(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 539 603**

(51) Int. CI.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09805008 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2324842**

(54) Título: **Agente inductor de inmunidad**

(30) Prioridad:

05.08.2008 JP 2008202065

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

OKANO FUMIYOSHI;
SHIMIZU MASAKI y
SAITO TAKANORI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Agente inductor de inmunidad

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un nuevo agente inductor de la inmunidad que es útil como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer o similar.

Técnica anterior

El cáncer es la principal causa global de muerte. En la actualidad, la principal forma de técnica de tratamiento del cáncer es el tratamiento quirúrgico, que se lleva a cabo en combinación con tratamiento de radiación y quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y el descubrimiento de nuevos agentes anticancerosos de los últimos años, los resultados del tratamiento del cáncer siguen sin haber mejorado, excepto en los casos de algunos tipos de cáncer. En los últimos años, los antígenos del cáncer reconocidos por linfocitos T citotóxicos son reactivos para el cáncer y se han identificado genes que codifican antígenos del cáncer junto con el desarrollo de biología molecular e inmunología del cáncer y han aumentado las expectativas para la inmunoterapia específica del antígeno (Tsuyoshi Akiyoshi, Gan to Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 1997, vol. 24, pp. 551-519, Cancer and Chemotherapy Publishers Inc., Japan).

La inmunoterapia requiere la presencia de células de cáncer específicas de un péptido, polipéptido o proteína que es reconocida como un antígeno diana, así como la ausencia sustancial del mismo en las células normales desde la perspectiva del alivio de los efectos secundarios. En 1991, Boon et al. (the Ludwig Institute for Cancer Research, Belgium) aisló el antígeno de melanoma MAGE1 humano reconocido por los linfocitos T CD8 + a través de la clonación de la expresión de ADNc usando una línea celular de cáncer autóloga y linfocitos T reactivos al cáncer (Bruggen P. et al., Science, 254: 1643-1647, 1991). Después, se informó sobre el método SEREX (identificaciones serológicas de antígenos por clonación de expresión recombinante), que identifica el antígeno tumoral reconocido por el anticuerpo producido en respuesta al cáncer autólogo en el cuerpo de un paciente de cáncer a través de la clonación de la expresión génica (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 11810-11813, 1995; y la patente de EE.UU. Nº 5.698.396). Algunos antígenos del cáncer se han aislado mediante dichas técnicas (Int. J. Cancer, 72: 965-971, 1997; Cancer Res., 58: 1034-1041, 1998; Int. J. Cancer, 29: 652-658, 1998; Int. J. Oncol., 14: 703-708, 1999; Cancer Res., 56: 4766-4772, 1996; y Hum. Mol. Genet. 6: 33-39, 1997). Además, la prueba clínica de la inmunoterapia del cáncer dirigida a algunos de estos antígenos se ha iniciado.

Como en el caso de los humanos, se sabe que perros y gatos sufren varios tumores, como el cáncer de la glándula mamaria, la leucemia y el linfoma, y los tumores están en los puestos más altos en las estadísticas de las enfermedades caninas o felinas. Sin embargo, no hay agentes terapéuticos, preventivos o de diagnóstico eficaces para el cáncer canino o felino en la actualidad. La mayoría de los dueños de perros o gatos no notarían tumores caninos o felinos hasta que los tumores han avanzado y se han agrandado. Incluso si los tumores se eliminan través de operación quirúrgica o se administran fármacos para uso humano (por ejemplo, los medicamentos contra el cáncer), los tumores a menudo están más allá de la cura, y los animales suelen morir poco después del tratamiento. En dichas circunstancias, si se dispone de agentes terapéuticos, preventivos y de diagnóstico para el cáncer que sean eficaces para perros o gatos, se puede esperar su aplicación para el cáncer canino o felino cáncer.

La proteína 1 citoplasmática asociada con la proliferación 1 (CAPRIN-1) se expresa cuando las células normales latentes se activan o sufren división celular. La CAPRIN-1 es una proteína intracelular que se sabe que forma gránulos intracelulares de estrés con ARN en la célula y que está asociada con la regulación del transporte y la traducción del ARNm. La CAPRIN-1 también se conoce con otros nombres, y ejemplos de los mismos incluyen la proteína 1 de membrana anclada a GPI y la proteína 1 marcador de superficie del componente de la membrana 1 (M11S1). CAPRIN-1 tiene nombres que transmiten la impresión de que se ha conocido como una proteína de membrana de la célula. Tales otros nombres se derivan de un informe sobre el efecto que la secuencia del gen de CAPRIN-1 tiene una región de unión a GPI y es una proteína de membrana expresada en una línea celular derivada del intestino grueso (J. Biol Chem, 270: 20717-20723, 1995). Más tarde, sin embargo, se supo que la secuencia del gen CAPRIN-1 en este informe era incorrecta, y en la secuencia del gen, la deleción de un solo nucleótido de la secuencia del gen CAPRIN-1 actualmente registrado en el GenBank o similar provoca un cambio de marco, lo que conduce a la deleción de 80 aminoácidos del terminal C, y por lo tanto, el artefacto resultante (74 aminoácidos) era la región de unión a GPI mencionada en el informe anterior. Además, también se supo que la secuencia del gen CAPRIN-1 mostrada en el informe también tenía un error en el lado 5 ' y 53 residuos de aminoácidos se habían delecionado del extremo N (J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004). También se ha informado de que la proteína codificada por la secuencia del gen CAPRIN-1 actualmente registrada en GenBank o similar no es una proteína de membrana celular(J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004).

Basándose en el informe de J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995, que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, los documentos US 2008/0075722 y WO 2005/100998 describen que CAPRIN-1 puede ser una diana de la terapia del cáncer como una proteína de membrana celular con el nombre de M11S1. Sin embargo, no incluyen

ninguna descripción específica en los ejemplos. Como se informó en J. Immunol, 172.: 2389-2400, 2004, sin embargo, hasta ahora se ha aceptado ya que se presentó el documento US 2008/0075722 en el que la CAPRIN-1 no se expresa en una superficie celular. Es evidente que las divulgaciones de los documentos US 2008/0075722 y WO 2005/100998 basados únicamente en la información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de la membrana celular no deben entenderse como conocimiento técnico general en la técnica. Además, no hay ningún informe de que el nivel de expresión de CAPRIN-1 es mayor en las células cancerosas tales como las células de cáncer de mama que en las células normales.

Los documentos WO2008088583, WO2005116051 y WO0208307 describen péptidos para usar en el tratamiento del cáncer, incluyendo péptidos que tienen alguna homología con la CAPRIN-1.

Sumario de la invención

Problema que se ha de resolver mediante la invención

Es un objetivo de la presente invención descubrir un nuevo polipéptido útil para un agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer y proporcionar el uso de dicho polipéptido como un agente inductor de inmunidad.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado estudios concentrados, y después obtuvieron ADNc que codifican proteínas que se unen a los anticuerpos en el suero obtenido a partir de un cuerpo vivo portador de cáncer mediante el método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivado de tejido testicular canino y el suero de un perro afectados con cáncer de mama, y prepararon un polipéptido de CAPRIN-1 canino que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas por las SEC ID Nº 6, 8, 10, 12 y 14 usando dichos ADNc. Utilizando el gen homólogo humano del gen obtenido, también, prepararon un polipéptido CAPRIN-1 humano que tiene las secuencias de aminoácidos como se muestra por las SEC ID Nº 2 y 4. Además, encontraron que tales polipéptidos CAPRIN-1 se expresaban específicamente en un cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, y cáncer colorrectal. Además, encontraron que la administración de tales polipéptidos CAPRIN-1 a los cuerpos vivos daría lugar a la inducción de inmunocitos contra polipéptidos CAPRIN-1 en los cuerpos vivos y regresión de los tumores en los cuerpos vivos que expresan los genes de CAPRIN-1. Además, encontraron que los anticuerpos contra tales polipéptidos CAPRIN-1 romperían las células cancerosas que expresan los genes de CAPRIN-1 e inducen efectos antitumorales *in vivo*. Esto ha llevado a la realización de la presente invención.

De acuerdo con esto, la presente invención tiene las características siguientes.

(1) Un agente para su uso como agente inductor de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario, el agente que comprende, como principio activo, al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b), y (c), o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*:

(a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquiera de las SEC ID Nº 43 a 76 en el listado de secuencias;
(b) un polipéptido que tiene 85 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a); y
(c) un polipéptido de hasta 12 aminoácidos que comprenden el polipéptido (a) como secuencia parcial del mismo.

(2) El agente para su uso según (1), que comprende, como principio activo, uno o una pluralidad de dichos polipéptidos.

(3) El agente para su uso según (2), que es para su uso mediante el tratamiento de una célula presentadora de antígeno con el agente *in vitro* y administrando a un paciente la célula presentadora de antígeno; o
para su uso tratando una célula presentadora de antígeno con el agente *in vitro*, poniendo contacto la célula presentadora de antígeno con las células T *in vitro*, y administrando las células T aisladas que se unen selectivamente a la célula presentadora de antígeno.

(4) El agente para su uso según (1) o (2), que es para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de animales.

(5) El agente para su uso según (4), en el que el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, o cáncer colorrectal.

(6) El agente para el uso según (4) o (5), en el que el animal es un ser humano, perro, o gato.

(7) El agente para su uso según uno cualquiera de (1) a (6), que comprende además un agente inmunopotenciador.

(8) El agente para su uso de acuerdo con (7), en el que el agente inmunopotenciador es al menos un adyuvante o citoquina seleccionada del grupo que consiste en adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli IC y un derivado del mismo, el oligonucleótido CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α, interferón β, interferón ω, interferón γ y ligando de Flt3.

(9) Uso de al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad o vector recombinante como se define en (1) o (2) en la fabricación de un medicamento para inducir inmunidad.

(10) Uso según (9), en el que el medicamento es para su uso como se define en uno cualquiera de (3) a (6).

(11) Uso de acuerdo con (9) o (10), en el que el medicamento comprende además un agente inmunopotenciador.

(12) Uso según (11), en el que el agente inmunopotenciador es al menos un adyuvante o citoquina seleccionada del grupo que consiste en adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli IC y un derivado del mismo, el oligonucleótido CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α, interferón β, interferón ω, interferón γ y ligando de Flt3.

(13) Una célula presentadora de antígeno aislada que comprende un complejo del polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad denotado en (1) y una molécula de HLA.

(14) Una célula T aislada que se une de forma selectiva a un complejo del polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad denotado en (1) y una molécula de HLA.

(15) La célula presentadora de antígeno de (13) o célula T aislada de (14), para su uso en la inducción de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario.

(16) La célula presentadora de antígeno o célula T aislada para su uso según (15), que es para su uso como se define en uno cualquiera de (4) a (6).

(17) Uso de la célula presentadora de antígeno de (13) o la célula T aislada de (14) en la fabricación de un medicamento para inducir inmunidad.

(18) Uso según (17), en el que el medicamento es para su uso como se define en uno cualquiera de (4) a (6).

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo agente inductor de inmunidad útil para el tratamiento y / o prevención del cáncer. Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, la administración del polipéptido usado en la presente invención a un animal portador de cáncer permite la inducción de un inmunocito en el cuerpo de dicho animales portador de cáncer, lo que permite una mayor reducción o regresión del cáncer existente.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra el patrón de expresión del gen que codifica el polipéptido CAPRIN-1 en el tejido normal y una línea celular tumoral. El número de referencia 1 representa el patrón de expresión del gen que codifica la proteína CAPRIN-1, y número de referencia 2 representa el patrón de expresión del gen de GAPDH.
En la Fig. 2, los números de referencia 3 a 31 en el eje horizontal representan cada uno la capacidad de las células T CD8 + HLA-A0201 + para producir IFN-γ estimulado por las células T2 pulsadas con los péptidos de SEC ID Nº 43 a 71. El número de referencia 32 representa los resultados en relación con un péptido control negativo de la SEC ID Nº 77 (un péptido que tiene una secuencia fuera del alcance de la presente invención).
En la Fig. 3, los números de referencia 3 a 37 en el eje horizontal representan cada uno la capacidad de las células T CD8 + HLA-A0201 + para producir IFN-γ estimulado por las células T2 pulsadas con los péptidos de SEC ID Nº 72 a 76. El número de referencia 38 representa los resultados en relación con un control negativo de la SEC ID Nº 77.
En la Fig. 4, LOS números de referencia 39 a 67 en el eje horizontal representan cada uno la actividad citotóxica de las células T CD8 + HLA-A0201 + estimuladas con el uso de los péptidos de SEC ID Nº 43 a 71 sobre las células U-87MG. El número de referencia 68 representa la actividad citotóxica de las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido control negativo (SEC ID Nº 77).
En la Fig. 5, LOS números de referencia 69 a 73 en el eje horizontal representan cada uno la actividad citotóxica de las células T CD8 + HLA-A24+ estimuladas con el uso de los péptidos de SEC ID Nº 72 a 76 sobre las células JTK-LCL. El número de referencia 74 representa la actividad citotóxica de las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido control negativo (SEC ID Nº 77).

Realizaciones para llevar a cabo la invención

<Polipéptidos>

Los polipéptidos contenidos en el agente inductor de inmunidad de la presente invención como principio activo incluyen uno o una pluralidad de polipéptidos seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c):

(a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquiera de las SEC ID Nº 43 a 76 en el listado de secuencias;
(b) un polipéptido que tiene 85 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a); y
(c) un polipéptido de hasta 12 aminoácidos que comprenden el polipéptido (a) como secuencia parcial del mismo.

El término "polipéptido" usado en el presente documento se refiere a una molécula formada mediante enlaces peptídicos entre una pluralidad de aminoácidos. El término se refiere no sólo a una molécula de polipéptido constituida por un gran número de aminoácidos sino también una molécula de bajo peso molecular constituida por un pequeño número de aminoácidos (un oligopéptido) y una proteína de longitud completa. En la presente descripción, el término "polipéptido" también se refiere a una proteína de una secuencia de longitud completa mostrada por cualquier número par de SEC ID entre las SEC ID Nº 2 a 30.

Las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican proteínas separadas que consisten en las secuencias de aminoácidos como se muestra por los números pares de SEC ID entre las SEC ID Nº 2 a 30 (es decir, las SEC ID Nº 2, 4, 6… 28, y 30) se muestran por los números impares de SEC ID entre las SEC ID Nº 1 a 29 (es decir, las SEC ID Nº 1, 3, 5…27, y 29).

La expresión "que tiene la secuencia de aminoácidos" usada en el presente documento se refiere a una secuencia compuesta por residuos de aminoácidos en un orden particular. Por ejemplo, la expresión "un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 2 "se refiere a un polipéptido de 709 residuos de aminoácidos de longitud que poseen la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 2, es decir Met Pro Ser Ala Thr..(snip)..Gln Gln Val Asn,. La expresión "un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 2 "puede en ocasiones abreviarse a" el polipéptido de SEC ID Nº 2." Lo mismo se aplica a la expresión "que tiene la secuencia de nucleótidos." En este contexto, el término "que tiene" es intercambiable con la expresión "que consiste en".

La expresión "actividad de inducción de inmunidad" usada en el presente documento se refiere a la capacidad para inducir un inmunocito que secreta citoquinas, tales como interferón o interleucina, *in vivo*.

Que un polipéptido tenga o no actividad inductora de inmunidad puede confirmarse a través de, por ejemplo, el ensayo de ELISPOT conocido. Específicamente, las células tales como las células mononucleares de sangre periférica se obtienen de un cuerpo vivo al que se ha administrado un polipéptido en el que se va a analizar la actividad de inducción de inmunidad, tales células se co-cultivaron en presencia de dicho polipéptido, y la cantidad de producción de citoquinas y / o quimiocinas, tales como IFN-γ o interleucina (IL), a partir de las células se mide con el uso de un anticuerpo específico, tal como se describe en los ejemplos siguientes, por ejemplo. Por lo tanto, se puede analizar el número de inmunocitos entre las células. Esto permite la evaluación de la actividad inductora de inmunidad.

Alternativamente, un polipéptido recombinante preparado basado en un secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 02 a 30 pueden administrarse a un animal portador de cáncer, de modo que un tumor pueda remitir por la actividad de inducción de inmunidad, como se describe en los Ejemplos siguientes. Por lo tanto, la actividad de inducción de inmunidad puede evaluarse como la capacidad para suprimir el crecimiento de las células cancerosas que expresan un polipéptido mostrado por cualquier SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 2 a 30 o la capacidad para reducir el tamaño o eliminar o el tejido de cáncer (tumor) (en lo sucesivo, dicha capacidad se denomina "actividad antitumoral"). La actividad antitumoral de los polipéptidos puede ser determinada mediante, por ejemplo, administración real de dicho polipéptido a un cuerpo vivo portador de cáncer y examinar si el tumor disminuye de tamaño o no, tal como se describe específicamente en los Ejemplos siguientes.

Alternativamente, si las células T estimuladas por el polipéptido (es decir, las células T puestas en contacto con las células presentadoras de antígeno que presentan dicho polipéptido) exhiben o no actividad citotóxica sobre las células tumorales *in vitro* puede examinarse para evaluar la actividad antitumoral del polipéptido. Las células T se pueden poner en contacto con las células presentadoras de antígeno a través de cocultivo de las mismas en un medio líquido como se describe a continuación. La actividad citotóxica se puede analizar a través de una técnica conocida a la que se denomina la técnica de ensayo de liberación de ^{51}Cr descrita en, por ejemplo, Int. J. Cancer, 58: p. 317, 1994. Cuando se utilizan los polipéptidos para el tratamiento y / o prevención del cáncer, es preferible evaluar la actividad inductora de inmunidad utilizando la actividad antitumoral como un indicador, aunque un método de evaluación no está particularmente limitado.

Las secuencias de aminoácidos mostradas por SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 2 a 30 enumeradas en el listado de secuencias divulgado en el presente documento son las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos CAPRIN-1 aislados como los polipéptidos de unión a los anticuerpos existentes específicamente en el suero obtenido de perro portador de cáncer y homólogos de ser humano, bovino, caballo, ratón, y de pollo de tales polipéptidos por el método SEREX usando la biblioteca de ADNc derivado de tejido testicular canino normal y el suero de un perro afectado con cáncer de mama (véase el Ejemplo 1 a continuación).

El polipéptido (a) indicado anteriormente tiene de 9 o 10 aminoácidos contiguos en el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 2 y tiene una actividad inductora de inmunidad.

Como se conoce en la técnica, un polipéptido de al menos aproximadamente 7 restos de aminoácido puede ejercer antigenicidad. En consecuencia, un polipéptido de al menos siete residuos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número entre las SEC ID Nº 2 a 30 puede ejercer antigenicidad e inmunogenicidad. Es decir, un polipéptido de al menos siete residuos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número entre las SEC ID Nº 2 a 30 pueden tener actividad inmunidad que induce, y dicho polipéptido se puede utilizar para preparar el agente inductor de inmunidad. Basado en el hecho de que los anticuerpos producidos contra una sustancia antigénica *in vivo* son anticuerpos policlonales, un polipéptido compuesto por un mayor número de residuos de aminoácidos puede inducir una mayor variedad de anticuerpos que reconocen diversos sitios de la sustancia antigénica, mejorando de este modo la actividad de inducción de inmunidad. Con el fin de mejorar la actividad de inducción de inmunidad, en consecuencia, el número de residuos de aminoácidos puede ser, preferentemente, de al menos 30 o más, o 50 o más, más preferentemente al menos 100 o más, 150 o más, y aún más preferentemente al menos 200 o más, o más preferentemente 250 o más.

Como el principio de inducción de inmunidad a través de la administración de un polipéptido de antígeno de cáncer, se sabe que un polipéptido se incorpora en una célula presentadora de antígeno, el polipéptido es degradado por una peptidasa en la célula en un fragmento más pequeño (en adelante, puede denominarse "epítopo"), tal fragmento se presenta sobre la superficie celular, las células T citotóxicas o similares reconocer dicho fragmento y destruyen selectivamente las células presentadoras de antígeno. El tamaño de un polipéptido presentado sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno es relativamente pequeño, y es aproximadamente 7 a 30 en términos del número de aminoácidos. Desde el punto de vista de presentación sobre la célula presentadora de antígeno, en consecuencia, es suficiente que el polipéptido tenga aproximadamente de 7 a 30 y preferentemente de aproximadamente 8 a 30 o de 9 a 30 aminoácidos contiguos en las secuencias de aminoácidos mostradas por cualquier SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 2 a 30. Tal polipéptido de un tamaño relativamente pequeño se puede presentar directamente sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno sin incorporarse en la célula presentadora de antígeno.

El polipéptido incorporado en la célula presentadora de antígeno se escinde en posiciones aleatorias con una peptidasa presente en las células, se generan varios fragmentos de polipéptidos y tales fragmentos de polipéptidos se presentan sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno. Si se administra polipéptido grande, tal como una secuencia de longitud completa mostrada por cualquier SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 2 a 30, en consecuencia, se generan de forma natural fragmentos de polipéptidos que son eficaces para la inducción de la inmunidad mediada por las células presentadoras de antígeno a través de la degradación en la célula presentadora de antígeno. Por lo tanto, un polipéptido de gran tamaño puede utilizarse preferentemente para la inducción de la inmunidad mediada por las células presentadoras de antígenos, y el número de aminoácidos puede ser de al menos 30, más preferentemente de al menos 100, más preferentemente de al menos 200, y aún más preferentemente de al menos 250.

Además, el polipéptido puede someterse a detección selectiva de un péptido con un posible epítopo con el uso de un medio equivalente que pueda buscar un péptido que sirva como un posible epítopo que tiene un motivo de unión para cada tipo de HLA, tales como HLA Peptide Binding Predictions of Bioinformatics & Molecular Analysis Selection (BIMAS) (http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/index.html). Específicamente, un polipéptido de al menos siete aminoácidos contiguos en la región de residuos de aminoácidos (aa) 41 a 400 o los residuos de aminoácidos (aa) 503 a 564 en las secuencias de aminoácidos mostradas por cualquier número par de SEC ID seleccionada de entre las SEC ID Nº 2 a 30 a excepción de la SEC ID Nº 6 y la SEC ID Nº 18 o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial de la misma es preferible. En el polipéptido de la SEC ID Nº 2, es más preferible un polipéptido mostrado por cualquiera de las SEC ID Nº 43 a 76.

El polipéptido (b) anterior deriva del polipéptido (a) por sustitución, deleción, adición, y / o inserción de un pequeño número de (preferentemente uno o varios) residuos de aminoácidos, tiene 85 % o más, preferentemente 90 % o más, más preferentemente 95 % o más, más preferentemente 98 % o más, 99 % o más, o 99,5 % o más de identidad de secuencia con la secuencia original, y tiene actividad inductora de inmunidad. Cuando un pequeño número de (preferentemente uno o varios) residuos de aminoácidos están sustituidos con, delecionados de, añadidos a, o insertados en la secuencia de aminoácidos del antígeno proteico, en general, se conoce ampliamente en la técnica que la proteína resultante de vez en cuando tiene sustancialmente la misma antigenicidad o inmunogenicidad que la de la proteína original. Por lo tanto, el polipéptido (b) anterior es capaz de ejercer la

actividad de inducción de inmunidad y se puede, por lo tanto, usar para preparar el agente inductor de inmunidad de la presente invención. En el presente documento también se divulga un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número de entre las SEC ID Nº 2 a 30 por sustitución, deleción, adición, y / o inserción de uno o varios residuos de aminoácidos. El término "varios" utilizado en el presente documento se refiere a un número entero de 2 a 10, preferentemente un número entero de 2 a 6, y aún más preferentemente un número entero de 2 a 4.

El término "identidad de secuencia" usado en el presente documento con respecto a la secuencia de aminoácidos o a la secuencia de nucleótidos representa un porcentaje (%) determinado mediante la alineación de dos secuencias de aminoácidos (o secuencias de nucleótidos) para comparar con el fin de maximizar el número de residuos de aminoácidos (o nucleótidos) coincidentes y dividiendo el número de residuos de aminoácidos coincidentes (o el número de nucleótidos emparejados) por el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos). Al alinear las secuencias como se ha descrito anteriormente, un hueco se inserta adecuadamente en una o ambas de las dos secuencias a comparar, según las necesidades. Tal alineación de secuencias puede llevarse a cabo con el uso de un programa bien conocido, por ejemplo, BLAST, FASTA, o CLUSTAL W (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 2264-2268, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997). Cuando se inserta un hueco, el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) es el número de residuos (o el número de nucleótidos) contados mediante la designación de un hueco como un residuo de aminoácido (o un nucleótido). Cuando el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) determinados de este modo difiere entre las dos secuencias a comparar, la identidad (%) se determina dividiendo el número de los residuos de aminoácidos emparejados (o el número de nucleótidos) por el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) de una secuencia más larga.

A sustitución de ácido amino preferible es una sustitución conservadora de aminoácidos. Veinte tipos de aminoácidos que constituyen una proteína de origen natural se pueden clasificar en grupos de aminoácidos que tienen propiedades similares: es decir, aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales de baja polaridad (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met y Pro); aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales hidrófilas (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr, y Cys); aminoácidos ácidos (Asp, y Glu); aminoácidos básicos (Arg, Lys, y Su); y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp, y Su). Se sabe que la sustitución dentro de dichos grupos; es decir, sustitución conservadora, no alteraría las propiedades de los polipéptidos en muchos casos. Cuando los residuos de aminoácidos en el polipéptido (a) de la presente invención están sustituidos, en consecuencia, la sustitución puede llevarse a cabo dentro de tales grupos, de modo que se puede mejorar una posibilidad de mantener la actividad de inducción de inmunidad. En la presente invención, sin embargo, el polipéptido alterado puede tener una sustitución no conservadora, siempre que el polipéptido resultante tenga actividad inductora de inmunidad equivalente o sustancialmente equivalente a la de un polipéptido sin alterar.

El polipéptido (c) comprende el polipéptido (a) o (b) como una secuencia parcial del mismo y tiene una actividad inductora de inmunidad. Específicamente, el polipéptido (c) corresponde al polipéptido (a) o (b) a la que otro aminoácido (s) o polipéptido (s) se añaden en uno o ambos extremos del mismo y que tiene actividad inductora de inmunidad. Tal polipéptido se puede utilizar para preparar el agente inductor de inmunidad de la presente invención.

El polipéptido mencionado anteriormente se puede sintetizar químicamente de acuerdo con, por ejemplo, el método el método Fmoc (fluorenilmetiloxicarbonilo) o el método tBoc (t-butiloxicarbonilo) (la Japanese Biochemical Society (ed.), Seikagaku Jikken Kouza (el Course for Biochemical Experiment) 1, Tanpakrushitsu no Kagaku (Chemistry de proteína) IV, Kagaku Shushoku al péptido Gousei (modificación química y síntesis peptídica), Tokyo Kagaku Dojin, Japón, 1981). Además, varios sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente se pueden utilizar para sintetizar el polipéptido de acuerdo con una técnica convencional. Además, se pueden usar las técnicas de ingeniería genética conocidas (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, vol. 2, Current Protocols in Molecular Biology, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press; y Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, vol. 3, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, 1995, John Wiley & Sons) para preparar un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior, el polipéptido resultante se puede incorporar en un vector de expresión y después introducir en una célula huésped, y el polipéptido puede producirse en dicha célula huésped para obtener el polipéptido diana.

Un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior se puede preparar fácilmente a través de una técnica de ingeniería genética conocida o una técnica convencional usando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente. Por ejemplo, el ADN que tiene la secuencia de nucleótidos de SEC ID Nº 1 se puede preparar mediante la realización de PCR con el uso de la biblioteca de ADNc o ADN de cromosoma humano como molde y un par de cebadores diseñados a fin de amplificar la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEC ID Nº 1. De un modo similar, el ADN que tiene la secuencia de nucleótidos de SEC ID Nº 5 se puede preparar con el uso de la biblioteca de ADNc o ADN de cromosoma canino como molde. Las condiciones de PCR se pueden determinar adecuadamente. Por ejemplo, un ciclo de reacción de desnaturalización a 94 ºC durante 30 segundos, hibridación a 55 ºC durante de 30 segundos a 1 minuto, y extensión a 72 ºC durante 2 minutos con el uso de ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, Taq polimerasa) y Mg^{2+}- que contiene tampón de PCR se repite 30 veces, seguido de la reacción a 72 ºC durante 7 minutos, aunque las condiciones de reacción no están limitados a estas. Las técnicas de PCR, condiciones, y similares se describen en, por ejemplo, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, vol.

3, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, 1995, John Wiley & Sons (Capítulo 15, en particular). Además, las sondas o cebadores adecuados pueden prepararse basándose en la información de las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID Nº 1 a 30 en el Listado de Secuencias de la presente invención, y las bibliotecas de ADNc humano, canino, bovino, o de otro tipo se pueden someter a detección selectiva con el uso de tales sondas o cebadores, por lo que el ADN de interés se puede aislar. Las bibliotecas de ADNc se preparan preferentemente a partir de células, órganos, o tejidos en los que se expresa una proteína mostrada por cualquier SEC ID de número para entre las SEC ID Nº 2 a 30. Procedimientos, tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de la biblioteca de ADNc, la detección selectiva en la biblioteca de ADNc, y la clonación de los genes diana, descritos anteriormente son conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales procedimientos pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, vol. 2, Current Protocols in Molecular Biology, 1989), Ausubel et al. (como se ha indicado anteriormente) El ADN que codifica el polipéptido (a) anterior se puede obtener a partir de ADN obtenido de este modo. Dado que se conoce un codón que codifica cada aminoácido, una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos particular puede identificarse fácilmente. En consecuencia, la secuencia de nucleótidos de un polinucleótido que codifica el polipéptido (b) o (c) se puede identificar fácilmente, y tal polinucleótido también se puede sintetizar fácilmente con el uso de un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente de acuerdo con una técnica convencional.

Las células huésped pueden ser cualquier célula, siempre que el polipéptido antes mencionado se pueda expresar en ella. Las células huésped incluyen, entre otras, una célula de *E. coli* como células procariotas; y células de riñón de mono (COS 1), células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293) y la línea de células de la piel de feto de ratón (NIH3T3), células de levadura en gemación, células de levadura en división, células de gusanos de seda, y células de huevos de Xenopus como células eucariotas.

Cuando se usan células huésped procariotas, se usan vectores de expresión que tienen, por ejemplo, un origen, un promotor, un sitio de unión a ribosomas, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de tolerancia a fármacos y un gen auxotrófico complementario que puede replicarse en células procariotas. Ejemplos de vectores de expresión de *E. coli* incluyen pUC, pBluescriptII, el sistema de expresión pET, y el sistema de expresión pGEX. El ADN que codifica el polipéptido anterior puede incorporarse en tal vector de expresión, las células huésped procarióticas pueden transformarse con dicho vector, y el transformante resultante se puede cultivar. Por lo tanto, un polipéptido codificado por el ADN se puede expresar en células huésped procariotas. En este caso, dicho polipéptido se puede expresar en forma de una proteína de fusión con otra proteína.

Cuando se usan células huésped eucariotas, se usan los vectores de expresión en células eucariotas que tienen, por ejemplo, un promotor, una región de corte y empalme, y un sitio de adición de poli (A) Ejemplos de tales vectores de expresión incluyen los vectores pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. Como se ha descrito anteriormente, el ADN que codifica el polipéptido anterior puede incorporarse en tal vector de expresión, las células huésped eucariotas pueden transformarse con dicho vector, y el transformante resultante se puede cultivar. Por lo tanto, un polipéptido codificado por el ADN se puede expresar en células huésped eucariotas. Cuando se usan pIND / V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, u otros vectores de expresión, el polipéptido se puede expresar en forma de una proteína de fusión con diversos marcadores, tales como el marcador de HIs (por ejemplo, $(His)_6$ a $(His)_{10}$), marcador FLAG, marcador myc, marcador HA o GFP.

Los vectores de expresión pueden introducirse en células huésped a través de técnicas convencionales, tales como la electroporación, el método del fosfato de calcio, el método de liposomas, el método de DEAE-dextrano, microinyección, infección por virus, lipofección, o la unión con un péptido permeable a células.

El polipéptido diana puede aislarse y purificarse a partir de células huésped mediante el empleo de técnicas de separación conocidas en combinación. Ejemplos de las mismas incluyen, entre otras, el tratamiento con el uso de un agente desnaturalizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonidos, digestión enzimática, desplazamiento salino o precipitación fraccionada con un disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía de fase inversa.

Algunos polipéptidos obtenidos por tales métodos son en forma de proteínas de fusión con otras proteínas como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de las mismas incluyen proteínas de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) o marcador de His. Tales polipéptidos en forma de proteínas de fusión están dentro del alcance de la presente invención como polipéptido (c). Además, los polipéptidos expresados en las células transformadas se traducen, y los polipéptidos traducidos de vez en cuando se someten a varios tipos de modificación en las células. Tales polipéptidos modificados postraduccionalmente están también dentro del alcance de la presente invención, siempre que tales polipéptidos tengan actividad inductora de inmunidad. Ejemplos de tales modificaciones postraduccionales incluyen la eliminación de la metionina en N-terminal, acetilación en N-terminal, además de la cadena de azúcar, degradación limitada con proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.

<Agente inductor de inmunidad>

Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, la administración del polipéptido mencionado anteriormente que tiene actividad inductora de inmunidad a un cuerpo vivo portador de cáncer permite la regresión de un tumor existente. Por lo tanto, el agente inductor de la inmunidad puede usarse como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer.

Los términos "tumor" y "cáncer" utilizados en el presente documento se refieren a neoplasias malignos, y estos términos se utilizan indistintamente entre sí.

En este caso, los tipos de cáncer DIAN son aquellos que expresan un gen que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número de entre las SEC ID N1 2 a 30 o una secuencia parcial de la misma que consiste en al menos 7 aminoácidos contiguos. Preferentemente, tales tipos de cáncer son cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, tumor de mastocitos, cáncer de esófago y cáncer colorrectal. Ejemplos de tales cánceres especificados incluyen, entre otros, cáncer de la glándula mamaria, cáncer de la glándula mamaria combinado, tumor mixto maligno de la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, leucemia linfocítica crónica, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, y linfoma de células pequeñas a medianas.

Los animales destinatarios son mamíferos y ejemplos de los mismos incluyen animales mamíferos, incluidos los primates, mascotas, animales de granja y animales competitivos, siendo particularmente preferibles los seres humanos, perros, y gatos.

El agente inductor de la inmunidad para uso en la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral a un organismo. La administración parenteral, tal como administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, o intraarterial es preferible. Cuando se utiliza dicho agente inductor de inmunidad para el propósito del tratamiento del cáncer, el agente puede administrarse a los ganglios linfáticos regionales en la proximidad del tumor a tratar, a fin de mejorar los efectos antitumorales como se describe en los ejemplos siguientes. La dosis puede ser cualquier cantidad siempre que sea eficaz para la inducción de inmunidad. Cuando se utiliza el agente para el tratamiento y / o prevención del cáncer, por ejemplo, una cantidad eficaz para el tratamiento y / o prevención del cáncer es suficiente, y tal cantidad puede alterarse dependiendo de, por ejemplo, el peso corporal, el sexo (es decir, hombre o mujer), o síntoma de un animal. La cantidad eficaz para el tratamiento y / o prevención del cáncer se determina adecuadamente de acuerdo con el tamaño del tumor, los síntomas, u otras afecciones. En general, una cantidad eficaz para un animal diana por día es de 0,0001 µg a 1.000 µg, y preferentemente de 0,001 µg a 1.000 µg, y el agente puede administrarse a través de una sola dosis o una pluralidad de dosis. Preferentemente, el agente se administra a través de varias dosis separadas cada varios días o meses. Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención permite la regresión de un tumor existente. Por lo tanto, el agente puede ejercer los efectos antitumorales en un pequeño número de células de cáncer en una etapa temprana de desarrollo. El uso del mismo antes de la aparición de cáncer o después del tratamiento conduce a la prevención del desarrollo o recurrencia de cáncer. Específicamente, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención es útil para el tratamiento y prevención del cáncer.

El agente inductor de la inmunidad para su uso en la presente invención puede consistir en un polipéptido, o puede mezclarse adecuadamente con un aditivo que es adecuado para una forma de dosificación relevante, tal como un vehículo, un diluyente, un excipiente farmacéuticamente aceptable o similares. Los métodos de preparación de un agente y los aditivos que se pueden utilizar son bien conocidos en el campo de preparación médica y se pueden emplear cualquier método y aditivo. Ejemplos específicos de aditivos incluyen, entre otros: diluyentes, tales como soluciones fisiológica tampón; excipientes, tales como azúcar, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina; aglutinantes, tales como jarabe, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polivinilo, y tragacanto; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, y sílice. Ejemplos de formas de preparaciones incluyen agentes orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, y soluciones de jarabe, y agentes parenterales, tales como inhaladores, preparaciones para inyección, supositorios, y medicamentos líquidos. Tales agentes se pueden preparar por métodos comunes.

El agente inductor de la inmunidad para su uso en la presente invención se puede utilizar en combinación con un agente inmunopotenciador capaz de potenciar una respuesta inmunológica *in vivo*.

El agente inmunopotenciador puede incorporarse en el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención, o puede administrarse a un paciente como otra composición en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención.

El término "paciente" utilizado en el presente documento se refiere a un animal, un animal mamífero, en particular, y es preferentemente un ser humano, perro, o gato.

Un ejemplo del agente inmunopotenciador es un adyuvante. Un adyuvante proporciona un depósito de antígeno (fuera de la célula o en el macrófago), activa los macrófagos, y estimula los linfocitos en un tejido dado. Por lo tanto,

un adyuvante puede potenciar una respuesta inmunológica y potenciar los efectos antitumorales. Cuando se utiliza el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención para el tratamiento y / o prevención del cáncer, en consecuencia, es particularmente preferible que el agente inductor de inmunidad comprenda adicionalmente un adyuvante además del polipéptido como un principio activo. Varios tipos de adyuvantes son bien conocidos en la técnica, y se puede usar cualquiera de tales adyuvantes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen: MPL (SmithKline Beecham); un equivalente obtenido por purificación e hidrólisis ácida de un lipopolisacárido de *Salmonella minnesota* Re 595; QS21 (SmithKline Beecham); un saponina QA-21 pura purificada a partir del extracto de *Quillja saponaria;* DQS21 divulgado en solicitud PCT (WO 96/33739, SmithKline Beecham); QS-7, QS-17, QS-18 y QS-L1 (So et al, moléculas y células, 1997, 7.: 178-186); adyuvante incompleto de Freund; adyuvante completo de Freund; vitamina E; Montanide; alumbre; oligonucleótido CpG (por ejemplo, Kreig et al., Nature, 1995, 374: 546-549); poli IC y un derivado del mismo (por ejemplo, poli ICLC); y diversas emulsiones de agua en aceite preparadas a partir de aceite biodegradable, tal como escualeno y / o tocoferol. Son particularmente preferibles adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli I:C, un derivado del mismo, y oligonucleótido CpG. La proporción del adyuvante mezclado con un polipéptido es por lo general de aproximadamente 1:10 a 10: 1, preferentemente de aproximadamente 1: 5 a 5: 1, y aún más preferentemente de aproximadamente 1: 1. Cabe señalar que los adyuvantes no están limitados a los ejemplos anteriormente, y otros adyuvantes conocidos en la técnica también se pueden utilizar en el momento de la administración del agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención (por ejemplo, Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, vol. 2, 1986). Un método para preparar una mezcla de polipéptido y adyuvante o una emulsión es bien conocido para una persona experta en el campo de la inmunización.

Como el agente inmunopotenciador, se pueden usar factores que estimulan una respuesta inmunológica de interés además de los adyuvantes mencionados anteriormente. Por ejemplo, diversas citoquinas que estimulan los linfocitos o células presentadoras de antígeno se pueden usar como agente inmunopotenciador en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención. Muchas citoquinas que pueden potenciar las respuestas inmunológicas se conocen en la técnica. Ejemplos de los mismos incluyen, entre otros, interleucina-12 (IL-12), GM-CSF, IL-18, interferón α, interferón β, interferón ω interferón γ, y ligando Flt 3que se sabe que potencian los efectos protectores de una vacuna. Tal factor puede usarse como agente inmunopotenciador y se puede administrar a un paciente en forma de una mezcla de los mismos con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención o en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención como otra composición.

<Célula presentadora de antígenos>

Además, los polipéptidos antes mencionados pueden ponerse en contacto con células presentadoras de antígeno *in vitro* para presentar dichos polipéptidos a las células presentadoras de antígeno. Específicamente, los polipéptidos (a) a (c) se pueden utilizar como agentes para el tratamiento de las células presentadoras de antígeno. Ejemplos de células presentadoras de antígeno incluyen células dendríticas, células B y preferentemente se usan macrófagos y células dendríticas o células B que tienen moléculas de clase I del MHC. Se han identificado y conocido varias moléculas de clase I del MHC. Moléculas de MHC humano se denominan "HLA". Ejemplos de moléculas de HLA de clase I incluyen HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los ejemplos específicos incluyen HLA-A1, HLA-A0201, HLA-A0204, HLA-A0205, HLA-A0206, HLA-A0207, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A31, HLA-A6801, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B2705, HLA-B37, HLA-Cw0401, y HLA-Cw0602.

Las células dendríticas o células B que tienen moléculas de MHC de clase I pueden prepararse a partir de la sangre periférica mediante una técnica bien conocida. Por ejemplo, las células dendríticas son inducidas a partir de la médula ósea, la sangre umbilical, o sangre periférica de un paciente con el uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e IL-3 (o IL-4), y péptidos asociados a tumores se añaden al sistema de cultivo. Así, se pueden inducir células dendríticas específicas de tumor.

La administración de una cantidad eficaz de tales células dendríticas permite la inducción de una respuesta deseable para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de células que pueden usarse incluyen la médula ósea y la sangre umbilical proporcionada por un individuo sano y la médula ósea y la sangre periférica del paciente. Cuando se usan las propias células autólogas del paciente, un nivel de seguridad es alto, y los efectos secundarios graves se pueden evitar. La sangre periférica o la médula ósea puede ser una muestra fresca, almacenada en hipotermia o crioconservada. La sangre periférica se puede preparar mediante el cultivo de sangre entera o cultivo de los componentes de leucocitos separados, siendo este último preferible desde el punto de vista de la eficiencia. Además, las células mononucleares se pueden aislar de los componentes de leucocitos. Cuando se prepara la muestra de la médula ósea o de sangre de cordón umbilical, las células enteras que constituyen la médula ósea pueden cultivarse, o las células mononucleares pueden separarse de la misma y cultivarse. La sangre periférica, el componente leucocitario de la misma y las células de médula ósea comprenden células mononucleares, células madre hematopoyéticas, células dendríticas inmaduras o células CD4 + a partir de las cuales se originan las células dendríticas. Las citoquinas pueden ser de un tipo recombinante génico o de origen natural, y los métodos para producir las mismas no están limitados, siempre que se hayan verificado la seguridad y las actividades fisiológicas de los mismos. Preferentemente, se utiliza el requisito mínimo de muestras con cualidades médicas verificadas. La concentración de citoquina añadida no está particularmente limitada, siempre que se induzcan las células

dendríticas. En general, la concentración total de citoquinas de aproximadamente 10 a 1.000 ng / ml es preferible, y alrededor de 20 a 500 ng / ml es aún más preferible. El cultivo puede llevarse a cabo con el uso de un medio bien conocido que se utiliza generalmente para el cultivo de leucocitos. Una temperatura de cultivo no está particularmente limitada, siempre que los leucocitos puedan multiplicarse, y la temperatura del cuerpo humano (es decir, aproximadamente 37 ºC) es la más preferible. Un ambiente gaseoso durante el cultivo no está particularmente limitado, siempre que los leucocitos se puedan multiplicar. La aireación con 5 % de CO_2 es preferible. Además, una duración cultivo no está particularmente limitada, siempre que se induzca un número necesario de las células. Generalmente es de 3 días a 2 semanas. Un aparato adecuado puede usarse para separación o cultivo celular, y es preferible que tales aparatos tengan la seguridad médica aprobada y la operatividad estable y simple. En particular, los aparatos de cultivo celular no se limitan a los recipientes habituales, tales como placas petri, matraces y botellas, y recipientes laminados y de múltiples etapas, también se pueden usar botellas rotatorias, botellas de centrífuga, aparato de cultivo de tipo bolsa, columnas de fibra hueca, o similares.

Los polipéptidos mencionados anteriormente se pueden poner en contacto con las células presentadoras de antígeno *in vitro* a través de una técnica bien conocida. Por ejemplo, las células presentadoras de antígeno pueden cultivarse en una solución de cultivo que contiene tales polipéptidos. La concentración de péptido en un medio no está particularmente limitada. En general, es aproximadamente 1 a 100 µg / ml, y preferentemente de aproximadamente 5 a 20 µg / ml. La densidad celular durante el cultivo no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 10^3 a 10^7 células / ml, y preferentemente de aproximadamente 5 x 10^4 a 5 x 10^6 células / ml. Es preferible que el cultivo se lleve a cabo a 37 ºC en 5 % de CO_2 de acuerdo con una técnica convencional. Una longitud de péptido que se puede presentar en la superficie de la célula presentadora de antígeno es, generalmente, de aproximadamente 30 residuos de aminoácidos como máximo. Cuando las células presentadoras de antígeno se ponen en contacto con polipéptidos *in vitro*, en consecuencia, la longitud del polipéptido puede ajustarse a aproximadamente 30 residuos de aminoácidos o menos, aunque la longitud no está particularmente limitada a la misma.

Mediante el cultivo de las células presentadoras de antígeno en presencia de los polipéptidos, los péptidos se incorporan en las moléculas de MHC de las células presentadoras de antígeno y se presentan en las superficies de los mismos. Por tanto, las células presentadoras de antígeno aisladas que contienen el complejo de polipéptidos y moléculas de MHC se pueden preparar con el uso de tales polipéptidos. Tales células presentadoras de antígeno pueden presentar los polipéptidos a las células T *in vivo* o *in vitro*, inducir células T citotóxicas específicas de los polipéptidos, y multiplicar dichas células T.

Las células presentadoras de antígeno preparadas de este modo que contienen el complejo de polipéptidos y moléculas de MHC pueden ponerse en contacto con las células T *in vitro*, de modo que las células T citotóxicas específicas para tales polipéptidos pueden inducirse y multiplicarse. Se puede lograr mediante el cultivo de las células presentadoras de antígeno junto con las células T en un medio líquido. Por ejemplo, el cultivo puede llevarse a cabo mediante suspensión de células presentadoras de antígeno en un medio líquido, introducción de la suspensión resultante en un recipiente tal como pocillos de una microplaca, y la adición de las células T a la misma. La relación de mezcla de las células presentadoras de antígeno y las células T en el momento del cocultivo no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 1: 1 a 1:10, y preferentemente de aproximadamente 1: 5 a 1:20 en términos del recuento de células. Además, la densidad de las células presentadoras de antígeno suspendidos en un medio líquido no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 100 a 10^7 células / ml, y preferentemente de aproximadamente 10^4 a 10^6 células / ml. El co-cultivo se lleva a cabo preferentemente de acuerdo con una técnica convencional a 37 ºC en 5 % de CO_2. Una duración del cultivo no está particularmente limitada y es generalmente de 2 días a 3 semanas, y preferentemente de aproximadamente 4 días a 2 semanas. Es preferible que el cocultivo se lleve a cabo en presencia de un solo tipo o una pluralidad de tipos de interleuquinas, tales como IL-2, IL-6, IL-7 e IL-12. En tal caso, la concentración de IL-2 o de IL-7 es generalmente de aproximadamente 5 U / ml a 20 U / ml, la concentración de IL-6 es generalmente de aproximadamente 500 U / ml a 2,000 U / ml, y la concentración de IL-12 es generalmente de aproximadamente 5 ng / ml a 20 ng / ml, aunque la concentración no se limita a ellas. La unidad "U" usada en el presente documento indica una unidad de actividad. El cocultivo puede repetirse una o varias veces con la adición de las células presentadoras de antígeno frescas. Por ejemplo, el sobrenadante de cultivo se desecha después de cocultivo, el cocultivo se lleva a cabo adicionalmente con la adición de una suspensión de células presentadoras de antígeno frescas, y tal procedimiento se puede repetir una o varias veces. Las condiciones de cocultivo pueden ser como se ha descrito anteriormente.

Las células T citotóxicas específicas de los polipéptidos se inducen y se multiplican a través del cocultivo. Por tanto, las células T aisladas que se unen selectivamente al complejo de polipéptidos y moléculas de MHC se pueden preparar con el uso los polipéptidos anteriores.

Como se describe en los Ejemplos siguientes, los genes que codifican polipéptidos de cualquier SEC ID de número par entre las SEC ID Nº 2 a 30 se expresan específicamente en las células de cáncer de mama, las células de leucemia y las células de linfoma. Por consiguiente, se considera que un número significativamente mayor de polipéptidos de SEC ID de número entre las SEC ID Nº 2 a 30 están presentes en dichas células cancerosas que en las células normales. Cuando algunos polipéptidos en células cancerosas se presentan a las moléculas de MHC en

la superficie de la célula cancerosa y las células T citotóxicas preparadas como se ha descrito anteriormente se administran en un cuerpo vivo, las células T citotóxicas pueden romper las células cancerosas usando el mismo como un marcador. Dado que las células presentadoras de antígeno que presentan los polipéptidos son capaces de inducir y multiplicar las células T citotóxicas específicas de los polipéptidos *in vivo*, la administración de las células presentadoras de antígeno en un cuerpo vivo también puede romper las células cancerosas. Esto es, las células T citotóxicas preparados con el uso de los polipéptidos o las células presentadoras de antígeno son útiles como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer como con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención.

Cuando las células presentadoras de antígeno aisladas o las células T aisladas se administran a un cuerpo vivo, es preferible que dichas células aisladas se preparen a partir de las células presentadoras de antígeno o las células T obtenidas de muestras del paciente que recibe el tratamiento con el uso de los polipéptidos (a) a (c) con el fin de evitar una respuesta inmunológica que reconozca dichas células como extrañas y ataque a tales células *in vivo*.

La vía de administración de un agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer que comprende, como principio activo, las células presentadoras de antígeno o las células T aisladas es, preferentemente, una vía parenteral, tal como administración intravenosa o intraarterial. Una dosis se selecciona adecuadamente de acuerdo con el síntoma, el propósito de la administración y otras condiciones, y en general, se usan de 1 a 10^{13} células, y preferentemente de 10^{6} a 10^{9} células para la administración, y dichas células se administran preferentemente una vez cada varios días o varios meses. Una preparación puede ser, por ejemplo, una suspensión de células en una solución salina fisiológica tamponada, y se puede usar en combinación con otros agentes antitumorales o citoquinas. Además, se pueden añadir uno o más aditivos bien conocidos en el campo de preparación médica.

<Vacuna basada en los genes>

Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos (a) a (c) se pueden expresar en el cuerpo de un animal diana, de forma que se pueda inducir la producción de anticuerpos o células T citotóxicas en el cuerpo, y pueden conseguirse efectos equivalentes a los alcanzados mediante la administración de polipéptido. Específicamente, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención puede comprender polinucleótidos que codifican los polipéptidos (a) a (c) y comprenden, como principio activo, un vector recombinante capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*. Dicho vector recombinante capaz de expresar un polipéptido de antígeno también se conoce como una "vacuna basada en los genes".

Un vector utilizado para la preparación de una vacuna basada en los genes no está particularmente limitado, siempre que pueda expresar polipéptidos de interés en las células animales diana (preferentemente células animales de mamífero). Puede ser un vector plásmido o virus, y puede usarse cualquier vector conocido en el campo de las vacunas a base de genes. Los polinucleótidos, tales como ADN o ARN que codifican los polipéptidos, se pueden preparar fácilmente de acuerdo con una técnica convencional como se ha descrito anteriormente. Además, los polinucleótidos se pueden incorporar en un vector mediante un método bien conocido en la técnica.

Preferentemente, una vacuna basada en genes se administra parenteralmente (por ejemplo, administración vía intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraarterial), y la dosis puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con un tipo de antígeno o de otras condiciones. Una dosis es generalmente de aproximadamente 0,1 µg a 100 mg, y preferentemente de aproximadamente 1 µg a 10 mg, en términos del peso de la vacuna a base de genes por kg de peso corporal.

Ejemplos de métodos que implican el uso de vectores de virus incluyen métodos en los que el polinucleótido que codifica el polipéptido anterior se incorpora en el virus de ARN o el virus de ADN, tales como retrovirus, lentivirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus herpes, virus vacunal, poxvirus, poliovirus, o virus Sindbis, y el animal diana se infecta con el mismo. Son particularmente preferidos los métodos que implican el uso de retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus vacunales.

Ejemplos de otros métodos incluyen un método en el que un plásmido de expresión se administra directamente en el músculo (el método de la vacuna de ADN), el método del liposoma, el método de Lipofectin, microinyección, el método del fosfato de calcio y electroporación, siendo particularmente preferidos el método de vacuna de ADN el método de liposomas.

El gen que codifica el polipéptido usado en la presente invención realmente puede funcionar como un producto farmacéutico por el método *in vivo* en el que el gen se introduce directamente en el cuerpo o el método ex vivo en el que una célula dada se obtiene de una muestra de un animal diana, el gen se introduce en la célula ex vivo, y la célula se devuelve después al cuerpo (Nikkei Science (versión japonesa de Scientific American), April 1994, pp. 20-45, Japan; Gekkan Yakuji (the Pharmaceuticals Monthly), 1994, vol. 36, No. 1, pp. 23-48, Japan; Jikken Igaku Zoukan (un número extra de Experimental Medicine), 1994, vol. 12, No. 15, Japón; y documentos citados en los mismos). El método *in vivo* es más preferible.

Cuando se administra un agente farmacéutico a través del método *in vivo*, el agente puede administrarse a través de una vía adecuada de conformidad con las enfermedades, los síntomas y otras condiciones del objetivo del tratamiento. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, o intramuscular. Cuando se administra el agente a través del método *in vivo*, por ejemplo, el agente puede estar en la forma de un medicamento líquido. En general, el agente está en la forma de una preparación inyectable que contiene ADN que codifica el péptido para su uso en la presente invención como principio activo, y se pueden añadir vehículos habituales según las necesidades. Además, el liposoma o liposoma de fusión a la membrana (por ejemplo, virus hemaglutinante de Japón (HVJ) -liposoma) que comprende el ADN puede estar en forma de una preparación de liposomas tal como una suspensión, criógeno, o criógeno condensado por centrifugación.

En la presente divulgación, la expresión la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEC ID Nº 1" se refiere no sólo a la secuencia de nucleótidos que en realidad está mostrada por la SEC ID Nº 1 sino también una secuencia complementaria de la misma. Por consiguiente, la expresión "un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEC ID Nº 1" se refiere a un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de nucleótidos que en realidad está mostrada por la SEC ID Nº 1, un polinucleótido monocatenario que comprende una secuencia de nucleótidos complementaria al mismo, y un polinucleótido de doble cadena compuesto de tales polinucleótidos de una sola hebra. Al preparar un polinucleótido que codifica el polipéptido usado en la presente invención, se debe seleccionar una secuencia de nucleótidos adecuada. Una persona experta en la técnica seleccionaría fácilmente dicha secuencia adecuada.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con mayor detalle con referencia a los ejemplos, aunque el alcance técnico de la presente invención no se limita a los ejemplos concretos siguientes.

Ejemplo 1: Adquisición de nueva proteína antigénica de cáncer por el método SEREX

(1) Preparación de biblioteca de ADNc

El ARN total se extrajo a partir del tejido testicular de un perro sano por el método de guanidinio ácido-fenol-cloroformo y poli (A) ARN se purificó con el uso del kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con los protocolos incluidos en el kit.

La biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino se sintetizó utilizando el ARNm obtenido (5 µg). La biblioteca de fagos de ADNc se preparó usando el kit de síntesis de ADNc, theZAP-cDNA Synthesis Kit y el kit ZAP-cDNA GigapackIII Gold Cloning Kit (STRATAGENE) de acuerdo con los protocolos incluidos en los kits. El tamaño de la biblioteca de fagos de ADNc preparada era 7,73 x 10^5 ufp / ml.

(2) Detección selectiva de la biblioteca de ADNc con el uso de suero

El inmunocribado se llevó a cabo utilizando la biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino preparada anteriormente. En concreto, las células huésped E. coli (XL1-Blue MRF ') se infectaron con la biblioteca de fagos en 2.210 clones por una placa de agarosa NZY (Φ90 x 15 mm), se cultivaron a 42 ℃ durante 3 a 4 horas para formar placas, la placa se cubrió con la membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) infiltrada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 ℃ durante 4 horas para inducir y expresar proteínas y las proteínas se transfirieron a la membrana. Después, la membrana se recuperó, se sumergió en TBS que contiene 0,5 % de leche descremada seca (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5), y se agitó a 4 ℃ durante la noche para bloquear una reacción no específica. El filtro se dejó reaccionar con el suero diluido 500 veces de un perro clínicamente afectado a temperatura ambiente durante de 2 a 3 horas.

Como suero del perro afectado clínicamente, se utilizó el suero de la muestra de un perro con cáncer de mama. Las muestras de suero se almacenaron a -80 ℃ y se pretrataron inmediatamente antes del uso. Las muestras de suero se trataron previamente de la manera siguiente. Específicamente, las células huésped *E. coli* (XL1-BLue MRF') se infectaron con los fagos λ ZAP Express en los que no se habían introducido genes extraños y, después, se realizó el cultivo en medio de placa NZY a 37 ℃ durante la noche. Posteriormente, a la placa se añadió tampón $NaHCO_3$ 0,2 M (pH 8,3) que contiene NaCl 0,5M, la placa se dejó en reposo a 4 ℃ durante 15 horas, y el sobrenadante se recuperó como un E. coli / extracto de fago. Posteriormente, el extracto de fago/ *E. coli* recuperado se dejó fluir a través de la columna de NHS-(GE Healthcare Bio-Science), y las proteínas derivadas de *E. coli* / fagos se inmovilizaron sobre la misma. El suero de un perro clínicamente afectado se dejó fluir a través de la columna con la proteína inmovilizada para reaccionar con la misma y los anticuerpos que se habían adsorbido a *E. coli* y los fagos se retiraron del suero. La fracción de suero que había fluido a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contiene 0,5 % de leche descremada en polvo y el resultante se utiliza como muestra para inmunocribado.

La membrana sobre la cual se transfirió dicho suero tratado y proteína de fusión mencionada anteriormente tales se lavó 4 veces con TBS-T (0,05 % de Tween 20 / TBS), la IgG de cabra anti-perro (conjugado IgG-h de cabra anti-perro +l HRP: Bethyl Laboratories), que se había diluido 5.000 veces con TBS que contiene 0,5 % de leche

descremada en polvo como el anticuerpo secundario, se dejó reaccionar con el mismo a temperatura ambiente durante 1 hora, la detección se llevó a cabo a través de la reacción enzimática que desarrollo de color usando la solución de reacción NBT / BCIP (Roche), las colonias que corresponden a la región positiva para el desarrollo de color se retiraron de la placa de agarosa NZY (Φ90 x 15 mm), y las colonias retiradas se disolvieron en 500 µl de tampón SM (NaCl 100 mM, $MgClSO_4$ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, 0,01 % de gelatina, pH 7,5). Las detecciones selectivas secundarias y terciarias se repitieron hasta que las colonias positivas al desarrollo de color representaban clones individuales de la misma manera que se ha descrito anteriormente, y se aislaron 5 clones positivos como un resultado de la detección selectiva de 30.940 clones de fagos que reaccionan con IgG en el suero.

(3) Búsqueda de homología del gen del antígeno aislado

Con el fin de someter a los 5 clones positivos aislados de la manera descrita anteriormente a análisis de la secuencia de nucleótidos, los vectores de fagos se convirtieron en vectores plasmídicos. Específicamente, 200 µl de una solución de E. coli huésped (XL1-Blue MRF ') ajustada a DO_{600} de 1,0 se mezcló con 250 µl de la solución de fago purificado y 1 µl de fago auxiliar ExAssist (Stratagene), el resultante se sometió a la reacción a 37 ºC durante 15 minutos, se añadieron 3 ml de medio LB, el cultivo se llevó a cabo a 37 ºC durante 2,5 a 3 horas, el producto de cultivo se incubó en un baño de agua a 70 ºC durante 20 minutos inmediatamente después, el resultante se centrifugó a 4 ºC y 1.000 xg durante 15 minutos, y el sobrenadante se recuperó como una solución de fagemido. Posteriormente, 200 µl de una solución del fagemido huésped *E. coli* (SOLR) ajustado a DO_{600} de 1,0 se mezclaron con 10 µl de la solución de fago purificado, el resultante se sometió a la reacción a 37 ºC durante 15 minutos, 50 µl del mismo se sembraron en medio agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml), y el cultivo se llevó a cabo a 37 ºC durante la noche. Se escogió una sola colonia de la SOLR transformado y se cultivó en medio de agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) a 37 ºC, y el ADN plasmídico que tiene un inserto de interés se purificó usando el Kit QIAGEN plasmid Miniprep Kit (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa de la inserción a través de primer recorrido usando el cebador T3 de la SEC ID Nº 31 y el cebador de T7 se la SEC ID Nº 32. Las secuencias génicas mostradas por las SEC ID Nº 5, 7, 9, 11, y 13 se obtuvieron a través del análisis de la secuencia. Las secuencias de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos de los mismos (SEC ID Nº 6, 8, 10, 12, y 14) se usaron para llevar a cabo la búsqueda de homología con los genes conocidos con el uso de un programa de búsqueda de homología, BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/). Como resultado, se encontró que todos los 5 genes obtenidos codificaban la CAPRIN-1. La identidad de secuencia entre los 5 genes fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 100 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 99 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen con un gen que codifica un homólogo humano fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 98 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos se muestran por las SEC ID Nº 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEC ID Nº 2 y 4. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo bovino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo bovino se muestra en la SEC ID Nº 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEC ID Nº 16. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo bovino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 93 % a 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo humano fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 93 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo equino se muestra en la SEC ID Nº 17 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEC ID Nº 18. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo equino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 93 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 96 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo de ratón fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 87 % a 89 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 95 % a 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos de ratón se muestran por las SEC ID Nº 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEC ID Nº 20, 22, 24, 26, y 28. La identidad de secuencia entre un gen que codifica un homólogo humano y un gen que codifica un homólogo de ratón fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 89 % a 91 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 95 % a 96 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo de pollo fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 82 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 87 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo se muestra en la SEC ID Nº 29 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEC ID Nº 30. La identidad de secuencia entre un gen que codifica un homólogo humano y un gen que codifica un homólogo de pollo fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 81 % a 82 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 86 % en las regiones que se van a traducir a proteínas.

(4) Análisis de la expresión génica en tejido

La expresión de los genes obtenidos en la manera descrita anteriormente en los tejidos normales caninos y humanos y varias cepas de células se examinó mediante transcripción inversa-PCR (RT-PCR). La transcripción inversa se llevó a cabo de la siguiente manera. Específicamente, el ARN total se extrajo de 50 a 100 mg de muestras de tejido y de 5 a 10x 10^6 cepas de células con el uso del reactivo Trizol (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo incluido en el mismo. El ADNc se sintetizó con el uso de la ARN total extraído usando el Sistema de Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo incluido en el mismo. La PCR se llevó a cabo usando cebadores específicos para los genes obtenidos (mostrado por las SEC ID Nº 33 y 34) de la siguiente manera. Específicamente, los reactivos (0,25 µl de la muestra preparada a través de transcripción inversa, 2 µM de cada uno de los cebadores, 0,2 mM de cada uno de los dNTP, y 0,65 U de ExTaq polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con un tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 25 µl. El resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 94 ºC durante 30 segundos, 60 ºC durante 30 segundos, y 72 ° C durante 30 segundos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Los cebadores específicos de genes anteriores se utilizaron para amplificar una región de los nucleótidos 206 a 632 de la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEC ID Nº 5 (es decir, el gen de CAPRIN-1 canino) y una región de los nucleótidos 698 a 1124 de la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEC ID Nº 1 (es decir, el gen CAPRIN-1 de ser humano). Para comparación, los cebadores específicos de GAPDH (como se muestra con las SEC ID Nº 35 y 36) Se utilizaron simultáneamente. Como resultado, la expresión potente se observó en un tejido testicular canino sano y se observó expresión en tejido de cáncer de mama y adenocarcinoma canino, mostrado en la Fig. 1. Además, también se examinó la expresión del homólogo humano del gen obtenido, y la expresión del mismo se observó sólo en los testículos en el caso de tejido normal, como en el caso del gen de CAPRIN-1 canino. Sin embargo, la expresión del mismo se detectó en una amplia variedad de líneas celulares de cáncer, como cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y las líneas celulares de cáncer de esófago, y, en particular, la expresión del mismo se observó en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Los resultados demuestran que la expresión de CAPRIN-1 no se observa en tejidos normales distintos del tejido testicular, sin embargo, CAPRIN-1 se expresa en muchas células cancerosas y líneas celulares de cáncer de mama, en particular.

En la Fig. 1, número de referencia 1 en el eje vertical muestra el patrón de expresión del gen identificado anteriormente y el número de referencia 2 muestra el patrón de expresión del gen control de GAPDH.

(5) Tinción inmunohistoquímica

(5)-1: Expresión de CAPRIN-1 en tejido normal de ratón y canino

Los ratones (Balb / c, hembras) y perros (perros beagle, hembras) se desangraron con anestesia con éter y con anestesia de ketamina / isoflurano, se abrió la cavidad abdominal, y los órganos (estómago, hígado, globo ocular, timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salival, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula suprarrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) se transfirieron de forma independiente a una placa de 10 cm que contiene PBS. Se realizó incisión de los órganos en PBS y se inmovilizaron con tampón fosfato 0,1 M que contiene 4 & de paraformaldehído (PFA) (pH 7,4) en condiciones de reflujo durante la noche. Una solución de reflujo se desechó, las superficies de los tejidos de los órganos se enjuagaron con PBS, se introdujo una solución de PBS que contiene 10 % de sacarosa en un tubo de centrífuga de 50 ml, y los tejidos se introdujeron en ella y se agitaron a 4 ºC durante 2 horas utilizando una rotor. El resultante se transfirió a una solución de PBS que contiene 20 % de sacarosa, se dejó en reposo a 4 ºC hasta que los tejidos sedimentaron y después se transfirió a una solución de PBS que contiene 30 % de sacarosa y se dejó reposar a 4 ºC hasta que los tejidos sedimentaron. Los tejidos se retiraron y las regiones necesarias se escindieron utilizando un bisturí quirúrgico. Posteriormente, el compuesto OCT (Tissue Tek) se aplicó sobre la superficie del tejido, y los tejidos se colocaron luego en el criomolde. Después de colocar el criomolde en hielo seco y congelar rápidamente, los tejidos se cortaron a un espesor de 10 µm a 20 µm utilizando el criostato (Leica), y las láminas de tejido sobre los portaobjetos de vidrio se dejaron secaron al aire con un secador de pelo durante 30 minutos para preparar portaobjetos de vidrio que tienen láminas de tejido sobre los mismos. Posteriormente, los portaobjetos de vidrio se introdujeron en un frasco de tinción lleno con PBS-T (solución salina fisiológica que contenía 0,05 % de Tween 20), el PBS-T se reemplazó con PBS-T fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. La humedad extra alrededor de los portaobjetos se limpió usando Kimwipes, las láminas se rodearon con Dakopen (DAKO), un reactivo de MOM Ig de ratón de bloqueo (VECTASTAIN) se colocó en el tejido de ratón como una solución de bloqueo, una solución de PBS-T que contiene 10 % de suero bovino fetal se colocó en el tejido canino como una solución de bloqueo, y se dejaron en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se aplicó una solución ajustada para comprender un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la cadena pesada de la región variable de la SEQ ID Nº: 78 y la región variable de la cadena ligera de SEC ID Nº 79 a 10 µg / ml con una solución de bloqueo, que reacciona con la superficie de células de cáncer preparadas en el Ejemplo de Referencia 1 y el resultante se dejó en reposo en una cámara húmeda a 4 ºC durante la noche. Después de lavar los portaobjetos de vidrio 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió el anticuerpo anti-IgG marcado con MOM biotina (VECTASTAIN) diluido 250 veces con una solución de bloqueo después se dejó en reposo en una cámara húmeda a una temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar portaobjetos 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó un reactivo ABC con avidina-biotina (VECTASTAIN) se sobre la misma, y los portaobjetos se

dejaron en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de lavar portaobjetos 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de desarrollo de color DAB (10 mg de DAB + 10 µl de 30 % H_2O_2 /Tris-HCl 0,05 M, pH 7,6, 50 ml) sobre la misma, y los portaobjetos se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos Los portaobjetos se enjuagaron con agua destilada, un reactivo de hematoxilina (DAKO) se aplicó a los mismos y los portaobjetos se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 minuto, seguido de aclarado con agua destilada. Los portaobjetos de vidrio se sumergieron sucesivamente en 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 100 % de soluciones de etanol durante 1 minuto cada uno y luego se dejaron reposar en xileno durante la noche. Se eliminaron los portaobjetos de vidrio, se montaron con medio de montaje Glycergel (Dako), y luego se observaron. Como resultado, se observó una débil expresión de CAPRIN-1 dentro de las células de la glándula salival, riñón, colon, y tejidos gástricos; sin embargo, la expresión del mismo no se observó en las superficies celulares, y no se observó expresión en tejidos derivados de otros órganos.

(5)-2: Expresión de CAPRIN-1 en tejido de cáncer de mama canino

Las 108 muestras de tejido de cáncer de mama congeladas de perros, que habían sido diagnosticados con cáncer de mama maligno a través de diagnóstico patológico, se utilizaron para preparar portaobjetos que comprenden láminas congeladas en el mismo y para llevar a cabo la tinción inmunohistoquímica con el uso de un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la SEC ID Nº 78 y la región variable de la cadena ligera de SEC ID Nº 79 de la misma manera como se describió anteriormente. Como resultado, se observó expresión de CAPRIN-1 en 100 de los 108 especímenes (92,5 %), y SE encontró que la expresión de CAPRIN-1 era particularmente potente en la superficie de células de cáncer con un alto grado de aticismo.

(5)-3: Expresión de CAPRIN-1 en tejido de cáncer de mama humano

La tinción inmunohistoquímica se llevó a cabo en 188 especímenes de tejido de cáncer de mama en el pecho humano matriz de tejido de cáncer de embebido en parafina (BIOMAX).). La matriz de tejido de cáncer de mama humano se trató a 60 ºC durante 3 horas, la matriz se introdujo en un frasco de tinción lleno con xileno, el xileno se reemplazó con xileno fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. Posteriormente, los procedimientos similares se repitieron con el uso de etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejido de cáncer de mama humano se introdujo en un frasco de tinción lleno con tampón de citrato 10 mM que contiene 0,05 % de Tween 20 (pH 6,0), la matriz se trató a 125 ° C durante 5 minutos, y la matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante al menos 40 minutos. La humedad extra alrededor de las láminas se limpió usando Kimwipes, el tejido se rodeó con Dakopen, y se añadió una cantidad adecuada de peroxidasa Block (DAKO) gota a gota. Después de dejar que la matriz reposara a temperatura ambiente durante 5 minutos, la matriz se introdujo en un frasco de tinción lleno con PBS-T, PBS-T fue sustituido con PBS-T fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. Una solución PBS-T que contiene 10 % de FBS se aplicó sobre el mismo como una solución de bloqueo y se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se aplicó una solución ajustada para comprender un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la cadena pesada de la región variable de la SEQ ID Nº: 78 y la región variable de la cadena ligera de SEC ID Nº 79 a 10 µg / ml con una solución de PBS-T que contiene 5 % de FBS, que reacciona con la superficie de células de cáncer preparadas en el Ejemplo de Referencia 1, se aplicó el mismo, y la matriz se dejó en reposo en una cámara húmeda a 4 ºC durante la noche. Después de lavar la matriz 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió gota a gota una cantidad adecuada del conjugado polimérico marcado con peroxidasa (DAKO) gota a gota, y luego la matriz se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar matriz 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó sobre ella una solución de desarrollo de color DAB (DAKO), la matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, y la solución de desarrollo de color se desechó. La matriz se lavó 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se lavó con agua destilada, se sumergió sucesivamente en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 100 % durante 1 minuto cada una, y luego se dejó reposar en xileno durante la noche. Se eliminaron los portaobjetos de vidrio, se montaron con medio de montaje Glycergel (Dako), y luego se observaron. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 138 del total de 188 muestras de tejido de cáncer de mama (73 %).

(5)-4: Expresión de CAPRIN-1 en el tumor cerebral maligno humano

Se realizó tinción inmunohistoquímica en 247 muestras de tejido de tumor cerebral humano maligno sobre la matriz de tejido de tumor cerebral maligno humano embebido en parafina (BIOMAX), con un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la SEC ID Nº 78 y la región variable de la cadena ligera de SEC ID Nº 79 de la misma manera que en (5)-3 anterior. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 227 del total de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno (92 %).

(5)-5: Expresión de CAPRIN-1 en cáncer de mama humano metastatizado a los ganglios linfáticos

Se realizó tinción inmunohistoquímica en 150 muestras de tejido de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama sobre la matriz de tejido de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama embebido en parafina (BIOMAX), con un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la

SEC ID Nº 78 y la región variable de la cadena ligera de SEC ID Nº 79 de la misma manera que en (5)-3 anterior. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 136 del total de 150 muestras de ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama (90 %). Se descubrió que la expresión de CAPRIN-1 era potente en tejido de cáncer de metástasis de cáncer de mama.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1

100 µg de la proteína antigénica de la SEC ID Nº 2 2 preparada en el Ejemplo 2 (CAPRIN-1 humana) se mezcló con la cantidad equivalente de MPL + TDM adyuvante (Sigma Corporation), y la mezcla se utilizó como una solución antigénica por ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb / c de 6 semanas (Japón SLC, Inc.), y la solución se administró 3 veces más cada semana. El bazo extirpado 3 días después de la inmunización final se colocó entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados, conectados a tierra, se lavó con PBS (-) (Nissui), y se centrifugó a 1.500 rpm durante 10 minutos, y se eliminó el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces para obtener células de bazo. Las células de bazo obtenidas se mezclaron con células de mieloma SP2 / 0 de ratón (adquirido de ATCC) a 10: 1, a ello se añadió una solución de PEG preparada mediante la mezcla de 200 µl de medio RPMI 1640 que contiene 10 % de FBS con 800 µl de PEG1500 (Boehringer) calentada a 37 ℃ y el resultante se dejó en reposo durante 5 minutos para llevar a cabo la fusión celular. El resultante se centrifugó a 1.700 rpm durante 5 minutos, se retiró el sobrenadante, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI 1640 que contiene 15 % de FBS al que se añadieron 2 % de equivalentes de una solución de HAT (Gibco) (medio de selección HAT) y 100 µl de cada una se sembraron por pocillo de 15 placas de 96 pocillos (Nunc). El cultivo se llevó a cabo durante 7 días a 37 ℃ en 5 % de CO_2 para obtener hibridomas resultantes de la fusión de las células de bazo con las células de mieloma.

Los hibridomas fueron seleccionados utilizando la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas resultantes para la proteína CAPRIN-1 como el indicador. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml)) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a la placa de 96 pocillos en cantidades de 100 µg/ml por pocillo, y la placa se dejó en reposo a 4 ° C durante 18 horas. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de albúmina de suero (BSA) bovina de 0,5 % (Sigma Corporation) en cantidades de 400 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, los pocillos se lavaron 3 veces con 400 µl de PBS-T por pocillo, los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadieron en cantidades de 100 µl +por pocillo, y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió el anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para realizar una reacción de desarrollo de color. Después de que se desarrollara el color, se añadió ácido sulfúrico 1 N en cantidades de 100 µl por pocillo para terminar la reacción y se analizó la absorbancia a 450 nm y a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de anticuerpos productores de hibridomas con altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos en cantidades de 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Una semana más tarde, se observó que algunos hibridomas formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en dichos pocillos se cultivaron adicionalmente y los hibridomas se seleccionaron utilizando la afinidad de unión de los anticuerpos producidos a partir de los hibridomas clonados frente a la proteína CAPRIN-1 como indicador. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml)) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos en cantidades de 100 µg por pocillo, y la placa se dejó en reposo a 4 ℃ durante 18 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de BSA de 0,5 % en cantidades de 400 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, los pocillos se lavaron 3 veces con 400 µl de PBS-T por pocillo, los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadieron en cantidades de 100 µl +por pocillo, y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió el anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para realizar una reacción de desarrollo de color. Después de que se desarrollara el color, se añadió ácido sulfúrico 1 N en cantidades de 100 µl por pocillo para terminar la reacción y se analizó la absorbancia a 450 nm y a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvo una pluralidad de cepas de hibridoma productores de anticuerpos monoclonales que mostraban reactividad con la proteína CAPRIN-1, el sobrenadante del cultivo de los hibridomas se purificó usando un transportador de proteína G para obtener 150 anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, los anticuerpos monoclonales que tienen reactividad con las superficies de las células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1 se seleccionaron de entre los anticuerpos monoclonales anteriores. Específicamente, 10^6 células de la línea celular de cáncer de mama humana, MDA-MB-231V, se centrifugaron en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, a ello se añadieron100 µl de los sobrenadantes de los hibridomas preparados anteriormente y los resultantes se dejaron reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar la placa con PBS, se

añadió el anticuerpo IgG anti-ratón marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contiene 0,1 % y la placa se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de lavar la placa con PBS, la intensidad de la fluorescencia se midió usando el FACSCalibur (Becton Dickinson). Por separado, como control, se realizó el mismo procedimiento a excepción de que se añadió un medio en lugar de los anticuerpos. Como resultado se seleccionaron11 anticuerpos monoclonales que muestran la intensidad de fluorescencia más fuerte que el control; es decir, 11 anticuerpos monoclonales que reaccionan con las superficies de las células de cáncer de mama. La secuencia de la región variable de la cadena pesada de uno de tales anticuerpos monoclonales se muestra en la SEC ID Nº: 78 y la de la región variable de la cadena ligera del mismo se muestra en la SEC ID Nº 79.

Ejemplo 2: Preparación de nuevas proteínas antigénicas de cáncer de mama y humano

(1) Preparación de la proteína recombinante

Una proteína recombinante se preparó usando el gen de la SEC ID Nº 5 obtenido en el Ejemplo 1 de la manera que se describe a continuación. Los reactivos (el vector (1 µl) preparado a partir de la solución de fagemido obtenida en el Ejemplo 1 y sometida a análisis de la secuencia, 0,41 µM cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *Nde*I y *Kpn*I (SEC ID Nº 37 y 38), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 ºC durante 10 segundos y 68 ºC durante 1,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEC ID Nº 6. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Nde*I y *Kpn*I, el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *Nde*I y *Kpn*I. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

Por separado, una proteína recombinante del gen homólogo canino se preparó usando el gen de la SEC ID Nº 7 del modo que se describe a continuación. Los reactivos (ADNc (1 µl), cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR entre el ADNc tisular o celular preparado en el Ejemplo 1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *Nde*I y *Kpn*I (SEC ID Nº 39 y 40), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 ºC durante 10 segundos y 68 ºC durante 2,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEC ID Nº 8. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,2 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Nde*I y *Kpn*I, el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *Nde*I y *Kpn*I. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

Una proteína recombinante del gen homólogo humano se preparó usando el gen de la SEC ID Nº 1 del modo que se describe a continuación. Los reactivos (ADNc (1 µl), cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR entre el ADNc tisular o celular preparado en el Ejemplo 1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *Sac*I y *Xho*I (SEC ID Nº 41 y 42), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 ºC durante 10 segundos y 68 ºC durante 2,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEC ID Nº 2. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Sac*I y *Xho*I el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *Sac*I y *Xho*I. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

(2) Purificación de la proteína recombinante

Las células de *E. coli* recombinantes que expresan el gen de la SEC ID Nº 1, 5, o 7 obtenidas anteriormente se cultivaron en medio LB que contiene 30 µg / ml de kanamicina a 37 ℃ hasta que la absorbancia a 600 nm se convirtió en aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranósido hasta una concentración final de 1 mM, y el cultivo se llevó a cabo a 37 ℃ durante 4 horas. Posteriormente, las células se centrifugaron a 4.800 rpm durante 10 minutos y se recogieron. El sedimento celular se suspendió en solución salina fisiológica tamponada con fosfato, el producto resultante se centrifugó a 4.800 rpm durante 10 minutos adicionales y las células se lavaron a continuación.

Las células se suspendieron en solución salina fisiológica tamponada con fosfato y se rompieron con ultrasonidos en hielo. La solución de células de *E. coli* alteradas por ultrasonidos se centrifugó a 6.000 rpm durante 20 minutos, el sobrenadante resultante se designó como una fracción soluble, y el precipitado se designó como una fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna quelante de níquel preparada de acuerdo con una técnica convencional (vehículo: Chelateing Sepharose Fast Flow ™ (GE Health Care); volumen de la columna: 5 ml; tampón de equilibrado: 50 mM de tampón de clorhidrato, pH 8,0). Una fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de clorhidrato 50 mM (pH 8,0) y 20 mM de tampón de fosfato que contenía imidazol 20 mM (pH 8,0), seguido de elución con 6 volúmenes de lecho de tampón fosfato 20 mM que contienen imidazol 100 mM (pH 8,0) inmediatamente después. La fracción eluida con tampón fosfato 20 mM que contenía imidazol 100 mM (pH 8,0), en la que la elución de la proteína de interés se había confirmado mediante tinción de Coomassie, se añadió a una columna de intercambio de aniones fuertes (vehículo: Q Sepharose™ Fast Flow (GE Health Care); volumen de la columna: 5 ml; 20 mM de tampón de fosfato (pH 8,0) como tampón de equilibrado). Una fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de clorhidrato 20 mM (pH 7,0) y 20 mM de tampón de fosfato que contenía cloruro sódico 20 mM (pH 7), seguido de elución con 5 volúmenes de lecho de tampón fosfato 20 mM que contienen cloruro sódico 400 mM (pH 7,0) inmediatamente después. Se obtuvieron las fracciones purificadas de proteínas que comprendían cada una las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID Nº 2, 6, y 8 y después se designaron como materiales para la prueba de administración.

Una fracción (200 µl) de las muestras purificadas obtenidas por el método descrito anteriormente se dispensó en 1 ml de un tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, $CaCl_2$, 2 mM, pH 7,4), se añadieron 2 µl de enteroquinasa (Novagen), el producto resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se dejó proceder, se escindió un marcador de His y después se llevó a cabo la purificación usando el kit de captura de enteroquinasa Enterokinase Cleavage Capture Kit (Novagen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Posteriormente, 1,2 ml de la muestra purificada obtenida por el método descrito anteriormente se sometió a la sustitución de tampón con tampón fosfato salino (Nissui) a través de ultrafiltración utilizando Nanosep 10K Omega (Pall), se realizó filtración aséptica se a través de HT Tuffryn Acrodisc (tamaño de poro: 0,22 µm, Pall), y el producto resultante se utilizó para el siguiente experimento.

Ejemplo 3: Prueba de administración de la proteína recombinante a perros portadores de cáncer

(1) Evaluación antitumoral

Un perro portador de cáncer (cáncer de mama) que tiene un tumor en la epidermis se sometió a la evaluación de los efectos antitumorales de la proteína recombinante purificada anteriormente.

El polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 6 purificada de la manera descrita anteriormente (100 µg, 0,5 ml) se mezcló con la cantidad equivalente de adyuvante incompleto de Freund el (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar un agente terapéutico del cáncer. El agente resultante se administró 3 veces en total en los ganglios linfáticos regionales en la proximidad del tumor, como una administración inicial, y 3 días y 7 días después. Como resultado, un tumor de un tamaño de aproximadamente 86 mm^3 cuando se administró el agente terapéutico del cáncer se redujo a 55 mm^3, 30 mm^3, y 20 mm^3, 10 días, 20 días, y 30 días después de la administración inicial, respectivamente.

Una mezcla de 0,5 ml del polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 2 y 0,5 ml de adyuvante incompleto de Freund se administró a otro perro que tiene cáncer de mama 3 veces en

total de la misma manera que se ha descrito anteriormente. Además, se administraron 100 µg de interleucina 12 canina junto con el agente por vía subcutánea. Como resultado, un tumor de tamaño aproximadamente 123 mm^3 cuando se administró el agente terapéutico del cáncer remitió completamente 45 días después de la administración inicial del agente terapéutico del cáncer.

Además, una mezcla de 0,5 ml del polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 8 y 0,5 ml de adyuvante incompleto de Freund se administró a otro perro que tiene cáncer de mama 3 veces en total de la misma manera que se ha descrito anteriormente. Además, se administraron 100 µg de interleucina 12 canina junto con el agente por vía subcutánea. Como resultado, un tumor de tamaño aproximadamente 96 mm^3 cuando se administró el agente terapéutico del cáncer remitió completamente 27 días después de la administración inicial del agente terapéutico del cáncer.

(2) Evaluación de la capacidad inductora inmunidad-

Las muestras de sangre de los perros clínicamente afectados a la que se han administrado los polipéptidos recombinantes que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID Nº 6, la SEC ID Nº 2 y la SEC ID Nº: 8 en la prueba de administración llevada a cabo en (1) anteriormente se obtuvieron antes de la administración y 10 días y 30 días después de la administración inicial, las células mononucleares de sangre periférica se separaron de acuerdo con una técnica convencional, y se evaluó la capacidad de las proteínas recombinantes para la inducción de inmunidad se evaluó mediante el ensayo ELISPOT de IFNγ usando las células mononucleares de sangre periférica.

Se añadió etanol al 70 % a una placa de 96 pocillos (MultiScreen-IP, MAIPS4510, Millipore) en cantidades de 100 µl / pocillo, la placa se dejó en reposo durante 5 minutos, el etanol se retiró por aspiración, la placa se lavó con agua esterilizada, se añadió bicarbonato de sodio 200 mM (pH 8,2) en cantidades de 300 µl / pocillo, la placa se dejó reposar durante 5 minutos, el bicarbonato de sodio se retiró por aspiración, y se lavó la placa. Posteriormente, el anticuerpo monoclonal interferón γ anti-canino (clon 142529, MAB781, R & D) añadido a 200 mM de bicarbonato de sodio se añadió a la placa en cantidades de 0,5 µg / pocillo, la incubación se llevó a cabo a 37 ºC durante la noche, y el anticuerpo primario se pasó por fase sólida. Después de que el anticuerpo primario en la solución se retirara por aspiración, se añadió una solución de bloqueo (1 % de BSA-5 % de sacarosa-bicarbonato de sodio 200 mM, pH 8,2) en cantidades de 300 µl / pocillo, y la incubación se llevó a cabo en 4 ºC durante la noche para bloquear la placa. Después de retirar por aspiración la solución de bloqueo se añadió medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen) en cantidades de 300 µl/ / pocillo, la placa se dejó reposar durante 5 minutos, y el medio se retiró por aspiración. Después, se añadieron a la placa células mononucleares de sangre periférica caninas en suspensión en medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 % en cantidades de 5 x 10^5 células / pocillo, el polipéptido derivado de perro o el polipéptido derivado de ser humano utilizados para la administración se añadieron a la misma en cantidades de 10 µl / pocillo, y el cultivo se llevó a cabo a 37 ºC en 5 % de CO_2 durante 24 horas para producir interferón γ a partir de los inmunocitos de entre las células mononucleares de sangre periférica. Después de realizar el cultivo, se retiró el medio, y los pocillos se lavaron 6 veces con un lavado (0,1 % de Tween 20-bicarbonato sódico 200 mM, pH 8,2). Los anticuerpos policlonales de conejo anti-perro diluidos 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadieron a la placa en cantidades de 100µl/ pocillo y después se incubaron a 4 ºC durante la noche. Después de lavar los pocillos 3 veces con el lavado, los anticuerpos anti-conejo marcados con HRP diluidos 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadieron a la placa en cantidades de 100 µl/ pocillo, y la reacción se dejó proceder a 37 ºC durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con el lavado, se desarrolló un color con la ayuda de inmunotinción Konica (Konica), y los pocillos se lavaron con agua para terminar la reacción. Después de terminar la reacción, la membrana se secó y el número de manchas desarrolladas se contó usando el KS Elispot (Carl Zeiss). Como resultado, no se detectaron manchas en las células mononucleares de sangre periférica de perros clínicamente afectados antes de la administración del polipéptido. En el caso después de administrar los polipéptidos, sin embargo, se detectaron 13 y 82 manchas en las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEC ID Nº 6, 10 y 30 días después de la administración. En el caso de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID Nº 2, se detectaron 53 y 189 manchas en las células mononucleares de la sangre periférica 10 y 30 días después de la administración. En el caso de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID Nº 8, se detectaron 32 y 117 manchas en las células mononucleares de la sangre periférica 10 y 30 días después de la administración.

Los resultados anteriores demuestran que los inmunocitos que producen interferón γ específicamente en respuesta a las proteínas recombinantes que se han administrado se inducen en perros afectados clínicamente a los que se había administrado el polipéptido recombinante. Los resultados también demuestran que las reacciones inmunes en las que tales inmunocitos desempeñan un papel central producen los efectos antitumorales descritos en (1) anteriormente.

Ejemplo 4: Efectos antitumorales de las vacunas de ADN

Un plásmido recombinante se preparó usando el gen de la SEC ID Nº 19 del siguiente modo. Los reactivos (ADNc (1 µl) extraído de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) desde la línea celular de cáncer colorrectal de ratón (CT26, adquirido de la ATCC) en el que se había observado expresión de CAPRIN-1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores (mostrados por las SEC ID Nº 80 y 81), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a PCR de 30 ciclos a 98 ℃ durante 10 segundos, 55 ℃ durante 15 segundos, y 72 ℃ durante 4 minutos, utilizando un termociclador. Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEC ID Nº 20. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,100 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit.

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó, se analizó la secuencia del fragmento, y se obtuvo un plásmido que tenía un fragmento de gen amplificado que coincidía con la secuencia de interés. El plásmido se trató con la enzima de restricción *Eco*RI, el producto resultante se purificó con el kit de extracción de gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de mamífero (pcDNA3,1, Invitrogen) tratado con la enzima de restricción *Eco*RI de acuerdo con una técnica convencional.

50 µg de partículas de oro (Bio Rad), 100 µl de espermidina (Sigma) y 100 µl de $CaCl_2$ 1 M se añadieron a 100 µg de ADN plásmido preparado anteriormente, la mezcla se agitó con un agitador de vórtice y el porducto resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos (en lo sucesivo denominado "partículas de ADN-oro"). Después de centrifugar la mezcla a 3.000 rpm durante 1 minuto, se descartó el sobrenadante, y las partículas se lavaron 3 veces con etanol al 100 %. Se añadió etanol al 100 % (6 ml) a las partículas de ADN-oro, el productor resultante se agitó a fondo mediante agitación de vórtice, y las partículas de ADN-oro se introdujeron en el tubo de Tefzel (Bio Rad) y se precipitaron en la pared. El etanol en el tubo de Tefzel al que se han añadido las partículas de ADN-oro se secó con aire, y el tubo de secado se cortó a una longitud adecuada para aplicaciones de pistola de genes.

Las células CT26 se trasplantaron por vía subcutánea en las regiones dorsales de 20 ratones Balb / c (Japan SLC, Inc.) en cantidades de 10^6 células / ratón y se hicieron crecer hasta un diámetro del tumor de aproximadamente 7 mm. A partir de entonces, el tubo preparado anteriormente se fijó en la pistola de genes, las células se administraron por vía percutánea en las cavidades abdominales de ratones afeitados a una presión de 400 psi utilizando un gas de helio puro (la cantidad de ADN plásmido inoculado es 2 µg / ratón), y se evaluaron los efectos antitumorales.

Como resultado, los tumores aumentaron de tamaño en 10 ratones de control a los que se habían administrado plásmidos vacíos que comprenden los genes de CAPRIN-1 genes, y los 10 ratones murieron 63 días después del trasplante del tumor. En el caso de 10 ratones a los que se habían administrado los plásmidos que comprenden los genes de CAPRIN-1 insertados en el mismo, sin embargo, los tumores remitieron completamente a los 25 días del trasplante del tumor, y todos los ratones permanecieron vivos 63 días después del trasplante del tumor, cuando todos los ratones control murieron.

Ejemplo 5: Inducción de células T CD8 + reactivas-epítopo peptídico

(1) Predicción del motivo peptídico de unión a HLA-A0201 y el motivo peptídico de unión a HLA-A24

La información sobre la secuencia de aminoácidos del polipéptido CAPRIN-1 humano se obtuvo de GenBank. Con el fin de predecir un motivo peptídico de unión a HLA-A0201-y un motivo peptídico de unión HLA-A24, la secuencia de aminoácidos del polipéptido CAPRI-1 humano se analizó a través de un programa de predicción de ordenador utilizando softwares conocidos BIMAS (disponible en http: / /bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/), se seleccionaron 29 tipos de péptidos mostrados por las SEC ID Nº: 43 a la SEC ID Nº 71 que se ha previsto que serán capaces de unirse a las moléculas de HLA-A0201 y 5 tipos de péptidos mostrados por la SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 que se ha predicho que serán capaces de unirse a las moléculas de HLA-A24.

(2) Inducción de células T CD8 + reactivas-epítopo peptídico

La sangre periférica se separó de un individuo sano positivo a HLA-A0201, superpuesto en el medio de separación de linfocitos (OrganonpTeknika, Durham, NC), y se centrifugó a 1.500 rpm a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una fracción que contiene PBMC se recuperó y se lavó 3 (o más) veces en tampón de fosfato frío para obtener células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMC obtenidas se suspendieron en 20 ml de medio AIM-V (Life Technologies) y se adhirieron a un matraz de cultivo (Falcon) a 37 ℃ en 5 % de CO_2 durante 2 horas. Las células no adheridas se utilizaron para la preparación de células T y las células adheridas se utilizaron para la preparación de células dendríticas.

Las células adheridas se cultivaron en medio AIM-V en presencia de IL-4 (1.000 U / ml) y GM-CSF (1.000 U / ml). El medio se intercambió con otro medio AIM-V al que se había añadido IL-4 (1.000 U / ml), GM-CSF (1.000 U / ml), la IL-6 (1.000 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA), IL-1β (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA), y TNF-α (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA) 6 días más tarde, el cultivo se llevó a cabo durante 2 días adicionales y la población de células no adheridas obtenida se utilizó como células dendríticas.

Las células dendríticas preparadas se suspendieron en medio AIM-V a una densidad celular de 1 x 10^6 células / ml, los péptidos mostrados por las SEC ID Nº 43 a la SEC ID Nº 71 que se ha predicho que son capaces de unirse a las moléculas de HLA-A0201 seleccionadas en (1) anteriormente se añadieron a 10 µg/ml, y el cultivo se realizó usando una placa de 96 pocillos a 37 ºC en 5 % de CO_2 durante 4 horas. Después de realizar el cultivo, las células se irradiaron con rayos X (3.000 rad), se lavaron con medio AIM-V, se suspendieron en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano (Nabi, Miami, FL), IL-6 (1,000 U / ml), e IL-12 (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA), y se añadieron a una placa de 24 pocillos en cantidades de 1 x 10^5 células / pocillo. Además, se añadió la población de células T preparada en cantidades de 1 x 10^6 células / pocillo y se cultivaron a 37 ºC en 5% de CO_2. Los sobrenadantes del cultivo se descartaron 7 días más tarde, las células dendríticas tratadas con péptidos obtenidos de la manera anteriormente descrita e irradiados después con rayos X se suspendieron en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano (Nabi, Miami, FL), IL-7 (10 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA), e IL-2 (10 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA) (densidad celular: 1 x 10^5 células / ml), se añadieron las células a una placa de 24 pocillos en cantidades de 1 x 10^5 células / pocillo, y se llevó a cabo adicionalmente el cultivo. Después de repetir dicho procedimiento 4 a 6 veces cada 7 días, las células T estimuladas se recuperaron, y la inducción de células T CD8 + se confirmó mediante citometría de flujo.

En cuanto a los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 que se ha predicho que son capaces de unirse a la de las moléculas HLA-A24, también se intentó la inducción de células T CD8 + reactivas- epítopo peptídico de la misma manera que se ha descrito anteriormente con el uso de células dendríticas y la población de células T inducidas a partir de la sangre periférica de un individuo sano positivo para HLA-A24.

Como control negativo se usó un péptido que tiene una secuencia fuera del alcance de la presente invención (SEC ID Nº 77).

Ejemplo 6: Determinación del epítopo antigénico de las células T citotóxicas

(1) Capacidad para la producción de IFN-γ

Con el fin de determinar la especificidad de las células T que se había observado que crecían hasta epítopos peptídicos, entre las células T inducidas en el Ejemplo 5 (2), se añadieron 5 x 10^3 células T a 5 x 10^4 células T2 que expresan moléculas HLA-A0201 (Salter RD et al, Inmunogenética, 21.: 235-246, 1985, las células T2 se adquirieron en la ATCC) pulsadas con los péptidos que se ha predicho que son capaces de unirse a las moléculas HLA-A0201 (los péptidos se añadieron a medio AIM-V medio a 10 µg / ml y se cultivaron a 37 ºC en 5 % de CO_2 durante 4 horas), y el producto resultante se cultivó en una placa de 96 pocillos en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano durante 24 horas. Los sobrenadantes se recogieron después del cultivo y la cantidad de IFN-γ producido se midió mediante ELISA. Como resultado, la producción de IFN-γ se observó más en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se usaron las células T2 pulsadas con los péptidos de SEC ID Nº 43 a la SEC ID Nº 71 que en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se utilizaron células T2 no pulsadas con péptidos (Fig. 2). Los resultados demuestran que los péptidos anteriores son péptidos de epítopos de células T capaces de estimular específicamente la proliferación de células T HLA-A0201 + CD8 + para inducir la producción de IFN-γ.

De la misma manera que se ha descrito anteriormente, la especificidad de las células T CD8 + reactivas-epítopo peptídico inducidas con el uso de los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 en el Ejemplo 5 (2) a los epítopos peptídicos se determinó de la manera siguiente. Específicamente, el nivel de producción de IFN-γ por las células T contra las células JTK-LCL pulsadas con el péptido que expresan las moléculas de HLA-A24 (las células JTK-LCL se adquirieron de RIKEN, Japón) se midió mediante ELISA. Como resultado, la producción de IFN-γ se observó más en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se usaron las células T2 pulsadas con los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 que en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se utilizaron células JTK-LCL no pulsadas con péptidos (Fig. 3). Los resultados demuestran que los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 T son péptidos de epítopos de células T capaces de estimular específicamente la proliferación de células T CD8 + HLA-A24+ para inducir la producción de IFN-γ.

(2) Evaluación de la citotoxicidad

Posteriormente, se examinó sI los péptidos de SEC ID Nº 43 a la SEC ID Nº 71 utilizados en la presente invención se presentaban o no en las moléculas de HLA-A0201 sobre las células tumorales HLA-A0201+ que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano y si o no las células T CD8 + estimuladas con los péptidos eran capaces de destruir las células tumorales HLA-A0201 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano. 10^6 células de células de glioma humano U-87MG (adquiridas de ATCC), que se verificaron para que expresaran el polipéptido CAPRIN-1 humano se

recogieron en un tubo de centrífuga de 50 ml, se añadieron 100 µCi de cromo-51, y la incubación se llevó a cabo a 37 ℃ durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI (Gibco) que contenía suero bovino fetal al 10 % (en lo sucesivo, "FBS", Gibco) y se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo en V en cantidades de 10^3 células / pocillo. Además, se añadieron 5 x 10^4 células T CD8 + reactivas al epítopo peptídico HLA-A0201+ estimuladas con los péptidos en suspensión en medio RPMI que contiene 10 % de FBS, y el cultivo se llevó a cabo a 37 ℃ en 5 % de CO_2 durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 en el sobrenadante de cultivo liberado de las células tumorales alteradas para determinar la actividad citotóxica de las células T CD8 + estimuladas con péptidos. Como resultado, se encontró que las células T CD8 + HLA-A0201+ estimuladas con péptido tenían actividad citotóxica contra las células U-87MG (Fig. 4). En contraste, las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido de control negativo (SEC ID Nº 77) no mostraron actividad citotóxica. Por lo tanto, los péptidos utilizados en la presente invención (es decir, los péptidos de SEC ID Nº 43 a la SEC ID Nº 71) estaban presentes en las moléculas de HLA-A0201 en las células tumorales HLA-A0201 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano. Además, también se encontró que los péptidos serán capaces de inducir células T citotóxicas CD8+ que podrían romper dichas células tumorales.

Posteriormente, se examinó si los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 se presentaban o no en las moléculas HLA-A24 sobre las células tumorales HLA-A24+ que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano y si o no las células T CD8 + estimuladas con los péptidos eran capaces de destruir las células tumorales HLA-A24+ + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano del mismo modo que se ha descrito anteriormente. El cromo-51 se incorporó en las células JTK-LCL HLA-A24 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano, se añadieron células T CD8 + HLA-A24+ y epítopo reactivo de péptidos HLA-A24 + y, se llevó a cabo el cultivo y se midió la cantidad de cromo-51 en el sobrenadante del cultivo liberado de las células rotas. Como resultado, se descubrió que las células T CD8 + HLA-A24+ estimuladas con los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 tenían la actividad citotóxica contra las células JTK-LCL (Fig. 5). En cuanto a los péptidos de SEC ID Nº 72 a la SEC ID Nº 76 se encontró que estaban presentes en las moléculas HLA-A24 sobre las células HLA-A24 + que expresan el polipéptido CAPRI-1 humano, y se encontró que los péptidos eran capaces de inducir células T citotóxicas CD8 + capaces de romper dichas células. Las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido de control negativo (SEC ID Nº 77) no exhibieron citotoxicidad.

Con el fin de determinar la actividad citotóxica, 5 x 10^4 células T CD8 + estimuladas e inducidas por los péptidos utilizados en la presente invención se mezclaron con 10^3 células U-87MG o JTK-LCL en las que el cromo-51 se había incorporado, cultivado durante 4 horas, y se midió la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después del cultivo. La actividad citotóxica usada en el presente documento significa la actividad citotóxica de las células T CD8 + contra las células U-87MG o las células JTK-LCL (es decir, células diana) determinado de acuerdo con la siguiente ecuación *.

Ecuación* Actividad citotóxica (%) = cantidad de cromo-51 liberado de la célula U-87MG o JTK-LCL tras la adición de células T CD8 + / cantidad de cromo-51 liberado de la célula diana después de la adición de ácido clorhídrico 1 N X 100

Aplicabilidad industrial

La presente invención es industrialmente útil para el propósito de tratamiento y prevención de cáncer.

Esta descripción se refiere a la divulgación de la descripción y / o las figuras de la solicitud de patente Japonesa Nº 2008-202065, a la que la presente solicitud reivindica prioridad.

Listado de secuencias texto libre

SEC ID Nº: 31: Cebador T3
SEC ID Nº: 32: Cebador de T7
SEQ ID Nº: 33 a 34: cebadores
SEQ ID Nº: 35 a 36: Cebadores de GAPDH
SEQ ID Nº: 37 a 42 y 80 a 81 cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

<120> Composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de cánceres

<130> PH-4050-PCT

<150> JP 2008-202065
<151> 05-08-2008

<160> 81

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1
<211> 5562
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> CDS
<222> (190)..(2319)
<223>

<400> 1

```
cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg      60

ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc     120

ggaagggacc gccacccttg ccccctcagc tgcccactcg tgatttccag cggcctccgc     180

gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg      231
          Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
          1               5                   10

tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg      279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
15                  20                  25                  30

gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc      327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
                35                  40                  45

ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac      375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
            50                  55                  60

aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
        65                  70                  75

cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat      471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
    80                  85                  90

gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa      519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
95                  100                 105                 110
```

```
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca      567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
                115                 120                 125

ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
            130                 135                 140

cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
        145                 150                 155

ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga      711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
    160                 165                 170

gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat      759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr
175                 180                 185                 190

aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag      807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln
                195                 200                 205

tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa      855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu
            210                 215                 220

aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag      903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu
        225                 230                 235

cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat      951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn
    240                 245                 250

ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac      999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp
255                 260                 265                 270

cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa     1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln
                275                 280                 285

agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa     1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu
            290                 295                 300

aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt     1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val
        305                 310                 315

gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca     1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala
    320                 325                 330

tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca     1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala
335                 340                 345                 350

gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg     1287
```

```
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met
                355                 360                 365

cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat     1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn
            370                 375                 380

cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca     1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr
        385                 390                 395

caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa     1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu
    400                 405                 410

tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca     1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr
415                 420                 425                 430

cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa     1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln
                435                 440                 445

ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa     1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu
            450                 455                 460

cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act     1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr
        465                 470                 475

aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag     1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln
    480                 485                 490

gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca     1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala
495                 500                 505                 510

gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt     1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val
                515                 520                 525

cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag     1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln
            530                 535                 540

gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa     1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln
        545                 550                 555

aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat     1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His
    560                 565                 570

ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct     1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro
575                 580                 585                 590

cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat     2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn
```

```
                595                 600                 605

agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg     2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met
            610                 615                 620

aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt     2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly
        625                 630                 635

tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct     2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser
    640                 645                 650

cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat     2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr
655                 660                 665                 670

cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc     2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala
                675                 680                 685

cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa     2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln
            690                 695                 700

atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca    2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
        705

aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct   2409

ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat   2469

tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca tgttctgtcc   2529

taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc ttaggagtaa   2589

aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag   2649

gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat   2709

gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt   2769

tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat   2829

gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca   2889

cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac   2949

agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcacttttg    3009

aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa   3069

tatttagata ccttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat   3129

tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg   3189

ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac   3249

actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc   3309
```

aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt 3369

ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata 3429

agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa acactggtgt tcaacagcta 3489

gcagcttatg tgattcaccc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca 3549

gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609

ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669

agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729

ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789

tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849

taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt 3909

ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969

tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt 4029

caaaagtttt gtagggtggt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089

aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149

ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgcgtg ctttaaatga 4209

catctgcctg ggatgtacca caaccatatg ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269

atttgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329

atttgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389

ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449

gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509

actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569

tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629

tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689

ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749

ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809

tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869

taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929

tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989

aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049

atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109

tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169

gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229

atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289

tcattttatg tttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349

attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409

ttatggagtt aacggggagg aagacccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469

tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatgtt 5529

taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

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

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly

```
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
    370                 375                 380

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

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

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

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

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gln Gln Val Asn
705
```

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

<220>
<221> CDS
<222> (190)..(2279)
<223>

<400> 3

```
cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg      60

ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc     120

ggaagggacc gccacccttg ccccctcagc tgcccactcg tgatttccag cggcctccgc     180

gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg      231
          Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
          1               5                   10

tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg      279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
15                  20                  25                  30

gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc      327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
                35                  40                  45

ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac      375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
            50                  55                  60

aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
        65                  70                  75

cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat      471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
    80                  85                  90
```

```
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa      519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
95                  100                 105                 110

gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca      567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
                115                 120                 125

ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
            130                 135                 140

cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
        145                 150                 155

ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga      711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
    160                 165                 170

gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat      759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr
175                 180                 185                 190

aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag      807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln
                195                 200                 205

tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa      855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu
            210                 215                 220

aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag      903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu
        225                 230                 235

cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat      951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn
    240                 245                 250

ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac      999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp
255                 260                 265                 270

cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa     1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln
                275                 280                 285

agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa     1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu
            290                 295                 300

aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt     1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val
        305                 310                 315

gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca     1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala
    320                 325                 330
```

```
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca      1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala
335                 340                 345                 350

gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg      1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met
                355                 360                 365

cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat      1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn
            370                 375                 380

cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca      1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr
        385                 390                 395

caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa      1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu
    400                 405                 410

tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca      1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr
415                 420                 425                 430

cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa      1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln
                435                 440                 445

ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa      1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu
            450                 455                 460

cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act      1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr
        465                 470                 475

aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag      1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln
    480                 485                 490

gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca      1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala
495                 500                 505                 510

gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt      1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val
                515                 520                 525

cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag      1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln
            530                 535                 540

gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa      1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln
        545                 550                 555

aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat      1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His
    560                 565                 570

ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct      1959
```

```
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro
575                 580                 585                 590

cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat     2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn
                595                 600                 605

agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg     2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met
            610                 615                 620

aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt     2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly
        625                 630                 635

tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct     2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser
    640                 645                 650

cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat     2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr
655                 660                 665                 670

cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc     2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala
                675                 680                 685

cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc           2294
Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
            690

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt   2354

tccagacttg ttgctaggga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc   2414

caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac   2474

tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc   2534

taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg   2594

gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcatttttttt gaaacatgcc   2654

tattatattt tagggccaga cacccttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga   2714

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt   2774

gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg   2834

agctatactt aaaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga   2894

aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat   2954

gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggtttc   3014

ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgttaaggag gaattacaac gtactttgat   3074

ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca   3134

cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta   3194
```

tgttctttcc caccttgtag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254

tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314

gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tggtgctttt 3374

attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434

atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494

cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttgttga atgaatgaa 3553

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

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro

165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
370 375 380

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

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

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

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

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
        690
```

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

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

<400> 5

```
gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt      57
                                                  Met Ala Leu Ser
                                                  1

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt      105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
5                   10                  15                  20

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
                25                  30                  35

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
            40                  45                  50

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
        55                  60                  65

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
    70                  75                  80

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
85                  90                  95                  100

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
                105                 110                 115

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc      441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
            120                 125                 130

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca      489
```

```
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
        135                 140                 145

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca      537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
    150                 155                 160

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat      585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
165                 170                 175                 180

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag      633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
                185                 190                 195

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag      681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
            200                 205                 210

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg      729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
        215                 220                 225

act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag      777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
    230                 235                 240

gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca      825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
245                 250                 255                 260

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca      873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
                265                 270                 275

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc      921
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
            280                 285                 290

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct      969
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
        295                 300                 305

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag     1017
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
    310                 315                 320

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag     1065
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
325                 330                 335                 340

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct     1113
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
                345                 350                 355

tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct     1161
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
            360                 365                 370

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt     1209
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
```

```
        375                 380                 385

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

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

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

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

agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta   1462

ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg   1522

taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg   1582

gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa                                           1605
```

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

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu
    130                 135                 140

Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr
                165                 170                 175

Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
            180                 185                 190

Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
        195                 200                 205

Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
    210                 215                 220

Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg
225                 230                 235                 240

Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe
                245                 250                 255

Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala
            260                 265                 270

Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro
        275                 280                 285

Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro
    290                 295                 300

Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser
305                 310                 315                 320

Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser
                325                 330                 335

His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln
            340                 345                 350
```

```
Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu
        355                 360                 365

Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro
    370                 375                 380

Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met
385                 390                 395                 400

Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro
                405                 410                 415

Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser
            420                 425                 430

Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys
        435                 440                 445
```

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

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

<400> 7

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

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

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

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

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

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt      288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
                85                  90                  95

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat      336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
```

```
                100                 105                 110

aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt      384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt      432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                165                 170                 175

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
            180                 185                 190

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
        195                 200                 205

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
    210                 215                 220

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225                 230                 235                 240

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc      768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
                245                 250                 255

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca      816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
            260                 265                 270

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca      864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
        275                 280                 285

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat      912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
    290                 295                 300

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag      960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305                 310                 315                 320

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag     1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
                325                 330                 335

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg     1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
            340                 345                 350
```

```
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag      1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
        355                 360                 365

gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca      1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
    370                 375                 380

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca      1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385                 390                 395                 400

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc      1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
                405                 410                 415

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct      1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
            420                 425                 430

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag      1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
        435                 440                 445

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag      1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct      1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct      1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt      1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
            500                 505                 510

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc      1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
        515                 520                 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa      1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag      1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca      1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
                565                 570                 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act      1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
            580                 585                 590
```

```
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc      1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
        595                 600                 605

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt      1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
    610                 615                 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc      1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625                 630                 635                 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac      1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
                645                 650                 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc      2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
            660                 665                 670

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag      2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc      2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
    690                 695                 700

aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa              2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705                 710                 715

tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg   2214

ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact   2274

gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag   2334

gaaactattt ttattctgca tgttcttcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac   2394

tcagattcct caccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc   2454

atagttattt gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca   2514

acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg   2574

agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt   2634

ggagcactaa acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg   2694

gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca   2754

catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt   2814

gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc   2874

cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct   2934

gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt   2994

cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata   3054
```

tctaatggat aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114

aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccacccttttt aaattgctat cttttgaaaa 3174

gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234

agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294

ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354

tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414

aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474

agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534

tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594

tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654

atggtatttt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714

ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774

ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834

ttgaacattc cacattcaaa agtttttttgt agggtggtgg ggaaggggggg gtgtcttcaa 3894

tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954

attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctcccgt 4014

tgtgcgcttt aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatttta 4074

tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacaa 4134

tcctatatat aaaactaaat 4154

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

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
485 490 495

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

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

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
530 535 540

```
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
    690                 695                 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705                 710                 715
```

<210> 9
<211> 4939
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(2109)
<223>

<400> 9

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

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg       96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
```

```
                20                  25                  30

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

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

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

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt      288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
                85                  90                  95

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat      336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
            100                 105                 110

aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt      384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt      432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                165                 170                 175

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
            180                 185                 190

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
        195                 200                 205

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
    210                 215                 220

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225                 230                 235                 240

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc      768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
                245                 250                 255

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca      816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
            260                 265                 270
```

```
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca      864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
        275                 280                 285

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat      912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
    290                 295                 300

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag      960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305                 310                 315                 320

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag     1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
                325                 330                 335

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg     1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
            340                 345                 350

act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag     1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
        355                 360                 365

gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca     1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
    370                 375                 380

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca     1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385                 390                 395                 400

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc     1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
                405                 410                 415

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct     1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
            420                 425                 430

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag     1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
        435                 440                 445

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag     1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct     1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct     1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt     1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
            500                 505                 510
```

```
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc     1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
        515                 520                 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa     1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag     1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca     1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
                565                 570                 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act     1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
            580                 585                 590

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc     1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
        595                 600                 605

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt     1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
    610                 615                 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc     1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625                 630                 635                 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac     1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
                645                 650                 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc     2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
            660                 665                 670

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag     2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga         2109
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
    690                 695                 700

tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat   2169

gtaggttaca tgttaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga   2229

aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct   2289

gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt   2349

ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac   2409

tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt   2469

attcctcttt catttttgaa catgcatatt atattttagg gtcagaaatc ctttaatggc   2529
```

caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589

caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649

aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatttaa aaattacagg tttaaggagt 2709

ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc 2769

tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt 2829

aagggaagtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889

tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949

ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009

gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069

ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129

tacaagtcat tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189

ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249

aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309

cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369

aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaatactcc attagctcta 3429

ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489

acactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgccc acatgcttct 3549

tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaaccaaa 3609

tgccattttt gtcttctagg tcgtggaggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669

atgaacactc agcaagtgaa ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729

cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789

caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849

ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcatgttct tcctaagcgt 3909

catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcaccct tgcttaggag taaaacataa 3969

tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaaaa agcaagatta 4029

acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggtaattga 4089

caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149

tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc 4209

atgggccctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269

ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329

agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389

aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449

tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509

ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569

ttggtacagg tactgatgaa aatatctaat ggataatcat aacactcttg gtcacatgtt 4629

tttcctgcag cctgaaggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689

ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749

agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809

ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869

ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929

tgcatttatc 4939

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

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
115 120 125

```
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

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

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

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

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

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

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

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
```

```
610                 615                 620

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

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

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

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
    690                 695                 700
```

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

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

<400> 11

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

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

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

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

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

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt     288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
                85                  90                  95

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat     336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
            100                 105                 110
```

```
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt      384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt      432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                165                 170                 175

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
            180                 185                 190

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
        195                 200                 205

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
    210                 215                 220

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225                 230                 235                 240

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc      768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
                245                 250                 255

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca      816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
            260                 265                 270

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca      864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
        275                 280                 285

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat      912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
    290                 295                 300

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag      960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305                 310                 315                 320

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag     1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
                325                 330                 335

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg     1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
            340                 345                 350
```

```
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag      1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
        355                 360                 365

gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca      1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
    370                 375                 380

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca      1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385                 390                 395                 400

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc      1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
                405                 410                 415

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct      1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
            420                 425                 430

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag      1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
        435                 440                 445

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag      1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct      1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct      1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt      1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
            500                 505                 510

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc      1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
        515                 520                 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa      1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag      1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca      1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
                565                 570                 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act      1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
            580                 585                 590

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc      1824
```

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

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt     1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
    610                 615                 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc     1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625                 630                 635                 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac     1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
                645                 650                 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc     2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
            660                 665                 670

tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac    2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
        675

aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag   2130

agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc   2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt   2250

ttattctgca tgttcttcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct   2310

caccettgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttattt   2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc   2430

cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg   2490

gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa   2550

acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct   2610

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt   2670

gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat   2730

tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta   2790

cttaatgtga agtatttaga taccttttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact   2850

tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct   2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaatggat   2970

aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag   3030

atatcaaatg cctgctgcta ccacccttttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat   3090

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg   3150

gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca   3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggtta   3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc                             3306
```

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

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

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

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

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
```

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

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

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

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
        675
```

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

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

<400> 13

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

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

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

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

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

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt      288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
                85                  90                  95

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat      336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
            100                 105                 110

aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt      384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt      432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                165                 170                 175

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
            180                 185                 190

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      624
```

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

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
    210                 215                 220

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225                 230                 235                 240

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc      768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
                245                 250                 255

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca      816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
            260                 265                 270

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca      864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
        275                 280                 285

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat      912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
    290                 295                 300

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag      960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305                 310                 315                 320

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag     1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
                325                 330                 335

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg     1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
            340                 345                 350

act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag     1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
        355                 360                 365

gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca     1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
    370                 375                 380

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca     1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385                 390                 395                 400

cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc     1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
                405                 410                 415

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct     1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
            420                 425                 430

gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag     1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
```

```
        435                 440                 445

ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag      1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
    450                 455                 460

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct      1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465                 470                 475                 480

tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct      1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
                485                 490                 495

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt      1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
            500                 505                 510

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc      1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
        515                 520                 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa      1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
    530                 535                 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag      1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545                 550                 555                 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca      1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
                565                 570                 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act      1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
            580                 585                 590

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc      1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
        595                 600                 605

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt      1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
    610                 615                 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc      1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625                 630                 635                 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac      1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
                645                 650                 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc      2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
            660                 665                 670

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag      2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685
```

```
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc     2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
    690                 695                 700

aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa            2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705                 710                 715

tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg   2214

ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat   2274

tgtcagc                                                            2281
```

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

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
        115                 120                 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
    130                 135                 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160
```

```
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                165                 170                 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
485 490 495

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

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

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545 550 555 560

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
        675                 680                 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
    690                 695                 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705                 710                 715
```

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

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

<400> 15

```
cgcgtctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt     60

ctctcccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc      111
                        Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser
                        1               5                   10

ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat      159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn
                15                  20                  25

gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc      207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr
            30                  35                  40

ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg      255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val
        45                  50                  55

atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat      303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp
    60                  65                  70

gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag      351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln
75                  80                  85                  90

ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt      399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe
                95                  100                 105
```

```
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag      447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln
            110                 115                 120

aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa      495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu
        125                 130                 135

gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg      543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu
    140                 145                 150

gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg      591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu
155                 160                 165                 170

aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag      639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu
                175                 180                 185

ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat      687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn
            190                 195                 200

gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga      735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly
        205                 210                 215

aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att      783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile
    220                 225                 230

gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac      831
Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His
235                 240                 245                 250

cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt      879
Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val
                255                 260                 265

gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act      927
Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr
            270                 275                 280

gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg      975
Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met
        285                 290                 295

gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg     1023
Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp
    300                 305                 310

aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag     1071
Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln
315                 320                 325                 330

gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct     1119
Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala
                335                 340                 345

caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca     1167
```

```
Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala
            350                 355                 360

caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt     1215
Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe
        365                 370                 375

gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat     1263
Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn
    380                 385                 390

cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat     1311
Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His
395                 400                 405                 410

tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa     1359
Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu
                415                 420                 425

gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca     1407
Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala
            430                 435                 440

tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa     1455
Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln
        445                 450                 455

aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac     1503
Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp
    460                 465                 470

cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg     1551
Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val
475                 480                 485                 490

ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta     1599
Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val
                495                 500                 505

aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc     1647
Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala
            510                 515                 520

cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag     1695
Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln
        525                 530                 535

tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta     1743
Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val
    540                 545                 550

gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act     1791
Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr
555                 560                 565                 570

tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag     1839
Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln
                575                 580                 585

cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat     1887
Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr
```

```
            590                 595                 600

tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc     1935
Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly
        605                 610                 615

ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat     1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr
    620                 625                 630

gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat     2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr
635                 640                 645                 650

aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg     2079
Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
                655                 660                 665

gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca     2127
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro
            670                 675                 680

cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg     2175
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
        685                 690                 695

atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt   2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
    700                 705

ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc   2288

tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca   2348

ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca   2408

tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc   2468

ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc   2528

ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccctagagtc   2588

attcagtggt aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga   2648

gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac   2708

atttagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatcaca cagacaaggc tggtgccagc   2768

cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg   2828

taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt   2888

tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataatctgga tggccgcttc   2948

tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga   3008

gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc   3068

cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaatggat   3128

aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag   3188
```

acatcaaatg cctgctgctg ccacccttttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308

gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368

aaaaaaaaaa aaaaaaaa 3386

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

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380

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

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

Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
```

420 425 430

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Val Asn
705
```

<210> 17
<211> 3150
<212> ADN
<213> *Equus caballus*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1917)
<223>

<400> 17

```
atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa   48
Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu
1               5                   10                  15

agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc   96
Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val
            20                  25                  30

aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg  144
Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
        35                  40                  45

ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag  192
Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu
    50                  55                  60

cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt  240
Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu
65                  70                  75                  80

gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act  288
Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr
                85                  90                  95

gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ctc tct gaa gaa gag  336
Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu
            100                 105                 110

ttg tcg ctg ttg gat gag ttc tac aag tta gca gac cct gta cgg gac  384
Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp
        115                 120                 125

atg agc ttg agg ttg aat gag cag tat gag cat gcc tcc att cac ctg  432
Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
    130                 135                 140
```

```
tgg gac ttg ctg gaa ggg aag gaa aaa tct gtc tgt gga aca acc tat      480
Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr
145                 150                 155                 160

aaa gct ctg agg gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tcc aac tac ttt      528
Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe
                165                 170                 175

gac agc acc cac aac cac cag aat ggg ctc tgt gag gag gaa gag gct      576
Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala
            180                 185                 190

acc tca gct cca aca gct gaa gac cag gga gct gaa gct gaa cct gag      624
Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
        195                 200                 205

cca gca gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat      672
Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
    210                 215                 220

gta aat aga cag ttt atg gca gaa gcg cag ttc agt ggt gag aag gag      720
Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
225                 230                 235                 240

cag gtg gat gag tgg aca gtc gag acg gtc gag gtg gta aat tca ctc      768
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
                245                 250                 255

cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct      816
Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
            260                 265                 270

ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta      864
Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
        275                 280                 285

cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat      912
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
    290                 295                 300

tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct      960
Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
305                 310                 315                 320

gca cag cct atg aat cca gca cag aat atg gac atg ccc cag ctg gtt     1008
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
                325                 330                 335

tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt     1056
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
            340                 345                 350

cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt     1104
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
        355                 360                 365

gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca     1152
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
    370                 375                 380

gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc     1200
```

```
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
385                 390                 395                 400

tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct     1248
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
                405                 410                 415

tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc     1296
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
            420                 425                 430

agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg     1344
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
        435                 440                 445

ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta     1392
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu
    450                 455                 460

aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt     1440
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser
465                 470                 475                 480

ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag     1488
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln
                485                 490                 495

acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg     1536
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val
            500                 505                 510

acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt     1584
Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
        515                 520                 525

agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc     1632
Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
    530                 535                 540

cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga     1680
Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
545                 550                 555                 560

ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tct aac act cca     1728
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
                565                 570                 575

aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct     1776
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
            580                 585                 590

ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg     1824
Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
        595                 600                 605

cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga     1872
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
    610                 615                 620

ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa         1917
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
```

625 630 635

tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt 1977

taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg 2037

ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg 2097

aaactatttt tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac 2157

tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatc 2217

tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat 2277

ctacaaatca gccctagagt ttcatggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag 2337

gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat 2397

taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca 2457

tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcatcctct ggccaaacga ctgtggttaa 2517

aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaaatgcaaa 2577

attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat 2637

ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct 2697

tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct 2757

gttgctaatc cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa 2817

tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tcctgcagcc tgaaggtttt 2877

taaaaggaaa agatatcaaa tgcctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937

aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997

ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa 3057

acactggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcaccc cctgccttgt tagtgttacc 3117

catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

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

<400> 18

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

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

Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala

```
        35                  40                  45

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala
            180                 185                 190

Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
        195                 200                 205

Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
    210                 215                 220

Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
225                 230                 235                 240

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
                245                 250                 255

Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
        275                 280                 285
```

```
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
    290                 295                 300

Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
305                 310                 315                 320

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
                325                 330                 335

Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
            340                 345                 350

Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
        355                 360                 365

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
    370                 375                 380

Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
385                 390                 395                 400

Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
                405                 410                 415

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
            420                 425                 430

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
        435                 440                 445

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu
    450                 455                 460

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser
465                 470                 475                 480

Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln
                485                 490                 495

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val
            500                 505                 510

Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
        515                 520                 525
```

```
Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
    530                 535                 540

Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
545                 550                 555                 560

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
                565                 570                 575

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
            580                 585                 590

Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
        595                 600                 605

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
    610                 615                 620

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
625                 630                 635
```

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

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

<400> 19

```
gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg     60

cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca    120

ccacccttgc ccccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg      178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga      226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca      274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
            20                  25                  30

gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag      322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
        35                  40                  45

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg      370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
    50                  55                  60
```

```
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg      418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65                  70                  75                  80

aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag      466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
                85                  90                  95

tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg      514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
            100                 105                 110

agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca      562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
        115                 120                 125

gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta      610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
    130                 135                 140

aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat      658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145                 150                 155                 160

gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg      706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
                165                 170                 175

tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat      754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
            180                 185                 190

cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc      802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
        195                 200                 205

tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt      850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
    210                 215                 220

gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag      898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225                 230                 235                 240

tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag      946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
                245                 250                 255

gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa      994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
            260                 265                 270

gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa     1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
        275                 280                 285

tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc     1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
    290                 295                 300
```

```
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag      1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305                 310                 315                 320

gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc      1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
                325                 330                 335

cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg      1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
            340                 345                 350

aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat      1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
        355                 360                 365

aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat      1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380

cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat      1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385                 390                 395                 400

atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc      1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
                405                 410                 415

caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg      1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
            420                 425                 430

gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag      1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
        435                 440                 445

cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag      1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
    450                 455                 460

att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca      1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465                 470                 475                 480

tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt      1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
                485                 490                 495

aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag      1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
            500                 505                 510

tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat      1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
        515                 520                 525

gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac      1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
    530                 535                 540

cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa      1858
```

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

caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac     1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
                565                 570                 575

cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac     1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
            580                 585                 590

act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta     2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
        595                 600                 605

tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg     2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
    610                 615                 620

ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca     2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625                 630                 635                 640

ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct     2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
                645                 650                 655

ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc     2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
            660                 665                 670

aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt     2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
        675                 680                 685

gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag     2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
    690                 695                 700

caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact         2342
Gln Val Asn
705

ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg   2402

aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt   2462

acattacctg gatatggaag gaaactattt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat   2522

cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat   2582

tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaaatg   2642

caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt   2702

aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta   2762

gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac   2822

caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca   2882
```

ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag 2942

tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002

atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062

ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122

ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat 3182

tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242

cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302

cctgctgcta ccacccttta aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga 3362

ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422

taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482

agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542

tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttcctc 3602

aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662

tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta 3722

gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782

tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttatttttctg 3842

tacagaaatt aaatttttact tttagccttt tgtaaacttt ttttttttt ttccaagccg 3902

gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962

gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022

gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttatttttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082

acttttctca tgtgtggtta tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142

aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202

cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262

aatccctaga tggtgtgtta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322

ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382

cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac 4442

ttgtttattt tttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502

accattgcag ttctagtgag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562

actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc 4622

ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682

ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742

aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802

ctcccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922

tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982

ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042

tgcttattct caggttcatt cactaaggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102

atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac 5162

ttaaggaaat agggtattgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222

tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282

acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342

acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402

caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgctcct tgaagagaga 5462

agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522

gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582

gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta 5642

tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatc tctttagcga gacaacctga 5702

aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762

tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822

tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882

tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942

agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002

ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc 6062

tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg gggggggtg gccagaatag 6122

tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 6181

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

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
```

260 265 270

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705
```

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

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

<400> 21

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60

tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc     120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc        171
                    Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                    1               5                   10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag       219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
            15                  20                  25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc       267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
        30                  35                  40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc       315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
    45                  50                  55

gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat       363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
60                  65                  70                  75

tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg       411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
                80                  85                  90

gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca       459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
            95                  100                 105

aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa       507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
        110                 115                 120

aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca       555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala
    125                 130                 135

gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat       603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp
140                 145                 150                 155

aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt       651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser
                160                 165                 170

gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc       699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe
            175                 180                 185

tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag       747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu
        190                 195                 200

cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa       795
```

```
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys
    205                 210                 215

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt      843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val
220                 225                 230                 235

gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa      891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln
                240                 245                 250

aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag      939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu
            255                 260                 265

gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag      987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu
        270                 275                 280

caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca     1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala
    285                 290                 295

gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca     1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr
300                 305                 310                 315

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct     1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala
                320                 325                 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag     1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln
            335                 340                 345

tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa     1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln
        350                 355                 360

atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa     1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu
    365                 370                 375

aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct     1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro
380                 385                 390                 395

acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct     1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser
                400                 405                 410

gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc     1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala
            415                 420                 425

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct     1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser
        430                 435                 440

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa     1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys
```

```
    445                 450                 455

gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag     1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln
460                 465                 470                 475

act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc     1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe
                480                 485                 490

cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat     1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn
            495                 500                 505

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca     1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro
        510                 515                 520

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac     1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr
    525                 530                 535

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa     1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu
540                 545                 550                 555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac     1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr
                560                 565                 570

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa     1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln
            575                 580                 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac     1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr
        590                 595                 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg     1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu
    605                 610                 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat     2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp
620                 625                 630                 635

ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag     2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln
                640                 645                 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga     2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly
            655                 660                 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga     2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly
        670                 675                 680

gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg     2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro
    685                 690                 695
```

caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt 2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
700 705

ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc 2342

tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca 2402

ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactattt ttattctgca 2462

tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc 2522

cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga 2582

agtggcttgg aaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642

ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762

ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822

ctaccagcct tgacatagca ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882

tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942

ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg 3002

ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062

gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcatcacta 3122

atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182

atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt 3242

aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccacccttttt aaattgctat ctttagaaaa 3302

gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362

agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422

gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482

ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542

ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgccttа 3602

ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatgtt 3662

ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722

ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc 3782

taagttaatg ttatttttctg tacagaaatt aaatttttact tttagccttt tgtaaacttt 3842

ttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902

gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962

ccacattcaa aagttttgta gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022

ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtacatca tattggaagg 4082

gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142

gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202

atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tggtgtgtta cgtgtgtaga atataatttt 4262

atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322

tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta 4382

aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt tttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442

atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag ttttaacgtc tgcattcaag 4502

actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562

agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622

tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682

ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742

cacgtgtata atgccccccc ctcccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802

gccatttttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862

ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922

aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982

caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaaggtg cttggcagac 5042

aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102

tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggtattgt agcttaggct gatcataccc 5162

ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222

gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282

tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342

gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402

aagtgctcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462

gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522

catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582

cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatc 5642

tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702

ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca 5762

gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt 5822

cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882

agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942

agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002

ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062

ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122

aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 6141

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

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380

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

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
```

405 410 415

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705
```

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

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

<400> 23

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc     60

tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc    120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc       171
                    Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                    1               5                   10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag       219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
            15                  20                  25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc       267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
        30                  35                  40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc       315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
    45                  50                  55

gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat       363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
60                  65                  70                  75

tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg       411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
                80                  85                  90

gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca       459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
            95                  100                 105
```

```
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa      507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
        110                 115                 120

aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca      555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala
    125                 130                 135

gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat      603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp
140                 145                 150                 155

aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt      651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser
                160                 165                 170

gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc      699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe
            175                 180                 185

tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag      747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu
        190                 195                 200

cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa      795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys
    205                 210                 215

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt      843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val
220                 225                 230                 235

gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa      891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln
                240                 245                 250

aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag      939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu
            255                 260                 265

gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag      987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu
        270                 275                 280

caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca     1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala
    285                 290                 295

gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca     1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr
300                 305                 310                 315

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct     1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala
                320                 325                 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag     1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln
            335                 340                 345

tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa     1227
```

```
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln
        350                 355                 360

atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta     1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val
    365                 370                 375

tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg     1323
Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu
380                 385                 390                 395

gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa     1371
Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln
                400                 405                 410

gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca     1419
Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr
            415                 420                 425

agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct     1467
Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala
        430                 435                 440

acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca     1515
Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr
    445                 450                 455

ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct     1563
Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala
460                 465                 470                 475

gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac     1611
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His
                480                 485                 490

agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg     1659
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr
            495                 500                 505

gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg     1707
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr
        510                 515                 520

tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc     1755
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser
    525                 530                 535

agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg     1803
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu
540                 545                 550                 555

caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa     1851
Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln
                560                 565                 570

gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca     1899
Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro
            575                 580                 585

cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg     1947
Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly
```

```
        590                 595                 600

tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat     1995
Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn
    605                 610                 615

gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act     2043
Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr
620                 625                 630                 635

cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac     2091
Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr
                640                 645                 650

tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct     2139
Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser
            655                 660                 665

ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca     2187
Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro
        670                 675                 680

aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa     2235
Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
    685                 690                 695

tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg   2295

ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact   2355

gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag   2415

gaaactattt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata   2475

caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata   2535

atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct   2595

tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat   2655

tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc   2715

tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt   2775

actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctcactagtc ttctggccaa   2835

acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa   2895

gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg   2955

ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact   3015

taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca   3075

taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata   3135

ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct   3195

cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccacccttttt   3255

aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg   3315
```

aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375

ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435

gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495

tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa 3555

agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615

cagtgactta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675

gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735

ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttatttttctg tacagaaatt aaatttttact 3795

tttagccttt tgtaaacttt ttttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855

ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915

tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta gggtggtgga taatggggaa 3975

gcttcaatgt ttatttttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035

tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095

tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt 4155

attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tggtgtgtta 4215

cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275

attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335

agtgtagggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt tttaagttgc 4395

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455

ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515

agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575

tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635

ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695

ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctcccccagg tagcatgcca 4755

ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg 4815

attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875

tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935

atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995

cactaaggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055

atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggtattgt 5115

agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175

ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235

tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295

ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355

caccctaagg aaaactcctt aagtgctcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415

tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475

gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535

tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa 5595

tttcctctaa atactatatc tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655

tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc 5715

aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa 5775

tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835

tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895

agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955

ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015

tgtgtattgt tttttttgg gggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075

ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 6114

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

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met
    370                 375                 380

Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr
            420                 425                 430

Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro
        435                 440                 445

Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr
    450                 455                 460

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

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

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

Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser
        515                 520                 525

Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln
    530                 535                 540

Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly
545                 550                 555                 560

Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His
```

```
                    565                 570                 575

Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro
            580                 585                 590

Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg
        595                 600                 605

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 25

```
gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg      60

cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca     120

ccacccttgc ccccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg       178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga       226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca      274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
            20                  25                  30

gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag      322
```

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

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg      370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
    50                  55                  60

aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg      418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65                  70                  75                  80

aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag      466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
                85                  90                  95

tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg      514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
            100                 105                 110

agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca      562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
        115                 120                 125

gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta      610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
    130                 135                 140

aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat      658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145                 150                 155                 160

gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg      706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
                165                 170                 175

tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat      754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
            180                 185                 190

cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc      802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
        195                 200                 205

tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt      850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
    210                 215                 220

gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag      898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225                 230                 235                 240

tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag      946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
                245                 250                 255

gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa      994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
            260                 265                 270

gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa     1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
```

```
        275                 280                 285

tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc     1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
    290                 295                 300

agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag     1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305                 310                 315                 320

gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc     1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
                325                 330                 335

cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg     1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
            340                 345                 350

aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat     1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
        355                 360                 365

aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat     1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380

cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat     1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385                 390                 395                 400

atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc     1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
                405                 410                 415

caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg     1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
            420                 425                 430

gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag     1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
        435                 440                 445

cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag     1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
    450                 455                 460

att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca     1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465                 470                 475                 480

tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt     1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
                485                 490                 495

aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag     1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
            500                 505                 510

tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat     1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
        515                 520                 525
```

```
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac     1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
    530                 535                 540

cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa     1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545                 550                 555                 560

caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac     1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
                565                 570                 575

cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac     1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
            580                 585                 590

act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta     2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
        595                 600                 605

tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg     2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
    610                 615                 620

ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca     2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625                 630                 635                 640

ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct     2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
                645                 650                 655

ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc     2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
            660                 665                 670

aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat     2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
        675                 680                 685

ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaag     2297
Ile Leu Trp Trp
    690

aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt   2357

gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta   2417

atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacatttttct ctgcctcaga   2477

aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta   2537

ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata   2597

aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt   2657

caaatggcca gataagccac agttttagct agagaaccat ttagaattga cataactaat   2717

ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg   2777
```

tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837

ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897

gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957

ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017

tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077

ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcatctggg aaaaatactg 3137

aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca 3197

tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257

gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317

agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377

gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437

ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497

catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

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

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
        355                 360                 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
```

595 600 605

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

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

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

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

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

Ile Leu Trp Trp
690

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

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

<400> 27

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60

tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc 120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
1 5 10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
15 20 25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
30 35 40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
45 50 55

gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat 363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
60 65 70 75

```
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg      411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
                80                  85                  90

gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca      459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
            95                  100                 105

aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa      507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
        110                 115                 120

aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca      555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala
    125                 130                 135

gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat      603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp
140                 145                 150                 155

aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt      651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser
                160                 165                 170

gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc      699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe
            175                 180                 185

tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag      747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu
        190                 195                 200

cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa      795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys
    205                 210                 215

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt      843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val
220                 225                 230                 235

gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa      891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln
                240                 245                 250

aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag      939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu
            255                 260                 265

gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag      987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu
        270                 275                 280

caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca     1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala
    285                 290                 295

gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca     1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr
300                 305                 310                 315
```

```
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct     1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala
                320                 325                 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag     1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln
            335                 340                 345

tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa     1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln
        350                 355                 360

atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa     1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu
    365                 370                 375

aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct     1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro
380                 385                 390                 395

acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct     1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser
                400                 405                 410

gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc     1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala
            415                 420                 425

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct     1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser
        430                 435                 440

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa     1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys
    445                 450                 455

gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag     1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln
460                 465                 470                 475

act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc     1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe
                480                 485                 490

cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat     1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn
            495                 500                 505

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca     1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro
        510                 515                 520

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac     1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr
    525                 530                 535

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa     1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu
540                 545                 550                 555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac     1851
```

```
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr
                560                 565                 570

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa      1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln
            575                 580                 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac      1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr
        590                 595                 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg      1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu
    605                 610                 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat      2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp
620                 625                 630                 635

ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag      2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln
                640                 645                 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga      2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly
            655                 660                 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga      2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly
        670                 675                 680

gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc       2237
Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
    685                 690

ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata   2297

catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt   2357

catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag   2417

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta   2477

aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa   2537

cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat   2597

atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agttttagct agagaaccat   2657

ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa   2717

ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat   2777

taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa   2837

aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg   2897

taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca   2957

gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt   3017
```

aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077

gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc 3137

ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197

gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257

ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt 3317

attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377

atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437

cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497

aaaaaaaaaa a 3508

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

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
    370                 375                 380
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
```

625 630 635 640

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

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

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

Ile Leu Trp Trp
690

<210> 29
<211> 2109
<212> ADN
<213> Gallus gallus

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(2109)
<223>

<400> 29

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg 48
Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala
1 5 10 15

ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg 96
Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro
20 25 30

cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag 144
Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
35 40 45

cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa 192
Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
50 55 60

aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt 240
Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca 288
Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
85 90 95

aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg 336
Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
100 105 110

agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag 384
Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
115 120 125

```
ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag      432
Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
    130                 135                 140

ctg cag ttc att ttg gac aag ttg ggt gac gat gaa gtg cgc agt gac      480
Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
145                 150                 155                 160

ttg aaa caa gga tca aat gga gta ccg gta ctg aca gag gag gaa ctg      528
Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu
                165                 170                 175

aca atg ctg gat gaa ttt tac aag cta gtt tac cct gaa agg gac atg      576
Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met
            180                 185                 190

aac atg agg ttg aat gag cag tat gag caa gca tct gtt cac ctg tgg      624
Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp
        195                 200                 205

gac tta ctg gaa ggg aag gaa aaa ccc gtt tgt gga aca acc tat aaa      672
Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys
    210                 215                 220

gcc ctg aag gag gtt gtt gaa cgt att ctt caa act agt tac ttt gat      720
Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp
225                 230                 235                 240

agc acc cat aac cat cag aac ggg tta tgt gag gaa gaa gag gca gca      768
Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala
                245                 250                 255

ccc aca cct gca gta gaa gac act gta gca gaa gct gag cct gat cca      816
Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro
            260                 265                 270

gca gaa gaa ttt act gaa cct act gaa gtt gaa tcg act gag tat gta      864
Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val
        275                 280                 285

aac aga caa ttc atg gca gag act cag ttc agc agt agt gag aag gaa      912
Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu
    290                 295                 300

cag gta gat gag tgg aca gtt gaa acg gtt gag gtt gta aat tca ctg      960
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
305                 310                 315                 320

cag caa caa aca caa gct aca tct cct cca gtt cct gaa cct cat aca     1008
Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr
                325                 330                 335

ctc act act gtg gct caa gca gat cct ctt gtt aga aga cag aga gta     1056
Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
            340                 345                 350

cag gac ctt atg gcc cag atg cag ggt cca tat aac ttc atg cag gac     1104
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp
        355                 360                 365
```

```
tct atg ctg gag ttt gag aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct     1152
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
    370                 375                 380

gca cag ccc atg aat cca gca cag aat ttg gac atg ccg caa atg gtc     1200
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val
385                 390                 395                 400

tgc cct cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt     1248
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
                405                 410                 415

cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt     1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
            420                 425                 430

gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca     1344
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
        435                 440                 445

gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg     1392
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met
    450                 455                 460

tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca     1440
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala
465                 470                 475                 480

tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc     1488
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
                485                 490                 495

agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta     1536
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
            500                 505                 510

ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt     1584
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
        515                 520                 525

aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat     1632
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
    530                 535                 540

cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag     1680
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
545                 550                 555                 560

aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg     1728
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val
                565                 570                 575

gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc     1776
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
            580                 585                 590

aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca     1824
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
        595                 600                 605

cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga     1872
```

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

ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg     1920
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
625                 630                 635                 640

aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca     1968
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
                645                 650                 655

aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga     2016
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
            660                 665                 670

caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga     2064
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
        675                 680                 685

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

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

<400> 30

```
Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala
1               5                   10                  15

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

Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
        35                  40                  45

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

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

Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
                85                  90                  95

Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
            100                 105                 110

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
        115                 120                 125
```

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

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
145                 150                 155                 160

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

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met
            180                 185                 190

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp
        195                 200                 205

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys
    210                 215                 220

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

Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala
                245                 250                 255

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

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

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

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
305                 310                 315                 320

Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr
                325                 330                 335

Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
            340                 345                 350

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp
        355                 360                 365
```

```
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
    370                 375                 380

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val
385                 390                 395                 400

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

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

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
        435                 440                 445

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 31
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador T3

<400> 31
aattaaccct cactaaaggg 20

<210> 32
<211> 19
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador T7

<400> 32
taatacgact cactatagg 19

<210> 33
<211> 18
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 33
aaggtttgaa tggagtgc 18

<210> 34
<211> 18
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 34
tgctcctttt caccactg 18

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador de GAPDH

<400> 35
gggctgcttt taactctg 18

<210> 36
<211> 18
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de GAPDH

<400> 36
ccaggaaatg agcttgac 18

<210> 37
<211> 27
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 37
catatggcat taagtcaaga tattcag 27

<210> 38
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 38
ggtacctttg cggcatccct ctg 23

<210> 39
<211> 21
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 39
catatgccgt cggccaccag c 21

<210> 40
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 40
ggtaccattc acttgctgag tg 22

<210> 41
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 41
gagctcatgc cctcggccac cag 23

<210> 42
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 42
ctcgagttaa ttcacttgct gag 23

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 43

Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile
1 5 10

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 44

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile
1 5

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 46

Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu
1 5 10

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 47

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
1 5 10

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 48

Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 49

Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 50

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

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 51

Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val
1 5

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 52

Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val
1 5 10

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 53

Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 54

Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met
1 5

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 55

Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu
1 5 10

<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 56

Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
1 5 10

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 57

Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 58

Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 59

Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Thr Ser
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 60

Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val
1 5

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 61

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val
1 5 10

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 63

Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala
1 5

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 64

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
1 5 10

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 65

Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 66

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

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 67

Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
1 5

<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 68

Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
1 5 10

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 69

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val
1 5 10

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 70

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val
1 5

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 71

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val
1 5 10

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 72

Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
1 5

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 73

Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp
1 5 10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 74

Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser
1 5 10

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 75

Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
1 5

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 76

Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe
1 5 10

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 77

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Met His Glu
1 5 10

<210> 78
<211> 109
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 78

Pro Arg Ala Ser Leu Gly Val Ser Glu Thr Leu Leu Cys Thr Ser Gly
1 5 10 15

Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
20 25 30

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr
35 40 45

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

Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp
85 90 95

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Lys
100 105

<210> 79
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 79

Ser Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5 10 15

Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu
20 25 30

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val
50 55 60

Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp
65 70 75 80

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln
85 90

<210> 80
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 80
atgccctcgg ccaccagcca cagc 24

<210> 81
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 81
ttaattcact tgctgagtgt tcat 24

REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso como agente inductor de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario, comprendiendo el agente, como principio activo, al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c), o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*:

(a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquiera de las SEC ID Nº: 43 a 76 en el listado de secuencias;
(b) un polipéptido que tiene el 85 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a); y
(c) un polipéptido de hasta 12 aminoácidos que comprende el polipéptido (a) como secuencia parcial del mismo.

2. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, como principio activo, uno o una pluralidad de dichos polipéptidos.

3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, que es:

para su uso tratando una célula presentadora de antígeno con el agente *in vitro* y administrando a un paciente la célula presentadora de antígeno; o
para su uso tratando una célula presentadora de antígeno con el agente *in vitro*, poniendo en contacto la célula presentadora de antígeno con células T *in vitro*, y administrando a un paciente las células T aisladas que se unen selectivamente a la célula presentadora de antígeno; o
para su uso administrando el agente al paciente.

4. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer de animales.

5. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago o cáncer colorrectal.

6. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que el animal es un ser humano, un perro o un gato.

7. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente inmunopotenciador.

8. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente inmunopotenciador es al menos un adyuvante o una citoquina seleccionados del grupo que consiste en adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli IC y un derivado del mismo, oligonucleótido CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α, interferón β, interferón ω, interferón γ y ligando de Flt3.

9. Uso de al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad o vector recombinante como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la fabricación de un medicamento para inducir inmunidad.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el medicamento es para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el medicamento comprende además un agente inmunopotenciador.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agente inmunopotenciador es al menos un adyuvante o una citoquina seleccionados del grupo que consiste en adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli IC y un derivado del mismo, oligonucleótido CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α, interferón β, interferón ω, interferón γ y ligando de Flt3.

13. Una célula presentadora de antígeno aislada que comprende un complejo del polipéptido que tiene la actividad inductora de inmunidad indicada en la reivindicación 1 y una molécula de HLA.

14. Una célula T aislada que se une de forma selectiva a un complejo del polipéptido que tiene la actividad inductora de inmunidad indicada en la reivindicación 1 y una molécula de HLA.

15. La célula presentadora de antígeno de la reivindicación 13 o la célula T aislada de la reivindicación 14, para su uso en la inducción de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario.

16. La célula presentadora de antígeno o la célula T aislada para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, que es para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

17. Uso de la célula presentadora de antígeno de la reivindicación 13 o la célula T aislada de la reivindicación 14, en la fabricación de un medicamento para inducir inmunidad.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento es para su uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

Fig. 1

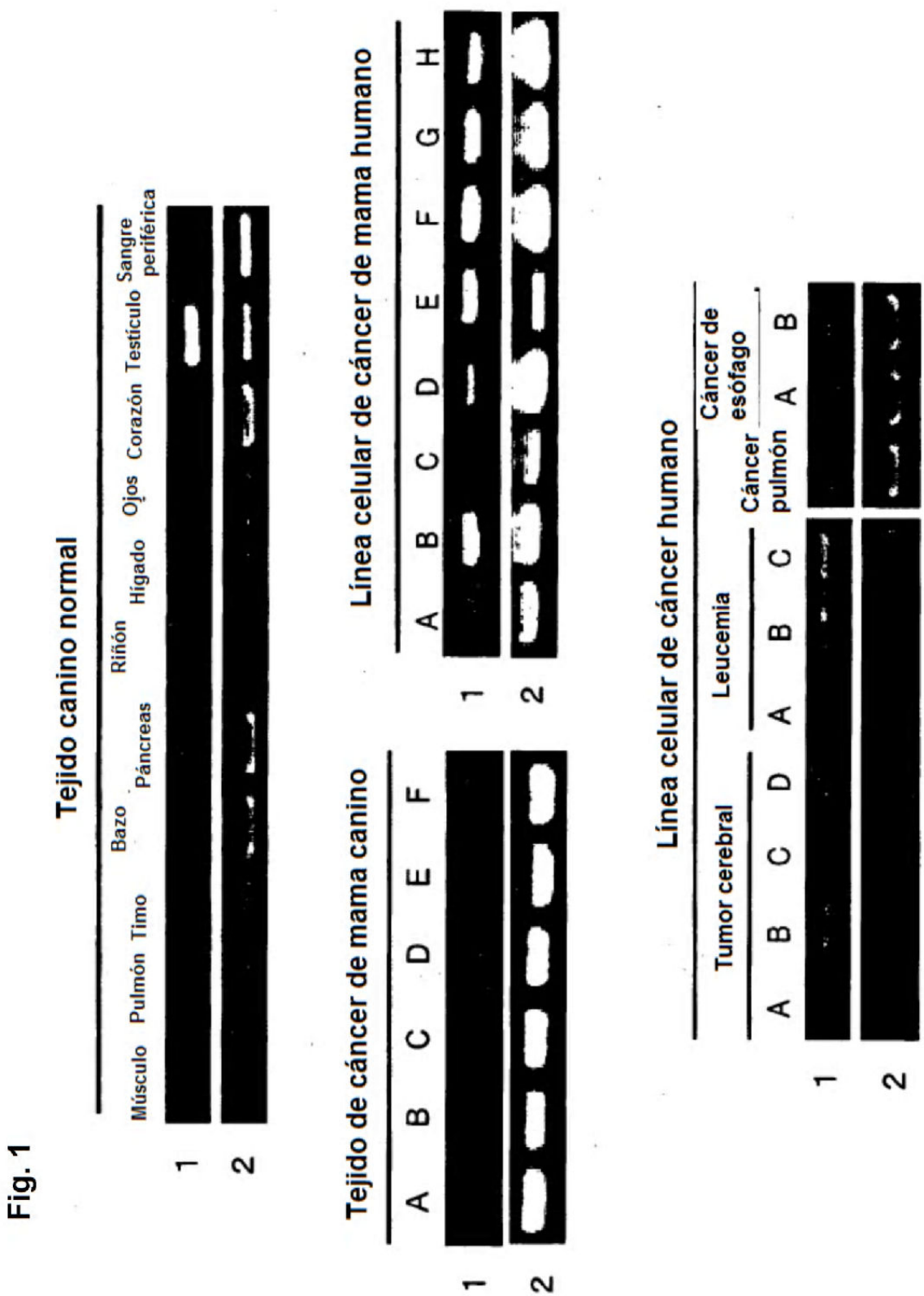

Tejido canino normal
Músculo
Pulmón
Timo
Bazo
Páncreas
Riñón
Hígado
Ojos
Corazón
Testículo
Sangre periférica
1
2
Tejido de cáncer de mama canino
A B C D E F
1
2
Línea celular de cáncer de mama humano
A B C D E F G H
1
2
Línea celular de cáncer humano
Tumor cerebral
A B C D
Leucemia
A B C
Cáncer pulmón
A B
Cáncer de esófago
A B
1
2

Fig. 2

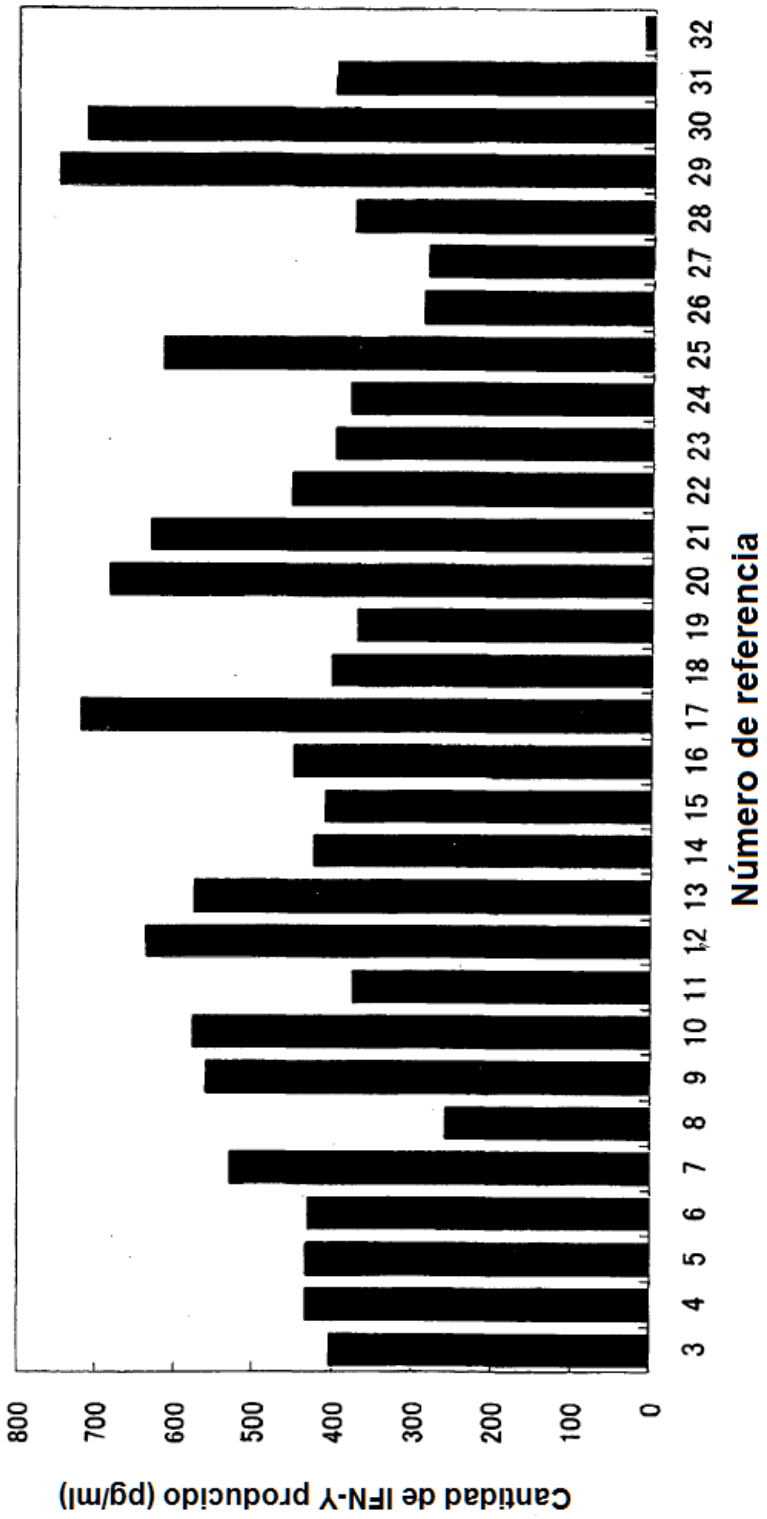

Cantidad de IFN-γ producido (pg/ml)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Número de referencia
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

Fig. 3

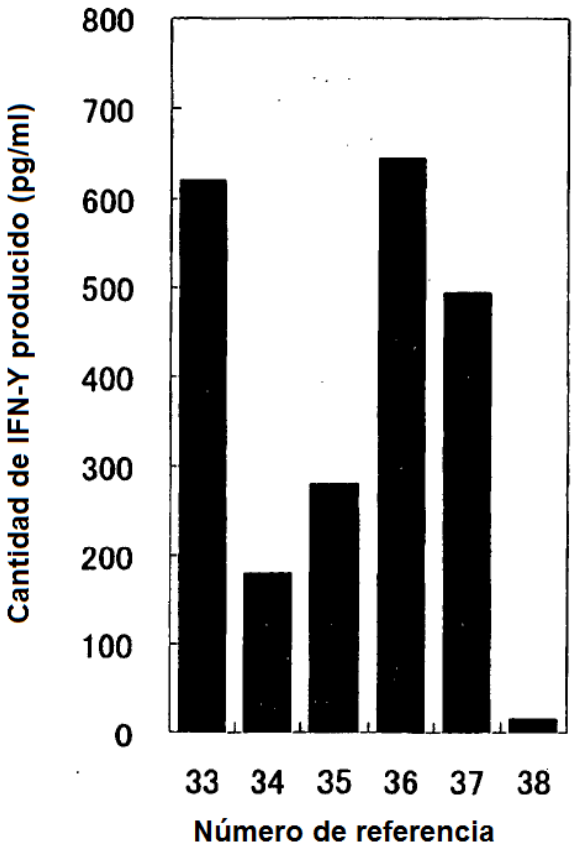

800
700
600
500
400
300
200
100
0
Cantidad de IFN-Y producido (pg/ml)
33
34
35
36
37
38
Número de referencia

Fig. 4

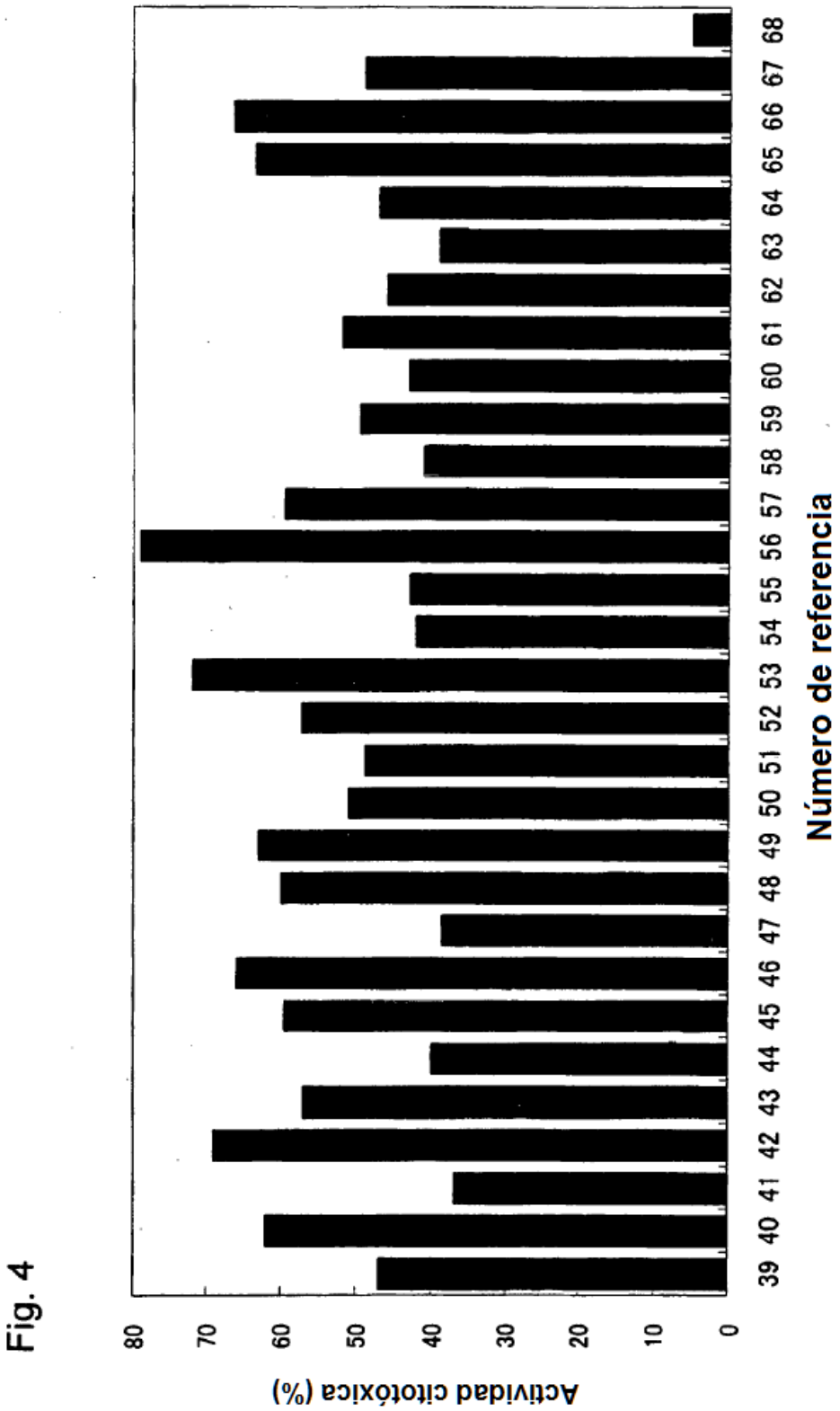
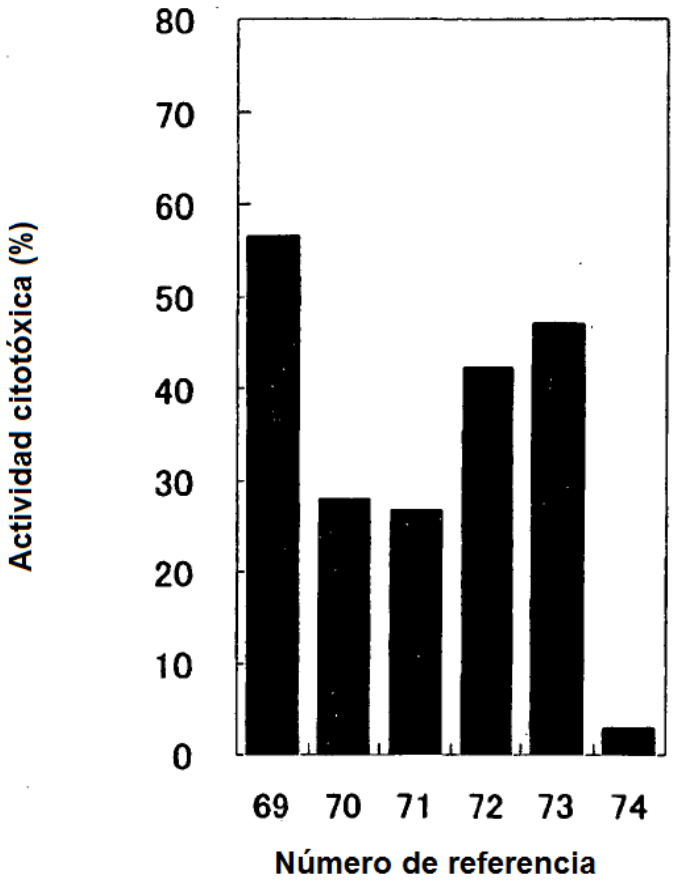

Actividad citotóxica (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68
Número de referencia

Fig. 5


Actividad citotóxica (%)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
69
70
71
72
73
74
Número de referencia