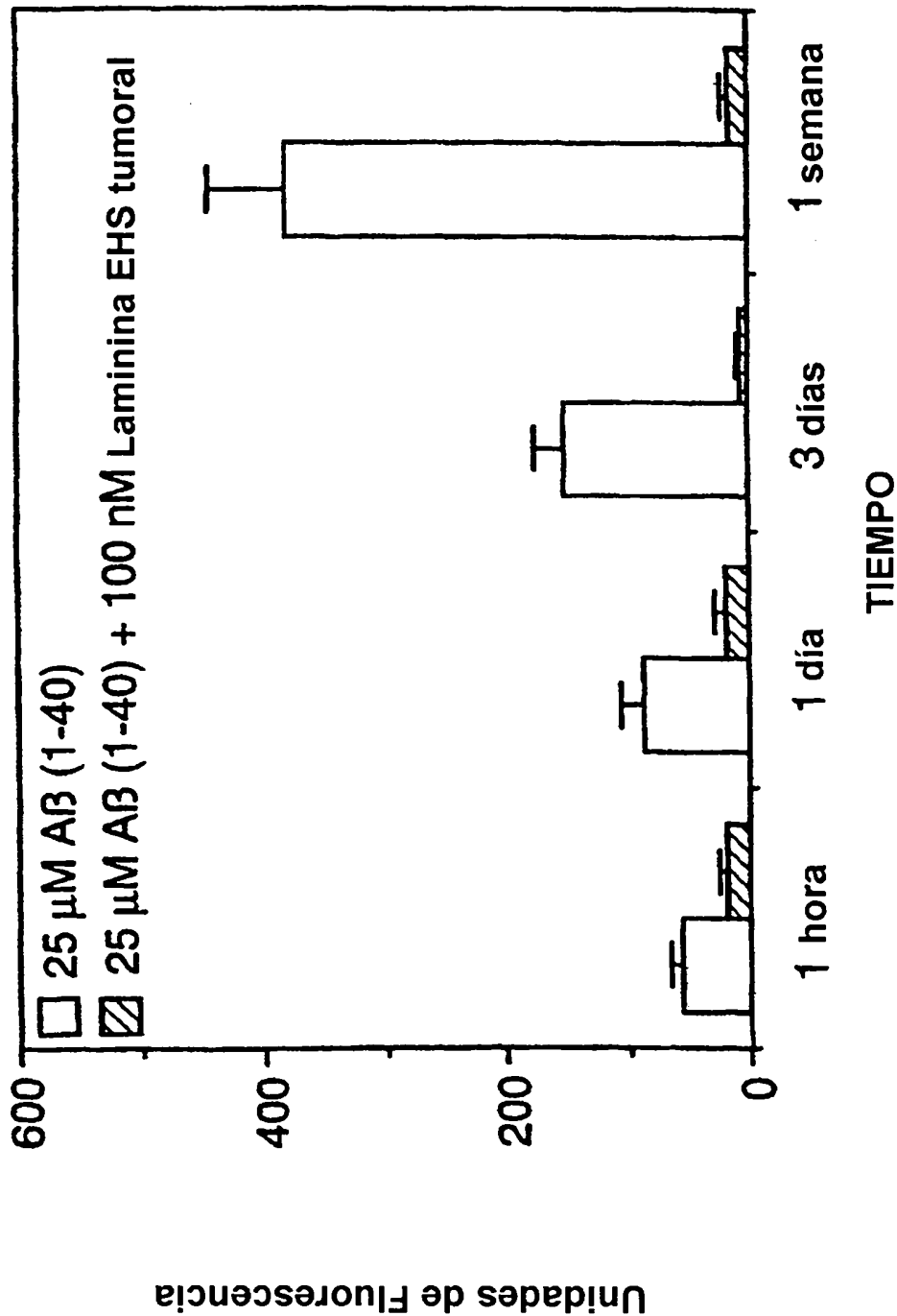


FIGURA 2

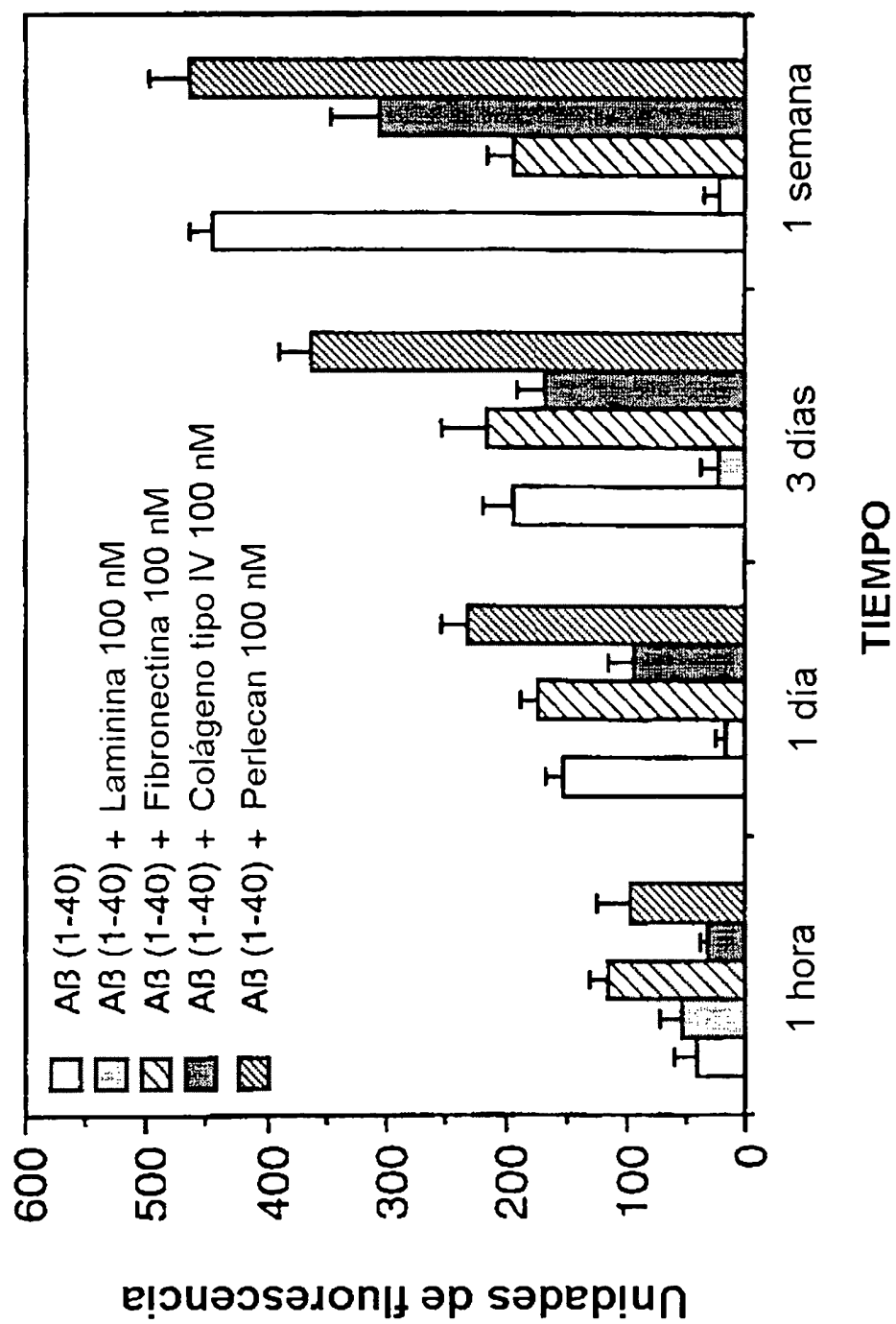


FIGURA 3

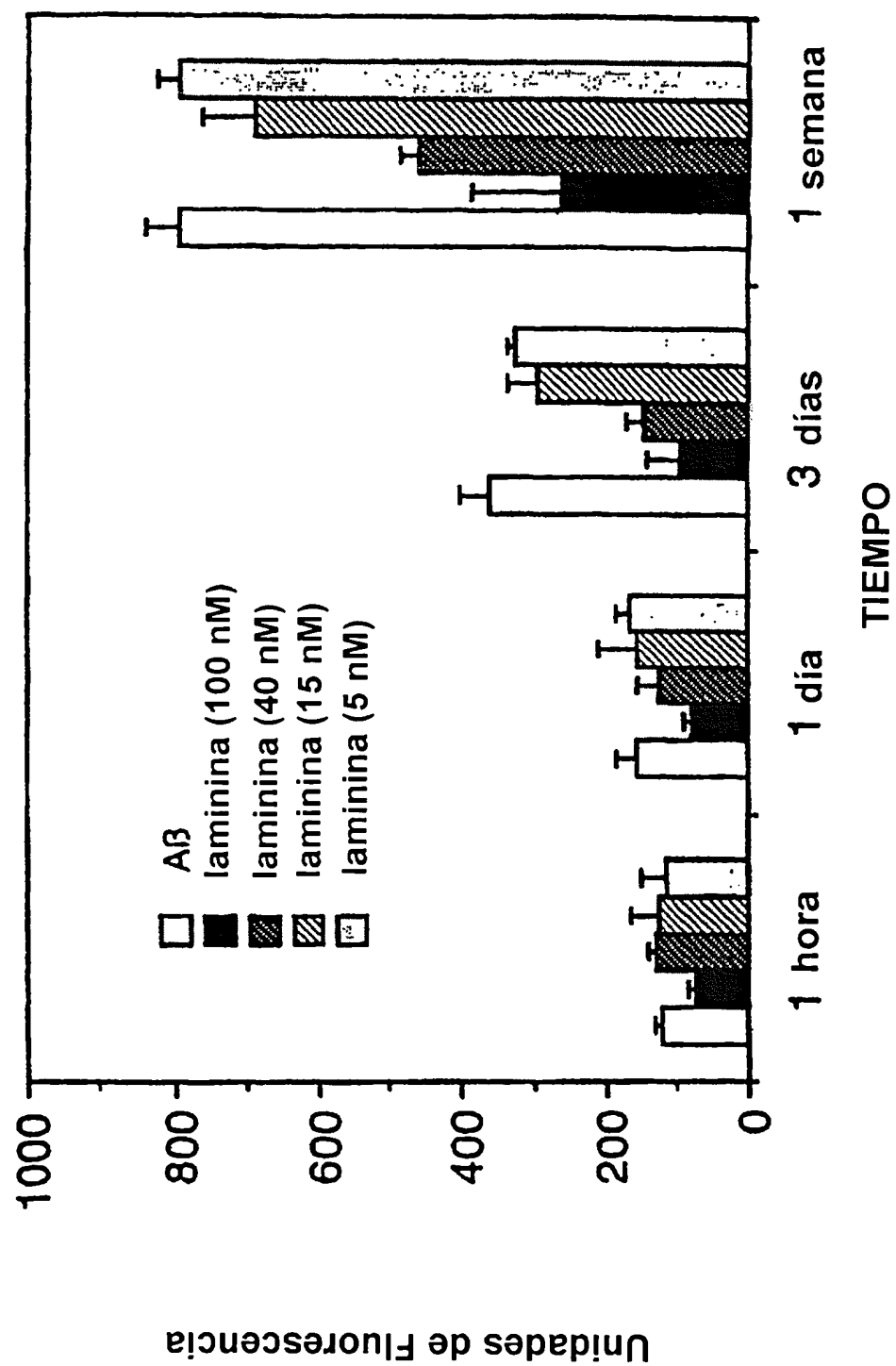


FIGURA 4

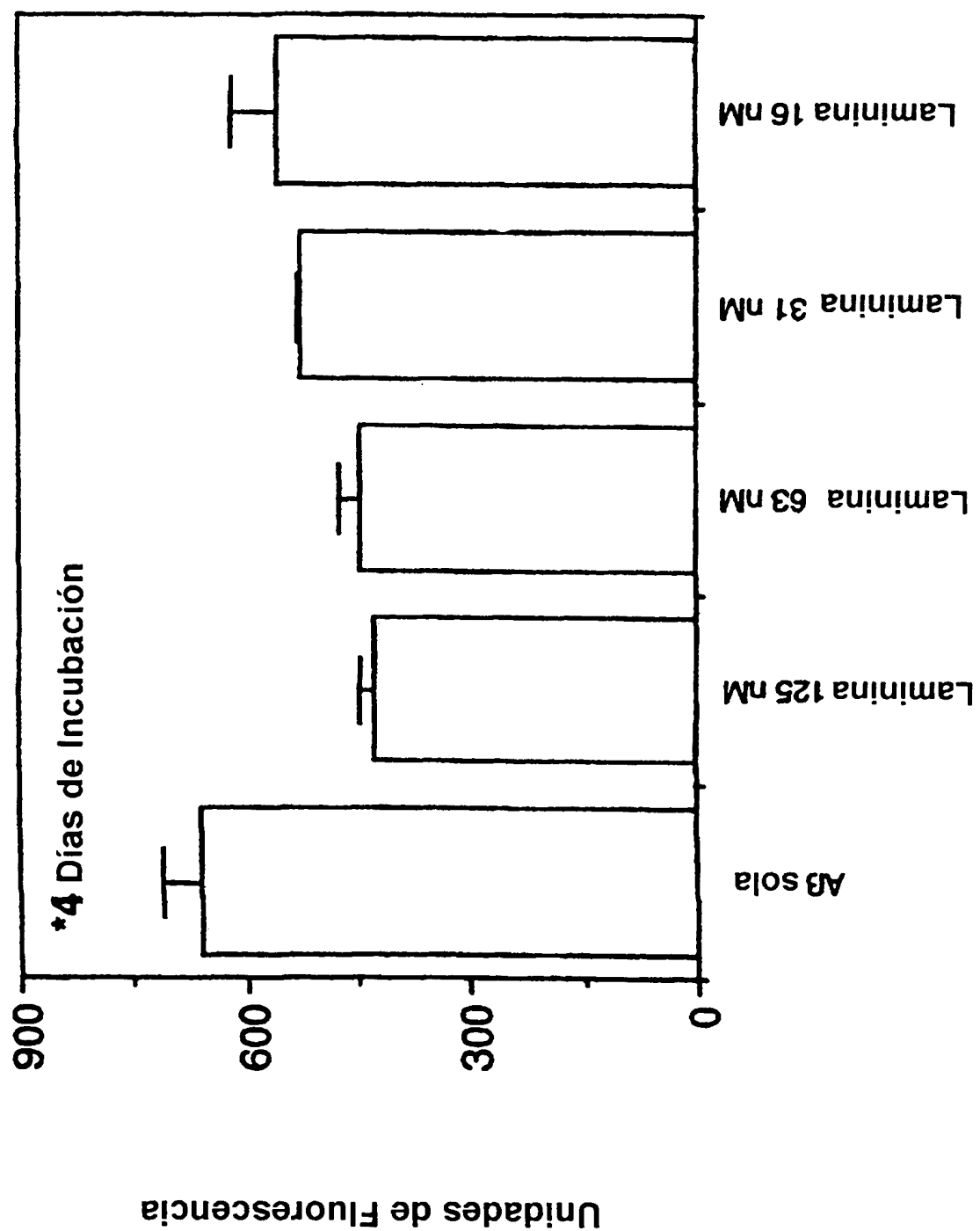


FIGURA 5

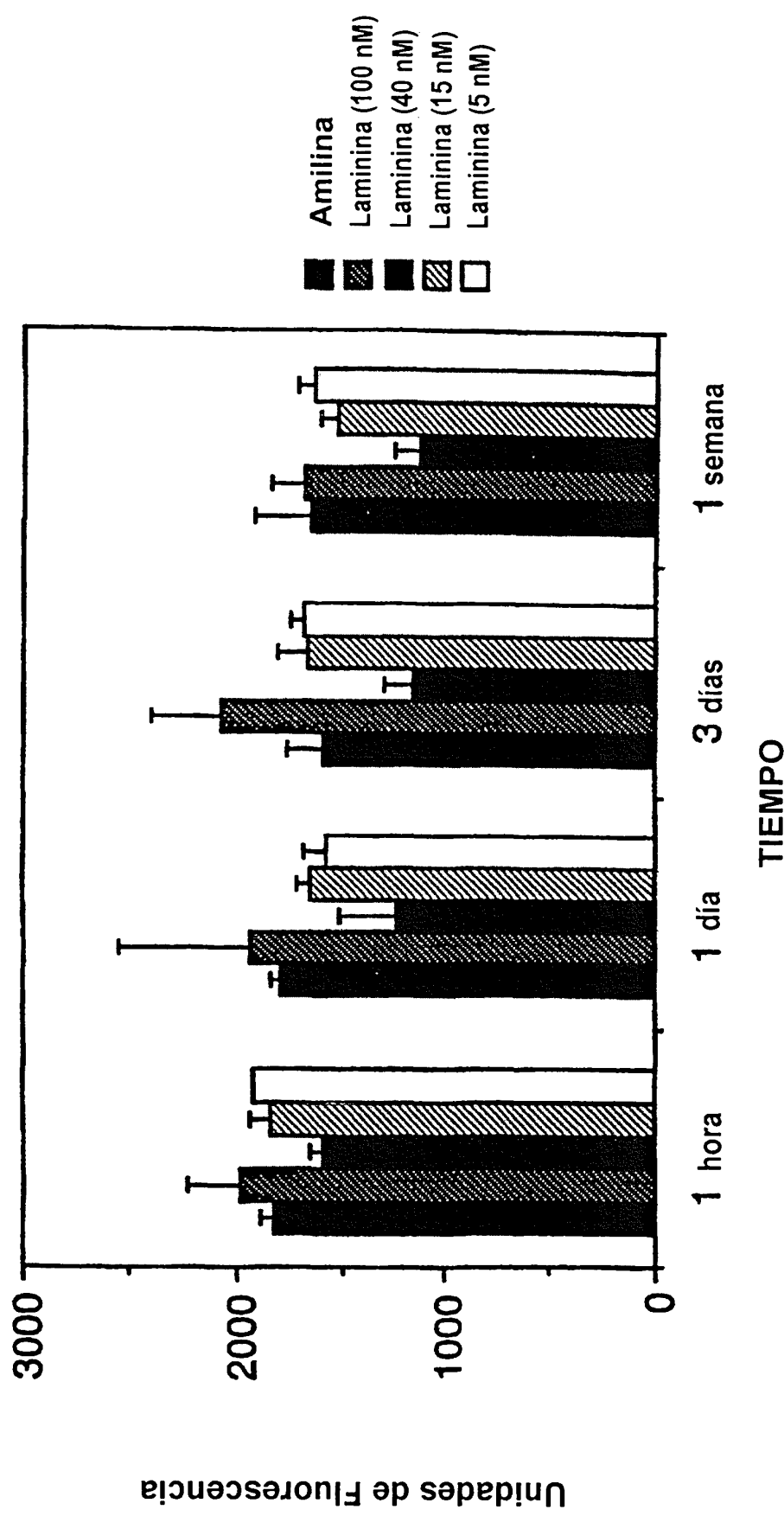


FIGURA 6

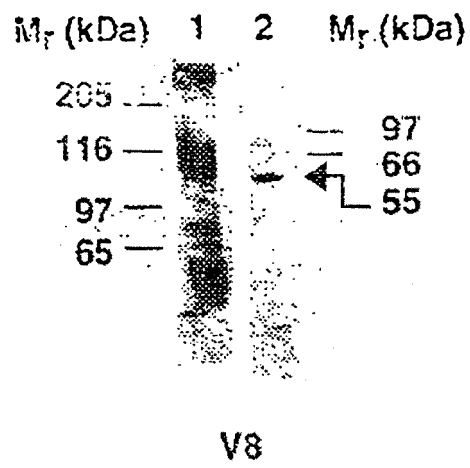


FIGURA 7

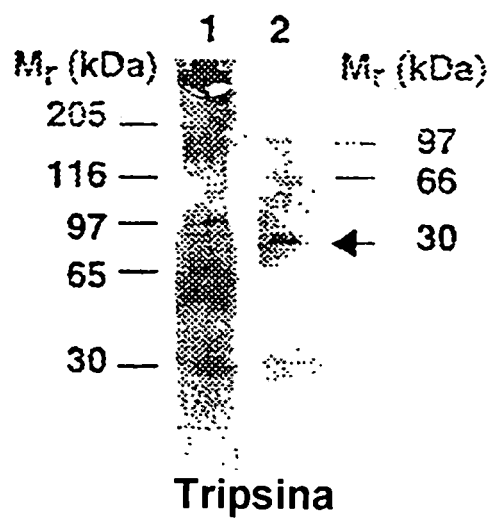
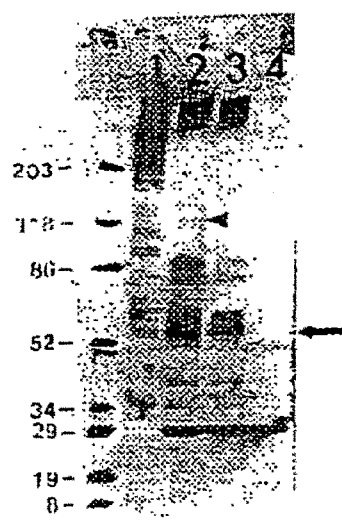
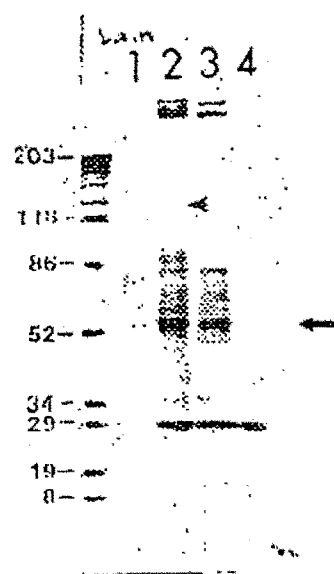


FIGURA 8



A

FIGURA 9a



B

FIGURA 9b

SECUENCIA

```

MRGSGTGAAL LVLLASVLWV TVRSQQRGLF PAILNLATNA HISANATCGE KGPWFCKLV
EHVPGRPVRH AQCRVCDGNS TNPRERHPIS HAIDGTNNWW QSPSIQNGRE YHWVTVTLDL
RQVFQVAYII IKAANAPRPG NWILERSVDG VKFKPWQYYA VSDTECLTRY KITPRRGPPPT
YRADNEVICT SYYSKLVPLE HGEIHTSLIN GRPSADDFSP QLLEFTSARY IRLRLQIRIT
LNADLMTLSH RDLRLDPIV TRYYYSIKD ISVGMCIY GHASSCPWDE EAKQLQCQCE
HNTCGESCDR CCPGYHQQFW RPGTISSGNE CEECNCHNKA KDCYYDSSVA KERRSLNTAG
QYSGGGVCVN CSQNTTGINC ETCIDQYYRP HKVSPYDDHP CRPCNCDPVG SLSSVCIKDD
RHADLANGKW PGQCPCKRGY AGDKCDRCQF GYRGFPNCIP CDCRTVGSIN EDPCIEPCLC
KKNVEGKNCD RCKPGFYNLK ERNPEGCSEC FCFGVSGVCD SLTWSISQVT NMSGWLVTDL
MSTNKIRSQQ DVLGGHRQIS INNTAVMQRL TSTYYWAAPE AYLGKNTLAF GGFLKYTVSY
DIPVETVDSO LMSHADIK GNGLTISTRA EGLSLQPYEE YFNVVRLTPE NFRDLQTRRE
IDRDQLMTVL ANVTHLLIRA NYNSAKMALY RLDSVSLDIA SPNAIDLAVA ADVEHCECPQ
GYTGTSCEAC LPGYRVLDGI LFGGICQPCF CHGHASECDI HGICSVCTHN TTGDHCEQCL
PGFYGTSPRG TPGDCQPCAC PLSIDSNNFS PTCHLTDGEE VVCDQCAPGY SGSWCERCAD
GYYGNPTVPG GTCVPCNCSG NVDPLEAGHC DSVTGECLKC LWNTDGAHCE RCADGFYGDA
VTAKNCRACD CHENGSLSGV CHLETGLCDC KPHVTGQQCD QCLSGYYGLD TGLGCVPCNC
SVEGSSVDCN TEEGQCHCGP GVSGKQCDRC SHGFYAFQDG GCTPCDCAHT PCNCKDFASGE
CLCPPHTQGL KCEECCEAYW GLDPEQGCQA CNCSAVGSTS AQCDVLSGHC PCKKGFGGQS
CHQCSLGYRS FPDVPCGCD LRGTLPDTC DLEGLCSCSE DSGTCSCKEN VVGPQCSKCQ
AGTFALRGDN PQGCSPCFCF GLSQLCSELE GYVRTLITLA SDQPLLHVVS QSNLKGITIEG
VHFQPPDTLL DAEAVRQHIY AEPFYWRLPK QFQGDQLLAY GGLQYSVAP YSTLGTGTSN
YEPQVLKGG RARKHVIYMD APAPENGVRQ DYEVOBKKEF WKYFNSVSEK HVTHSDFMSV
LSNIDYILIK ASYGQGLQSS RIANISMEVG RKAVELPAEG EAALLLELCV CPPGTAGHSC
QDCAPGYRE KLPESGGRGP RPLLAPCVPC NCMNHSVDCD PETGKCLSCR DHTSGDHCEL
CASGYGKVT GLPGDCTPCT CPHHPFFSFS PTCVVEGSDS FRCNACLPGY EGQYCERCSA
GYHGNPRAAG GSCQTCDCNP QGSVHSDCDR ASGQCVCKPG ATGLHCEKCL PRHILMESDC
VSCDDDCVGP LLNDLDSVGD AVLSLNLTVG SPAPYGILEN LENTTKYPQR YLIKENAKKI
RAEIQLEGIA EQTENLQKEL TRVLARHQV NAEMERTSNG TQALATFIEQ LHANIKEITE
KVATLNQTAR KDFQPPVSAL QSMHQNSSL LGLIKERNFT EMQONATLEL KAAKDLLSRI
QKRFPKQEK LKALKEANSL LSNHSEKLOA AEELLKEAGS KTQESNLLLL LVKANLKEEF
QEKKLAVQEE QNVTSELIK GREWDAAGT HTAAQDTLT QLEHHRDELL LWARKIRSHV
DDLVMQMSKR RARDLVHRAE QHASELQSR GALDRDLENV RNVSLNATSA AHVHSNIQTL
TEEAENLAAD AHTANKTDL ISESLASRGK AVLQRSSRFL KESVGTRRKQ QGITMKLDEL
KNLTSQFQES VDNITKQAND SLAMLRESPG GMREKGRKAR ELAAAANESA VKTLEDVLAL
SLRVFNTSED LSRVNATVQE TNDLLHNSTM TTLLAGRMMK DMEMQANLLL DRLKPLKTL
ENLSRNLSEI KLLISRARKQ AASIKVAVSA DRDCIRAYQP QTSSTNYNTL ILNVKTQEPD
NLLFYLGSSS SSDFLAVEMR RGKVAFLWDL GSGSTRLEFP EVSINNRRWH SIYITRFGNM
GSLSVKEASA AENPPVRTSK SPGPSKVLDI NNSTLMFVGG LGGQIKKSPA VKVTHFKGCM
GEAFLNGKSI GLWNYIEREG KCNGCFGSSQ NEDSSFHFDG SGYAMVEKTL RPTVTQIVIL
FSTFSPNGLL FYLASNGTKD PLSIELVRGR VKVMVDLGSG PLTLMTDRRY NNGTWYKIAF
QRNRKQGLLA VFDAYDTSX ETKQGETPGA ASDLNRLEKD LIYVGGLPHS KAVRKGVSRR
SYVGCIRNLE ISRSTFDLLR NSYGVKRGCA LEPIQSVSFL RGGYVEMPPK SLSPESLLA
TFATKNSSGI LLVALGKDAE EAGGAQAHVP FFSIMLLEGR IEVHVNSGDG TSLRKALLHA
PTGSYSQGQE HSISLVNRNR VITIQVDENS PVEMKLGPLT EGKTIDISNL YIGGLPEDKA
TPMLKMRTSF HGCINKNVLD AQLLDFTTHAT GSEQVELDTC LLAEPMQSL HRENGELPPE
PPTLPQPELC AVDTAPGYVA GAHQFGLSQN SHLVPLNQS DVRKRLQVQL SIRTFASSGL
IYYVAHQNM DYATLQLQEG RLHFMFDLGR GRTKVSHPAL LSDGKWHTVK TEYIKKRAF
TVDGQESPSV TVVGNATLTD VERKLYLGG LPSHYRARNIG TITHSIPACI GEIMVNGQQL
DKDRPLSASA VDRCYVVAQE GTFFEGSGYA ALVKEGYKVR LDLNITLFR TTSKNGVLLG
ISSAKVDAIG LEIVDGKVLV HVNNGAGRIT ATYQPRARA LCDGKWHTLQ AHKSKHRIVL
TVDGNSVRAE SPHTHSTAD TNDPIYVGGY PAHIKQNCLS SRASFRGCVR NLRLSRGSQV
QSLDLRAFD LQGVFPHSCP GPEP

```

FIGURA 10

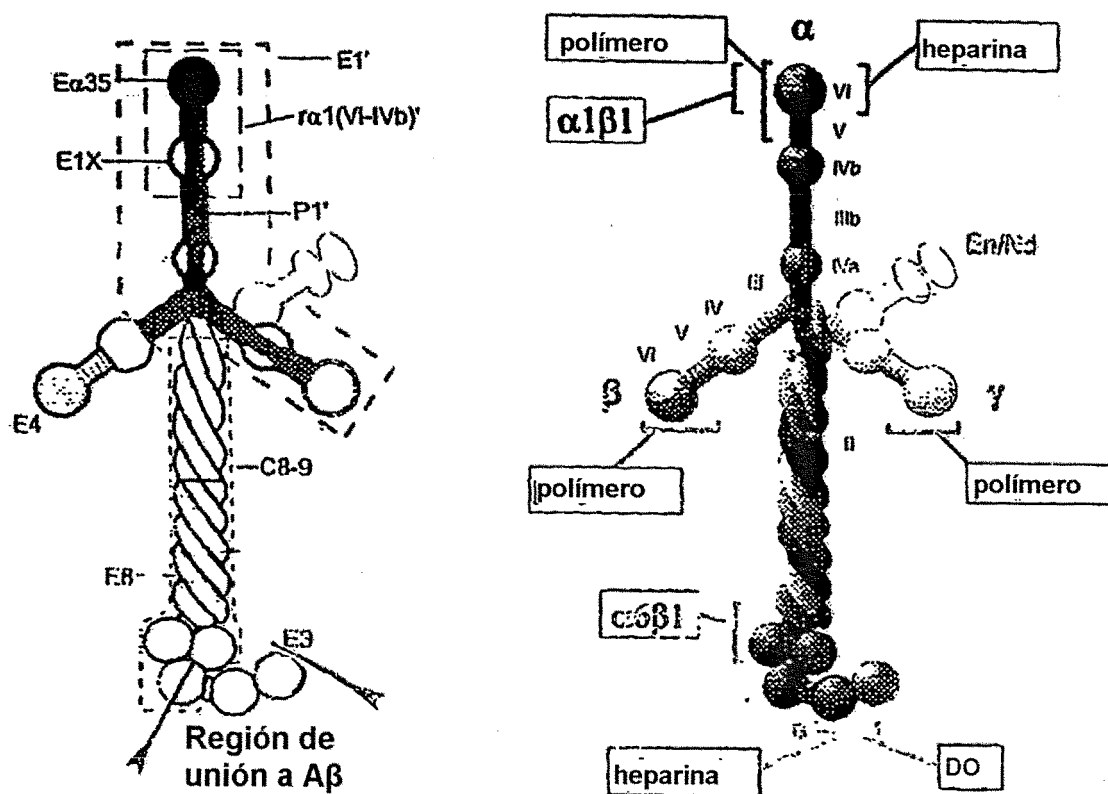


FIGURA 11

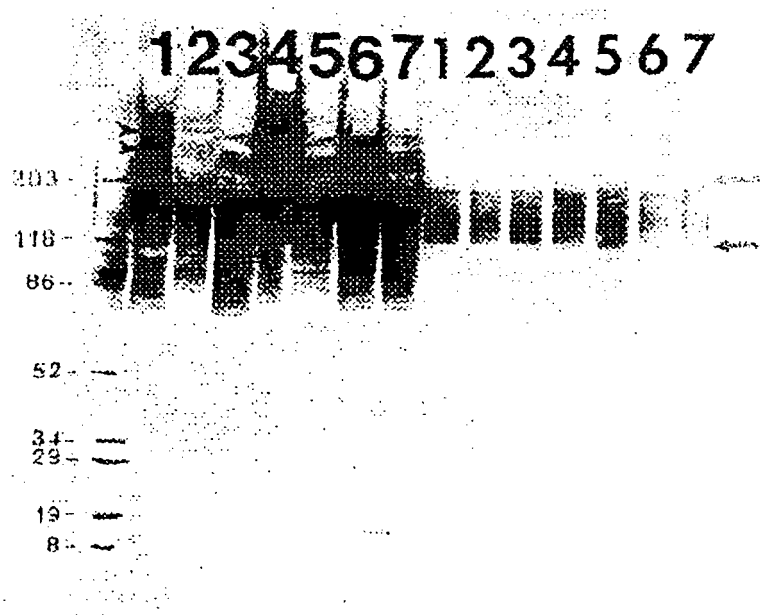


FIGURA 12

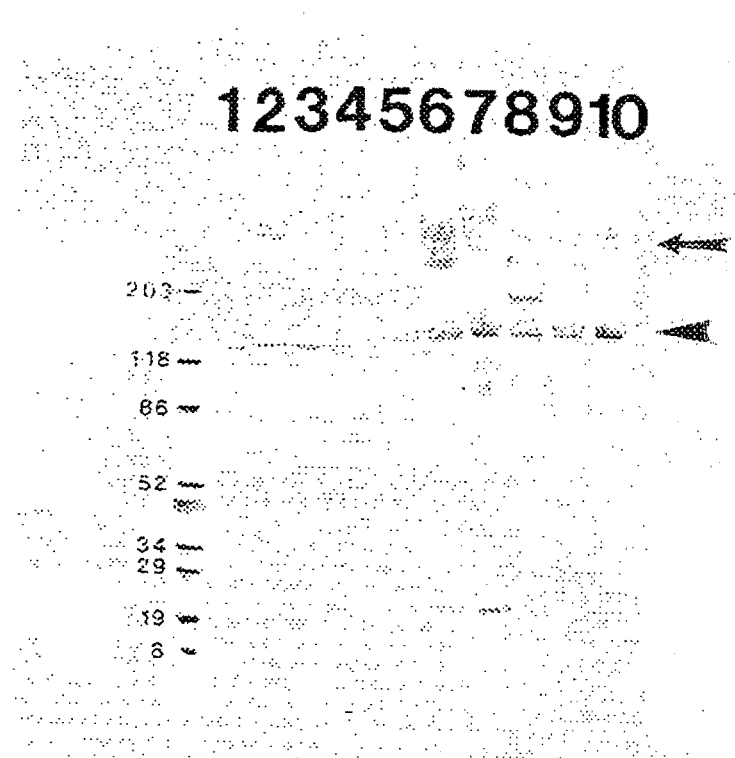


FIGURA 13

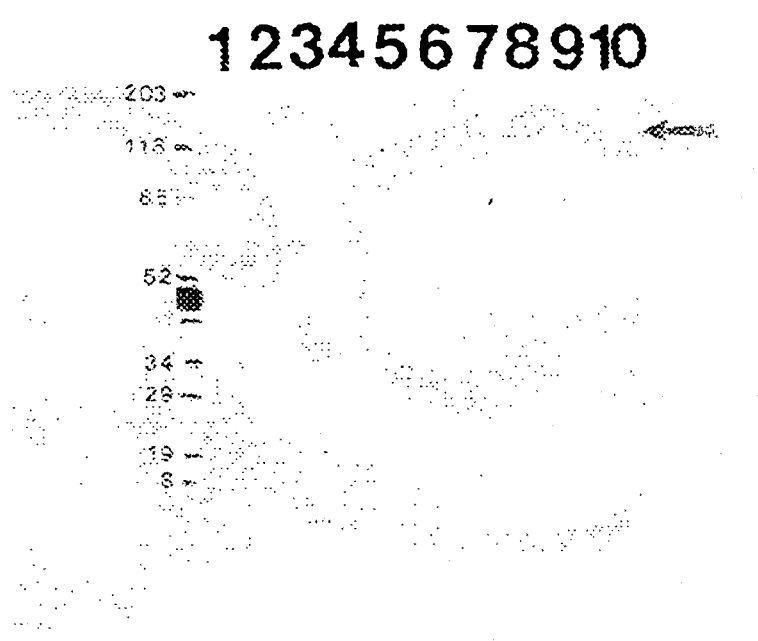


FIGURA 14

ES 2 297 852 T3

LISTA DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL:

- 5 (i) SOLICITANTES: Gerardo Castillo y Alan Snow
- (ii) TÍTULO DE LA INVENCION: Aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico de la laminina y de fragmentos proteicos obtenidos a partir de la laminina
- 10 (iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 11

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 1:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 11 AMINOÁCIDOS
- (B) TIPO: AMINOÁCIDO
- (C) TIPO DE CADENA:
- 20 (D) TOPOLOGÍA: LINEAL
- (E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P19137

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

25 DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 1:

Leu His Arg Glu His Gly Glu Leu Pro Pro Glu
1 5 10

30 INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 2:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 35 (A) LONGITUD: 177 AMINOÁCIDOS
- (B) TIPO: AMINOÁCIDO
- (C) TIPO DE CADENA:
- 40 (D) TOPOLOGÍA: LINEAL
- (E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P19137 (AMINOÁCIDOS Nº 2746-2922)

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

45 DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 2:

Leu Gln Val Gln Leu Ser Ile Arg Thr Phe Ala Ser Ser Gly Leu Ile Tyr Tyr Val Ala
1 5 10 15 20

50 His Gln Asn Gln Met Asp Tyr Ala Thr Leu Gln Leu Gln Glu Gly Arg Leu His Phe Met
25 30 35 40

Phe Asp Leu Gly Lys Gly Arg Thr Lys Val Ser His Pro Ala Leu Leu Ser Asp Gly Lys
45 50 55 60

55 Trp His Thr Val Lys Thr Glu Tyr Ile Lys Arg Lys Ala Phe Met Thr Val Asp Gly Gln
65 70 75 80

Glu Ser Pro Ser Val Thr Val Val Gly Asn Ala Thr Thr Leu Asp Val Glu Arg Lys Leu
85 90 95 100

60 Tyr Leu Gly Gly Leu Pro Ser His Tyr Arg Ala Arg Asn Ile Gly Thr Ile Thr His Ser
105 110 115 120

Ile Pro Ala Cys Ile Gly Glu Ile Met Val Asn Gly Gln Gln Leu Asp Lys Asp Arg Pro
125 130 135 140

65 Leu Ser Ala Ser Ala Val Asp Arg Cys Tyr Val Val Ala Gln Glu Gly Thr Phe Phe Glu
145 150 155 160

Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Leu Val Lys Glu Gly Tyr Lys Val Arg Leu Asp
165 170 175

ES 2 297 852 T3

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 3:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 177 AMINOÁCIDOS

(B) TIPO: AMINOÁCIDO

(C) TIPO DE CADENA:

(D) TOPOLOGÍA: LINEAL

(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P25391 (AMINOÁCIDOS N° 2737-2913)

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 3:

```

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

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 4:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 3084 AMINOÁCIDOS

(B) TIPO: AMINOÁCIDO

(C) TIPO DE CADENA:

(D) TOPOLOGÍA: LINEAL

(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P19137

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 4:

ES 2 297 852 T3

	Met	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Ala	Ser	Val	Leu	Trp	Val	
	1				5					10					15					20	
	Thr	Val	Arg	Ser	Gln	Gln	Arg	Gly	Leu	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Thr	Asn	Ala	
					25					30					35					40	
5	His	Ile	Ser	Ala	Asn	Ala	Thr	Cys	Gly	Glu	Lys	Gly	Pro	Glu	Met	Phe	Cys	Lys	Leu	Val	
					45					50					55					60	
	Glu	His	Val	Pro	Gly	Arg	Pro	Val	Arg	His	Ala	Gln	Cys	Arg	Val	Cys	Asp	Gly	Asn	Ser	
					65					70					75					80	
10	Thr	Asn	Pro	Arg	Glu	Arg	His	Pro	Ile	Ser	His	Ala	Ile	Asp	Gly	Thr	Asn	Asn	Trp	Trp	
					85					90					95					100	
	Gln	Ser	Pro	Ser	Ile	Gln	Asn	Gly	Arg	Glu	Tyr	His	Trp	Val	Thr	Val	Thr	Leu	Asp	Leu	
					105					110					115					120	
15	Arg	Gln	Val	Phe	Gln	Val	Ala	Tyr	Ile	Ile	Ile	Lys	Ala	Ala	Asn	Ala	Pro	Arg	Pro	Gly	
					125					130					135					140	
	Asn	Trp	Ile	Leu	Glu	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Val	Lys	Phe	Lys	Pro	Trp	Gln	Tyr	Tyr	Ala	
					145					150					155					160	
20	Val	Ser	Asp	Thr	Glu	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Lys	Ile	Thr	Pro	Arg	Arg	Gly	Pro	Pro	Thr	
					165					170					175					180	
	Tyr	Arg	Ala	Asp	Asn	Glu	Val	Ile	Cys	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Lys	Leu	Val	Pro	Leu	Glu	
					185					190					195					200	
25	His	Gly	Glu	Ile	His	Thr	Ser	Leu	Ile	Asn	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Asp	Asp	Pro	Ser	Pro	
					205					210					215					220	
	Gln	Leu	Leu	Glu	Phe	Thr	Ser	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	Arg	Leu	Gln	Arg	Ile	Arg	Thr	
					225					230					235					240	
30	Leu	Asn	Ala	Asp	Leu	Met	Thr	Leu	Ser	His	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Leu	Asp	Pro	Ile	Val	
					245					250					255					260	
	Thr	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Lys	Asp	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Met	Cys	Ile	Cys	Tyr	
					265					270					275					280	
	Gly	His	Ala	Ser	Ser	Cys	Pro	Trp	Asp	Glu	Glu	Ala	Lys	Gln	Leu	Gln	Cys	Gln	Cys	Glu	
					285					290					295					300	
35	His	Asn	Thr	Cys	Gly	Glu	Ser	Cys	Asp	Arg	Cys	Cys	Pro	Gly	Tyr	His	Gln	Gln	Pro	Trp	
					305					310					315					320	
	Arg	Pro	Gly	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Asn	Glu	Cys	Glu	Glu	Cys	Asn	Cys	His	Asn	Lys	Ala	
					325					330					335					340	
40	Lys	Asp	Cys	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Val	Ala	Lys	Glu	Arg	Arg	Ser	Leu	Asn	Thr	Ala	Gly	
					345					350					355					360	
	Gln	Tyr	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Cys	Val	Asn	Cys	Ser	Gln	Asn	Thr	Thr	Gly	Ile	Asn	Cys	
					365					370					375					380	
45	Glu	Thr	Cys	Ile	Asp	Gln	Tyr	Tyr	Arg	Pro	His	Lys	Val	Ser	Pro	Tyr	Asp	Asp	His	Pro	
					385					390					395					400	
	Cys	Arg	Pro	Cys	Asn	Cys	Asp	Pro	Val	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Cys	Ile	Lys	Asp	Asp	
					405					410					415					420	

ES 2 297 852 T3

	Arg His Ala Asp	Leu Ala Asn Gly Lys	Trp Pro Gly Gln Cys	Pro Cys Arg Lys Gly Tyr	425	430	435	440
	Ala Gly Asp Lys	Cys Asp Arg Cys Gln	Phe Gly Tyr Arg Gly	Phe Pro Asn Cys Ile Pro	445	450	455	460
5	Cys Asp Cys Arg	Thr Val Gly Ser Leu	Asn Glu Asp Pro Cys	Ile Glu Pro Cys Leu Cys	465	470	475	480
	Lys Lys Asn Val	Glu Gly Lys Asn Cys	Asp Arg Cys Lys Pro	Gly Phe Tyr Asn Leu Lys	485	490	495	500
10	Glu Arg Asn Pro	Glu Gly Cys Ser Glu	Cys Phe Cys Phe Gly	Val Ser Gly Val Cys Asp	505	510	515	520
	Ser Leu Thr Trp	Ser Ile Ser Gln Val	Thr Asn Met Ser Gly	Trp Leu Val Thr Asp Leu	525	530	535	540
15	Met Ser Thr Asn	Lys Ile Arg Ser Gln	Gln Asp Val Leu Gly	Gly His Arg Gln Ile Ser	545	550	555	560
	Ile Asn Asn Thr	Ala Val Met Gln Arg	Leu Thr Ser Thr Tyr	Tyr Trp Ala Ala Pro Glu	565	570	575	580
20	Ala Tyr Leu Gly	Asn Lys Leu Thr Ala	Phe Gly Gly Phe Leu	Lys Tyr Thr Val Ser Tyr	585	590	595	600
	Asp Ile Pro Val	Glu Thr Val Asp Ser	Asp Leu Met Ser His	Ala Asp Ile Ile Ile Lys	605	610	615	620
25	Gly Asn Gly Leu	Thr Ile Ser Thr Arg	Ala Glu Gly Leu Ser	Leu Gln Pro Tyr Glu Glu	625	630	635	640
	Tyr Phe Asn Val	Val Arg Leu Val Pro	Glu Asn Phe Arg Asp	Phe Asn Thr Arg Arg Glu	645	650	655	660
	Ile Asp Arg Asp	Gln Leu Met Thr Val	Leu Ala Asn Val Thr	His Leu Leu Ile Arg Ala	665	670	675	680
30	Asn Tyr Asn Ser	Ala Lys Met Ala Leu	Tyr Arg Leu Asp Ser	Val Ser Leu Asp Ile Ala	685	690	695	700
	Ser Pro Asn Ala	Ile Asp Leu Ala Val	Ala Ala Asp Val Glu	His Cys Glu Cys Pro Gln	705	710	715	720
35	Gly Tyr Thr Gly	Thr Ser Cys Glu Ala	Cys Leu Pro Gly Tyr	Tyr Arg Val Asp Gly Ile	725	730	735	740
	Leu Phe Gly Gly	Ile Cys Gln Pro Cys	Glu Cys His Gly His	Ala Ser Glu Cys Asp Ile	745	750	755	760
40	His Gly Ile Cys	Ser Val Cys Thr His	Asn Thr Thr Gly Asp	His Cys Glu Gln Cys Leu	765	770	775	780
	Pro Gly Phe Tyr	Gly Thr Pro Ser Arg	Gly Thr Pro Gly Asp	Cys Gln Pro Cys Ala Cys	785	790	795	800
45	Pro Leu Ser Ile	Asp Ser Asn Asn Phe	Ser Pro Thr Cys His	Leu Thr Asp Gly Glu Glu	805	810	815	820
	Val Val Cys Asp	Gln Cys Ala Pro Gly	Tyr Ser Gly Ser Trp	Cys Glu Arg Cys Ala Asp	825	830	835	840
	Gly Tyr Tyr Gly	Asn Pro Thr Val Pro	Gly Gly Thr Cys Val	Pro Cys Asn Cys Ser Gly	845	850	855	860
50	Asn Val Asp Pro	Leu Glu Ala Gly His	Cys Asp Ser Val Thr	Gly Glu Cys Leu Lys Cys	865	870	875	880
	Leu Trp Asn Thr	Asp Gly Ala His Cys	Glu Arg Cys Ala Asp	Gly Phe Tyr Gly Asp Ala	885	890	895	900
55	Val Thr Ala Lys	Asn Cys Arg Ala Cys	Asp Cys His Glu Asn	Gly Ser Leu Ser Gly Val	905	910	915	920
	Cys His Leu Glu	Thr Gly Leu Cys Asp	Cys Lys Pro His Val	Thr Gly Gln Gln Cys Asp	925	930	935	940
60	Gln Cys Leu Ser	Gly Tyr Tyr Gly Leu	Asp Thr Gly Leu Gly	Cys Val Pro Cys Asn Cys	945	950	955	960

65

ES 2 297 852 T3

	Ser Val Glu Gly Ser Val Ser Asp Asn Cys Thr Glu Glu Gly Gln Cys His Cys Gly Pro	965	970	975	980
5	Gly Val Ser Gly Lys Gln Cys Asp Arg Cys Ser His Gly Phe Tyr Ala Phe Gln Asp Gly	985	990	995	1000
	Gly Cys Thr Pro Cys Asp Cys Ala His Thr Gln Asn Asn Cys Asp Pro Ala Ser Gly Glu	1005	1010	1015	1020
	Cys Leu Cys Pro Pro His Thr Gln Gly Leu Lys Cys Glu Glu Cys Glu Glu Ala Tyr Trp	1025	1030	1035	1040
10	Gly Leu Asp Pro Glu Gln Gly Cys Gln Ala Cys Asn Cys Ser Ala Val Gly Ser Thr Ser	1045	1050	1055	1060
	Ala Gln Cys Asp Val Leu Ser Gly His Cys Pro Cys Lys Lys Gly Phe Gly Gly Gln Ser	1065	1070	1075	1080
15	Cys His Gln Cys Ser Leu Gly Tyr Arg Ser Phe Pro Asp Cys Val Pro Cys Gly Cys Asp	1085	1090	1095	1100
	Leu Arg Gly Thr Leu Pro Asp Thr Cys Asp Leu Glu Gln Gly Leu Cys Ser Cys Ser Glu	1105	1110	1115	1120
20	Asp Ser Gly Thr Cys Ser Cys Lys Glu Asn Val Val Gly Pro Gln Cys Ser Lys Cys Gln	1125	1130	1135	1140
	Ala Gly Thr Phe Ala Leu Arg Gly Asp Asn Pro Gln Gly Cys Ser Pro Cys Phe Cys Phe	1145	1150	1155	1160
25	Gly Leu Ser Gln Leu Cys Ser Glu Leu Glu Gly Tyr Val Arg Thr Leu Ile Thr Leu Ala	1165	1170	1175	1180
	Ser Asp Gln Pro Leu Leu His Val Val Ser Gln Ser Asn Leu Lys Gly Thr Ile Glu Gly	1185	1190	1195	1200
	Val His Phe Gln Pro Pro Asp Thr Leu Leu Asp Ala Glu Ala Val Arg Gln His Ile Tyr	1205	1210	1215	1220
30	Ala Glu Pro Phe Tyr Trp Arg Leu Pro Lys Gln Phe Gln Gly Asp Gln Leu Leu Ala Tyr	1225	1230	1235	1240
	Gly Gly Lys Leu Gln Tyr Ser Val Ala Phe Tyr Ser Thr Leu Gly Thr Gly Thr Ser Asn	1245	1250	1255	1260
35	Tyr Glu Pro Gln Val Leu Ile Lys Gly Gly Arg Ala Arg Lys His Val Ile Tyr Met Asp	1265	1270	1275	1280
	Ala Pro Ala Pro Glu Asn Gly Val Arg Gln Asp Tyr Glu Val Gln Met Lys Glu Glu Phe	1285	1290	1295	1300
40	Trp Lys Tyr Phe Asn Ser Val Ser Glu Lys His Val Thr His Ser Asp Phe Met Ser Val	1305	1310	1315	1320
	Leu Ser Asn Ile Asp Tyr Ile Leu Ile Lys Ala Ser Tyr Gly Gln Gly Leu Gln Gln Ser	1325	1330	1335	1340
45	Arg Ile Ala Asn Ile Ser Met Glu Val Gly Arg Lys Ala Val Glu Leu Pro Ala Glu Gly	1345	1350	1355	1360
	Glu Ala Ala Leu Leu Leu Glu Leu Cys Val Cys Pro Pro Gly Thr Ala Gly His Ser Cys	1365	1370	1375	1380
	Gln Asp Cys Ala Pro Gly Tyr Tyr Arg Glu Lys Leu Pro Glu Ser Gly Gly Arg Gly Pro	1385	1390	1395	1400
50	Arg Pro Leu Leu Ala Pro Cys Val Pro Cys Asn Cys Asn Asn His Ser Asp Val Cys Asp	1405	1410	1415	1420
	Pro Glu Thr Gly Lys Cys Leu Ser Cys Arg Asp His Thr Ser Gly Asp His Cys Glu Leu	1425	1430	1435	1440
55	Cys Ala Ser Gly Tyr Tyr Gly Lys Val Thr Gly Leu Pro Gly Asp Cys Thr Pro Cys Thr	1445	1450	1455	1460
	Cys Pro His His Pro Pro Phe Ser Phe Ser Pro Thr Cys Val Val Glu Gly Asp Ser Asp	1465	1470	1475	1480
60	Phe Arg Cys Asn Ala Cys Leu Pro Gly Tyr Glu Gly Gln Tyr Cys Glu Arg Cys Ser Ala	1485	1490	1495	1500

ES 2 297 852 T3

	Gly Tyr His Gly Asn Pro Arg Ala Ala Gly Gly Ser Cys Gln Thr Cys Asp Cys Asn Pro	1505	1510	1515	1520
5	Gln Gly Ser Val His Ser Asp Cys Asp Arg Ala Ser Gly Gln Cys Val Cys Lys Pro Gly	1525	1530	1535	1540
	Ala Thr Gly Leu His Cys Glu Lys Cys Leu Pro Arg His Ile Leu Met Glu Ser Asp Cys	1545	1550	1555	1560
	Val Ser Cys Asp Asp Asp Cys Val Gly Pro Leu Leu Asn Asp Leu Asp Ser Val Gly Asp	1565	1570	1575	1580
10	Ala Val Leu Ser Leu Asn Leu Thr Gly Val Ser Pro Ala Pro Tyr Gly Ile Leu Glu Asn	1585	1590	1595	1600
	Leu Glu Asn Thr Thr Lys Tyr Phe Gln Arg Tyr Leu Ile Lys Glu Asn Ala Lys Lys Ile	1605	1610	1615	1620
15	Arg Ala Glu Ile Gln Leu Glu Gly Ile Ala Glu Gln Thr Glu Asn Leu Gln Lys Glu Leu	1625	1630	1635	1640
	Thr Arg Val Leu Ala Arg His Gln Lys Val Asn Ala Glu Met Glu Arg Thr Ser Asn Gly	1645	1650	1655	1660
20	Thr Gln Ala Leu Ala Thr Phe Ile Glu Gln Leu His Ala Asn Ile Lys Glu Ile Thr Glu	1665	1670	1675	1680
	Lys Val Ala Thr Leu Asn Gln Thr Ala Arg Lys Asp Phe Gln Pro Pro Val Ser Ala Leu	1685	1690	1695	1700
25	Gln Ser Met His Gln Asn Ile Ser Ser Leu Leu Gly Leu Ile Lys Glu Arg Asn Phe Thr	1705	1710	1715	1720
	Glu Met Gln Gln Asn Ala Thr Leu Glu Leu Lys Ala Ala Lys Asp Leu Leu Ser Arg Ile	1725	1730	1735	1740
	Gln Lys Arg Phe Gln Lys Pro Gln Glu Lys Leu Lys Ala Leu Lys Glu Ala Asn Ser Leu	1745	1750	1755	1760
30	Leu Ser Asn His Ser Glu Lys Leu Gln Ala Ala Glu Glu Leu Leu Lys Glu Ala Gly Ser	1765	1770	1775	1780
	Lys Thr Gln Glu Ser Asn Leu Leu Leu Leu Leu Val Lys Ala Asn Leu Lys Glu Glu Phe	1785	1790	1795	1800
35	Gln Glu Lys Lys Leu Arg Val Gln Glu Glu Gln Asn Val Thr Ser Glu Leu Ile Ala Lys	1805	1810	1815	1820
	Gly Arg Glu Trp Val Asp Ala Ala Gly Thr His Thr Ala Ala Ala Gln Asp Thr Leu Thr	1825	1830	1835	1840
40	Gln Leu Glu His His Arg Asp Glu Leu Leu Leu Trp Ala Arg Lys Ile Arg Ser His Val	1845	1850	1855	1860
	Asp Asp Leu Val Met Gln Met Ser Lys Arg Arg Ala Arg Asp Leu Val His Arg Ala Glu	1865	1870	1875	1880
45	Gln His Ala Ser Glu Leu Gln Ser Arg Ala Gly Ala Leu Asp Arg Asp Leu Glu Asn Val	1885	1890	1895	1900
	Arg Asn Val Ser Leu Asn Ala Thr Ser Ala Ala His Val His Ser Asn Ile Gln Thr Leu	1905	1910	1915	1920
	Thr Glu Glu Ala Glu Met Leu Ala Ala Asp Ala His Lys Thr Ala Asn Lys Thr Asp Leu	1925	1930	1935	1940
50	Ile Ser Glu Ser Leu Ala Ser Arg Gly Lys Ala Val Leu Gln Arg Ser Ser Arg Phe Leu	1945	1950	1955	1960
	Lys Glu Ser Val Gly Thr Arg Arg Lys Gln Gln Gly Ile Thr Met Lys Leu Asp Glu Leu	1965	1970	1975	1980
55	Lys Asn Leu Thr Ser Gln Phe Gln Glu Ser Val Asp Asn Ile Thr Lys Gln Ala Asn Asp	1985	1990	1995	2000
	Ser Leu Ala Met Leu Arg Glu Ser Pro Gly Gly Met Arg Glu Lys Gly Arg Lys Ala Arg	2005	2010	2015	2020
60	Glu Leu Ala Ala Ala Ala Asn Glu Ser Ala Val Lys Thr Leu Glu Asp Val Leu Ala Leu	2025	2030	2035	2040

65

ES 2 297 852 T3

	Ser Leu Arg Val Phe Asn Thr Ser Glu Asp Leu Ser Arg Val Asn Ala Thr Val Gln Glu	2045	2050	2055	2060
5	Thr Asn Asp Leu Leu His Asn Ser Thr Met Thr Thr Leu Leu Ala Gly Arg Lys Met Lys	2065	2070	2075	2080
	Asp Met Glu Met Gln Ala Asn Leu Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro Leu Lys Thr Leu Glu	2085	2090	2095	2100
10	Glu Asn Leu Ser Arg Asn Leu Ser Glu Ile Lys Leu Leu Ile Ser Arg Ala Arg Lys Gln	2105	2110	2115	2120
	Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val Ser Ala Asp Arg Asp Cys Ile Arg Ala Tyr Gln Pro	2125	2130	2135	2140
	Gln Thr Ser Ser Thr Asn Tyr Asn Thr Leu Ile Leu Asn Val Lys Thr Gln Glu Pro Asp	2145	2150	2155	2160
15	Asn Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asp Phe Leu Ala Val Glu Met Arg	2165	2170	2175	2180
	Arg Gly Lys Val Ala Phe Leu Trp Asp Leu Gly Ser Gly Ser Thr Arg Leu Glu Phe Pro	2185	2190	2195	2200
20	Glu Val Ser Ile Asn Asn Asn Arg Trp His Ser Ile Tyr Ile Thr Arg Phe Gly Asn Met	2205	2210	2215	2220
	Gly Ser Leu Ser Val Lys Glu Ala Ser Ala Ala Glu Asn Pro Pro Val Arg Thr Ser Lys	2225	2230	2235	2240
25	Ser Pro Gly Pro Ser Lys Val Leu Asp Ile Asn Asn Ser Thr Leu Met Phe Val Gly Gly	2245	2250	2255	2260
	Leu Gly Gly Gln Ile Lys Lys Ser Pro Ala Val Lys Val Thr His Phe Lys Gly Cys Met	2265	2270	2275	2280
30	Gly Glu Ala Phe Leu Asn Gly Lys Ser Ile Gly Leu Trp Asn Tyr Ile Glu Arg Glu Gly	2285	2290	2295	2300
	Lys Cys Asn Gly Cys Phe Gly Ser Ser Gln Asn Glu Asp Ser Ser Phe His Phe Asp Gly	2305	2310	2315	2320
	Ser Gly Tyr Ala Met Val Glu Lys Thr Leu Arg Pro Thr Val Thr Gln Ile Val Ile Leu	2325	2330	2335	2340
35	Phe Ser Thr Phe Ser Pro Asn Gly Leu Leu Phe Tyr Leu Ala Ser Asn Gly Thr Lys Asp	2345	2350	2355	2360
	Phe Leu Ser Ile Glu Leu Val Arg Gly Arg Val Lys Val Met Val Asp Leu Gly Ser Gly	2365	2370	2375	2380
40	Pro Leu Thr Leu Met Thr Asp Arg Arg Tyr Asn Asn Gly Thr Trp Tyr Lys Ile Ala Phe	2385	2390	2395	2400
	Gln Arg Asn Arg Lys Gln Gly Leu Leu Ala Val Phe Asp Ala Tyr Asp Thr Ser Asp Lys	2405	2410	2415	2420
45	Glu Thr Lys Gln Gly Glu Thr Pro Gly Ala Ala Ser Asp Leu Asn Arg Leu Glu Lys Asp	2425	2430	2435	2440
	Leu Ile Tyr Val Gly Gly Leu Pro His Ser Lys Ala Val Arg Lys Gly Val Ser Ser Arg	2445	2450	2455	2460
50	Ser Tyr Val Gly Cys Ile Lys Asn Leu Glu Ile Ser Arg Ser Thr Phe Asp Leu Leu Arg	2465	2470	2475	2480
	Asn Ser Tyr Gly Val Arg Lys Gly Cys Ala Leu Glu Pro Ile Gln Ser Val Ser Phe Leu	2485	2490	2495	2500
	Arg Gly Gly Tyr Val Glu Met Pro Pro Lys Ser Leu Ser Pro Glu Ser Ser Leu Leu Ala	2505	2510	2515	2520
55	Thr Phe Ala Thr Lys Asn Ser Ser Gly Ile Leu Leu Val Ala Leu Gly Lys Asp Ala Glu	2525	2530	2535	2540
	Glu Ala Gly Gly Ala Gln Ala His Val Pro Phe Phe Ser Ile Met Leu Leu Glu Gly Arg	2545	2550	2555	2560
60	Ile Glu Val His Val Asn Ser Gly Asp Gly Thr Ser Leu Arg Lys Ala Leu Leu His Ala	2565	2570	2575	2580

65

ES 2 297 852 T3

Pro Thr Gly Ser Tyr Ser Asp Gly Gln Glu His Ser Ile Ser Leu Val Arg Asn Arg Arg
 2585 2590 2595 2600
 Val Ile Thr Ile Gln Val Asp Glu Asn Ser Pro Val Glu Met Lys Leu Gly Pro Leu Thr
 2605 2610 2615 2620
 Glu Gly Lys Thr Ile Asp Ile Ser Asn Leu Tyr Ile Gly Gly Leu Pro Glu Asp Lys Ala
 2625 2630 2635 2640
 Thr Pro Met Leu Lys Met Arg Thr Ser Phe His Gly Cys Ile Lys Asn Val Val Leu Asp
 2645 2650 2655 2660
 Ala Gln Leu Leu Asp Phe Thr His Ala Thr Gly Ser Glu Gln Val Glu Leu Asp Thr Cys
 2665 2670 2675 2680
 Leu Leu Ala Glu Glu Pro Met Gln Ser Leu His Arg Glu His Gly Glu Leu Pro Pro Glu
 2685 2690 2695 2700
 Pro Pro Thr Leu Pro Gln Pro Glu Leu Cys Ala Val Asp Thr Ala Pro Gly Tyr Val Ala
 2705 2710 2715 2720
 Gly Ala His Gln Phe Gly Leu Ser Gln Asn Ser His Leu Val Leu Pro Leu Asn Gln Ser
 2725 2730 2735 2740
 Asp Val Arg Lys Arg Leu Gln Val Gln Leu Ser Ile Arg Thr Phe Ala Ser Ser Gly Leu
 2745 2750 2755 2760
 Ile Tyr Tyr Val Ala His Gln Asn Gln Met Asp Tyr Ala Thr Leu Gln Leu Gln Glu Gly
 2765 2770 2775 2780
 Arg Leu His Phe Met Phe Asp Leu Gly Lys Gly Arg Thr Lys Val Ser His Pro Ala Leu
 2785 2790 2795 2800
 Leu Ser Asp Gly Lys Trp His Thr Val Lys Thr Glu Tyr Ile Lys Arg Lys Ala Phe Met
 2805 2810 2815 2820
 Thr Val Asp Gly Gln Glu Ser Pro Ser Val Thr Val Val Gly Asn Ala Thr Thr Leu Asp
 2825 2830 2835 2840
 Val Glu Arg Lys Leu Tyr Leu Gly Gly Leu Pro Ser His Tyr Arg Ala Arg Asn Ile Gly
 2845 2850 2855 2860
 Thr Ile Thr His Ser Ile Pro Ala Cys Ile Gly Glu Ile Met Val Asn Gly Gln Gln Leu
 2865 2870 2875 2880
 Asp Lys Asp Arg Pro Leu Ser Ala Ser Ala Val Asp Arg Cys Tyr Val Val Ala Gln Glu
 2885 2890 2895 2900
 Gly Thr Phe Phe Glu Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Leu Val Lys Glu Gly Tyr Lys Val Arg
 2905 2910 2915 2920
 Leu Asp Leu Asn Ile Thr Leu Glu Phe Arg Thr Thr Ser Lys Asn Gly Val Leu Leu Gly
 2925 2930 2935 2940
 Ile Ser Ser Ala Lys Val Asp Ala Ile Gly Leu Glu Ile Val Asp Gly Lys Val Leu Phe
 2945 2950 2955 2960
 His Val Asn Asn Gly Ala Gly Arg Ile Thr Ala Thr Tyr Gln Pro Arg Ala Ala Arg Ala
 2965 2970 2975 2980
 Leu Cys Asp Gly Lys Trp His Thr Leu Gln Ala His Lys Ser Lys His Arg Ile Val Leu
 2985 2990 2995 3000
 Thr Val Asp Gly Asn Ser Val Arg Ala Glu Ser Pro His Thr His Ser Thr Ser Ala Asp
 3005 3010 3015 3020
 Thr Asn Asp Pro Ile Tyr Val Gly Gly Tyr Pro Ala His Ile Lys Gln Asn Cys Leu Ser
 3025 3030 3035 3040
 Ser Arg Ala Ser Phe Arg Gly Cys Val Arg Asn Leu Arg Leu Ser Arg Gly Ser Gln Val
 3045 3050 3055 3060
 Gln Ser Leu Asp Leu Ser Arg Ala Phe Asp Leu Gln Gly Val Phe Pro His Ser Cys Pro
 3065 3070 3075 3080
 Gly Pro Glu Pro

ES 2 297 852 T3

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 5:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 3075 AMINOÁCIDOS
- (B) TIPO: AMINOÁCIDO
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: LINEAL
- 10 (E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P25391

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

15 DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 5:

	Met	Arg	Gly	Gly	Val	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Leu	Cys	Val	Ala	Ala	Gln	Cys	Arg	Gln	Arg	1	5	10	15	20
20	Gly	Leu	Phe	Pro	Ala	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Ser	Asn	Ala	His	Ile	Ser	Thr	Asn	Ala	Thr	25	30	35	40	
	Cys	Gly	Glu	Lys	Gly	Pro	Glu	Met	Phe	Cys	Lys	Leu	Val	Glu	His	Val	Pro	Gly	Arg	Pro	45	50	55	60	
25	Val	Arg	Asn	Pro	Gln	Cys	Arg	Ile	Cys	Asp	Gly	Asn	Ser	Ala	Asn	Pro	Arg	Glu	Arg	His	65	70	75	80	
	Pro	Ile	Ser	His	Ala	Ile	Asp	Gly	Thr	Asn	Asn	Trp	Trp	Gln	Ser	Pro	Ser	Ile	Gln	Asn	85	90	95	100	
30	Gly	Arg	Glu	Tyr	His	Trp	Val	Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu	Arg	Gln	Val	Phe	Gln	Val	Ala	105	110	115	120	
	Tyr	Val	Ile	Ile	Lys	Ala	Ala	Asn	Ala	Pro	Arg	Pro	Gly	Asn	Trp	Ile	Leu	Glu	Arg	Ser	125	130	135	140	
35	Leu	Asp	Gly	Thr	Thr	Phe	Ser	Pro	Trp	Gln	Tyr	Tyr	Ala	Val	Ser	Asp	Ser	Glu	Cys	Leu	145	150	155	160	
	Ser	Arg	Tyr	Asn	Ile	Thr	Pro	Arg	Arg	Gly	Pro	Pro	Thr	Tyr	Arg	Ala	Asp	Asp	Glu	Val	165	170	175	180	
40	Ile	Cys	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Arg	Leu	Val	Pro	Leu	Glu	His	Gly	Glu	Ile	His	Thr	Ser	185	190	195	200	
	Leu	Ile	Asn	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Glu	Phe	Thr	Ser	205	210	215	220	
45	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	Arg	Leu	Gln	Arg	Ile	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Asp	Leu	Met	Thr	225	230	235	240	
	Leu	Ser	His	Arg	Glu	Pro	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Ile	Val	Thr	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	245	250	255	260	
50	Ile	Lys	Asp	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Met	Cys	Ile	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Ser	Cys	Pro	265	270	275	280	
	Trp	Asp	Glu	Thr	Thr	Lys	Lys	Leu	Gln	Cys	Gln	Cys	Glu	His	Asn	Thr	Cys	Gly	Glu	Ser	285	290	295	300	
55	Cys	Asn	Arg	Cys	Cys	Pro	Gly	Tyr	His	Gln	Gln	Pro	Trp	Arg	Pro	Gly	Thr	Val	Ser	Ser	305	310	315	320	
	Gly	Asn	Thr	Cys	Glu	Ala	Cys	Asn	Cys	His	Asn	Lys	Ala	Lys	Asp	Cys	Tyr	Tyr	Asp	Glu	325	330	335	340	
60	Ser	Val	Ala	Lys	Gln	Lys	Lys	Ser	Leu	Asn	Thr	Ala	Gly	Gln	Phe	Arg	Gly	Gly	Gly	Val	345	350	355	360	
	Cys	Ile	Asn	Cys	Leu	Gln	Asn	Thr	Met	Gly	Ile	Asn	Cys	Glu	Thr	Cys	Ile	Asp	Gly	Tyr	365	370	375	380	
65	Tyr	Arg	Pro	His	Lys	Val	Ser	Pro	Tyr	Glu	Asp	Glu	Pro	Cys	Arg	Pro	Cys	Asn	Cys	Asp	385	390	395	400	
	Pro	Val	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Cys	Ile	Lys	Asp	Asp	Leu	His	Ser	Asp	Leu	His	Asn	405	410	415	420	

ES 2 297 852 T3

	Gly Lys Gln Pro	Gly Gln Cys Pro Cys	Lys Glu Gly Tyr Thr	Gly Glu Lys Cys Asp Arg
		425	430	435 440
5	Cys Gln Leu Gly	Tyr Lys Asp Tyr Pro	Thr Cys Val Ser Cys	Gly Cys Asn Pro Val Gly
		445	450	455 460
	Ser Ala Ser Asp	Glu Pro Cys Thr Gly	Pro Cys Val Cys Lys	Glu Asn Val Glu Gly Lys
		465	470	475 480
	Ala Cys Asp Arg	Cys Lys Pro Gly Phe	Tyr Asn Leu Lys Glu	Lys Asn Pro Arg Gly Cys
10		485	490	495 500
	Ser Glu Cys Phe	Cys Phe Gly Val Ser	Asp Val Cys Ser Ser	Leu Ser Trp Pro Val Gly
		505	510	515 520
	Gln Val Asn Ser	Met Ser Gly Trp Leu	Val Thr Asp Leu Ile	Ser Pro Arg Lys Ile Pro
		525	530	535 540
15	Ser Gln Gln Asp	Ala Leu Gly Gly Arg	His Gln Val Ser Ile	Asn Asn Thr Ala Val Met
		545	550	555 560
	Gln Arg Leu Ala	Pro Lys Tyr Tyr Trp	Ala Ala Pro Glu Ala	Tyr Leu Gly Asn Lys Leu
		565	570	575 580
20	Thr Ala Phe Gly	Gly Phe Leu Lys Tyr	Thr Val Ser Tyr Asp	Ile Pro Val Glu Thr Val
		585	590	595 600
	Asp Ser Asn Leu	Met Ser His Ala Asp	Val Ile Ile Lys Gly	Asn Gly Leu Thr Leu Ser
		605	610	615 620
25	Thr Gln Ala Glu	Gly Leu Ser Leu Gln	Pro Tyr Glu Glu Tyr	Leu Asn Val Val Arg Leu
		625	630	635 640
	Val Pro Glu Asn	Phe Gln Asp Phe His	Ser Lys Arg Gln Ile	Asp Arg Asp Gln Leu Met
		645	650	655 660
	Thr Val Leu Ala	Asn Val Thr His Leu	Leu Ile Arg Ala Thr	Tyr Asn Ser Ala Lys Met
30		665	670	675 680
	Ala Leu Tyr Arg	Leu Glu Ser Val Ser	Leu Asp Ile Ala Ser	Ser Asn Ala Ile Asp Leu
		685	690	695 700
	Val Val Ala Ala	Asp Val Glu His Cys	Glu Cys Pro Gln Gly	Tyr Thr Gly Thr Ser Cys
		705	710	715 720
35	Glu Ser Cys Leu	Ser Gly Tyr Tyr Arg	Val Asp Gly Ile Leu	Phe Gly Gly Ile Cys Gln
		725	730	735 740
	Pro Cys Glu Cys	His Gly His Ala Ala	Glu Cys Asn Val His	Gly Val Cys Ile Ala Cys
		745	750	755 760
40	Ala His Asn Thr	Thr Gly Val His Cys	Glu Gln Cys Leu Pro	Gly Phe Tyr Gly Glu Pro
		765	770	775 780
	Ser Arg Gly Thr	Pro Gly Asp Cys Gln	Pro Cys Ala Cys Pro	Leu Thr Ile Ala Ser Asn
		785	790	795 800
45	Asn Phe Ser Pro	Thr Cys His Leu Asn	Asp Gly Asp Glu Val	Val Cys Asp Trp Cys Ala
		805	810	815 820
	Pro Gly Tyr Ser	Gly Ala Trp Cys Glu	Arg Cys Ala Asp Gly	Tyr Tyr Gly Asn Pro Thr
		825	830	835 840
50	Val Pro Gly Glu	Ser Cys Val Pro Cys	Asp Cys Ser Gly Asn	Val Asp Pro Ser Glu Ala
		845	850	855 860
	Gly His Cys Asp	Ser Val Thr Gly Glu	Cys Leu Lys Cys Leu	Gly Asn Thr Asp Gly Ala
		865	870	875 880
	His Cys Glu Arg	Cys Ala Asp Gly Phe	Tyr Gly Asp Ala Val	Thr Ala Lys Asn Cys Arg
		885	890	895 900
55	Ala Cys Glu Cys	His Val Lys Gly Ser	His Ser Ala Val Cys	His Leu Glu Thr Gly Leu
		905	910	915 920
	Cys Asp Cys Lys	Pro Asn Val Thr Gly	Gln Gln Cys Asp Gln	Cys Leu His Gly Tyr Tyr
		925	930	935 940
60	Gly Leu Asp Ser	Gly His Gly Cys Arg	Pro Cys Asn Cys Ser	Val Ala Gly Ser Val Ser
		945	950	955 960

ES 2 297 852 T3

	Asp Gly Cys Thr	Asp Glu Gly Gln Cys	His Cys Val Pro Gly Val	Ala Gly Lys Arg Cys	965	970	975	980
5	Asp Arg Cys Ala	His Gly Phe Tyr Ala	Tyr Gln Asp Gly Ser Cys	Thr Pro Cys Asp Cys	985	990	995	1000
	Pro His Thr Gln	Asn Thr Cys Asp Pro	Glu Thr Gly Glu Cys Val	Cys Pro Pro His Thr	1005	1010	1015	1020
	Gln Gly Gly Lys	Cys Glu Glu Cys Glu	Asp Gly His Trp Gly Tyr	Asp Ala Glu Val Gly	1025	1030	1035	1040
10	Cys Gln Ala Cys	Asn Cys Ser Leu Val	Gly Ser Thr His His Arg	Cys Asp Val Val Thr	1045	1050	1055	1060
	Gly His Cys Gln	Cys Lys Ser Lys Phe	Gly Gly Arg Ala Cys Asp	Gln Cys Ser Leu Gly	1065	1070	1075	1080
15	Tyr Arg Asp Phe	Pro Asp Cys Val Pro	Cys Asp Cys Asp Leu Arg	Gly Thr Ser Gly Asp	1085	1090	1095	1100
	Ala Cys Asn Leu	Glu Gln Gly Leu Cys	Gly Cys Val Glu Glu Thr	Gly Ala Cys Pro Cys	1105	1110	1115	1120
20	Lys Glu Asn Val	Phe Gly Pro Gln Cys	Asn Glu Cys Arg Glu Gly	Thr Phe Ala Leu Arg	1125	1130	1135	1140
	Ala Asp Asn Pro	Leu Gly Cys Ser Pro	Cys Phe Cys Ser Gly Leu	Ser His Leu Cys Ser	1145	1150	1155	1160
25	Glu Leu Glu Asp	Tyr Val Arg Thr Pro	Val Thr Leu Gly Ser Asp	Gln Pro Leu Leu Arg	1165	1170	1175	1180
	Val Val Ser Gln	Ser Asn Leu Arg Gly	Thr Thr Glu Gly Val Tyr	Tyr Gln Ala Pro Asp	1185	1190	1195	1200
	Phe Leu Leu Asp	Ala Ala Thr Val Arg	Gln His Ile Arg Ala Glu	Pro Phe Tyr Trp Arg	1205	1210	1215	1220
30	Leu Pro Gln Gln	Phe Gln Gly Asp Gln	Leu Met Ala Tyr Gly Gly	Lys Leu Lys Tyr Ser	1225	1230	1235	1240
	Val Ala Phe Tyr	Ser Leu Asp Gly Val	Gly Thr Ser Asn Phe Glu	Pro Gln Val Leu Ile	1245	1250	1255	1260
35	Lys Gly Gly Arg	Ile Arg Lys Gln Val	Ile Tyr Met Asp Ala Pro	Ala Pro Glu Asn Gly	1265	1270	1275	1280
	Val Arg Gln Glu	Gln Glu Val Ala Met	Arg Glu Asn Phe Trp Lys	Tyr Phe Asn Ser Val	1285	1290	1295	1300
40	Ser Glu Lys Pro	Val Thr Arg Glu Asp	Phe Met Ser Val Leu Ser	Asp Ile Glu Tyr Ile	1305	1310	1315	1320
	Leu Ile Lys Ala	Ser Tyr Gly Gln Gly	Leu Gln Gln Ser Arg Ile	Ser Asp Ile Ser Val	1325	1330	1335	1340
45	Glu Val Gly Arg	Lys Ala Glu Lys Leu	His Pro Glu Glu Glu Val	Ala Ser Leu Leu Glu	1345	1350	1355	1360
	Asn Cys Val Cys	Pro Pro Gly Thr Val	Gly Phe Ser Cys Gln Asp	Cys Ala Pro Gly Tyr	1365	1370	1375	1380
	His Arg Gly Lys	Leu Pro Ala Gly Ser	Asp Arg Gly Pro Arg Pro	Leu Val Ala Pro Cys	1385	1390	1395	1400
50	Val Pro Cys Ser	Cys Asn Asn His Ser	Asp Thr Cys Asp Pro Asn	Thr Gly Lys Cys Leu	1405	1410	1415	1420
	Asn Cys Gly Asp	Asn Thr Ala Gly Asp	His Cys Asp Val Cys Thr	Ser Gly Tyr Tyr Gly	1425	1430	1435	1440
55	Lys Val Thr Gly	Ser Ala Ser Asp Cys	Ala Leu Cys Ala Cys Pro	His Ser Pro Pro Ala	1445	1450	1455	1460
	Ser Phe Ser Pro	Thr Cys Val Leu Glu	Gly Asp His Asp Phe Arg	Cys Asp Ala Cys Leu	1465	1470	1475	1480
60	Leu Gly Tyr Glu	Gly Lys His Cys Glu	Arg Cys Ser Ser Ser Tyr	Tyr Gly Asn Pro Gln	1485	1490	1495	1500

65

ES 2 297 852 T3

	Thr	Pro	Gly	Gly	Ser	Cys	Gln	Lys	Cys	Asp	Cys	Asn	Arg	His	Gly	Ser	Val	His	Gly	Asp	1505	1510	1515	1520
5	Cys	Asp	Arg	Thr	Ser	Gly	Gln	Cys	Val	Cys	Arg	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Leu	Arg	Cys	Asp	1525	1530	1535	1540
	Glu	Cys	Glu	Pro	Arg	His	Ile	Leu	Met	Glu	Thr	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Asp	Asp	Glu	Cys	1545	1550	1555	1560
	Val	Gly	Val	Leu	Leu	Asn	Asp	Leu	Asp	Glu	Ile	Gly	Asp	Ala	Val	Leu	Ser	Leu	Asn	Leu	1565	1570	1575	1580
10	Thr	Gly	Ile	Ile	Pro	Val	Pro	Tyr	Gly	Ile	Leu	Ser	Asn	Leu	Glu	Asn	Thr	Thr	Lys	Tyr	1585	1590	1595	1600
	Leu	Gln	Glu	Ser	Leu	Leu	Lys	Glu	Asn	Met	Gln	Lys	Asp	Leu	Gly	Lys	Ile	Lys	Leu	Glu	1605	1610	1615	1620
15	Gly	Val	Ala	Glu	Glu	Thr	Asp	Asn	Leu	Gln	Lys	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Ala	Ser	Thr	1625	1630	1635	1640
	Gln	Lys	Val	Asn	Arg	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Phe	Lys	Glu	Ser	Gln	Asp	Leu	Ala	Val	Ala	1645	1650	1655	1660
20	Ile	Glu	Arg	Leu	Gln	Met	Ser	Ile	Thr	Glu	Ile	Met	Glu	Lys	Thr	Thr	Leu	Asn	Gln	Thr	1665	1670	1675	1680
	Leu	Asp	Glu	Asp	Phe	Leu	Leu	Pro	Asn	Ser	Thr	Leu	Gln	Asn	Met	Gln	Gln	Asn	Gly	Thr	1685	1690	1695	1700
25	Ser	Leu	Leu	Glu	Ile	Met	Gln	Ile	Arg	Asp	Phe	Thr	Gln	Leu	His	Gln	Asn	Ala	Thr	Leu	1705	1710	1715	1720
	Glu	Leu	Lys	Ala	Ala	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Gln	Ile	Gln	Glu	Asn	Tyr	Gln	Lys	Pro	Leu	1725	1730	1735	1740
	Glu	Glu	Leu	Glu	Val	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Ser	His	Val	Leu	Ser	Lys	His	Asn	Asn	Glu	1745	1750	1755	1760
30	Leu	Lys	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Val	Arg	Glu	Ala	Glu	Ala	Lys	Met	Gln	Glu	Ser	Asn	His	1765	1770	1775	1780
	Leu	Leu	Leu	Met	Val	Asn	Ala	Asn	Leu	Arg	Glu	Phe	Ser	Asp	Lys	Lys	Leu	His	Val	Gln	1785	1790	1795	1800
35	Glu	Glu	Gln	Asn	Leu	Thr	Ser	Glu	Leu	Ile	Val	Gln	Gly	Arg	Gly	Leu	Ile	Asp	Ala	Ala	1805	1810	1815	1820
	Ala	Ala	Gln	Thr	Asp	Ala	Val	Gln	Asp	Ala	Leu	Glu	His	Leu	Glu	Asp	His	Gln	Asp	Lys	1825	1830	1835	1840
40	Leu	Leu	Leu	Trp	Ser	Ala	Lys	Ile	Arg	His	His	Ile	Asp	Asp	Leu	Val	Met	His	Met	Ser	1845	1850	1855	1860
	Gln	Arg	Asn	Ala	Val	Asp	Leu	Val	Tyr	Arg	Ala	Glu	Asp	His	Ala	Thr	Glu	Phe	Gln	Arg	1865	1870	1875	1880
45	Leu	Ala	Asp	Val	Leu	Tyr	Ser	Gly	Leu	Glu	Asn	Ile	Arg	Asn	Val	Ser	Leu	Asn	Ala	Thr	1885	1890	1895	1900
	Ser	Ala	Ala	Tyr	Val	His	Tyr	Asn	Ile	Gln	Ser	Leu	Ile	Glu	Glu	Ser	Glu	Glu	Leu	Ala	1905	1910	1915	1920
50	Arg	Asp	Ala	His	Arg	Thr	Val	Thr	Glu	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ser	Leu	Val	Ser	Asn	1925	1930	1935	1940
	Gly	Lys	Ala	Ala	Val	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Phe	Leu	Lys	Glu	Gly	Asn	Asn	Leu	Ser	Arg	1945	1950	1955	1960
	Lys	Leu	Pro	Gly	Ile	Ala	Leu	Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Arg	Asn	Lys	Thr	Asn	Arg	Phe	Gln	1965	1970	1975	1980
55	Glu	Asn	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Arg	Gln	Thr	Asn	Glu	Ser	Leu	Leu	Ile	Leu	Arg	Ala	Ile	1985	1990	1995	2000
	Pro	Glu	Gly	Ile	Arg	Asp	Lys	Gly	Ala	Lys	Thr	Lys	Glu	Leu	Ala	Thr	Ser	Ala	Ser	Gln	2005	2010	2015	2020
60	Ser	Ala	Val	Ser	Thr	Leu	Arg	Asp	Val	Ala	Gly	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	Leu	Asn	Thr	Ser	2025	2030	2035	2040

65

ES 2 297 852 T3

	Ala Ser Leu Ser Arg Val Asn Thr Thr Leu Arg Glu Thr His Gln Leu Leu Gln Asp Ser	2045	2050	2055	2060
5	Thr Met Ala Thr Leu Leu Ala Gly Arg Lys Val Lys Asp Val Glu Ile Gln Ala Asn Leu	2065	2070	2075	2080
	Leu Phe Asp Arg Leu Lys Pro Leu Lys Met Leu Glu Glu Asn Leu Ser Arg Asn Leu Ser	2085	2090	2095	2100
10	Glu Ile Lys Leu Leu Ile Ser Gln Ala Arg Lys Gln Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val	2105	2110	2115	2120
	Ser Ala Asp Arg Asp Cys Ile Arg Ala Tyr Gln Pro Gln Ile Ser Ser Thr Asn Tyr Asn	2125	2130	2135	2140
	Thr Leu Thr Leu Asn Val Lys Thr Gln Glu Pro Asp Asn Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Ser	2145	2150	2155	2160
15	Ser Thr Ala Ser Asp Phe Leu Ala Val Glu Met Arg Arg Gly Arg Val Ala Phe Leu Trp	2165	2170	2175	2180
	Asp Leu Gly Ser Gly Ser Thr Arg Leu Glu Phe Pro Asp Phe Pro Ile Asp Asp Asn Arg	2185	2190	2195	2200
20	Trp His Ser Ile His Val Ala Arg Phe Gly Asn Ile Gly Ser Leu Ser Val Lys Glu Met	2205	2210	2215	2220
	Ser Ser Asn Gln Lys Ser Pro Thr Lys Thr Ser Lys Ser Pro Gly Thr Ala Asn Val Leu	2225	2230	2235	2240
25	Asp Val Asn Asn Ser Thr Leu Met Phe Val Gly Gly Leu Gly Gly Gln Ile Lys Lys Ser	2245	2250	2255	2260
	Pro Ala Val Lys Val Thr His Phe Lys Gly Cys Leu Gly Glu Ala Phe Leu Asn Gly Lys	2265	2270	2275	2280
30	Ser Ile Gly Leu Trp Asn Tyr Ile Glu Arg Glu Gly Lys Cys Arg Gly Cys Phe Gly Ser	2285	2290	2295	2300
	Ser Gln Asn Glu Asp Pro Ser Phe His Phe Asp Gly Ser Gly Tyr Ser Val Val Glu Lys	2305	2310	2315	2320
35	Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Gln Ile Ile Met Leu Phe Asn Thr Phe Ser Pro Asn Gly	2325	2330	2335	2340
	Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Tyr Gly Thr Lys Asp Phe Leu Ser Ile Glu Leu Phe Arg	2345	2350	2355	2360
	Gly Arg Val Lys Val Met Thr Asp Leu Gly Ser Gly Pro Ile Thr Leu Leu Thr Asp Arg	2365	2370	2375	2380
40	Arg Tyr Asn Asn Gly Thr Trp Tyr Lys Ile Ala Phe Gln Arg Asn Arg Lys Gln Gly Val	2385	2390	2395	2400
	Leu Ala Val Ile Asp Ala Tyr Asn Thr Ser Asn Lys Glu Thr Lys Gln Gly Glu Thr Pro	2405	2410	2415	2420
45	Gly Ala Ser Ser Asp Leu Asn Arg Leu Asp Lys Asp Pro Ile Tyr Val Gly Gly Leu Pro	2425	2430	2435	2440
	Arg Ser Arg Val Val Arg Arg Gly Val Thr Thr Lys Ser Phe Val Gly Cys Ile Lys Asn	2445	2450	2455	2460
50	Leu Glu Ile Ser Arg Ser Thr Phe Asp Leu Leu Arg Asn Ser Tyr Gly Val Arg Lys Gly	2465	2470	2475	2480
	Cys Leu Leu Glu Pro Ile Arg Ser Val Ser Phe Leu Lys Gly Gly Tyr Ile Glu Leu Pro	2485	2490	2495	2500
55	Pro Lys Ser Leu Ser Pro Glu Ser Glu Trp Leu Val Thr Phe Ala Thr Thr Asn Ser Ser	2505	2510	2515	2520
	Gly Ile Ile Leu Ala Ala Leu Gly Gly Asp Val Glu Lys Arg Gly Asp Arg Glu Glu Ala	2525	2530	2535	2540
60	His Val Pro Phe Phe Ser Val Met Leu Ile Gly Gly Asn Ile Glu Val His Val Asn Pro	2545	2550	2555	2560
	Gly Asp Gly Thr Gly Leu Arg Lys Ala Leu Leu His Ala Pro Thr Gly Thr Cys Ser Asp	2565	2570	2575	2580

65

ES 2 297 852 T3

	Gly Gln Ala His Ser Ile Ser Leu Val Arg Asn Arg Arg Ile Ile Thr Val Gln Leu Asp	2585	2590	2595	2600
5	Glu Asn Asn Pro Val Glu Met Lys Leu Gly Thr Leu Val Glu Ser Arg Thr Ile Asn Val	2605	2610	2615	2620
	Ser Asn Leu Tyr Val Gly Gly Ile Pro Glu Gly Glu Gly Thr Ser Leu Leu Thr Met Arg	2625	2630	2635	2640
	Arg Ser Phe His Gly Cys Ile Lys Asn Leu Ile Phe Asn Leu Glu Leu Leu Asp Phe Asn	2645	2650	2655	2660
10	Ser Ala Val Gly His Glu Gln Val Asp Leu Asp Thr Cys Trp Leu Ser Glu Arg Pro Lys	2665	2670	2675	2680
	Leu Ala Pro Asp Ala Glu Asp Ser Lys Leu Leu Arg Glu Pro Arg Ala Phe Pro Glu Gln	2685	2690	2695	2700
15	Cys Val Val Asp Ala Ala Leu Glu Tyr Val Pro Gly Ala His Gln Phe Gly Leu Thr Gln	2705	2710	2715	2720
	Asn Ser His Phe Ile Leu Pro Phe Asn Gln Ser Ala Val Arg Lys Lys Leu Ser Val Glu	2725	2730	2735	2740
20	Leu Ser Ile Arg Thr Phe Ala Ser Ser Gly Leu Ile Tyr Tyr Met Ala His Gln Asn Gln	2745	2750	2755	2760
	Ala Asp Tyr Ala Val Leu Gln Leu His Gly Gly Arg Leu His Phe Met Phe Asp Leu Gly	2765	2770	2775	2780
25	Lys Gly Arg Thr Lys Val Ser His Pro Ala Leu Leu Ser Asp Gly Lys Trp His Thr Val	2785	2790	2795	2800
	Lys Thr Asp Tyr Val Lys Arg Lys Gly Phe Ile Thr Val Asp Gly Arg Glu Ser Pro Met	2805	2810	2815	2820
30	Val Thr Val Val Gly Asp Gly Thr Met Leu Asp Val Glu Gly Leu Phe Tyr Leu Gly Gly	2825	2830	2835	2840
	Leu Pro Ser Gln Tyr Gln Ala Arg Lys Ile Gly Asn Ile Thr His Ser Ile Pro Ala Cys	2845	2850	2855	2860
35	Ile Gly Asp Val Thr Val Asn Ser Lys Gln Leu Asp Lys Asp Ser Pro Val Ser Ala Phe	2865	2870	2875	2880
	Thr Val Asn Arg Cys Tyr Ala Val Ala Gln Glu Gly Thr Tyr Phe Asp Gly Ser Gly Tyr	2885	2890	2895	2900
	Ala Ala Leu Val Lys Glu Gly Tyr Lys Val Gln Ser Asp Val Asn Ile Thr Leu Glu Phe	2905	2910	2915	2920
40	Arg Thr Ser Ser Gln Asn Gly Val Leu Leu Gly Ile Ser Thr Ala Lys Val Asp Ala Ile	2925	2930	2935	2940
	Gly Leu Glu Leu Val Asp Gly Lys Val Leu Phe His Val Asn Asn Gly Ala Gly Arg Ile	2945	2950	2955	2960
45	Thr Pro Ala Tyr Glu Pro Lys Thr Ala Thr Val Leu Cys Asp Gly Lys Trp His Thr Leu	2965	2970	2975	2980
	Gln Ala Asn Lys Ser Lys His Arg Ile Thr Leu Ile Val Asp Gly Asn Ala Val Gly Ala	2985	2990	2995	3000
50	Glu Ser Pro His Thr Gln Ser Thr Ser Val Asp Thr Asn Asn Pro Ile Tyr Val Gly Gly	3005	3010	3015	3020
	Tyr Pro Ala Gly Val Lys Gln Lys Cys Leu Arg Ser Gln Thr Ser Phe Arg Gly Cys Leu	3025	3030	3035	3040
55	Arg Lys Leu Ala Leu Ile Lys Ser Pro Gln Val Gln Ser Phe Asp Phe Ser Arg Ala Phe	3045	3050	3055	3060
	Glu Leu His Gly Val Phe Leu His Ser Cys Pro Gly Thr Glu Ser	3065	3070	3075	

ES 2 297 852 T3

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 6:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 1786 AMINOÁCIDOS
- (B) TIPO: AMINOÁCIDO
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: LINEAL
- 10 (E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P07942

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

15 DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 6:

	Met	Gly	Leu	Leu	Gln	Leu	Leu	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Ala	Leu	Cys	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	
	1				5					10					15					20	
20	Ala	Gln	Glu	Pro	Glu	Phe	Ser	Tyr	Gly	Cys	Ala	Glu	Gly	Ser	Cys	Tyr	Pro	Ala	Thr	Gly	
					25					30					35					40	
	Asp	Leu	Leu	Ile	Gly	Arg	Ala	Gln	Lys	Leu	Ser	Val	Thr	Ser	Thr	Cys	Gly	Leu	His	Lys	
					45					50					55					60	
25	Pro	Glu	Pro	Tyr	Cys	Ile	Val	Ser	His	Leu	Gln	Glu	Asp	Lys	Lys	Cys	Phe	Ile	Cys	Asn	
					65					70					75					80	
	Ser	Gln	Asp	Pro	Tyr	His	Glu	Thr	Leu	Asn	Pro	Asp	Ser	His	Leu	Ile	Glu	Asn	Val	Val	
					85					90					95					100	
30	Thr	Thr	Phe	Ala	Pro	Asn	Arg	Leu	Lys	Ile	Trp	Trp	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Val	Glu	Asn	
					105					110					115					120	
	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	
					125					130					135					140	
35	Lys	Thr	Phe	Arg	Pro	Ala	Ala	Met	Leu	Ile	Glu	Arg	Ser	Ser	Asp	Phe	Gly	Lys	Thr	Trp	
					145					150					155					160	
	Gly	Val	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Asp	Cys	Glu	Ala	Ser	Phe	Pro	Gly	Ile	Ser	Thr	Gly	
					165					170					175					180	
40	Pro	Met	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Ile	Ile	Cys	Asp	Ser	Arg	Tyr	Ser	Asp	Ile	Glu	Pro	Ser	
					185					190					195					200	
	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	Ile	Phe	Arg	Ala	Leu	Asp	Pro	Ala	Phe	Lys	Ile	Glu	Asp	Pro	Tyr	
					205					210					215					220	
	Ser	Pro	Arg	Ile	Gln	Asn	Leu	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Ile	Lys	Phe	Val	Lys	Leu	
					225					230					235					240	
45	His	Thr	Leu	Gly	Asp	Asn	Leu	Leu	Asp	Ser	Arg	Met	Glu	Ile	Arg	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	
					245					250					255					260	
	Ala	Val	Tyr	Asp	Met	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Cys	Phe	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	
					265					270					275					280	
50	Ala	Pro	Val	Asp	Gly	Phe	Asn	Glu	Glu	Val	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	His	Cys	Met	Cys	
					285					290					295					300	
	Arg	His	Asn	Thr	Lys	Gly	Leu	Asn	Cys	Glu	Leu	Cys	Met	Asp	Phe	Tyr	His	Asp	Leu	Pro	
					305					310					315					320	
55	Trp	Arg	Pro	Ala	Glu	Gly	Arg	Asn	Ser	Asn	Ala	Cys	Lys	Lys	Cys	Asn	Cys	Asn	Glu	His	
					325					330					335					340	
	Ser	Ile	Ser	Cys	His	Phe	Asp	Met	Ala	Val	Tyr	Leu	Ala	Thr	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	
					345					350					355					360	
60	Val	Cys	Asp	Asp	Cys	Gln	His	Asn	Thr	Met	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Gln	Cys	Lys	Pro	Phe	
					365					370					375					380	
	Tyr	Tyr	Gln	His	Pro	Glu	Arg	Asp	Ile	Arg	Asp	Pro	Asn	Phe	Cys	Glu	Arg	Cys	Thr	Cys	
					385					390					395					400	

65

ES 2 297 852 T3

	Asp	Pro	Ala	Gly	Ser	Gln	Asn	Glu	Gly	Ile	Cys	Asp	Ser	Tyr	Thr	Asp	Phe	Ser	Thr	Gly
					405					410					415					420
5	Leu	Ile	Ala	Gly	Gln	Cys	Arg	Cys	Lys	Leu	Asn	Val	Glu	Gly	Glu	His	Cys	Asp	Val	Cys
					425					430					435					440
	Lys	Glu	Gly	Phe	Tyr	Asp	Leu	Ser	Ser	Glu	Asp	Pro	Phe	Gly	Cys	Lys	Ser	Cys	Ala	Cys
					445					450					455					460
	Asn	Pro	Leu	Gly	Thr	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Pro	Cys	Asp	Ser	Glu	Thr	Gly	His	Cys	Tyr
					465					470					475					480
10	Cys	Lys	Arg	Leu	Val	Thr	Gly	Gln	His	Cys	Asp	Gln	Cys	Leu	Pro	Glu	His	Trp	Gly	Leu
					485					490					495					500
	Ser	Asn	Asp	Leu	Asp	Gly	Cys	Arg	Pro	Cys	Asp	Cys	Asp	Leu	Gly	Gly	Ala	Leu	Asn	Asn
					505					510					515					520
15	Ser	Cys	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln	Cys	Ser	Cys	Arg	Pro	His	Met	Ile	Gly	Arg	Gln	Cys
					525					530					535					540
	Asn	Glu	Val	Glu	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Ala	Thr	Leu	Asp	His	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ala	Glu
					545					550					555					560
20	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Gly	Val	Ser	Ile	Val	Glu	Arg	Gln	Tyr	Ile	Gln	Asp	Arg	Ile
					565					570					575					580
	Pro	Ser	Trp	Thr	Gly	Ala	Gly	Phe	Val	Arg	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Tyr	Leu	Glu	Phe	Phe
					585					590					595					600
25	Ile	Asp	Asn	Ile	Pro	Tyr	Ser	Met	Glu	Tyr	Asp	Ile	Leu	Ile	Arg	Tyr	Glu	Pro	Gln	Leu
					605					610					615					620
	Pro	Asp	His	Trp	Glu	Lys	Ala	Val	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Ile	Pro	Thr	Ser
					625					630					635					640
30	Ser	Arg	Cys	Gly	Asn	Thr	Ile	Pro	Asp	Asp	Asp	Asn	Gln	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
					645					650					655					660
	Ser	Arg	Tyr	Val	Val	Leu	Pro	Arg	Pro	Val	Cys	Phe	Glu	Lys	Gly	Thr	Asn	Tyr	Thr	Val
					665					670					675					680
	Arg	Leu	Glu	Leu	Pro	Gln	Tyr	Thr	Ser	Ser	Asp	Ser	Asp	Val	Glu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Leu
					685					690					695					700
35	Ile	Asp	Ser	Leu	Val	Leu	Met	Pro	Tyr	Cys	Lys	Ser	Leu	Asp	Ile	Phe	Thr	Val	Gly	Gly
					705					710					715					720
	Ser	Gly	Asp	Gly	Val	Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Trp	Glu	Thr	Phe	Gln	Arg	Tyr	Arg	Cys	Leu
					725					730					735					740
40	Glu	Asn	Ser	Arg	Ser	Val	Val	Lys	Thr	Pro	Met	Thr	Asp	Val	Cys	Arg	Asn	Ile	Ile	Phe
					745					750					755					760
	Ser	Ile	Ser	Ala	Leu	Leu	His	Gln	Thr	Gly	Leu	Ala	Cys	Glu	Cys	Asp	Pro	Gln	Gly	Ser
					765					770					775					780
45	Leu	Ser	Ser	Val	Cys	Asp	Pro	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Arg	Pro	Asn	Val	Val	Gly
					785					790					795					800
	Arg	Thr	Cys	Asn	Arg	Cys	Ala	Pro	Gly	Thr	Phe	Gly	Phe	Gly	Pro	Ser	Gly	Cys	Lys	Pro
					805					810					815					820
50	Cys	Glu	Cys	His	Leu	Gln	Gly	Ser	Val	Asn	Ala	Phe	Cys	Asn	Pro	Val	Thr	Gly	Gln	Cys
					825					830					835					840
	His	Cys	Phe	Gln	Gly	Val	Tyr	Ala	Arg	Gln	Cys	Asp	Arg	Cys	Leu	Pro	Gly	His	Trp	Gly
					845					850					855					860
55	Phe	Pro	Ser	Cys	Gln	Pro	Cys	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Ala	Asp	Asp	Cys	Asp	Pro	Val	Thr
					865					870					875					880
	Gly	Glu	Cys	Leu	Asn	Cys	Gln	Asp	Tyr	Thr	Met	Gly	His	Asn	Cys	Glu	Arg	Cys	Leu	Ala
					885					890					895					900
	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Ile	Gly	Ser	Gly	Asp	His	Cys	Arg	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro
					905					910					915					920
60	Asp	Gly	Pro	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln	Phe	Ala	Arg	Ser	Cys	Tyr	Gln	Asp	Pro	Val	Thr	Leu
					925					930					935					940

65

ES 2 297 852 T3

	Gln	Leu	Ala	Cys	Val	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Ile	Gly	Ser	Arg	Cys	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	
					945					950					955					960	
5	Gly	Tyr	Phe	Gly	Asn	Pro	Ser	Glu	Val	Gly	Gly	Ser	Cys	Gln	Pro	Cys	Gln	Cys	His	Asn	
					965					970					975					980	
	Asn	Ile	Asp	Thr	Thr	Asp	Pro	Glu	Ala	Cys	Asp	Lys	Glu	Thr	Gly	Arg	Cys	Leu	Lys	Cys	
					985					990					995					1000	
	Leu	Tyr	His	Thr	Glu	Gly	Glu	His	Cys	Gln	Phe	Cys	Arg	Phe	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ala	
10					1005					1010					1015					1020	
	Leu	Arg	Gln	Asp	Cys	Arg	Lys	Cys	Val	Cys	Asn	Tyr	Leu	Gly	Thr	Val	Gln	Glu	His	Cys	
					1025					1030					1035					1040	
	Asn	Gly	Ser	Asp	Cys	Gln	Cys	Asp	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Cys	Leu	Cys	Leu	Pro	Asn	Val	
					1045					1050					1055					1060	
15	Ile	Gly	Gln	Asn	Cys	Asp	Arg	Cys	Ala	Pro	Asn	Thr	Trp	Gln	Leu	Ala	Ser	Gly	Thr	Gly	
					1065					1070					1075					1080	
	Cys	Asp	Pro	Cys	Asn	Cys	Asn	Ala	Ala	His	Ser	Phe	Gly	Pro	Ser	Cys	Asn	Glu	Phe	Thr	
					1085					1090					1095					1100	
20	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Met	Pro	Gly	Phe	Gly	Gly	Arg	Thr	Cys	Ser	Glu	Cys	Gln	Glu	Leu	
					1105					1110					1115					1120	
	Phe	Trp	Gly	Asp	Pro	Asp	Val	Glu	Cys	Arg	Ala	Cys	Asp	Cys	Asp	Pro	Arg	Gly	Ile	Glu	
					1125					1130					1135					1140	
25	Thr	Pro	Gln	Cys	Asp	Gln	Ser	Thr	Gly	Gln	Cys	Val	Cys	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Pro	
					1145					1150					1155					1160	
	Arg	Cys	Asp	Lys	Cys	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Gly	Val	Phe	Pro	Asp	Cys	Thr	Pro	Cys	His	
					1165					1170					1175					1180	
	Gln	Cys	Phe	Ala	Leu	Trp	Asp	Val	Ile	Ile	Ala	Glu	Leu	Thr	Asn	Arg	Thr	His	Arg	Phe	
30					1185					1190					1195					1200	
	Leu	Glu	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Lys	Ile	Ser	Gly	Val	Ile	Gly	Pro	Tyr	Arg	Glu	Thr	Val	
					1205					1210					1215					1220	
	Asp	Ser	Val	Glu	Arg	Lys	Val	Ser	Glu	Ile	Lys	Asp	Ile	Leu	Ala	Gln	Ser	Pro	Ala	Ala	
					1225					1230					1235					1240	
35	Glu	Pro	Leu	Lys	Asn	Ile	Gly	Asn	Leu	Phe	Glu	Glu	Ala	Glu	Lys	Leu	Ile	Lys	Asp	Val	
					1245					1250					1255					1260	
	Thr	Glu	Met	Met	Ala	Gln	Val	Glu	Val	Lys	Leu	Ser	Asp	Thr	Thr	Ser	Gln	Ser	Asn	Ser	
					1265					1270					1275					1280	
40	Thr	Ala	Lys	Glu	Leu	Asp	Ser	Leu	Gln	Thr	Glu	Ala	Glu	Ser	Leu	Asp	Asn	Thr	Val	Lys	
					1285					1290					1295					1300	
	Glu	Leu	Ala	Glu	Gln	Leu	Glu	Phe	Ile	Lys	Asn	Ser	Asp	Ile	Arg	Gly	Ala	Leu	Asp	Ser	
					1305					1310					1315					1320	
45	Ile	Thr	Lys	Tyr	Phe	Gln	Met	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Glu	Arg	Val	Asn	Ala	Ser	Thr	Thr	
					1325					1330					1335					1340	
	Glu	Pro	Asn	Ser	Thr	Val	Glu	Gln	Ser	Ala	Leu	Met	Arg	Asp	Arg	Val	Glu	Asp	Val	Met	
					1345					1350					1355					1360	
	Met	Glu	Arg	Glu	Ser	Gln	Phe	Lys	Glu	Lys	Gln	Glu	Glu	Gln	Ala	Arg	Leu	Leu	Asp	Glu	
50					1365					1370					1375					1380	
	Leu	Ala	Gly	Lys	Leu	Gln	Ser	Leu	Asp	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Glu	Met	Thr	Cys	Gly	Thr	
					1385					1390					1395					1400	
	Pro	Pro	Gly	Ala	Ser	Cys	Ser	Glu	Thr	Glu	Cys	Gly	Gly	Pro	Asn	Cys	Arg	Thr	Asp	Glu	
					1405					1410					1415					1420	
55	Gly	Glu	Arg	Lys	Cys	Gly	Gly	Pro	Gly	Cys	Gly	Gly	Leu	Val	Thr	Val	Ala	His	Asn	Ala	
					1425					1430					1435					1440	
	Trp	Gln	Lys	Ala	Met	Asp	Leu	Asp	Gln	Asp	Val	Leu	Ser	Ala	Leu	Ala	Glu	Val	Glu	Gln	
					1445					1450					1455					1460	
60	Leu	Ser	Lys	Met	Val	Ser	Glu	Ala	Lys	Leu	Arg	Ala	Asp	Glu	Ala	Lys	Gln	Ser	Ala	Glu	
					1465					1470					1475					1480	

65

ES 2 297 852 T3

```

    Asp Ile Leu Leu Lys Thr Asn Ala Thr Lys Glu Lys Met Asp Lys Ser Asn Glu Glu Leu
      1485                               1490                               1495                               1500
5   Arg Asn Leu Ile Lys Gln Ile Arg Asn Phe Leu Thr Gln Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser
      1505                               1510                               1515                               1520
    Ile Glu Ala Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Met Glu Met Pro Ser Thr Pro Gln Gln Leu
      1525                               1530                               1535                               1540
10   Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu Ser Leu Ser Gln Val Glu Val Ile
      1545                               1550                               1555                               1560
    Leu Gln His Ser Ala Ala Asp Ile Ala Arg Ala Glu Met Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg
      1565                               1570                               1575                               1580
    Ala Ser Lys Ser Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu
      1585                               1590                               1595                               1600
15   Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala Asp Glu Asp Ile
      1605                               1610                               1615                               1620
    Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr
      1625                               1630                               1635                               1640
20   Leu Phe Asn Ala Ser Gln Arg Ile Ser Glu Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg
      1645                               1650                               1655                               1660
    Lys Ala Ala Gln Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Thr Val Lys
      1665                               1670                               1675                               1680
25   Gln Ser Ala Glu Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu Lys Tyr Lys Lys
      1685                               1690                               1695                               1700
    Val Glu Asn Leu Ile Ala Lys Lys Thr Glu Glu Ser Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu
      1705                               1710                               1715                               1720
30   Met Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu
      1725                               1730                               1735                               1740
    Lys Asp Leu Glu Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu
      1745                               1750                               1755                               1760
    Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser Gln Lys Val Ala
      1765                               1770                               1775                               1780
35   Val Tyr Ser Thr Cys Leu
      1785

```

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 7:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1786 AMINOÁCIDOS

(B) TIPO: AMINOÁCIDO

(C) TIPO DE CADENA:

(D) TOPOLOGÍA: LINEAL

(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P02469

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 7:

ES 2 297 852 T3

	Met	Gly	Leu	Leu	Gln	Val	Phe	Ala	Phe	Gly	Val	Leu	Ala	Leu	Trp	Gly	Thr	Arg	Val	Cys	
	1				5					10					15					20	
5	Ala	Gln	Glu	Pro	Glu	Phe	Ser	Tyr	Gly	Cys	Ala	Glu	Gly	Ser	Cys	Tyr	Pro	Ala	Thr	Gly	
					25					30					35					40	
	Asp	Leu	Leu	Ile	Gly	Arg	Ala	Gln	Lys	Leu	Ser	Val	Thr	Ser	Thr	Cys	Gly	Leu	His	Lys	
					45					50					55					60	
	Pro	Glu	Pro	Tyr	Cys	Ile	Val	Ser	His	Leu	Gln	Glu	Asp	Lys	Lys	Cys	Phe	Ile	Cys	Asp	
					65					70					75					80	
10	Ser	Arg	Asp	Pro	Tyr	His	Glu	Thr	Leu	Asn	Pro	Asp	Ser	His	Leu	Ile	Glu	Asn	Val	Val	
					85					90					95					100	
	Thr	Thr	Phe	Ala	Pro	Asn	Arg	Leu	Lys	Ile	Trp	Trp	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Val	Glu	Asn	
					105					110					115					120	
15	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	
					125					130					135					140	
	Lys	Thr	Phe	Arg	Pro	Ala	Ala	Met	Leu	Ile	Glu	Arg	Ser	Ser	Asp	Phe	Gly	Lys	Thr	Trp	
					145					150					155					160	
20	Gly	Val	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Asp	Cys	Glu	Ser	Ser	Phe	Pro	Gly	Ile	Ser	Thr	Gly	
					165					170					175					180	
	Pro	Met	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Ile	Ile	Cys	Asp	Ser	Arg	Tyr	Ser	Asp	Ile	Glu	Pro	Ser	
					185					190					195					200	
25	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	Ile	Phe	Arg	Ala	Leu	Asp	Pro	Ala	Phe	Lys	Ile	Glu	Asp	Pro	Tyr	
					205					210					215					220	
	Ser	Pro	Arg	Ile	Gln	Asn	Leu	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Ile	Lys	Phe	Val	Lys	Leu	
					225					230					235					240	
	His	Thr	Leu	Gly	Asp	Asn	Leu	Leu	Asp	Ser	Arg	Met	Glu	Ile	Arg	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	
					245					250					255					260	
30	Ala	Val	Tyr	Asp	Met	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Cys	Phe	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	
					265					270					275					280	
	Ala	Pro	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Glu	Glu	Val	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	His	Cys	Met	Cys	
					285					290					295					300	
35	Arg	His	Asn	Thr	Lys	Gly	Leu	Asn	Cys	Glu	Leu	Cys	Met	Asp	Phe	Tyr	His	Asp	Leu	Pro	
					305					310					315					320	
	Trp	Arg	Pro	Ala	Glu	Gly	Arg	Asn	Ser	Asn	Ala	Cys	Lys	Lys	Cys	Asn	Cys	Asn	Glu	His	
					325					330					335					340	
40	Ser	Ser	Ser	Cys	His	Phe	Asp	Met	Ala	Val	Phe	Leu	Ala	Thr	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	
					345					350					355					360	
	Val	Cys	Asp	Asn	Cys	Gln	His	Asn	Thr	Met	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Gln	Cys	Lys	Pro	Phe	
					365					370					375					380	
45	Tyr	Phe	Gln	His	Pro	Glu	Arg	Asp	Ile	Arg	Asp	Pro	Asn	Leu	Cys	Glu	Pro	Cys	Thr	Cys	
					385					390					395					400	

50

55

60

65

ES 2 297 852 T3

	Asp	Pro	Ala	Gly	Ser	Glu	Asn	Gly	Gly	Ile	Cys	Asp	Gly	Tyr	Thr	Asp	Phe	Ser	Val	Gly	405	410	415	420
	Leu	Ile	Ala	Gly	Gln	Cys	Arg	Cys	Lys	Leu	His	Val	Glu	Gly	Glu	Arg	Cys	Asp	Val	Cys	425	430	435	440
5	Lys	Glu	Gly	Phe	Tyr	Asp	Leu	Ser	Ala	Glu	Asp	Pro	Tyr	Gly	Cys	Lys	Ser	Cys	Ala	Cys	445	450	455	460
	Asn	Pro	Leu	Gly	Thr	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Pro	Cys	Asp	Ser	Glu	Thr	Gly	Tyr	Cys	Tyr	465	470	475	480
10	Cys	Lys	Arg	Leu	Val	Thr	Gly	Gln	Arg	Cys	Asp	Gln	Cys	Leu	Pro	Gln	His	Trp	Gly	Leu	485	490	495	500
	Ser	Asn	Asp	Leu	Asp	Gly	Cys	Arg	Pro	Cys	Asp	Cys	Asp	Leu	Gly	Gly	Ala	Leu	Asn	Asn	505	510	515	520
15	Ser	Cys	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Gln	Cys	Ser	Cys	Leu	Pro	His	Met	Ile	Gly	Arg	Gln	Cys	525	530	535	540
	Asn	Glu	Val	Glu	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Thr	Thr	Leu	Asp	His	Tyr	Ile	Tyr	Glu	Ala	Glu	545	550	555	560
20	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Gly	Val	Val	Val	Val	Glu	Arg	Gln	Tyr	Ile	Gln	Asp	Arg	Ile	565	570	575	580
	Pro	Ser	Trp	Thr	Gly	Pro	Gly	Phe	Val	Arg	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Tyr	Leu	Glu	Phe	Phe	585	590	595	600
	Ile	Asp	Asn	Ile	Pro	Tyr	Ser	Met	Glu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Ile	Arg	Tyr	Glu	Pro	Gln	Leu	605	610	615	620
25	Pro	Asp	His	Trp	Glu	Lys	Ala	Val	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Pro	Gly	Lys	Ile	Pro	Ala	Ser	625	630	635	640
	Ser	Arg	Cys	Gly	Asn	Thr	Val	Pro	Asp	Asp	Asp	Asn	Gln	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	645	650	655	660
30	Ser	Arg	Tyr	Val	Val	Leu	Pro	Arg	Pro	Val	Cys	Phe	Glu	Lys	Gly	Met	Asn	Tyr	Thr	Val	665	670	675	680
	Arg	Leu	Glu	Leu	Pro	Gln	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Asp	Val	Glu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Phe	685	690	695	700
35	Ile	Asp	Ser	Leu	Val	Leu	Met	Pro	Tyr	Cys	Lys	Ser	Leu	Asp	Ile	Phe	Thr	Val	Gly	Gly	705	710	715	720
	Ser	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Trp	Glu	Thr	Phe	Gln	Arg	Tyr	Arg	Cys	Leu	725	730	735	740
40	Glu	Asn	Ser	Arg	Ser	Val	Val	Lys	Thr	Pro	Met	Thr	Asp	Val	Cys	Arg	Asn	Ile	Ile	Phe	745	750	755	760
	Ser	Ile	Ser	Ala	Leu	Ile	His	Gln	Thr	Gly	Leu	Ala	Cys	Glu	Cys	Asp	Pro	Gln	Gly	Ser	765	770	775	780
	Leu	Ser	Ser	Val	Cys	Asp	Pro	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Arg	Pro	Asn	Val	Val	Gly	785	790	795	800
45	Arg	Thr	Cys	Asn	Arg	Cys	Ala	Pro	Gly	Thr	Phe	Gly	Phe	Gly	Pro	Asn	Gly	Cys	Lys	Pro	805	810	815	820
	Cys	Asp	Cys	His	Leu	Gln	Gly	Ser	Ala	Ser	Ala	Phe	Cys	Asp	Ala	Ile	Thr	Gly	Gln	Cys	825	830	835	840
50	His	Cys	Phe	Gln	Gly	Ile	Tyr	Ala	Arg	Gln	Cys	Asp	Arg	Cys	Leu	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gly	845	850	855	860
	Phe	Pro	Ser	Cys	Gln	Pro	Cys	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Ala	Leu	Asp	Cys	Asp	Thr	Val	Thr	865	870	875	880
55	Gly	Glu	Cys	Leu	Ser	Cys	Gln	Asp	Tyr	Thr	Thr	Gly	His	Asn	Cys	Glu	Arg	Cys	Leu	Ala	885	890	895	900
	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Ile	Gly	Ser	Gly	Asp	His	Cys	Arg	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro	905	910	915	920
60	Asp	Gly	Pro	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln	Phe	Ala	Arg	Ser	Cys	Tyr	Gln	Asp	Pro	Val	Thr	Leu	925	930	935	940

ES 2 297 852 T3

	Gln	Leu	Ala	Cys	Val	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Ile	Gly	Ser	Arg	Cys	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	945	950	955	960
5	Gly	Phe	Phe	Gly	Asn	Pro	Ser	Asp	Phe	Gly	Gly	Ser	Cys	Gln	Pro	Cys	Gln	Cys	His	His	965	970	975	980
	Asn	Ile	Asp	Thr	Thr	Asp	Pro	Glu	Ala	Cys	Asp	Lys	Asp	Thr	Gly	Arg	Cys	Leu	Lys	Cys	985	990	995	1000
10	Leu	Tyr	His	Thr	Glu	Gly	Asp	His	Cys	Gln	Leu	Cys	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ala	1005	1010	1015	1020
	Leu	Arg	Gln	Asp	Cys	Arg	Lys	Cys	Val	Cys	Asn	Tyr	Leu	Gly	Thr	Val	Lys	Glu	His	Cys	1025	1030	1035	1040
	Asn	Gly	Ser	Asp	Cys	His	Cys	Asp	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Cys	Ser	Cys	Leu	Pro	Asn	Val	1045	1050	1055	1060
15	Ile	Gly	Gln	Asn	Cys	Asp	Arg	Cys	Ala	Pro	Asn	Thr	Trp	Gln	Leu	Ala	Ser	Gly	Thr	Gly	1065	1070	1075	1080
	Cys	Gly	Pro	Cys	Asn	Cys	Asn	Ala	Ala	His	Ser	Phe	Gly	Pro	Ser	Cys	Asn	Glu	Phe	Thr	1085	1090	1095	1100
20	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Met	Pro	Gly	Phe	Gly	Gly	Arg	Thr	Cys	Ser	Glu	Cys	Gln	Glu	Leu	1105	1110	1115	1120
	Phe	Trp	Gly	Asp	Pro	Asp	Val	Glu	Cys	Arg	Ala	Cys	Asp	Cys	Asp	Pro	Arg	Gly	Ile	Glu	1125	1130	1135	1140
25	Thr	Pro	Gln	Cys	Asp	Gln	Ser	Thr	Gly	Gln	Cys	Val	Cys	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Gly	Pro	1145	1150	1155	1160
	Arg	Cys	Asp	Lys	Cys	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Gly	Val	Phe	Pro	Asp	Cys	Thr	Pro	Cys	His	1165	1170	1175	1180
30	Gln	Cys	Phe	Ala	Leu	Trp	Asp	Ala	Ile	Ile	Gly	Glu	Leu	Thr	Asn	Arg	Thr	His	Lys	Phe	1185	1190	1195	1200
	Leu	Glu	Lys	Ala	Lys	Ala	Leu	Lys	Ile	Ser	Gly	Val	Ile	Gly	Pro	Tyr	Arg	Glu	Thr	Val	1205	1210	1215	1220
35	Asp	Ser	Val	Glu	Lys	Lys	Val	Asn	Glu	Ile	Lys	Asp	Ile	Leu	Ala	Gln	Ser	Pro	Ala	Ala	1225	1230	1235	1240
	Glu	Pro	Leu	Lys	Asn	Ile	Gly	Ile	Leu	Phe	Glu	Glu	Ala	Glu	Lys	Leu	Thr	Lys	Asp	Val	1245	1250	1255	1260
40	Thr	Glu	Lys	Met	Ala	Gln	Val	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Asp	Thr	Ala	Ser	Gln	Ser	Asn	Ser	1265	1270	1275	1280
	Thr	Ala	Gly	Glu	Leu	Gly	Ala	Leu	Gln	Ala	Glu	Ala	Glu	Ser	Leu	Asp	Lys	Thr	Val	Lys	1285	1290	1295	1300
45	Glu	Leu	Ala	Glu	Gln	Leu	Glu	Phe	Ile	Lys	Asn	Ser	Asp	Ile	Gln	Gly	Ala	Leu	Asp	Ser	1305	1310	1315	1320
	Ile	Thr	Lys	Tyr	Phe	Gln	Met	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Lys	Arg	Val	Asn	Ala	Ser	Thr	Thr	1325	1330	1335	1340
50	Asp	Pro	Asn	Ser	Thr	Val	Glu	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Arg	Asp	Arg	Val	Glu	Asp	Leu	Met	1345	1350	1355	1360
	Leu	Glu	Arg	Glu	Ser	Pro	Phe	Lys	Glu	Gln	Gln	Glu	Glu	Gln	Ala	Arg	Leu	Leu	Asp	Glu	1365	1370	1375	1380
55	Leu	Ala	Gly	Lys	Leu	Gln	Ser	Leu	Asp	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Gln	Met	Thr	Cys	Gly	Thr	1385	1390	1395	1400
	Pro	Pro	Gly	Ala	Asp	Cys	Ser	Glu	Ser	Glu	Cys	Gly	Gly	Pro	Asn	Cys	Arg	Thr	Asp	Glu	1405	1410	1415	1420
60	Gly	Glu	Lys	Lys	Cys	Gly	Gly	Pro	Gly	Cys	Gly	Gly	Leu	Val	Thr	Val	Ala	His	Ser	Ala	1425	1430	1435	1440
	Trp	Gln	Lys	Ala	Met	Asp	Phe	Asp	Arg	Asp	Val	Leu	Ser	Ala	Leu	Ala	Glu	Val	Glu	Gln	1445	1450	1455	1460
65	Leu	Ser	Lys	Met	Val	Ser	Glu	Ala	Lys	Val	Arg	Ala	Asp	Glu	Ala	Lys	Gln	Asn	Ala	Gln	1465	1470	1475	1480

ES 2 297 852 T3

	Asp Val Leu Leu Lys Thr Asn Ala Thr Lys Glu Lys Val Asp Lys Ser Asn Glu Asp Leu	
	1485	1490 1495 1500
5	Arg Asn Leu Ile Lys Gln Ile Arg Asn Phe Leu Thr Glu Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser	
	1505	1510 1515 1520
	Ile Glu Ala Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Ser Gly Asn Ala Ser Thr Pro Gln Gln Leu	
	1525	1530 1535 1540
10	Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu Thr Leu Ser Gln Val Glu Val Ile	
	1545	1550 1555 1560
	Leu Gln Gln Ser Ala Ala Asp Ile Ala Arg Ala Glu Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg	
	1565	1570 1575 1580
	Ala Ser Lys Ser Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu	
	1585	1590 1595 1600
15	Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala Asp Glu Asp Ile	
	1605	1610 1615 1620
	Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr	
	1625	1630 1635 1640
20	Leu Thr Asn Ala Ser Gln Arg Ile Ser Lys Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg	
	1645	1650 1655 1660
	Lys Ala Ala Gln Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Ser Val Lys	
	1665	1670 1675 1680
25	Gln Asn Ala Asp Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu Lys Tyr Lys Lys	
	1685	1690 1695 1700
	Val Glu Ser Leu Ile Ala Gln Lys Thr Glu Glu Ser Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu	
	1705	1710 1715 1720
	Leu Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu	
	1725	1730 1735 1740
30	Glu Asp Leu Glu Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Lys Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu	
	1745	1750 1755 1760
	Leu Val Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser Glu Lys Val Ala	
	1765	1770 1775 1780
35	Val Tyr Ser Thr Cys Leu	
	1785	

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 8:

40	CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
	(A) LONGITUD: 1801 AMINOÁCIDOS
	(B) TIPO: AMINOÁCIDO
45	(C) TIPO DE CADENA:
	(D) TOPOLOGÍA: LINEAL
	(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE
50	ENTRADA DE GENE BANK P15800
	TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA
	DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 8:

55

60

65

ES 2 297 852 T3

	Met	Glu	Trp	Ala	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Gln	Pro	Val	Pro	Trp	Glu	
	1				5					10					15					20	
5	Leu	Arg	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Leu	Ala	Ala	Thr	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	Leu	
					25					30					35					40	
	Asp	Val	Pro	Gly	Cys	Ser	Arg	Gly	Ser	Cys	Tyr	Pro	Ala	Thr	Gly	Asp	Leu	Leu	Val	Gly	
					45					50					55					60	
	Arg	Ala	Asp	Arg	Leu	Thr	Ala	Ser	Ser	Thr	Cys	Gly	Leu	His	Ser	Pro	Gln	Pro	Tyr	Cys	
10					65					70					75					80	
	Ile	Val	Ser	His	Leu	Gln	Asp	Glu	Lys	Lys	Cys	Phe	Leu	Cys	Asp	Ser	Arg	Arg	Pro	Phe	
					85					90					95					100	
	Ser	Ala	Arg	Asp	Asn	Pro	Asn	Ser	His	Arg	Ile	Gln	Asn	Val	Val	Thr	Ser	Phe	Ala	Pro	
					105					110					115					120	
15	Gln	Arg	Arg	Thr	Ala	Trp	Trp	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Val	Pro	Met	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	
					125					130					135					140	
	Asp	Leu	Glu	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	Lys	Thr	Phe	Arg	Pro	
					145					150					155					160	
20	Ala	Ala	Met	Leu	Val	Glu	Arg	Ser	Ala	Asp	Phe	Gly	Arg	Thr	Trp	Arg	Val	Tyr	Arg	Tyr	
					165					170					175					180	
	Phe	Ser	Tyr	Asp	Cys	Gly	Ala	Asp	Phe	Pro	Gly	Ile	Pro	Leu	Ala	Pro	Pro	Arg	Arg	Trp	
					185					190					195					200	
25	Asp	Asp	Val	Val	Cys	Glu	Ser	Arg	Tyr	Ser	Glu	Ile	Glu	Pro	Ser	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	
					205					210					215					220	
	Ile	Tyr	Arg	Val	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Pro	Ile	Pro	Asp	Pro	Tyr	Ser	Ser	Arg	Ile	Gln	
					225					230					235					240	
	Asn	Leu	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Val	Asn	Leu	Thr	Arg	Leu	His	Thr	Leu	Gly	Asp	
30					245					250					255					260	
	Asn	Leu	Leu	Asp	Pro	Arg	Arg	Glu	Ile	Arg	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Leu	Tyr	Glu	Leu	
					265					270					275					280	
	Val	Ile	Arg	Gly	Asn	Cys	Phe	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Gln	Cys	Ala	Pro	Ala	Pro	Gly	
					285					290					295					300	
35	Ala	Pro	Ala	His	Ala	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	Ala	Cys	Ile	Cys	Lys	His	Asn	Thr	Arg	
					305					310					315					320	
	Gly	Leu	Asn	Cys	Glu	Gln	Cys	Gln	Asp	Phe	Tyr	Gln	Asp	Leu	Pro	Trp	His	Pro	Ala	Glu	
					325					330					335					340	
40	Asp	Gly	His	Thr	His	Ala	Cys	Arg	Lys	Cys	Glu	Cys	Asn	Gly	His	Ser	His	Ser	Cys	His	
					345					350					355					360	
	Phe	Asp	Met	Ala	Val	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	Val	Cys	Asp	Gly	Cys	
					365					370					375					380	
45	Gln	His	Asn	Thr	Ala	Gly	Arg	His	Cys	Glu	Leu	Cys	Arg	Pro	Phe	Phe	Tyr	Arg	Asp	Pro	
					385					390					395					400	

50

55

60

65

ES 2 297 852 T3

	Thr Lys Asp Met Arg Asp Pro Ala Ala Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp Pro Met Gly Ser	405	410	415	420
5	Gln Asp Gly Gly Arg Cys Asp Ser His Asp Asp Pro Val Leu Gly Leu Val Ser Gly Gln	425	430	435	440
	Cys Arg Cys Lys Glu His Val Val Gly Thr Arg Cys Gln Gln Cys Arg Asp Gly Phe Phe	445	450	455	460
	Gly Leu Ser Ala Ser Asn Pro Arg Gly Cys Gln Arg Cys Gln Cys Asn Ser Arg Gly Thr	465	470	475	480
10	Val Pro Gly Gly Thr Pro Cys Asp Ser Ser Ser Gly Thr Cys Phe Cys Lys Arg Leu Val	485	490	495	500
	Thr Gly Asp Gly Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His Trp Gly Leu Ser His Asp Leu Leu	505	510	515	520
15	Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp Val Gly Gly Ala Leu Asp Pro Gln Cys Asp Glu Ala	525	530	535	540
	Thr Gly Gln Cys Pro Cys Arg Pro His Met Ile Gly Arg Arg Cys Glu Gln Val Gln Pro	545	550	555	560
20	Gly Tyr Phe Arg Pro Phe Leu Asp His Leu Thr Trp Glu Ala Glu Gly Ala His Gly Gln	565	570	575	580
	Val Leu Glu Val Val Glu Arg Leu Val Thr Asn Arg Glu Thr Pro Ser Trp Thr Gly Val	585	590	595	600
	Gly Phe Val Arg Leu Arg Glu Gly Gln Glu Val Glu Phe Leu Val Thr Ser Leu Pro Arg	605	610	615	620
25	Ala Met Asp Tyr Asp Leu Leu Leu Arg Trp Glu Pro Gln Val Pro Glu Gln Trp Ala Glu	625	630	635	640
	Leu Glu Leu Val Val Gln Arg Pro Gly Pro Val Ser Ala His Ser Pro Cys Gly His Val	645	650	655	660
30	Leu Pro Arg Asp Asp Arg Ile Gln Gly Met Leu His Pro Asn Thr Arg Val Leu Val Phe	665	670	675	680
	Pro Arg Pro Val Cys Leu Glu Pro Gly Leu Ser Tyr Lys Leu Lys Leu Lys Leu Thr Gly	685	690	695	700
35	Thr Gly Gly Arg Ala His Pro Glu Thr Pro Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Leu Ile Asp Ser	705	710	715	720
	Leu Val Leu Gln Pro His Val Leu Met Leu Glu Met Phe Ser Gly Gly Asp Ala Ala Ala	725	730	735	740
40	Leu Glu Arg Arg Thr Thr Phe Glu Arg Tyr Arg Cys His Glu Glu Gly Leu Met Pro Ser	745	750	755	760
	Lys Thr Pro Leu Ser Glu Ala Cys Val Pro Leu Leu Ile Ser Ala Ser Ser Leu Val Tyr	765	770	775	780
	Asn Gly Ala Leu Pro Cys Gln Cys Asp Pro Gln Gly Ser Leu Ser Ser Glu Cys Asn Pro	785	790	795	800
45	His Gly Gly Gln Cys Arg Cys Lys Pro Gly Val Val Gly Arg Arg Cys Asp Ala Cys Ala	805	810	815	820
	Thr Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Ala Gly Cys Gln Ala Cys Gln Cys Ser Pro Asp Gly	825	830	835	840
50	Ala Leu Ser Ala Leu Cys Glu Gly Thr Ser Gly Gln Cys Leu Cys Arg Thr Gly Ala Phe	845	850	855	860
	Gly Leu Arg Cys Asp His Cys Gln Arg Gly Gln Trp Gly Phe Pro Asn Cys Arg Pro Cys	865	870	875	880
55	Val Cys Asn Gly Arg Ala Asp Glu Cys Asp Ala His Thr Gly Ala Cys Leu Gly Cys Arg	885	890	895	900
	Asp Tyr Thr Gly Gly Glu His Cys Glu Arg Cys Ile Ala Gly Phe His Gly Asp Pro Arg	905	910	915	920
60	Leu Pro Tyr Gly Gly Gln Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gln Arg	925	930	935	940

65

ES 2 297 852 T3

	His Phe Ala Thr Ser Cys His Arg Asp Gly Tyr Ser Gln Gln Ile Val Cys His Cys Arg	945	950	955	960
5	Ala Gly Tyr Thr Gly Leu Arg Cys Glu Ala Cys Ala Pro Gly His Phe Gly Asp Pro Ser	965	970	975	980
	Lys Pro Gly Gly Arg Cys Gln Leu Cys Glu Cys Ser Gly Asn Ile Asp Pro Thr Asp Pro	985	990	995	1000
	Gly Ala Cys Asp Pro His Thr Gly Gln Cys Leu Arg Cys Leu His His Thr Glu Gly Pro	1005	1010	1015	1020
10	His Cys Gly His Cys Lys Pro Gly Phe His Gly Gln Ala Ala Arg Gln Ser Cys His Arg	1025	1030	1035	1040
	Cys Thr Cys Asn Leu Leu Gly Thr Asp Pro Gln Arg Cys Pro Ser Thr Asp Leu Cys His	1045	1050	1055	1060
15	Cys Asp Pro Ser Thr Gly Gln Cys Pro Cys Leu Pro His Val Gln Gly Leu Ser Cys Asp	1065	1070	1075	1080
	Arg Cys Ala Pro Asn Phe Trp Asn Phe Thr Ser Gly Arg Gly Cys Gln Pro Cys Ala Cys	1085	1090	1095	1100
20	His Pro Ser Arg Ala Arg Gly Pro Thr Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys His Cys His	1105	1110	1115	1120
	Ala Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu His Trp Gly Asp Pro Gly	1125	1130	1135	1140
25	Leu Gln Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro Arg Gly Ile Asp Lys Pro Gln Cys His Arg	1145	1150	1155	1160
	Ser Thr Gly His Cys Ser Cys Arg Pro Gly Val Ser Gly Val Arg Cys Asp Gln Cys Ala	1165	1170	1175	1180
	Arg Gly Phe Ser Gly Val Phe Pro Ala Cys His Pro Cys His Ala Cys Phe Gly Asp Trp	1185	1190	1195	1200
30	Asp Arg Val Val Gln Asp Leu Ala Ala Arg Thr Arg Arg Leu Glu Gln Trp Ala Gln Glu	1205	1210	1215	1220
	Leu Gln Gln Thr Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser Ser Phe Leu Asn Leu Gln Gly Lys	1225	1230	1235	1240
35	Leu Gly Met Val Gln Ala Ile Val Ala Ala Arg Asn Thr Ser Ala Ala Ser Thr Ala Lys	1245	1250	1255	1260
	Leu Val Glu Ala Thr Glu Gly Leu Arg His Glu Ile Gly Lys Thr Thr Glu Arg Leu Thr	1265	1270	1275	1280
40	Gln Leu Glu Ala Glu Leu Thr Asp Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn Ala Asn His Ala Leu	1285	1290	1295	1300
	Ser Gly Leu Glu Arg Asp Gly Leu Ala Leu Asn Leu Thr Leu Arg Gln Leu Asp Gln His	1305	1310	1315	1320
45	Leu Asp Ile Leu Lys His Ser Asn Phe Leu Gly Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His	1325	1330	1335	1340
	Ser Gln Ser Thr Glu Ala Glu Arg Arg Ala Asn Ala Ser Thr Phe Ala Ile Pro Ser Pro	1345	1350	1355	1360
50	Val Ser Asn Ser Ala Asp Thr Arg Arg Arg Ala Glu Val Leu Met Gly Ala Gln Arg Glu	1365	1370	1375	1380
	Asn Phe Asn Arg Gln His Leu Ala Asn Gln Gln Ala Leu Gly Arg Leu Ser Thr His Thr	1385	1390	1395	1400
55	His Thr Leu Ser Leu Thr Gly Val Asn Glu Leu Val Cys Gly Ala Pro Gly Asp Ala Pro	1405	1410	1415	1420
	Cys Ala Thr Ser Pro Cys Gly Gly Ala Gly Cys Arg Asp Glu Asp Gly Gln Pro Arg Cys	1425	1430	1435	1440
	Gly Gly Leu Gly Cys Ser Gly Ala Ala Ala Thr Ala Asp Leu Ala Leu Gly Arg Ala Arg	1445	1450	1455	1460
60	His Thr Gln Ala Glu Leu Gln Arg Ala Leu Val Glu Gly Gly Gly Ile Leu Ser Arg Val	1465	1470	1475	1480

65

ES 2 297 852 T3

```

Ser Glu Thr Arg Arg Gln Ala Glu Glu Ala Gln Gln Arg Ala Gln Ala Ala Leu Asp Lys
1485                      1490                      1495                      1500
Ala Asn Ala Ser Arg Gly Gln Val Glu Gln Ala Asn Gln Glu Leu Arg Glu Leu Ile Gln
1505                      1510                      1515                      1520
Asn Val Lys Asp Phe Leu Ser Gln Glu Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ile Glu Met Val Ala
1525                      1530                      1535                      1540
Thr Arg Val Leu Asp Ile Ser Ile Pro Ala Ser Pro Glu Gln Ile Gln Arg Leu Ala Ser
1545                      1550                      1555                      1560
Glu Ile Ala Glu Arg Val Arg Ser Leu Ala Asp Val Asp Thr Ile Leu Ala His Thr Met
1565                      1570                      1575                      1580
Gly Asp Val Arg Arg Ala Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Gln Arg Ala Arg Ser Arg Ala
1585                      1590                      1595                      1600
Glu Gly Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Val Gln Ala Ala Leu Glu Glu Ala Gln Arg Ala
1605                      1610                      1615                      1620
Gln Gly Ala Ala Gln Gly Ala Ile Arg Gly Ala Val Val Asp Thr Lys Asn Thr Glu Gln
1625                      1630                      1635                      1640
Thr Leu Gln Gln Val Gln Glu Arg Met Ala Gly Thr Glu Gln Ser Leu Asn Ser Ala Ser
1645                      1650                      1655                      1660
Glu Arg Ala Arg Gln Leu His Ala Leu Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Arg Ala Gly Asn
1665                      1670                      1675                      1680
Ser Leu Ala Ala Ser Thr Ala Glu Glu Thr Ala Gly Ser Ala Gln Ser Arg Ala Arg Glu
1685                      1690                      1695                      1700
Ala Glu Lys Gln Leu Arg Glu Gln Val Gly Asp Gln Tyr Gln Thr Val Arg Ala Leu Ala
1705                      1710                      1715                      1720
Glu Arg Lys Ala Glu Gly Val Leu Ala Ala Gln Ala Arg Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu
1725                      1730                      1735                      1740
Ala Arg Gly Leu Leu Gln Ala Ala Gln Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu Leu Glu Gly
1745                      1750                      1755                      1760
Thr Tyr Glu Glu Asn Glu Arg Glu Leu Glu Val Lys Ala Ala Gln Leu Asp Gly Leu Glu
1765                      1770                      1775                      1780
Ala Arg Met Arg Ser Val Leu Gln Ala Ile Asn Leu Gln Val Gln Ile Tyr Asn Thr Cys
1785                      1790                      1795                      1800
Gln

```

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 9:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1798 AMINOÁCIDOS

(B) TIPO: AMINOÁCIDO

(C) TIPO DE CADENA:

(D) TOPOLOGÍA: LINEAL

(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P55268

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 9:

ES 2 297 852 T3

	Met	Glu	Leu	Thr	Ser	Arg	Glu	Arg	Gly	Arg	Gly	Gln	Pro	Leu	Pro	Trp	Glu	Leu	Arg	Leu	1	5	10	15	20
5	Gly	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Leu	Ala	Ala	Thr	Leu	Ala	Gln	Ala	Pro	Ala	Pro	Asp	Val	Pro	25	30	35	40	
	Gly	Cys	Ser	Arg	Gly	Ser	Cys	Tyr	Pro	Ala	Thr	Gly	Asp	Leu	Leu	Val	Gly	Arg	Ala	Asp	45	50	55	60	
	Arg	Leu	Thr	Ala	Ser	Ser	Thr	Cys	Gly	Leu	Asn	Gly	Pro	Gln	Pro	Tyr	Cys	Ile	Val	Ser	65	70	75	80	
10	His	Leu	Gln	Asp	Glu	Lys	Lys	Cys	Phe	Leu	Cys	Asp	Ser	Arg	Arg	Pro	Phe	Ser	Ala	Arg	85	90	95	100	
	Asp	Asn	Pro	His	Ser	His	Arg	Ile	Gln	Asn	Val	Val	Thr	Ser	Phe	Ala	Pro	Gln	Arg	Arg	105	110	115	120	
15	Ala	Ala	Trp	Trp	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Ile	Pro	Ala	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu	125	130	135	140	
	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	Lys	Thr	Phe	Arg	Pro	Ala	Ala	Met	145	150	155	160	
20	Leu	Val	Glu	Arg	Ser	Ala	Asp	Phe	Gly	Arg	Thr	Trp	His	Val	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ser	Tyr	165	170	175	180	
	Asp	Cys	Gly	Ala	Asp	Phe	Pro	Gly	Val	Pro	Leu	Ala	Pro	Pro	Arg	His	Trp	Asp	Asp	Val	185	190	195	200	
25	Val	Cys	Glu	Ser	Arg	Tyr	Ser	Glu	Ile	Glu	Pro	Ser	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	Ile	Tyr	Arg	205	210	215	220	
	Val	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Pro	Ile	Pro	Asp	Pro	Tyr	Ser	Ser	Arg	Ile	Gln	Asn	Leu	Leu	225	230	235	240	
	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Val	Asn	Leu	Thr	Arg	Leu	His	Thr	Leu	Gly	Asp	Asn	Leu	Leu	245	250	255	260	
30	Asp	Pro	Arg	Arg	Glu	Ile	Arg	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Leu	Tyr	Glu	Leu	Val	Val	Arg	265	270	275	280	
	Gly	Asn	Cys	Phe	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Pro	Ala	Pro	Gly	Ala	Pro	Ala	285	290	295	300	
35	His	Ala	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	Ala	Cys	Ile	Cys	Lys	His	Asn	Thr	Arg	Gly	Leu	Asn	305	310	315	320	
	Cys	Glu	Gln	Cys	Gln	Asp	Phe	Tyr	Arg	Asp	Leu	Pro	Trp	Arg	Pro	Ala	Glu	Asp	Gly	His	325	330	335	340	
40	Ser	His	Ala	Cys	Arg	Lys	Cys	Glu	Cys	His	Gly	His	Thr	His	Ser	Cys	His	Phe	Asp	Met	345	350	355	360	
	Ala	Val	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	Val	Cys	Asp	Gly	Cys	Gln	His	Asn	365	370	375	380	
45	Thr	Ala	Gly	Arg	His	Cys	Glu	Leu	Cys	Arg	Pro	Phe	Phe	Tyr	Arg	Asp	Pro	Thr	Lys	Asp	385	390	395	400	

ES 2 297 852 T3

	Leu Arg Asp Pro	Ala Val Cys Arg Ser	Cys Asp Cys Asp Pro	Met Gly Ser Gln Asp Gly	405	410	415	420
5	Gly Arg Cys Asp	Ser His Asp Asp Pro	Ala Leu Gly Leu Val	Ser Gly Gln Cys Arg Cys	425	430	435	440
	Lys Glu His Val	Val Gly Thr Arg Cys	Gln Gln Cys Arg Asp	Gly Phe Phe Gly Leu Ser	445	450	455	460
	Ile Ser Asp Arg	Leu Gly Cys Arg Arg	Cys Gln Cys Asn Ala	Arg Gly Thr Val Pro Gly	465	470	475	480
10	Ser Thr Pro Cys	Asp Pro Asn Ser Gly	Ser Cys Tyr Cys Lys	Arg Leu Val Thr Gly Arg	485	490	495	500
	Gly Cys Asp Arg	Cys Leu Pro Gly His	Trp Gly Leu Ser His	Asp Leu Leu Gly Cys Arg	505	510	515	520
15	Pro Cys Asp Cys	Asp Val Gly Gly Ala	Leu Asp Pro Gln Cys	Asp Glu Gly Thr Gly Gln	525	530	535	540
	Cys His Cys Arg	Gln His Met Val Gly	Arg Arg Cys Glu Gln	Val Gln Pro Gly Tyr Phe	545	550	555	560
20	Arg Pro Phe Leu	Asp His Leu Ile Trp	Glu Ala Glu Asp Thr	Arg Gly Gln Val Leu Asp	565	570	575	580
	Val Val Glu Arg	Leu Val Thr Pro Gly	Glu Thr Pro Ser Trp	Thr Gly Ser Gly Phe Val	585	590	595	600
25	Arg Leu Gln Glu	Gly Gln Thr Leu Glu	Phe Leu Val Ala Ser	Val Pro Lys Ala Met Asp	605	610	615	620
	Tyr Asp Leu Leu	Leu Arg Leu Glu Pro	Gln Val Pro Glu Gln	Trp Ala Glu Leu Glu Leu	625	630	635	640
	Ile Val Gln Arg	Pro Gly Pro Val Pro	Ala His Ser Leu Cys	Gly His Leu Val Pro Lys	645	650	655	660
30	Asp Asp Arg Ile	Gln Gly Thr Leu Gln	Pro His Ala Arg Tyr	Leu Ile Phe Pro Asn Pro	665	670	675	680
	Val Cys Leu Glu	Pro Gly Ile Ser Tyr	Lys Leu His Leu Lys	Leu Val Arg Thr Gly Gly	685	690	695	700
35	Ser Ala Gln Pro	Glu Thr Pro Tyr Ser	Gly Pro Gly Leu Leu	Ile Asp Ser Leu Val Leu	705	710	715	720
	Leu Pro Arg Val	Leu Val Leu Glu Met	Phe Ser Gly Gly Asp	Ala Ala Ala Leu Glu Arg	725	730	735	740
40	Gln Ala Thr Phe	Glu Arg Tyr Gln Cys	His Glu Glu Gly Leu	Val Pro Ser Lys Thr Ser	745	750	755	760
	Pro Ser Glu Ala	Cys Ala Pro Leu Leu	Ile Ser Leu Ser Thr	Leu Ile Tyr Asn Gly Ala	765	770	775	780
45	Leu Pro Cys Gln	Cys Asn Pro Gln Gly	Ser Leu Ser Ser Glu	Cys Asn Pro His Gly Gly	785	790	795	800
	Gln Cys Leu Cys	Lys Pro Gly Val Val	Gly Arg Arg Cys Asp	Leu Cys Ala Pro Gly Tyr	805	810	815	820
50	Tyr Gly Phe Gly	Pro Thr Gly Cys Gln	Ala Cys Gln Cys Ser	His Glu Gly Ala Leu Ser	825	830	835	840
	Ser Leu Cys Glu	Lys Thr Ser Gly Gln	Cys Leu Cys Arg Thr	Gly Ala Phe Gly Leu Arg	845	850	855	860
	Cys Asp Arg Cys	Gln Arg Gly Gln Trp	Gly Phe Pro Ser Cys	Arg Pro Cys Val Cys Asn	865	870	875	880
55	Gly His Ala Asp	Glu Cys Asn Thr His	Thr Gly Ala Cys Leu	Gly Cys Arg Asp His Thr	885	890	895	900
	Gly Gly Glu His	Cys Glu Arg Cys Ile	Ala Gly Phe His Arg	Asp Pro Arg Leu Pro Tyr	905	910	915	920
60	Gly Gly Gln Cys	Arg Pro Cys Pro Cys	Pro Glu Gly Pro Gly	Ser Gln Arg His Phe Ala	925	930	935	940

ES 2 297 852 T3

	Thr Ser Cys His Gln Asp Glu Tyr Ser Gln Gln Ile Val Cys His Cys Arg Ala Gly Tyr	945	950	955	960
	Thr Gly Leu Arg Cys Glu Ala Cys Ala Pro Gly His Phe Gly Asp Pro Ser Arg Pro Gly	965	970	975	980
5	Gly Arg Cys Gln Leu Cys Glu Cys Ser Gly Asn Ile Asp Pro Met Asp Pro Asp Ala Cys	985	990	995	1000
	Asp Pro His Thr Gly Gln Cys Leu Arg Cys Leu His His Thr Glu Gly Pro His Cys Ala	1005	1010	1015	1020
10	His Cys Lys Pro Gly Phe His Gly Gln Ala Ala Arg Gln Ser Cys His Arg Cys Thr Cys	1025	1030	1035	1040
	Asn Leu Leu Gly Thr Asn Pro Gln Gln Cys Pro Ser Pro Asp Gln Cys His Cys Asp Pro	1045	1050	1055	1060
15	Ser Ser Gly Gln Cys Pro Cys Leu Pro Asn Val Gln Gly Pro Ser Cys Asp Arg Cys Ala	1065	1070	1075	1080
	Pro Asn Phe Trp Asn Leu Thr Ser Gly His Gly Cys Gln Pro Cys Ala Cys His Pro Ser	1085	1090	1095	1100
20	Arg Ala Arg Gly Pro Thr Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys His Cys Arg Ala Gly Phe	1105	1110	1115	1120
	Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu His Trp Gly Asp Pro Gly Leu Gln Cys	1125	1130	1135	1140
	His Ala Cys Asp Cys Asp Ser Arg Gly Ile Asp Thr Pro Gln Cys His Arg Phe Thr Gly	1145	1150	1155	1160
25	His Cys Ser Cys Arg Pro Gly Val Ser Gly Val Arg Cys Asp Gln Cys Ala Arg Gly Phe	1165	1170	1175	1180
	Ser Gly Ile Phe Pro Ala Cys His Pro Cys His Ala Cys Phe Gly Asp Trp Asp Arg Val	1185	1190	1195	1200
30	Val Gln Asp Leu Ala Ala Arg Thr Gln Arg Leu Glu Gln Arg Ala Gln Glu Leu Gln Gln	1205	1210	1215	1220
	Thr Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser Ser Phe Trp His Met Gln Glu Lys Leu Gly Ile	1225	1230	1235	1240
35	Val Gln Gly Ile Val Gly Ala Arg Asn Thr Ser Ala Ala Ser Thr Ala Gln Leu Val Glu	1245	1250	1255	1260
	Ala Thr Glu Glu Leu Arg Arg Glu Ile Gly Glu Ala Thr Glu His Leu Thr Gln Leu Glu	1265	1270	1275	1280
40	Ala Asp Leu Thr Asp Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn Ala Asn His Ala Leu Ser Gly Leu	1285	1290	1295	1300
	Glu Arg Asp Arg Leu Ala Leu Asn Leu Thr Leu Arg Gln Leu Asp Gln His Leu Asp Leu	1305	1310	1315	1320
45	Leu Lys His Ser Asn Phe Leu Gly Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His Ser Gln Ser	1325	1330	1335	1340
	Ala Glu Ala Glu Arg Arg Ala Asn Thr Ser Ala Leu Ala Val Pro Ser Pro Val Ser Asn	1345	1350	1355	1360
	Ser Ala Ser Ala Arg His Arg Thr Glu Ala Leu Met Asp Ala Gln Lys Glu Asp Phe Asn	1365	1370	1375	1380
50	Ser Lys His Met Ala Asn Gln Arg Ala Leu Gly Lys Leu Ser Ala His Thr His Thr Leu	1385	1390	1395	1400
	Ser Leu Thr Asp Ile Asn Glu Leu Val Cys Gly Ala Pro Gly Asp Ala Pro Cys Ala Thr	1405	1410	1415	1420
55	Ser Pro Cys Gly Gly Ala Gly Cys Arg Asp Glu Asp Gly Gln Pro Arg Cys Gly Gly Leu	1425	1430	1435	1440
	Ser Cys Asn Gly Ala Ala Ala Thr Ala Asp Leu Ala Leu Gly Arg Ala Arg His Thr Gln	1445	1450	1455	1460
60	Ala Glu Leu Gln Arg Ala Leu Ala Glu Gly Gly Ser Ile Leu Ser Arg Val Ala Glu Thr	1465	1470	1475	1480

65

ES 2 297 852 T3

	Arg Arg Gln Ala Ser Glu Ala Gln Gln Arg Ala Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Asn Ala	1485	1490	1495	1500
5	Ser Arg Gly Gln Val Glu Gln Ala Asn Gln Glu Leu Gln Glu Leu Ile Gln Ser Val Lys	1505	1510	1515	1520
	Asp Phe Leu Asn Gln Glu Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ile Glu Met Val Ala Thr Arg Val	1525	1530	1535	1540
	Leu Glu Leu Ser Ile Pro Ala Ser Ala Glu Gln Ile Gln His Leu Ala Gly Ala Ile Ala	1545	1550	1555	1560
10	Glu Arg Val Arg Ser Leu Ala Asp Val Asp Ala Ile Leu Ala Arg Thr Val Gly Asp Val	1565	1570	1575	1580
	Arg Arg Ala Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg Arg Ala Arg Ser Trp Ala Glu Asp Glu	1585	1590	1595	1600
15	Lys Gln Lys Ala Glu Thr Val Gln Ala Ala Leu Glu Glu Ala Gln Arg Ala Gln Gly Ile	1605	1610	1615	1620
	Ala Gln Gly Ala Ile Arg Gly Ala Val Ala Asp Thr Arg Asp Thr Glu Gln Thr Leu Tyr	1625	1630	1635	1640
20	Gln Val Gln Glu Arg Met Ala Gly Ala Glu Arg Ala Leu Ser Ser Ala Gly Glu Arg Ala	1645	1650	1655	1660
	Arg Gln Leu Asp Ala Leu Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Arg Ala Gly Asn Ser Leu Ala	1665	1670	1675	1680
	Ala Ser Thr Ala Glu Glu Thr Ala Gly Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gln Glu Ala Glu Gln	1685	1690	1695	1700
25	Leu Leu Arg Gly Pro Leu Gly Asp Gln Tyr Gln Thr Val Lys Ala Leu Ala Glu Arg Lys	1705	1710	1715	1720
	Ala Gln Gly Val Leu Ala Ala Gln Ala Arg Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Ala Arg Asp	1725	1730	1735	1740
30	Leu Leu Gln Ala Ala Gln Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu Leu Glu Gly Thr Tyr Glu	1745	1750	1755	1760
	Glu Asn Glu Arg Ala Leu Glu Ser Lys Ala Ala Gln Leu Asp Gly Leu Glu Ala Arg Met	1765	1770	1775	1780
35	Arg Ser Val Leu Gln Ala Ile Asn Leu Gln Val Gln Ile Tyr Asn Thr Cys Gln	1785	1790	1795	

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 10:

CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1607 AMINOÁCIDOS

(B) TIPO: AMINOÁCIDO

(C) TIPO DE CADENA:

(D) TOPOLOGÍA: LINEAL

(E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE ENTRADA DE GENE BANK P02468

TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA

DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 10:

ES 2 297 852 T3

	Met	Thr	Gly	Gly	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Gln	Pro	Arg	Gly	Arg	Leu	Trp	Pro	Leu	
	1				5					10					15					20	
	Leu	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	Val	Ala	Gly	Cys	Val	Arg	Ala	Ala	Met	Asp	Glu	Cys	Ala	Asp	
5					25					30					35					40	
	Glu	Gly	Gly	Arg	Pro	Gln	Arg	Cys	Met	Pro	Glu	Phe	Val	Asn	Ala	Ala	Phe	Asn	Val	Thr	
					45					50					55					60	
	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Thr	Cys	Gly	Thr	Pro	Pro	Glu	Glu	Tyr	Cys	Val	Gln	Thr	Gly	Val	
					65					70					75					80	
10	Thr	Gly	Val	Thr	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Cys	Asp	Ala	Gly	Gln	Gln	His	Leu	Gln	His	Gly	
					85					90					95					100	
	Ala	Ala	Phe	Leu	Thr	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gln	Ala	Asp	Thr	Thr	Trp	Trp	Gln	Ser	Gln	Thr	
					105					110					115					120	
15	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Gln	Tyr	Pro	Asn	Ser	Ile	Asn	Leu	Thr	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Ala	
					125					130					135					140	
	Phe	Asp	Ile	Thr	Tyr	Val	Arg	Leu	Lys	Phe	His	Thr	Ser	Arg	Pro	Glu	Ser	Phe	Ala	Ile	
					145					150					155					160	
20	Tyr	Lys	Arg	Thr	Arg	Glu	Asp	Gly	Pro	Trp	Ile	Pro	Tyr	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Cys	
					165					170					175					180	
	Glu	Asn	Thr	Tyr	Ser	Lys	Ala	Asn	Arg	Gly	Phe	Ile	Arg	Thr	Gly	Gly	Asp	Glu	Gln	Gln	
					185					190					195					200	
25	Ala	Leu	Cys	Thr	Asp	Glu	Phe	Ser	Asp	Ile	Ser	Pro	Leu	Thr	Gly	Gly	Asn	Val	Ala	Phe	
					205					210					215					220	
	Ser	Thr	Leu	Glu	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Tyr	Asn	Phe	Asp	Asn	Ser	Pro	Val	Leu	Gln	Glu	
					225					230					235					240	
	Trp	Val	Thr	Ala	Thr	Asp	Ile	Arg	Val	Thr	Leu	Asn	Arg	Leu	Asn	Thr	Phe	Gly	Asp	Glu	
					245					250					255					260	
30	Val	Phe	Asn	Glu	Pro	Lys	Val	Leu	Lys	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ser	Asp	Phe	Ala	Val	
					265					270					275					280	
	Gly	Gly	Arg	Cys	Lys	Cys	Asn	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Val	Lys	Asn	Glu	Phe	Asp	Lys	
					285					290					295					300	
35	Leu	Met	Cys	Asn	Cys	Lys	His	Asn	Thr	Tyr	Gly	Val	Asp	Cys	Glu	Lys	Cys	Leu	Pro	Phe	
					305					310					315					320	
	Phe	Asn	Asp	Arg	Pro	Trp	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Glu	Ser	Ala	Ser	Glu	Ser	Leu	Pro	Cys	
					325					330					335					340	
40	Asp	Cys	Asn	Gly	Arg	Ser	Gln	Glu	Cys	Tyr	Phe	Asp	Pro	Glu	Leu	Tyr	Arg	Ser	Thr	Gly	
					345					350					355					360	
	His	Gly	Gly	His	Cys	Thr	Asn	Cys	Arg	Asp	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	Lys	Cys	Glu	Arg	Cys	
					365					370					375					380	
45	Arg	Glu	Asn	Phe	Phe	Arg	Leu	Gly	Asn	Thr	Glu	Ala	Cys	Ser	Pro	Cys	His	Cys	Ser	Pro	
					385					390					395					400	

ES 2 297 852 T3

	Val Gly Ser Leu	Ser Thr Gln Cys Asp	Ser Tyr Gly Arg Cys	Ser Cys Lys Pro Gly	Val
		405	410	415	420
5	Met Gly Asp Lys	Cys Asp Arg Cys Gln	Pro Gly Phe His Ser	Leu Thr Glu Ala Gly	Cys
		425	430	435	440
	Arg Pro Cys Ser	Cys Asp Leu Arg Gly	Ser Thr Asp Glu Cys	Asn Val Glu Thr Gly	Arg
		445	450	455	460
	Cys Val Cys Lys	Asp Asn Val Glu Gly	Phe Asn Cys Glu Arg	Cys Lys Pro Gly Phe	Phe
		465	470	475	480
10	Asn Leu Glu Ser	Ser Asn Pro Lys Gly	Cys Thr Pro Cys Phe	Cys Phe Gly His Ser	Ser
		485	490	495	500
	Val Cys Thr Asn	Ala Val Gly Tyr Ser	Val Tyr Asp Ile Ser	Ser Thr Phe Gln Ile	Asp
		505	510	515	520
15	Glu Asp Gly Trp	Arg Val Glu Gln Arg	Asp Gly Ser Glu Ala	Ser Leu Glu Trp Ser	Ser
		525	530	535	540
	Asp Arg Gln Asp	Ile Ala Val Ile Ser	Asp Ser Tyr Phe Pro	Arg Tyr Phe Ile Ala	Pro
		545	550	555	560
20	Val Lys Phe Leu	Gly Asn Gln Val Leu	Ser Tyr Gly Gln Asn	Leu Ser Phe Ser Phe	Arg
		565	570	575	580
	Val Asp Arg Arg	Asp Thr Arg Leu Ser	Ala Glu Asp Leu Val	Leu Glu Gly Ala Gly	Leu
		585	590	595	600
25	Arg Val Ser Val	Pro Leu Ile Ala Gln	Gly Asn Ser Tyr Pro	Ser Glu Thr Thr Val	Lys
		605	610	615	620
	Tyr Ile Phe Arg	Leu His Glu Ala Thr	Asp Tyr Pro Trp Arg	Pro Ala Leu Ser Pro	Phe
		625	630	635	640
	Glu Phe Gln Lys	Leu Leu Asn Asn Leu	Thr Ser Ile Lys Ile	Arg Gly Thr Tyr Ser	Glu
		645	650	655	660
30	Arg Thr Ala Gly	Tyr Leu Asp Asp Val	Thr Leu Gln Ser Ala	Arg Pro Gly Pro Gly	Val
		665	670	675	680
	Pro Ala Thr Trp	Val Glu Ser Cys Thr	Cys Pro Val Gly Tyr	Gly Gly Gln Phe Cys	Glu
		685	690	695	700
35	Thr Cys Leu Pro	Gly Tyr Arg Arg Glu	Thr Pro Ser Leu Gly	Pro Tyr Ser Pro Cys	Val
		705	710	715	720
	Leu Cys Thr Cys	Asn Gly His Ser Glu	Thr Cys Asp Pro Glu	Thr Gly Val Cys Asp	Cys
		725	730	735	740
40	Arg Asp Asn Thr	Ala Gly Pro His Cys	Glu Lys Cys Ser Asp	Gly Tyr Tyr Gly Asp	Ser
		745	750	755	760
	Thr Leu Gly Thr	Ser Ser Asp Cys Gln	Pro Cys Pro Cys Pro	Gly Gly Ser Ser Cys	Ala
		765	770	775	780
45	Ile Val Pro Lys	Thr Lys Glu Val Val	Cys Thr His Cys Pro	Thr Gly Thr Ala Gly	Lys
		785	790	795	800
	Arg Cys Glu Leu	Cys Asp Asp Gly Tyr	Phe Gly Asp Pro Leu	Gly Ser Asn Gly Pro	Val
		805	810	815	820
50	Arg Leu Cys Arg	Pro Cys Gln Cys Asn	Asp Asn Ile Asp Pro	Asn Ala Val Gly Asn	Cys
		825	830	835	840
	Asn Arg Leu Thr	Gly Glu Cys Leu Lys	Cys Ile Tyr Asn Thr	Ala Gly Phe Tyr Cys	Asp
		845	850	855	860
	Arg Cys Lys Glu	Gly Phe Phe Gly Asn	Pro Leu Ala Pro Asn	Pro Ala Asp Lys Cys	Lys
		865	870	875	880
55	Ala Cys Ala Cys	Asn Pro Tyr Gly Thr	Val Gln Gln Gln Ser	Ser Cys Asn Pro Val	Thr
		885	890	895	900
	Gly Gln Cys Gln	Cys Leu Pro His Val	Ser Gly Arg Asp Cys	Gly Thr Cys Asp Pro	Gly
		905	910	915	920
60	Tyr Tyr Asn Leu	Gln Ser Gly Gln Gly	Cys Glu Arg Cys Asp	Cys His Ala Leu Gly	Ser
		925	930	935	940

65

ES 2 297 852 T3

	Thr Asn Gly Gln Cys Asp Ile Arg Thr Gly Gln Cys Glu Cys Gln Pro Gly Ile Thr Gly	945	950	955	960
5	Gln His Cys Glu Arg Cys Glu Thr Asn His Phe Gly Phe Gly Pro Glu Gly Cys Lys Pro	965	970	975	980
	Cys Asp Cys His His Glu Gly Ser Leu Ser Leu Gln Cys Lys Asp Asp Gly Arg Cys Glu	985	990	995	1000
10	Cys Arg Glu Gly Phe Val Gly Asn Arg Cys Asp Gln Cys Glu Glu Asn Tyr Phe Tyr Asn	1005	1010	1015	1020
	Arg Ser Trp Pro Gly Cys Gln Glu Cys Pro Ala Cys Tyr Arg Leu Val Lys Asp Lys Ala	1025	1030	1035	1040
	Ala Glu His Arg Val Lys Leu Gln Glu Leu Glu Ser Leu Ile Ala Asn Leu Gly Thr Gly	1045	1050	1055	1060
15	Asp Asp Met Val Thr Asp Gln Ala Phe Glu Asp Arg Leu Lys Glu Ala Glu Arg Glu Val	1065	1070	1075	1080
	Thr Asp Leu Leu Arg Glu Ala Gln Glu Val Lys Asp Val Asp Gln Asn Leu Met Asp Arg	1085	1090	1095	1100
20	Leu Gln Arg Val Asn Ser Ser Leu His Ser Gln Ile Ser Arg Leu Gln Asn Ile Arg Asn	1105	1110	1115	1120
	Thr Ile Glu Glu Thr Gly Ile Leu Ala Glu Arg Ala Arg Ser Arg Val Glu Ser Thr Glu	1125	1130	1135	1140
25	Gln Leu Ile Glu Ile Ala Ser Arg Glu Leu Glu Lys Ala Lys Met Ala Ala Ala Asn Val	1145	1150	1155	1160
	Ser Ile Thr Gln Pro Glu Ser Thr Gly Glu Pro Asn Asn Met Thr Leu Leu Ala Glu Glu	1165	1170	1175	1180
30	Ala Arg Arg Leu Ala Glu Arg His Lys Gln Glu Ala Asp Asp Ile Val Arg Val Ala Lys	1185	1190	1195	1200
	Thr Ala Asn Glu Thr Ser Ala Glu Ala Tyr Asn Leu Leu Leu Arg Thr Leu Ala Gly Glu	1205	1210	1215	1220
35	Asn Gln Thr Ala Leu Glu Ile Glu Glu Leu Asn Arg Lys Tyr Glu Gln Ala Lys Asn Ile	1225	1230	1235	1240
	Ser Gln Asp Leu Glu Lys Gln Ala Ala Arg Val His Glu Glu Ala Lys Arg Ala Gly Asp	1245	1250	1255	1260
	Lys Ala Val Glu Ile Tyr Ala Ser Val Ala Gln Leu Thr Pro Val Asp Ser Glu Ala Leu	1265	1270	1275	1280
40	Glu Asn Glu Ala Asn Lys Ile Lys Lys Glu Ala Ala Asp Leu Asp Arg Leu Ile Asp Gln	1285	1290	1295	1300
	Lys Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Leu Arg Glu Asp Met Arg Gly Lys Glu His Glu Val Lys	1305	1310	1315	1320
45	Asn Leu Leu Glu Lys Gly Lys Ala Glu Gln Gln Thr Ala Asp Gln Leu Leu Ala Arg Ala	1325	1330	1335	1340
	Asp Ala Ala Lys Ala Leu Ala Glu Glu Ala Ala Lys Lys Gly Arg Ser Thr Leu Gln Glu	1345	1350	1355	1360
50	Ala Asn Asp Ile Leu Asn Asn Leu Lys Asp Phe Asp Arg Arg Val Asn Asp Asn Lys Thr	1365	1370	1375	1380
	Ala Ala Glu Glu Ala Leu Arg Arg Ile Pro Ala Ile Asn Arg Thr Ile Ala Glu Ala Asn	1385	1390	1395	1400
55	Glu Lys Thr Arg Glu Ala Gln Leu Ala Leu Gly Asn Ala Ala Ala Asp Ala Thr Glu Ala	1405	1410	1415	1420
	Lys Asn Lys Ala His Glu Ala Glu Arg Ile Ala Ser Ala Val Gln Lys Asn Ala Thr Ser	1425	1430	1435	1440
60	Thr Lys Ala Asp Ala Glu Arg Thr Phe Gly Glu Val Thr Asp Leu Asp Asn Glu Val Asn	1445	1450	1455	1460
	Gly Met Leu Arg Gln Leu Glu Glu Ala Glu Asn Glu Leu Lys Arg Lys Gln Asp Asp Ala	1465	1470	1475	1480

65

ES 2 297 852 T3

Asp Gln Asp Met Met Met Ala Gly Met Ala Ser Gln Ala Ala Gln Glu Ala Glu Leu Asn
 1485 1490 1495 1500
 Ala Arg Lys Ala Lys Asn Ser Val Ser Ser Leu Leu Ser Gln Leu Asn Asn Leu Leu Asp
 1505 1510 1515 1520
 5 Gln Leu Gly Gln Leu Asp Thr Val Asp Leu Asn Lys Leu Asn Glu Ile Glu Gly Ser Leu
 1525 1530 1535 1540
 Asn Lys Ala Lys Asp Glu Met Lys Ala Ser Asp Leu Asp Arg Lys Val Ser Asp Leu Glu
 1545 1550 1555 1560
 10 Ser Glu Ala Arg Lys Gln Glu Ala Ala Ile Met Asp Tyr Asn Arg Asp Ile Ala Glu Ile
 1565 1570 1575 1580
 Ile Lys Asp Ile His Asn Leu Glu Asp Ile Lys Lys Thr Leu Pro Thr Gly Cys Phe Asn
 1585 1590 1595 1600
 15 Thr Pro Ser Ile Glu Lys Pro
 1605

INFORMACIÓN DE LA SEQ ID NO: 11:

20 CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 1609 AMINOÁCIDOS
 (B) TIPO: AMINOÁCIDO
 25 (C) TIPO DE CADENA:
 (D) TOPOLOGÍA: LINEAL
 (E) NUMERACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS SEGÚN LA TRADUCCIÓN DEL NÚMERO DE
 ENTRADA DE GENE BANK P11047
 30 TIPO DE MOLÉCULA: PROTEÍNA
 DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO 11:

ES 2 297 852 T3

	Met	Arg	Gly	Ser	His	Arg	Ala	Ala	Pro	Ala	Leu	Arg	Pro	Arg	Gly	Arg	Leu	Trp	Pro	Val	
	1				5					10					15					20	
	Leu	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Gln	Ala	Ala	Met	Asp	Glu	Cys	
5					25					30					35					40	
	Thr	Asp	Glu	Gly	Gly	Arg	Pro	Gln	Arg	Cys	Met	Pro	Glu	Phe	Val	Asn	Ala	Ala	Phe	Asn	
					45					50					55					60	
	Val	Thr	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Thr	Cys	Gly	Thr	Pro	Pro	Glu	Glu	Tyr	Cys	Val	Gln	Thr	
					65					70					75					80	
10	Gly	Val	Thr	Gly	Val	Thr	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Cys	Asp	Ala	Gly	Gln	Pro	His	Leu	Gln	
					85					90					95					100	
	His	Gly	Ala	Ala	Phe	Leu	Thr	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gln	Ala	Asp	Thr	Thr	Trp	Trp	Gln	Ser	
					105					110					115					120	
15	Gln	Thr	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Gln	Tyr	Pro	Ser	Ser	Ile	Asn	Leu	Thr	Leu	His	Leu	Gly	
					125					130					135					140	
	Lys	Ala	Phe	Asp	Ile	Thr	Tyr	Val	Arg	Leu	Lys	Phe	His	Thr	Ser	Arg	Pro	Glu	Ser	Phe	
					145					150					155					160	
20	Ala	Ile	Tyr	Lys	Arg	Thr	Arg	Glu	Asp	Gly	Pro	Trp	Ile	Pro	Tyr	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Gly	
					165					170					175					180	
	Ser	Cys	Glu	Asn	Thr	Tyr	Ser	Lys	Ala	Asn	Arg	Gly	Phe	Ile	Arg	Thr	Gly	Gly	Asp	Glu	
					185					190					195					200	
25	Gln	Gln	Ala	Leu	Cys	Thr	Asp	Glu	Phe	Ser	Asp	Phe	Ser	Pro	Leu	Thr	Gly	Gly	Asn	Val	
					205					210					215					220	
	Ala	Phe	Ser	Thr	Leu	Glu	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Tyr	Asn	Phe	Asp	Asn	Ser	Pro	Val	Leu	
					225					230					235					240	
	Gln	Glu	Trp	Val	Thr	Ala	Thr	Asp	Ile	Arg	Val	Thr	Leu	Asn	Arg	Leu	Asn	Thr	Phe	Gly	
30					245					250					255					260	
	Asp	Glu	Val	Phe	Asn	Asp	Pro	Lys	Val	Leu	Lys	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ser	Asp	Phe	
					265					270					275					280	
	Ala	Val	Gly	Gly	Arg	Cys	Lys	Cys	Asn	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Met	Lys	Asn	Glu	Phe	
35					285					290					295					300	
	Asp	Lys	Leu	Val	Cys	Asn	Cys	Lys	His	Asn	Thr	Tyr	Gly	Val	Asp	Cys	Glu	Lys	Cys	Leu	
					305					310					315					320	
	Pro	Phe	Phe	Asn	Asp	Arg	Pro	Trp	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Glu	Ser	Ala	Ser	Glu	Cys	Leu	
					325					330					335					340	
40	Pro	Cys	Asp	Cys	Asn	Gly	Arg	Ser	Gln	Glu	Cys	Tyr	Phe	Asp	Pro	Glu	Leu	Tyr	Arg	Ser	
					345					350					355					360	
	Thr	Gly	His	Gly	Gly	His	Cys	Thr	Asn	Cys	Gln	Asp	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	His	Cys	Glu	
					365					370					375					380	
45	Arg	Cys	Arg	Glu	Asn	Phe	Phe	Arg	Leu	Gly	Asn	Asn	Glu	Ala	Cys	Ser	Ser	Cys	His	Cys	
					385					390					395					400	

50

55

60

65

ES 2 297 852 T3

	Ser Pro Val Gly	Ser Leu Ser Thr Gln	Cys Asp Ser Tyr Gly	Arg Cys Ser Cys Lys Pro
	405		410	415 420
5	Gly Val Met Gly	Asp Lys Cys Asp Arg	Cys Gln Pro Gly Phe	His Ser Leu Thr Glu Ala
	425		430	435 440
	Gly Cys Arg Pro	Cys Ser Cys Asp Pro	Ser Gly Ser Ile Asp	Glu Cys Asn Val Glu Thr
	445		450	455 460
	Gly Arg Cys Val	Cys Lys Asp Asn Val	Glu Gly Phe Asn Cys	Glu Arg Cys Lys Pro Gly
	465		470	475 480
10	Phe Phe Asn Leu	Glu Ser Ser Asn Pro	Arg Gly Cys Thr Pro	Cys Phe Cys Phe Gly His
	485		490	495 500
	Ser Ser Val Cys	Thr Asn Ala Val Gly	Tyr Ser Val Tyr Ser	Ile Ser Ser Thr Phe Gln
	505		510	515 520
15	Ile Asp Glu Asp	Gly Trp Arg Ala Glu	Gln Arg Asp Gly Ser	Glu Ala Ser Leu Glu Trp
	525		530	535 540
	Ser Ser Glu Arg	Gln Asp Ile Ala Val	Ile Ser Asp Ser Tyr	Phe Pro Arg Tyr Phe Ile
	545		550	555 560
20	Ala Pro Ala Lys	Phe Leu Gly Lys Gln	Val Leu Ser Tyr Gly	Gln Asn Leu Ser Phe Ser
	565		570	575 580
	Phe Arg Val Asp	Arg Arg Asp Thr Arg	Leu Ser Ala Glu Asp	Leu Val Leu Glu Gly Ala
	585		590	595 600
	Gly Leu Arg Val	Ser Val Pro Leu Ile	Ala Gln Gly Asn Ser	Tyr Pro Ser Glu Thr Thr
	605		610	615 620
25	Val Lys Tyr Val	Phe Arg Leu His Glu	Ala Thr Asp Tyr Pro	Trp Arg Pro Ala Leu Thr
	625		630	635 640
	Pro Phe Glu Phe	Gln Lys Leu Leu Asn	Asn Leu Thr Ser Ile	Lys Ile Arg Gly Thr Tyr
	645		650	655 660
30	Ser Glu Arg Ser	Ala Gly Tyr Leu Asp	Asp Val Thr Leu Ala	Ser Ala Arg Pro Gly Pro
	665		670	675 680
	Gly Val Pro Ala	Thr Trp Val Glu Ser	Cys Thr Cys Pro Val	Gly Tyr Gly Gly Gln Phe
	685		690	695 700
35	Cys Glu Met Cys	Leu Ser Gly Tyr Arg	Arg Glu Thr Pro Asn	Leu Gly Pro Tyr Ser Pro
	705		710	715 720
	Cys Val Leu Cys	Ala Cys Asn Gly His	Ser Glu Thr Cys Asp	Pro Glu Thr Gly Val Cys
	725		730	735 740
40	Asn Cys Arg Asp	Asn Thr Ala Gly Pro	His Cys Glu Lys Cys	Ser Asp Gly Tyr Tyr Gly
	745		750	755 760
	Asp Ser Thr Ala	Gly Thr Ser Ser Asp	Cys Gln Pro Cys Pro	Cys Pro Gly Gly Ser Ser
	765		770	775 780
	Cys Ala Val Val	Pro Lys Thr Lys Glu	Val Val Cys Thr Asn	Cys Pro Thr Gly Thr Thr
	785		790	795 800
45	Gly Lys Arg Cys	Glu Leu Cys Asp Asp	Gly Tyr Phe Gly Asp	Pro Leu Gly Arg Asn Gly
	805		810	815 820
	Pro Val Arg Leu	Cys Arg Leu Cys Gln	Cys Ser Asp Asn Ile	Asp Pro Asn Ala Val Gly
	825		830	835 840
50	Asn Cys Asn Arg	Leu Thr Gly Glu Cys	Leu Lys Cys Ile Tyr	Asn Thr Ala Gly Phe Tyr
	845		850	855 860
	Cys Asp Arg Cys	Lys Asp Gly Phe Phe	Gly Asn Pro Leu Ala	Pro Asn Pro Ala Asp Lys
	865		870	875 880
55	Cys Lys Ala Cys	Asn Cys Asn Pro Tyr	Gly Thr Met Lys Gln	Gln Ser Ser Cys Asn Pro
	885		890	895 900
	Val Thr Gly Gln	Cys Glu Cys Leu Pro	His Val Thr Gly Gln	Asp Cys Gly Ala Cys Asp
	905		910	915 920
60	Pro Gly Phe Tyr	Asn Leu Gln Ser Gly	Gln Gly Cys Glu Arg	Cys Asp Cys His Ala Leu
	925		930	935 940

65

ES 2 297 852 T3

	Gly Ser Thr Asn Gly Gln Cys Asp Ile Arg Thr Gly Gln Cys Glu Cys Gln Pro Gly Ile	945	950	955	960
	Thr Gly Gln His Cys Glu Arg Cys Glu Val Asn His Phe Gly Phe Gly Pro Glu Gly Cys	965	970	975	980
5	Lys Pro Cys Asp Cys His Pro Glu Gly Ser Leu Ser Leu Gln Cys Lys Asp Asp Gly Arg	985	990	995	1000
	Cys Glu Cys Arg Glu Gly Phe Val Gly Asn Arg Cys Asp Gln Cys Glu Glu Asn Tyr Phe	1005	1010	1015	1020
10	Tyr Asn Arg Ser Trp Pro Gly Cys Gln Glu Cys Pro Ala Cys Tyr Arg Leu Val Lys Asp	1025	1030	1035	1040
	Lys Val Ala Asp His Arg Val Lys Leu Gln Glu Leu Glu Ser Leu Ile Ala Asn Leu Gly	1045	1050	1055	1060
15	Thr Gly Asp Glu Met Val Thr Asp Gln Ala Phe Glu Asp Arg Leu Lys Glu Ala Glu Arg	1065	1070	1075	1080
	Glu Val Met Asp Leu Leu Arg Glu Ala Gln Asp Val Lys Asp Val Asp Gln Asn Leu Met	1085	1090	1095	1100
20	Asp Arg Leu Gln Arg Val Asn Asn Thr Leu Ser Ser Gln Ile Ser Arg Leu Gln Asn Ile	1105	1110	1115	1120
	Arg Asn Thr Ile Glu Glu Thr Gly Asn Leu Ala Glu Gln Ala Arg Ala His Val Glu Asn	1125	1130	1135	1140
	Thr Glu Arg Leu Ile Glu Ile Ala Ser Arg Glu Leu Glu Lys Ala Lys Val Ala Ala Ala	1145	1150	1155	1160
25	Asn Val Ser Val Thr Gln Pro Glu Ser Thr Gly Asp Pro Asn Asn Met Thr Leu Leu Ala	1165	1170	1175	1180
	Glu Glu Ala Arg Lys Leu Ala Glu Arg His Lys Gln Glu Ala Asp Asp Ile Val Arg Val	1185	1190	1195	1200
30	Ala Lys Thr Ala Asn Asp Thr Ser Thr Glu Ala Tyr Asn Leu Leu Leu Arg Thr Leu Ala	1205	1210	1215	1220
	Gly Glu Asn Gln Thr Ala Phe Glu Ile Glu Glu Leu Asn Arg Lys Tyr Glu Gln Ala Lys	1225	1230	1235	1240
35	Asn Ile Ser Gln Asp Leu Glu Lys Gln Ala Ala Arg Val His Glu Glu Ala Lys Arg Ala	1245	1250	1255	1260
	Gly Asp Lys Ala Val Glu Ile Tyr Ala Ser Val Ala Gln Leu Ser Pro Leu Asp Ser Glu	1265	1270	1275	1280
40	Thr Leu Glu Asn Glu Ala Asn Asn Ile Lys Met Glu Ala Glu Asn Leu Glu Gln Leu Ile	1285	1290	1295	1300
	Asp Gln Lys Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Leu Arg Glu Asp Met Arg Gly Lys Glu Leu Glu	1305	1310	1315	1320
	Val Lys Asn Leu Leu Glu Lys Gly Lys Thr Glu Gln Gln Thr Ala Asp Gln Leu Leu Ala	1325	1330	1335	1340
45	Arg Ala Asp Ala Ala Lys Ala Leu Ala Glu Glu Ala Ala Lys Lys Gly Arg Asp Thr Leu	1345	1350	1355	1360
	Gln Glu Ala Asn Asp Ile Leu Asn Asn Leu Lys Asp Phe Asp Arg Arg Val Asn Asp Asn	1365	1370	1375	1380
50	Lys Thr Ala Ala Glu Glu Ala Leu Arg Lys Ile Pro Ala Ile Asn Gln Thr Ile Thr Glu	1385	1390	1395	1400
	Ala Asn Glu Lys Thr Arg Glu Ala Gln Gln Ala Leu Gly Ser Ala Ala Ala Asp Ala Thr	1405	1410	1415	1420
55	Glu Ala Lys Asn Lys Ala His Glu Ala Glu Arg Ile Ala Ser Ala Val Gln Lys Asn Ala	1425	1430	1435	1440
	Thr Ser Thr Lys Ala Glu Ala Glu Arg Thr Phe Ala Glu Val Thr Asp Leu Asp Asn Glu	1445	1450	1455	1460
60	Val Asn Asn Met Leu Lys Gln Leu Gln Glu Ala Glu Lys Glu Leu Lys Arg Lys Gln Asp	1465	1470	1475	1480

65

ES 2 297 852 T3

Asp Ala Asp Gln Asp Met Met Met Ala Gly Met Ala Ser Gln Ala Ala Gln Glu Ala Glu
 1485 1490 1495 1500
 Ile Asn Ala Arg Lys Ala Lys Asn Ser Val Thr Ser Leu Leu Ser Ile Ile Asn Asp Leu
 1505 1510 1515 1520
 5 Leu Glu Gln Leu Gly Gln Leu Asp Thr Val Asp Leu Asn Lys Leu Asn Glu Ile Glu Gly
 1525 1530 1535 1540
 Thr Leu Asn Lys Ala Lys Asp Glu Met Lys Val Ser Asp Leu Asp Arg Lys Val Ser Asp
 1545 1550 1555 1560
 10 Leu Glu Asn Glu Ala Lys Lys Gln Glu Ala Ala Ile Met Asp Tyr Asn Arg Asp Ile Glu
 1565 1570 1575 1580
 Glu Ile Met Lys Asp Ile Arg Asn Leu Glu Asp Ile Arg Lys Thr Leu Pro Ser Gly Cys
 1585 1590 1595 1600
 15 Phe Asn Thr Pro Ser Ile Glu Lys Pro
 1605

20 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Gerardo Castillo
 Alan Snow
 25 <120> Aplicaciones terapéuticas y para diagnóstico de la laminina y de fragmentos proteicos obtenidos a partir de
 laminina
 <130> PROTEO.PO3EP
 30 <140> 09/938.275
 <141> 2001-08-22
 <160> 11
 35 <170> FastSEQ para la versión 4.0 de Windows
 <210> 1
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus Musculus*
 45 <300>
 <308> Swissprot P19137
 <309> 1990-11-01
 50 <400> 1
 Leu His Arg Glu His Gly Glu Leu Pro Pro Glu
 1 5 10
 55 <210> 2
 <211> 177
 <212> PRT
 60 <213> *Mus Musculus*
 <300>
 <308> Swissprot P19137
 65 <309> 1990-11-01

ES 2 297 852 T3

<400> 2

```

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

```

<210> 3

25 <211> 177

<212> PRT

<213> *Homo Sapiens*

30

<300>

<308> Swissprot P25391

<309> 1992-05-01

35

<400> 3

```

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

```

<210> 4

60 <211> 3084

<212> PRT

<213> *Mus Musculus*

65

<300>

<308> Swissprot P19137

<309> 1990-11-01

ES 2 297 852 T3

<400> 4

	Met	Arg	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Ala	Ala	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Ala	Ser
	1				5					10					15	
5	Val	Leu	Trp	Val	Thr	Val	Arg	Ser	Gln	Gln	Arg	Gly	Leu	Phe	Pro	Ala
			20					25					30			
	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Thr	Asn	Ala	His	Ile	Ser	Ala	Asn	Ala	Thr	Cys
			35					40					45			
	Gly	Glu	Lys	Gly	Pro	Glu	Met	Phe	Cys	Lys	Leu	Val	Glu	His	Val	Pro
		50					55					60				
10	Gly	Arg	Pro	Val	Arg	His	Ala	Gln	Cys	Arg	Val	Cys	Asp	Gly	Asn	Ser
	65					70					75				80	
	Thr	Asn	Pro	Arg	Glu	Arg	His	Pro	Ile	Ser	His	Ala	Ile	Asp	Gly	Thr
					85					90				95		
	Asn	Asn	Trp	Trp	Gln	Ser	Pro	Ser	Ile	Gln	Asn	Gly	Arg	Glu	Tyr	His
			100					105					110			
15	Trp	Val	Thr	Val	Thr	Leu	Asp	Leu	Arg	Gln	Val	Phe	Gln	Val	Ala	Tyr
		115						120				125				
	Ile	Ile	Ile	Lys	Ala	Ala	Asn	Ala	Pro	Arg	Pro	Gly	Asn	Trp	Ile	Leu
		130					135					140				
20	Glu	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Val	Lys	Phe	Lys	Pro	Trp	Gln	Tyr	Tyr	Ala
	145					150					155				160	
	Val	Ser	Asp	Thr	Glu	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Lys	Ile	Thr	Pro	Arg	Arg
					165					170					175	
	Gly	Pro	Pro	Thr	Tyr	Arg	Ala	Asp	Asn	Glu	Val	Ile	Cys	Thr	Ser	Tyr
				180				185					190			
25	Tyr	Ser	Lys	Leu	Val	Pro	Leu	Glu	His	Gly	Glu	Ile	His	Thr	Ser	Leu
		195						200					205			
	Ile	Asn	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Asp	Asp	Pro	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Glu
		210				215						220				
	Phe	Thr	Ser	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	Arg	Leu	Gln	Arg	Ile	Arg	Thr
30	225					230					235				240	
	Leu	Asn	Ala	Asp	Leu	Met	Thr	Leu	Ser	His	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Leu
				245						250					255	
	Asp	Pro	Ile	Val	Thr	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Lys	Asp	Ile	Ser
			260					265					270			
35	Val	Gly	Gly	Met	Cys	Ile	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Ser	Cys	Pro	Trp
		275						280					285			
	Asp	Glu	Glu	Ala	Lys	Gln	Leu	Gln	Cys	Gln	Cys	Glu	His	Asn	Thr	Cys
		290					295					300				
	Gly	Glu	Ser	Cys	Asp	Arg	Cys	Cys	Pro	Gly	Tyr	His	Gln	Gln	Pro	Trp
40	305					310					315				320	
	Arg	Pro	Gly	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly	Asn	Glu	Cys	Glu	Glu	Cys	Asn	Cys
				325						330					335	
	His	Asn	Lys	Ala	Lys	Asp	Cys	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Val	Ala	Lys	Glu
			340					345					350			
45	Arg	Arg	Ser	Leu	Asn	Thr	Ala	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Cys
			355					360					365			
	Val	Asn	Cys	Ser	Gln	Asn	Thr	Thr	Gly	Ile	Asn	Cys	Glu	Thr	Cys	Ile
		370					375					380				
	Asp	Gln	Tyr	Tyr	Arg	Pro	His	Lys	Val	Ser	Pro	Tyr	Asp	Asp	His	Pro
	385					390					395				400	
50	Cys	Arg	Pro	Cys	Asn	Cys	Asp	Pro	Val	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Cys
				405						410					415	
	Ile	Lys	Asp	Asp	Arg	His	Ala	Asp	Leu	Ala	Asn	Gly	Lys	Trp	Pro	Gly
			420					425					430			
	Gln	Cys	Pro	Cys	Arg	Lys	Gly	Tyr	Ala	Gly	Asp	Lys	Cys	Asp	Arg	Cys
55			435					440					445			
	Gln	Phe	Gly	Tyr	Arg	Gly	Phe	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Asp	Cys	Arg
		450					455					460				
	Thr	Val	Gly	Ser	Leu	Asn	Glu	Asp	Pro	Cys	Ile	Glu	Pro	Cys	Leu	Cys
	465					470					475				480	
60	Lys	Lys	Asn	Val	Glu	Gly	Lys	Asn	Cys	Asp	Arg	Cys	Lys	Pro	Gly	Phe
				485						490				495		
	Tyr	Asn	Leu	Lys	Glu	Arg	Asn	Pro	Glu	Gly	Cys	Ser	Glu	Cys	Phe	Cys
				500					505					510		
	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Val	Cys	Asp	Ser	Leu	Thr	Trp	Ser	Ile	Ser	Gln
			515					520					525			
65	Val	Thr	Asn	Met	Ser	Gly	Trp	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Met	Ser	Thr	Asn
		530					535					540				

ES 2 297 852 T3

	Lys	Ile	Arg	Ser	Gln	Gln	Asp	Val	Leu	Gly	Gly	His	Arg	Gln	Ile	Ser
	545					550					555					560
	Ile	Asn	Asn	Thr	Ala	Val	Met	Gln	Arg	Leu	Thr	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Trp
				565						570					575	
5	Ala	Ala	Pro	Glu	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asn	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Gly	Gly
				580					585					590		
	Phe	Leu	Lys	Tyr	Thr	Val	Ser	Tyr	Asp	Ile	Pro	Val	Glu	Thr	Val	Asp
		595					600					605				
10	Ser	Asp	Leu	Met	Ser	His	Ala	Asp	Ile	Ile	Ile	Lys	Gly	Asn	Gly	Leu
	610					615						620				
	Thr	Ile	Ser	Thr	Arg	Ala	Glu	Gly	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Tyr	Glu	Glu
	625				630					635					640	
	Tyr	Phe	Asn	Val	Val	Arg	Leu	Val	Pro	Glu	Asn	Phe	Arg	Asp	Phe	Asn
				645						650					655	
15	Thr	Arg	Arg	Glu	Ile	Asp	Arg	Asp	Gln	Leu	Met	Thr	Val	Leu	Ala	Asn
			660						665					670		
	Val	Thr	His	Leu	Leu	Ile	Arg	Ala	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Lys	Met	Ala
		675					680						685			
20	Leu	Tyr	Arg	Leu	Asp	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Ile	Ala	Ser	Pro	Asn	Ala
	690					695						700				
	Ile	Asp	Leu	Ala	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Glu	His	Cys	Glu	Cys	Pro	Gln
	705				710					715					720	
	Gly	Tyr	Thr	Gly	Thr	Ser	Cys	Glu	Ala	Cys	Leu	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Arg
				725						730					735	
25	Val	Asp	Gly	Ile	Leu	Phe	Gly	Gly	Ile	Cys	Gln	Pro	Cys	Glu	Cys	His
		740							745					750		
	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Asp	Ile	His	Gly	Ile	Cys	Ser	Val	Cys	Thr
		755					760						765			
30	His	Asn	Thr	Thr	Gly	Asp	His	Cys	Glu	Gln	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Tyr
		770				775						780				
	Gly	Thr	Pro	Ser	Arg	Gly	Thr	Pro	Gly	Asp	Cys	Gln	Pro	Cys	Ala	Cys
	785					790				795					800	
	Pro	Leu	Ser	Ile	Asp	Ser	Asn	Asn	Phe	Ser	Pro	Thr	Cys	His	Leu	Thr
				805						810					815	
35	Asp	Gly	Glu	Glu	Val	Val	Cys	Asp	Gln	Cys	Ala	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly
			820						825					830		
	Ser	Trp	Cys	Glu	Arg	Cys	Ala	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Pro	Thr	Val
		835						840					845			
40	Pro	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Pro	Cys	Asn	Cys	Ser	Gly	Asn	Val	Asp	Pro
		850					855					860				
	Leu	Glu	Ala	Gly	His	Cys	Asp	Ser	Val	Thr	Gly	Glu	Cys	Leu	Lys	Cys
	865				870					875					880	
	Leu	Trp	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	His	Cys	Glu	Arg	Cys	Ala	Asp	Gly	Phe
				885						890					895	
45	Tyr	Gly	Asp	Ala	Val	Thr	Ala	Lys	Asn	Cys	Arg	Ala	Cys	Asp	Cys	His
			900						905					910		
	Glu	Asn	Gly	Ser	Leu	Ser	Gly	Val	Cys	His	Leu	Glu	Thr	Gly	Leu	Cys
		915					920						925			
50	Asp	Cys	Lys	Pro	His	Val	Thr	Gly	Gln	Gln	Cys	Asp	Gln	Cys	Leu	Ser
		930					935					940				
	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Thr	Gly	Leu	Gly	Cys	Val	Pro	Cys	Asn	Cys
	945				950					955					960	
	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Val	Ser	Asp	Asn	Cys	Thr	Glu	Glu	Gly	Gln	Cys
				965						970					975	
55	His	Cys	Gly	Pro	Gly	Val	Ser	Gly	Lys	Gln	Cys	Asp	Arg	Cys	Ser	His
			980						985					990		
	Gly	Phe	Tyr	Ala	Phe	Gln	Asp	Gly	Gly	Cys	Thr	Pro	Cys	Asp	Cys	Ala
		995					1000					1005				
60	His	Thr	Gln	Asn	Asn	Cys	Asp	Pro	Ala	Ser	Gly	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro
		1010					1015					1020				
	Pro	His	Thr	Gln	Gly	Leu	Lys	Cys	Glu	Glu	Cys	Glu	Glu	Ala	Tyr	Trp

ES 2 297 852 T3

	1025		1030		1035		1040
	Gly	Leu	Asp	Pro	Glu	Gln	Gly
5							
10							
15							
20							
25							
30							
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

ES 2 297 852 T3

Gln Gly Ser Val His Ser Asp Cys Asp Arg Ala Ser Gly Gln Cys Val
 1525 1530 1535
 Cys Lys Pro Gly Ala Thr Gly Leu His Cys Glu Lys Cys Leu Pro Arg
 1540 1545 1550
 His Ile Leu Met Glu Ser Asp Cys Val Ser Cys Asp Asp Asp Cys Val
 1555 1560 1565
 Gly Pro Leu Leu Asn Asp Leu Asp Ser Val Gly Asp Ala Val Leu Ser
 1570 1575 1580
 Leu Asn Leu Thr Gly Val Ser Pro Ala Pro Tyr Gly Ile Leu Glu Asn
 1585 1590 1595 1600
 Leu Glu Asn Thr Thr Lys Tyr Phe Gln Arg Tyr Leu Ile Lys Glu Asn
 1605 1610 1615
 Ala Lys Lys Ile Arg Ala Glu Ile Gln Leu Glu Gly Ile Ala Glu Gln
 1620 1625 1630
 Thr Glu Asn Leu Gln Lys Glu Leu Thr Arg Val Leu Ala Arg His Gln
 1635 1640 1645
 Lys Val Asn Ala Glu Met Glu Arg Thr Ser Asn Gly Thr Gln Ala Leu
 1650 1655 1660
 Ala Thr Phe Ile Glu Gln Leu His Ala Asn Ile Lys Glu Ile Thr Glu
 1665 1670 1675 1680
 Lys Val Ala Thr Leu Asn Gln Thr Ala Arg Lys Asp Phe Gln Pro Pro
 1685 1690 1695
 Val Ser Ala Leu Gln Ser Met His Gln Asn Ile Ser Ser Leu Leu Gly
 1700 1705 1710
 Leu Ile Lys Glu Arg Asn Phe Thr Glu Met Gln Gln Asn Ala Thr Leu
 1715 1720 1725
 Glu Leu Lys Ala Ala Lys Asp Leu Leu Ser Arg Ile Gln Lys Arg Phe
 1730 1735 1740
 Gln Lys Pro Gln Glu Lys Leu Lys Ala Leu Lys Glu Ala Asn Ser Leu
 1745 1750 1755 1760
 Leu Ser Asn His Ser Glu Lys Leu Gln Ala Ala Glu Glu Leu Leu Lys
 1765 1770 1775
 Glu Ala Gly Ser Lys Thr Gln Glu Ser Asn Leu Leu Leu Leu Val
 1780 1785 1790
 Lys Ala Asn Leu Lys Glu Glu Phe Gln Glu Lys Lys Leu Arg Val Gln
 1795 1800 1805
 Glu Glu Gln Asn Val Thr Ser Glu Leu Ile Ala Lys Gly Arg Glu Trp
 1810 1815 1820
 Val Asp Ala Ala Gly Thr His Thr Ala Ala Ala Gln Asp Thr Leu Thr
 1825 1830 1835 1840
 Gln Leu Glu His His Arg Asp Glu Leu Leu Leu Trp Ala Arg Lys Ile
 1845 1850 1855
 Arg Ser His Val Asp Asp Leu Val Met Gln Met Ser Lys Arg Arg Ala
 1860 1865 1870
 Arg Asp Leu Val His Arg Ala Glu Gln His Ala Ser Glu Leu Gln Ser
 1875 1880 1885
 Arg Ala Gly Ala Leu Asp Arg Asp Leu Glu Asn Val Arg Asn Val Ser
 1890 1895 1900
 Leu Asn Ala Thr Ser Ala Ala His Val His Ser Asn Ile Gln Thr Leu
 1905 1910 1915 1920
 Thr Glu Glu Ala Glu Met Leu Ala Ala Asp Ala His Lys Thr Ala Asn
 1925 1930 1935
 Lys Thr Asp Leu Ile Ser Glu Ser Leu Ala Ser Arg Gly Lys Ala Val
 1940 1945 1950
 Leu Gln Arg Ser Ser Arg Phe Leu Lys Glu Ser Val Gly Thr Arg Arg
 1955 1960 1965
 Lys Gln Gln Gly Ile Thr Met Lys Leu Asp Glu Leu Lys Asn Leu Thr
 1970 1975 1980
 Ser Gln Phe Gln Glu Ser Val Asp Asn Ile Thr Lys Gln Ala Asn Asp
 1985 1990 1995 2000
 Ser Leu Ala Met Leu Arg Glu Ser Pro Gly Gly Met Arg Glu Lys Gly

ES 2 297 852 T3

	2005	2010	2015
	Arg Lys Ala Arg Glu Leu Ala Ala Ala Ala Asn Glu Ser Ala Val Lys		
	2020	2025	2030
5	Thr Leu Glu Asp Val Leu Ala Leu Ser Leu Arg Val Phe Asn Thr Ser		
	2035	2040	2045
	Glu Asp Leu Ser Arg Val Asn Ala Thr Val Gln Glu Thr Asn Asp Leu		
	2050	2055	2060
	Leu His Asn Ser Thr Met Thr Thr Leu Leu Ala Gly Arg Lys Met Lys		
	2065	2070	2075
10	Asp Met Glu Met Gln Ala Asn Leu Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro Leu		
	2085	2090	2095
	Lys Thr Leu Glu Asn Leu Ser Arg Asn Leu Ser Glu Ile Lys Leu		
	2100	2105	2110
	Leu Ile Ser Arg Ala Arg Lys Gln Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val		
15	2115	2120	2125
	Ser Ala Asp Arg Asp Cys Ile Arg Ala Tyr Gln Pro Gln Thr Ser Ser		
	2130	2135	2140
	Thr Asn Tyr Asn Thr Leu Ile Leu Asn Val Lys Thr Gln Glu Pro Asp		
	2145	2150	2155
20	Asn Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asp Phe Leu Ala		
	2165	2170	2175
	Val Glu Met Arg Arg Gly Lys Val Ala Phe Leu Trp Asp Leu Gly Ser		
	2180	2185	2190
	Gly Ser Thr Arg Leu Glu Phe Pro Glu Val Ser Ile Asn Asn Asn Arg		
	2195	2200	2205
25	Trp His Ser Ile Tyr Ile Thr Arg Phe Gly Asn Met Gly Ser Leu Ser		
	2210	2215	2220
	Val Lys Glu Ala Ser Ala Ala Glu Asn Pro Pro Val Arg Thr Ser Lys		
	2225	2230	2235
	Ser Pro Gly Pro Ser Lys Val Leu Asp Ile Asn Asn Ser Thr Leu Met		
30	2245	2250	2255
	Phe Val Gly Gly Leu Gly Gly Gln Ile Lys Lys Ser Pro Ala Val Lys		
	2260	2265	2270
	Val Thr His Phe Lys Gly Cys Met Gly Glu Ala Phe Leu Asn Gly Lys		
	2275	2280	2285
35	Ser Ile Gly Leu Trp Asn Tyr Ile Glu Arg Glu Gly Lys Cys Asn Gly		
	2290	2295	2300
	Cys Phe Gly Ser Ser Gln Asn Glu Asp Ser Ser Phe His Phe Asp Gly		
	2305	2310	2315
	Ser Gly Tyr Ala Met Val Glu Lys Thr Leu Arg Pro Thr Val Thr Gln		
	2325	2330	2335
40	Ile Val Ile Leu Phe Ser Thr Phe Ser Pro Asn Gly Leu Leu Phe Tyr		
	2340	2345	2350
	Leu Ala Ser Asn Gly Thr Lys Asp Phe Leu Ser Ile Glu Leu Val Arg		
	2355	2360	2365
	Gly Arg Val Lys Val Met Val Asp Leu Gly Ser Gly Pro Leu Thr Leu		
45	2370	2375	2380
	Met Thr Asp Arg Arg Tyr Asn Asn Gly Thr Trp Tyr Lys Ile Ala Phe		
	2385	2390	2395
	Gln Arg Asn Arg Lys Gln Gly Leu Leu Ala Val Phe Asp Ala Tyr Asp		
	2405	2410	2415
50	Thr Ser Asp Lys Glu Thr Lys Gln Gly Glu Thr Pro Gly Ala Ala Ser		
	2420	2425	2430
	Asp Leu Asn Arg Leu Glu Lys Asp Leu Ile Tyr Val Gly Gly Leu Pro		
	2435	2440	2445
	His Ser Lys Ala Val Arg Lys Gly Val Ser Ser Arg Ser Tyr Val Gly		
	2450	2455	2460
55	Cys Ile Lys Asn Leu Glu Ile Ser Arg Ser Thr Phe Asp Leu Leu Arg		
	2465	2470	2475
	Asn Ser Tyr Gly Val Arg Lys Gly Cys Ala Leu Glu Pro Ile Gln Ser		
	2485	2490	2495

ES 2 297 852 T3

Val Ser Phe Leu Arg Gly Gly Tyr Val Glu Met Pro Pro Lys Ser Leu
 2500 2505 2510
 Ser Pro Glu Ser Ser Leu Leu Ala Thr Phe Ala Thr Lys Asn Ser Ser
 2515 2520 2525
 Gly Ile Leu Leu Val Ala Leu Gly Lys Asp Ala Glu Glu Ala Gly Gly
 2530 2535 2540
 Ala Gln Ala His Val Pro Phe Phe Ser Ile Met Leu Leu Glu Gly Arg
 2545 2550 2555 2560
 Ile Glu Val His Val Asn Ser Gly Asp Gly Thr Ser Leu Arg Lys Ala
 2565 2570 2575
 Leu Leu His Ala Pro Thr Gly Ser Tyr Ser Asp Gly Gln Glu His Ser
 2580 2585 2590
 Ile Ser Leu Val Arg Asn Arg Arg Val Ile Thr Ile Gln Val Asp Glu
 2595 2600 2605
 Asn Ser Pro Val Glu Met Lys Leu Gly Pro Leu Thr Glu Gly Lys Thr
 2610 2615 2620
 Ile Asp Ile Ser Asn Leu Tyr Ile Gly Gly Leu Pro Glu Asp Lys Ala
 2625 2630 2635 2640
 Thr Pro Met Leu Lys Met Arg Thr Ser Phe His Gly Cys Ile Lys Asn
 2645 2650 2655
 Val Val Leu Asp Ala Gln Leu Leu Asp Phe Thr His Ala Thr Gly Ser
 2660 2665 2670
 Glu Gln Val Glu Leu Asp Thr Cys Leu Leu Ala Glu Glu Pro Met Gln
 2675 2680 2685
 Ser Leu His Arg Glu His Gly Glu Leu Pro Pro Glu Pro Pro Thr Leu
 2690 2695 2700
 Pro Gln Pro Glu Leu Cys Ala Val Asp Thr Ala Pro Gly Tyr Val Ala
 2705 2710 2715 2720
 Gly Ala His Gln Phe Gly Leu Ser Gln Asn Ser His Leu Val Leu Pro
 2725 2730 2735
 Leu Asn Gln Ser Asp Val Arg Lys Arg Leu Gln Val Gln Leu Ser Ile
 2740 2745 2750
 Arg Thr Phe Ala Ser Ser Gly Leu Ile Tyr Tyr Val Ala His Gln Asn
 2755 2760 2765
 Gln Met Asp Tyr Ala Thr Leu Gln Leu Gln Glu Gly Arg Leu His Phe
 2770 2775 2780
 Met Phe Asp Leu Gly Lys Gly Arg Thr Lys Val Ser His Pro Ala Leu
 2785 2790 2795 2800
 Leu Ser Asp Gly Lys Trp His Thr Val Lys Thr Glu Tyr Ile Lys Arg
 2805 2810 2815
 Lys Ala Phe Met Thr Val Asp Gly Gln Glu Ser Pro Ser Val Thr Val
 2820 2825 2830
 Val Gly Asn Ala Thr Thr Leu Asp Val Glu Arg Lys Leu Tyr Leu Gly
 2835 2840 2845
 Gly Leu Pro Ser His Tyr Arg Ala Arg Asn Ile Gly Thr Ile Thr His
 2850 2855 2860
 Ser Ile Pro Ala Cys Ile Gly Glu Ile Met Val Asn Gly Gln Gln Leu
 2865 2870 2875 2880
 Asp Lys Asp Arg Pro Leu Ser Ala Ser Ala Val Asp Arg Cys Tyr Val
 2885 2890 2895
 Val Ala Gln Glu Gly Thr Phe Phe Glu Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Leu
 2900 2905 2910
 Val Lys Glu Gly Tyr Lys Val Arg Leu Asp Leu Asn Ile Thr Leu Glu
 2915 2920 2925
 Phe Arg Thr Thr Ser Lys Asn Gly Val Leu Leu Gly Ile Ser Ser Ala
 2930 2935 2940
 Lys Val Asp Ala Ile Gly Leu Glu Ile Val Asp Gly Lys Val Leu Phe
 2945 2950 2955 2960
 His Val Asn Asn Gly Ala Gly Arg Ile Thr Ala Thr Tyr Gln Pro Arg
 2965 2970 2975
 Ala Ala Arg Ala Leu Cys Asp Gly Lys Trp His Thr Leu Gln Ala His

ES 2 297 852 T3

```

2980      2985      2990
Lys Ser Lys His Arg Ile Val Leu Thr Val Asp Gly Asn Ser Val Arg
2995      3000      3005
Ala Glu Ser Pro His Thr His Ser Thr Ser Ala Asp Thr Asn Asp Pro
5 3010      3015      3020
Ile Tyr Val Gly Gly Tyr Pro Ala His Ile Lys Gln Asn Cys Leu Ser
3025      3030      3035      3040
Ser Arg Ala Ser Phe Arg Gly Cys Val Arg Asn Leu Arg Leu Ser Arg
3045      3050      3055
10 Gly Ser Gln Val Gln Ser Leu Asp Leu Ser Arg Ala Phe Asp Leu Gln
3060      3065      3070
Gly Val Phe Pro His Ser Cys Pro Gly Pro Glu Pro
3075      3080

15 <210> 5
    <211> 3075
    <212> PRT
20 <213> Homo Sapiens

    <300>
    <308> Swissprot P25391
25 <309> 1992-05-01

    <400> 5

30 Met Arg Gly Gly Val Leu Leu Val Leu Leu Leu Cys Val Ala Ala Gln
   1      5      10      15
   Cys Arg Gln Arg Gly Leu Phe Pro Ala Ile Leu Asn Leu Ala Ser Asn
   20      25      30
35 Ala His Ile Ser Thr Asn Ala Thr Cys Gly Glu Lys Gly Pro Glu Met
   35      40      45
   Phe Cys Lys Leu Val Glu His Val Pro Gly Arg Pro Val Arg Asn Pro
   50      55      60
   Gln Cys Arg Ile Cys Asp Gly Asn Ser Ala Asn Pro Arg Glu Arg His
   65      70      75      80
40 Pro Ile Ser His Ala Ile Asp Gly Thr Asn Asn Trp Trp Gln Ser Pro
   85      90      95
   Ser Ile Gln Asn Gly Arg Glu Tyr His Trp Val Thr Ile Thr Leu Asp
   100      105      110
   Leu Arg Gln Val Phe Gln Val Ala Tyr Val Ile Ile Lys Ala Ala Asn
   115      120      125
45 Ala Pro Arg Pro Gly Asn Trp Ile Leu Glu Arg Ser Leu Asp Gly Thr
   130      135      140
   Thr Phe Ser Pro Trp Gln Tyr Tyr Ala Val Ser Asp Ser Glu Cys Leu
   145      150      155      160
50 Ser Arg Tyr Asn Ile Thr Pro Arg Arg Gly Pro Pro Thr Tyr Arg Ala
   165      170      175
   Asp Asp Glu Val Ile Cys Thr Ser Tyr Tyr Ser Arg Leu Val Pro Leu
   180      185      190
   Glu His Gly Glu Ile His Thr Ser Leu Ile Asn Gly Arg Pro Ser Ala
   195      200      205
55 Asp Asp Leu Ser Pro Lys Leu Leu Glu Phe Thr Ser Ala Arg Tyr Ile
   210      215      220
   Arg Leu Arg Leu Gln Arg Ile Arg Thr Leu Asn Ala Asp Leu Met Thr
   225      230      235      240
   Leu Ser His Arg Glu Pro Lys Glu Leu Asp Pro Ile Val Thr Arg Arg
   245      250      255
60 Tyr Tyr Tyr Ser Ile Lys Asp Ile Ser Val Gly Gly Met Cys Ile Cys
   260      265      270
   Tyr Gly His Ala Ser Ser Cys Pro Trp Asp Glu Thr Thr Lys Lys Leu
   275      280      285
65

```

ES 2 297 852 T3

Gln Cys Gln Cys Glu His Asn Thr Cys Gly Glu Ser Cys Asn Arg Cys
 290 295 300
 Cys Pro Gly Tyr His Gln Gln Pro Trp Arg Pro Gly Thr Val Ser Ser
 305 310 315 320
 Gly Asn Thr Cys Glu Ala Cys Asn Cys His Asn Lys Ala Lys Asp Cys
 325 330 335
 Tyr Tyr Asp Glu Ser Val Ala Lys Gln Lys Lys Ser Leu Asn Thr Ala
 340 345 350
 Gly Gln Phe Arg Gly Gly Gly Val Cys Ile Asn Cys Leu Gln Asn Thr
 355 360 365
 Met Gly Ile Asn Cys Glu Thr Cys Ile Asp Gly Tyr Tyr Arg Pro His
 370 375 380
 Lys Val Ser Pro Tyr Glu Asp Glu Pro Cys Arg Pro Cys Asn Cys Asp
 385 390 395 400
 Pro Val Gly Ser Leu Ser Ser Val Cys Ile Lys Asp Asp Leu His Ser
 405 410 415
 Asp Leu His Asn Gly Lys Gln Pro Gly Gln Cys Pro Cys Lys Glu Gly
 420 425 430
 Tyr Thr Gly Glu Lys Cys Asp Arg Cys Gln Leu Gly Tyr Lys Asp Tyr
 435 440 445
 Pro Thr Cys Val Ser Cys Gly Cys Asn Pro Val Gly Ser Ala Ser Asp
 450 455 460
 Glu Pro Cys Thr Gly Pro Cys Val Cys Lys Glu Asn Val Glu Gly Lys
 465 470 475 480
 Ala Cys Asp Arg Cys Lys Pro Gly Phe Tyr Asn Leu Lys Glu Lys Asn
 485 490 495
 Pro Arg Gly Cys Ser Glu Cys Phe Cys Phe Gly Val Ser Asp Val Cys
 500 505 510
 Ser Ser Leu Ser Trp Pro Val Gly Gln Val Asn Ser Met Ser Gly Trp
 515 520 525
 Leu Val Thr Asp Leu Ile Ser Pro Arg Lys Ile Pro Ser Gln Gln Asp
 530 535 540
 Ala Leu Gly Gly Arg His Gln Val Ser Ile Asn Asn Thr Ala Val Met
 545 550 555 560
 Gln Arg Leu Ala Pro Lys Tyr Tyr Trp Ala Ala Pro Glu Ala Tyr Leu
 565 570 575
 Gly Asn Lys Leu Thr Ala Phe Gly Gly Phe Leu Lys Tyr Thr Val Ser
 580 585 590
 Tyr Asp Ile Pro Val Glu Thr Val Asp Ser Asn Leu Met Ser His Ala
 595 600 605
 Asp Val Ile Ile Lys Gly Asn Gly Leu Thr Leu Ser Thr Gln Ala Glu
 610 615 620
 Gly Leu Ser Leu Gln Pro Tyr Glu Glu Tyr Leu Asn Val Val Arg Leu
 625 630 635 640
 Val Pro Glu Asn Phe Gln Asp Phe His Ser Lys Arg Gln Ile Asp Arg
 645 650 655
 Asp Gln Leu Met Thr Val Leu Ala Asn Val Thr His Leu Leu Ile Arg
 660 665 670
 Ala Thr Tyr Asn Ser Ala Lys Met Ala Leu Tyr Arg Leu Glu Ser Val
 675 680 685
 Ser Leu Asp Ile Ala Ser Ser Asn Ala Ile Asp Leu Val Val Ala Ala
 690 695 700
 Asp Val Glu His Cys Glu Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Thr Ser Cys
 705 710 715 720
 Glu Ser Cys Leu Ser Gly Tyr Tyr Arg Val Asp Gly Ile Leu Phe Gly
 725 730 735
 Gly Ile Cys Gln Pro Cys Glu Cys His Gly His Ala Ala Glu Cys Asn
 740 745 750
 Val His Gly Val Cys Ile Ala Cys Ala His Asn Thr Thr Gly Val His
 755 760 765
 Cys Glu Gln Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Gly Glu Pro Ser Arg Gly Thr

ES 2 297 852 T3

	770		775		780	
	Pro Gly Asp Cys Gln	Pro Cys Ala Cys	Pro Leu Thr Ile Ala Ser Asn			
	785	790	795	800		
5	Asn Phe Ser Pro Thr	Cys His Leu Asn Asp	Gly Asp Glu Val Val Cys			
	805	810	815			
	Asp Trp Cys Ala Pro	Gly Tyr Ser Gly Ala Trp	Cys Glu Arg Cys Ala			
	820	825	830			
	Asp Gly Tyr Tyr Gly	Asn Pro Thr Val Pro	Gly Glu Ser Cys Val Pro			
	835	840	845			
10	Cys Asp Cys Ser Gly	Asn Val Asp Pro Ser	Glu Ala Gly His Cys Asp			
	850	855	860			
	Ser Val Thr Gly Glu	Cys Leu Lys Cys Leu	Gly Asn Thr Asp Gly Ala			
	865	870	875	880		
	His Cys Glu Arg Cys	Ala Asp Gly Phe Tyr	Gly Asp Ala Val Thr Ala			
15	885	890	895			
	Lys Asn Cys Arg Ala	Cys Glu Cys His Val	Lys Gly Ser His Ser Ala			
	900	905	910			
	Val Cys His Leu Glu	Thr Gly Leu Cys Asp	Cys Lys Pro Asn Val Thr			
	915	920	925			
20	Gly Gln Gln Cys Asp	Gln Cys Leu His Gly	Tyr Tyr Gly Leu Asp Ser			
	930	935	940			
	Gly His Gly Cys Arg	Pro Cys Asn Cys Ser	Val Ala Gly Ser Val Ser			
	945	950	955	960		
	Asp Gly Cys Thr Asp	Glu Gly Gln Cys His	Cys Val Pro Gly Val Ala			
25	965	970	975			
	Gly Lys Arg Cys Asp	Arg Cys Ala His Gly	Phe Tyr Ala Tyr Gln Asp			
	980	985	990			
	Gly Ser Cys Thr Pro	Cys Asp Cys Pro His	Thr Gln Asn Thr Cys Asp			
	995	1000	1005			
30	Pro Glu Thr Gly Glu	Cys Val Cys Pro Pro	His Thr Gln Gly Gly Lys			
	1010	1015	1020			
	Cys Glu Glu Cys Glu	Asp Gly His Trp Gly	Tyr Asp Ala Glu Val Gly			
	1025	1030	1035	1040		
	Cys Gln Ala Cys Asn	Cys Ser Leu Val Gly	Ser Thr His His Arg Cys			
35	1045	1050	1055			
	Asp Val Val Thr Gly	His Cys Gln Cys Lys	Ser Lys Phe Gly Gly Arg			
	1060	1065	1070			
	Ala Cys Asp Gln Cys	Ser Leu Gly Tyr Arg	Asp Phe Pro Asp Cys Val			
	1075	1080	1085			
40	Pro Cys Asp Cys Asp	Leu Arg Gly Thr Ser	Gly Asp Ala Cys Asn Leu			
	1090	1095	1100			
	Glu Gln Gly Leu Cys	Gly Cys Val Glu Glu	Thr Gly Ala Cys Pro Cys			
	1105	1110	1115	1120		
	Lys Glu Asn Val Phe	Gly Pro Gln Cys Asn	Glu Cys Arg Glu Gly Thr			
45	1125	1130	1135			
	Phe Ala Leu Arg Ala	Asp Asn Pro Leu Gly	Cys Ser Pro Cys Phe Cys			
	1140	1145	1150			
	Ser Gly Leu Ser His	Leu Cys Ser Glu Leu	Glu Asp Tyr Val Arg Thr			
	1155	1160	1165			
50	Pro Val Thr Leu Gly	Ser Asp Gln Pro Leu	Leu Arg Val Val Ser Gln			
	1170	1175	1180			
	Ser Asn Leu Arg Gly	Thr Thr Glu Gly Val	Tyr Tyr Gln Ala Pro Asp			
	1185	1190	1195	1200		
	Phe Leu Leu Asp Ala	Ala Thr Val Arg Gln	His Ile Arg Ala Glu Pro			
55	1205	1210	1215			
	Phe Tyr Trp Arg Leu	Pro Gln Gln Phe Gln	Gly Asp Gln Leu Met Ala			
	1220	1225	1230			
	Tyr Gly Gly Lys Leu	Lys Tyr Ser Val Ala	Phe Tyr Ser Leu Asp Gly			
	1235	1240	1245			
60	Val Gly Thr Ser Asn	Phe Glu Pro Gln Val	Leu Ile Lys Gly Gly Arg			
	1250	1255	1260			

ES 2 297 852 T3

Ile Arg Lys Gln Val Ile Tyr Met Asp Ala Pro Ala Pro Glu Asn Gly
 1265 1270 1275 1280
 Val Arg Gln Glu Gln Glu Val Ala Met Arg Glu Asn Phe Trp Lys Tyr
 1285 1290 1295
 Phe Asn Ser Val Ser Glu Lys Pro Val Thr Arg Glu Asp Phe Met Ser
 1300 1305 1310
 Val Leu Ser Asp Ile Glu Tyr Ile Leu Ile Lys Ala Ser Tyr Gly Gln
 1315 1320 1325
 Gly Leu Gln Gln Ser Arg Ile Ser Asp Ile Ser Val Glu Val Gly Arg
 1330 1335 1340
 Lys Ala Glu Lys Leu His Pro Glu Glu Glu Val Ala Ser Leu Leu Glu
 1345 1350 1355 1360
 Asn Cys Val Cys Pro Pro Gly Thr Val Gly Phe Ser Cys Gln Asp Cys
 1365 1370 1375
 Ala Pro Gly Tyr His Arg Gly Lys Leu Pro Ala Gly Ser Asp Arg Gly
 1380 1385 1390
 Pro Arg Pro Leu Val Ala Pro Cys Val Pro Cys Ser Cys Asn Asn His
 1395 1400 1405
 Ser Asp Thr Cys Asp Pro Asn Thr Gly Lys Cys Leu Asn Cys Gly Asp
 1410 1415 1420
 Asn Thr Ala Gly Asp His Cys Asp Val Cys Thr Ser Gly Tyr Tyr Gly
 1425 1430 1435 1440
 Lys Val Thr Gly Ser Ala Ser Asp Cys Ala Leu Cys Ala Cys Pro His
 1445 1450 1455
 Ser Pro Pro Ala Ser Phe Ser Pro Thr Cys Val Leu Glu Gly Asp His
 1460 1465 1470
 Asp Phe Arg Cys Asp Ala Cys Leu Leu Gly Tyr Glu Gly Lys His Cys
 1475 1480 1485
 Glu Arg Cys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Asn Pro Gln Thr Pro Gly Gly
 1490 1495 1500
 Ser Cys Gln Lys Cys Asp Cys Asn Arg His Gly Ser Val His Gly Asp
 1505 1510 1515 1520
 Cys Asp Arg Thr Ser Gly Gln Cys Val Cys Arg Leu Gly Ala Ser Gly
 1525 1530 1535
 Leu Arg Cys Asp Glu Cys Glu Pro Arg His Ile Leu Met Glu Thr Asp
 1540 1545 1550
 Cys Val Ser Cys Asp Asp Glu Cys Val Gly Val Leu Leu Asn Asp Leu
 1555 1560 1565
 Asp Glu Ile Gly Asp Ala Val Leu Ser Leu Asn Leu Thr Gly Ile Ile
 1570 1575 1580
 Pro Val Pro Tyr Gly Ile Leu Ser Asn Leu Glu Asn Thr Thr Lys Tyr
 1585 1590 1595 1600
 Leu Gln Glu Ser Leu Leu Lys Glu Asn Met Gln Lys Asp Leu Gly Lys
 1605 1610 1615
 Ile Lys Leu Glu Gly Val Ala Glu Glu Thr Asp Asn Leu Gln Lys Lys
 1620 1625 1630
 Leu Thr Arg Met Leu Ala Ser Thr Gln Lys Val Asn Arg Ala Thr Glu
 1635 1640 1645
 Arg Ile Phe Lys Glu Ser Gln Asp Leu Ala Val Ala Ile Glu Arg Leu
 1650 1655 1660
 Gln Met Ser Ile Thr Glu Ile Met Glu Lys Thr Thr Leu Asn Gln Thr
 1665 1670 1675 1680
 Leu Asp Glu Asp Phe Leu Leu Pro Asn Ser Thr Leu Gln Asn Met Gln
 1685 1690 1695
 Gln Asn Gly Thr Ser Leu Leu Glu Ile Met Gln Ile Arg Asp Phe Thr
 1700 1705 1710
 Gln Leu His Gln Asn Ala Thr Leu Glu Leu Lys Ala Ala Glu Asp Leu
 1715 1720 1725
 Leu Ser Gln Ile Gln Glu Asn Tyr Gln Lys Pro Leu Glu Glu Leu Glu
 1730 1735 1740
 Val Leu Lys Glu Ala Ala Ser His Val Leu Ser Lys His Asn Asn Glu

ES 2 297 852 T3

1745 1750 1755 1760
 Leu Lys Ala Ala Glu Ala Leu Val Arg Glu Ala Glu Ala Lys Met Gln
 1765 1770 1775
 5 Glu Ser Asn His Leu Leu Leu Met Val Asn Ala Asn Leu Arg Glu Phe
 1780 1785 1790
 Ser Asp Lys Lys Leu His Val Gln Glu Glu Gln Asn Leu Thr Ser Glu
 1795 1800 1805
 Leu Ile Val Gln Gly Arg Gly Leu Ile Asp Ala Ala Ala Ala Gln Thr
 1810 1815 1820
 10 Asp Ala Val Gln Asp Ala Leu Glu His Leu Glu Asp His Gln Asp Lys
 1825 1830 1835 1840
 Leu Leu Leu Trp Ser Ala Lys Ile Arg His His Ile Asp Asp Leu Val
 1845 1850 1855
 15 Met His Met Ser Gln Arg Asn Ala Val Asp Leu Val Tyr Arg Ala Glu
 1860 1865 1870
 Asp His Ala Thr Glu Phe Gln Arg Leu Ala Asp Val Leu Tyr Ser Gly
 1875 1880 1885
 Leu Glu Asn Ile Arg Asn Val Ser Leu Asn Ala Thr Ser Ala Ala Tyr
 1890 1895 1900
 20 Val His Tyr Asn Ile Gln Ser Leu Ile Glu Glu Ser Glu Glu Leu Ala
 1905 1910 1915 1920
 Arg Asp Ala His Arg Thr Val Thr Glu Thr Ser Leu Leu Ser Glu Ser
 1925 1930 1935
 25 Leu Val Ser Asn Gly Lys Ala Ala Val Gln Arg Ser Ser Arg Phe Leu
 1940 1945 1950
 Lys Glu Gly Asn Asn Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Ile Ala Leu Glu
 1955 1960 1965
 Leu Ser Glu Leu Arg Asn Lys Thr Asn Arg Phe Gln Glu Asn Ala Val
 1970 1975 1980
 30 Glu Ile Thr Arg Gln Thr Asn Glu Ser Leu Leu Ile Leu Arg Ala Ile
 1985 1990 1995 2000
 Pro Glu Gly Ile Arg Asp Lys Gly Ala Lys Thr Lys Glu Leu Ala Thr
 2005 2010 2015
 35 Ser Ala Ser Gln Ser Ala Val Ser Thr Leu Arg Asp Val Ala Gly Leu
 2020 2025 2030
 Ser Gln Glu Leu Leu Asn Thr Ser Ala Ser Leu Ser Arg Val Asn Thr
 2035 2040 2045
 Thr Leu Arg Glu Thr His Gln Leu Leu Gln Asp Ser Thr Met Ala Thr
 2050 2055 2060
 40 Leu Leu Ala Gly Arg Lys Val Lys Asp Val Glu Ile Gln Ala Asn Leu
 2065 2070 2075 2080
 Leu Phe Asp Arg Leu Lys Pro Leu Lys Met Leu Glu Glu Asn Leu Ser
 2085 2090 2095
 Arg Asn Leu Ser Glu Ile Lys Leu Leu Ile Ser Gln Ala Arg Lys Gln
 2100 2105 2110
 45 Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val Ser Ala Asp Arg Asp Cys Ile Arg
 2115 2120 2125
 Ala Tyr Gln Pro Gln Ile Ser Ser Thr Asn Tyr Asn Thr Leu Thr Leu
 2130 2135 2140
 50 Asn Val Lys Thr Gln Glu Pro Asp Asn Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Ser
 2145 2150 2155 2160
 Ser Thr Ala Ser Asp Phe Leu Ala Val Glu Met Arg Arg Gly Arg Val
 2165 2170 2175
 Ala Phe Leu Trp Asp Leu Gly Ser Gly Ser Thr Arg Leu Glu Phe Pro
 2180 2185 2190
 55 Asp Phe Pro Ile Asp Asp Asn Arg Trp His Ser Ile His Val Ala Arg
 2195 2200 2205
 Phe Gly Asn Ile Gly Ser Leu Ser Val Lys Glu Met Ser Ser Asn Gln
 2210 2215 2220
 60 Lys Ser Pro Thr Lys Thr Ser Lys Ser Pro Gly Thr Ala Asn Val Leu
 2225 2230 2235 2240
 65

ES 2 297 852 T3

Asp Val Asn Asn Ser Thr Leu Met Phe Val Gly Gly Leu Gly Gly Gln
 2245 2250 2255
 Ile Lys Lys Ser Pro Ala Val Lys Val Thr His Phe Lys Gly Cys Leu
 2260 2265 2270
 Gly Glu Ala Phe Leu Asn Gly Lys Ser Ile Gly Leu Trp Asn Tyr Ile
 2275 2280 2285
 Glu Arg Glu Gly Lys Cys Arg Gly Cys Phe Gly Ser Ser Gln Asn Glu
 2290 2295 2300
 Asp Pro Ser Phe His Phe Asp Gly Ser Gly Tyr Ser Val Val Glu Lys
 2305 2310 2315 2320
 Ser Leu Pro Ala Thr Val Thr Gln Ile Ile Met Leu Phe Asn Thr Phe
 2325 2330 2335
 Ser Pro Asn Gly Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Tyr Gly Thr Lys Asp
 2340 2345 2350
 Phe Leu Ser Ile Glu Leu Phe Arg Gly Arg Val Lys Val Met Thr Asp
 2355 2360 2365
 Leu Gly Ser Gly Pro Ile Thr Leu Leu Thr Asp Arg Arg Tyr Asn Asn
 2370 2375 2380
 Gly Thr Trp Tyr Lys Ile Ala Phe Gln Arg Asn Arg Lys Gln Gly Val
 2385 2390 2395 2400
 Leu Ala Val Ile Asp Ala Tyr Asn Thr Ser Asn Lys Glu Thr Lys Gln
 2405 2410 2415
 Gly Glu Thr Pro Gly Ala Ser Ser Asp Leu Asn Arg Leu Asp Lys Asp
 2420 2425 2430
 Pro Ile Tyr Val Gly Gly Leu Pro Arg Ser Arg Val Val Arg Arg Gly
 2435 2440 2445
 Val Thr Thr Lys Ser Phe Val Gly Cys Ile Lys Asn Leu Glu Ile Ser
 2450 2455 2460
 Arg Ser Thr Phe Asp Leu Leu Arg Asn Ser Tyr Gly Val Arg Lys Gly
 2465 2470 2475 2480
 Cys Leu Leu Glu Pro Ile Arg Ser Val Ser Phe Leu Lys Gly Gly Tyr
 2485 2490 2495
 Ile Glu Leu Pro Pro Lys Ser Leu Ser Pro Glu Ser Glu Trp Leu Val
 2500 2505 2510
 Thr Phe Ala Thr Thr Asn Ser Ser Gly Ile Ile Leu Ala Ala Leu Gly
 2515 2520 2525
 Gly Asp Val Glu Lys Arg Gly Asp Arg Glu Glu Ala His Val Pro Phe
 2530 2535 2540
 Phe Ser Val Met Leu Ile Gly Gly Asn Ile Glu Val His Val Asn Pro
 2545 2550 2555 2560
 Gly Asp Gly Thr Gly Leu Arg Lys Ala Leu Leu His Ala Pro Thr Gly
 2565 2570 2575
 Thr Cys Ser Asp Gly Gln Ala His Ser Ile Ser Leu Val Arg Asn Arg
 2580 2585 2590
 Arg Ile Ile Thr Val Gln Leu Asp Glu Asn Asn Pro Val Glu Met Lys
 2595 2600 2605
 Leu Gly Thr Leu Val Glu Ser Arg Thr Ile Asn Val Ser Asn Leu Tyr
 2610 2615 2620
 Val Gly Gly Ile Pro Glu Gly Glu Gly Thr Ser Leu Leu Thr Met Arg
 2625 2630 2635 2640
 Arg Ser Phe His Gly Cys Ile Lys Asn Leu Ile Phe Asn Leu Glu Leu
 2645 2650 2655
 Leu Asp Phe Asn Ser Ala Val Gly His Glu Gln Val Asp Leu Asp Thr
 2660 2665 2670
 Cys Trp Leu Ser Glu Arg Pro Lys Leu Ala Pro Asp Ala Glu Asp Ser
 2675 2680 2685
 Lys Leu Leu Arg Glu Pro Arg Ala Phe Pro Glu Gln Cys Val Val Asp
 2690 2695 2700
 Ala Ala Leu Glu Tyr Val Pro Gly Ala His Gln Phe Gly Leu Thr Gln
 2705 2710 2715 2720
 Asn Ser His Phe Ile Leu Pro Phe Asn Gln Ser Ala Val Arg Lys Lys

ES 2 297 852 T3

```

      2725      2730      2735
Leu Ser Val Glu Leu Ser Ile Arg Thr Phe Ala Ser Ser Gly Leu Ile
      2740      2745      2750
5 Tyr Tyr Met Ala His Gln Asn Gln Ala Asp Tyr Ala Val Leu Gln Leu
      2755      2760      2765
His Gly Gly Arg Leu His Phe Met Phe Asp Leu Gly Lys Gly Arg Thr
      2770      2775      2780
Lys Val Ser His Pro Ala Leu Leu Ser Asp Gly Lys Trp His Thr Val
10 2785      2790      2795      2800
Lys Thr Asp Tyr Val Lys Arg Lys Gly Phe Ile Thr Val Asp Gly Arg
      2805      2810      2815
Glu Ser Pro Met Val Thr Val Val Gly Asp Gly Thr Met Leu Asp Val
      2820      2825      2830
15 Glu Gly Leu Phe Tyr Leu Gly Gly Leu Pro Ser Gln Tyr Gln Ala Arg
      2835      2840      2845
Lys Ile Gly Asn Ile Thr His Ser Ile Pro Ala Cys Ile Gly Asp Val
      2850      2855      2860
Thr Val Asn Ser Lys Gln Leu Asp Lys Asp Ser Pro Val Ser Ala Phe
20 2865      2870      2875      2880
Thr Val Asn Arg Cys Tyr Ala Val Ala Gln Glu Gly Thr Tyr Phe Asp
      2885      2890      2895
Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Leu Val Lys Glu Gly Tyr Lys Val Gln Ser
      2900      2905      2910
Asp Val Asn Ile Thr Leu Glu Phe Arg Thr Ser Ser Gln Asn Gly Val
25 2915      2920      2925
Leu Leu Gly Ile Ser Thr Ala Lys Val Asp Ala Ile Gly Leu Glu Leu
      2930      2935      2940
Val Asp Gly Lys Val Leu Phe His Val Asn Asn Gly Ala Gly Arg Ile
2945      2950      2955      2960
30 Thr Pro Ala Tyr Glu Pro Lys Thr Ala Thr Val Leu Cys Asp Gly Lys
      2965      2970      2975
Trp His Thr Leu Gln Ala Asn Lys Ser Lys His Arg Ile Thr Leu Ile
      2980      2985      2990
Val Asp Gly Asn Ala Val Gly Ala Glu Ser Pro His Thr Gln Ser Thr
      2995      3000      3005
35 Ser Val Asp Thr Asn Asn Pro Ile Tyr Val Gly Gly Tyr Pro Ala Gly
      3010      3015      3020
Val Lys Gln Lys Cys Leu Arg Ser Gln Thr Ser Phe Arg Gly Cys Leu
3025      3030      3035      3040
Arg Lys Leu Ala Leu Ile Lys Ser Pro Gln Val Gln Ser Phe Asp Phe
40 3045      3050      3055
Ser Arg Ala Phe Glu Leu His Gly Val Phe Leu His Ser Cys Pro Gly
      3060      3065      3070
Thr Glu Ser
      3075

45 <210> 6
    <211> 1786
    <212> PRT
50 <213> Homo Sapiens

    <300>
    <308> Swissprot P07942
55 <309> 1988-08-01

    <400> 6

60 Met Gly Leu Leu Gln Leu Leu Ala Phe Ser Phe Leu Ala Leu Cys Arg
    1      5      10      15
Ala Arg Val Arg Ala Gln Glu Pro Glu Phe Ser Tyr Gly Cys Ala Glu
    20      25      30
65

```

ES 2 297 852 T3

	Gly	Ser	Cys	Tyr	Pro	Ala	Thr	Gly	Asp	Leu	Leu	Ile	Gly	Arg	Ala	Gln
			35					40					45			
	Lys	Leu	Ser	Val	Thr	Ser	Thr	Cys	Gly	Leu	His	Lys	Pro	Glu	Pro	Tyr
5		50					55					60				
	Cys	Ile	Val	Ser	His	Leu	Gln	Glu	Asp	Lys	Lys	Cys	Phe	Ile	Cys	Asn
	65					70					75					80
	Ser	Gln	Asp	Pro	Tyr	His	Glu	Thr	Leu	Asn	Pro	Asp	Ser	His	Leu	Ile
					85					90					95	
10	Glu	Asn	Val	Val	Thr	Thr	Phe	Ala	Pro	Asn	Arg	Leu	Lys	Ile	Trp	Trp
			100						105					110		
	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Val	Glu	Asn	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu
			115					120					125			
	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	Lys	Thr	Phe	Arg
15			130				135					140				
	Pro	Ala	Ala	Met	Leu	Ile	Glu	Arg	Ser	Ser	Asp	Phe	Gly	Lys	Thr	Trp
	145					150					155					160
	Gly	Val	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Asp	Cys	Glu	Ala	Ser	Phe	Pro	Gly
					165					170						175
20	Ile	Ser	Thr	Gly	Pro	Met	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Ile	Ile	Cys	Asp	Ser
			180						185					190		
	Arg	Tyr	Ser	Asp	Ile	Glu	Pro	Ser	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	Ile	Phe	Arg
			195				200						205			
	Ala	Leu	Asp	Pro	Ala	Phe	Lys	Ile	Glu	Asp	Pro	Tyr	Ser	Pro	Arg	Ile
25			210				215					220				
	Gln	Asn	Leu	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Ile	Lys	Phe	Val	Lys	Leu
	225					230					235					240
	His	Thr	Leu	Gly	Asp	Asn	Leu	Leu	Asp	Ser	Arg	Met	Glu	Ile	Arg	Glu
					245					250					255	
30	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Val	Tyr	Asp	Met	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Cys	Phe
			260					265						270		
	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Pro	Val	Asp	Gly	Phe	Asn	Glu
			275					280					285			
	Glu	Val	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	His	Cys	Met	Cys	Arg	His	Asn	Thr
			290				295					300				
35	Lys	Gly	Leu	Asn	Cys	Glu	Leu	Cys	Met	Asp	Phe	Tyr	His	Asp	Leu	Pro
	305					310					315					320
	Trp	Arg	Pro	Ala	Glu	Gly	Arg	Asn	Ser	Asn	Ala	Cys	Lys	Lys	Cys	Asn
					325					330					335	
40	Cys	Asn	Glu	His	Ser	Ile	Ser	Cys	His	Phe	Asp	Met	Ala	Val	Tyr	Leu
			340						345					350		
	Ala	Thr	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	Val	Cys	Asp	Asp	Cys	Gln	His	Asn
			355					360					365			
	Thr	Met	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Gln	Cys	Lys	Pro	Phe	Tyr	Tyr	Gln	His
			370				375					380				
45	Pro	Glu	Arg	Asp	Ile	Arg	Asp	Pro	Asn	Phe	Cys	Glu	Arg	Cys	Thr	Cys
	385					390					395					400
	Asp	Pro	Ala	Gly	Ser	Gln	Asn	Glu	Gly	Ile	Cys	Asp	Ser	Tyr	Thr	Asp
					405					410					415	
50	Phe	Ser	Thr	Gly	Leu	Ile	Ala	Gly	Gln	Cys	Arg	Cys	Lys	Leu	Asn	Val
			420						425					430		
	Glu	Gly	Glu	His	Cys	Asp	Val	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Tyr	Asp	Leu	Ser
			435					440					445			
	Ser	Glu	Asp	Pro	Phe	Gly	Cys	Lys	Ser	Cys	Ala	Cys	Asn	Pro	Leu	Gly
			450				455				460					
55	Thr	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Pro	Cys	Asp	Ser	Glu	Thr	Gly	His	Cys	Tyr
	465					470					475					480
	Cys	Lys	Arg	Leu	Val	Thr	Gly	Gln	His	Cys	Asp	Gln	Cys	Leu	Pro	Glu
					485					490					495	
60	His	Trp	Gly	Leu	Ser	Asn	Asp	Leu	Asp	Gly	Cys	Arg	Pro	Cys	Asp	Cys
			500						505				510			
	Asp	Leu	Gly	Gly	Ala	Leu	Asn	Asn	Ser	Cys	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln

ES 2 297 852 T3

		515				520				525							
		Cys	Ser	Cys	Arg	Pro	His	Met	Ile	Gly	Arg	Gln	Cys	Asn	Glu	Val	Glu
		530						535					540				
5		Pro	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Ala	Thr	Leu	Asp	His	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ala	Glu
		545					550					555					560
		Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Gly	Val	Ser	Ile	Val	Glu	Arg	Gln	Tyr	Ile
						565					570						575
		Gln	Asp	Arg	Ile	Pro	Ser	Trp	Thr	Gly	Ala	Gly	Phe	Val	Arg	Val	Pro
					580					585						590	
10		Glu	Gly	Ala	Tyr	Leu	Glu	Phe	Phe	Ile	Asp	Asn	Ile	Pro	Tyr	Ser	Met
					595				600								605
		Glu	Tyr	Asp	Ile	Leu	Ile	Arg	Tyr	Glu	Pro	Gln	Leu	Pro	Asp	His	Trp
					610				615								620
15		Glu	Lys	Ala	Val	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Ile	Pro	Thr	Ser
								630									640
		Ser	Arg	Cys	Gly	Asn	Thr	Ile	Pro	Asp	Asp	Asp	Asn	Gln	Val	Val	Ser
						645					650						655
		Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Arg	Tyr	Val	Val	Leu	Pro	Arg	Pro	Val	Cys	Phe
					660						665						670
20		Glu	Lys	Gly	Thr	Asn	Tyr	Thr	Val	Arg	Leu	Glu	Leu	Pro	Gln	Tyr	Thr
					675				680								685
		Ser	Ser	Asp	Ser	Asp	Val	Glu	Ser	Pro	Tyr	Thr	Leu	Ile	Asp	Ser	Leu
								695									700
25		Val	Leu	Met	Pro	Tyr	Cys	Lys	Ser	Leu	Asp	Ile	Phe	Thr	Val	Gly	Gly
								710									720
		Ser	Gly	Asp	Gly	Val	Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Trp	Glu	Thr	Phe	Gln	Arg
						725					730						735
		Tyr	Arg	Cys	Leu	Glu	Asn	Ser	Arg	Ser	Val	Val	Lys	Thr	Pro	Met	Thr
					740						745						750
30		Asp	Val	Cys	Arg	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Ile	Ser	Ala	Leu	Leu	His	Gln
									760								765
		Thr	Gly	Leu	Ala	Cys	Glu	Cys	Asp	Pro	Gln	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
								775									780
35		Cys	Asp	Pro	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Arg	Pro	Asn	Val	Val	Gly
								790									800
		Arg	Thr	Cys	Asn	Arg	Cys	Ala	Pro	Gly	Thr	Phe	Gly	Phe	Gly	Pro	Ser
						805					810						815
		Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Glu	Cys	His	Leu	Gln	Gly	Ser	Val	Asn	Ala	Phe
					820						825						830
40		Cys	Asn	Pro	Val	Thr	Gly	Gln	Cys	His	Cys	Phe	Gln	Gly	Val	Tyr	Ala
								835									840
		Arg	Gln	Cys	Asp	Arg	Cys	Leu	Pro	Gly	His	Trp	Gly	Phe	Pro	Ser	Cys
								850									855
		Gln	Pro	Cys	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Ala	Asp	Asp	Cys	Asp	Pro	Val	Thr
								870									875
45		Gly	Glu	Cys	Leu	Asn	Cys	Gln	Asp	Tyr	Thr	Met	Gly	His	Asn	Cys	Glu
						885						890					895
		Arg	Cys	Leu	Ala	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Ile	Gly	Ser	Gly	Asp
						900					905						910
50		His	Cys	Arg	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro	Asp	Gly	Pro	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln
						915											920
		Phe	Ala	Arg	Ser	Cys	Tyr	Gln	Asp	Pro	Val	Thr	Leu	Gln	Leu	Ala	Cys
								930									935
		Val	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Ile	Gly	Ser	Arg	Cys	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser
								945									950
55		Gly	Tyr	Phe	Gly	Asn	Pro	Ser	Glu	Val	Gly	Gly	Ser	Cys	Gln	Pro	Cys
						965											970
		Gln	Cys	His	Asn	Asn	Ile	Asp	Thr	Thr	Asp	Pro	Glu	Ala	Cys	Asp	Lys
						980											985
60		Glu	Thr	Gly	Arg	Cys	Leu	Lys	Cys	Leu	Tyr	His	Thr	Glu	Gly	Glu	His
						995											1000
																	1005

ES 2 297 852 T3

Cys Gln Phe Cys Arg Phe Gly Tyr Tyr Gly Asp Ala Leu Arg Gln Asp
 1010 1015 1020
 Cys Arg Lys Cys Val Cys Asn Tyr Leu Gly Thr Val Gln Glu His Cys
 1025 1030 1035 1040
 Asn Gly Ser Asp Cys Gln Cys Asp Lys Ala Thr Gly Gln Cys Leu Cys
 1045 1050 1055
 Leu Pro Asn Val Ile Gly Gln Asn Cys Asp Arg Cys Ala Pro Asn Thr
 1060 1065 1070
 Trp Gln Leu Ala Ser Gly Thr Gly Cys Asp Pro Cys Asn Cys Asn Ala
 1075 1080 1085
 Ala His Ser Phe Gly Pro Ser Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys Gln
 1090 1095 1100
 Cys Met Pro Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu
 1105 1110 1115 1120
 Phe Trp Gly Asp Pro Asp Val Glu Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro
 1125 1130 1135
 Arg Gly Ile Glu Thr Pro Gln Cys Asp Gln Ser Thr Gly Gln Cys Val
 1140 1145 1150
 Cys Val Glu Gly Val Glu Gly Pro Arg Cys Asp Lys Cys Thr Arg Gly
 1155 1160 1165
 Tyr Ser Gly Val Phe Pro Asp Cys Thr Pro Cys His Gln Cys Phe Ala
 1170 1175 1180
 Leu Trp Asp Val Ile Ile Ala Glu Leu Thr Asn Arg Thr His Arg Phe
 1185 1190 1195 1200
 Leu Glu Lys Ala Lys Ala Leu Lys Ile Ser Gly Val Ile Gly Pro Tyr
 1205 1210 1215
 Arg Glu Thr Val Asp Ser Val Glu Arg Lys Val Ser Glu Ile Lys Asp
 1220 1225 1230
 Ile Leu Ala Gln Ser Pro Ala Ala Glu Pro Leu Lys Asn Ile Gly Asn
 1235 1240 1245
 Leu Phe Glu Glu Ala Glu Lys Leu Ile Lys Asp Val Thr Glu Met Met
 1250 1255 1260
 Ala Gln Val Glu Val Lys Leu Ser Asp Thr Thr Ser Gln Ser Asn Ser
 1265 1270 1275 1280
 Thr Ala Lys Glu Leu Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ala Glu Ser Leu Asp
 1285 1290 1295
 Asn Thr Val Lys Glu Leu Ala Glu Gln Leu Glu Phe Ile Lys Asn Ser
 1300 1305 1310
 Asp Ile Arg Gly Ala Leu Asp Ser Ile Thr Lys Tyr Phe Gln Met Ser
 1315 1320 1325
 Leu Glu Ala Glu Glu Arg Val Asn Ala Ser Thr Thr Glu Pro Asn Ser
 1330 1335 1340
 Thr Val Glu Gln Ser Ala Leu Met Arg Asp Arg Val Glu Asp Val Met
 1345 1350 1355 1360
 Met Glu Arg Glu Ser Gln Phe Lys Glu Lys Gln Glu Glu Gln Ala Arg
 1365 1370 1375
 Leu Leu Asp Glu Leu Ala Gly Lys Leu Gln Ser Leu Asp Leu Ser Ala
 1380 1385 1390
 Ala Ala Glu Met Thr Cys Gly Thr Pro Pro Gly Ala Ser Cys Ser Glu
 1395 1400 1405
 Thr Glu Cys Gly Gly Pro Asn Cys Arg Thr Asp Glu Gly Glu Arg Lys
 1410 1415 1420
 Cys Gly Gly Pro Gly Cys Gly Gly Leu Val Thr Val Ala His Asn Ala
 1425 1430 1435 1440
 Trp Gln Lys Ala Met Asp Leu Asp Gln Asp Val Leu Ser Ala Leu Ala
 1445 1450 1455
 Glu Val Glu Gln Leu Ser Lys Met Val Ser Glu Ala Lys Leu Arg Ala
 1460 1465 1470
 Asp Glu Ala Lys Gln Ser Ala Glu Asp Ile Leu Leu Lys Thr Asn Ala
 1475 1480 1485
 Thr Lys Glu Lys Met Asp Lys Ser Asn Glu Glu Leu Arg Asn Leu Ile

ES 2 297 852 T3

1490 1495 1500
 Lys Gln Ile Arg Asn Phe Leu Thr Gln Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser
 1505 1510 1515 1520
 Ile Glu Ala Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Met Glu Met Pro Ser Thr
 1525 1530 1535
 Pro Gln Gln Leu Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu
 1540 1545 1550
 Ser Leu Ser Gln Val Glu Val Ile Leu Gln His Ser Ala Ala Asp Ile
 1555 1560 1565
 Ala Arg Ala Glu Met Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ala Ser Lys Ser
 1570 1575 1580
 Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu
 1585 1590 1595 1600
 Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala
 1605 1610 1615
 Asp Glu Asp Ile Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser
 1620 1625 1630
 Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr Leu Phe Asn Ala Ser Gln Arg Ile
 1635 1640 1645
 Ser Glu Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg Lys Ala Ala Gln
 1650 1655 1660
 Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Thr Val Lys
 1665 1670 1675 1680
 Gln Ser Ala Glu Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu
 1685 1690 1695
 Lys Tyr Lys Lys Val Glu Asn Leu Ile Ala Lys Lys Thr Glu Glu Ser
 1700 1705 1710
 Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu Met Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr
 1715 1720 1725
 Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 1730 1735 1740
 Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu
 1745 1750 1755 1760
 Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser
 1765 1770 1775
 Gln Lys Val Ala Val Tyr Ser Thr Cys Leu
 1780 1785

<210> 7
 <211> 1786
 <212> PRT
 <213> *Mus Musculus*

<300>
 <308> Swissprot P02469
 <309> 1989-07-01

<400> 7

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

ES 2 297 852 T3

	Glu	Asn	Val	Val	Thr	Thr	Phe	Ala	Pro	Asn	Arg	Leu	Lys	Ile	Trp	Trp
			100						105					110		
	Gln	Ser	Glu	Asn	Gly	Val	Glu	Asn	Val	Thr	Ile	Gln	Leu	Asp	Leu	Glu
5			115					120					125			
	Ala	Glu	Phe	His	Phe	Thr	His	Leu	Ile	Met	Thr	Phe	Lys	Thr	Phe	Arg
		130					135					140				
	Pro	Ala	Ala	Met	Leu	Ile	Glu	Arg	Ser	Ser	Asp	Phe	Gly	Lys	Thr	Trp
		145				150					155					160
10	Gly	Val	Tyr	Arg	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Asp	Cys	Glu	Ser	Ser	Phe	Pro	Gly
				165						170					175	
	Ile	Ser	Thr	Gly	Pro	Met	Lys	Lys	Val	Asp	Asp	Ile	Ile	Cys	Asp	Ser
				180					185					190		
	Arg	Tyr	Ser	Asp	Ile	Glu	Pro	Ser	Thr	Glu	Gly	Glu	Val	Ile	Phe	Arg
15			195					200					205			
	Ala	Leu	Asp	Pro	Ala	Phe	Lys	Ile	Glu	Asp	Pro	Tyr	Ser	Pro	Arg	Ile
		210					215					220				
	Gln	Asn	Leu	Leu	Lys	Ile	Thr	Asn	Leu	Arg	Ile	Lys	Phe	Val	Lys	Leu
		225				230					235					240
20	His	Thr	Leu	Gly	Asp	Asn	Leu	Leu	Asp	Ser	Arg	Met	Glu	Ile	Arg	Glu
				245						250					255	
	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Val	Tyr	Asp	Met	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Cys	Phe
				260					265					270		
	Cys	Tyr	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Pro	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Glu
25			275					280					285			
	Glu	Val	Glu	Gly	Met	Val	His	Gly	His	Cys	Met	Cys	Arg	His	Asn	Thr
		290					295					300				
	Lys	Gly	Leu	Asn	Cys	Glu	Leu	Cys	Met	Asp	Phe	Tyr	His	Asp	Leu	Pro
		305				310					315					320
30	Trp	Arg	Pro	Ala	Glu	Gly	Arg	Asn	Ser	Asn	Ala	Cys	Lys	Lys	Cys	Asn
				325						330					335	
	Cys	Asn	Glu	His	Ser	Ser	Ser	Cys	His	Phe	Asp	Met	Ala	Val	Phe	Leu
			340						345					350		
	Ala	Thr	Gly	Asn	Val	Ser	Gly	Gly	Val	Cys	Asp	Asn	Cys	Gln	His	Asn
35			355					360					365			
	Thr	Met	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Gln	Cys	Lys	Pro	Phe	Tyr	Phe	Gln	His
		370					375					380				
	Pro	Glu	Arg	Asp	Ile	Arg	Asp	Pro	Asn	Leu	Cys	Glu	Pro	Cys	Thr	Cys
		385				390					395					400
40	Asp	Pro	Ala	Gly	Ser	Glu	Asn	Gly	Gly	Ile	Cys	Asp	Gly	Tyr	Thr	Asp
				405						410					415	
	Phe	Ser	Val	Gly	Leu	Ile	Ala	Gly	Gln	Cys	Arg	Cys	Lys	Leu	His	Val
			420						425					430		
	Glu	Gly	Glu	Arg	Cys	Asp	Val	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Tyr	Asp	Leu	Ser
			435						440				445			
45	Ala	Glu	Asp	Pro	Tyr	Gly	Cys	Lys	Ser	Cys	Ala	Cys	Asn	Pro	Leu	Gly
		450					455					460				
	Thr	Ile	Pro	Gly	Gly	Asn	Pro	Cys	Asp	Ser	Glu	Thr	Gly	Tyr	Cys	Tyr
		465				470					475					480
	Cys	Lys	Arg	Leu	Val	Thr	Gly	Gln	Arg	Cys	Asp	Gln	Cys	Leu	Pro	Gln
50				485						490					495	
	His	Trp	Gly	Leu	Ser	Asn	Asp	Leu	Asp	Gly	Cys	Arg	Pro	Cys	Asp	Cys
			500						505					510		
	Asp	Leu	Gly	Gly	Ala	Leu	Asn	Asn	Ser	Cys	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Gln
			515					520					525			
55	Cys	Ser	Cys	Leu	Pro	His	Met	Ile	Gly	Arg	Gln	Cys	Asn	Glu	Val	Glu
		530					535					540				
	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Thr	Thr	Leu	Asp	His	Tyr	Ile	Tyr	Glu	Ala	Glu
		545				550					555					560
	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Gly	Val	Val	Val	Val	Glu	Arg	Gln	Tyr	Ile
60				565						570					575	
	Gln	Asp	Arg	Ile	Pro	Ser	Trp	Thr	Gly	Pro	Gly	Phe	Val	Arg	Val	Pro

ES 2 297 852 T3

		580				585				590			
		Glu Gly Ala Tyr	Leu Glu Phe	Phe Ile Asp	Asn Ile Pro	Tyr Ser Met							
		595		600		605							
5		Glu Tyr Glu Ile	Leu Ile Arg	Tyr Glu Pro	Gln Leu Pro	Asp His Trp							
		610		615		620							
		Glu Lys Ala Val	Ile Thr Val	Gln Arg Pro	Gly Lys Ile	Pro Ala Ser							
		625		630		635							
		Ser Arg Cys Gly	Asn Thr Val	Pro Asp Asp	Asn Gln Val	Val Ser							
			645		650								
10		Leu Ser Pro Gly	Ser Arg Tyr	Val Val Leu	Pro Arg Pro	Val Cys Phe							
			660		665								
		Glu Lys Gly Met	Asn Tyr Thr	Val Arg Leu	Glu Leu Pro	Gln Tyr Thr							
			675		680								
15		Ala Ser Gly Ser	Asp Val Glu	Ser Pro Tyr	Thr Phe Ile	Asp Ser Leu							
			690		695								
		Val Leu Met Pro	Tyr Cys Lys	Ser Leu Asp	Ile Phe Thr	Val Gly Gly							
			705		710								
		Ser Gly Asp Gly	Glu Val Thr	Asn Ser Ala	Trp Glu Thr	Phe Gln Arg							
			725		730								
20		Tyr Arg Cys Leu	Glu Asn Ser	Arg Ser Val	Val Lys Thr	Pro Met Thr							
			740		745								
		Asp Val Cys Arg	Asn Ile Ile	Phe Ser Ile	Ser Ala Leu	Ile His Gln							
			755		760								
25		Thr Gly Leu Ala	Cys Glu Cys	Asp Pro Gln	Gly Ser Leu	Ser Ser Val							
			770		775								
		Cys Asp Pro Asn	Gly Gly Gln	Cys Gln Cys	Arg Pro Asn	Val Val Gly							
			785		790								
		Arg Thr Cys Asn	Arg Cys Ala	Pro Gly Thr	Phe Gly Phe	Gly Pro Asn							
			805		810								
30		Gly Cys Lys Pro	Cys Asp Cys	His Leu Gln	Gly Ser Ala	Ser Ala Phe							
			820		825								
		Cys Asp Ala Ile	Thr Gly Gln	Cys His Cys	Phe Gln Gly	Ile Tyr Ala							
			835		840								
		Arg Gln Cys Asp	Arg Cys Leu	Pro Gly Tyr	Trp Gly Phe	Pro Ser Cys							
35			850		855								
		Gln Pro Cys Gln	Cys Asn Gly	His Ala Leu	Asp Cys Asp	Thr Val Thr							
			865		870								
		Gly Glu Cys Leu	Ser Cys Gln	Asp Tyr Thr	Thr Gly His	Asn Cys Glu							
			885		890								
40		Arg Cys Leu Ala	Gly Tyr Tyr	Gly Asp Pro	Ile Ile Gly	Ser Gly Asp							
			900		905								
		His Cys Arg Pro	Cys Pro Cys	Pro Asp Gly	Pro Asp Ser	Gly Arg Gln							
			915		920								
		Phe Ala Arg Ser	Cys Tyr Gln	Asp Pro Val	Thr Leu Gln	Leu Ala Cys							
45			930		935								
		Val Cys Asp Pro	Gly Tyr Ile	Gly Ser Arg	Cys Asp Asp	Cys Ala Ser							
			945		950								
		Gly Phe Phe Gly	Asn Pro Ser	Asp Phe Gly	Gly Ser Cys	Gln Pro Cys							
			965		970								
50		Gln Cys His His	Asn Ile Asp	Thr Thr Asp	Pro Glu Ala	Cys Asp Lys							
			980		985								
		Asp Thr Gly Arg	Cys Leu Lys	Cys Leu Tyr	His Thr Glu	Gly Asp His							
			995		1000								
		Cys Gln Leu Cys	Gln Tyr Gly	Tyr Tyr Gly	Asp Ala Leu	Arg Gln Asp							
			1010		1015								
55		Cys Arg Lys Cys	Val Cys Asn	Tyr Leu Gly	Thr Val Lys	Glu His Cys							
			1025		1030								
		Asn Gly Ser Asp	Cys His Cys	Asp Lys Ala	Thr Gly Gln	Cys Ser Cys							
			1045		1050								
60		Leu Pro Asn Val	Ile Gly Gln	Asn Cys Asp	Arg Cys Ala	Pro Asn Thr							
			1060		1065								

ES 2 297 852 T3

Trp Gln Leu Ala Ser Gly Thr Gly Cys Gly Pro Cys Asn Cys Asn Ala
 1075 1080 1085
 Ala His Ser Phe Gly Pro Ser Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys Gln
 1090 1095 1100
 Cys Met Pro Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu
 1105 1110 1115 1120
 Phe Trp Gly Asp Pro Asp Val Glu Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro
 1125 1130 1135
 Arg Gly Ile Glu Thr Pro Gln Cys Asp Gln Ser Thr Gly Gln Cys Val
 1140 1145 1150
 Cys Val Glu Gly Val Glu Gly Pro Arg Cys Asp Lys Cys Thr Arg Gly
 1155 1160 1165
 Tyr Ser Gly Val Phe Pro Asp Cys Thr Pro Cys His Gln Cys Phe Ala
 1170 1175 1180
 Leu Trp Asp Ala Ile Ile Gly Glu Leu Thr Asn Arg Thr His Lys Phe
 1185 1190 1195 1200
 Leu Glu Lys Ala Lys Ala Leu Lys Ile Ser Gly Val Ile Gly Pro Tyr
 1205 1210 1215
 Arg Glu Thr Val Asp Ser Val Glu Lys Lys Val Asn Glu Ile Lys Asp
 1220 1225 1230
 Ile Leu Ala Gln Ser Pro Ala Ala Glu Pro Leu Lys Asn Ile Gly Ile
 1235 1240 1245
 Leu Phe Glu Glu Ala Glu Lys Leu Thr Lys Asp Val Thr Glu Lys Met
 1250 1255 1260
 Ala Gln Val Glu Val Lys Leu Thr Asp Thr Ala Ser Gln Ser Asn Ser
 1265 1270 1275 1280
 Thr Ala Gly Glu Leu Gly Ala Leu Gln Ala Glu Ala Glu Ser Leu Asp
 1285 1290 1295
 Lys Thr Val Lys Glu Leu Ala Glu Gln Leu Glu Phe Ile Lys Asn Ser
 1300 1305 1310
 Asp Ile Gln Gly Ala Leu Asp Ser Ile Thr Lys Tyr Phe Gln Met Ser
 1315 1320 1325
 Leu Glu Ala Glu Lys Arg Val Asn Ala Ser Thr Thr Asp Pro Asn Ser
 1330 1335 1340
 Thr Val Glu Gln Ser Ala Leu Thr Arg Asp Arg Val Glu Asp Leu Met
 1345 1350 1355 1360
 Leu Glu Arg Glu Ser Pro Phe Lys Glu Gln Gln Glu Glu Gln Ala Arg
 1365 1370 1375
 Leu Leu Asp Glu Leu Ala Gly Lys Leu Gln Ser Leu Asp Leu Ser Ala
 1380 1385 1390
 Ala Ala Gln Met Thr Cys Gly Thr Pro Pro Gly Ala Asp Cys Ser Glu
 1395 1400 1405
 Ser Glu Cys Gly Gly Pro Asn Cys Arg Thr Asp Glu Gly Glu Lys Lys
 1410 1415 1420
 Cys Gly Gly Pro Gly Cys Gly Gly Leu Val Thr Val Ala His Ser Ala
 1425 1430 1435 1440
 Trp Gln Lys Ala Met Asp Phe Asp Arg Asp Val Leu Ser Ala Leu Ala
 1445 1450 1455
 Glu Val Glu Gln Leu Ser Lys Met Val Ser Glu Ala Lys Val Arg Ala
 1460 1465 1470
 Asp Glu Ala Lys Gln Asn Ala Gln Asp Val Leu Leu Lys Thr Asn Ala
 1475 1480 1485
 Thr Lys Glu Lys Val Asp Lys Ser Asn Glu Asp Leu Arg Asn Leu Ile
 1490 1495 1500
 Lys Gln Ile Arg Asn Phe Leu Thr Glu Asp Ser Ala Asp Leu Asp Ser
 1505 1510 1515 1520
 Ile Glu Ala Val Ala Asn Glu Val Leu Lys Ser Gly Asn Ala Ser Thr
 1525 1530 1535
 Pro Gln Gln Leu Gln Asn Leu Thr Glu Asp Ile Arg Glu Arg Val Glu
 1540 1545 1550
 Thr Leu Ser Gln Val Glu Val Ile Leu Gln Gln Ser Ala Ala Asp Ile

ES 2 297 852 T3

1555 1560 1565
 Ala Arg Ala Glu Leu Leu Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ala Ser Lys Ser
 1570 1575 1580
 Ala Thr Asp Val Lys Val Thr Ala Asp Met Val Lys Glu Ala Leu Glu
 1585 1590 1595 1600
 Glu Ala Glu Lys Ala Gln Val Ala Ala Glu Lys Ala Ile Lys Gln Ala
 1605 1610 1615
 Asp Glu Asp Ile Gln Gly Thr Gln Asn Leu Leu Thr Ser Ile Glu Ser
 1620 1625 1630
 Glu Thr Ala Ala Ser Glu Glu Thr Leu Thr Asn Ala Ser Gln Arg Ile
 1635 1640 1645
 Ser Lys Leu Glu Arg Asn Val Glu Glu Leu Lys Arg Lys Ala Ala Gln
 1650 1655 1660
 Asn Ser Gly Glu Ala Glu Tyr Ile Glu Lys Val Val Tyr Ser Val Lys
 1665 1670 1675 1680
 Gln Asn Ala Asp Asp Val Lys Lys Thr Leu Asp Gly Glu Leu Asp Glu
 1685 1690 1695
 Lys Tyr Lys Lys Val Glu Ser Leu Ile Ala Gln Lys Thr Glu Glu Ser
 1700 1705 1710
 Ala Asp Ala Arg Arg Lys Ala Glu Leu Leu Gln Asn Glu Ala Lys Thr
 1715 1720 1725
 Leu Leu Ala Gln Ala Asn Ser Lys Leu Gln Leu Leu Glu Asp Leu Glu
 1730 1735 1740
 Arg Lys Tyr Glu Asp Asn Gln Lys Tyr Leu Glu Asp Lys Ala Gln Glu
 1745 1750 1755 1760
 Leu Val Arg Leu Glu Gly Glu Val Arg Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ser
 1765 1770 1775
 Glu Lys Val Ala Val Tyr Ser Thr Cys Leu
 1780 1785

30
 <210> 8
 <211> 1801
 <212> PRT
 35 <213> *Rattus Norvegicus*
 <300>
 <308> Swissprot P15800
 40 <309> 1990-04-01
 <400> 8

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

ES 2 297 852 T3

Ala Ala Met Leu Val Glu Arg Ser Ala Asp Phe Gly Arg Thr Trp Arg
 165 170 175
 Val Tyr Arg Tyr Phe Ser Tyr Asp Cys Gly Ala Asp Phe Pro Gly Ile
 180 185 190
 Pro Leu Ala Pro Pro Arg Arg Trp Asp Asp Val Val Cys Glu Ser Arg
 195 200 205
 Tyr Ser Glu Ile Glu Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Tyr Arg Val
 210 215 220
 Leu Asp Pro Ala Ile Pro Ile Pro Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ile Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Leu Lys Ile Thr Asn Leu Arg Val Asn Leu Thr Arg Leu His
 245 250 255
 Thr Leu Gly Asp Asn Leu Leu Asp Pro Arg Arg Glu Ile Arg Glu Lys
 260 265 270
 Tyr Tyr Tyr Ala Leu Tyr Glu Leu Val Ile Arg Gly Asn Cys Phe Cys
 275 280 285
 Tyr Gly His Ala Ser Gln Cys Ala Pro Ala Pro Gly Ala Pro Ala His
 290 295 300
 Ala Glu Gly Met Val His Gly Ala Cys Ile Cys Lys His Asn Thr Arg
 305 310 315 320
 Gly Leu Asn Cys Glu Gln Cys Gln Asp Phe Tyr Gln Asp Leu Pro Trp
 325 330 335
 His Pro Ala Glu Asp Gly His Thr His Ala Cys Arg Lys Cys Glu Cys
 340 345 350
 Asn Gly His Ser His Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu Ala
 355 360 365
 Ser Gly Asn Val Ser Gly Gly Val Cys Asp Gly Cys Gln His Asn Thr
 370 375 380
 Ala Gly Arg His Cys Glu Leu Cys Arg Pro Phe Phe Tyr Arg Asp Pro
 385 390 395 400
 Thr Lys Asp Met Arg Asp Pro Ala Ala Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp
 405 410 415
 Pro Met Gly Ser Gln Asp Gly Gly Arg Cys Asp Ser His Asp Asp Pro
 420 425 430
 Val Leu Gly Leu Val Ser Gly Gln Cys Arg Cys Lys Glu His Val Val
 435 440 445
 Gly Thr Arg Cys Gln Gln Cys Arg Asp Gly Phe Phe Gly Leu Ser Ala
 450 455 460
 Ser Asn Pro Arg Gly Cys Gln Arg Cys Gln Cys Asn Ser Arg Gly Thr
 465 470 475 480
 Val Pro Gly Gly Thr Pro Cys Asp Ser Ser Ser Gly Thr Cys Phe Cys
 485 490 495
 Lys Arg Leu Val Thr Gly Asp Gly Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His
 500 505 510
 Trp Gly Leu Ser His Asp Leu Leu Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp
 515 520 525
 Val Gly Gly Ala Leu Asp Pro Gln Cys Asp Glu Ala Thr Gly Gln Cys
 530 535 540
 Pro Cys Arg Pro His Met Ile Gly Arg Arg Cys Glu Gln Val Gln Pro
 545 550 555 560
 Gly Tyr Phe Arg Pro Phe Leu Asp His Leu Thr Trp Glu Ala Glu Gly
 565 570 575
 Ala His Gly Gln Val Leu Glu Val Val Glu Arg Leu Val Thr Asn Arg
 580 585 590
 Glu Thr Pro Ser Trp Thr Gly Val Gly Phe Val Arg Leu Arg Glu Gly
 595 600 605
 Gln Glu Val Glu Phe Leu Val Thr Ser Leu Pro Arg Ala Met Asp Tyr
 610 615 620
 Asp Leu Leu Leu Arg Trp Glu Pro Gln Val Pro Glu Gln Trp Ala Glu
 625 630 635 640
 Leu Glu Leu Val Val Gln Arg Pro Gly Pro Val Ser Ala His Ser Pro

ES 2 297 852 T3

				645					650				655
	Cys	Gly	His	Val	Leu	Pro	Arg	Asp	Asp	Arg	Ile	Gln	Gly
				660					665				670
5	Pro	Asn	Thr	Arg	Val	Leu	Val	Phe	Pro	Arg	Pro	Val	Cys
				675				680					685
	Gly	Leu	Ser	Tyr	Lys	Leu	Lys	Leu	Lys	Leu	Thr	Gly	Thr
				690				695				700	
	Ala	His	Pro	Glu	Thr	Pro	Tyr	Ser	Gly	Ser	Gly	Ile	Leu
10	705					710					715		720
	Leu	Val	Leu	Gln	Pro	His	Val	Leu	Met	Leu	Glu	Met	Phe
						725							735
	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Glu	Arg	Arg	Thr	Thr	Phe	Glu	Arg
						740			745				750
15	His	Glu	Glu	Gly	Leu	Met	Pro	Ser	Lys	Thr	Pro	Leu	Ser
						755			760				765
	Val	Pro	Leu	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Tyr	Asn
						770			775				780
	Pro	Cys	Gln	Cys	Asp	Pro	Gln	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Glu
						790							800
20	His	Gly	Gly	Gln	Cys	Arg	Cys	Lys	Pro	Gly	Val	Val	Gly
						805							815
	Asp	Ala	Cys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Phe	Gly	Pro	Ala
						820			825				830
25	Ala	Cys	Gln	Cys	Ser	Pro	Asp	Gly	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu
						835			840				845
	Thr	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Cys	Arg	Thr	Gly	Ala	Phe	Gly
						850			855				860
	Asp	His	Cys	Gln	Arg	Gly	Gln	Trp	Gly	Phe	Pro	Asn	Cys
						865							880
30	Val	Cys	Asn	Gly	Arg	Ala	Asp	Glu	Cys	Asp	Ala	His	Thr
						885							895
	Leu	Gly	Cys	Arg	Asp	Tyr	Thr	Gly	Gly	Glu	His	Cys	Glu
						900			905				910
35	Ala	Gly	Phe	His	Gly	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Tyr	Gly	Gly
						915			920				925
	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro	Glu	Gly	Pro	Gly	Ser	Gln	Arg	His
						930			935				940
	Ser	Cys	His	Arg	Asp	Gly	Tyr	Ser	Gln	Gln	Ile	Val	Cys
						945							960
40	Ala	Gly	Tyr	Thr	Gly	Leu	Arg	Cys	Glu	Ala	Cys	Ala	Pro
						950							975
	Gly	Asp	Pro	Ser	Lys	Pro	Gly	Gly	Arg	Cys	Gln	Leu	Cys
						965			970				990
	Gly	Asn	Ile	Asp	Pro	Thr	Asp	Pro	Gly	Ala	Cys	Asp	Pro
						980			985				1005
45	Gln	Cys	Leu	Arg	Cys	Leu	His	His	Thr	Glu	Gly	Pro	His
						995			1000				1020
	Cys	Lys	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Gln	Ala	Ala	Arg	Gln	Ser
						1010							1040
50	Cys	Thr	Cys	Asn	Leu	Leu	Gly	Thr	Asp	Pro	Gln	Arg	Cys
						1025							1055
	Asp	Leu	Cys	His	Cys	Asp	Pro	Ser	Thr	Gly	Gln	Cys	Pro
						1045			1050				1070
	His	Val	Gln	Gly	Leu	Ser	Cys	Asp	Arg	Cys	Ala	Pro	Asn
						1060			1065				1085
55	Phe	Thr	Ser	Gly	Arg	Gly	Cys	Gln	Pro	Cys	Ala	Cys	His
						1075							1100
	Ala	Arg	Gly	Pro	Thr	Cys	Asn	Glu	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys
						1090							1120
60	Ala	Gly	Phe	Gly	Gly	Arg	Thr	Cys	Ser	Glu	Cys	Gln	Glu
						1105							1135
						1110			1115				
						1125			1130				

ES 2 297 852 T3

Gly Asp Pro Gly Leu Gln Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp Pro Arg Gly
 1140 1145 1150
 Ile Asp Lys Pro Gln Cys His Arg Ser Thr Gly His Cys Ser Cys Arg
 1155 1160 1165
 Pro Gly Val Ser Gly Val Arg Cys Asp Gln Cys Ala Arg Gly Phe Ser
 1170 1175 1180
 Gly Val Phe Pro Ala Cys His Pro Cys His Ala Cys Phe Gly Asp Trp
 1185 1190 1195 1200
 Asp Arg Val Val Gln Asp Leu Ala Ala Arg Thr Arg Arg Leu Glu Gln
 1205 1210 1215
 Trp Ala Gln Glu Leu Gln Gln Thr Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser
 1220 1225 1230
 Ser Phe Leu Asn Leu Gln Gly Lys Leu Gly Met Val Gln Ala Ile Val
 1235 1240 1245
 Ala Ala Arg Asn Thr Ser Ala Ala Ser Thr Ala Lys Leu Val Glu Ala
 1250 1255 1260
 Thr Glu Gly Leu Arg His Glu Ile Gly Lys Thr Thr Glu Arg Leu Thr
 1265 1270 1275 1280
 Gln Leu Glu Ala Glu Leu Thr Asp Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn Ala
 1285 1290 1295
 Asn His Ala Leu Ser Gly Leu Glu Arg Asp Gly Leu Ala Leu Asn Leu
 1300 1305 1310
 Thr Leu Arg Gln Leu Asp Gln His Leu Asp Ile Leu Lys His Ser Asn
 1315 1320 1325
 Phe Leu Gly Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His Ser Gln Ser Thr
 1330 1335 1340
 Glu Ala Glu Arg Arg Ala Asn Ala Ser Thr Phe Ala Ile Pro Ser Pro
 1345 1350 1355 1360
 Val Ser Asn Ser Ala Asp Thr Arg Arg Arg Ala Glu Val Leu Met Gly
 1365 1370 1375
 Ala Gln Arg Glu Asn Phe Asn Arg Gln His Leu Ala Asn Gln Gln Ala
 1380 1385 1390
 Leu Gly Arg Leu Ser Thr His Thr His Thr Leu Ser Leu Thr Gly Val
 1395 1400 1405
 Asn Glu Leu Val Cys Gly Ala Pro Gly Asp Ala Pro Cys Ala Thr Ser
 1410 1415 1420
 Pro Cys Gly Gly Ala Gly Cys Arg Asp Glu Asp Gly Gln Pro Arg Cys
 1425 1430 1435 1440
 Gly Gly Leu Gly Cys Ser Gly Ala Ala Ala Thr Ala Asp Leu Ala Leu
 1445 1450 1455
 Gly Arg Ala Arg His Thr Gln Ala Glu Leu Gln Arg Ala Leu Val Glu
 1460 1465 1470
 Gly Gly Gly Ile Leu Ser Arg Val Ser Glu Thr Arg Arg Gln Ala Glu
 1475 1480 1485
 Glu Ala Gln Gln Arg Ala Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Asn Ala Ser
 1490 1495 1500
 Arg Gly Gln Val Glu Gln Ala Asn Gln Glu Leu Arg Glu Leu Ile Gln
 1505 1510 1515 1520
 Asn Val Lys Asp Phe Leu Ser Gln Glu Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ile
 1525 1530 1535
 Glu Met Val Ala Thr Arg Val Leu Asp Ile Ser Ile Pro Ala Ser Pro
 1540 1545 1550
 Glu Gln Ile Gln Arg Leu Ala Ser Glu Ile Ala Glu Arg Val Arg Ser
 1555 1560 1565
 Leu Ala Asp Val Asp Thr Ile Leu Ala His Thr Met Gly Asp Val Arg
 1570 1575 1580
 Arg Ala Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Gln Arg Ala Arg Ser Arg Ala
 1585 1590 1595 1600
 Glu Gly Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Val Gln Ala Ala Leu Glu Glu
 1605 1610 1615
 Ala Gln Arg Ala Gln Gly Ala Ala Gln Gly Ala Ile Arg Gly Ala Val

ES 2 297 852 T3

```

1620      1625      1630
Val Asp Thr Lys Asn Thr Glu Gln Thr Leu Gln Gln Val Gln Glu Arg
1635      1640      1645
5 Met Ala Gly Thr Glu Gln Ser Leu Asn Ser Ala Ser Glu Arg Ala Arg
1650      1655      1660
Gln Leu His Ala Leu Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Arg Ala Gly Asn
1665      1670      1675      1680
Ser Leu Ala Ala Ser Thr Ala Glu Glu Thr Ala Gly Ser Ala Gln Ser
1685      1690      1695
10 Arg Ala Arg Glu Ala Glu Lys Gln Leu Arg Glu Gln Val Gly Asp Gln
1700      1705      1710
Tyr Gln Thr Val Arg Ala Leu Ala Glu Arg Lys Ala Glu Gly Val Leu
1715      1720      1725
Ala Ala Gln Ala Arg Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Ala Arg Gly Leu
1730      1735      1740
15 Leu Gln Ala Ala Gln Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu Leu Glu Gly
1745      1750      1755      1760
Thr Tyr Glu Glu Asn Glu Arg Glu Leu Glu Val Lys Ala Ala Gln Leu
1765      1770      1775
20 Asp Gly Leu Glu Ala Arg Met Arg Ser Val Leu Gln Ala Ile Asn Leu
1780      1785      1790
Gln Val Gln Ile Tyr Asn Thr Cys Gln
1795      1800

25 <210> 9
    <211> 1798
    <212> PRT
30 <213> Homo Sapiens

    <300>
    <308> Swissprot P55268
35 <309> 1996-10-01

    <400> 9

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

```

Leu His Arg Glu His Gly Glu Leu Pro Pro Glu
 1 5 10

5 Ile Glu Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Tyr Arg Val Leu Asp Pro
 210 215 220
 Ala Ile Pro Ile Pro Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ile Gln Asn Leu Leu
 225 230 235 240
 10 Lys Ile Thr Asn Leu Arg Val Asn Leu Thr Arg Leu His Thr Leu Gly
 245 250 255
 Asp Asn Leu Leu Asp Pro Arg Arg Glu Ile Arg Glu Lys Tyr Tyr Tyr
 260 265 270
 15 Ala Leu Tyr Glu Leu Val Val Arg Gly Asn Cys Phe Cys Tyr Gly His
 275 280 285
 Ala Ser Glu Cys Ala Pro Ala Pro Gly Ala Pro Ala His Ala Glu Gly
 290 295 300
 Met Val His Gly Ala Cys Ile Cys Lys His Asn Thr Arg Gly Leu Asn
 305 310 315 320
 20 Cys Glu Gln Cys Gln Asp Phe Tyr Arg Asp Leu Pro Trp Arg Pro Ala
 325 330 335
 Glu Asp Gly His Ser His Ala Cys Arg Lys Cys Glu Cys His Gly His
 340 345 350
 25 Thr His Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu Ala Ser Gly Asn
 355 360 365
 Val Ser Gly Gly Val Cys Asp Gly Cys Gln His Asn Thr Ala Gly Arg
 370 375 380
 His Cys Glu Leu Cys Arg Pro Phe Phe Tyr Arg Asp Pro Thr Lys Asp
 385 390 395 400
 30 Leu Arg Asp Pro Ala Val Cys Arg Ser Cys Asp Cys Asp Pro Met Gly
 405 410 415
 Ser Gln Asp Gly Gly Arg Cys Asp Ser His Asp Asp Pro Ala Leu Gly
 420 425 430
 Leu Val Ser Gly Gln Cys Arg Cys Lys Glu His Val Val Gly Thr Arg
 435 440 445
 35 Cys Gln Gln Cys Arg Asp Gly Phe Phe Gly Leu Ser Ile Ser Asp Arg
 450 455 460
 Leu Gly Cys Arg Arg Cys Gln Cys Asn Ala Arg Gly Thr Val Pro Gly
 465 470 475 480
 40 Ser Thr Pro Cys Asp Pro Asn Ser Gly Ser Cys Tyr Cys Lys Arg Leu
 485 490 495
 Val Thr Gly Arg Gly Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His Trp Gly Leu
 500 505 510
 Ser His Asp Leu Leu Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp Val Gly Gly
 515 520 525
 45 Ala Leu Asp Pro Gln Cys Asp Glu Gly Thr Gly Gln Cys His Cys Arg
 530 535 540
 Gln His Met Val Gly Arg Arg Cys Glu Gln Val Gln Pro Gly Tyr Phe
 545 550 555 560
 50 Arg Pro Phe Leu Asp His Leu Ile Trp Glu Ala Glu Asp Thr Arg Gly
 565 570 575
 Gln Val Leu Asp Val Val Glu Arg Leu Val Thr Pro Gly Glu Thr Pro
 580 585 590
 Ser Trp Thr Gly Ser Gly Phe Val Arg Leu Gln Glu Gly Gln Thr Leu
 595 600 605
 55 Glu Phe Leu Val Ala Ser Val Pro Lys Ala Met Asp Tyr Asp Leu Leu
 610 615 620
 Leu Arg Leu Glu Pro Gln Val Pro Glu Gln Trp Ala Glu Leu Glu Leu
 625 630 635 640
 60 Ile Val Gln Arg Pro Gly Pro Val Pro Ala His Ser Leu Cys Gly His
 645 650 655
 Leu Val Pro Lys Asp Asp Arg Ile Gln Gly Thr Leu Gln Pro His Ala
 660 665 670
 Arg Tyr Leu Ile Phe Pro Asn Pro Val Cys Leu Glu Pro Gly Ile Ser
 675 680 685
 65 Tyr Lys Leu His Leu Lys Leu Val Arg Thr Gly Gly Ser Ala Gln Pro

ES 2 297 852 T3

[illegible]

ES 2 297 852 T3

Pro Ala Cys His Pro Cys His Ala Cys Phe Gly Asp Trp Asp Arg Val
 1185 1190 1195 1200
 Val Gln Asp Leu Ala Ala Arg Thr Gln Arg Leu Glu Gln Arg Ala Gln
 1205 1210 1215
 5 Glu Leu Gln Gln Thr Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser Ser Phe Trp
 1220 1225 1230
 His Met Gln Glu Lys Leu Gly Ile Val Gln Gly Ile Val Gly Ala Arg
 1235 1240 1245
 Asn Thr Ser Ala Ala Ser Thr Ala Gln Leu Val Glu Ala Thr Glu Glu
 1250 1255 1260
 10 Leu Arg Arg Glu Ile Gly Glu Ala Thr Glu His Leu Thr Gln Leu Glu
 1265 1270 1275 1280
 Ala Asp Leu Thr Asp Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn Ala Asn His Ala
 1285 1290 1295
 15 Leu Ser Gly Leu Glu Arg Asp Arg Leu Ala Leu Asn Leu Thr Leu Arg
 1300 1305 1310
 Gln Leu Asp Gln His Leu Asp Leu Leu Lys His Ser Asn Phe Leu Gly
 1315 1320 1325
 Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His Ser Gln Ser Ala Glu Ala Glu
 1330 1335 1340
 20 Arg Arg Ala Asn Thr Ser Ala Leu Ala Val Pro Ser Pro Val Ser Asn
 1345 1350 1355 1360
 Ser Ala Ser Ala Arg His Arg Thr Glu Ala Leu Met Asp Ala Gln Lys
 1365 1370 1375
 25 Glu Asp Phe Asn Ser Lys His Met Ala Asn Gln Arg Ala Leu Gly Lys
 1380 1385 1390
 Leu Ser Ala His Thr His Thr Leu Ser Leu Thr Asp Ile Asn Glu Leu
 1395 1400 1405
 Val Cys Gly Ala Pro Gly Asp Ala Pro Cys Ala Thr Ser Pro Cys Gly
 1410 1415 1420
 30 Gly Ala Gly Cys Arg Asp Glu Asp Gly Gln Pro Arg Cys Gly Gly Leu
 1425 1430 1435 1440
 Ser Cys Asn Gly Ala Ala Ala Thr Ala Asp Leu Ala Leu Gly Arg Ala
 1445 1450 1455
 Arg His Thr Gln Ala Glu Leu Gln Arg Ala Leu Ala Glu Gly Gly Ser
 1460 1465 1470
 35 Ile Leu Ser Arg Val Ala Glu Thr Arg Arg Gln Ala Ser Glu Ala Gln
 1475 1480 1485
 Gln Arg Ala Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Asn Ala Ser Arg Gly Gln
 1490 1495 1500
 Val Glu Gln Ala Asn Gln Glu Leu Gln Glu Leu Ile Gln Ser Val Lys
 1505 1510 1515 1520
 40 Asp Phe Leu Asn Gln Glu Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ile Glu Met Val
 1525 1530 1535
 Ala Thr Arg Val Leu Glu Leu Ser Ile Pro Ala Ser Ala Glu Gln Ile
 1540 1545 1550
 45 Gln His Leu Ala Gly Ala Ile Ala Glu Arg Val Arg Ser Leu Ala Asp
 1555 1560 1565
 Val Asp Ala Ile Leu Ala Arg Thr Val Gly Asp Val Arg Arg Ala Glu
 1570 1575 1580
 Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg Arg Ala Arg Ser Trp Ala Glu Asp Glu
 1585 1590 1595 1600
 50 Lys Gln Lys Ala Glu Thr Val Gln Ala Ala Leu Glu Glu Ala Gln Arg
 1605 1610 1615
 Ala Gln Gly Ile Ala Gln Gly Ala Ile Arg Gly Ala Val Ala Asp Thr
 1620 1625 1630
 Arg Asp Thr Glu Gln Thr Leu Tyr Gln Val Gln Glu Arg Met Ala Gly
 1635 1640 1645
 55 Ala Glu Arg Ala Leu Ser Ser Ala Gly Glu Arg Ala Arg Gln Leu Asp
 1650 1655 1660
 Ala Leu Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Arg Ala Gly Asn Ser Leu Ala

ES 2 297 852 T3

```

1665          1670          1675          1680
Ala Ser Thr Ala Glu Glu Thr Ala Gly Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gln
          1685          1690          1695
5  Glu Ala Glu Gln Leu Leu Arg Gly Pro Leu Gly Asp Gln Tyr Gln Thr
          1700          1705          1710
Val Lys Ala Leu Ala Glu Arg Lys Ala Gln Gly Val Leu Ala Ala Gln
          1715          1720          1725
Ala Arg Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Ala Arg Asp Leu Leu Gln Ala
          1730          1735          1740
10 Ala Gln Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu Leu Glu Gly Thr Tyr Glu
          1745          1750          1755          1760
Glu Asn Glu Arg Ala Leu Glu Ser Lys Ala Ala Gln Leu Asp Gly Leu
          1765          1770          1775
15 Glu Ala Arg Met Arg Ser Val Leu Gln Ala Ile Asn Leu Gln Val Gln
          1780          1785          1790
Ile Tyr Asn Thr Cys Gln
          1795

```

```

20 <210> 10
    <211> 1607
    <212> PRT
    <213> Mus Musculus

```

```

25 <300>
    <308> Swissprot P02468
    <309> 1989-07-01
30 <400> 10

```

```

35 Met Thr Gly Gly Gly Arg Ala Ala Leu Ala Leu Gln Pro Arg Gly Arg
    1      5      10      15
Leu Trp Pro Leu Ala Val Leu Ala Val Ala Gly Cys Val Arg
    20      25      30
Ala Ala Met Asp Glu Cys Ala Asp Glu Gly Gly Arg Pro Gln Arg Cys
    35      40      45
40 Met Pro Glu Phe Val Asn Ala Ala Phe Asn Val Thr Val Val Ala Thr
    50      55      60
Asn Thr Cys Gly Thr Pro Glu Glu Tyr Cys Val Gln Thr Gly Val
    65      70      75      80
Thr Gly Val Thr Lys Ser Cys His Leu Cys Asp Ala Gly Gln Gln His
    85      90      95
45 Leu Gln His Gly Ala Ala Phe Leu Thr Asp Tyr Asn Asn Gln Ala Asp
    100      105      110
Thr Thr Trp Trp Gln Ser Gln Thr Met Leu Ala Gly Val Gln Tyr Pro
    115      120      125
50 Asn Ser Ile Asn Leu Thr Leu His Leu Gly Lys Ala Phe Asp Ile Thr
    130      135      140
Tyr Val Arg Leu Lys Phe His Thr Ser Arg Pro Glu Ser Phe Ala Ile
    145      150      155      160
Tyr Lys Arg Thr Arg Glu Asp Gly Pro Trp Ile Pro Tyr Gln Tyr Tyr
    165      170      175
55 Ser Gly Ser Cys Glu Asn Thr Tyr Ser Lys Ala Asn Arg Gly Phe Ile
    180      185      190
Arg Thr Gly Gly Asp Glu Gln Gln Ala Leu Cys Thr Asp Glu Phe Ser
    195      200      205
60 Asp Ile Ser Pro Leu Thr Gly Gly Asn Val Ala Phe Ser Thr Leu Glu
    210      215      220
Gly Arg Pro Ser Ala Tyr Asn Phe Asp Asn Ser Pro Val Leu Gln Glu
    225      230      235      240
Trp Val Thr Ala Thr Asp Ile Arg Val Thr Leu Asn Arg Leu Asn Thr
    245      250      255
65

```

ES 2 297 852 T3

Phe Gly Asp Glu Val Phe Asn Glu Pro Lys Val Leu Lys Ser Tyr Tyr
 260 265 270
 Tyr Ala Ile Ser Asp Phe Ala Val Gly Gly Arg Cys Lys Cys Asn Gly
 275 280 285
 His Ala Ser Glu Cys Val Lys Asn Glu Phe Asp Lys Leu Met Cys Asn
 290 295 300
 Cys Lys His Asn Thr Tyr Gly Val Asp Cys Glu Lys Cys Leu Pro Phe
 305 310 315 320
 Phe Asn Asp Arg Pro Trp Arg Arg Ala Thr Ala Glu Ser Ala Ser Glu
 325 330 335
 Ser Leu Pro Cys Asp Cys Asn Gly Arg Ser Gln Glu Cys Tyr Phe Asp
 340 345 350
 Pro Glu Leu Tyr Arg Ser Thr Gly His Gly Gly His Cys Thr Asn Cys
 355 360 365
 Arg Asp Asn Thr Asp Gly Ala Lys Cys Glu Arg Cys Arg Glu Asn Phe
 370 375 380
 Phe Arg Leu Gly Asn Thr Glu Ala Cys Ser Pro Cys His Cys Ser Pro
 385 390 395 400
 Val Gly Ser Leu Ser Thr Gln Cys Asp Ser Tyr Gly Arg Cys Ser Cys
 405 410 415
 Lys Pro Gly Val Met Gly Asp Lys Cys Asp Arg Cys Gln Pro Gly Phe
 420 425 430
 His Ser Leu Thr Glu Ala Gly Cys Arg Pro Cys Ser Cys Asp Leu Arg
 435 440 445
 Gly Ser Thr Asp Glu Cys Asn Val Glu Thr Gly Arg Cys Val Cys Lys
 450 455 460
 Asp Asn Val Glu Gly Phe Asn Cys Glu Arg Cys Lys Pro Gly Phe Phe
 465 470 475 480
 Asn Leu Glu Ser Ser Asn Pro Lys Gly Cys Thr Pro Cys Phe Cys Phe
 485 490 495
 Gly His Ser Ser Val Cys Thr Asn Ala Val Gly Tyr Ser Val Tyr Asp
 500 505 510
 Ile Ser Ser Thr Phe Gln Ile Asp Glu Asp Gly Trp Arg Val Glu Gln
 515 520 525
 Arg Asp Gly Ser Glu Ala Ser Leu Glu Trp Ser Ser Asp Arg Gln Asp
 530 535 540
 Ile Ala Val Ile Ser Asp Ser Tyr Phe Pro Arg Tyr Phe Ile Ala Pro
 545 550 555 560
 Val Lys Phe Leu Gly Asn Gln Val Leu Ser Tyr Gly Gln Asn Leu Ser
 565 570 575
 Phe Ser Phe Arg Val Asp Arg Arg Asp Thr Arg Leu Ser Ala Glu Asp
 580 585 590
 Leu Val Leu Glu Gly Ala Gly Leu Arg Val Ser Val Pro Leu Ile Ala
 595 600 605
 Gln Gly Asn Ser Tyr Pro Ser Glu Thr Thr Val Lys Tyr Ile Phe Arg
 610 615 620
 Leu His Glu Ala Thr Asp Tyr Pro Trp Arg Pro Ala Leu Ser Pro Phe
 625 630 635 640
 Glu Phe Gln Lys Leu Leu Asn Asn Leu Thr Ser Ile Lys Ile Arg Gly
 645 650 655
 Thr Tyr Ser Glu Arg Thr Ala Gly Tyr Leu Asp Asp Val Thr Leu Gln
 660 665 670
 Ser Ala Arg Pro Gly Pro Gly Val Pro Ala Thr Trp Val Glu Ser Cys
 675 680 685
 Thr Cys Pro Val Gly Tyr Gly Gly Gln Phe Cys Glu Thr Cys Leu Pro
 690 695 700
 Gly Tyr Arg Arg Glu Thr Pro Ser Leu Gly Pro Tyr Ser Pro Cys Val
 705 710 715 720
 Leu Cys Thr Cys Asn Gly His Ser Glu Thr Cys Asp Pro Glu Thr Gly
 725 730 735
 Val Cys Asp Cys Arg Asp Asn Thr Ala Gly Pro His Cys Glu Lys Cys

ES 2 297 852 T3

			740					745					750			
	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ser	Thr	Leu	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Cys
			755					760					765			
5	Gln	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro	Gly	Gly	Ser	Ser	Cys	Ala	Ile	Val	Pro	Lys
			770				775					780				
	Thr	Lys	Glu	Val	Val	Cys	Thr	His	Cys	Pro	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly	Lys
	785					790					795				800	
	Arg	Cys	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Gly	Tyr	Phe	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	Ser
					805					810					815	
10	Asn	Gly	Pro	Val	Arg	Leu	Cys	Arg	Pro	Cys	Gln	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile
				820				825					830			
	Asp	Pro	Asn	Ala	Val	Gly	Asn	Cys	Asn	Arg	Leu	Thr	Gly	Glu	Cys	Leu
			835				840					845				
15	Lys	Cys	Ile	Tyr	Asn	Thr	Ala	Gly	Phe	Tyr	Cys	Asp	Arg	Cys	Lys	Glu
	850					855						860				
	Gly	Phe	Phe	Gly	Asn	Pro	Leu	Ala	Pro	Asn	Pro	Ala	Asp	Lys	Cys	Lys
	865				870					875					880	
	Ala	Cys	Ala	Cys	Asn	Pro	Tyr	Gly	Thr	Val	Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Cys
					885					890					895	
20	Asn	Pro	Val	Thr	Gly	Gln	Cys	Gln	Cys	Leu	Pro	His	Val	Ser	Gly	Arg
				900				905						910		
	Asp	Cys	Gly	Thr	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln
			915					920					925			
25	Gly	Cys	Glu	Arg	Cys	Asp	Cys	His	Ala	Leu	Gly	Ser	Thr	Asn	Gly	Gln
	930					935						940				
	Cys	Asp	Ile	Arg	Thr	Gly	Gln	Cys	Glu	Cys	Gln	Pro	Gly	Ile	Thr	Gly
	945				950						955				960	
	Gln	His	Cys	Glu	Arg	Cys	Glu	Thr	Asn	His	Phe	Gly	Phe	Gly	Pro	Glu
				965					970					975		
30	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Asp	Cys	His	His	Glu	Gly	Ser	Leu	Ser	Leu	Gln
			980					985					990			
	Cys	Lys	Asp	Gly	Arg	Cys	Glu	Cys	Arg	Glu	Gly	Phe	Val	Gly	Asn	
			995				1000					1005				
35	Arg	Cys	Asp	Gln	Cys	Glu	Glu	Asn	Tyr	Phe	Tyr	Asn	Arg	Ser	Trp	Pro
	1010					1015						1020				
	Gly	Cys	Gln	Glu	Cys	Pro	Ala	Cys	Tyr	Arg	Leu	Val	Lys	Asp	Lys	Ala
	1025				1030					1035					1040	
	Ala	Glu	His	Arg	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Leu	Glu	Ser	Leu	Ile	Ala	Asn
				1045						1050					1055	
40	Leu	Gly	Thr	Gly	Asp	Asp	Met	Val	Thr	Asp	Gln	Ala	Phe	Glu	Asp	Arg
			1060					1065					1070			
	Leu	Lys	Glu	Ala	Glu	Arg	Glu	Val	Thr	Asp	Leu	Leu	Arg	Glu	Ala	Gln
			1075				1080					1085				
	Glu	Val	Lys	Asp	Val	Asp	Gln	Asn	Leu	Met	Asp	Arg	Leu	Gln	Arg	Val
	1090					1095					1100					
45	Asn	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gln	Ile	Ser	Arg	Leu	Gln	Asn	Ile	Arg	Asn
	1105				1110				1115						1120	
	Thr	Ile	Glu	Glu	Thr	Gly	Ile	Leu	Ala	Glu	Arg	Ala	Arg	Ser	Arg	Val
				1125					1130						1135	
50	Glu	Ser	Thr	Glu	Gln	Leu	Ile	Glu	Ile	Ala	Ser	Arg	Glu	Leu	Glu	Lys
			1140					1145					1150			
	Ala	Lys	Met	Ala	Ala	Ala	Asn	Val	Ser	Ile	Thr	Gln	Pro	Glu	Ser	Thr
			1155				1160					1165				
	Gly	Glu	Pro	Asn	Asn	Met	Thr	Leu	Leu	Ala	Glu	Glu	Ala	Arg	Arg	Leu
	1170					1175					1180					
55	Ala	Glu	Arg	His	Lys	Gln	Glu	Ala	Asp	Asp	Ile	Val	Arg	Val	Ala	Lys
	1185				1190					1195						1200
	Thr	Ala	Asn	Glu	Thr	Ser	Ala	Glu	Ala	Tyr	Asn	Leu	Leu	Leu	Arg	Thr
				1205					1210						1215	
60	Leu	Ala	Gly	Glu	Asn	Gln	Thr	Ala	Leu	Glu	Ile	Glu	Glu	Leu	Asn	Arg
			1220					1225					1230			

ES 2 297 852 T3

Lys Tyr Glu Gln Ala Lys Asn Ile Ser Gln Asp Leu Glu Lys Gln Ala
 1235 1240 1245
 Ala Arg Val His Glu Glu Ala Lys Arg Ala Gly Asp Lys Ala Val Glu
 1250 1255 1260
 Ile Tyr Ala Ser Val Ala Gln Leu Thr Pro Val Asp Ser Glu Ala Leu
 1265 1270 1275 1280
 Glu Asn Glu Ala Asn Lys Ile Lys Lys Glu Ala Ala Asp Leu Asp Arg
 1285 1290 1295
 Leu Ile Asp Gln Lys Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Leu Arg Glu Asp Met
 1300 1305 1310
 Arg Gly Lys Glu His Glu Val Lys Asn Leu Leu Glu Lys Gly Lys Ala
 1315 1320 1325
 Glu Gln Gln Thr Ala Asp Gln Leu Leu Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys
 1330 1335 1340
 Ala Leu Ala Glu Glu Ala Ala Lys Lys Gly Arg Ser Thr Leu Gln Glu
 1345 1350 1355 1360
 Ala Asn Asp Ile Leu Asn Asn Leu Lys Asp Phe Asp Arg Arg Val Asn
 1365 1370 1375
 Asp Asn Lys Thr Ala Ala Glu Glu Ala Leu Arg Arg Ile Pro Ala Ile
 1380 1385 1390
 Asn Arg Thr Ile Ala Glu Ala Asn Glu Lys Thr Arg Glu Ala Gln Leu
 1395 1400 1405
 Ala Leu Gly Asn Ala Ala Ala Asp Ala Thr Glu Ala Lys Asn Lys Ala
 1410 1415 1420
 His Glu Ala Glu Arg Ile Ala Ser Ala Val Gln Lys Asn Ala Thr Ser
 1425 1430 1435 1440
 Thr Lys Ala Asp Ala Glu Arg Thr Phe Gly Glu Val Thr Asp Leu Asp
 1445 1450 1455
 Asn Glu Val Asn Gly Met Leu Arg Gln Leu Glu Glu Ala Glu Asn Glu
 1460 1465 1470
 Leu Lys Arg Lys Gln Asp Asp Ala Asp Gln Asp Met Met Met Ala Gly
 1475 1480 1485
 Met Ala Ser Gln Ala Ala Gln Glu Ala Glu Leu Asn Ala Arg Lys Ala
 1490 1495 1500
 Lys Asn Ser Val Ser Ser Leu Leu Ser Gln Leu Asn Asn Leu Leu Asp
 1505 1510 1515 1520
 Gln Leu Gly Gln Leu Asp Thr Val Asp Leu Asn Lys Leu Asn Glu Ile
 1525 1530 1535
 Glu Gly Ser Leu Asn Lys Ala Lys Asp Glu Met Lys Ala Ser Asp Leu
 1540 1545 1550
 Asp Arg Lys Val Ser Asp Leu Glu Ser Glu Ala Arg Lys Gln Glu Ala
 1555 1560 1565
 Ala Ile Met Asp Tyr Asn Arg Asp Ile Ala Glu Ile Ile Lys Asp Ile
 1570 1575 1580
 His Asn Leu Glu Asp Ile Lys Lys Thr Leu Pro Thr Gly Cys Phe Asn
 1585 1590 1595 1600
 Thr Pro Ser Ile Glu Lys Pro
 1605

50 <210> 11
 <211> 1609
 <212> PRT
 55 <213> *Homo Sapiens*

<300>
 <308> Swissprot P11047
 60 <309> 1991-11-01

65

ES 2 297 852 T3

<400> 11

	Met	Arg	Gly	Ser	His	Arg	Ala	Ala	Pro	Ala	Leu	Arg	Pro	Arg	Gly	Arg
	1				5					10					15	
5	Leu	Trp	Pro	Val	Leu	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys
				20					25					30		
	Ala	Gln	Ala	Ala	Met	Asp	Glu	Cys	Thr	Asp	Glu	Gly	Gly	Arg	Pro	Gln
			35					40					45			
10	Arg	Cys	Met	Pro	Glu	Phe	Val	Asn	Ala	Ala	Phe	Asn	Val	Thr	Val	Val
		50					55					60				
	Ala	Thr	Asn	Thr	Cys	Gly	Thr	Pro	Pro	Glu	Glu	Tyr	Cys	Val	Gln	Thr
	65					70					75				80	
	Gly	Val	Thr	Gly	Val	Thr	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Cys	Asp	Ala	Gly	Gln
					85					90					95	
15	Pro	His	Leu	Gln	His	Gly	Ala	Ala	Phe	Leu	Thr	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gln
				100					105						110	
	Ala	Asp	Thr	Thr	Trp	Trp	Gln	Ser	Gln	Thr	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Gln
			115				120						125			
20	Tyr	Pro	Ser	Ser	Ile	Asn	Leu	Thr	Leu	His	Leu	Gly	Lys	Ala	Phe	Asp
		130					135					140				
	Ile	Thr	Tyr	Val	Arg	Leu	Lys	Phe	His	Thr	Ser	Arg	Pro	Glu	Ser	Phe
	145					150					155				160	
	Ala	Ile	Tyr	Lys	Arg	Thr	Arg	Glu	Asp	Gly	Pro	Trp	Ile	Pro	Tyr	Gln
					165					170					175	
25	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Cys	Glu	Asn	Thr	Tyr	Ser	Lys	Ala	Asn	Arg	Gly
				180					185						190	
	Phe	Ile	Arg	Thr	Gly	Gly	Asp	Glu	Gln	Gln	Ala	Leu	Cys	Thr	Asp	Glu
			195					200					205			
30	Phe	Ser	Asp	Phe	Ser	Pro	Leu	Thr	Gly	Gly	Asn	Val	Ala	Phe	Ser	Thr
		210					215					220				
	Leu	Glu	Gly	Arg	Pro	Ser	Ala	Tyr	Asn	Phe	Asp	Asn	Ser	Pro	Val	Leu
	225					230					235				240	
	Gln	Glu	Trp	Val	Thr	Ala	Thr	Asp	Ile	Arg	Val	Thr	Leu	Asn	Arg	Leu
					245					250					255	
35	Asn	Thr	Phe	Gly	Asp	Glu	Val	Phe	Asn	Asp	Pro	Lys	Val	Leu	Lys	Ser
				260					265					270		
	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ser	Asp	Phe	Ala	Val	Gly	Gly	Arg	Cys	Lys	Cys
			275					280					285			
40	Asn	Gly	His	Ala	Ser	Glu	Cys	Met	Lys	Asn	Glu	Phe	Asp	Lys	Leu	Val
		290					295					300				
	Cys	Asn	Cys	Lys	His	Asn	Thr	Tyr	Gly	Val	Asp	Cys	Glu	Lys	Cys	Leu
	305					310					315				320	
	Pro	Phe	Phe	Asn	Asp	Arg	Pro	Trp	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Glu	Ser	Ala
					325					330					335	
45	Ser	Glu	Cys	Leu	Pro	Cys	Asp	Cys	Asn	Gly	Arg	Ser	Gln	Glu	Cys	Tyr
				340					345					350		
	Phe	Asp	Pro	Glu	Leu	Tyr	Arg	Ser	Thr	Gly	His	Gly	Gly	His	Cys	Thr
			355					360					365			
50	Asn	Cys	Gln	Asp	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	His	Cys	Glu	Arg	Cys	Arg	Glu
		370				375						380				
	Asn	Phe	Phe	Arg	Leu	Gly	Asn	Asn	Glu	Ala	Cys	Ser	Ser	Cys	His	Cys
	385					390					395				400	
	Ser	Pro	Val	Gly	Ser	Leu	Ser	Thr	Gln	Cys	Asp	Ser	Tyr	Gly	Arg	Cys
					405					410					415	
55	Ser	Cys	Lys	Pro	Gly	Val	Met	Gly	Asp	Lys	Cys	Asp	Arg	Cys	Gln	Pro
				420					425						430	
	Gly	Phe	His	Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Cys	Arg	Pro	Cys	Ser	Cys	Asp
				435				440					445			
60	Pro	Ser	Gly	Ser	Ile	Asp	Glu	Cys	Asn	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Cys	Val
		450				455						460				
	Cys	Lys	Asp	Asn	Val	Glu	Gly	Phe	Asn	Cys	Glu	Arg	Cys	Lys	Pro	Gly
	465					470					475				480	
	Phe	Phe	Asn	Leu	Glu	Ser	Ser	Asn	Pro	Arg	Gly	Cys	Thr	Pro	Cys	Phe
					485				490						495	

ES 2 297 852 T3

	Cys	Phe	Gly	His	Ser	Ser	Val	Cys	Thr	Asn	Ala	Val	Gly	Tyr	Ser	Val
				500					505					510		
	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Thr	Phe	Gln	Ile	Asp	Glu	Asp	Gly	Trp	Arg	Ala
5			515					520					525			
	Glu	Gln	Arg	Asp	Gly	Ser	Glu	Ala	Ser	Leu	Glu	Trp	Ser	Ser	Glu	Arg
			530				535					540				
	Gln	Asp	Ile	Ala	Val	Ile	Ser	Asp	Ser	Tyr	Phe	Pro	Arg	Tyr	Phe	Ile
	545					550					555					560
10	Ala	Pro	Ala	Lys	Phe	Leu	Gly	Lys	Gln	Val	Leu	Ser	Tyr	Gly	Gln	Asn
				565						570					575	
	Leu	Ser	Phe	Ser	Phe	Arg	Val	Asp	Arg	Arg	Asp	Thr	Arg	Leu	Ser	Ala
				580				585						590		
	Glu	Asp	Leu	Val	Leu	Glu	Gly	Ala	Gly	Leu	Arg	Val	Ser	Val	Pro	Leu
15			595					600					605			
	Ile	Ala	Gln	Gly	Asn	Ser	Tyr	Pro	Ser	Glu	Thr	Thr	Val	Lys	Tyr	Val
	610						615						620			
	Phe	Arg	Leu	His	Glu	Ala	Thr	Asp	Tyr	Pro	Trp	Arg	Pro	Ala	Leu	Thr
	625				630						635					640
20	Pro	Phe	Glu	Phe	Gln	Lys	Leu	Leu	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Ile	Lys	Ile
				645						650					655	
	Arg	Gly	Thr	Tyr	Ser	Glu	Arg	Ser	Ala	Gly	Tyr	Leu	Asp	Asp	Val	Thr
				660					665					670		
	Leu	Ala	Ser	Ala	Arg	Pro	Gly	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Thr	Trp	Val	Glu
			675					680					685			
25	Ser	Cys	Thr	Cys	Pro	Val	Gly	Tyr	Gly	Gly	Gln	Phe	Cys	Glu	Met	Cys
			690				695					700				
	Leu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Arg	Glu	Thr	Pro	Asn	Leu	Gly	Pro	Tyr	Ser	Pro
	705				710						715					720
30	Cys	Val	Leu	Cys	Ala	Cys	Asn	Gly	His	Ser	Glu	Thr	Cys	Asp	Pro	Glu
				725						730					735	
	Thr	Gly	Val	Cys	Asn	Cys	Arg	Asp	Asn	Thr	Ala	Gly	Pro	His	Cys	Glu
			740					745						750		
	Lys	Cys	Ser	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ser	Thr	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser
			755					760						765		
35	Asp	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Cys	Pro	Gly	Gly	Ser	Ser	Cys	Ala	Val	Val
			770				775					780				
	Pro	Lys	Thr	Lys	Glu	Val	Val	Cys	Thr	Asn	Cys	Pro	Thr	Gly	Thr	Thr
	785				790						795					800
40	Gly	Lys	Arg	Cys	Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Gly	Tyr	Phe	Gly	Asp	Pro	Leu
				805						810					815	
	Gly	Arg	Asn	Gly	Pro	Val	Arg	Leu	Cys	Arg	Leu	Cys	Gln	Cys	Ser	Asp
			820					825						830		
	Asn	Ile	Asp	Pro	Asn	Ala	Val	Gly	Asn	Cys	Asn	Arg	Leu	Thr	Gly	Glu
			835					840					845			
45	Cys	Leu	Lys	Cys	Ile	Tyr	Asn	Thr	Ala	Gly	Phe	Tyr	Cys	Asp	Arg	Cys
			850				855					860				
	Lys	Asp	Gly	Phe	Phe	Gly	Asn	Pro	Leu	Ala	Pro	Asn	Pro	Ala	Asp	Lys
	865				870					875						880
	Cys	Lys	Ala	Cys	Asn	Cys	Asn	Pro	Tyr	Gly	Thr	Met	Lys	Gln	Gln	Ser
				885						890					895	
50	Ser	Cys	Asn	Pro	Val	Thr	Gly	Gln	Cys	Glu	Cys	Leu	Pro	His	Val	Thr
				900						905					910	
	Gly	Gln	Asp	Cys	Gly	Ala	Cys	Asp	Pro	Gly	Phe	Tyr	Asn	Leu	Gln	Ser
			915					920						925		
55	Gly	Gln	Gly	Cys	Glu	Arg	Cys	Asp	Cys	His	Ala	Leu	Gly	Ser	Thr	Asn
			930				935					940				
	Gly	Gln	Cys	Asp	Ile	Arg	Thr	Gly	Gln	Cys	Glu	Cys	Gln	Pro	Gly	Ile
	945				950						955					960
	Thr	Gly	Gln	His	Cys	Glu	Arg	Cys	Glu	Val	Asn	His	Phe	Gly	Phe	Gly
				965						970					975	
60	Pro	Glu	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Asp	Cys	His	Pro	Glu	Gly	Ser	Leu	Ser

ES 2 297 852 T3

	930	985	990
	Leu Gln Cys Lys Asp Asp Gly Arg Cys Glu Cys Arg Glu Gly Phe Val		
	995	1000	1005
5	Gly Asn Arg Cys Asp Gln Cys Glu Glu Asn Tyr Phe Tyr Asn Arg Ser		
	1010	1015	1020
	Trp Pro Gly Cys Gln Glu Cys Pro Ala Cys Tyr Arg Leu Val Lys Asp		
	1025	1030	1035
	Lys Val Ala Asp His Arg Val Lys Leu Gln Glu Leu Glu Ser Leu Ile		
	1045	1050	1055
10	Ala Asn Leu Gly Thr Gly Asp Glu Met Val Thr Asp Gln Ala Phe Glu		
	1060	1065	1070
	Asp Arg Leu Lys Glu Ala Glu Arg Glu Val Met Asp Leu Leu Arg Glu		
	1075	1080	1085
15	Ala Gln Asp Val Lys Asp Val Asp Gln Asn Leu Met Asp Arg Leu Gln		
	1090	1095	1100
	Arg Val Asn Asn Thr Leu Ser Ser Gln Ile Ser Arg Leu Gln Asn Ile		
	1105	1110	1115
	Arg Asn Thr Ile Glu Glu Thr Gly Asn Leu Ala Glu Gln Ala Arg Ala		
	1125	1130	1135
20	His Val Glu Asn Thr Glu Arg Leu Ile Glu Ile Ala Ser Arg Glu Leu		
	1140	1145	1150
	Glu Lys Ala Lys Val Ala Ala Ala Asn Val Ser Val Thr Gln Pro Glu		
	1155	1160	1165
25	Ser Thr Gly Asp Pro Asn Asn Met Thr Leu Leu Ala Glu Glu Ala Arg		
	1170	1175	1180
	Lys Leu Ala Glu Arg His Lys Gln Glu Ala Asp Asp Ile Val Arg Val		
	1185	1190	1195
	Ala Lys Thr Ala Asn Asp Thr Ser Thr Glu Ala Tyr Asn Leu Leu Leu		
	1205	1210	1215
30	Arg Thr Leu Ala Gly Glu Asn Gln Thr Ala Phe Glu Ile Glu Glu Leu		
	1220	1225	1230
	Asn Arg Lys Tyr Glu Gln Ala Lys Asn Ile Ser Gln Asp Leu Glu Lys		
	1235	1240	1245
	Gln Ala Ala Arg Val His Glu Glu Ala Lys Arg Ala Gly Asp Lys Ala		
35	1250	1255	1260
	Val Glu Ile Tyr Ala Ser Val Ala Gln Leu Ser Pro Leu Asp Ser Glu		
	1265	1270	1275
	Thr Leu Glu Asp Glu Ala Asn Asn Ile Lys Met Glu Ala Glu Asn Leu		
	1285	1290	1295
40	Glu Gln Leu Ile Asp Gln Lys Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Leu Arg Glu		
	1300	1305	1310
	Asp Met Arg Gly Lys Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Leu Glu Lys Gly		
	1315	1320	1325
	Lys Thr Glu Gln Gln Thr Ala Asp Gln Leu Leu Ala Arg Ala Asp Ala		
	1330	1335	1340
45	Ala Lys Ala Leu Ala Glu Glu Ala Ala Lys Lys Gly Arg Asp Thr Leu		
	1345	1350	1355
	Gln Glu Ala Asn Asp Ile Leu Asn Asn Leu Lys Asp Phe Asp Arg Arg		
	1365	1370	1375
50	Val Asn Asp Asn Lys Thr Ala Ala Glu Glu Ala Leu Arg Lys Ile Pro		
	1380	1385	1390
	Ala Ile Asn Gln Thr Ile Thr Glu Ala Asn Glu Lys Thr Arg Glu Ala		
	1395	1400	1405
	Gln Gln Ala Leu Gly Ser Ala Ala Ala Asp Ala Thr Glu Ala Lys Asn		
	1410	1415	1420
55	Lys Ala His Glu Ala Glu Arg Ile Ala Ser Ala Val Gln Lys Asn Ala		
	1425	1430	1435
	Thr Ser Thr Lys Ala Glu Ala Glu Arg Thr Phe Ala Glu Val Thr Asp		
	1445	1450	1455
60	Leu Asp Asn Glu Val Asn Asn Met Leu Lys Gln Leu Gln Glu Ala Glu		
	1460	1465	1470

ES 2 297 852 T3

[illegible]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65