



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 308 759**

⑮ Int. Cl.:

G01N 33/566 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07008841 .4**

⑯ Fecha de presentación : **13.10.1999**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1849866**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

⑭ Título: **Receptores acoplados a proteína G humanos huérfanos.**

⑩ Prioridad: **20.11.1998 US 109213 P
16.02.1999 US 120416 P
26.02.1999 US 121852 P
12.03.1999 US 123946 P
12.03.1999 US 123949 P
28.05.1999 US 136436 P
28.05.1999 US 136437 P
28.05.1999 US 136439 P
28.05.1999 US 136567 P
28.05.1999 US 137127 P
28.05.1999 US 137131 P
29.06.1999 US 141448 P
29.09.1999 US 156653 P
29.09.1999 US 156633 P
29.09.1999 US 156555 P
29.09.1999 US 156634 P
01.10.1999 US 157280 P
01.10.1999 US 157294 P
01.10.1999 US 157281 P
01.10.1999 US 157293 P
01.10.1999 US 157282 P
12.10.1999 US 417044
12.10.1999 US 416760**

⑬ Titular/es: **Arena Pharmaceuticals, Inc.
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121, US**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

⑭ Inventor/es: **Chen, Ruoping y
Leonard, James N.**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

⑭ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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

Receptores acoplados a proteína G humanos huérfanos.

5 Campo de la invención

La invención descrita en este documento de patente se relaciona con los receptores transmembrana, y más particularmente con los receptores acoplados a proteína G humanos, huérfanos, endógenos, ("GPCRs", G protein-coupled receptors). La presente invención se relaciona sólo con Rup3; se tratan otros GPCRs solamente de referencia.

10 Estado de la técnica anterior

Aunque existen varias clases de receptores en los humanos, con diferencia la más abundante y terapéuticamente relevante es la representada por los receptores acoplados a proteína G (GPCR o GPCRs). Se estima que hay unos 15 100.000 genes en el genoma humano, y de estos, aproximadamente el 2%, o 2.000 genes, se estima que codifican para GPCRs. Los receptores, incluyendo los GPCRs, para los cuales ha sido identificado su ligando endógeno son referidos como receptores "conocidos", mientras que los receptores para los cuales no se ha identificado el ligando endógeno son referidos como receptores "huérfanos". Los GPCRs representan una importante área para el desarrollo 20 de productos farmacéuticos: a partir de aproximadamente 20 de los 100 GPCRs conocidos se han desarrollado el 60% de todos los fármacos de prescripción. Esta distinción no es sólo semántica, particularmente en el caso de los GPCRs. Así, los GPCRs huérfanos son a la industria farmacéutica lo que fue el oro para California a finales del siglo XIX—una oportunidad de crecimiento, expansión, mejora y desarrollo.

Los GPCRs comparten un motivo estructural común. Todos estos receptores tienen siete secuencias de entre 22 y 25 24 aminoácidos hidrofóbicos que forman siete hélices alfa, cada una de las cuales atraviesa la membrana (cada región transmembrana se identifica con un número, es decir, transmembrana-1 (TM-1), transmembrana-2 (TM-2), etc.). Las hélices transmembrana están unidas mediante cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-2 y la transmembrana-3, la transmembrana-4 y la transmembrana-5, y la transmembrana-6 y la transmembrana-7 en el exterior, o lado "extracelular", de la membrana celular (llamadas regiones "extracelulares" 1, 2 y 3 (EC-1, EC-2 y EC-3), respectivamente). Las hélices transmembrana también están unidas por cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-1 y la transmembrana-2, la transmembrana-3 y la transmembrana-4, y la transmembrana-5 y la transmembrana-6 en el interior, o lado "intracelular", de la membrana celular (llamadas regiones "intracelulares" 1, 2 y 3 (IC-1, IC-2 y IC-3) respectivamente). El "carboxi" ("C") terminal del receptor se localiza en el espacio intracelular en la célula, y el "amino" ("N") terminal del receptor se localiza en el espacio extracelular fuera de la célula.

35 Generalmente, cuando un ligando endógeno se une con el receptor (a menudo referido como "activación" del receptor), hay un cambio en la conformación de la región intracelular que permite el acoplamiento entre la región intracelular y una "proteína-G" intracelular. Se ha descrito que los GPCRs son "promiscuos" respecto a las proteínas G, es decir, que un GPCR puede interactuar con más de una proteína G. Ver, Kenakin, T., 43 *Life Sciences* 1095 40 (1988). Aunque existen otras proteínas G, actualmente, Gq, Gs, Gi y Go son proteínas G que han sido identificadas. El acoplamiento de GPCR activado por ligando endógeno con la proteína G, inicia un proceso en cascada de señalización (llamado "transducción de señal"). Bajo condiciones normales, la transducción de señal resulta en último término en la activación celular o la inhibición celular. Se piensa que el bucle IC-3, así como el carboxi terminal del receptor interactúan con la proteína G.

45 Bajo condiciones fisiológicas, los GPCRs existen en la membrana celular en equilibrio entre 2 conformaciones diferentes: un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en un estado inactivo es incapaz de enlazar el circuito de transducción de señal intracelular para producir una respuesta biológica. Cambiando la conformación del receptor al estado activo se permite el enlace al circuito de transducción (vía la proteína G) y se produce una respuesta biológica. Un receptor puede estabilizarse en un estado activo mediante un ligando endógeno o un compuesto tal como un fármaco.

Resumen de la invención

55 La presente invención proporciona un método de rastreo de compuestos candidatos para identificar un agente farmacéutico para una enfermedad o estado de desorden relacionado con el páncreas, el método comprendiendo:

60 proporcionar una membrana de una célula que expresa un receptor acoplado a proteína G que es una versión activa independiente de ligando de un receptor que tiene la SEQ ID NO: 8, donde el receptor acoplado a proteína G se acopla a una proteína G; y

rastrear compuestos candidatos contra dicho receptor acoplado a proteína G.

Breve descripción de los dibujos

65 Las Figuras 1A y 1B proporcionan "tablas" de referencia para ciertos dot-bLOTS proporcionados aquí (ver también, Figuras 2A y 2B, respectivamente).

ES 2 308 759 T3

Las Figuras 2A y 2B proporcionan reproducciones de los resultados de ciertos análisis de dot-blot resultantes de hCHN3 y hCHN8, respectivamente (*ver también*, Figuras 1A y 1B, respectivamente).

La Figura 3 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP3 por RT-PCR.

5

La Figura 4 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP4 por RT-PCR.

La Figura 5 proporciona una reproducción de los resultados del análisis de hRUP6 por RT-PCR.

10 Descripción detallada

La literatura científica que se ha desarrollado en torno a receptores ha adoptado un número de términos para referirse a ligandos con diferentes efectos sobre los receptores. Para la claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo de este documento de patente. En el caso de que estas definiciones entren en conflicto con otras 15 definiciones para estos términos, las siguientes definiciones prevalecerán:

Las *Abreviaturas de aminoácidos* usadas aquí se definen en la Tabla 1:

20

TABLA 1

25

ALANINA	ALA	A
ARGININA	ARG	R
ASPARAGINA	ASN	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	ASP	D
CISTEÍNA	CYS	C
ÁCIDO GLUTÁMICO	GLU	E
GLUTAMINA	GLN	Q
GLICINA	GLY	G
HISTIDINA	HIS	H
ISOLEUCINA	ILE	I
LEUCINA	LEU	L
LISINA	LYS	K
METIONINA	MET	M
FENILALANINA	PHE	F
PROLINA	PRO	P
SERINA	SER	S
TREONINA	THR	T
TRIPTÓFANO	TRP	W
TIROSINA	TYR	Y
VALINA	VAL	V

30

35

40

45

50

55

60

Composición significa un material que comprende al menos un componente.

Endógeno significará un material que un mamífero produce naturalmente. Por ejemplo, y sin ser una limitación, Endógeno en relación al término “receptor”, significará aquél que es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin ser una limitación, un humano) o un virus. En contraste, el término *No endógeno* en este contexto significará aquél que no es producido naturalmente por un mamífero (por ejemplo, y sin ser una limitación, un humano) o un virus.

ES 2 308 759 T3

Célula hospedadora significará una célula capaz de tener incorporado un Plásmido y/o un Vector en su interior. En el caso de una Célula Hospedadora procariota, un Plásmido se replica típicamente como una molécula autónoma mientras la Célula Hospedadora se replica (generalmente, el Plásmido se aísla entonces para su introducción en una Célula Hospedadora eucariota); en el caso de una Célula Hospedadora eucariota, un Plásmido se integra en el ADN

5 celular de la Célula Hospedadora de manera que cuando la Célula Hospedadora se replica, se replica el Plásmido. La Célula Hospedadora puede ser eucariota, más preferiblemente, de mamífero, y más preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en las células 293, 293T y COS-7.

10 *Ligando* significará una molécula de origen natural, endógena, específica para un receptor de origen natural y endógeno.

15 *Receptor no huérfano* significará una molécula de origen natural, endógena, específica para un ligando de origen natural y endógeno, en el que la unión de un ligando a un receptor activa un circuito de señalización intracelular.

20 *Receptor huérfano* significará un receptor endógeno para el cual el ligando endógeno específico para ese receptor no ha sido identificado o no es conocido.

25 *Plásmido* significará la combinación de un Vector y ADNc. Generalmente, un Plásmido es introducido en una Célula Hospedadora con el propósito de la replicación y/o la expresión del ADNc como una proteína.

30 *Vector*, en referencia a ADNc, significará un ADN circular capaz de incorporar al menos un ADNc y capaz de incorporarse en una Célula Hospedadora.

35 El orden de las siguientes secciones está pensado para una mejor eficiencia en la descripción y no se pretende, ni debe interpretarse, como una limitación en la descripción o en las reivindicaciones que le siguen.

A. Identificación de GPCRs humanos

40 Los esfuerzos del proyecto Genoma Humano han llevado a la identificación de una pléthora de información respecto a secuencias de ácido nucleico localizadas en el genoma humano; en este esfuerzo se ha dado el caso de que la información de secuencia genética se ha hecho disponible sin una comprensión o reconocimiento de si alguna secuencia genómica en particular contiene o podría contener información de marco abierto de lectura que traduzca proteínas humanas o no. Varios métodos de identificación de secuencias de ácido nucleico dentro del genoma humano están dentro del ámbito de conocimiento de aquéllos expertos en la materia. Por ejemplo, y sin suponer una limitación, una variedad de GPRCs, descritos aquí, fueron descubiertos revisando la base de datos GenBank™, mientras que otros GPRCs fueron descubiertos usando una secuencia de ácido nucleico de un GPRC, previamente secuenciado, para llevar a cabo una búsqueda BLAST™ en la base de datos EST. La Tabla A, a continuación, lista los GPRCs huérfanos endógenos, descritos con un GPCR homólogo respectivo de GPCR:

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

TABLA A

5	GPRCs Humanos Huérfanos Descritos	Número de Acceso Identificado	Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)	Porcentaje de Homología al GPCR Designado	Referencia al GPCR Homólogo (Nº de Acceso)
10	hAKE-3	AL033379	1.260 pb	52.3% LPA-R	U92642
15	hARE-4	AC006087	1.119 pb	36% P2Y5	AF000546
20	hARE-5	AC006255	1.104 pb	32% <i>Oryzias latipes</i>	D43633
25	hGPR27	AA775870	1.128 pb		
30	hARE-1	A1090920	1.002 pb	43% KIAA0001	D13626
35	hARE-2	AA359504	1.122 pb	53% GPR27	
40	hPPR1	H67224	1.053 pb	39% EBI1	L31581
45	hG2A	AA754702	1.116 pb	31% GPR4	L36148
50	hRUP3	AL035423	1.008 pb	30% <i>Drosophila melanogaster</i>	2133653
55	hRUP4	AI307658	1.296 pb	32% pNPGPR 28% y 29 % Pez Zebra Ya y Yb, respectivamente	NP_004876 AAC41276 y AAB94616
60	hRUP5	AC005849	1.413 bp	25% DEZ 23% FMLPR	Q99788 P21462
65	hRUP36	AC005871	1.245 bp	48% GPR66	NP_006047
70	hRUP7	AC007922	1.173 pb	43% H3R	AF140538
75	hCHN3	EST 36581	1.113 pb	53% GPR27	
80	hCHN4	AA804531	1.080 pb	32% trombina	4503637
85	hCHN6	EST 2134670	1.503 pb	36% edg-1	NP_001391
90	hCHN8	EST 764455	1.029 pb	47% KIAA0001	D13626
95	hCHN9	EST 1541536	1.077 pb	41% LTB4R	NM_000752
100	hCHN10	EST 1365839	1.055 pb	35% P2Y	NM_002563

La homología del receptor es útil en términos de conseguir una apreciación del papel de los receptores descritos en el cuerpo humano. Adicionalmente, esta homología puede proporcionar ideas de posibles ligando(s) endógenos que puedan ser activadores naturales para los GPRCs huérfanos descritos.

60 B. Rastreo de Receptores

Las técnicas se han vuelto más fácilmente accesibles durante los últimos años para la identificación de ligandos endógenos (esto, en principio, con el propósito de proporcionar una manera de llevar a cabo ensayos de unión de receptor que requieren un ligando endógeno del receptor) porque el estudio tradicional de receptores siempre se ha basado en el supuesto *a priori* (basado históricamente) de que el ligando endógeno debe ser identificado en primer lugar antes de que el descubrimiento pueda continuar buscando antagonistas y otras moléculas que puedan afectar al receptor. Incluso en casos donde un antagonista pudiera ser conocido previamente, la búsqueda se extendería inme-

diatamente a buscar el ligando endógeno. Este modo de pensar ha perdurado en la investigación de receptores incluso después del descubrimiento de receptores activados constitutivamente. Lo que no había sido reconocido hasta ahora es que es el estado activado del receptor el más útil para el descubrimiento de agonistas, agonistas parciales y agonistas inversos del receptor. Para aquellas enfermedades que resultan de un receptor demasiado activado o de un receptor 5 infraactivado, lo deseado en un fármaco terapéutico es un compuesto que actúe reduciendo el estado activo del receptor o aumentando la actividad del receptor, respectivamente, no necesariamente un fármaco que sea un antagonista del ligando endógeno. Esto es debido a que un compuesto que reduce o aumenta la actividad del estado activo del receptor no necesita unirse en el mismo sitio que el ligando endógeno. Así, como enseña un método de esta invención, cualquier 10 búsqueda de compuestos terapéuticos debería comenzar rastreando compuestos contra el estado activo independiente de ligando.

Como es conocido en el estado de la técnica, los GPCRs pueden ser “activos” en su estado endógeno incluso sin la unión del ligando endógeno del receptor. Tales receptores naturalmente activos pueden ser probados para identificación directa (es decir, sin la necesidad del ligando endógeno del receptor) de, en particular, agonistas inversos. 15 Alternativamente, el receptor puede ser “activado” vía, por ejemplo, mutación del receptor para establecer una versión no endógena del receptor que será activa en ausencia del ligando endógeno del receptor.

Rastreando compuestos candidatos contra una versión endógena o no endógena activada constitutivamente de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí, se pueden proporcionar para la identificación directa de compuestos candidatos que actúan en este receptor de la superficie celular, sin necesitar el uso del ligando endógeno del receptor. 20 Mediante la determinación de las áreas del cuerpo donde se expresa y/o se sobreexpresa la versión endógena de los GPCRs humanos descritos aquí, es posible determinar estados de enfermedad/desorden relacionados que estén asociados con la expresión y/o sobreexpresión del receptor; en este documento de patente se describe una aproximación a ello.

25 En relación a la creación de una mutación que pueda probar la activación constitutiva de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí, se basa en la distancia del residuo de prolina donde se presume que está localizada dentro del TM6 del GPCR típicamente cercano a la interfaz TM6/IC3 (tal residuo de prolina parece estar bastante conservado). Mutando el residuo de aminoácido localizado a 16 residuos de este residuo (presumiblemente localizado en la región 30 IC3 del receptor) a, preferiblemente, un residuo de lisina, se puede obtener tal activación. Otros residuos de aminoácido pueden ser útiles en la mutación de esta posición para conseguir este objetivo.

C. Identificación y/o Selección de la Enfermedad/Desorden

35 Preferiblemente, la secuencia de ADN del GPCR humano huérfano se puede usar para hacer una sonda para (a) análisis dot-blot contra ARNm tisular, y/o (b) identificación por RT-PCR de la expresión del receptor en muestras de tejido. La presencia de un receptor en un tejido, o en un tejido enfermo, o la presencia del receptor en concentraciones elevadas en tejido enfermo comparado con un tejido normal, puede ser preferiblemente utilizada para identificar una correlación con un régimen de tratamiento, incluyendo pero no limitado a, una enfermedad asociada a esa enfermedad. 40 Mediante esta técnica los receptores pueden igualmente ser localizados en regiones de órganos. Basándose en las funciones conocidas de los tejidos específicos donde el receptor está localizado, se puede deducir el rol funcional putativo del receptor.

D. Rastreo de Compuestos Candidatos

1. Técnicas de ensayo genéricas para el rastreo de GPCR

Cuando un receptor de proteína G se vuelve constitutivamente activo (es decir, activo en ausencia de unión con ligando endógeno), se une a una proteína G (por ejemplo, Gq, Gs, Gi, Go) y estimula la unión de GTP a la proteína 50 G. Entonces la proteína G actúa como una GTPasa e hidroliza lentamente el GTP a GDP, por lo cual el receptor, bajo condiciones normales, queda desactivado. Sin embargo, los receptores activados constitutivamente continúan cambiando GDP a GTP. Un análogo no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS, puede usarse para monitorizar uniones mejoradas a membranas que expresan receptores activados constitutivamente. Se ha descrito que [³⁵S]GTPγS puede 55 ser usado para monitorizar acoplamiento de proteína G a membranas en ausencia y presencia de ligando. Un ejemplo de esta monitorización, entre otros ejemplos bien conocidos y disponibles para los expertos en la materia, fue descrito por Traynor y Nahorski en 1995. El uso preferido de este sistema de ensayo es para el rastreo inicial de compuestos candidatos ya que el sistema es genéricamente aplicable a todos los receptores acoplados a proteína G, cual sea la proteína G en particular que interacciona con el dominio intracelular del receptor.

2. Técnicas de ensayo específicas para el rastreo de GPCR

Una vez los compuestos candidatos están identificados usando el ensayo “genérico” de receptores acoplados a proteína G (es decir, un ensayo para seleccionar compuestos que son agonistas, agonistas parciales, o agonistas inversos), es preferible rastrear más para confirmar que los compuestos han interactuado en el sitio del receptor. Por ejemplo, 65 un compuesto identificado mediante el ensayo “genérico” podría no unirse con el receptor, pero en cambio podría simplemente “desacoplar” la proteína G del dominio intracelular.

a. *Gs y Gi*

Gs estimula la enzima adenilil ciclase. Gi (y Go), al contrario, inhiben esta enzima. La adenilil ciclase cataliza la conversión de ATP en AMPc; así, los GPCRs activados constitutivamente que acoplan la proteína Gs están asociados a niveles celulares incrementados de AMPc. Por otra parte, GPCRs activados constitutivamente que acoplan la proteína Gi (o Go) están asociados a niveles celulares reducidos de AMPc. Ver, en general, "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Chpt. 8, *From Neuron To Brain* (3^a Ed.) Nichols, J.G. et al eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). De esta manera, se pueden utilizar ensayos que detectan AMPc para determinar si un compuesto candidato es, por ejemplo, un agonista inverso al receptor (es decir, un compuesto así disminuiría los niveles de AMPc). Se pueden utilizar varias 5 aproximaciones para medir AMPc conocidas en el estado de la técnica; una aproximación más preferida radica en el uso de anticuerpos antiAMPc en un formato basado en ELISA. Otro tipo de ensayo que puede ser utilizado es un ensayo de sistema de detección de segundo mensajero de la célula entera. Los promotores en los genes dirigen la expresión de las proteínas que un gen en particular codifica. El AMP cíclico dirige la expresión génica promoviendo la unión de una proteína de unión a ADN sensible a AMPc o un factor de transcripción (CREB) que se une al promotor 10 en sitios específicos llamados elementos de respuesta a AMPc, y lleva a la expresión del gen. Se pueden construir sistemas de detección que tengan un promotor que contenga múltiples elementos de respuesta a AMPc antes del gen de detección, p. ej., β -galactosidasa o luciferasa. Así, un receptor activado constitutivamente unido a Gs causa la 15 acumulación de AMPc, el cual activa el gen y la expresión de la proteína de detección. De esta manera, la proteína de detección como la β -galactosidasa o la luciferasa pueden ser detectadas usando ensayos bioquímicos estándares (Chen et al. 1995).

Go y Gq

Gq y Go están asociadas a la activación de la enzima fosfolipasa C, que, a su vez, hidroliza al fosfolípido PIP₂, liberando dos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). La acumulación creciente de IP₃ está asociada a la activación de los receptores asociados a Gq y Go. Ver, en general, "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Chpt. 8, *From Neuron To Brain* (3^a Ed.) Nichols, J.G. et al eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). Los ensayos que detectan la acumulación de IP₃ pueden ser utilizados para determinar si un compuesto candidato es, p. ej., un agonista inverso de un receptor asociado a Gq o Go (es decir, un compuesto así disminuiría los niveles de IP₃). Los receptores asociados a Gq también pueden ser examinados utilizando un ensayo de detección AP1 en el cual la fosfolipasa C dependiente de Gq provoca la activación de genes que contienen elementos AP1; así, los receptores asociados a Gq activados provocarán un aumento en la expresión de dichos genes, por lo que los agonistas inversos provocarán un descenso de tal expresión, y los agonistas provocarán un aumento de tal expresión. 35 Se encuentran disponibles comercialmente ensayos para tal detección.

3. *Proteína de Fusión GPCR*

El uso de un GPCR endógeno huérfano activado constitutivamente, o de un GPCR no endógeno huérfano activado constitutivamente, para el rastreo de compuestos candidatos para la identificación directa de agonistas inversos, agonistas y agonistas parciales tiene la dificultad única de que, por definición, el receptor sea activo incluso en ausencia de unión con un ligando endógeno. Así, a menudo es útil utilizar una aproximación que mejore la señal obtenida por el receptor activado. Una aproximación preferida es el uso de una Proteína de Fusión GPCR.

En general, una vez se determina que un GPCR está o ha estado constitutivamente activado, utilizando las técnicas de ensayo descritas anteriormente (así como otras), es posible determinar la proteína G predominante que se acopla con el GPCR endógeno. El acoplamiento de la proteína G al GPCR proporciona un circuito de señalización que puede ser analizado. Debido a que es más preferido que el rastreo se lleve a cabo usando un sistema de expresión mamífero, se espera que tal sistema tenga proteína G endógena. De esta manera, por definición, en un sistema así, el GPCR huérfano activado constitutivamente dará señal continuamente. En relación a esto, es preferido que esta señal sea mejorada, de 45 manera que en presencia de, p. ej., un agonista inverso al receptor, es más probable que permita diferenciar más fácilmente, particularmente en el contexto de rastreo, entre el receptor cuando está en contacto con el agonista inverso.

Se pretende que la Proteína de Fusión GPCR mejore la eficacia del acoplamiento de la proteína G con el GPCR. La Proteína de Fusión GPCR se prefiere para rastreos con un GPCR no endógeno activado constitutivamente, ya que esa aproximación incrementa la señal que se utiliza más preferentemente en este tipo de técnicas de rastreo, aunque la Proteína de Fusión GPCR también puede ser (y preferiblemente lo es) utilizada con un GPCR endógeno activado constitutivamente. Esto es importante para dar una relación "señal-ruido" significativa; tal relación significativa es preferible para el rastreo de los compuestos candidatos como se describe aquí.

60 La realización de una construcción útil para la expresión de una Proteína de Fusión GPCR está dentro del ámbito del experto en la materia. Los vectores de expresión y sistemas disponibles comercialmente ofrecen una variedad de aproximaciones que se pueden ajustar a las necesidades particulares de un investigador. El criterio de importancia para tal construcción de una Proteína de Fusión GPCR es que la secuencia del GPCR y la secuencia de la proteína G sean ambas de marco interno (preferentemente, la secuencia para el GPCR está más arriba (upstream) de la secuencia 65 de la proteína G) y que el codón de "terminación" del GPCR debe ser eliminado o sustituido de tal manera que tras la expresión del GPCR, la proteína G también pueda ser expresada. El GPCR puede estar enlazado directamente a la proteína G, o pueden haber residuos espaciadores entre los dos (preferiblemente, no más de unos 12, aunque este número puede ser fácilmente determinado por el experto en la materia). Tenemos una preferencia (basada en la con-

veniencia) del uso de un espaciador en algunos de aquellos sitios de restricción que no son usados efectivamente y que bajo expresión se convierten en espaciadores. Más preferiblemente, la proteína G que se acopla al GPCR habrá sido identificada previamente a la creación de la construcción de la Proteína de Fusión GPCR. Ya que sólo unas pocas proteínas G han sido identificadas, es preferible que una construcción que comprende la secuencia de la proteína G (es decir, una construcción de proteína G universal) sea válida para la inserción de una secuencia de un GPCR endógeno; esto proporciona eficiencia en el contexto de rastreos a gran escala de varios GPCRs diferentes con diferentes secuencias.

5 E. Otra Utilidad

10 Un uso preferido de los GPCRs humanos huérfanos descritos aquí puede ser para la identificación directa de compuestos candidatos como agonistas inversos, agonistas, o agonistas parciales (preferiblemente para uso como agentes farmacéuticos). Estas versiones de GPCRs humanos también pueden ser utilizadas en investigación. Por ejemplo, sistemas *in vitro* e *in vivo* que incorporen GPCRs pueden utilizarse tanto para descubrir además y comprender el papel 15 que estos receptores juegan en la condición humana, sana o patológica, como para entender el papel de la activación constitutiva como aplica en la cascada de señalización. El valor de los GPCRs humanos huérfanos es que su utilidad como herramienta de investigación se puede mejorar determinando la localización(es) de esos receptores en el cuerpo, los GPCRs se pueden usar para entender el papel de estos receptores en el cuerpo humano antes de que se identifique 20 el ligando endógeno. Otros usos de los receptores descritos serán evidentes para los expertos en la materia basándose en, *inter alia*, el análisis de este documento de patente.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos se presentan con el propósito de aclarar, y no limitar, la presente invención y para proporcionar información de referencia. Aunque se describen secuencias específicas de ácido nucleico y aminoácido, se considera al experto en la materia con la capacidad de hacer pequeñas modificaciones a estas secuencias mientras consiga los mismos resultados u otros sustancialmente similares a los proporcionados a continuación. Excepto cuando 30 se especifica lo contrario, todas las secuencias de ácido nucleico para los GPCRs humanos huérfanos endógenos han sido secuenciadas y verificadas. En relación a receptores equivalentes, el experto en la materia apreciará fácilmente que pueden llevarse a cabo sustituciones conservativas a las secuencias descritas con el objetivo de obtener receptores funcionalmente equivalentes.

35 Ejemplo 1

GPCRs humanos endógenos

1. *Identificación de GPCRs Humanos*

40 Varios de los GPCRs humanos endógenos descritos fueron identificados en base a la revisión de la información de la base de datos GenBank. Buscando en la base de datos, fueron identificados los siguientes clones de ADNc según se describe a continuación:

45 GPRCs Humanos Huérfanos Descritos	50 Número de Acceso	55 Secuencia Completa de ADN (Pares de Bases)	60 Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)	65 Ácido Nucleico SEQ.ID. NO.	Aminoácido SEQ.ID.NO.
hARE-3	AL033379	111.389 pb	1.260 pb	1	2
hARE-4	AC006087	226.925 pb	1.119 pb	3	4
hARE-5	AC006255	127.605 pb	1.104 pb	5	6
hRUP3	AL035423	140.094 pb	1.008 pb	7	8
hRUP5	AC005849	169.144 pb	1.413 pb	9	10
hRUP6	AC005871	218.807 pb	1.245 pb	11	12
hRUP7	AC007922	158.858 pb	1.173 pb	13	14

ES 2 308 759 T3

Otros GPCRs humanos endógenos fueron identificados mediante una búsqueda BLAST de la base de datos EST (dbest), utilizando los siguientes clones EST como secuencias de búsqueda. Fueron identificados los siguientes clones EST y usados a continuación como sonda para rastrear una librería genómica humana.

	GPRCs Humanos Huérfanos Descritos	Búsqueda (Secuencia)	Clon EST/ No. Acceso Identificado	Marco Abierto de Lectura (Pares de Bases)	Ácido Nucleico SEQ.ID.NO.	Aminoácido SEQ.ID.NO.
5						
10						
15	hGPR27	Ratón GPCR27	AA775870	1.128 pb	15	16
20	hARR-1	TDAG	1689643 AI090920	1.002 pb	17	18
25	hARE-2	GPCR27	68530 AA359504	1.122 pb	19	20
30	hPPR1	Bovino PPRI	238667 H67224	1.053 pb	21	22
35	hG2A	Ratón 1179426	<i>ver ejemplo 2(a), a continuación</i>	1.116 pb	23	24
40	hCHN3	N.A.	EST 36581 (longitud total)	1.113 pb	25	26
45	hCHN4	TDAG	1184934 AA804531	1.080 pb	27	28
50	hCHN6	N.A.	EST 2134670 (longitud total)	1.503 pb	29	30
55	hCHN8	KIAA0001	EST 764455	1.029 pb	31	32
60	hCBN9	1365839	EST 1541536	1.077 pb	33	34
	hCHN10	Ratón EST 1365839	Humano 1365839	1.005 pb	35	36
	hRUP4	N.A.	AI307658	1.296 pb	37	38
	<i>N.A. = "no applicable"</i>					

2. Clonación de Longitud Total

a. *hG2A* (Seq. Id. Nos. 23 y 24)

5 Se usó el clon EST de ratón 1179426 para obtener un clon genómico humano que contuviera las tres secuencias codificantes de aminoácidos hG2A. El extremo 5' de esta secuencia codificante se obtuvo mediante 5'RACETM, y el molde para PCR fue ADNc de bazo humano Marathon-readyTM de Clontech. El G2A humano descrito se amplificó mediante PCR utilizando, durante el primer y segundo ciclo de PCR, los cebadores específicos para ADNc de G2A como se muestran en las SEQ.ID.NO.: 39 y SEQ.ID.NO.: 40 : 5'-CTGTGTACAGCAGTCAGAGTG-3' (SEQ.ID.NO.: 39; 1^{er} ciclo PCR) 5'-GAGTGCCAGGCAGAGCAGGTAGAC-3' (SEQ.ID.NO.: 40; 2^o ciclo PCR). La PCR se llevó a cabo usando el kit AdvantageTM GC Polymerase (Clontech; se seguirán las instrucciones de fabricación), a 94°C durante 30 seg. seguido de 5 ciclos a 94°C durante 5 seg. y 72°C durante 4 min.; y 30 ciclos a 94° durante 5 seg. y 70° durante 4 min. Se purificó un fragmento de aproximadamente 1,3 kb mediante gel de agarosa, se digirió con Hind III y Xba I y se clonó en el vector de expresión pRC/CMV2 (Invitrogen). El inserto clonado se secuenció mediante el kit T7 SequenaseTM (USB Amersham; se seguirán las instrucciones del fabricante) y la secuencia se comparó con la secuencia presentada. Se detectará la expresión de G2A humano sondando un dot-blot de ARN (Clontech; se seguirán las instrucciones del fabricante) con el fragmento marcado con P³².

b. *hCHN9* (Seq. Id. Nos. 33 y 34)

20 La secuenciación del clon EST 1541536 indicó que hCHN9 es un clon parcial de ADNc que sólo tiene un codón de iniciación; es decir, el codón de terminación se perdió. Cuando se utilizó hCHN9 para lanzarlo contra la base de datos (nr), la secuencia 3' de hCHN9 fue 100% homóloga a la región 5' no traducida del ADNc del receptor luecotrieno B4, que contenía un codón de terminación en el marco con secuencia codificante de hCHN9. Para determinar si la región 25 5' no traducida del ADNc de LTB4R era la secuencia 3' de hCHN9, se realizó un PCR usando cebadores basados en la secuencia 5' que flanquea el codón de iniciación encontrado en hCHN9 y la secuencia 3' alrededor del codón de terminación encontrado en la región 5' no traducida de LTB4R. La secuencia del cebador 5' fue la siguiente:

30 5'-CCCGAATTCTGCTTGCTCCCAGCTTGGCCC-3'
(SEQ.ID.NO.:41; sentido).
5'-TGTGGATCCTGCTGTCAAAGGTCCCATTCCGG-3'
35 (SEQ.ID.NO.:42; antisentido).

40 La PCR se realizó usando ADNc de timo como molde y polimerasa rTth (Perkin Elmer) con el sistema tampón proporcionado por el fabricante, 0,25 μM de cada cebador, y 0,2 mM de cada uno de los 4 nucleótidos. Las condiciones 45 de ciclado fueron 30 ciclos a 94°C durante 1 min., 65°C durante 1 min. y 72°C durante 1 min. y 10 seg. De la PCR se obtuvo un fragmento de 1,1 kb coherente con el tamaño esperado. Este fragmento de PCR se subclonó en pCMV (ver a continuación) y se secuenció (ver, SEQ.ID.NO.: 33).

c. *hRUP 4* (Seq.Id.Nos. 37 y 38)

45 Se clonó la longitud total de hRUP4 mediante RT-PCR con ADNc de cerebro humano (Clontech) como molde:

50 5'-TCACAATGCTAGGTGTGGTC-3' (SEQ.ID.NO.:43; sentido) y
5'-TGCATAGACAATGGGATTACAG-3' (SEQ.ID.NO.:44; antisentido)

55 La PCR se realizó usando TaqPlusTM PrecisionTM polimerasa (Stratagene; se seguirán las instrucciones de fabricación) con los siguientes ciclos: 94°C durante 2 min.; 94°C 30 seg.; 55°C durante 30 seg., 72°C durante 45 seg., y 72°C durante 10 min. Los ciclos del 2 al 4 se repitieron 30 veces.

60 Los productos de PCR se separaron en un gel de agarosa al 1% y se aisló un fragmento de PCR de 500 pb que fue clonado en el vector pCRII-TOPO (Invitrogen) y secuenciado mediante el kit T7 DNA SequenaseTM (Amsham) y los cebadores SP6/T7 (Stratagene). El análisis de la secuencia reveló que el fragmento de PCR era de hecho una forma de AI307658 empalmada alternativamente que tenía un marco abierto de lectura continuo con similitud a otros GPRCs. La secuencia completa de este fragmento de PCR era la siguiente:

65 5'-TCACAATGCTAGGTGTGGCTGGCTGGCAGTCATCGTAG
GATCACCCATGTGGCACGTGCAACAACTTGAGATCAAATATGACT

5 TCCTATATGAAAAGGAACACATCTGCTGCTAGAAGAGTGGACCA
 10 GCCCTGTGCACCAGAAGATCTACACCACCTTCATCCTGTCATCC
 15 TCTTCCTCCTGCCTCTTATGGTATGCTTATTCTGTACGTAAAATT
 GGTTATGAACCTTGGATAAAAGAAAAGAGTTGGGATGGTCAGT
 GCTTCGAACATTGAAAAGAAATGTCCAAAATAGCCAGGAA
 20 GAAGAAACGAGCTGTCATTATGATGGTACAGTGGTGGCTCTCT
 TTGCTGTGTGCTGGGCACCATTCCATGTTGTCCATATGATGATTG
 AATACAGTAATTGAAAAGGAATATGATGATGTACAATCAAGA
 25 TGATTTTGCTATCGTCAAATTATTGGATTTCCAACCTCCATCTG
 TAATCCCATTGTCTATGCA-3' (SEQ.ID.NO.:45).

20 Basándose en la secuencia anterior, se utilizaron como cebadores dos conjuntos de oligonucleótidos sentido, con las siguientes secuencias:

25 5'-CTGCTTAGAAGAGTGGACCAG-3' (SEQ.ID.NO.:46; oligo 1)

30 5'-CTGTGCACCAGAAGATCTACAC-3' (SEQ.ID.NO.:47; oligo 2)

35 y dos conjuntos de oligonucleótidos antisentido, con las secuencias siguientes:

40 5'-CAAGGATGAAGGTGGTGTAGA-3' (SEQ.ID.NO.:48; oligo 3)

45 5'-GTGTAGATCTTCTGGTGCACAGG-3' (SEQ.ID.NO.:49; oligo 4)

50 para la PCR 3'- y 5'- RACE con ADNc de cerebro humano Marathon-Ready™ (Clontech, Cat# 7400-1) como molde, según las instrucciones del fabricante. Los fragmentos de ADN generados por la RACE PCR se clonaron en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenciaron utilizando los cebadores SP6/T7 (Stratagene) y algunos cebadores internos. El producto 3' RACE contenía una cola poli(A) y un marco abierto de lectura completo finalizando en un codón de terminación TAA. El producto 5' RACE contenía un final 5' incompleto; es decir, el codón de iniciación ATG no estaba presente.

55 Basándose en la nueva secuencia 5', el oligo 3 y el siguiente cebador:

60 5'-GCAATGCAGGTCAAGTGAGC-3' (SEQ.ID.NO.:50; oligo 5)

65 fueron utilizados para un segundo proceso 5' RACE PCR y los productos de PCR se analizaron como antes. Un tercer proceso de 5' RACE PCR se llevó a cabo usando los cebadores antisentido:

70 5'-TGGAGCATGGTACGGGAATGCAGAAG-3' (SEQ.ID.NO.:51;

75 oligo 6) y,

80 5'-GTGATGAGCAGGTCACTGAGCGCCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:52;

85 oligo7).

90 La secuencia de los productos 5' RACE PCR reveló la presencia del codón de iniciación ATG, y un proceso más de 5' RACE PCR no generó más secuencia 5'. La secuencia 5' completada se confirmó por RT-PCR utilizando el cebador sentido 5'-GCAATGCAGGCCTAACATTAC-3' (SEQ.ID.NO.: 53; oligo 8) y oligo 4 como cebadores y el análisis de secuencia del producto de PCR de 650 pb generado a partir de moldes de ADNc de corazón y cerebro humano (Clontech, Cat# 7404-1). La secuencia 3' completada fue confirmada mediante RT-PCR utilizando oligo 2 y el siguiente cebador antisentido:

95 5'-TTGGGTTACAATCTGAAGGGCA-3' (SEQ.ID.NO.: 54; oligo 9)

100 y el análisis de secuencia del producto de PCR de 670 pb generado a partir de moldes de ADNc de cerebro y corazón humano (Clontech, Cat# 7404-1).

ES 2 308 759 T3

d. hRUP5 (Seq. Id. Nos. 9 y 10)

La longitud total de hRUP5 se clonó mediante RT-PCR usando un cebador sentido más arriba, upstream, de ATG, el codón de iniciación (SEQ.ID.NO.: 55), y un cebador antisentido que contenía TCA como codón de terminación (SEQ.ID.NO.: 56), el cual tenía las siguientes secuencias:

5'-ACTCCGTGTCCAGCAGGACTCTG-3' (SEQ.ID.NO.:55)

10 5'-TGCCTGTTCCCTGGACCCTCACGTG-3' (SEQ.ID.NO.:56)

15 y un ADNc de leucocito periférico humano (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage cDNA polimerasa (Clontech) en una reacción de 50 μ L mediante los siguientes ciclos, repitiendo 30 veces desde el paso 2 al 4: 94°C durante 30 seg.; 94°C durante 15 seg.; 69° durante 40 seg.; 72°C durante 3 min.; 72°C durante 6 min. Se aisló un fragmento de PCR de 1,4 kb, se clonó con el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente utilizando el kit T7 ADN Sequenase™ (Amsham). Ver, SEQ.ID.NO.: 9

e. hRUP6 (Seq. Id. Nos. 11 y 12)

20 La longitud total de hRUP6 se clonó mediante RT-PCR utilizando los cebadores:

25 5'-CAGGCCTTGGATTTAATGTCAGGGATGG-3' (SEQ.ID.NO.: 57)

y

5'-GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAAGG-3' (SEQ.ID.NO.: 58);

30 y ADNc de timo humano Marathon-Ready™ (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage cDNA polimerasa (Clontech, de acuerdo con las instrucciones del fabricante) en una reacción de 50 μ L con los siguientes ciclos: 94°C durante 30 seg.; 94°C durante 5 seg.; 66°C durante 40 seg.; 72°C durante 2,5 seg. y 72°C durante 7 min. Los ciclos del 2 hasta el 4 se repitieron 30 veces. Se aisló un fragmento de PCR de 1,3 kb y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (ver, SEQ.ID.NO.: 11) utilizando el kit ABI Big Dye Terminator™ (P.E. Biosystem).

f. hRUP7 (Seq. Id. Nos. 13 y 14)

La longitud total de hRUP7 se clonó mediante RT-PCR usando los cebadores:

40 5'-TGATGTGATGCCAGATACTAATAGCAC-3' (SEQ.ID.NO.: 59;

sentido) y

45 5'-CCTGATTCAATTAGGTGAGATTGAGAC-3' (SEQ.ID.NO.:60;

antisentido)

50 y ADNc de leucocito periférico humano (Clontech) como molde. Para la amplificación se usó Advantage™ cDNA polimerasa (Clontech) en una reacción de 50 μ L con los siguientes ciclos, repitiendo 30 veces desde el paso 2 al 4: 94°C durante 2 min.; 94°C durante 15 seg.; 60°C durante 20 seg.; 72°C durante 2 min.; 72°C durante 10 min. Se aisló un fragmento de PCR de 1,25 kb y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente utilizando el kit ABI Big Dye Terminator™ (P.E. Biosystem). Ver, SEQ.ID.NO.: 13.

55 g. hARE-5 (Seq. Id. Nos. 5 y 6)

La longitud total de hARE-5 se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos para hARE5 5'-CAGCG CAGGCTGAAGCCTGAGAGC-3' SEQ.ID.NO.: 69 (sentido, 5' del codón de iniciación ATG) y 5'-GGCACCTGCT GTGACCTGTGAGG-3' SEQ.ID.NO.: 70 (antisentido, 3' del codón de terminación TGA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó TaqPlus Precision™ DNA polimerasa (Stratagene) con el siguientes ciclos, con los pasos de 2 a 4 repetidos 35 veces: 96°C, 2 minutos; 96°C, 20 segundos; 58°C, 30 segundos; 72°C, 2 minutos; y 72°C, 10 minutos.

65 Se aisló un fragmento de PCR de 1,1 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 5) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

h. hARE-4 (*Seq. Id. Nos.: 3 & 4*)

- La longitud total de hARE-4 se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de hARE-4 5'-CTGGTG TGCTCCATGGCATCCC-3' SEQ.ID.NO.: 67 (sentido, 5' del codón de iniciación ATG) y 5'-GTAAGCCTCCA 5 GAACGAGAGG-3' SEQ.ID.NO.: 68 (antisentido, 3' del codón de terminación TGA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) y 5% DMSO mediante los siguientes ciclos, con los pasos de 2 al paso 3 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 30 segundos; 59°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

10 Se aisló un fragmento PCR de 1,12 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 3) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

i. hARE-3 (*Seq. Id. Nos.: 1 y 2*)

- 15 La longitud total de hARE-3 se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de hARE-3 5'-gat caagcttCCATCCTACTGAAACCATGGTC-3' SEQ.ID.NO.: 65 (sentido, los nucleótidos en minúscula representan Hind III saliente, ATG como codón de iniciación) y 5'-gatcagatctCAGTTCCAATATTCACACCACCGTC-3' SEQ.ID.NO.: 66 (antisentido, los nucleótidos en minúscula representan Xba I saliente, TCA como codón de terminación) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó ADN polimerasa TaqPlus Precision™ 20 con los siguientes ciclos, los pasos del 2 al 4 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 1 minuto; 55°C, 1 minuto; 72°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

25 Se aisló un fragmento PCR de 1,3 kb del tamaño predicho, se digirió con Hind III y Xba I, se clonó en el vector pRC/CMV2 (Invitrogen) en los sitios Hind III y Xba I y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 1) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

j. hRUP3 (*Seq. Id. Nos.: 7 y 8*)

- 30 La longitud total de hRUP3 se clonó mediante PCR utilizando los cebadores específicos de hRUP3 5'-GTCCTGC CACTTCGAGACATGG-3' SEQ.ID.NO.: 71 (sentido, ATG como codón de iniciación) y 5'-GAAACTTCTCTGCC CTTACCGTC-3' SEQ.ID.NO.: 72 (antisentido, 3' del codón de terminación TAA) y ADN genómico humano como molde. Para la amplificación se usó TaqPlus Precision™ DNA polimerasa (Stratagene) mediante los siguientes ciclos, los pasos del 2 al 4 repetidos 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 1 minuto; 58°C, 1 minuto; 72°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos.

35 Se aisló un fragmento PCR de 1,0 kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente (SEQ.ID.NO.: 7) utilizando el kit T7 DNA Sequenase™ (Amsham).

Ejemplo 2

40 Expresión de receptores

Aunque está disponible una variedad de células para la expresión de proteínas, es más preferible que se utilicen células mamíferas. La razón principal para ello es práctica, es decir, la utilización de, p.ej., células de levadura para la expresión de un GPCR, cuando es posible, introduce en el protocolo una célula no mamífera la cual puede no (de hecho, en el caso de levadura, no lo hace) incluir el acoplamiento de receptor, el mecanismo genético y las rutas de secreción que han evolucionado en sistemas mamíferos - así, los resultados obtenidos en células no mamíferas, respecto al uso potencial, no son tan preferidos como aquéllos obtenidos a partir células mamíferas. De las células mamíferas, las células COS-7, 293 y 293T son particularmente preferidas, aunque la célula mamífera específica utilizada puede ser predicha en base a las necesidades particulares del artesano. El procedimiento general para la expresión de los GPCRs descritos es como sigue.

En el día uno, se cultivaron en placa 1X10⁷ células 293T por placa de 150 mm. En el día dos, se prepararán dos tubos de reacción (las proporciones a seguir para cada tubo son por placa): el tubo A se preparará mezclando 20 55 µg de ADN (p. ej., vector pCMV; vector pCMV con ADNc de receptor, etc.) en 1,2 ml de DMEM libre de suero (Irvine Scientific, Irvine, CA); el tubo B se preparará mezclando 120 µl de lipofectamine (Gibco BRL) en 1,2 ml de DMEM libre de suero. Los tubos A y B son mezclados mediante inversiones (varias veces), seguido de incubación a temperatura ambiente durante 30-45 min. La mezcla puede ser referida como la "mezcla de transfección". Se lavan las células cultivadas 293T con 1XPBS, seguido por la adición de 10 ml de DMEM libre de suero. Se añadirán entonces 60 a las células 2,4 ml de la mezcla de transfección, seguido de incubación durante 4 h a 37°C/5% de CO₂. Entonces, se eliminó por aspiración la mezcla de transfección, seguido de la adición de 25 ml de DMEM/10% de Suero Fetal Bovino. Entonces, las células serán incubadas a 37°C/5% de CO₂. Después de 72 h de incubación, las células entonces pueden ser recolectadas y utilizadas para análisis.

Ejemplo 3

Distribución tisular de los GPCRs humanos descritos

5 Se pueden utilizar varias aproximaciones para la determinación de la distribución tisular de los GPCRs aquí descritos.

1. *Análisis Dot-Blot*

10 Usando un formato de dot-blot para tejidos humanos disponible comercialmente, se sondearon GPCRs huérfanos endógenos para una determinación de las áreas donde se localizan tales receptores. Los fragmentos de ADNc de los GPCRs del Ejemplo 1 (marcados radioactivamente) fueron (o pueden ser) utilizados como sonda: la sonda marcada radioactivamente fue o (puede ser) generada utilizando el ADNc completo del receptor (escindido del vector) usando un kit Prime-It II™ Random Primer Labelling (Stratagene, #300385); según las instrucciones del fabricante. Se hibridizó un RNA Master Blot™ humano (Clontech, #7770-1) con la sonda marcada radioactivamente de GPCR humano endógeno y se lavó bajo condiciones severas según instrucciones del fabricante. El blot se expuso al Kodak BioMax™ Autoradiography film durante la noche a -80°C. Los resultados están resumidos para varios receptores en la Tabla B y C (ver Figuras 1 A y 1 B para una tabla identificando los varios tejidos y sus localizaciones, respectivamente). Se proporcionan dot-blots ejemplares en la Figura 2A y 2B para resultados derivados usando hCHN3 y hCHN8, respectivamente.

TABLA B

25

30

35

40

45

50

55

GPCR HUÉRFANO	Distribución tisular (niveles más elevados, relativos a otros tejidos en el dot-blot)
hGPCR27	Cerebro fetal, putamen, glándula pituitaria, caudate nucleus
hARE-1	Bazo, leucocitos periféricos, bazo fetal
hPPR1	Glándula pituitaria, corazón, glándula salival, intestino delgado, testículos
hRUP3	Páncreas
hCHN3	Cerebro fetal, putamen, cortex occipital
hCHN9	Páncreas, intestino delgado, hígado
hCHN 10	Riñón, tiroides

60

65

TABLA C

5 GPCR HUÉRFANO		Distribución tisular (niveles más elevados, relativos a otros tejidos en el dot-blot)
10 hARE-3	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, testículos, accumbens	
15 hGPCR3	Corpus collusum, caudate nucleus, hígado, corazón, septum interventricular	
20 hARE-2	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, Substantia	
25 hCHN8	Cerebelo izquierdo, cerebelo derecho, hígado, pulmón	

2. RT-PCR

a. *hRUP3*

Para averiguar la distribución tisular de ARNm *hRUP3*, se realizó una RT-PCR usando cebadores específicos para *hRUP3* y paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clonetech) como moldes. Se utilizó Taq DNA polimerasa (Stratagene) para la reacción de PCR, utilizando los siguientes ciclos de reacción en una reacción de 40 μ l: 94°C durante 2 min.; 94°C durante 15 seg.; 55°C durante 30 seg.; 72°C durante 1 min.; 72°C durante 10 min. Los cebadores fueron como sigue:

5'-GACAGGTACCTGCCATCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:61; sentido)

5'-CTGCACAATGCCAGTGATAAGG-3' (SEQ.ID.NO.:62; antisentido)

Se cargaron 20 μ l de la reacción en un gel de agarosa al 1%; los resultados se presentan en la Figura 3.

Como se soporta por los datos de la Figura 3, de los 16 tejidos humanos del panel de ADNc utilizado (cerebro, colon, corazón, riñón, ovario, páncreas, placenta, próstata, esqueleto, intestino delgado, bazo, testículos, leucocito de timo, e hígado) sólo en el páncreas se evidencia una banda simple *hRUP3*. Análisis comparativos adicionales de la secuencia de proteínas de *hRUP3* con otros GPCRs sugieren que *hRUP3* está relacionado con GPCRs que tienen moléculas pequeñas como ligandos endógenos así que se predijo que el ligando endógeno para *hRUP3* es una molécula pequeña.

b. *hRUP4*

Se realizó una RT-PCR usando los oligo 8 y 4 de *hRUP4* como cebadores y los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) en una reacción de 40 μ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 10 segundos, 55°C durante 30 segundos, 72°C durante 2 minutos, y 72°C durante 5 minutos con los ciclos del 2 al 4 repetidos 30 veces.

Para analizar los productos RT-PCR se cargaron 20 μ l de la reacción en un gel de agarosa al 1%, y se encontró ARNm de *hRUP4* expresado en muchos tejidos humanos, con la expresión más fuerte en corazón y riñón. (ver, Figura 4). Para confirmar la autenticidad de los fragmentos de PCR, se usó como sonda para el análisis Southern Blot un fragmento de 300 pb derivado del extremo 5' de *hRUP4*. La sonda se marcó con 32 P-dCTP usando el kit Prime-It IITM Random Primer Labeling (Stratagene) y se purificó utilizando las microcolumnas ProbeQuantTM G-50 (Amersham). La hibridación se hizo durante la noche a 42°C después de 12 horas de prehibridación. Finalmente, se lavó el blot a 65°C con 0,1 x SCC. El Southern blot confirmó los fragmentos de PCR como *hRUP4*.

ES 2 308 759 T3

c. *hRUP5*

Se realizó una RT-PCR usando los siguientes cebadores específicos para hRUP5:

5' -CTGACTTCTTGTTCCTGGCAGCAGCGG-3' (SEQ.ID.NO.:63;

sentido)

10 5'-AGACCAGCCAGGGCACGCTGAAGAGTG-3' (SEQ.ID.NO.:64;

antisentido)

15 y los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes. Para la amplificación se usó Taq DNA polimerasa (Stratagene) en una reacción de 40 μ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 10 segundos, 62°C durante 1,5 minutos, 72°C durante 5 minutos, y con los ciclos del 2 al 3 repetidos 30 veces. Se cargaron 20 μ l de la reacción en un gel de agarosa al 1,5% para analizar los productos de RT-PCR, y el ARNm hRUP5 se encontró expresado sólo en los leucocitos de sangre periférica (datos no facilitados).

20 d. *hRUP6*

Se aplicó RT-PCR para confirmar la expresión y para determinar la distribución tisular de hRUP6. Los oligonucleótidos usados, basados en un alineamiento de los segmentos AC005871 y GPR66, tenían las siguientes secuencias:

25 5'-CCAACACCAGCATCCATGGCATCAAG-3' (SEQ.ID.NO.:73;

sentido),

30 5'-GGAGAGTCAGCTCTGAAAGAATTCAAGG-3' (SEQ.ID.NO.:74;

antisentido).

y se utilizaron los paneles de ADNc de múltiples tejidos humanos (MTC, Clontech) como moldes.

35 La PCR se realizó utilizando TaqPlus PrecisionTM polimerasa (Stratagene; se seguirán las instrucciones de fabricación) en una reacción de 40 μ l mediante los siguientes ciclos: 94°C durante 30 segundos, 94°C durante 5 segundos, 66°C durante 40 segundos, 72°C durante 2,5 minutos, y 72°C durante 7 min. Los ciclos del 2 al 4 se repitieron 30 veces.

40 Se cargaron 20 μ l de la reacción en un gel de agarosa al 1,2% para analizar los productos de RT-PCR, y un fragmento específico de ADN de 760 pb que representaba hRUP6 se expresó predominantemente en el timo y con menos expresión en el corazón, riñón, pulmón, próstata, intestino delgado y testículos. (ver, Figura 5).

45 Aunque está disponible una variedad de Vectores para aquéllos en la materia, con el objetivo de la utilización para GPCRs humanos, tanto endógenos como no endógenos, es más preferido que el Vector utilizado sea pCMV. Este vector se depositó con la Colección de Cultivos Tipo Americana (American Type to Culture Collection, ATCC) el 13 de Octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) bajo las condiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los Fines del Procedimiento en 50 Materia de Patentes. El ADN fue probado por la ATCC y determinado el serlo. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito a pCMV: ATCC #203351.

Referencias citadas en la descripción

55 *La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto atención en compilar las referencias, no se puede excluir que haya errores u omisiones y la EPO deniega toda responsabilidad respecto a esta cuestión.*

60 Documentos de patente citados en la descripción

- EP 05003040 A [0058]
- EP 99972682 A [0058]
- US 60137131 B [0058]
- US 60141448 B [0058]
- US 9923687 W [0058]
- US 60156653 B [0058]

ES 2 308 759 T3

- US 60109213 B [0058]
- US 60120416 B [0058]
- 5 • US 60121852 B [0058]
- US 60123946 B [0058]
- 10 • US 60123949 B [0058]
- US 60136436 B [0058]
- US 60136437 B [0058]
- 15 • US 60136439 B [0058]
- US 60136567 B [0058]
- US 60137127 B [0058]
- US 60156333 B [0058]
- US 60156555 B [0058]
- US 60156634 B [0058]
- US 60157280 B [0058]
- 20 • US 60157294 B [0058]
- US 60157281 B [0058]
- US 60157293 B [0058]
- US 60157282 B [0058]
- US 09417044 B [0058]
- US 09416760 B [0058]

20 Literatura de no patente citada en la descripción

- KENAKIN, T. *Life Sciences*, 1988, vol. 43, 1095 [0004]

- 25 • Indirect Mechanism of Synaptic Transmission. From Neuron To Brain. Sinauer Associates, Inc, 1992 [0019]
[0020]

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Método de rastreo de compuestos candidatos para identificar un agente farmacéutico para una enfermedad o 5 estado de desorden relacionado con el páncreas, el método comprendiendo:

proporcionar una membrana de una célula que expresa un receptor acoplado a proteína G que es una versión activa independiente de ligando de un receptor que tiene la SEQ ID NO: 8, donde el receptor acoplado a proteína G se acopla a una proteína G; y

10 rastrear compuestos candidatos contra dicho receptor acoplado a proteína G.

2. Método de la reivindicación 1, donde la célula es una célula hospedadora eucariota.

15 3. Método de la reivindicación 2, donde la célula es una célula hospedadora de mamífero o una célula hospedadora de levadura.

4. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho rastreo comprende detectar AMPc.

20 5. Método de la reivindicación 4, donde dicha detección de AMPc comprende ELISA utilizando un anticuerpo anti-AMPc.

6. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el rastreo comprende utilizar [³⁵S]GTPγS para monitorizar proteína G acoplada a una membrana que comprende el receptor acoplado a proteína G.

25 7. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el método comprende identificar un agonista del receptor acoplado a proteína G.

30 8. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el método comprende identificar un agonista parcial del receptor acoplado a proteína G.

9. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el método comprende identificar un agonista inverso del receptor acoplado a proteína G.

35 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el método además comprende confirmar que el compuesto candidato se une al receptor.

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde el método además comprende formular dicho agonista, agonista parcial o agonista inverso como un fármaco.

40 12. Método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el receptor es un receptor endógeno que tiene la SEQ ID NO: 8.

45 13. Método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicho receptor es un receptor no endógeno que tiene una mutación localizada 16 residuos de aminoácido N-terminal desde el residuo conservado de prolina dentro del dominio TM6 de la SEQ ID NO: 8.

50

55

60

65

	1	2	3	4	5	6	7	8
A	Amígdala	Caudate Nucleus	Cerebelo	Cortex Cerebral	Cortex Frontal	Hipocampo	Bulbo Raquídeo	
B	Córtex Occipital	Putamen	Substantia Nigra	Córtex Temporal	Tálamo	Núcleo Accumbens	Medula espinal	
C	Corazón	Aorta	Músculo esquelético	Colon	Vejiga	Útero	Próstata	Estómago
D	Testículos	Ovario	Páncreas	Pituitaria	Glándula adrenal	Tiroides	Glándula Salival	Glándula Mamaria
E	Riñon	Hígado	Intestino Delgado	Bazo	Timo	Leucocito Periférico	Ganglio Linfático	Médula Ósea
F	Apéndice	Pulmón	Tráquea	Placenta				
G	Cerebro Fetal		Riñón Fetal	Hígado Fetal	Bazo Fetal	Timo Fetal	Pulmón Fetal	
H								

FIG. 1A

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Cerebelo Izquierdo	Substantia Nigra	Corazón	Esófago	Colon Transversal	Riñón	Pulmón	Hígado	Leucemia HL-60	Cerebro Fetal	Corazón Fetal	
B	Cerebelo Derecho	Núcleo Accumbens	Aorta	Estómago	Colon Descendente	Músculo Esquelético	Placenta	Páncreas	HeLa S3			
C	Cortex Cerebral Frontal	Cuerpo Calloso	Tálamo	Aurícula Izquierda	Duodeno	Recto	Bazo	Vejiga	Glándula Adrenal	Leucemia K562	Riñón Fetal	
D	Lóbulo Parietal	Amígdala	Glándula Pituitaria	Aurícula Derecha	Enterocito		Tímo	Útero	Tiroides	Leucemia MOLT-4	Hígado Fetal	
E	Cortex Occipital	Claudete Nucleous	Médula espinal	Ventrículo Izquierdo	Íleon		Leucocito Periférico	Próstata	Glándula Salival	Linfoma Raji de Burkitt	Bazo Fetal	
F	Cortex Temporal	Hipocampo		Ventrículo Derecho	Ciego del intestino grueso		Ganglio Linfático	Testículos	Glándula Mamaria	Linfoma Daudi de Burkitt	Timo Fetal	
G	Circunvolución Paracentral del Cortex Cerebral	Bulbo Raquídeo		Septum Inter-ventricular	Apéndice		Mérida Osea	Ovario		Adeno-carcinoma colorectal	Pulmón Fetal	
H			Apex del corazón	Colon Ascendente			Tráquea			Carcinoma Pulmonar A549		

FIG. 1B

FIG. 2A

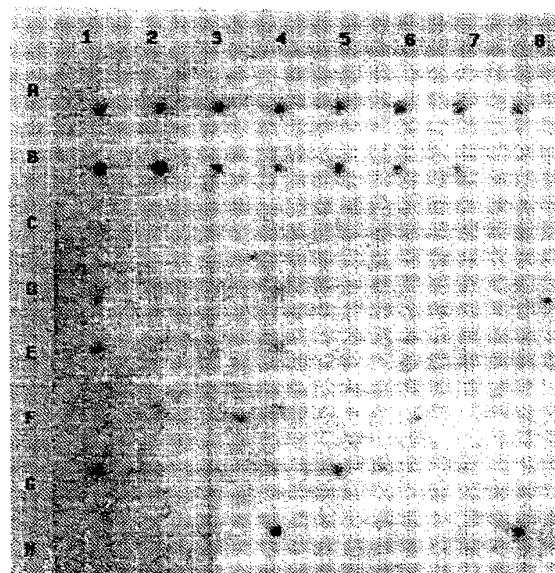
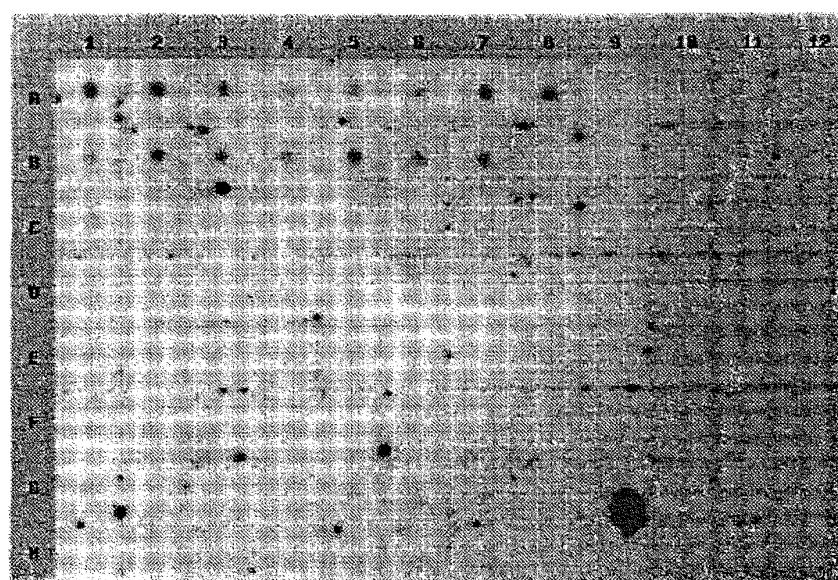
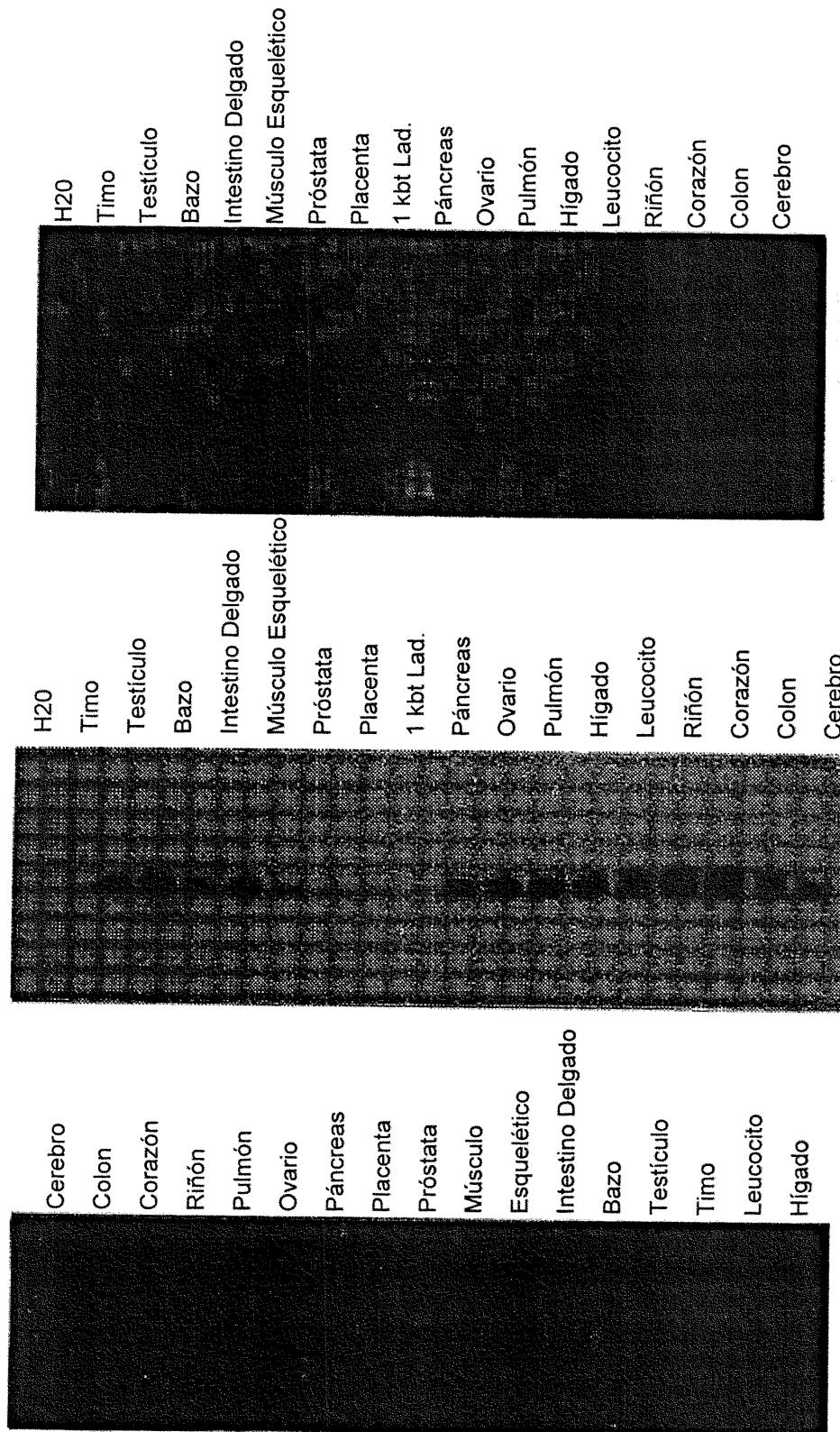


FIG. 2B





ES 2 308 759 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.

5 <120> Receptores acoplados a Proteína G humanos huérfanos

<130> JEC/FP6461016

10 <140> Divisional de EP 05003040.2

<141> 1999 10 13

<150> EP 05003040.2

15 <151> 1999 10 13

<150> EP 99972682.1

<151> 1999 10 13

20

<150> PCT/US99/23687

<151> 1999 10 13

25 <150> 60/109,213

<151> 1998 11 20

30 <150> 60/120,416

<151> 1999 02 16

<150> 60/121,852

35 <151> 1999 02 16

<150> 60/123,946

<151> 1999 03 12

40 <150> 60/123,949

<151> 1999 03 12

45 <150> 60/136,436

<151> 1999 05 28

50 <150> 60/136,437

<151> 1999 05 28

<150> 60/136,439

<151> 1999 05 28

55 <150> 60/136,567

<151> 1999 05 28

60 <150> 60/137,127

<151> 1999 05 28

<150> 60/137,131

65 <151> 1999 05 28

<150> 60/141,448

ES 2 308 759 T3

<151> 1999 06 29

<150> 60/156,653

5 <151> 1999 09 29

<150> 60/156,333

<151> 1999 09 29

10 <150> 60/156,555

<151> 1999 09 29

15 <150> 60/156,634

<151> 1999 09 29

<150> 60/157,280

20 <151> 1999 10 01

<150> 60/157,294

<151> 1999 10 01

25 <150> 60/157,281

<151> 1999 10 01

30 <150> 60/157,293

<151> 1999 10 01

<150> 60/157,282

35 <151> 1999 10 01

<150> 09/417,044

<151> 1999 10 12

40 <150> 09/416,760

<151> 1999 10 12

45 <160> 74

<170> Patentin Ver. 2.1

<210> 1

50 <211> 1260

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 308 759 T3

<400> 1

atgggtctct	cggcagtgtt	gactgoggcc	cataccggga	catcccaatcc	aacatttgc	60
gtgtatgaaa	acacctacat	gaatattaca	cgcgcctccac	cattccagca	tctgaccct	120
tgtccatgc	ttagatatacg	ttttgaaacc	atggcttccca	ctgggtttag	ttcttgacc	180
gtgaatagta	cagctgtgcc	cacaacatcca	gcagcattta	agagectaaa	tttgccttct	240
cagatcacc	tttctgttat	aatgatatttc	attctgttttgc	tgtttttttt	tgggaacttg	300
gttttttgc	ttatgtttta	ccaaaaagct	gcctggatgt	ctgcattaa	cattctcttt	360
gccagccat	ctttgcaga	catgttgctt	gcagcgtcga	acatgcctt	tgcctgtta	420
actattctt	ctacccgatg	gatttttggg	aaatcttct	gtagggtatc	tgctatgtt	480
tttttgttat	tttgtataga	aggagtagct	atccgttca	tcattagcat	agataggcc	540
cttattatag	tccagaggca	ggataagct	aaaccatata	gagcttaagg	tctgattgca	600
gtttttttgg	caacttctt	ttgtgttagct	tttctttag	ccgttaggaaa	ccccgaccct	660
caagatacc	cccgagctcc	ccagtgtgt	tttgggtaca	caaccaatcc	aggttacccag	720
gtttatgtt	ttttgatttt	tcttattatc	tttttttatc	ccttctgtgt	atfactgtac	780
tcattttatgg	gtatactcaa	cacccttcgg	cacaatgc	tgaggatcca	tagctaccc	840
gaagggtatat	gcctgagcca	ggccagccaa	ctgggttca	tgatctgtca	gagaccccttc	900
caagatagca	ttqacatggg	ctttaaaaca	ctgttttca	ccatatttt	gattcttctt	960
gtgttctca	ttgttgtgtg	ggccccatcc	accactata	gccttgggc	accatteagt	1020
aagactttt	actatcagca	caactttttt	gagattagca	cctggctact	gtggctctgc	1080
tacctcaagt	ctgcattgaa	ttcgctgtatc	tactactgg	ggatataagaa	attccatgtat	1140
gtttgcctgg	acatgtatgc	taagtccttc	aaatgttttgc	cgccagctcc	tggtcacacaca	1200
aagcgcacgg	tacgttcttag	ttgtgttat	gtgtgtgggg	atccatggac	gtgtggllgt	1260

<210> 2

25 <211> 419

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 759 T3

<400> 2

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

55

60

65

ES 2 308 759 T3

Ala Leu Arg Ile His Ser Tyr Pro Glu Gly Ile Cys Leu Ser Gln Ala
275 280 285

5 Ser Lys Leu Gly Leu Met Ser Leu Gln Arg Pro Phe Gln Met Ser Ile
 290 295 300

Asp Met Gly Phe Lys Thr Arg Ala Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Phe
305 310 315 320

10 Ala Val Phe Ile Val Cys Trp Ala Pro Phe Thr Thr Tyr Ser Leu Val
325 330 335

Ala Thr Phe Ser Lys His Phe Tyr Tyr Gln His Asn Phe Phe Glu Ile
340 345 350

15 Ser Thr Trp Leu Leu Trp Leu Cys Tyr Leu Lys Ser Ala Leu Asn Pro
355 360 365

20 Leu Ile Tyr Tyr Trp Arg Ile Lys Lys Phe His Asp Ala Cys Leu Asp
 370 375 380

Met Met Pro Lys Ser Phe Lys Phe Leu Pro Gln Leu Pro Gly His Thr
385 390 395 400

25 Lys Arg Arg Ile Arg Pro Ser Ala Val Tyr Val Cys Gly Glu His Arg
405 410 415

Thr Val Val

30 <210> 3
<211> 1119
<212> DNA
35 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

60 <210> 4
<211> 372
<212> PRT
65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 4

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

ES 2 308 759 T3

Asn Cys Val Leu Asp Pro Leu Val Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Gly Phe
 290 295 300

5 Arg Asn Thr Leu Arg Gly Leu Gly Thr Pro His Arg Ala Arg Thr Ser
 305 310 315 320

Ala Thr Asn Gly Thr Arg Ala Ala Leu Ala Gin Ser Glu Arg Ser Ala
 325 330 335

10 Val Thr Thr Asp Ala Thr Arg Pro Asp Ala Ala Ser Glu Gly Leu Leu
 340 345 350

15 Arg Pro Ser Asp Ser His Ser Leu Ser Ser Phe Thr Glu Cys Pro Gln
 355 360 365

Asp Ser Ala Leu
 370

20 <210> 5

<211> 1107

<212> DNA

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

30 atggccaact ccacagggtc gaacgctca gaaggcgcaag gtcgttgtgg gttgtatctg 60
 gcaatgtcg tggagggtggg ggcactgtcg ggcaacggcg cgtgttgtgg cgtgggtgtg 120
 cgcacggcgg gactgcgcga cgcgttctac ctggcgccac tgcgtgttgt ggacctgtg 180
 gggccggcct ccatcatggc gctggggcctg ctggccgcac cgggggggg gctggggggc 240
 gtgcgttgttgg gccccggccc atggcggccc gtcgttgtcc ttcgttgtgg ttcgtgttgtgg 300
 gtcgttgtcc tgggggtggc cgcacttgttgc ctggcgttgttgc acggccat cgtgcacccgg 360
 ctggggccgg gtcgttgtggc gccgttgttgc ctgcgtgttgc cgcgttgtgg ggcggggggc 420
 ggtgttgtgg ggcgttgttgc ctgtgttgtggc cgcgttgtgg cccggggggc tgcgttgttgttgc 480
 cgcgttgtgg ttcgttgtgg gggccgtggg ccgttgtggc cgttgtggc cctgttgtggc 540
 ttcgttgttgc cgcgttgttgc cgtgttgtggc gtcgttgtgg gtcgttgttgc cgttgttgtgg 600
 40 cgcgtgtccc tggggccccc aggccggccg cgcgttgttgc gtcgttgttgc ggcgttgttgc 660
 gatagccggc tttccatatt ggcgttgttgc cgcgttgttgc tggccggggg caagggggcc 720
 ctggggccgg cgtgttgttgc gggccatatt gtcgttgttgc gtcgttgttgc tgggttgtggc 780
 tgcgttgttgc cgcgttgttgc ggcgttgttgc gtcgttgttgc gtcgttgttgc gtcgttgttgc 840
 tggccgttgttgc cgcgttgttgc tttccatatt ggcgttgttgc ggcgttgttgc gtcgttgttgc 900
 45 ctggggccgg ttcgttgttgc tgcgttgttgc ggcgttgttgc ggcgttgttgc tccgttgttgc 960
 tggccgttgttgc gggccatatt gcaatgttgc cgcgttgttgc tggccgttgttgc 1020
 ctcgttgttgc tccgttgttgc gaccccccgg gtcgttgttgc ggcgttgttgc cgcgttgttgc 1080
 gggccatatt agatgttgttgc 110?

50 <210> 6

<211> 368

<212> PRT

55 <213> *Homo sapiens*

<400> 6

60 Met Ala Asn Ser Thr Gly Leu Asn Ala Ser Glu Val Ala Gly Ser Leu
 1 5 10 15

Gly Leu Ile Leu Ala Ala Val Val Glu Val Gly Ala Leu Leu Gly Asn
 20 25 30

ES 2 308 759 T3

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

ES 2 308 759 T3

<210> 7

<211> 1008

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 7

10	atggaaatcat	cttttcattt	ttgggtgtatc	ctttttgtttttt	ttggccctccct	catcatttgt	60
	actaaacacac	tagtggctgt	ggctgtgtgt	ctgttgtatcc	acaaagaaatgt	tgtgttcagt	120
	ctctgttta	ctttgaatct	ggctgtggct	acacacccatgt	ttgggtgtggc	catctctggc	180
	ctactcacag	accagcttc	cagccatcttct	ggggccacacac	agaagacccct	gtgcagccctg	240
	cggtatggcat	ttgtcacttc	ctccgcagct	gcctctgtcc	tcacggtcat	gtgtatcacc	300
15	tttgacatgg	accttgcatt	caagcagcccc	tccctgtact	tgaagatcat	gagtgggttc	360
	gtggccggggg	cctgcatttc	cgggctgtgg	tttagtgtctt	accteattgg	cttctccca	420
	ctcggaaatcc	ccatgttcca	geagactgcc	tacaaaagggc	agtgcagctt	ctttgtgtta	480
	tttcaccctc	acttcgtgt	gacccttctcc	tgccgttgttgc	tcttcccaage	catgtcttcc	540
	tttgctttct	tctactgcga	catgttcaag	attgttttcca	tgcacagccaa	geagatgttgc	600
20	aaatgtggaaac	atgcaggaggc	catggcttggc	gttctatcgat	ccccacggac	ccccacggat	660
	tccaaatgtt	tccgtactgt	gtctgttttcc	attggggatgt	ttgtcttata	ctggaccccc	720
	tttttttataca	ctgggttata	tgccagggttgc	gtcaccttta	cctagtgtgt	780	
	gaaacgggttacc	tgggtgtgt	cgccgtgggc	tgccagggttgc	tcacccat	catctatgtcc	840
	tattggcaga	aggagggtgtgc	actgcagtc	taccacatgg	cccttaggagt	gaagaagggtg	900
25	cttacccat	ttttttttttt	tcttcggcc	aggaattgtgt	gcccagagag	gcccaggggaa	960
	atgttctgtc	acatgttcac	tatctccaggc	tcaqaqttttq	atggctaa		1008

<210> 8

30 <211> 335

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 8

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

60

65

ES 2 308 759 T3

Tyr Leu Lys Ile Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly
 115 120 125

5 Leu Trp Leu Val Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro
 130 135 140

Met Phe Gln Gln Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val
 145 150 155 160

10 Phe His Pro His Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro
 165 170 175

15 Ala Met Leu Leu Phe Val Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala
 180 185 190

Ser Met His Ser Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met
 195 200 205

20 Ala Gly Gly Tyr Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu
 210 215 220

Arg Thr Val Ser Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro
 225 230 235 240

Phe Leu Ile Thr Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu
 245 250 255

30 Tyr Leu Val Leu Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser
 260 265 270

Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu
 35 275 280 285

Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe
 290 295 300

40 Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu
 305 310 315 320

Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly
 45 325 330 335

<210> 9
 <211> 1413
 <212> DNA
 50 <213> *Homo sapiens*

<400> 9

55 atggacacta ccatggaaagc tgacctgggt gccaactggcc acaggccccg cacagagtt 60
 gatgtatgagg actcccttaccc ccaagggtggc tgggacacgg tcttcttggt ggccctgtcg 120
 ctccctgggc tgccagccaa tgggttgtcg gctgtggctgg cccgcctccca ggcceggcat 180
 ggagctggca cggcgtctggc gctgttcggc ctcaagctgg cccctctctga ctterttgttc 240
 ctggcagcag cggcccttcca gatccctagag atccggcatg ggggacactg gccgcgtgggg 300
 acatgtccct gcccgttcta ctacttctta tggggcgtgtt ctacttctc cggccttcttc 360
 60 ctgtctggccg cccttcaagctt cggccgtgtc ctgtctggcgc tggcccaaca ctggtaccc 420
 gggcaccggcc cagtccggct gcccctctgg gtctgcgcgg gggccgggtt gctggccaca 480
 ctcttcaagctt tggccctggct ggtttttttt gaggctggccg tctgggtggta cggccctggtc 540

ES 2 308 759 T3

atctgcctgg acttctggga cagcgaggag ctgtcgctga ggatgcggga ggtctgggg 600
 ggcttcctgc ctatctctc gctgtcgtc tgccatgtgc tcaccaggc cacagccgt 660
 cgcacccggc accgccaaca gcagccccca gcttgcgggg gtttgcgggg tggggccagg 720
 accattctgt cagctatgt ggtctgagg ctgccttacc agetggccca gctgtctac 780
 ctggccctcc tggggacgt ctatctggc tacctgtct gggagggct ggtctactcc 840
 gacttcctga tctactcaa cagtcgtctc agcccttcc tctgtctat ggcctggc 900
 gacccctgggaa cccgtgtctc tggcccttcg cggcagctt ctgcgaggag 960
 cggccggggca gcttacgca cactgagcc cagccccggc tagattctga gggtccaact 1020
 ctgcctggc cgtggcaga ggcggcgtca cagatggatc ctgtggccca gcttcagg 1080
 acccccacatc tccagccaaatg atggatccc acagtcgttccatggcc 1140
 cagccacagt cggatccccac agcccgccca cagtcgttccatggcc 1200
 gatctgtgg cccagccaca ggcagacact atgtccaga cccctgcacc tgcgtccact 1260
 tctgtgttccatggccca tgaagcttcc tcaacccat ccttcgttccatggcc 1320
 gcccggggcc acccagccac accttcgtcc tctgttccatggcc 1380
 ccggggggcc cccggggcgc aqggcccaatg tca 1413

<210> 10

<211> 468

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 10

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

ES 2 308 759 T3

	Leu Arg Met Leu Glu Val Leu Gly Gly Phe Leu Pro Phe Leu Leu Leu			
	195	200	205	
5	Leu Val Cys His Val Leu Thr Gln Ala Thr Arg Thr Cys His Arg Gln			
	210	215	220	
	Gln Gln Pro Ala Ala Cys Arg Gly Phe Ala Arg Val Ala Arg Thr Ile			
	225	230	235	240
10	Leu Ser Ala Tyr Val Val Leu Arg Leu Pro Tyr Gln Leu Ala Gln Leu			
	245	250	255	
15	Leu Tyr Leu Ala Phe Leu Trp Asp Val Tyr Ser Gly Tyr Leu Leu Trp			
	260	265	270	
	Glu Ala Leu Val Tyr Ser Asp Tyr Leu Ile Leu Leu Asn Ser Cys Leu			
	275	280	285	
20	Ser Pro Phe Leu Cys Leu Met Ala Ser Ala Asp Leu Arg Thr Leu Leu			
	290	295	300	
	Arg Ser Val Leu Ser Ser Phe Ala Ala Ala Leu Cys Glu Glu Arg Pro			
	305	310	315	320
25	Gly Ser Phe Thr Pro Thr Glu Pro Gln Thr Gln Leu Asp Ser Glu Gly			
	325	330	335	
30	Pro Thr Leu Pro Glu Pro Met Ala Glu Ala Gln Ser Gln Met Asp Pro			
	340	345	350	
	Val Ala Gln Pro Gln Val Asn Pro Thr Leu Gln Pro Arg Ser Asp Pro			
	355	360	365	
35	Thr Ala Gln Pro Gln Leu Asn Pro Thr Ala Gln Pro Gln Ser Asp Pro			
	370	375	380	
40	Thr Ala Gln Pro Gln Leu Asn Leu Met Ala Gln Pro Gln Ser Asp Ser			
	385	390	395	400
	Val Ala Gln Pro Gln Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Ala Pro Ala			
	405	410	415	
45	Ala Ser Ser Val Pro Ser Pro Cys Asp Glu Ala Ser Pro Thr Pro Ser			
	420	425	430	
	Ser His Pro Thr Pro Gly Ala Leu Glu Asp Pro Ala Thr Pro Pro Ala			
	435	440	445	
50	Ser Glu Gly Glu Ser Pro Ser Ser Thr Pro Pro Glu Ala Ala Pro Gly			
	450	455	460	
55	Ala Gly Pro Thr			
	465			

<210> 11

<211> 1248

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 11

25 818 12

211 415

<211> 415

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

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

ES 2 308 759 T3

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

55 <210> 13
 <211> 1173
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

60

ES 2 308 759 T3

<400> 13

5

25 (210) 14

-211- 390

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 14

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

ES 2 308 759 T3

Ile Thr Ser Phe Leu Glu Phe Val Ile Pro Val Ile Leu Val Ala Tyr
 180 185 190
 5 Phe Asn Met Asn Ile Tyr Trp Ser Leu Trp Lys Arg Asp His Leu Ser
 195 200 205
 Arg Cys Gln Ser His Pro Gly Leu Thr Ala Val Ser Ser Asn Ile Cys
 210 215 220
 10 Gly His Ser Phe Arg Gly Arg Leu Ser Ser Arg Arg Ser Leu Ser Ala
 225 230 235 240
 Ser Thr Glu Val Pro Ala Ser Phe His Ser Glu Arg Gln Arg Arg Lys
 15 245 250 255
 Ser Ser Leu Met Phe Ser Ser Arg Thr Lys Met Asn Ser Asn Thr Ile
 260 265 270
 20 Ala Ser Lys Met Gly Ser Phe Ser Gln Ser Asp Ser Val Ala Leu His
 275 280 285
 Gln Arg Glu His Val Glu Leu Leu Arg Ala Arg Arg Leu Ala Lys Ser
 290 295 300
 25 Leu Ala Ile Leu Leu Gly Val Phe Ala Val Cys Trp Ala Pro Tyr Ser
 305 310 315 320
 Leu Phe Thr Ile Val Leu Ser Phe Tyr Ser Ser Ala Thr Gly Pro Lys
 30 325 330 335
 Ser Val Trp Tyr Arg Ile Ala Phe Trp Leu Gln Trp Phe Asn Ser Phe
 340 345 350
 35 Val Asn Pro Leu Leu Tyr Pro Leu Cys His Lys Arg Phe Gln Lys Ala
 355 360 365
 Phe Leu Lys Ile Phe Cys Ile Lys Lys Gln Pro Leu Pro Ser Gln His
 370 375 380
 40 Ser Arg Ser Val Ser Ser
 385 390

<210> 15

45 <211> 1128

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 15

atggcgsacg cgagcgagcc ggggtggcagc ggccggcgccg aggccggccgc cctgggcctc 60
 aagctggcca cgctcagctt gctgtgtgc tggagccatg cggggcaacgt gctgttgtcg 120
 ctgtctatcg tggggggagcg cagctgtcac cggccggccgt actaccgtgtc gttcgaccctg 180
 tgccctggccg acggggctgcg cggcgatcgcc tggctcccgcc cggtcatgtt ggcggcgccgg 240
 cgtgcggccgg ccggcgccgggg ggcggccgggg ggcggcgccgg gctgtcaatgtt gctcgcccttc 300
 ctggccgcgc ttcgtgtttt ccacgtggcc ttcgtgtgc tgggcgtgggg cgtcacccgc 360
 taccctggccs tgcgtcgatccaa ccgtttat gcaagagcgcc tggccggctgg gccgtgcggcc 420
 gctatgtgg tttgtggccgcg ctggggcgctg gctgtggccgg cggcccttc gccatgtgtgg 480
 gacggcggtg gctacgtacgtt ggacgtggccg tggccctgg agcagcgccg cgtacggcgcc 540
 cccggcgccgc tgggttttctt gttgtgtgtt gccgtggccgg tggccggccac gcaatctcgcc 600

ES 2 308 759 T3

	His	Asp	Trp	Thr	Phe	His	Gly	Pro	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln	Ala	Ala	Ala
225						230					235					240
5	Asn	Trp	Thr	Ala	Gly	Phe	Gly	Arg	Gly	Pro	Thr	Pro	Pro	Ala	Leu	Val
						245				250					255	
	Gly	Ile	Arg	Pro	Ala	Gly	Pro	Gly	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Leu	Leu	Val
10						260				265					270	
	Leu	Glu	Glu	Phe	Lys	Thr	Glu	Lys	Arg	Leu	Cys	Lys	Met	Phe	Tyr	Ala
						275				280					285	
15	Val	Thr	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Gly	Pro	Tyr	Val	Val	Ala	Ser
						290				295					300	
	Tyr	Leu	Arg	Val	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	Val	Pro	Gln	Ala	Tyr	Leu
20						305				310			315			320
	Thr	Ala	Ser	Val	Frp	Leu	Thr	Phe	Ala	Gln	Ala	Gly	Ile	Asn	Pro	Val
						325				330					335	
	Val	Cys	Phe	Leu	Phe	Asn	Arg	Glu	Leu	Arg	Asp	Cys	Phe	Arg	Ala	Gln
						340				345					350	
25	Phe	Pro	Cys	Cys	Gln	Ser	Pro	Arg	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	His	Pro	Cys
						355				360					365	
	Asp	Leu	Lys	Gly	Ile	Gly	Leu									
						370				375						
30	<210> 17															
	<211> 1002															
	<212> DNA															
35	<213> <i>Homo sapiens</i>															
	<400> 17															
40	atgaacacca	cagtgtatgca	aggcttcac	agatctgagc	ggtgccccag	agacactcg	gg	60								
	atagtagc	ttgttatcc	agccctctac	acagtggttt	tcttgaccgg	cattctgtcg		120								
	aatactttgg	ctctgtgggt	gtttgttac	atccccagct	cctccaccc	cattatctac		180								
45	ctaaaaaaca	ctttgggtggc	cgacttgata	atgacactea	tgtttccccc	aaaaatcccc		240								
	tctgactcac	acctggcacc	ctggcagctc	agagcttttg	tgtgttgtt	tcttcgggg		300								
	atattttatg	agaccatgtt	tgtggcattc	gtgtgttttg	ggctcatagc	ttttgacaga		360								
	tcccttcaaga	tattttttttt	ttttttttttt	atttttttttt	aaaaacccgt	ttttttttttt		420								
50	acggctctaa	tcttcatctgt	ttttttttttt	tcttcatctgt	ccctggccaa	tacgatcttg		480								
	agcaacaagg	aagcaacacc	atcgctctgt	aaaaatgttg	ttttttttttt	ggggcccttg		540								
	gggttgtttttt	ggtaataaac	atatgtccat	ttttttttttt	ttttttttttt	ttttttttttt		600								
	atccatattgc	ttgtgtttttt	tgttgtttttt	gcaaaaaaaag	tatatgtttt	ttatagaaag		660								
	tccaaaatgt	aggacagaaa	aaaaaaatgt	aaatgtttttt	ttttttttttt	ttttttttttt		720								
55	gttgtttttttt	ttttttttttt	tgttgtttttt	tgttgtttttt	tatgttttttt	ttttttttttt		780								
	caaaatccaca	ataagactgt	ctgttagactg	aaaaatccaca	tgttttttttt	ttttttttttt		840								
	actctttttt	ttggcagcaac	taacattttgt	atggatccct	taatatacat	ttttttttttt		900								
	aaaaaaatcc	cagaaaaagct	accatgtatg	caagggagaa	agaccacac	atcaagccaa		960								
	aaaaatccata	gcagtcagac	agacaaatata	acccttagct	ga			1002								
60	<210> 18															
	<211> 333															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															

ES 2 308 759 T3

<400> 18

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

ES 2 308 759 T3

<210> 19
 <211> 1122
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 19

10 atggccaaaca ctacccggaga gcctgaggag gtgagcggcg ctctgtcccc accgtccgca 60
 tcagcttatg tgaagctggt actgctggga ctgattatgt gcgtgagcc ggcgggtaaac 120
 gcaatcttgt ccctgtgtgt gtcaggag cgtgcccgtgc acaaggctcc ttactacttc 180
 ctgtggacc tggctggc cgtggcata cgctctgcgg tctgttccc ctttgtgtcg 240
 gtttgtgtgc gcaaggcgtt ttcattggacc ttcaatgtca tcagtcgtaa gattgtggcc 300
 ttatggccg tgccttttg ttccatgtcg gccttcatgc tttttgtcat cgggttccacc 360
 cgtatcatgg ccatcgccca ccacccgttc taatgtccaaat gcatgacact ctggacatgc 420
 gggccggcga tttgtgtgtgc ctggaccctgt tttgtggccca tggcccttccc acctgtcttc 480
 gacgtggccca cctacaatgtt tttccggag gaggaccgtt gcatcttqa gcatcgctac 540
 ttccatggccca atgacacgtt gggttttcatg ttatgtttgg tttgtgttcat ggcagctacc 600
 catgtgtgtt atggccaaatgtt gtttttttc gatgtatgttc accggccaaat gaaaggccatgt 660
 cagatgggtgc cagccatcg ccagaactgg acatltccatg gtccccggggc caccggccatg 720
 gttgtgtccca actggatgtgc cggctttggc cgtggggccca tggccacccaaac cttgtgtgggt 780
 atccggccaga atggccatgtc agccagccgg cggctactgg gcatggacga ggtcaagggtt 840
 gaaaaggcago tggggccgtat gtttctacqcg atccatacttc tttttctgtt ccttgttca 900
 ccctacatcg tggccctgtata ctggccgatgtt tttgtgtaaaat cttgtgtgtt gccccaccgc 960
 tacatggccca ctgtgttttg gatgagcttc gcccaggctg cctgtcaaccc aatttgtctgc 1020
 ttctgttcata acaaggacat caagaatgtc ctgtatcttc acggcccccgt ctggggccaca 1080
 ggaggtggccc cggccatccatg agaaccctac tttgtgtatgtt 1122

30 <210> 20
 <211> 373
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 20

40 Met Ala Asn Thr Thr Gly Glu Pro Glu Glu Val Ser Gly Ala Leu Ser
 1 5 10 15

Pro Pro Ser Ala Ser Ala Tyr Val Lys Leu Val Leu Leu Gly Leu Ile
 20 25 30

45 Met Cys Val Ser Leu Ala Gly Asn Ala Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu
 35 40 45

Lys Glu Arg Ala Leu His Lys Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu
 50 55 60

Cys Leu Ala Asp Gly Ile Arg Ser Ala Val Cys Phe Pro Phe Val Leu
 65 70 75 80

Ala Ser Val Arg His Gly Ser Ser Trp Thr Phe Ser Ala Leu Ser Cys
 85 90 95

ES 2 308 759 T3

	Lys Ile Val Ala Phe Met Ala Val Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe
	100 105 110
5	Met Leu Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Met Ala Ile Ala His His
	115 120 125
	Arg Phe Tyr Ala Lys Arg Met Thr Leu Trp Thr Cys Ala Ala Val Ile
10	130 135 140
	Cys Met Ala Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Phe
	145 150 155 160
15	Asp Val Gly Thr Tyr Lys Phe Ile Arg Glu Glu Asp Gln Cys Ile Phe
	165 170 175
	Glu His Arg Tyr Phe Lys Ala Asn Asp Thr Leu Gly Phe Met Leu Met
	180 185 190
20	Leu Ala Val Leu Met Ala Ala Thr His Ala Val Tyr Gly Lys Leu Leu
	195 200 205
25	Leu Phe Glu Tyr Arg His Arg Lys Met Lys Pro Val Gln Met Val Pro
	210 215 220
	Ala Ile Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Thr Gly Gln
	225 230 235 240
30	Ala Ala Ala Asn Trp Ile Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Met Pro Pro
	245 250 255
	Thr Leu Leu Gly Ile Arg Gln Asn Gly His Ala Ala Ser Arg Arg Leu
35	260 265 270
	Leu Gly Met Asp Glu Val Lys Gly Glu Lys Gln Leu Gly Arg Met Phe
	275 280 285
40	Tyr Ala Ile Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Ser Pro Tyr Ile Val
	290 295 300
	Ala Cys Tyr Trp Arg Val Phe Val Lys Ala Cys Ala Val Pro His Arg
45	305 310 315 320
	Tyr Leu Ala Thr Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Ala Val Asn
	325 330 335
50	Pro Ile Val Cys Phe Leu Leu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Cys Leu Thr
	340 345 350
	Thr His Ala Pro Cys Trp Gly Thr Gly Gly Ala Pro Ala Pro Arg Glu
	355 360 365
55	Pro Tyr Cys Val Met
	370
60	<210> 21
	<211> 1053
	<212> DNA
	<213> <i>Homo sapiens</i>
65	

ES 2 308 759 T3

<400> 21

5 atggctttgg aacagaacca gtcaacatg tatttttg aggaaaatga aatgaatggc 60
 acttatgact acatgtcaata tgaattgtatc tgatcaaaag aatgtgtcag aatgtttgc 120
 aaatgttttc tccctgtatt cctcacaata gctttcgta ttggacttgc aggcaattcc 180
 atggtagtgg caatttatgc ctatccaaag aaacacgagaa ccaaaaacaga tttgtatcc 240
 ctgttttgg ctgtttgg tttatccat tttatccatc ttttttttttggatgttataat 300
 gcatgttcatg ggtgggtttt agggaaata atgtcaaaa taatgttcaac ctgttacaca 360
 ctaatcttgc tttctggaaat gcatgttttg gcttgcatac gcatagacag atatgtggca 420
 gtaactaaatg tccccagccaa atcaggatgt gggaaaacccat gctggatcat ctgtttctgt 480
 gtctggatgg ctggccatctt gctggatgtt ccccaatgtgg ttttttataac agtaatqac 540
 10 aatgtctatgt gcatatccat tttcccccgc taccttaggaa cttttatgtaa agcattgtatt 600
 caaatgtctatgt agatctgtat tggatttgc tttttatgggg ggtgtgttac 660
 ttatcaacgg caaggacact catggatgtt gcaatccat tttttatgggg ggtgtgttac 720
 gttctgtctatgtt gatgttttgc tttttatgggg ggtgtgttac 780
 ttctggcgatgg ccatagacat catctactcc ctgtatccatc gttttatgggg ggtgtgttac 840
 atggacatcg ccatacaatgtt gatgttttgc tttttatgggg ggtgtgttac 900
 atccctttatgtt tttttatgggg agcatatccat tttttatgggg ggtgtgttac 960
 tttttatgggg ggtgtgttac 1020
 15 cttacagatgc caaccatgtatccat tttttatgggg ggtgtgttac 1053

20

<210> 22

<211> 350

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 22

30

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

65

ES 2 308 759 T3

ES 2 308 759 T3

<210> 24
 <211> 371
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 24
 10 Met Pro Gly Asn Ala Thr Pro Val Thr Thr Thr Ala Pro Thr Ala Ser
 1 5 10 15
 Leu Gly Leu Ser Ala Lys Thr Cys Asn Asn Val Ser Phe Glu Glu Ser
 20 25 30
 15 Arg Ile Val Leu Val Val Val Tyr Ser Ala Val Cys Thr Leu Gly Val
 35 40 45
 20 Pro Ala Asn Cys Leu Thr Ala Trp Leu Ala Leu Leu Gln Val Leu Cln
 50 55 60
 Gly Asn Val Leu Ala Val Tyr Leu Leu Cys Leu Ala Leu Cys Glu Leu
 65 70 75 80
 25 Leu Tyr Thr Gly Thr Leu Pro Leu Trp Val Ile Tyr Ile Arg Asn Gln
 85 90 95
 His Arg Thr Thr Leu Gly Leu Leu Ala Ser Lys Val Thr Ala Tyr Ile
 100 105 110
 30 Phe Phe Cys Asn Ile Tyr Val Ser Ile Leu Phe Leu Cys Cys Ile Ser
 115 120 125
 35 Cys Asp Arg Phe Val Ala Val Val Tyr Ala Leu Glu Ser Arg Gly Arg
 130 135 140
 40 Arg Arg Arg Arg Thr Ala Ile Leu Ile Ser Ala Cys Ile Phe Ile Leu
 145 150 155 160
 Val Gly Ile Val His Tyr Pro Val Phe Gln Thr Glu Asp Lys Glu Thr
 165 170 175
 45 Cys Phe Asp Met Leu Gln Met Asp Ser Arg Ile Ala Gly Tyr Tyr Tyr
 180 185 190
 Ala Arg Phe Thr Val Gly Phe Ala Ile Pro Leu Ser Ile Ile Ala Phe
 195 200 205
 50 Thr Asn His Arg Ile Phe Arg Ser Ile Lys Gln Ser Met Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ala Ala Gln Lys Ala Lys Val Lys His Ser Ala Ile Ala Val Val Val
 225 230 235 240
 55 Ile Phe Leu Val Cys Phe Ala Pro Tyr His Leu Val Leu Leu Val Lys
 245 250 255
 Ala Ala Ala Phe Ser Tyr Tyr Arg Gly Asp Arg Asn Ala Met Cys Gly

ES 2 308 759 T3

	260	265	270
	Leu Glu Glu Arg Leu Tyr Thr Ala Ser Val Val Phe Leu Cys Leu Ser		
5	275	280	285
	Thr Val Asn Gly Val Ala Asp Pro Ile Ile Tyr Val Leu Ala Thr Asp		
	290	295	300
10	His Ser Arg Gln Glu Val Ser Arg Ile His Lys Gly Trp Lys Glu Trp		
	305	310	315
	Ser Met Lys Thr Asp Val Thr Arg Leu Thr His Ser Arg Asp Thr Glu		
	325	330	335
15	Glu Leu Gln Ser Pro Val Ala Leu Ala Asp His Tyr Thr Phe Ser Arg		
	340	345	350
	Pro Val His Pro Pro Gly Ser Pro Cys Pro Ala Lys Arg Leu Ile Glu		
	355	360	365
20	Glu Ser Cys		
	370		

<210> 25
 25 <211> 1113
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 25

	atggcgaact atagccatgc agctgacaac attttgcaaa atcttcgccc tctaaacggcc 60
35	tttctgaaat tgacttccctt gggtttcata ataggagtc gcgtgggtggg caacccctctg 120
	atetccattt tqcttagtcaa agataagacc ttgcataagag caccctacta cttectqttg 180
	gatctttgtgtt gttcagatct cctcagatct gcaattttttt tcccatttgtt gttcactctt 240
	gtttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt gttttttttt 300
	gggggtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360
40	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 540
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 600
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 660
45	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 720
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 780
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 840
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900
50	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080
	ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140

<210> 26
 55 <211> 370
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 26

Met Ala Asn Tyr Ser His Ala Ala Asp Asn Ile Leu Gln Asn Leu Ser		
1	5	10
		15

ES 2 308 759 T3

Pro Leu Thr Ala Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu Gly Phe Ile Ile Gly
 20 25 30

Val Ser Val Val Gly Asn Leu Leu Ile Ser Ile Leu Leu Val Lys Asp
 35 40 45

Lys Thr Leu His Arg Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu Cys Cys
 50 55 60

Ser Asp Ile Leu Arg Ser Ala Ile Cys Phe Pro Phe Val Phe Asn Ser
 65 70 75 80

Val Lys Asn Gly Ser Thr Trp Thr Tyr Gly Thr Leu Thr Cys Lys Val
 85 90 95

Ile Ala Phe Leu Gly Val Leu Ser Cys Phe His Thr Ala Phe Met Leu
 100 105 110

Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Ala His His Arg Phe
 115 120 125

Tyr Thr Lys Arg Leu Thr Phe Trp Thr Cys Leu Ala Val Ile Cys Met
 130 135 140

Val Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Leu Asp Val
 145 150 155 160

Gly Thr Tyr Ser Phe Ile Arg Glu Glu Asp Gln Cys Thr Phe Gln His
 165 170 175

Arg Ser Phe Arg Ala Asn Asp Ser Leu Gly Phe Met Leu Leu Ala
 180 185 190

Leu Ile Leu Leu Ala Thr Gin Leu Val Tyr Leu Lys Leu Ile Phe Phe
 195 200 205

Val His Asp Arg Arg Lys Met Lys Pro Val Gin Phe Val Ala Ala Val
 210 215 220

Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Ser Gly Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Ala Asn Trp Leu Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Thr Pro Pro Thr Leu
 245 250 255

Leu Gly Ile Arg Gin Asn Ala Asn Thr Thr Gly Arg Arg Arg Leu Leu
 260 265 270

Val Leu Asp Glu Phe Lys Met Glu Lys Arg Ile Ser Arg Met Phe Tyr
 275 280 285

Ile Met Thr Phe Leu Phe Leu Thr Leu Trp Gly Pro Tyr Leu Val Ala
 290 295 300

Cys Tyr Trp Arg Val Phe Ala Arg Gly Pro Val Val Pro Gly Gly Phe
 305 310 315 320

ES 2 308 759 T3

	325	330	335
5	Phe Val Cys Ile Phe Ser Asn Arg Glu Leu Arg Arg Cys Phe Ser Thr 340	345	350
10	Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Lys Ser Arg Leu Pro Arg Glu Pro Tyr Cys 355	360	365
15	Val Ile 370		
20	<210> 27		
25	<211> 1080		
30	<212> DNA		
35	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 27		
45	<210> 28		
50	<211> 359		
55	<212> PRT		
60	<213> <i>Homo sapiens</i>		
65	<400> 28		
70	Met Gln Val Pro Asn Ser Thr Gly Pro Asp Asn Ala Thr Leu Gln Met 1 5 10 15		
75	Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu 20 25 30		
80	Val Ala Ala Val Ser Ile Pro Gly Asn Leu Phe Ser Leu Trp Val Leu 35 40 45		
85	Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn 50 55 60		
90	Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile 65 70 75 80		

ES 2 308 759 T3

Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys
 85 90 95
 5 Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu
 100 105 110
 Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro
 115 120 125
 10 Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys
 130 135 140
 15 Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Thr Ala Leu Cys Pro Leu Ala Arg
 145 150 155 160
 Thr Asp Leu Thr Tyr Pro Val His Ala Leu Gly Ile Ile Thr Cys Phe
 165 170 175
 20 Asp Val Leu Lys Trp Thr Met Leu Pro Ser Val Ala Met Trp Ala Val
 180 185 190
 Phe Leu Phe Thr Ile Phe Ile Leu Leu Phe Leu Ile Pro Phe Val Ile
 195 200 205
 25 Thr Val Ala Cys Tyr Thr Ala Thr Ile Leu Lys Leu Leu Arg Thr Glu
 210 215 220
 Glu Ala His Gly Arg Glu Gln Arg Arg Arg Ala Val Gly Leu Ala Ala
 225 230 235 240
 30 Val Val Leu Leu Ala Phe Val Thr Cys Phe Ala Pro Asn Asn Phe Val
 245 250 255
 35 Leu Leu Ala His Ile Val Ser Arg Leu Phe Tyr Gly Lys Ser Tyr Tyr
 260 265 270
 His Val Tyr Lys Leu Thr Leu Cys Leu Ser Cys Leu Asn Asn Cys Leu
 275 280 285
 40 Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ala Ser Arg Glu Phe Gln Leu Arg Leu
 290 295 300
 45 Arg Glu Tyr Leu Gly Cys Arg Arg Val Pro Arg Asp Thr Leu Asp Thr
 305 310 315 320
 Arg Arg Glu Ser Leu Phe Ser Ala Arg Thr Thr Ser Val Arg Ser Glu
 325 330 335
 50 Ala Gly Ala His Pro Glu Gly Met Glu Gly Ala Thr Arg Pro Gly Leu
 340 345 350
 55 Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe
 355
 <210> 29
 <211> 1503
 <212> DNA
 60 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 29

5 atggagcgtc cctgggagga cggccaggc cgggggggg cagctgaggg ctgcgcgtg 60
 ccagtcgcg cggggggcg ccccggtggc gcccgcgtg gcacaggctg gcagccatgg 120
 gctgagtgcc cgggacccaa ggggaggggg caactgtgg cgaccggcgg ccccttgcgt 180
 cgtggcccg ccccttcggc tggcagtcgc agcccgccc cggaggggc gtcggctcac 240
 cgggttcaag gcaaycggac tgggggttgc yccaycaay yccaycaay tttttggcgg 300
 cggcccgatgg agtcgggggtt gtcggggcg gcccgggtga gaggggtat ctgcgtgtat 360
 tacaactaca cggcaaaatg cccgggtggc agtcaccagg cgggtgggg cctggcgcc 420
 gacggcggtgg tggcgtggc ggtgtggcc ttcatcgatc tagaaatgtt agccgtgttg 480
 tgggtgttcg gacggccaccc gtcgttcac gtcggatgtt ttcgtgtt gggcagccctc 540
 acgttgcggg atctgtgttc agggccggcc tacggcggca acatctact gtcggggcc 600
 ctcaatgtgtt aactgtttttt cggcgatgg ttcggcgggg agggaggggtt ctgcgtgtt 660
 ctcaatgtgtt cgggtgtgtt ggtgtggcc atcgatgtt agggccggat caccatggcg 720
 cqcaqqqqqcc cccggccggcgtt ctccatgtgg gggccggccgc tggcgatggc agccggcc 780
 tggggcggtgtt cgtgtgtt cgggttcgtt ccaatgtgtt gtcggatgtt ctgggtgttc 840
 ctggaaatgtt gtcgtgtgtt cttggcgatc tacggccagg ctatgtgtt ctgtgtgtgt 900
 ctcaatgtgtt tggggatgtt ggcggatgtt tggcactt acggcgccat ctactggccag 960
 gtaacggccca cggcgccggcgtt cggggggca cggggggggcgtt ctcggggac caccatggacc 1020
 cggggcggtgtt gcaaggccggcgtt ctccatgtggc ttcgtgtgtt ctcggccgtt ggtgtgtgtt 1080
 gtcgtgtgtt cttggggggggcgtt ctcgtgtgtt tggcactt gtcggccggcc 1140
 gggggccatgtt gtcgtgtgtt cttggggggggcgtt ctcgtgtgtt tggcactt gtcggccggcc 1200
 tcaatgtgtt ggtgtgtt cccatgtgtt ctacatgtgtt accaaccggcgtt acgtgtgtt ctcggccgtt 1260
 cqccctgggtt gtcgtgtgtt ccaatgtgtt ggcggccggccgtt ctcggccgtt gtcggccgtt 1320
 gcaaggccggccgtt ctgggggtt cgggggggtt gtcgtgtgtt tggggggggcgtt ctcggccgtt 1380
 agtcgtgtgtt gtcgtgtgtt ctcatgtgtt cgggggggtt gtcgtgtgtt gtcgtgtgtt 1440
 acaggccggccgtt ctcggccgtt ctcggccgtt ctcggccgtt ttcgtgtgtt gtcgtgtgtt 1500
 tga 1503

30 <210> 30

<211> 500

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

40 Met Glu Arg Pro Trp Glu Asp Ser Pro Gly Pro Glu Gly Ala Ala Glu
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Val Pro Val Ala Ala Gly Ala Arg Ser Gly Ala Ala Ala
 20 25 30

45 Ser Gly Thr Gly Trp Gln Pro Trp Ala Glu Cys Pro Gly Pro Lys Gly
 35 40 45

50 Arg Gly Gln Leu Leu Ala Thr Ala Gly Pro Leu Arg Arg Trp Pro Ala
 55 55 60

Pro Ser Pro Ala Ser Ser Ser Pro Ala Pro Gly Ala Ala Ser Ala His
 65 70 75 80

55 Ser Val Gln Gly Ser Ala Thr Ala Gly Gly Ala Arg Pro Gly Arg Arg
 85 90 95

60 Pro Trp Gly Ala Arg Pro Met Glu Ser Gly Leu Leu Arg Pro Ala Pro
 100 105 110

Val Ser Glu Val Ile Val Leu His Tyr Asn Tyr Thr Gly Lys Leu Arg
 115 120 125

65

ES 2 308 759 T3

	Gly Ala Ser Tyr Gln Pro Gly Ala Gly Leu Arg Ala Asp Ala Val Val			
	130	135	140	
5	Cys Leu Ala Val Cys Ala Phe Ile Val Leu Glu Asn Leu Ala Val Leu			
	145	150	155	160
	Leu Val Leu Gly Arg His Pro Arg Phe His Ala Pro Met Phe Leu Leu			
	165	170	175	
10	Leu Gly Ser Leu Thr Leu Ser Asp Leu Leu Ala Gly Ala Ala Tyr Ala			
	180	185	190	
	Ala Asn Ile Leu Leu Ser Gly Pro Leu Thr Leu Lys Leu Ser Pro Ala			
15	195	200	205	
	Leu Trp Phe Ala Arg Glu Gly Gly Val Phe Val Ala Leu Thr Ala Ser			
	210	215	220	
20	Val Leu Ser Leu Leu Ala Ile Ala Leu Glu Arg Ser Leu Thr Met Ala			
	225	230	235	240
	Arg Arg Gly Pro Ala Pro Val Ser Ser Arg Gly Arg Thr Leu Ala Met			
	245	250	255	
25	Ala Ala Ala Ala Trp Gly Val Ser Leu Leu Leu Gly Leu Leu Pro Ala			
	260	265	270	
	Leu Gly Trp Asn Cys Leu Gly Arg Leu Asp Ala Cys Ser Thr Val Leu			
	275	280	285	
30	Pro Leu Tyr Ala Lys Ala Tyr Val Leu Phe Cys Val Leu Ala Phe Val			
	290	295	300	
	Gly Ile Leu Ala Ala Ile Cys Ala Leu Tyr Ala Arg Ile Tyr Cys Gln			
35	305	310	315	320
	Val Arg Ala Asn Ala Arg Arg Leu Pro Ala Arg Pro Gly Thr Ala Gly			
	325	330	335	
40	Thr Thr Ser Thr Arg Ala Arg Arg Lys Pro Arg Ser Leu Ala Leu Leu			
	340	345	350	
	Arg Thr Leu Ser Val Val Leu Leu Ala Phe Val Ala Cys Trp Gly Pro			
	355	360	365	
45	Leu Phe Leu Leu Leu Leu Asp Val Ala Cys Pro Ala Arg Thr Cys			
	370	375	380	
	Pro Val Leu Leu Gln Ala Asp Pro Phe Leu Gly Leu Ala Met Ala Asn			
	385	390	395	400
50	Ser Leu Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Leu Thr Asn Arg Asp Leu Arg			
	405	410	415	
	His Ala Leu Leu Arg Leu Val Cys Cys Gly Arg His Ser Cys Gly Arg			
55	420	425	430	
	Asp Pro Ser Gly Ser Gln Gln Ser Ala Ser Ala Glu Ala Ser Gly			
60				

ES 2 308 759 T3

	435	440	445
	Gly Leu Arg Arg Cys Leu Pro Pro Gly Leu Asp Gly Ser Phe Ser Gly		
	450	455	460
5	Ser Glu Arg Ser Ser Pro Gln Arg Asp Gly Leu Asp Thr Ser Gly Ser		
	465	470	475
	Thr Gly Ser Pro Gly Ala Pro Thr Ala Ala Arg Thr Leu Val Ser Glu		
10	485	490	495
	Pro Ala Ala Asp		
	500		

15 <210> 31
 <211> 1029
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

25	atgcggccg tcgacaatct caccctctgat cttggggaaaca ccaggctgtg caccagagac 60 tacaaaataca cccagggtctt ctccccatcg ctctacactg tccctgtttt tgttggactt 120 atccacaaatg gcttggcgat gaggatttc ttccaaatcc ggagtaatac aaactttatt 180 atcttttcta agaacacagt cattttgtat ctcttcatga ttctgtactt tccatctaaa 240 atctttatgtg atgccaatct gggacacgaa ccactgagaa cttttgtgtg tcaagttaacc 300 tccgtcatat ttatkkac aatgtatatac agtatttcat tccctggact gataactatac 360 gatcgctacc agaagaccac caggccattt aaacatcca accecaaaaaa tctctlgggg 420 gtttaagatcc ttctgttgtt catctggca tccatgtttt tactctctt gcttaatctg 480 atcttgatcca acaggccatcc gagagacaaag aatgtgttggaa aatgtctttt ccttaatctc 540 gaggctggtc tagtctggca tggaaatgtt aatccatctt gtcaagttcat tttctggatt 600 aattttttaa tttgttattgt atgttataca ctcattacaa aagaactgtt cccgttcatac 660 gtttaagaaatgggggtgttggg taaaggcccc agggaaaaagg tgaacgtcaa agtttttatt 720 atccatgttgc tttttttttt tttttttttt cttttttttt ttggccggaaat tcccttacacc 780 ctggccaaa cccggggatgt ctgtactgc actgtgttaaa atacttgcgtt ctgtgtgaa 840 gttggccatc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900 cttttgcgttgc ctttcggaaa ttccctgtata agtatgttgc agtggccccc tttttttttt 960 ttttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020 ccatgttgc 1029
----	---

45 <210> 32
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 32

55	Met Gln Ala Val Asp Asn Leu Thr Ser Ala Pro Gly Asn Thr Ser Leu
	1 5 10 15
	Cys Thr Arg Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Val Leu Phe Pro Leu Leu Tyr
	20 25 30
60	Thr Val Leu Phe Phe Val Gly Leu Ile Thr Asn Gly Leu Ala Met Arg
	35 40 45
65	Ile Phe Phe Gln Ile Arg Ser Lys Ser Asn Phe Ile Ile Phe Leu Lys
	50 55 60

ES 2 308 759 T3

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

<210> 33

<211> 1077

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 33

<210> 34

25 <211> 358

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 34

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

ES 2 308 759 T3

	165	170	175
	His Ala Ala Ala His Leu Ser Leu Glu Thr Leu Thr Ala Phe Val Leu		
5	180	185	190
	Pro Phe Gly Leu Met Leu Gly Cys Tyr Ser Val Thr Leu Ala Arg Leu		
	195	200	205
10	Arg Gly Ala Arg Trp Gly Ser Gly Arg His Gly Ala Arg Val Gly Arg		
	210	215	220
	Leu Val Ser Ala Ile Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Trp Ala Pro Tyr		
	225	230	235
			240
15	His Ala Val Asn Leu Leu Gln Ala Val Ala Ala Leu Ala Pro Pro Glu		
	245	250	255
	Gly Ala Leu Ala Lys Leu Gly Gly Ala Gly Gln Ala Ala Arg Ala Gly		
	260	265	270
20	Thr Thr Ala Leu Ala Phe Phe Ser Ser Ser Val Asn Pro Val Leu Tyr		
	275	280	285
	Val Phe Thr Ala Gly Asp Leu Leu Pro Arg Ala Gly Pro Arg Phe Leu		
	290	295	300
25	Thr Arg Leu Phe Glu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Gly Gly Gly Arg Ser		
	305	310	315
			320
	Arg Glu Gly Thr Met Glu Leu Arg Thr Thr Pro Gln Leu Lys Val Val		
	325	330	335
30	Gly Gln Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp		
	340	345	350
	Cys Phe Glu Trp Asp Leu		
35	355		

<210> 35

<211> 1005

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

45

atgcctggc
atgcata

50

50

2

100

55

25

9

60

65

ES 2 308 759 T3

<211> 334

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 36

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

60

65

ES 2 308 759 T3

ES 2 308 759 T3

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

60

65

ES 2 308 759 T3

	Asn Lys Thr Phe Ser Pro Ala Gln Arg His Gly Asn Ser Gly Ile Thr	
	355	360
5	Met Met Arg Lys Lys Ala Lys Phe Ser Leu Arg Glu Asn Pro Val Glu	
	370	375
	Glu Thr Lys Gly Glu Ala Phe Ser Asp Gly Asn Ile Glu Val Lys Leu	
	385	390
10	Cys Glu Gln Thr Glu Glu Lys Lys Lys Leu Lys Arg His Leu Ala Leu	
	405	410
	Phe Arg Ser Glu Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Asp Ser Gly His	
	420	425
15	<210> 39	
	<211> 24	
	<212> DNA	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 39	
25	ctgtgtacag cagttcgcc agtg	24
	<210> 40	
	<211> 24	
30	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 40	
	gagtgcagg cagaggcgtt agac	24
40	<210> 41	
	<211> 31	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 41	
	ccogaattcc tgcttgctcc cagttggcc c	31
50	<210> 42	
	<211> 32	
	<212> DNA	
55	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 42	
60	tgtggatctt gctgtcaaaag gttccatcc gg	32
	<210> 43	
65	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 308 759 T3

<400> 43

5 tcacaatgtc agggtggc 20

10 <210> 44
 <211> 22
 <212> DNA
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 44

15 tgcatagaca atgggatcc ag 22

20 <210> 45
 20 <211> 511
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 45

30 tcacaatgtc agggtggc 60
 tgcacaaact tgagatcaa tatgactcc tataaaaa ggaacacatc tgctgttag 120
 aagaatggac cagccctgtg caccagaaga ttcacacac cttcatctt gtcacccctt 180
 ttctcttgcc tttatgtg atgtttttt tgcacgtaaa attggttttt aactttggat 240
 aaagaaaaaga gttqqqgatg gttcagtgtc tgcactatt catggaaaaag aatgtccaa 300
 atagccagg aagaagaaaaac gatgtgtcat tatgtggtg acatgggggg ctctcttgc 360
 tgcgtgtgg gcaccatcc atgttgc 420
 35 ggaatatgt gatgtccaa tcaagatgt tttgtatc gtgcattttt 480
 caactccatc tgcataccca ttgttatgc a 511

40 <210> 46
 40 <211> 21
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 46

50 ctgcctagaa gagggacca g 21

55 <210> 47
 <211> 22
 <212> DNA
 55 <213> *Homo sapiens*

<400> 47

60 ctgcacca gaagatcc ac 22

65 <210> 48
 <211> 21
 <212> DNA
 65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 48

5 **caaggatgaa gggtggatgt a** 21

<210> 49

<211> 23

10 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 49

15 **gtgttagatct tccgtgtcac agg** 23

<210> 50

20 <211> 21

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 50

30 **gcaatgcagg tcatatgtgt c** 21

<210> 51

<211> 27

<212> DNA

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 51

40 **tggagcattgg tgcggggaaat gcagaag** 27

<210> 52

<211> 27

45 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 52

gtagatggca ggtcaatgtgc cgtcaag 27

55 <210> 53

<211> 23

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

60 <400> 53

gcaatgcagg cgttaacat tac 23

65 <210> 54

ES 2 308 759 T3

<211> 22
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

5
<400> 54

tgggttaca atcgtaaaggg ca 22

10

<210> 55
<211> 23
15 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 55

20

actccgtgtc cagcaggact cgt 23

<210> 56
25 <211> 24
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 56

tgggtgttcc tggacccctca cgtg 24

35

<210> 57
<211> 29
40 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 57

45

caggccgtgg aatttaaatgt cagggtatgg 29

<210> 58
50 <211> 27
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

55 <400> 58

ggagagtcag ctctgtaaaga atcagg 27

60 <210> 59
<211> 27
<212> DNA
65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 59

5 **tgatgtatgc ccagatacta atagcac** 27

<210> 60
<211> 27
10 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 60

15 **cctgatccat ttaggtgaga ttgagac** 27

<210> 61
20 <211> 21
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 61

30 **gacaggtaac tttccatcaa g** 21

<210> 62
<211> 27
35 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

40 **ctgcacaaatg ccagtataaa gg** 22

<210> 63
45 <211> 27
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

50 <400> 63

55 **ctgactctt gttttggca gcggcgg** 27

<210> 64
<211> 27
60 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 64

65 **atgcacccggcc gggcaatgtt aatgttg** 27

ES 2 308 759 T3

<210> 65
<211> 32
<212> DNA
5 <213> *Homo sapiens*

<400> 65

10 **gatcaagcttccatctactgaaaccatggtc** 32

<210> 66
15 <211> 35
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 66

 gatcagatctcgttccaaatttcacaccaccgtc 35

25 <210> 67
<211> 22
<212> DNA
30 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

35 **ctgggtgtctccatggcatacc** 22

<210> 68
40 <211> 22
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 68

 gtaagcccccagaaacgagagg 22

50 <210> 69
<211> 24
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*
55
55 <400> 69

 cagcgccagggtggaaacgtggatgc 24
60
60 <210> 70
<211> 24
65 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 759 T3

<400> 70

5 **ggcaccctqct qtqaccctqtc cagg** 24

<210> 71

<211> 22

10 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 71

15 **gtccatgcacat ttcgagacat gg** 22

<210> 72

20 <211> 23

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 72

30 **gaaaacttcc tgcctttacc gtc** 23

<210> 73

<211> 26

35 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 73

40 **ccaaacaccaag catccatggc atcaag** 26

<210> 74

45 <211> 27

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 74

55 **ggagagtcag ctctgaaaga attcagg** 27

60

65