

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 854**

51 Int. Cl.:

C12N 15/09 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2002** **E 02733265 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 1403366**

54 Título: **Genes con expresión específica de células ES**

30 Prioridad:

31.05.2001 JP 2001165927

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.09.2015

73 Titular/es:

YAMANAKA, SHINYA (50.0%)
2-9-7-1401, Dougashiba, Tennoji-ku Osaka-shi
Osaka 543-0033, JP y
SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

YAMANAKA, SHINYA y
KAIHO, EIKO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 544 854 T3

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

DESCRIPCIÓN

Genes con expresión específica de células ES

La presente invención se refiere al uso de un gen ECAT (gen transcrito asociado a células ES) expresado específicamente en células ES (células madre embrionarias).

5 Técnica anterior

Una célula madre embrionaria (ES, del inglés "embryonic stem") es una célula aislada a partir de un embrión temprano de mamífero, que continúa proliferando de forma semipermanente, aunque conserva la capacidad de diferenciarse en cualquier célula en el cuerpo, es decir, la pluripotencia. Las células ES se establecieron por primera vez en
 10 ratón en 1981, y aportaron una técnica trascendental para el análisis de la función génica utilizando ratones con genes desactivados. Aunque el establecimiento de las células ES humanas ya se describió en 1998, su aplicación en la medicina regenerativa ha sido muy esperada. Un intento es lograr una recuperación funcional mediante el trasplante de células musculares cardíacas o células nerviosas diferenciadas procedentes de células ES, en pacientes con infarto de corazón y enfermedades neurodegenerativas.

Aunque la terapia de trasplante de células ya se ha empleado, como se observa típicamente en el injerto de médula
 15 en la leucemia, está asociada con dos problemas, garantizar un suministro suficiente de células que se van a trasplantar e inhibir una reacción de rechazo. El uso de las células ES que se dividen de forma semipermanente, resuelve totalmente el problema de un suministro garantizado de una cantidad suficiente de células. Cuando se combina con la tecnología de clonación de células somáticas, por otra parte, la reacción de rechazo también se puede superar. Cuando se establece una célula ES a partir de un embrión clonado, preparado a partir de una célula somática
 20 de un paciente y se utiliza para trasplante, el rechazo no puede ocurrir ya que tiene el mismo gen que el paciente. Por lo tanto, las células ES tienen el potencial de resolver simultáneamente los dos problemas de la terapia de trasplante de células.

Aunque las células ES tienen un potencial elevado tal y como se ha descrito anteriormente, las células ES humanas son difíciles de establecer y mantener, en comparación con las células ES de ratón. Por lo tanto, es necesario el
 25 desarrollo de una técnica de establecimiento y una técnica de cultivo fiables. Además, para que se establezca una célula ES humana, se tiene que sacrificar un embrión. Cuando se combina con la tecnología de clonación de células somáticas, conduce fácilmente a la clonación humana. Por lo tanto, para resolver este tipo de cuestiones éticas, se desea el desarrollo de una técnica para producir directamente una célula similar a ES que tenga pluripotencia, a partir de una célula somática, sin tener que pasar por un embrión.

Lo que desempeña un papel clave en el desarrollo de estas técnicas es un gen (gen transcrito asociado a células
 30 ES, en lo sucesivo, gen ECAT), que se expresa específicamente en las células pluripotenciales tales como células ES y similares. El gen ECAT se convierte en un marcador para determinar si la célula es una célula ES. Además, las células ES se pueden seleccionar de manera eficaz a partir de un cultivo mixto de diversos tipos de células, mediante la combinación de una región de control del gen ECAT que induce la expresión específica de células ES y un gen
 35 de resistencia a los fármacos (documento JP-T-9-500004; correspondiente a la patente de Estados Unidos nº 6146888). Además, puede ser posible favorecer la conversión de una célula somática a una célula similar a ES mediante la inducción de la expresión de un gen ECAT.

El único gen descrito hasta la fecha como un gen ECAT es el gen del factor de transcripción Oct3 (también denominado Oct4, POU5f1, en lo sucesivo, se denominará Oct-3/4). Aunque se ha descrito un gen similar con respecto a
 40 los seres humanos (en lo sucesivo, denominado gen hOct-3/4: Takeda et al., Nucleic Acids Res. 20: 4613-4620, 1992, SEQ ID NO: 39), no se ha encontrado hasta ahora ninguna reseña sobre una expresión específica verificada en células ES del gen hOct-3/4. Oct-3/4 es un factor de transcripción que se expresa específicamente en una célula ES y una célula EG (células germinales embrionarias), cuya expresión desaparece junto con la diferenciación celular. Por lo tanto, se utiliza como un marcador de células ES, y se ha intentado el establecimiento eficaz de células
 45 ES mediante el intercambio de un gen por uno de resistencia a neomicina en su locus génico (documento JP-T-9-500004; correspondiente a la Patente de Estados Unidos nº 6146888). Sin embargo, también se ha documentado en un informe que Oct-3/4 se expresa también en las células del trofodermo, además de las células pluripotenciales (Biol Reprod 63: 1698-1705, 2000). Por lo tanto, el uso del gen Oct-3/4 solo como indicador, produce como resultado la selección de células distintas a las células ES. Para evitar este riesgo, es deseable identificar varios genes ECAT
 50 y usarlos de forma combinada.

Incluso si se induce la expresión solo de Oct-3/4 en células somáticas, no se observa la conversión a células similares a ES. Incluso si Oct-3/4 se expresa constantemente, la diferenciación de las células ES (diferenciación en endodermo primitivo, ectodermo primitivo) asociada con la retirada de LIF (factor inhibidor de la leucemia) no se puede
 55 inhibir. Por el contrario, se ha publicado un informe interesante en el que al aumentar la cantidad de expresión de Oct-3/4 solo aproximadamente 1,5 veces el nivel general, se induce una diferenciación similar a la asociada con la retirada de LIF (Experimental Medicine, 19, 330-338, 2001). Como se ha descrito anteriormente, la acción de Oct-3/4 no es simple y la inducción del mismo en células ES mediante la expresión de Oct-3/4 solo en células somáticas, es difícil. Desde este aspecto, también, se considera necesario combinar varios genes ECAT y analizar las células ES.

Sin embargo, no se han encontrado genes ECAT distintos del gen Oct-3/4 y existe un gran requerimiento de que se proporcione un nuevo gen ECAT, desde los aspectos de la medicina regenerativa y la aplicación de células ES al trasplante de células.

Descripción de la invención

- 5 La presente invención tiene por objeto proporcionar un método de escrutinio de células ES utilizando un gen ECAT y un péptido de un producto génico codificado por el mismo.

Para identificar genes ECAT candidatos, los presentes inventores utilizaron la base de datos EST (marcador de secuencia expresada) (detalle que se describirá posteriormente) para el análisis informático, e identificaron genes candidatos hasta llegar a 10 genes. De los 10 genes, 8 genes se sometieron a transferencia Northern, mediante la cual se analizó la expresión en células ES y 12 tipos de órganos (ratón). Como resultado, se encontró que la expresión de los 8 genes era específica de las células ES. También se encontró que la expresión de estos genes desaparecía rápidamente después de la estimulación de las células ES con ácido retinoico, es decir, mediante inducción de la diferenciación. Basándose en los resultados anteriores, los presentes inventores han encontrado que estos 8 genes son genes ECAT, lo que ha dado como resultado la realización de la presente invención. De los dos genes restantes, un gen se analizó por transferencia Northern y técnicas similares, y se encontró que el gen era un gen ECAT.

Además, se ha identificado un gen humano homólogo al gen ECAT (en lo sucesivo, hECAT) y se ha analizado la expresión en células ES y 13 tipos de órganos (humanos).

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

- 20 (1) Uso de una sonda que comprende un ADN del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 4 o 15;

(b) un ADN que se hibrida con el ADN de (a) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES,

para determinar si una célula, que no se ha obtenido a partir de un embrión humano, es una célula ES.

- 25 (2) Uso de una sonda que comprende un ADN del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31;

(b) un ADN que se hibrida con el ADN de (a) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES,

para determinar si una célula, que no se ha obtenido a partir de un embrión humano, es una célula ES.

- 30 (3) Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 15 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 16.

- 35 (4) El método mencionado anteriormente en (3) que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 11 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 12.

(5) El método mencionado anteriormente en (3) o (4) que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 25 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 26.

- 40 (6) Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 32.

- 45 (7) El método mencionado anteriormente en (6) que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 39 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 40.

(8) Uso de una sonda que comprende un ADN que no tiene menos de 20 bases continuas procedentes de una secuencia de bases descrita en SEQ ID NO: 15, en donde el ADN no tiene una secuencia repetitiva, para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.

- 50 (9) Uso de una sonda que comprende un ADN que no tiene menos de 20 bases continuas procedentes de una se-

cuencia de bases descrita en SEQ ID NO: 31, en donde el ADN no tiene una secuencia repetitiva, para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.

5 (10) Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión de un gen expresado específicamente en una célula ES, empleando la sonda definida en (1) u (8) mencionados anteriormente.

(11) Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión de un gen expresado específicamente en una célula ES, empleando la sonda definida en (2) o (9) mencionados anteriormente.

10 (12) El método de (10) mencionado anteriormente que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 2 u 11.

(13) El método de (10) o (12) mencionados anteriormente que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 25.

(14) El método de (11) mencionado anteriormente que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 27.

15 (15) El método de (11) o (14) mencionados anteriormente que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 39.

(16) El uso de un anticuerpo para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, en donde el anticuerpo se une específicamente a una proteína del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 16;

20 (b) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos de (a), en donde se delecionan, sustituyen o adicionan uno a varios aminoácidos, y que se expresa específicamente en una célula ES.

(17) El uso de un anticuerpo para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, en donde el anticuerpo se une específicamente a una proteína del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 32;

25 (b) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos de (a) en donde se delecionan, sustituyen o adicionan uno a varios aminoácidos, y que se expresa específicamente en una célula ES.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un análisis de la expresión de cada gen ECAT en una célula ES y en 12 tipos de órganos en ratón adulto mediante transferencia Northern.

30 La Fig. 2 muestra un análisis de la expresión de cada gen ECAT en una célula ES, en una célula madre mesenquimática y en 13 tipos de órganos en ser humano adulto mediante transferencia Northern.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere al uso de un gen expresado específicamente en una célula ES (en lo sucesivo, denominado también gen con expresión específica de célula ES), a saber, un gen ECAT. Es posible determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, por la presencia de expresión de un gen ECAT como indicador.

En esta memoria se describe una sonda para la selección de células ES para decidir sobre la célula ES como se ha descrito. A modo de ejemplo de esta sonda se puede mencionar específicamente un polinucleótido que contiene un ADN que comprende una secuencia de bases representada en una cualquiera de SEQ ID NOs: 1 - 8 (la invención es
40 SEQ ID NO: 4), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 9 (en lo sucesivo, gen ECAT1), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 11 (en lo sucesivo, gen ECAT2), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 13 (en lo sucesivo, gen ECAT3), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 15 (la invención, en lo sucesivo, gen ECAT4), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 17 (en lo sucesivo, gen ECAT5), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 19 (en lo sucesivo, gen ECAT6), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 21 (en lo sucesivo, gen ECAT7), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 23 (en lo sucesivo, gen ECAT8) o un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 41 (en lo sucesivo, gen ECAT9). Por otra parte, la sonda para la selección de células ES puede ser cualquiera siempre que pueda alcanzar
45 el objeto de confirmar la presencia o no de expresión de un gen ECAT, y puede ser la secuencia de bases mencionada anteriormente que se somete a una modificación mediante sustitución, delección, adición y similares. Específi-
50

amente, un polinucleótido que comprende un ADN que se hibrida con un gen ECAT en condiciones estrictas y que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES, y un polinucleótido que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases de un gen ECAT, en donde de una a varias bases están delecionadas, sustituidas o añadidas, y que es capaz de hibridarse, en condiciones rigurosas, con un ADN que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES, se puede utilizar preferiblemente como una sonda para la selección de células ES. Los ejemplos específicos descritos en esta memoria incluyen un polinucleótido que contiene un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 27 (en lo sucesivo, gen hECAT2), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 29 (en lo sucesivo, gen hECAT3), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31 (la invención, en lo sucesivo, gen hECAT4), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 33 (en lo sucesivo, gen hECAT5), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 35 (en lo sucesivo, gen hECAT7), un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 37 (en lo sucesivo, gen hECAT8) o un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 43 (en lo sucesivo, gen hECAT9).

Además, un polinucleótido que contiene un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 25, es decir, un ADN que codifica Oct-3/4, o un ADN que comprende una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 39, es decir, un ADN que codifica hOct-3/4, también se puede utilizar como una sonda de selección de células ES. Debido a que un informe ha documentado que el gen Oct-3/4 se expresa incluso en las células del trofodermo, tal y como se ha mencionado anteriormente, es preferible el uso simultáneo de un polinucleótido que contiene preferiblemente un gen ECAT distinto del gen Oct-3/4 o del gen hOct-3/4 y similares, tal como la nueva sonda para la selección de células ES de la presente invención. Incluso en el caso de una nueva sonda para la selección de células ES que contiene el gen ECAT mencionado anteriormente, es preferible el uso simultáneo de varios tipos de sondas para determinar con mayor precisión si se trata de una célula ES.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "condiciones rigurosas" significa las condiciones bajo las cuales un ADN que tiene aproximadamente 70% o más, preferiblemente aproximadamente 80% o más, particularmente preferido aproximadamente 90% o más de homología en una secuencia de bases, se puede hibridar, en donde el rigor se puede controlar cambiando de forma apropiada la temperatura, la concentración de sales y similares durante la reacción de hibridación y el lavado. Las condiciones más preferibles son aquellas bajo las cuales se puede hibridar un ADN que tiene aproximadamente no menos de 95% de homología.

Un gen ECAT2 se describe como un gen pH34 que muestra una disminución de la expresión cuando una célula EC se estimula con ácido retinoico (Differentiation 46: 61-67, 1991), y de acuerdo con la base de datos de RIKEN, se describe como ESG 1 (gen específico de una célula ES). Además, un gen ECAT3 es un gen que codifica una proteína de ratón que tiene una caja F, cuya expresión se describe en el testículo y el ovario (Current Biology 9: 1180-1182, 1999). Se describe un gen ECAT7 como una proteína DNMT3L que es similar a DNMT3 que causa la metilación del ADN (Genomics 65: 293-298, 2000). El gen ECAT9 se describe como un factor de crecimiento llamado GDF3, en Jones CM et al., Mol Endocrinol. 6: 1961-1968, 1992 para ratón, y en Caricasole et al., Oncogene 16: 95-103, 1998 para ser humano. No hay ningún informe sobre una expresión específica en células ES. Con respecto al gen ECAT4, el gen ECAT5 y el gen ECAT6, no se encuentra ningún informe en la bibliografía publicada, pero una búsqueda en una base de datos de proteínas ha revelado que el gen ECAT4 tiene una caja homeo, el gen ECAT5 tiene homología con el oncogén H-Ras y el gen ECAT6 es similar a la queratina. Para el gen ECAT5, a pesar de que se conoce su secuencia parcial, no se ha determinado una secuencia de ADNc por sí misma, ni la secuencia de aminoácidos de una proteína que esté codificada por el ADN.

Por otra parte, la sonda para seleccionar células ES incluye un fragmento de ADN que consiste en una secuencia parcial que comprende 20 o más bases continuas sin una secuencia repetida, procedente de la secuencia de bases descrita en SEQ ID NO: 9, 11, 13, 15 (invención), 17, 19, 21, 23 o 41, o SEQ ID NO: 27, 29, 31 (invención), 33, 35, 37 o 43, que se construye basándose en las secuencias de varios genes ECAT y genes hECAT. El fragmento de ADN no está particularmente limitado siempre que se pueda hibridar con el gen ECAT o el gen hECAT. Específicamente, es un ADN que contiene una secuencia parcial continua que comprende generalmente 20 bases o más, preferiblemente aproximadamente 100 bases o más, y más preferiblemente aproximadamente 200 bases o más, de la secuencia de bases de cada SEQ ID NO, que contiene al menos una secuencia específica para diversos genes ECAT o genes hECAT destinadas a la detección, y que no consiste en una secuencia repetida aislada. Los ejemplos preferibles de la misma incluyen un fragmento de ADN representado en SEQ ID NOs: 1-8 (la invención es SEQ ID NO: 4).

De los 9 tipos de genes ECAT de ratón mencionados anteriormente, se ha encontrado que 7 tipos, gen ECAT2, gen ECAT3, gen ECAT4, gen ECAT5, gen ECAT7, gen ECAT8 y gen ECAT9, tienen los genes ECAT humanos correspondientes (se mencionan a continuación: gen hECAT2, gen hECAT3, gen hECAT4, gen hECAT5, gen hECAT7, gen hECAT8 y gen hECAT9, respectivamente). Entre éstos, las secuencias de bases de los genes hECAT3, hECAT5 y hECAT8 y las secuencias de aminoácidos de las proteínas codificadas por las secuencias de bases no se han determinado.

La sonda empleada en la presente invención se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos en este campo. Por ejemplo, esta sonda se puede preparar como un ADN aislado mediante la escisión de EST del gen ECAT correspondiente con una enzima de restricción, un ADN obtenido mediante amplificación con PCR utilizando

como molde, ADN genómico, ADN complementario (ADNc) preparado a partir de ARNm obtenido a partir de células ES, ADN sintetizado químicamente y un ADN construido mediante una combinación adecuada de estos métodos.

La presente invención proporciona un método de escrutinio de una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano, en busca de una célula ES, que se caracteriza por el análisis del estado de expresión de un gen expresado específicamente en una célula ES. Tal y como se usa en el presente documento, el "gen expresado específicamente en una célula ES" es el gen ECAT4 o el gen hECAT4.

En la presente invención, una célula ES que no se ha obtenido a partir de un embrión humano se escruta mediante el análisis del estado de expresión de un gen expresado específicamente en las células ES o una proteína expresada específicamente en células ES y que está codificada por dicho gen. Para el análisis del estado de expresión a nivel del gen, se puede utilizar la sonda mencionada anteriormente para la selección de células ES. También es preferible utilizar simultáneamente una sonda que comprende un polinucleótido que tiene un ADN que codifica Oct-3/4, como se ha mencionado anteriormente. Tal sonda se puede marcar con una sustancia fluorescente, una enzima, un radioisótopo o similar. Para el análisis del estado de expresión a nivel de proteínas, una sustancia que tiene afinidad específica hacia la proteína mencionada anteriormente, expresada específicamente en las células ES, tal como un anticuerpo, se utiliza para examinar la expresión intracelular de la proteína. Más específicamente, se emplean métodos que utilizan una reacción antígeno-anticuerpo puesta en práctica generalmente en el campo pertinente, tal como inmunotransferencia, inmunoprecipitación y similares. El anticuerpo en esta memoria no está particularmente limitado, siempre que pueda unirse específicamente a la proteína, y puede ser cualquiera entre un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal y un fragmento funcional de los mismos. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos se pueden marcar con una sustancia fluorescente, una enzima, un radioisótopo o similares.

Por otra parte, pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar apropiadamente de acuerdo con un método convencional.

Además del uso del gen ECAT como sonda para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, el gen ECAT también se puede utilizar para la separación selectiva de células ES a partir de una mezcla de células ES y otros tipos de células. Los presentes inventores han preparado un vector dirigido para intercambiar un gen de selección de fármacos en una región de traducción de proteínas de cada gen ECAT y, utilizando este vector, han establecido células ES que causaron una recombinación homóloga. Específicamente, se aplicó la técnica descrita en el documento JP-T-9-500004 (correspondiente a la Patente de Estados Unidos nº 6146888). Por ejemplo, una célula en la que se ha intercambiado un gen de resistencia a la neomicina en un gen ECAT3, gen ECAT4 o gen ECAT5, se cultivó en presencia de G418, pero la diferenciación celular no se observó en una célula seleccionada. Tales resultados sugieren un posible uso del gen ECAT para la separación selectiva de las células ES. Para una selección asegurada solo de las células ES, es preferible llevar a cabo una recombinación homóloga usando múltiples tipos de vectores que incorporan diferentes genes ECAT.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle haciendo referencia a los Ejemplos, que no se deben interpretar como limitativos.

Ejemplo 1 Identificación de un gen ECAT de ratón

(1) Identificación de un gen candidato mediante análisis por ordenador

(procedimiento)

La base de datos EST se utilizó para identificar los genes candidatos de ECAT. EST se obtiene mediante la extracción al azar de una cantidad de clones de ADNc a partir de genotecas de ADNc obtenidas a partir de varias células y órganos, analizando solo una reacción de la secuencia del extremo 5' o 3' de la misma y registrando la misma en una base de datos pública. Los ESTs se puede decir que son un catálogo de genes expresados en cada célula y cada órgano. Se han registrado más de un millón de clones obtenidos a partir de ratón y más de 30000 clones obtenidos a partir de células ES de ratón.

Como base de datos de EST, se utilizó Unigene. Unigene se prepara agrupando clones de EST, que se consideran que se han obtenido a partir del mismo gen, y a 5 de marzo de 2001, se han descrito 79917 conjuntos para la base de datos de EST de ratón, en donde cada conjunto consiste en al menos un EST o un gen conocido.

Como método de análisis, se utilizó el método de presentación diferencial digital. Este método se utiliza para examinar la frecuencia de la presencia de cada conjunto en las genotecas de células y órganos designados, a saber, el número de clones EST contenidos en cada conjunto se divide por el número de registros EST completos obtenidos a partir de la genoteca de los mismos, para examinar de este modo la frecuencia de la expresión entre diferentes células y entre diferentes órganos.

La frecuencia de la expresión génica en las genotecas obtenidas a partir de los siguientes 5 tipos de células y un órgano, se analizó por el método de presentación diferencial digital. El número entre paréntesis para cada grupo es

el número de clones analizados. Para el Grupo 1 hasta el Grupo 5, se analizaron todas las genotecas correspondientes. Dado que los datos del Grupo 6 contenían cantidades enormes, se analizaron 23 genotecas extraídas que incluían órganos y células de todo el cuerpo, del mayor tipo posible de tipos.

Grupo 1, óvulos fecundados en fase de célula 1 a blastocisto (49050 clones)

5 Grupo 2, células ES o células de carcinoma embrionario (32277 clones)

Grupo 3, feto hasta 8,5 días después de la fertilización (46728 clones)

Grupo 4, feto 9 días después de la fertilización (128882 clones)

Grupo 5, testículo (65685 clones)

Grupo 6, otras células, tejidos (272460 clones)

10 En cuanto al conjunto que se esperaba que se expresara específicamente en óvulos fertilizados y células pluripotenciales, tales como células ES y similares, por el método de presentación diferencial digital, se realizó una búsqueda en la base de datos EST obtenida a partir de ratón, utilizando BlastN para examinar si EST estaba presente solo en las genotecas obtenidas a partir de células pluripotenciales.

La base de datos y el programa de análisis tenían las siguientes direcciones URLs.

15 Colección de secuencias de ratón Unigene

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Unigene/Mm.Home.html>

Presentación diferencial digital

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Unigene/ddd.cgi?ORG=Mm>

Búsqueda en Blast

20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>

(Resultados)

Como resultado del análisis por el método de presentación diferencial digital y la búsqueda en la base de datos EST utilizando BlastN, se identificaron 10 genes. Los ESTs de estos genes estaban presentes muy frecuentemente en los óvulos fertilizados y las células ES, pero no se encontraron en otras células ni en tejidos del Grupo 6. Aunque EST estaba incluido en las genotecas obtenidas a partir de feto y de testículo para algunos genes, ya que éste muy probablemente se había obtenido a partir de una célula germinal primordial o de una célula madre de esperma, que es una célula pluripotencial, se incluyeron entre los candidatos para gen ECAT. Aunque el gen Oct-3/4 estaba presente con una frecuencia muy elevada en los óvulos fertilizados y las células ES, también se encontraba en otras células y órganos, aunque en menor cantidad. Entre los candidatos, en la base de datos de EST obtenida a partir de ratón se buscaron 8 genes utilizando BlastN, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1 (ECAT1-8).

30 De los dos genes restantes, se analizó un gen (ECAT9) de la misma manera. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

ECATs	EST					
	Grupo 1 óvulos	Grupo 2 ES (EC)	Grupo 3 -E8.5	Grupo 4 E9-	Grupo 5 testículo	Grupo 6 otros
Oct3/4	10	13	4	1	0	2
1	7	24	0	0	0	0
2	32	18	0	0	0	0
3	37	13	0	0	0	0
4	2	14	1	1	3	0
5	0	11	0	0	0	0
6	0	7	0	0	0	0
7	4	9	0	0	1	2
8	0	7	0	0	2	0
9	4	11	0	0	0	2

Análisis de transferencia Northern

(procedimiento)

Los genes candidatos identificados por análisis informático se analizaron en busca de expresión real específica de células ES mediante transferencia Northern. Con el empleo de Trizol (fabricado por Lifetech Oriental Co. Ltd.), el ARN total fue extraído a partir de células ES indiferenciadas y células ES diferenciadas inducidas con ácido retinoico durante 5 días. Los ARNs obtenidos a partir de diversos órganos de ratones adultos fueron adquiridos en Sawady Tecnología Co., Ltd. El ARN total (5 µg) se separó en gel de agarosa con formalina, se transfirió a una membrana de nailon y se fijó por reticulación con UV. Cuando el EST de un gen objeto estaba comercialmente disponible, ese ADN se usó como sonda. Cuando el EST no estaba disponible, un fragmento de ADN específico para cada ECAT se amplificó por PCR y se utilizó como sonda. En concreto, empleando las siguientes sondas, se examinó la expresión de Oct-3/4, ECAT1, ECAT2, ECAT3, ECAT4, ECAT5, ECAT6, ECAT7 y ECAT8. Además, también se examinó la expresión de ECAT9.

Oct-3/4: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 25, que se había preparado mediante la escisión del plásmido C1 en BS KS (Cell 60: 461-472, 1990) con EcoRI.

ECAT1: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 1, que se había preparado mediante la escisión de Mm.31054EST (nº AI467128) con Sall/NotI.

ECAT2: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 2, que se había preparado mediante la escisión de pH34EST (nº AA473366) con Sall/NotI.

ECAT3: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 3, que se había preparado mediante la escisión de FBX15EST (nº AA571680) con Sall/NotI.

ECAT4: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 4, que se había preparado mediante la escisión del fragmento con EcoRI procedente de un plásmido obtenido mediante la amplificación de una región codificadora de una caja homeo para "Gateway" mediante PCR y clonación TA de la misma.

ECAT5: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 5, que se había preparado mediante la escisión del fragmento con EcoRI procedente de un plásmido obtenido por RT-PCR de E-RasS118/RACE11 y clonación TA.

ECAT6: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 6, que es un producto de la PCR de queratina E (48927S/48927AS).

ECAT7: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 7, que se había preparado mediante la escisión del clon DNMT3LEST (AA895770, pBSSK-dnmt31) con EcoRI/XhoI.

ECAT8: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 8, que se había preparado mediante la escisión del producto Mm. 77010RACE de un plásmido clonado por TA con EcoRI.

ECAT9: un fragmento de ADN que contenía una secuencia representada en SEQ ID NO: 41, que se había preparado haciendo referencia a GDF3 (Jones CM. et al., mencionado anteriormente).

Las sondas se marcaron con ³²P-dCTP usando un kit de megamarcación fabricado por Amersham Pharmacia. La hibridación se realizó empleando QuickHyb de Funakoshi Co., Ltd. Las señales después del lavado se analizaron empleando BAS5000 de Fuji Photo Film Co., Ltd.

(Resultados)

De los 10 genes identificados mediante la búsqueda por ordenador, 9 genes se han sometido hasta la fecha a transferencia Northern, y se ha analizado la expresión en células ES y en 12 tipos de órganos. En concreto, la expresión de cada gen ECAT en células ES y en 12 tipos de órganos de ratón adulto, se analizó en cada uno mediante transferencia Northern, cuyos resultados se muestran en la Fig. 1.

Se encontró que cada expresión relacionada con los 9 genes era específica de células ES. Si bien se observó cierta expresión en el testículo, se consideró que se había obtenido a partir de células madre de esperma. También se encontró que la expresión de estos genes desaparecía rápidamente cuando las células ES se inducían por estimulación con ácido retinoico. Basándose en estos resultados, los 9 genes se consideraron que eran genes ECAT.

(3) Análisis de un gen ECAT

Cuando un gen ECAT era un gen desconocido, el ADNc de longitud completa se identificaba de acuerdo con el método RACE ("Rapid Amplification of cDNA Ends") utilizando el sistema 5' RACE, versión 2 de Lifetech Oriental Co. Ltd. En la base de datos RIKEN de ADNc de ratón de longitud completa se realizó una búsqueda en la URL (<http://genome.gsc.riken.go.jp/>).

Ejemplo 2 Análisis de la información conocida del gen ECAT obtenido

(1) Búsqueda con Blast

Se realizó una búsqueda de una secuencia EST de 8 genes que se habían confirmado que eran genes ECAT como resultado de una transferencia utilizando Blast. Como resultado, ya se habían descrito las secuencias de 3 genes en unos artículos. El gen ECAT2 se describió como el gen pH34 gen que muestra una disminución en la expresión cuando las células EC se estimulan con ácido retinoico. El gen ECAT4 se describió como una proteína de ratón que tenía caja F, cuya expresión se observa solo en testículo y ovario. El gen ECAT7 se describió como una proteína DNMT3L similar a DNMT3 que realiza la metilación del ADN. La identificación del ADNc de longitud completa se intentó con el método RACE y la región de traducción se identificó para el gen ECAT4, el gen ECAT5 y el gen ECAT6. Se realizó una búsqueda de la secuencia de aminoácidos deducible usando BlastP y se encontró que el gen ECAT4 tiene una caja homeo, el gen ECAT5 tiene homología con el gen del cáncer H-Ras y el gen ECAT6 es similar a la queratina. Además, el gen ECAT9, que se había confirmado recientemente que era un gen ECAT, se encontró que era un factor de crecimiento llamado GDF3.

(2) Búsqueda a través de la base de datos RIKEN de ADNc de ratón

Se realizó una búsqueda en la base de datos de ADNc de longitud completa de ratón, publicada en febrero de 2001 por RIKEN. Como resultado, se encontró que el ADNc de longitud completa de 8 genes, excepto del gen ECAT5, había sido publicado. El gen ECAT5 no estaba incluido en la base de datos. Además, el gen ECAT2 se describe como un gen 1 específico de células ES (ESG) en la base de datos RIKEN, pero no había información disponible en cuanto a la expresión de los otros 8 genes en células ES.

Ejemplo 3 Identificación del gen ECAT humano

(1) Búsqueda con Blast en la base de datos de ADN genómico humano y la base de datos de proteína humana

Como resultado de una búsqueda con Blast, se encontró que los genes ECAT2-5, 7, 8 eran ortólogos y tenían una secuencia de aminoácidos idéntica en no menos del 50%. Para el gen ECAT9, también, existe el gen hECAT9 como hGDF3 (Caricasole et al., mencionado anteriormente). Por lo que respecta al gen ECAT1 y al gen ECAT6, no se pudo identificar una ortología humana.

Como resultado de una búsqueda con BlastP, no hubo ninguna publicación de secuencias de bases o de secuencias de aminoácidos que incluyera una proteína hipotética para 3 genes, hECAT3, hECAT5 y hECAT8.

Ejemplo 4 Confirmación de la expresión del gen homólogo humano

La expresión específica en células ES del gen ECAT se confirmó en primates.

ARNs totales respectivos obtenidos a partir de 13 tipos de órganos de ser humano adulto (adquiridos de Sawady Technology Co., Ltd. o Funakoshi Co., Ltd.), ARN total obtenido a partir de células madre mesenquimáticas humanas (adquirido en Takara) y ARN total obtenido a partir de células ES de simio (indiferenciadas y diferenciadas inducidas con ácido retinoico, proporcionadas por el profesor Nakatsuji del Institute For Frontier Medical Sciences) se analizaron por el método de transferencia Northern. El ADNc de longitud completa del clon EST correspondiente a hECAT2, 4, 7, 8, 9 y hOct3/4 se utilizó como una sonda. Aunque la hibridación se realizó de la misma manera que en el análisis de ECAT de ratón en el Ejemplo 1 mencionado anteriormente, la temperatura de reacción y de lavado se fijó más baja (50°C), de modo que el ARN de simio se pudo detectar usando la sonda humana. Como resultado, cada gen mostraba una fuerte señal en células ES no diferenciadas (Fig. 2). Junto con la diferenciación de las células ES, la señal se atenúa drásticamente. Si bien se observó una señal delgada emborronada en otros órganos (células), esta se considera que no es específica debido a la baja temperatura de la reacción y del lavado. Partiendo de los resultados anteriores, se ha confirmado que los genes ECAT se expresan selectivamente en células ES no solo de ratón sino de primates, como genes marcadores de las mismas.

Aplicabilidad Industrial

Se han podido proporcionar recientemente 9 tipos de genes ECAT expresados específicamente en células ES de ratón. Además, se han podido proporcionar genes ECAT humanos que se corresponden a 7 tipos de estos 9 tipos. Además, se han podido obtener marcadores celulares selectivos de células ES mediante la combinación de estos genes ECAT o fragmentos de los mismos. Además, la presente invención es más eficaz en un método para seleccionar células ES, basado en una combinación con un gen de resistencia a fármacos, en un intento de convertir células somáticas en células de tipo ES y similares, que el uso aislado del gen Oct-3/4 o un fragmento del mismo, y se considera que es útil en la aplicación real de una terapia regenerativa y similares.

Listado de secuencias

<110> Yamanaka, Shinya
Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.

5 <120> Gen transcrito asociado a células ES

<130> 09486

10 <150> JP 2001-165927
<151> 31-05-2001

<160> 44

15 <170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 836

<212> ADN

20 <213> Mus musculus

<400> 1

```
gcgaggctgc caccgcggcg gctcccgga aggtccgcaa ggccggccacc cagccggctc 60
cgggtgcaggt ttgccaggag gccaccaggt tggtcccggt gaagggtccgc gaggcggcca 120
cccagccggc ttccgggaag gtccgcgagg cggccacca gttggctcct gtgaagggtcc 180
gcaaggcagc caccagttg gtcctgtga aggtccacga ggccggccacc cagccggctc 240
cggggaaggt cagcgatgct gccacgcagt cggcttcggt gcaggttcgt gaggctgcca 300
cgcagctgtc tcccggtggag gccactgata ctagccaggt ggctcagggt aaggctgatg 360
aagcctttgc ccagcacact tcaggggagg cccaccaggt tgccaatggg cagtctccca 420
ttgaagtctg tgagactgcc accgggcagc attctctaga tgtctctagg gccttgtccc 480
agaagtgtcc tgaggttttt gagtgggaga cccagagttg tttggatggc agctatgtca 540
tagttcagcc tccaagggat gcctgggaat catttatcat attataaatg catctctggt 600
gtgagccagg atagatggta cacgtctgca aatccagaac ctaaaggcag gggttagctt 660
gggctgagta aggcaatgat cttaaaccct agcctgccta agactccctt catctttctt 720
tctggttttt gccctaggaa tcgggaagaa cagagtagag ctgtttttgt tccccattg 780
tgttaaatgt ttgcagacac aatttaagt attctaataa aaaaaaatt gcattc 836
```

25 <210> 2
<211> 591
<212> ADN
<213> Mus musculus

30 <400> 2

```
gccgtgcgtg gtggataagc ttgatctcgt cttccctgaa gtctgggttc ttggcaggat 60
gatgggtgacc ctctgaccc gtaaagatat ccccccgtgg gtgaaagttc ctgaagacct 120
gaaagatcca gaagtattcc aggtccagtc gctgggtcgt aaatatctgt ttggcccaca 180
gggatctcga atgtctcaca tcgagcaggt gaggcaggcc atgtttgagc tgaagaacct 240
ggaatctccc gaagaactta tcgaggtctt catttacggc tctcaaaaca acaagattcg 300
ggctaaatgg atgcttcagt ccatggctga gaggtaccac ctgcgccagc aaaaaggagt 360
gctgaagctg gaggaatcca tgaagacct ggagctaggc cagtgtatcg agtgaagcca 420
gtttccagtc cttgtgtctc cgacctggat gcaggttaag ctgtggccag tgtttggttc 480
tggggggatt tttagctttg ttacatccta gcaagatatt ctggatccct gctgcgcatt 540
ctgatgtgaa tccaaggtt accactctaa ataaaaata aaattgaagt g 591
```

<210> 3
 <211> 1667
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 3

```

acttgcctgt ccaagatctg ttggaatctg cttctacaga agaccagctg aaacaaatag      60
cttcgtggga ctgagcacia ctactagatt cttggacttc cgttcacagc tgccaattgt      120
tgggagtaca ataatggagg agtcggaatt ggagatTTTT agaagtaagt ttgttagagg      180
ctcatctgtc acgaagcagc atgcctggcg aaaccagcac agcgagaagc gttgctcttc      240
ctccatcagt tctatatccc tggacagaat gccatcgga atcttgggtga agatactttc      300
ttacttggat gcggtgacct tgggtgtgcat tggatgtgtg agcagacgct tttatcattt      360
ggctgatgac aatcttattt gggtcaggaa gtacgcagct gcatttagat caaaaagatc      420
acgttggaaa gctacttcag tggaggaaac agccacaagt ctgagcttgc tgtcagtttg      480
ggataaagaa gatggatact ggaagaaaga atatattaca aagcagatct catctgtgag      540
agcagccctc accaacagcc tcagtcctgt caaacgccgc acaagccttc cttcgaaaac      600
caaagagtcc ctcaaatat ctggcttagg ttggacaatc atcttaagag aagccagtgg      660
caaagaacac atcatgcagc attcgaatct ttccgtaa at gacaactctg tcaactgttt      720
ttggcatgac aaaaattggc cacatgtaga cacgttgtcc accctggatt tgtatggtgc      780
cacaccaatt tttatggagc agtataaagg ccctaacaca agttgtccac gatggctgtc      840
tttaattgaa aagtacgatc tgagtaattt acgcaagtct gctatgattg gctgcgacag      900
acatgttcgg gtattctgtg taaatcctgg cctcctgggt gggctgtggc aggagaatgg      960
tggactagct tttgtcatgg caaatattca ttcccatggc cttttcgaga gaagcataat     1020
gggctcagac actattccct atacattgcc tcccgacact acatttgtgg ataactaccc     1080
agactcaatg accctttatg gagataaagg ctttcagctg catatcgaca ttcatggcag     1140
taagacttac ttctgtgta gcaccttcca caatctcttc tgcaggagag cgggcattaa     1200
caatggatat gtgaagttct tgatgataaa cttaaaaaat aacagagAAC acctacctct     1260
tgttggaaaa gttggccttg aatggagAAC tgactgttta aatggccgta ttgagagttg     1320
cattgtagtg gatatgacct tgctggatga ggacaagaag cccatctggt atgtgagttc     1380

tccagtgtgc ttgagatctg cctgccttcc tgatttcccg cagccggctt actctttcga     1440
gtacatggac agcgtaggag gagtgtgcgc agacctaggg tggtttgaaa ataccgatga     1500
atacttcatt gtcagactgg acatttacct cagtgtagca aaattacaac aatggtttgg     1560
gaggcaataa atgctgagtt agcagtaggg agtcttgtaa ttagtaagct gtttgttttt     1620
tacaactttg tttttattga aagttaaaat aaagcatatt tgttgta                       1667
    
```

10

<210> 4
 <211> 930
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

15

<400> 4

ctgacatgag tgtgggtctt cctgggtccc acagtttgcc tagttctgag gaagcatcga 60
attctgggaa cgcctcatca atgcctgcag tttttcatcc cgagaactat tcttgcttac 120
aagggtctgc tactgagatg ctctgcacag aggetgcctc tcctcgccct tcctctgaag 180
acctgcctct tcaaggcagc cctgattctt ctaccagtcc caaacaaaag ctctcaagtc 240
ctgaggctga caagggccct gaggaggagg agaacaaggt ccttgccagg aagcagaaga 300
tgcggactgt gttctctcag gccagctgt gtgcaactca ggacagggtt cagaagcaga 360
agtacctcag cctccagcag atgcaagaac tctcctccat tctgaacctg agctataagc 420
aggttaagac ctgggtttcaa aaccaaaggg tgaagtgcaa gcggtggcag aaaaaccagt 480
ggttgaagac tagcaatggt ctgattcaga agggctcagc accagtgagg tatccagca 540
tccattgcag ctatccccag ggctatctgg tgaacgcata tgggaagcct tccatgtggg 600
gcagccagac ttggaccaac ccaacttgga gcagccagac ctggaccaac ccaacttgga 660
acaaccagac ctggaccaac ccaacttgga gcagccaggc ctggaccgct cagtccctgga 720
acggccagcc ttggaatgct gctccgctcc ataacttcgg ggaggacttt ctgcagcctt 780
acgtacagtt gcagcaaaac ttctctgcca gtgatttgga ggtgaatttg gaagccacta 840
gggaaagcca tgcgcatttt agcaccacac aagccttgga attattcctg aactactctg 900
tgactccacc aggtgaaata tgagacttac 930

<210> 5
<211> 845
5 <212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 5

actgccctc atcagactgc tactcctggg agcacagcac ctgctcttta cacctcttcc 60
ttgagctgct ggggaatggc tttgcctaca aagtctagca tcttggaacct gagctccggc 120
accccatgca ccagatctcc agaggaaagt cagcaggctt gggcacagtg caaagatgct 180
ggcaggcagc tacccgagta caaggcagtg gtggtgggtg caagtgggtg tggtaaaagt 240
gctctcacca tccagatgac tcaccaatgc ttctgtgaaag accatgacct cactatccaa 300
gattcctact ggaaggaagt ggccagggac aacggaggct acattctaaa tgttctggat 360
10 acatctgggc aggatattca cgggctctg cgtgaccagt gcttggcatc tggatgatgt 420
gtgctgggag tctttgctct tgacgacccc tcgtctctgg accagttgca gcagatatgg 480
tccacctgga cccctcacca caagcagcct ctggtactag tgggcaacaa gtgtgacctg 540
gtgaccactg ctggagatgc tcatgctgcc gcagccctcc ttgctcacia gttggggggc 600
cccttggtga agacctcagc caagacgcgg caaggtgttg aggaagcctt tgccctgctt 660
gtccatgaga ttcagagggc ccaggaggt gtggccgaat caagcaagaa gacccgacac 720
cagaaagccg tgtgtagctg tggctgctct gtagcctgaa gatctttgtc tagcaaattg 780
acccttgtct catgtcaagg tgacaattct cttgtaataa gatctccctc tccgaccaag 840
ttacc 845

<210> 6
15 <211> 166
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 6

actgaggccc ctgtctgcgt atgatagccc aggccagga ccttaggctg cagctccctg 60
catctactgc caagcctgaa ctccatagag ctagctgttg ccttctgtgt ttgctttgtg 120
ctgccctta cagagaggcc ccttgggttg accccagaaa ttgcta 166

<210> 7
25 <211> 1521
<212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 7

	ggagacacct tcttcttgct ctaagaccct tgaaaccttg gacctggaga cttccgacag	60
	ctctagccct gatgctgaca gtccctctgga agagcaatgg ctgaaatcct cccagccct	120
	gaaggaggac agtgtggatg tggactgga agactgcaa gagcctctgt cccctctc	180
	gcctccgaca ggcagagaga tgatcaggta cgaagtcaa gtgaaccgac ggagcattga	240
	agacatctgc ctctgctgtg gaactctcca ggtgtacact cggcaccct tgtttgagg	300
	agggttatgt gcccattgta aggataagtt cctggagtcc ctcttctgt atgatgatga	360
	tggacaccag agttactgca ccatctgctg ttccgggggt accctgttca tctgtgagag	420
	ccccactgt accagatgct actgtttcga gtgtgtggac atcctggtgg gcccgggac	480
	ctcagagagg atcaatgcca tggcctgctg ggtttgcttc ctgtgcctgc cttctcag	540
	gagtggactg ctgcagaggc gcaagagggt gcggcaccag ctgaaggcct tccatgatca	600
	agaggggagcg gcccctatgg agatatacaa gacagtgtct gcatggaaga gacagccagt	660
	gcgggtactg agccttttta gaaatattga taaagtacta aagagtttg gctttttgga	720
	aagcggttct ggttctgggg gaggaacgct gaagtacgtg gaagatgtca caaatgtcgt	780
	gaggagagac tgggagaaat ggggcccctt tgacctggtg tacggctcga cgcagcccct	840
	aggcagctct tgtgatcgt gtcccgctg gtacatgttc cagtccacc ggatcctgca	900
	gtatgcgctg cctcgccagg agagtcagcg gcccttcttc tggatattca tggacaatct	960
5	gctgctgact gaggatgacc aagagacaac taccgcttc cttcagacag aggtgtgac	1020
	cctccaggat gtccgtggca gagactacca gaatgctatg cgggtgtgga gcaacattcc	1080
	agggtgaag agcaagcatg cggccctgac cccaaaggaa gaagagtatc tgcaagccca	1140
	agtcagaagc aggagcaagc tggacgccc gaaagttgac ctctggtga agaactgcct	1200
	tctccgctg agagagtact tcaagtattt ttctcaaac tcaattctc tttagaaatg	1260
	aatcaccata agatgaaagt ctttctaga accagggcag atttcttct aaggtctctt	1320
	ccctccacag ttttctctg tttgctttca ggccttcggg tttctctct gtttgattgc	1380
	caggatgcct ctgtgcagct cactttgcgg ggtgggaggt gcctacggct ctgcacaagt	1440
	tcccggtggg ataacctgcc atgtttctct gaaactgtgt gtacctgtt tgaagtttt	1500
	caaatatatc ataggattgt t	1521

<210> 8

10 <211> 489

<212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 8

15	atatatgctg atccagatgt tccatcagta agtgggtcta gccagaggcc gaatgagaag	60
	ccactgcggt tgactgaaaa gaaagactgt gacgagaaga acggctgtgt aaaattactg	120
	cagtttctaa atcctgatcc tttgagagct gatgggacct cagacctgca ccagttgcag	180
	aaggtgaagc tgggcacact gcagcctggg gtggtgctcc ggaacaggat cgagccctgc	240
	ctaaccctgg agaaatcacc tctgtcggca gacctgaaga aggtgaacat gttcttaaag	300
	ccagactcct gacgacatgc cagcccttc caacacagag tgttgctttg ttttgctttg	360
	tctgttctgt tctaagagt acggggatga aatacagggc tttgcgcgtc ctgggcatgc	420
	attcatcact gaaccatacc ccaattccat aggaggattt taaataaaca cttctaaggc	480
	tacattgca	489

<210> 9

20 <211> 1623

<212> ADN

<213> Mus musculus

<220>

ES 2 544 854 T3

<221> CDS
<222> (50)..(1369)

<400> 9

5

```

tgactgatct tgagtttgca taggcttcct gcggtgaaac gggtagact atg gcc tct      58
                                     Met Ala Ser
                                     1

ctg aag agg ttt cag acg ctc gtg ccc ctg gat cac aaa caa ggt acc      106
Leu Lys Arg Phe Gln Thr Leu Val Pro Leu Asp His Lys Gln Gly Thr
    5          10          15
tta ttt gaa att att gga gag ccc aag ttg ccc aag tgg ttc cat gtc      154
Leu Phe Glu Ile Ile Gly Glu Pro Lys Leu Pro Lys Trp Phe His Val
20          25          30          35

gaa tgc ctg gaa gat cca aaa aga ctg tac gtg gaa cct cgg cta ctg      202
Glu Cys Leu Glu Asp Pro Lys Arg Leu Tyr Val Glu Pro Arg Leu Leu
          40          45          50

gaa atc atg ttt ggt aag gat gga gag cac atc cca cat ctt gaa tct      250
Glu Ile Met Phe Gly Lys Asp Gly Glu His Ile Pro His Leu Glu Ser
          55          60          65

atg ttg cac acc ctg ata cat gtg aac gtg tgg ggc cct gaa agg cga      298
Met Leu His Thr Leu Ile His Val Asn Val Trp Gly Pro Glu Arg Arg
          70          75          80

gct gag att tgg ata ttc gga ccg ccg cct ttc cga agg gac gtt gac      346
Ala Glu Ile Trp Ile Phe Gly Pro Pro Pro Phe Arg Arg Asp Val Asp
          85          90          95

cgg atg ctc act gat ctg gct cac tat tgc cgc atg aaa ctg atg gaa      394
Arg Met Leu Thr Asp Leu Ala His Tyr Cys Arg Met Lys Leu Met Glu
100          105          110          115

ata gag gct ctg gag gct gga gtt gag cgt cgt cgt atg gcg gcc cat      442
Ile Glu Ala Leu Glu Ala Gly Val Glu Arg Arg Arg Met Ala Ala His
          120          125          130

aag gct gcc acc cag cct gct ccc gtg aag gtc cgc gag gct gcc cct      490
Lys Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Pro
          135          140          145

cgg ccc gct tcc gtg aag gtc cct gag acg gcc acc cag cct gct ccc      538
Arg Pro Ala Ser Val Lys Val Pro Glu Thr Ala Thr Gln Pro Ala Pro
          150          155          160

gtg aag gtc cgc gag gct gcc cct cag ccc gct ccg gtg cag gag gtc      586
Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Pro Gln Pro Ala Pro Val Gln Glu Val
          165          170          175

```

ES 2 544 854 T3

cgc gag gct gcc cct cag cag gct tcc gtg cag gag gag gtc cgc gag	634
Arg Glu Ala Ala Pro Gln Gln Ala Ser Val Gln Glu Glu Val Arg Glu	
180 185 190 195	
gct gcc acc gag cag gct ccc gtg cag gag gtc cgc gag gct gcc acc	682
Ala Ala Thr Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Arg Glu Ala Ala Thr	
200 205 210	
gag cag gct ccc gtg cag gag gtc agc gag gct gcc acc gag cag gct	730
Glu Gln Ala Pro Val Gln Glu Val Ser Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala	
215 220 225	
ccc gtg cag gag gtc aac gag gct gcc acc gag cag gct tcc gtg cag	778
Pro Val Gln Glu Val Asn Glu Ala Ala Thr Glu Gln Ala Ser Val Gln	
230 235 240	
gcg gtc cgc gag gct gcc acc cgg ccg gct ccc ggg aag gtc cgc aag	826
Ala Val Arg Glu Ala Ala Thr Arg Pro Ala Pro Gly Lys Val Arg Lys	
245 250 255	
gcg gcc acc cag ccg gct ccg gtg cag gtt tgc cag gag gcc acc cag	874
Ala Ala Thr Gln Pro Ala Pro Val Gln Val Cys Gln Glu Ala Thr Gln	
260 265 270 275	
ttg gct ccc gtg aag gtc cgc gag gcg gcc acc cag ccg gct tcc ggg	922
Leu Ala Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Pro Ala Ser Gly	
280 285 290	
aag gtc cgc gag gcg gcc acc cag ttg gct cct gtg aag gtc cgc aag	970
Lys Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val Arg Lys	
295 300 305	
gca gcc acc cag ttg gct cct gtg aag gtc cac gag gcg gcc acc cag	1018
Ala Ala Thr Gln Leu Ala Pro Val Lys Val His Glu Ala Ala Thr Gln	
310 315 320	
ccg gct ccg ggg aag gtc agc gat gct gcc acg cag tcg gct tcg gtg	1066
Pro Ala Pro Gly Lys Val Ser Asp Ala Ala Thr Gln Ser Ala Ser Val	
325 330 335	

ES 2 544 854 T3

cag gtt cgt gag gct gcc acg cag ctg tct ccc gtg gag gcc act gat 1114
Gln Val Arg Glu Ala Ala Thr Gln Leu Ser Pro Val Glu Ala Thr Asp
340 345 350 355

act agc cag ttg gct cag gtg aag gct gat gaa gcc ttt gcc cag cac 1162
Thr Ser Gln Leu Ala Gln Val Lys Ala Asp Glu Ala Phe Ala Gln His
360 365 370

act tca ggg gag gcc cac cag gtt gcc aat ggg cag tct ccc att gaa 1210
Thr Ser Gly Glu Ala His Gln Val Ala Asn Gly Gln Ser Pro Ile Glu
375 380 385

gtc tgt gag act gcc acc ggg cag cat tct cta gat gtc tct agg gcc 1258
Val Cys Glu Thr Ala Thr Gly Gln His Ser Leu Asp Val Ser Arg Ala
390 395 400

ttg tcc cag aag tgt cct gag gtt ttt gag tgg gag acc cag agt tgt 1306
Leu Ser Gln Lys Cys Pro Glu Val Phe Glu Trp Glu Thr Gln Ser Cys
405 410 415

ttg gat ggc agc tat gtc ata gtt cag cct cca agg gat gcc tgg gaa 1354
Leu Asp Gly Ser Tyr Val Ile Val Gln Pro Pro Arg Asp Ala Trp Glu
420 425 430 435

tca ttt atc ata tta taaatgcatac tctggtgtga gccaggatag atggtacacg 1409
Ser Phe Ile Ile Leu
440

tctgcaaatac cagaacctaa aggcaggggt tagcttgggc tgagtaaggc aatgatctta 1469
aacctcagcc tgcctaagac tcccttcatac tttctttctg gtttttggcc taggaatcgg 1529
gaagaacaga gtagagctgt ttttgtttcc ccattgtgtt aaatgtttgc agacacaatt 1589
taaagtattc taataaaaaa aaaattgcat tccc 1623

<210> 10

<211> 440

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

10 Met Ala Ser Leu Lys Arg Phe Gln Thr Leu Val Pro Leu Asp His Lys

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

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

5 <210> 11
 <211> 591
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

10 <220>
 <221> CDS

ES 2 544 854 T3

<222> (59)..(412)

<400> 11

gccgtgcgtg	gtggataagc	ttgatctcgt	cttccctgaa	gtctgggtcc	ttggcagg	58
atg atg	gtg acc	ctc gtg	acc cgt	aaa gat	atc ccc	ccg tgg
Met Met	Val Thr	Leu Val	Thr Arg	Lys Asp	Ile Pro	Pro Trp
1	5	10	15			

gtt cct	gaa gac	ctg aaa	gat cca	gaa gta	ttc cag	gtc cag	tgc ctg	154
Val Pro	Glu Asp	Leu Lys	Asp Pro	Glu Val	Phe Gln	Val Gln	Ser Leu	
20	25	30						

gtg ctg	aaa tat	ctg ttt	ggc cca	cag gga	tct cga	atg tct	cac atc	202
Val Leu	Lys Tyr	Leu Phe	Gly Pro	Gln Gly	Ser Arg	Met Ser	His Ile	
35	40	45						

gag cag	gtg agc	cag gcc	atg ttt	gag ctg	aag aac	ctg gaa	tct ccc	250
Glu Gln	Val Ser	Gln Ala	Met Phe	Glu Leu	Lys Asn	Leu Glu	Ser Pro	
50	55	60						

gaa gaa	ctt atc	gag gtc	ttc att	tac ggc	tct caa	aac aac	aag att	298
Glu Glu	Leu Ile	Glu Val	Phe Ile	Tyr Gly	Ser Gln	Asn Asn	Lys Ile	
65	70	75	80					

cgg gct	aaa tgg	atg ctt	cag tcc	atg gct	gag agg	tac cac	ctg cgc	346
Arg Ala	Lys Trp	Met Leu	Gln Ser	Met Ala	Glu Arg	Tyr His	Leu Arg	
85	90	95						

cag caa	aaa gga	gtg ctg	aag ctg	gag gaa	tcc atg	aag acc	ctg gag	394
Gln Gln	Lys Gly	Val Leu	Lys Leu	Glu Glu	Ser Met	Lys Thr	Leu Glu	
100	105	110						

cta ggc	cag tgt	atc gag	tgaagccagt	ttccagtcct	tgtgtctccg	442
Leu Gly	Gln Cys	Ile Glu				
115						

acctggatgc	aggtaagct	gtggccagtg	tttggttctg	gcgggatttt	tagctttgtt	502
acatcctagc	aagatattct	ggatccctgc	tgcgcattct	gatgtgaatc	ccaaggttac	562
cactctaaat	aaaaaataaa	attgaagtg				591

<210> 12

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

ES 2 544 854 T3

Met Met Val Thr Leu Val Thr Arg Lys Asp Ile Pro Pro Trp Val Lys
1 5 10 15

Val Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val Gln Ser Leu
20 25 30

Val Leu Lys Tyr Leu Phe Gly Pro Gln Gly Ser Arg Met Ser His Ile
35 40 45

Glu Gln Val Ser Gln Ala Met Phe Glu Leu Lys Asn Leu Glu Ser Pro
50 55 60

Glu Glu Leu Ile Glu Val Phe Ile Tyr Gly Ser Gln Asn Asn Lys Ile
65 70 75 80

Arg Ala Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Arg Tyr His Leu Arg
85 90 95

Gln Gln Lys Gly Val Leu Lys Leu Glu Glu Ser Met Lys Thr Leu Glu
100 105 110

Leu Gly Gln Cys Ile Glu
115

<210> 13

<211> 1670

5 <212> ADN

<213> Mus musculus

<220>

<221> CDS

10 <222> (134).. (1567)

<400> 13

ES 2 544 854 T3

acttgctgt ccaagatctg ttggaatctg cttctacaga agaccagctg aaacaaatag	60
cttcgtggga ctgagcacia ctactagatt cttggacttc cgttcacage tgccaattgt	120
tgggagtaca ata atg gag gag tcg gaa ttg gag att ttt aga agt aag	169
Met Glu Glu Ser Glu Leu Glu Ile Phe Arg Ser Lys	
1 5 10	
ttt gtt aga ggc tca tct gtc acg aag cag cat gcc tgg cga aac cag	217
Phe Val Arg Gly Ser Ser Val Thr Lys Gln His Ala Trp Arg Asn Gln	
15 20 25	
cac agc gag aag cgt tgc tct tcc tcc atc agt tct ata tcc ctg gac	265
His Ser Glu Lys Arg Cys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Ser Leu Asp	
30 35 40	
aga atg cca tcg gaa atc ttg gtg aag ata ctt tct tac ttg gat gcg	313
Arg Met Pro Ser Glu Ile Leu Val Lys Ile Leu Ser Tyr Leu Asp Ala	
45 50 55 60	
gtg acc ttg gtg tgc att gga tgt gtg agc aga cgc ttt tat cat ttg	361
Val Thr Leu Val Cys Ile Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu	
65 70 75	
gct gat gac aat ctt att tgg gtc agg aag tac gca gct gca ttt aga	409
Ala Asp Asp Asn Leu Ile Trp Val Arg Lys Tyr Ala Ala Ala Phe Arg	
80 85 90	
tca aaa aga tca cgt tgg aaa gct act tca gtg gag gaa aca gcc aca	457
Ser Lys Arg Ser Arg Trp Lys Ala Thr Ser Val Glu Glu Thr Ala Thr	
95 100 105	
agt ctg agc ttg ctg tca gtt tgg gat aaa gaa gat gga tac tgg aag	505
Ser Leu Ser Leu Leu Ser Val Trp Asp Lys Glu Asp Gly Tyr Trp Lys	
110 115 120	
aaa gaa tat att aca aag cag atc tca tct gtg aga gca gcc ctc acc	553

ES 2 544 854 T3

Lys Glu Tyr Ile Thr	Lys Gln Ile Ser Ser Val Arg Ala Ala Leu Thr	
125	130	135 140
aac agc ctc agt cct gtc aaa cgc cgc aca agc ctt cct tcg aaa acc		601
Asn Ser Leu Ser Pro Val Lys Arg Arg Thr Ser Leu Pro Ser Lys Thr		
145	150	155
aaa gag tcc ctc aga ata tct ggc tta ggt tgg aca atc atc tta aga		649
Lys Glu Ser Leu Arg Ile Ser Gly Leu Gly Trp Thr Ile Ile Leu Arg		
160	165	170
gaa gcc agt ggc aaa gaa cac atc atg cag cat tcg aat ctt tcc gta		697
Glu Ala Ser Gly Lys Glu His Ile Met Gln His Ser Asn Leu Ser Val		
175	180	185
aat gac aac tct gtc act gtt ttt tgg cat gac aaa aat tgg cca cat		745
Asn Asp Asn Ser Val Thr Val Phe Trp His Asp Lys Asn Trp Pro His		
190	195	200
gta gac acg ttg tcc acc ctg gat ttg tat ggt gcc aca cca att ttt		793
Val Asp Thr Leu Ser Thr Leu Asp Leu Tyr Gly Ala Thr Pro Ile Phe		
205	210	215 220
atg gag cag tat aaa ggc cct aac aca agt tgt cca cga tgg ctg tct		841
Met Glu Gln Tyr Lys Gly Pro Asn Thr Ser Cys Pro Arg Trp Leu Ser		
225	230	235
ttä att gaa aag tac gat ctg agt aat tta cgc aag tct gct atg att		889
Leu Ile Glu Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu Arg Lys Ser Ala Met Ile		
240	245	250
ggc tgc gac aga cat gtt cgg gta ttc tgt gta aat cct ggc ctc ctg		937
Gly Cys Asp Arg His Val Arg Val Phe Cys Val Asn Pro Gly Leu Leu		
255	260	265
gtg ggg ctg tgg cag gag aat ggt gga cta gct ttt gtc atg gca aat		985
Val Gly Leu Trp Gln Glu Asn Gly Gly Leu Ala Phe Val Met Ala Asn		
270	275	280
att cat tcc cat ggc ctt ttc gag aga agc ata atg ggc tca gac act		1033

ES 2 544 854 T3

Ile His Ser His Gly Leu Phe Glu Arg Ser Ile Met Gly Ser Asp Thr	
285	290
295	300
att ccc tat aca ttg cct ccc gac act aca ttt gtg gat aac tac cca	1081
Ile Pro Tyr Thr Leu Pro Pro Asp Thr Thr Phe Val Asp Asn Tyr Pro	
305	310
315	
gac tca atg acc ttt tat gga gat aaa ggc ttt cag ctg cat atc gac	1129
Asp Ser Met Thr Phe Tyr Gly Asp Lys Gly Phe Gln Leu His Ile Asp	
320	325
330	
att cat ggc agt aag act tac ttc ctg tgt agc acc ttc cac aat ctc	1177
Ile His Gly Ser Lys Thr Tyr Phe Leu Cys Ser Thr Phe His Asn Leu	
335	340
345	
ttc tgc agg aga gcg ggc att aac aat gga tat gtg aag ttc ttg atg	1225
Phe Cys Arg Arg Ala Gly Ile Asn Asn Gly Tyr Val Lys Phe Leu Met	
350	355
360	
ata aac tta aaa aat aac aga gaa cac cta cct ctt gtt gga aaa gtt	1273
Ile Asn Leu Lys Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Val Gly Lys Val	
365	370
375	380
ggc ctt gaa tgg aga act gac tgt tta aat ggc cgt att gag agt tgc	1321
Gly Leu Glu Trp Arg Thr Asp Cys Leu Asn Gly Arg Ile Glu Ser Cys	
385	390
395	
att gta gtg gat atg acc ttg ctg gat gag gac aag aag ccc atc tgg	1369
Ile Val Val Asp Met Thr Leu Leu Asp Glu Asp Lys Lys Pro Ile Trp	
400	405
410	
tat gtg agt tct cca gtg tgc ttg aga tct gcc tgc ctt cct gat ttc	1417
Tyr Val Ser Ser Pro Val Cys Leu Arg Ser Ala Cys Leu Pro Asp Phe	
415	420
425	
ccg cag ccg gct tac tct ttc gag tac atg gac agc gta gga gga gtg	1465
Pro Gln Pro Ala Tyr Ser Phe Glu Tyr Met Asp Ser Val Gly Gly Val	
430	435
440	
tgc gca gac cta ggg tgg ttt gaa aat acc gat gaa tac ttc att gtc	1513

ES 2 544 854 T3

Cys Ala Asp Leu Gly Trp Phe Glu Asn Thr Asp Glu Tyr Phe Ile Val
445 450 455 460

aga ctg gac att tac ctc agt gta gca aaa tta caa caa tgg ttt ggg 1561
Arg Leu Asp Ile Tyr Leu Ser Val Ala Lys Leu Gln Gln Trp Phe Gly
465 470 475

agg caa taaatgctga gtttagcagta gggagtcttg ttattagtaa gctgtttgtt 1617
Arg Gln

ttttacaact ttgtttttat tgaaagttaa aataaagcat atttgtggta ttc 1670

<210> 14

<211> 478

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Met Glu Glu Ser Glu Leu Glu Ile Phe Arg Ser Lys Phe Val Arg Gly
1 5 10 15

Ser Ser Val Thr Lys Gln His Ala Trp Arg Asn Gln His Ser Glu Lys
20 25 30

Arg Cys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Ser Leu Asp Arg Met Pro Ser
35 40 45

Glu Ile Leu Val Lys Ile Leu Ser Tyr Leu Asp Ala Val Thr Leu Val
50 55 60

Cys Ile Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu Ala Asp Asp Asn
65 70 75 80

Leu Ile Trp Val Arg Lys Tyr Ala Ala Ala Phe Arg Ser Lys Arg Ser
85 90 95

Arg Trp Lys Ala Thr Ser Val Glu Glu Thr Ala Thr Ser Leu Ser Leu
100 105 110

Leu Ser Val Trp Asp Lys Glu Asp Gly Tyr Trp Lys Lys Glu Tyr Ile
115 120 125

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

Lys Thr Tyr Phe Leu Cys Ser Thr Phe His Asn Leu Phe Cys Arg Arg
340 345 350

Ala Gly Ile Asn Asn Gly Tyr Val Lys Phe Leu Met Ile Asn Leu Lys
355 360 365

Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Val Gly Lys Val Gly Leu Glu Trp
370 375 380

Arg Thr Asp Cys Leu Asn Gly Arg Ile Glu Ser Cys Ile Val Val Asp
385 390 395 400

Met Thr Leu Leu Asp Glu Asp Lys Lys Pro Ile Trp Tyr Val Ser Ser
405 410 415

Pro Val Cys Leu Arg Ser Ala Cys Leu Pro Asp Phe Pro Gln Pro Ala
420 425 430

Tyr Ser Phe Glu Tyr Met Asp Ser Val Gly Gly Val Cys Ala Asp Leu
435 440 445

Gly Trp Phe Glu Asn Thr Asp Glu Tyr Phe Ile Val Arg Leu Asp Ile
450 455 460

Tyr Leu Ser Val Ala Lys Leu Gln Gln Trp Phe Gly Arg Gln
465 470 475

<210> 15
<211> 2184
5 <212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
10 <222> (190).. (1104)

<400> 15

agaaaggctg atttggttgg tgtcttgctc tttctgtggg aaggctgcgg ctcacttct 60
tccgacttct tgataatttt gcattagaca tttaactctt ctttctatga tctttccttc 120
tagacactga gttttttggt tgttgccataaaccttttca gaaatccctt cctcgccat 180
cacactgac atg agt gtg ggt ctt cct ggt ccc cac agt ttg cct agt tct 231
Met Ser Val Gly Leu Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ser Ser

15

ES 2 544 854 T3

1	5	10	
gag gaa gca tcg aat tct ggg aac gcc tca tca atg cct gca gtt ttt			279
Glu Glu Ala Ser Asn Ser Gly Asn Ala Ser Ser Met Pro Ala Val Phe			
15	20	25	30
cat ccc gag aac tat tct tgc tta caa ggg tct gct act gag atg ctc			327
His Pro Glu Asn Tyr Ser Cys Leu Gln Gly Ser Ala Thr Glu Met Leu			
	35	40	45
tgc aca gag gct gcc tct cct cgc cct tcc tct gaa gac ctg cct ctt			375
Cys Thr Glu Ala Ala Ser Pro Arg Pro Ser Ser Glu Asp Leu Pro Leu			
	50	55	60
caa ggc agc cct gat tct tct acc agt ccc aaa caa aag ctc tca agt			423
Gln Gly Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gln Lys Leu Ser Ser			
	65	70	75
cct gag gct gac aag ggc cct gag gag gag gag aac aag gtc ctt gcc			471
Pro Glu Ala Asp Lys Gly Pro Glu Glu Glu Glu Asn Lys Val Leu Ala			
	80	85	90
agg aag cag aag atg cgg act gtg ttc tct cag gcc cag ctg tgt gca			519
Arg Lys Gln Lys Met Arg Thr Val Phe Ser Gln Ala Gln Leu Cys Ala			
	95	100	105
ctc aag gac agg ttt cag aag cag aag tac ctc agc ctc cag cag atg			567
Leu Lys Asp Arg Phe Gln Lys Gln Lys Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met			
	115	120	125
caa gaa ctc tcc tcc att ctg aac ctg agc tat aag cag gtt aag acc			615
Gln Glu Leu Ser Ser Ile Leu Asn Leu Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr			
	130	135	140
tgg ttt caa aac caa agg gtg aag tgc aag cgg tgg cag aaa aac cag			663
Trp Phe Gln Asn Gln Arg Val Lys Cys Lys Arg Trp Gln Lys Asn Gln			
	145	150	155
tgg ttg aag act agc aat ggt ctg att cag aag ggc tca gca cca gtg			711
Trp Leu Lys Thr Ser Asn Gly Leu Ile Gln Lys Gly Ser Ala Pro Val			

ES 2 544 854 T3

160	165	170	
gag tat ccc agc atc cat tgc agc tat ccc cag ggc tat ctg gtg aac			759
Glu Tyr Pro Ser Ile His Cys Ser Tyr Pro Gln Gly Tyr Leu Val Asn			
175	180	185	190
gca tct gga agc ctt tcc atg tgg ggc agc cag act tgg acc aac cca			807
Ala Ser Gly Ser Leu Ser Met Trp Gly Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro			
	195	200	205
act tgg agc agc cag acc tgg acc aac cca act tgg aac aac cag acc			855
Thr Trp Ser Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp Asn Asn Gln Thr			
	210	215	220
tgg acc aac cca act tgg agc agc cag gcc tgg acc gct cag tcc tgg			903
Trp Thr Asn Pro Thr Trp Ser Ser Gln Ala Trp Thr Ala Gln Ser Trp			
	225	230	235
aac ggc cag cct tgg aat gct gct ccg ctc cat aac ttc ggg gag gac			951
Asn Gly Gln Pro Trp Asn Ala Ala Pro Leu His Asn Phe Gly Glu Asp			
	240	245	250
ttt ctg cag cct tac gta cag ttg cag caa aac ttc tct gcc agt gat			999
Phe Leu Gln Pro Tyr Val Gln Leu Gln Gln Asn Phe Ser Ala Ser Asp			
255	260	265	270
ttg gag gtg aat ttg gaa gcc act agg gaa agc cat gcg cat ttt agc			1047
Leu Glu Val Asn Leu Glu Ala Thr Arg Glu Ser His Ala His Phe Ser			
	275	280	285
acc cca caa gcc ttg gaa tta ttc ctg aac tac tct gtg act cca cca			1095
Thr Pro Gln Ala Leu Glu Leu Phe Leu Asn Tyr Ser Val Thr Pro Pro			
	290	295	300
ggt gaa ata tgagacttac gcaacatctg ggcttaaagt cagggcaaag cca			1147
Gly Glu Ile			
305			
ggttccttcc ttcttccaaa tattttcata ttttttttaa agatttattt attcattata			1207
tgttaagtaca ctgtagctgt cttcagacac tccagaagag ggcgtcagat cttgttacgt			1267

atggttggtga gccaccatgt ggttgctggg atttgaactc ctgaccttcg gaagagcagt 1327
 cgggtgctct tatccactga gccatctcac cagcccctgg tttatTTTTT taattattat 1387
 ttgctTTTTTg tttatcaaga cagggtttct ctgcatagct ctaattgtct ttgaactagc 1447
 tctgcagacc agcctggcct tgaactcaga gatctgccca cttatctttg cctcctgaat 1507
 gctggggacca aaggtggcat accaccacac ctggcatata tattgtttat ttctatttct 1567
 atttttattg gtgccagagc aaacctagga cttagaacat gctgggcacc aactcaactt 1627
 ctgagctcta tttacaactt ggtgtgttag tgtatttgtc ttagttctga atttgtcctt 1687
 ttttttagtgt taactctagg ctttgagagc agtgagggtc atatactctc tccttcccaa 1747
 gaataagtgc ttgaacaccc ttaccacgc ccaccaccc atgctagtct tttttcttag 1807
 aagcgtgggt cttggtatac actgtgtcat tttgaggggt gaggtttaaa agtatataca 1867
 aagtataacg atatggtggc tactctcgag gatgagacag aaggaccagg agtttgaggg 1927
 tagctcagat atgcaataag ttcaaggcca acctgtacta tgtttaaata gtaagacagc 1987
 atctcgataa aataataaaa ctaaagtctc aacaaaataa aagctttcac ctattaaggt 2047
 gcttgcttgt ccttgagtc cccaagagt aactgctatg ttaatatctg tagaaagatg 2107
 tttatatttg actgtaccat gatgaaccga tgccagctgg actagtttaa acaaaaataa 2167
 acactaattt taccttt 2184

<210> 16

<211> 305

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Met Ser Val Gly Leu Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ser Ser Glu Glu
 1 5 10 15

Ala Ser Asn Ser Gly Asn Ala Ser Ser Met Pro Ala Val Phe His Pro
 20 25 30

Glu Asn Tyr Ser Cys Leu Gln Gly Ser Ala Thr Glu Met Leu Cys Thr
 35 40 45

Glu Ala Ala Ser Pro Arg Pro Ser Ser Glu Asp Leu Pro Leu Gln Gly
 50 55 60

Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gln Lys Leu Ser Ser Pro Glu
 65 70 75 80

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

10

ES 2 544 854 T3

Gln Lys Met Arg Thr Val Phe Ser Gln Ala Gln Leu Cys Ala Leu Lys
100 105 110

Asp Arg Phe Gln Lys Gln Lys Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met Gln Glu
115 120 125

Leu Ser Ser Ile Leu Asn Leu Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr Trp Phe
130 135 140

Gln Asn Gln Arg Val Lys Cys Lys Arg Trp Gln Lys Asn Gln Trp Leu
145 150 155 160

Lys Thr Ser Asn Gly Leu Ile Gln Lys Gly Ser Ala Pro Val Glu Tyr
165 170 175

Pro Ser Ile His Cys Ser Tyr Pro Gln Gly Tyr Leu Val Asn Ala Ser
180 185 190

Gly Ser Leu Ser Met Trp Gly Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp
195 200 205

Ser Ser Gln Thr Trp Thr Asn Pro Thr Trp Asn Asn Gln Thr Trp Thr
210 215 220

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

Gln Pro Trp Asn Ala Ala Pro Leu His Asn Phe Gly Glu Asp Phe Leu
245 250 255

Gln Pro Tyr Val Gln Leu Gln Gln Asn Phe Ser Ala Ser Asp Leu Glu
260 265 270

Val Asn Leu Glu Ala Thr Arg Glu Ser His Ala His Phe Ser Thr Pro
275 280 285

Gln Ala Leu Glu Leu Phe Leu Asn Tyr Ser Val Thr Pro Pro Gly Glu
290 295 300

Ile

305

5 <210> 17
<211> 1078
<212> ADN
<213> Mus musculus

10 <220>
<221> CDS
<222> (178)..(858)

ES 2 544 854 T3

<400> 17

caggggtcgg gcaggtggga gggggaagct cacatctcgg ccctctgctg cctctggggg	60
tagggagcat cctaaccccc aactgtcgg tcagatcgc ctactgccc tcatcagact	120
gctactcctg ggagcacagc acctgctctt tacacctctt ccttgagctg ctgggga	177
atg gct ttg cct aca aag tct agc atc ttg gac ctg agc tcc ggc acc	225
Met Ala Leu Pro Thr Lys Ser Ser Ile Leu Asp Leu Ser Ser Gly Thr	
1 5 10 15	
cca tgc acc aga tct cca gag gaa agt cac gag gct tgg gca cag tgc	273
Pro Cys Thr Arg Ser Pro Glu Glu Ser His Glu Ala Trp Ala Gln Cys	
20 25 30	
aaa gat gct ggc agg cag cta ccc gag tac aag gca gtg gtg gtg ggt	321
Lys Asp Ala Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly	
35 40 45	
gca agt ggt gtt ggt aaa agt gct ctc acc atc cag atg act cac caa	369
Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Met Thr His Gln	
50 55 60	
tgc ttc gtg aaa gac cat gac ccc act atc caa gat tcc tac tgg aag	417
Cys Phe Val Lys Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys	
65 70 75 80	
gaa gtg gcc agg gac aac gga ggc tac att cta aat gtt ctg gat aca	465
Glu Val Ala Arg Asp Asn Gly Gly Tyr Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr	
85 90 95	
tct ggg cag gat att cac cgg gct ctg cgt gac cag tgc ttg gca tct	513
Ser Gly Gln Asp Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Ser	

ES 2 544 854 T3

100	105	110	
ggt gat ggt gtg ctg ggc gtc ttt gct ctt gac gac ccc tcg tct ctg			561
Gly Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu			
115	120	125	
gac cag ttg cag cag ata tgg tcc acc tgg acc cct cac cac aag cag			609
Asp Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ser Thr Trp Thr Pro His His Lys Gln			
130	135	140	
cct ctg gta cta gtg ggc aac aag tgt gac ctg gtg acc act gct gga			657
Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly			
145	150	155	160
gat gct cat gct gcc gca gcc ctc ctt gct cac aag ttg ggg gcc ccc			705
Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala His Lys Leu Gly Ala Pro			
165	170	175	
ttg gtg aag acc tca gcc aag acg cgg caa ggt gtg gag gaa gcc ttt			753
Leu Val Lys Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe			
180	185	190	
gcc ctg ctt gtc cat gag att cag agg gcc cag gag gct gtg gcc gaa			801
Ala Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Ala Gln Glu Ala Val Ala Glu			
195	200	205	
tca agc aag aag acc cga cac cag aaa gcc gtg tgt agc tgt ggc tgc			849
Ser Ser Lys Lys Thr Arg His Gln Lys Ala Val Cys Ser Cys Gly Cys			
210	215	220	
tct gta gcc tgaagatctt tgtctagcaa attgaccctt gtctcatgtc			898
Ser Val Ala			
225			
aaggtgacaa ttctcttgta ataagatctc cctctccgac caagttacca cagacatctt			958
tttattgtca ttgtgtgaga agttacgtgg taacatggga catccctcat tgactgtgtt			1018
ttatgaaact ctatgcaaaa ttaaataaat gttttcagga ttcaaagctt cctttatacc			1078

<210> 18

<211> 227

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

ES 2 544 854 T3

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

Pro Cys Thr Arg Ser Pro Glu Glu Ser His Glu Ala Trp Ala Gln Cys
20 25 30

Lys Asp Ala Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly
35 40 45

Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Met Thr His Gln
50 55 60

Cys Phe Val Lys Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys
65 70 75 80

Glu Val Ala Arg Asp Asn Gly Gly Tyr Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr
85 90 95

Ser Gly Gln Asp Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Ser
100 105 110

Gly Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu
115 120 125

Asp Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ser Thr Trp Thr Pro His His Lys Gln
130 135 140

Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly
145 150 155 160

Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala His Lys Leu Gly Ala Pro
165 170 175

Leu Val Lys Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe
180 185 190

Ala Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Ala Gln Glu Ala Val Ala Glu
195 200 205

Ser Ser Lys Lys Thr Arg His Gln Lys Ala Val Cys Ser Cys Gly Cys
210 215 220

Ser Val Ala
225

5 <210> 19
<211> 1063

ES 2 544 854 T3

<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (177)..(872)

<400> 19

gatacaaatt cgaatgtagg tgctaggcgc gcttggttta gagggtttgt taggggagac 60
tgatggaatc cacagtccaa tgagtacagg gcctgtcctc cgtgtggcag cttcaccgg 120
gagttgctgg cctggctgcc tacctgcttt cctgagatcc agggactttt cccaga atg 179
Met
1

gct ttg ggt gac ctc ctg ctg tct gtc ctc tct gcc cag gaa atg aat 227
Ala Leu Gly Asp Leu Leu Leu Ser Val Leu Ser Ala Gln Glu Met Asn
5 10 15

gcc ctt cgt ggc cag gtg ggc ggg gac gtc aat gtg gag atg gac gcc 275
Ala Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Asp Val Asn Val Glu Met Asp Ala
20 25 30

gcc ccc ggt gtg gac ctg agc cgc atc ctg aac gag atg cgg gat cag 323
Ala Pro Gly Val Asp Leu Ser Arg Ile Leu Asn Glu Met Arg Asp Gln
35 40 45

tat gag aag atg gcg gag aag aac cgc aag gat gct gag gaa tgg ttc 371
Tyr Glu Lys Met Ala Glu Lys Asn Arg Lys Asp Ala Glu Glu Trp Phe
50 55 60 65

ttc acc aag aca gag gag ctg aac cga gaa gtg gcc acc aac acg gag 419
Phe Thr Lys Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Thr Asn Thr Glu

ES 2 544 854 T3

70	75	80	
gcc ctg cag agc agc cgg aca gag atc acg gag ctc cgc cgc tct gtg			467
Ala Leu Gln Ser Ser Arg Thr Glu Ile Thr Glu Leu Arg Arg Ser Val			
85	90	95	
cag aac ctg gag att gag ctg cag tcc cag ctc agc atg aaa gca tca			515
Gln Asn Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala Ser			
100	105	110	
ctg gag aac agc ctg gca gag aca gag gcg cgc tat ggg gcc cag ctg			563
Leu Glu Asn Ser Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Tyr Gly Ala Gln Leu			
115	120	125	
gcg cag ctg cag ggc ctc att agc agt gtg gaa cag cag ctg tgt gag			611
Ala Gln Leu Gln Gly Leu Ile Ser Ser Val Glu Gln Gln Leu Cys Glu			
130	135	140	145
ctg cgt tgt gac atg gaa agg cag aat cat gag tac cag gtg ctg ctg			659
Leu Arg Cys Asp Met Glu Arg Gln Asn His Glu Tyr Gln Val Leu Leu			
150	155	160	
gat gtg aag acc cga ctg gag cag gag atc gcc acc tac cgc cgt ctg			707
Asp Val Lys Thr Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Arg Leu			
165	170	175	
ctg gag ggc gag gac gcc cac ctg gct act caa tac tcc tca tcc ctg			755
Leu Glu Gly Glu Asp Ala His Leu Ala Thr Gln Tyr Ser Ser Ser Leu			
180	185	190	
gct tgc cag ccc tcc cga gaa ggc atg gtg acc agc cgc cag gtg cgc			803
Ala Ser Gln Pro Ser Arg Glu Gly Met Val Thr Ser Arg Gln Val Arg			
195	200	205	
acc att gtg gag gaa gtc cag gat ggt aag gtg ttt tcc tcc aga gag			851
Thr Ile Val Glu Glu Val Gln Asp Gly Lys Val Phe Ser Ser Arg Glu			
210	215	220	225
cag gag cac cgc tcc acc cac tgaggccct gtctgcgtat gatagcccag			902
Gln Glu His Arg Ser Thr His			
230			
gcccaggacc ttaggctgca gctccctgca tctactgcca agcctgaact cctatgagct			962
agctgttgcc ttctgtgttt gctttgtgct gcccttaca gagaggcccc ttgggttgac			1022
cccagaaatt gctaataaag ctttgaagaa gtctgacct t			1063

5 <210> 20
<211> 232

ES 2 544 854 T3

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 20

5

Met Ala Leu Gly Asp Leu Leu Leu Ser Val Leu Ser Ala Gln Glu Met
1 5 10 15

Asn Ala Leu Arg Gly Gln Val Gly Gly Asp Val Asn Val Glu Met Asp
20 25 30

Ala Ala Pro Gly Val Asp Leu Ser Arg Ile Leu Asn Glu Met Arg Asp
35 40 45

Gln Tyr Glu Lys Met Ala Glu Lys Asn Arg Lys Asp Ala Glu Glu Trp
50 55 60

Phe Phe Thr Lys Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Thr Asn Thr
65 70 75 80

Glu Ala Leu Gln Ser Ser Arg Thr Glu Ile Thr Glu Leu Arg Arg Ser
85 90 95

Val Gln Asn Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala
100 105 110

Ser Leu Glu Asn Ser Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Tyr Gly Ala Gln
115 120 125

Leu Ala Gln Leu Gln Gly Leu Ile Ser Ser Val Glu Gln Gln Leu Cys
130 135 140

Glu Leu Arg Cys Asp Met Glu Arg Gln Asn His Glu Tyr Gln Val Leu
145 150 155 160

ES 2 544 854 T3

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

Leu Leu Glu Gly Glu Asp Ala His Leu Ala Thr Gln Tyr Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Ala Ser Gln Pro Ser Arg Glu Gly Met Val Thr Ser Arg Gln Val
195 200 205

Arg Thr Ile Val Glu Glu Val Gln Asp Gly Lys Val Phe Ser Ser Arg
210 215 220

Glu Gln Glu His Arg Ser Thr His
225 230

<210> 21
<211> 1670
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
<222> (139) .. (1401)

<400> 21

gacaccctca accccatcat cccaggccct cataggctcc atccagcatt acgtcctcat 60
ccctacctac gggttctgac gaccctgctg tcacaccgc catcccttgg acgcagaccc 120
ttctagccga ttacatca atg ggt tcc cgg gag aca cct tct tct tgc tct 171
Met Gly Ser Arg Glu Thr Pro Ser Ser Cys Ser
1 5 10

aag acc ctt gaa acc ttg gac ctg gag act tcc gac agc tct agc cct 219
Lys Thr Leu Glu Thr Leu Asp Leu Glu Thr Ser Asp Ser Ser Ser Pro
15 20 25

gat gct gac agt cct ctg gaa gag caa tgg ctg aaa tcc tcc cca gcc 267
Asp Ala Asp Ser Pro Leu Glu Glu Gln Trp Leu Lys Ser Ser Pro Ala
30 35 40

ctg aag gag gac agt gtg gat gtg gta ctg gaa gac tgc aaa gag cct 315
Leu Lys Glu Asp Ser Val Asp Val Val Leu Glu Asp Cys Lys Glu Pro

ES 2 544 854 T3

45	50	55	
ctg tcc ccc tcc tcg cct ccg aca ggc aga gag atg atc agg tac gaa			363
Leu Ser Pro Ser Ser Pro Pro Thr Gly Arg Glu Met Ile Arg Tyr Glu			
60	65	70	75
gtc aaa gtg aac cga cgg agc att gaa gac atc tgc ctc tgc tgt gga			411
Val Lys Val Asn Arg Arg Ser Ile Glu Asp Ile Cys Leu Cys Cys Gly			
	80	85	90
act ctc cag gtg tac act cgg cac ccc ttg ttt gag gga ggg tta tgt			459
Thr Leu Gln Val Tyr Thr Arg His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Leu Cys			
	95	100	105
gcc cca tgt aag gat aag ttc ctg gag tcc ctc ttc ctg tat gat gat			507
Ala Pro Cys Lys Asp Lys Phe Leu Glu Ser Leu Phe Leu Tyr Asp Asp			
	110	115	120
gat gga cac cag agt tac tgc acc atc tgc tgt tcc ggg ggt acc ctg			555
Asp Gly His Gln Ser Tyr Cys Thr Ile Cys Cys Ser Gly Gly Thr Leu			
	125	130	135
ttc atc tgt gag agc ccc gac tgt acc aga tgc tac tgt ttc gag tgt			603
Phe Ile Cys Glu Ser Pro Asp Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys			
	140	145	150
gtg gac atc ctg gtg ggc ccc ggg acc tca gag agg atc aat gcc atg			651
Val Asp Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Ser Glu Arg Ile Asn Ala Met			
	160	165	170
gcc tgc tgg gtt tgc ttc ctg tgc ctg ccc ttc tca cgg agt gga ctg			699
Ala Cys Trp Val Cys Phe Leu Cys Leu Pro Phe Ser Arg Ser Gly Leu			
	175	180	185
ctg cag agg cgc aag agg tgg cgg cac cag ctg aag gcc ttc cat gat			747
Leu Gln Arg Arg Lys Arg Trp Arg His Gln Leu Lys Ala Phe His Asp			
	190	195	200
caa gag gga gcg ggc cct atg gag ata tac aag aca gtg tct gca tgg			795
Gln Glu Gly Ala Gly Pro Met Glu Ile Tyr Lys Thr Val Ser Ala Trp			

ES 2 544 854 T3

205	210	215	
aag aga cag cca gtg cgg gta ctg agc ctt ttt aga aat att gat aaa			843
Lys Arg Gln Pro Val Arg Val Leu Ser Leu Phe Arg Asn Ile Asp Lys			
220	225	230	235
gta cta aag agt ttg ggc ttt ttg gaa agc ggt tct ggt tct ggg gga			891
Val Leu Lys Ser Leu Gly Phe Leu Glu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly			
240	245	250	
gga acg ctg aag tac gtg gaa gat gtc aca aat gtc gtg agg aga gac			939
Gly Thr Leu Lys Tyr Val Glu Asp Val Thr Asn Val Val Arg Arg Asp			
255	260	265	
gtg gag aaa tgg ggc ccc ttt gac ctg gtg tac ggc tcg acg cag ccc			987
Val Glu Lys Trp Gly Pro Phe Asp Leu Val Tyr Gly Ser Thr Gln Pro			
270	275	280	
cta ggc agc tct tgt gat cgc tgt ccc ggc tgg tac atg ttc cag ttc			1035
Leu Gly Ser Ser Cys Asp Arg Cys Pro Gly Trp Tyr Met Phe Gln Phe			
285	290	295	
cac cgg atc ctg cag tat gcg ctg cct cgc cag gag agt cag cgg ccc			1083
His Arg Ile Leu Gln Tyr Ala Leu Pro Arg Gln Glu Ser Gln Arg Pro			
300	305	310	315
ttc ttc tgg ata ttc atg gac aat ctg ctg ctg act gag gat gac caa			1131
Phe Phe Trp Ile Phe Met Asp Asn Leu Leu Leu Thr Glu Asp Asp Gln			
320	325	330	
gag aca act acc cgc ttc ctt cag aca gag gct gtg acc ctc cag gat			1179
Glu Thr Thr Thr Arg Phe Leu Gln Thr Glu Ala Val Thr Leu Gln Asp			
335	340	345	
gtc cgt ggc aga gac tac cag aat gct atg cgg gtg tgg agc aac att			1227
Val Arg Gly Arg Asp Tyr Gln Asn Ala Met Arg Val Trp Ser Asn Ile			
350	355	360	
cca ggg ctg aag agc aag cat gcg ccc ctg acc cca aag gaa gaa gag			1275
Pro Gly Leu Lys Ser Lys His Ala Pro Leu Thr Pro Lys Glu Glu Glu			

ES 2 544 854 T3

365

370

375

tat ctg caa gcc caa gtc aga agc agg agc aag ctg gac gcc ccg aaa 1323
Tyr Leu Gln Ala Gln Val Arg Ser Arg Ser Lys Leu Asp Ala Pro Lys
380 385 390 395

gtt gac ctc ctg gtg aag aac tgc ctt ctc ccg ctg aga gag tac ttc 1371
Val Asp Leu Leu Val Lys Asn Cys Leu Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe
400 405 410

aag tat ttt tct caa aac tca ctt cct ctt tagaaatgaa tcaccataag 1421
Lys Tyr Phe Ser Gln Asn Ser Leu Pro Leu
415 420

atgaaagtct ttcttagaac cagggcagat ttcttcttaa ggtctcttcc ctccacagtt 1481
ttctctgggt tgccttcagg ccttcgggtt tctctcctgt ttgattgccca ggatgcctct 1541
gtgcagctca ctttgcgggg tgggaggtgc ctacggctct gcacaagttc ccggtgggat 1601
aacctgccat gtttctctga aactgtgtgt acctgttgtg aagtttttca aatatatcat 1661
aggattgtt 1670

<210> 22

<211> 421

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Met Gly Ser Arg Glu Thr Pro Ser Ser Cys Ser Lys Thr Leu Glu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Leu Glu Thr Ser Asp Ser Ser Ser Pro Asp Ala Asp Ser Pro
20 25 30

Leu Glu Glu Gln Trp Leu Lys Ser Ser Pro Ala Leu Lys Glu Asp Ser
35 40 45

Val Asp Val Val Leu Glu Asp Cys Lys Glu Pro Leu Ser Pro Ser Ser
50 55 60

Pro Pro Thr Gly Arg Glu Met Ile Arg Tyr Glu Val Lys Val Asn Arg
65 70 75 80

10

ES 2 544 854 T3

Arg Ser Ile Glu Asp Ile Cys Leu Cys Cys Gly Thr Leu Gln Val Tyr
85 90 95

Thr Arg His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Leu Cys Ala Pro Cys Lys Asp
100 105 110

Lys Phe Leu Glu Ser Leu Phe Leu Tyr Asp Asp Asp Gly His Gln Ser
115 120 125

Tyr Cys Thr Ile Cys Cys Ser Gly Gly Thr Leu Phe Ile Cys Glu Ser
130 135 140

Pro Asp Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys Val Asp Ile Leu Val
145 150 155 160

Gly Pro Gly Thr Ser Glu Arg Ile Asn Ala Met Ala Cys Trp Val Cys
165 170 175

Phe Leu Cys Leu Pro Phe Ser Arg Ser Gly Leu Leu Gln Arg Arg Lys
180 185 190

Arg Trp Arg His Gln Leu Lys Ala Phe His Asp Gln Glu Gly Ala Gly
195 200 205

Pro Met Glu Ile Tyr Lys Thr Val Ser Ala Trp Lys Arg Gln Pro Val
210 215 220

Arg Val Leu Ser Leu Phe Arg Asn Ile Asp Lys Val Leu Lys Ser Leu
225 230 235 240

Gly Phe Leu Glu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Leu Lys Tyr
245 250 255

Val Glu Asp Val Thr Asn Val Val Arg Arg Asp Val Glu Lys Trp Gly
260 265 270

Pro Phe Asp Leu Val Tyr Gly Ser Thr Gln Pro Leu Gly Ser Ser Cys
275 280 285

Asp Arg Cys Pro Gly Trp Tyr Met Phe Gln Phe His Arg Ile Leu Gln

ES 2 544 854 T3

290

295

300

Tyr Ala Leu Pro Arg Gln Glu Ser Gln Arg Pro Phe Phe Trp Ile Phe
305 310 315 320

Met Asp Asn Leu Leu Leu Thr Glu Asp Asp Gln Glu Thr Thr Thr Arg
325 330 335

Phe Leu Gln Thr Glu Ala Val Thr Leu Gln Asp Val Arg Gly Arg Asp
340 345 350

Tyr Gln Asn Ala Met Arg Val Trp Ser Asn Ile Pro Gly Leu Lys Ser
355 360 365

Lys His Ala Pro Leu Thr Pro Lys Glu Glu Glu Tyr Leu Gln Ala Gln
370 375 380

Val Arg Ser Arg Ser Lys Leu Asp Ala Pro Lys Val Asp Leu Leu Val
385 390 395 400

Lys Asn Cys Leu Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Gln
405 410 415

Asn Ser Leu Pro Leu
420

<210> 23
<211> 1560
5 <212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
10 <221> CDS
<222> (147).. (1367)

<400> 23

ggtgcatgct aggggcttac gaaggctggt ggtgcagagg ctcccaggcc aggtcttttt 60
gtcgggtggtg agggacgctc actctcactc cgcgtgctgt ctccccgtct gtgtgctgtg 120
atctcctctg tgagagaagg gccagg atg ttc gag gtc ctg gtg ctg aag att 173

Met Phe Glu Val Leu Val Leu Lys Ile

1 5

15

ES 2 544 854 T3

gaa gat cca ggt tgc ttc tgg gta att ata aaa gga tgt agt cat ttt	221
Glu Asp Pro Gly Cys Phe Trp Val Ile Ile Lys Gly Cys Ser His Phe	
10 15 20 25	
tta gaa caa gaa gtt gac tac caa aaa cta aac act gcc atg aat gac	269
Leu Glu Gln Glu Val Asp Tyr Gln Lys Leu Asn Thr Ala Met Asn Asp	
30 35 40	
ttc tat aac agc atg tgt cag gac gta gaa atg aaa cca tta atg ctg	317
Phe Tyr Asn Ser Met Cys Gln Asp Val Glu Met Lys Pro Leu Met Leu	
45 50 55	
gaa gaa ggg cag gtg tgt gtg gtg tac tgc cag gag ctg aag tgc tgg	365
Glu Glu Gly Gln Val Cys Val Val Tyr Cys Gln Glu Leu Lys Cys Trp	
60 65 70	
tgc agg gct ctg att aag tcc atc atc tct tct gca gac cat tac ctg	413
Cys Arg Ala Leu Ile Lys Ser Ile Ile Ser Ser Ala Asp His Tyr Leu	
75 80 85	
gca gag tgt ttc ctg gtc gat ttt gcc aag tat att cca gta aaa tct	461
Ala Glu Cys Phe Leu Val Asp Phe Ala Lys Tyr Ile Pro Val Lys Ser	
90 95 100 105	
aaa aac atc cga gtt gca gta gag tct ttt atg cag ctt cct tac aga	509
Lys Asn Ile Arg Val Ala Val Glu Ser Phe Met Gln Leu Pro Tyr Arg	
110 115 120	
gca aaa aaa ttc aga ctt tac ggt aca aag cct gtg aca ttg cac att	557
Ala Lys Lys Phe Arg Leu Tyr Gly Thr Lys Pro Val Thr Leu His Ile	
125 130 135	
gac ttc tgt gaa gac aat gct gag att gta cct gcc aca aaa tgg gac	605
Asp Phe Cys Glu Asp Asn Ala Glu Ile Val Pro Ala Thr Lys Trp Asp	
140 145 150	
agt gca gcc atc cag tac ttt cag aac ctt cta aga gca act acc caa	653
Ser Ala Ala Ile Gln Tyr Phe Gln Asn Leu Leu Arg Ala Thr Thr Gln	
155 160 165	

ES 2 544 854 T3

gtg gaa gca aaa cta tgt gcg gtg gaa gaa gat act ttt gag gtt tac	701
Val Glu Ala Lys Leu Cys Ala Val Glu Glu Asp Thr Phe Glu Val Tyr	
170 175 180 185	
ctt tat gca aca ata aaa aat gaa aaa gtt tgt gtt aat gat gac cta	749
Leu Tyr Ala Thr Ile Lys Asn Glu Lys Val Cys Val Asn Asp Asp Leu	
190 195 200	
gtt gca aag aat ttt gct tat tat gtg tca cca atg ggg aat aaa aac	797
Val Ala Lys Asn Phe Ala Tyr Tyr Val Ser Pro Met Gly Asn Lys Asn	
205 210 215	
ctc aat cct ttg gag aaa ccc agg cag agt ctc aat tcg gtg acc tgc	845
Leu Asn Pro Leu Glu Lys Pro Arg Gln Ser Leu Asn Ser Val Thr Cys	
220 225 230	
tcc agt aag ctc agc cca tca ctt act ctg tgg cca atg ctt cta caa	893
Ser Ser Lys Leu Ser Pro Ser Leu Thr Leu Trp Pro Met Leu Leu Gln	
235 240 245	
gga aaa gac tat cac aga atg gaa aat aaa gct cta aac tat aag gat	941
Gly Lys Asp Tyr His Arg Met Glu Asn Lys Ala Leu Asn Tyr Lys Asp	
250 255 260 265	
tcc ttg aca gac tcg cct aaa atg atg ctt gag aag cag cag cag agc	989
Ser Leu Thr Asp Ser Pro Lys Met Met Leu Glu Lys Gln Gln Gln Ser	
270 275 280	
ctc cct tta aag cac acg gag aag tgt act gaa tct tct gtg tac tgg	1037
Leu Pro Leu Lys His Thr Glu Lys Cys Thr Glu Ser Ser Val Tyr Trp	
285 290 295	
cca acc aaa aga ggc ata acc ata tat gct gat cca gat gtt cca tca	1085
Pro Thr Lys Arg Gly Ile Thr Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Ser	
300 305 310	
gta agt ggg tct agc cag agg ccg aat gag aag cca ctg cgg ttg act	1133
Val Ser Gly Ser Ser Gln Arg Pro Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr	
315 320 325	

ES 2 544 854 T3

gaa aag aaa gac tgt gac gag aag aac ggc tgt gta aaa tta ctg cag 1181
 Glu Lys Lys Asp Cys Asp Glu Lys Asn Gly Cys Val Lys Leu Leu Gln
 330 335 340 345

ttt cta aat cct gat cct ttg aga gct gat ggg acc tca gac ctg cac 1229
 Phe Leu Asn Pro Asp Pro Leu Arg Ala Asp Gly Thr Ser Asp Leu His
 350 355 360

cag ttg cag aag gtg aag ctg ggc aca ctg cag cct ggg gtg gtg ctc 1277
 Gln Leu Gln Lys Val Lys Leu Gly Thr Leu Gln Pro Gly Val Val Leu
 365 370 375

cgg aac agg atc gag ccc tgc cta acc ctg gag aaa tca cct ctg tgc 1325
 Arg Asn Arg Ile Glu Pro Cys Leu Thr Leu Glu Lys Ser Pro Leu Ser
 380 385 390

gca gac ctg aag aag gtg aac atg ttc tta aag cca gac tcc 1367
 Ala Asp Leu Lys Lys Val Asn Met Phe Leu Lys Pro Asp Ser
 395 400 405

tgacgacatg ccagcccttt ccaacacaga gtgttgcttt gttttgcttt gtctgttctg 1427
 ttctaagagt gacggggatg aaatacaggg ctttgcgct cctgggcatg cattcatcac 1487
 tgaaccatac cccaattcca taggaggatt ttaaataaac acttctaagg ctacattgca 1547
 gaattcttgc tcc 1560

<210> 24
 <211> 407
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 24

Met Phe Glu Val Leu Val Leu Lys Ile Glu Asp Pro Gly Cys Phe Trp
 1 5 10 15

Val Ile Ile Lys Gly Cys Ser His Phe Leu Glu Gln Glu Val Asp Tyr
 20 25 30

Gln Lys Leu Asn Thr Ala Met Asn Asp Phe Tyr Asn Ser Met Cys Gln
 35 40 45

Asp Val Glu Met Lys Pro Leu Met Leu Glu Glu Gly Gln Val Cys Val

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

Met Met Leu Glu Lys Gln Gln Gln Ser Leu Pro Leu Lys His Thr Glu
275 280 285

Lys Cys Thr Glu Ser Ser Val Tyr Trp Pro Thr Lys Arg Gly Ile Thr
290 295 300

Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Ser Val Ser Gly Ser Ser Gln Arg
305 310 315 320

Pro Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr Glu Lys Lys Asp Cys Asp Glu
325 330 335

Lys Asn Gly Cys Val Lys Leu Leu Gln Phe Leu Asn Pro Asp Pro Leu
340 345 350

Arg Ala Asp Gly Thr Ser Asp Leu His Gln Leu Gln Lys Val Lys Leu
355 360 365

Gly Thr Leu Gln Pro Gly Val Val Leu Arg Asn Arg Ile Glu Pro Cys
370 375 380

Leu Thr Leu Glu Lys Ser Pro Leu Ser Ala Asp Leu Lys Lys Val Asn
385 390 395 400

Met Phe Leu Lys Pro Asp Ser
405

<210> 25
<211> 1248
5 <212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> CDS
10 <222> (32).. (1003)

<400> 25

agtggatccc ccgggctgca ggaattccgg g atg gat cct cga acc tgg cta
Met Asp Pro Arg Thr Trp Leu

1 5

52

15

ES 2 544 854 T3

agc ttc caa ggg cct cca ggt ggg cct gga atc gga cca ggc tca gag	100
Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu	
10 15 20	
gta ttg ggg atc tcc cca tgt ccg ccc gca tac gag ttc tgc gga ggg	148
Val Leu Gly Ile Ser Pro Cys Pro Pro Ala Tyr Glu Phe Cys Gly Gly	
25 30 35	
atg gca tac tgt gga cct cag gtt ggt ctg ggc cta gtc ccc caa gtt	196
Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly Leu Gly Leu Val Pro Gln Val	
40 45 50 55	
ggc gtg gag act ttg cag cct gag ggc cag gca gga gca cga gtg gaa	244
Gly Val Glu Thr Leu Gln Pro Glu Gly Gln Ala Gly Ala Arg Val Glu	
60 65 70	
agc aac tca gag gga acc tcc tct gag ccc tgt gcc gac cgc ccc aat	292
Ser Asn Ser Glu Gly Thr Ser Ser Glu Pro Cys Ala Asp Arg Pro Asn	
75 80 85	
gcc gtg aag ttg gag aag gtg gaa cca act ccc gag gag tcc cag gac	340
Ala Val Lys Leu Glu Lys Val Glu Pro Thr Pro Glu Glu Ser Gln Asp	
90 95 100	
atg aaa gcc ctg cag aag gag cta gaa cag ttt gcc aag ctg ctg aag	388
Met Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys	
105 110 115	
cag aag agg atc acc ttg ggg tac acc cag gcc gac gtg ggg ctc acc	436
Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr	
120 125 130 135	
ctg ggc gtt ctc ttt gga aag gtg ttc agc cag acc acc atc tgt cgc	484
Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg	
140 145 150	
ttc gag gcc ttg cag ctc agc ctt aag aac atg tgt aag ctg cgg ccc	532
Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Leu Lys Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro	
155 160 165	

ES 2 544 854 T3

ctg ctg gag aag tgg gtg gag gaa gcc gac aac aat gag aac ctt cag	580
Leu Leu Glu Lys Trp Val Glu Glu Ala Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln	
170 175 180	
 gag ata tgc aaa tcg gag acc ctg gtg cag gcc cgg aag aga aag cga	628
Glu Ile Cys Lys Ser Glu Thr Leu Val Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg	
185 190 195	
 act agc att gag aac cgt gtg agg tgg agt ctg gag acc atg ttt ctg	676
Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Trp Ser Leu Glu Thr Met Phe Leu	
200 205 210 215	
 aag tgc ccg aag ccc tcc cta cag cag atc act cac atc gcc aat cag	724
Lys Cys Pro Lys Pro Ser Leu Gln Gln Ile Thr His Ile Ala Asn Gln	
220 225 230	
 ctt ggg cta gag aag gat gtg gtt cga gta tgg ttc tgt aac cgg cgc	772
Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg	
235 240 245	
 cag aag ggc aaa aga tca agt att gag tat tcc caa cga gaa gag tat	820
Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ile Glu Tyr Ser Gln Arg Glu Glu Tyr	
250 255 260	
 gag gct aca ggg aca cct ttc cca ggg ggg gct gta tcc ttt cct ctg	868
Glu Ala Thr Gly Thr Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val Ser Phe Pro Leu	
265 270 275	
 ccc cca ggt ccc cac ttt ggc acc cca ggc tat gga agc ccc cac ttc	916
Pro Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe	
280 285 290 295	
 acc aca ctc tac tca gtc cct ttt cct gag ggc gag gcc ttt ccc tct	964
Thr Thr Leu Tyr Ser Val Pro Phe Pro Glu Gly Glu Ala Phe Pro Ser	
300 305 310	
 gtt ccc gtc act gct ctg ggc tct ccc atg cat tca aac tgaggcacca	1013
Val Pro Val Thr Ala Leu Gly Ser Pro Met His Ser Asn	
315 320	
 gccctccctg gggatgctgt gagccaaggc aaggagggtg gacaagagaa cctggagctt	1073
tgggggttaaa ttcttttact gaggagggat taaaagcaca acaggggtgg ggggtgggat	1133
ggggaaagaa gctcagtgat gctgttgatc aggagcctgg cctgtctgtc actcatcatt	1193
ttgttcttaa ataaagactg ggacacacag taaaaaaaaa aaaaaaaaac tcgag	1248

5 <210> 26
<211> 324
<212> PRT

ES 2 544 854 T3

<213> Mus musculus

<400> 26

Met Asp Pro Arg Thr Trp Leu Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Leu Gly Ile Ser Pro Cys Pro Pro
20 25 30

Ala Tyr Glu Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly
35 40 45

Leu Gly Leu Val Pro Gln Val Gly Val Glu Thr Leu Gln Pro Glu Gly
50 55 60

Gln Ala Gly Ala Arg Val Glu Ser Asn Ser Glu Gly Thr Ser Ser Glu
65 70 75 80

Pro Cys Ala Asp Arg Pro Asn Ala Val Lys Leu Glu Lys Val Glu Pro
85 90 95

Thr Pro Glu Glu Ser Gln Asp Met Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu
100 105 110

Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr
115 120 125

Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe
130 135 140

Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Leu Lys
5 145 150 155 160

ES 2 544 854 T3

Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Glu Lys Trp Val Glu Glu Ala
165 170 175

Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ser Glu Thr Leu Val
180 185 190

Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Trp
195 200 205

Ser Leu Glu Thr Met Phe Leu Lys Cys Pro Lys Pro Ser Leu Gln Gln
210 215 220

Ile Thr His Ile Ala Asn Gln Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg
225 230 235 240

Val Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ile Glu
245 250 255

Tyr Ser Gln Arg Glu Glu Tyr Glu Ala Thr Gly Thr Pro Phe Pro Gly
260 265 270

Gly Ala Val Ser Phe Pro Leu Pro Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro
275 280 285

Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Thr Leu Tyr Ser Val Pro Phe Pro
290 295 300

Glu Gly Glu Ala Phe Pro Ser Val Pro Val Thr Ala Leu Gly Ser Pro
305 310 315 320

Met His Ser Asn

<210> 27

<211> 640

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10 <222> (15).. (362)

<400> 27

ES 2 544 854 T3

```

ggcacgagga taag atg gga act ctc ccg gca cgt aga cat atc ccg ccg      50
      Met Gly Thr Leu Pro Ala Arg Arg His Ile Pro Pro
            1              5              10

tgg gtg aaa gtt ccc gaa gac ctg aaa gat cca gag gtg ttc cag gtc      98
Trp Val Lys Val Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val
      15              20              25

cag acg cgg ctg ctg aaa gcc att ttc ggc ccg gac gga tct cga atc      146
Gln Thr Arg Leu Leu Lys Ala Ile Phe Gly Pro Asp Gly Ser Arg Ile
      30              35              40

cct tac atc gag cag gtg agc aag gcc atg ctc gag ctg aag gct ctg      194
Pro Tyr Ile Glu Gln Val Ser Lys Ala Met Leu Glu Leu Lys Ala Leu
      45              50              55              60

gag tct tca gac ctc acc gag gtc gtg gtt tac ggc tcc tat ttg tac      242
Glu Ser Ser Asp Leu Thr Glu Val Val Val Tyr Gly Ser Tyr Leu Tyr
            65              70              75

aag ctc cgg acc aag tgg atg ctc cag tcc atg gct gag tgg cac cgc      290
Lys Leu Arg Thr Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Trp His Arg
            80              85              90

cag cgc cag gag cga ggg atg ctc aaa ctt gcc gaa gcc atg aat gcc      338
Gln Arg Gln Glu Arg Gly Met Leu Lys Leu Ala Glu Ala Met Asn Ala
            95              100              105

ctc gaa cta ggc cct tgg atg aag tgaaccagtt tccagccaat gcaatgaagc      392
Leu Glu Leu Gly Pro Trp Met Lys
      110              115

cgggttgacag agattagggtt gtggccagag ctagagtgat tccttaagct tgttttaaaa      452
tctgctccag cctaaagagt taagggaata ccatttggtc ccttaaagag ttaagggaata      512
acccttggtc ctgagtcctt ttgtgaatat ttctttgatg attgttaata aaaagtgttt      572
tttctttttt cccattttta aaaataacaa taaagtttta aataagttga taaaaaaaaa      632
aaaaaaaaa      640

```

<210> 28

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

ES 2 544 854 T3

Met Gly Thr Leu Pro Ala Arg Arg His Ile Pro Pro Trp Val Lys Val
1 5 10 15

Pro Glu Asp Leu Lys Asp Pro Glu Val Phe Gln Val Gln Thr Arg Leu
20 25 30

Leu Lys Ala Ile Phe Gly Pro Asp Gly Ser Arg Ile Pro Tyr Ile Glu
35 40 45

Gln Val Ser Lys Ala Met Leu Glu Leu Lys Ala Leu Glu Ser Ser Asp
50 55 60

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

Lys Trp Met Leu Gln Ser Met Ala Glu Trp His Arg Gln Arg Gln Glu
85 90 95

Arg Gly Met Leu Lys Leu Ala Glu Ala Met Asn Ala Leu Glu Leu Gly
100 105 110

Pro Trp Met Lys
115

<210> 29
<211> 1665
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
10 <222> (21)..(1550)

<400> 29

agggtgaact ccttgtctct atg gcg act gga cgc ggt cgg atc ttg cag cag 53
Met Ala Thr Gly Arg Gly Arg Ile Leu Gln Gln
1 5 10

15

ES 2 544 854 T3

cac tgg ctc ggc ctc cag acg ctg cgc ggg ccc agc agg ggc ggt ggc	101
His Trp Leu Gly Leu Gln Thr Leu Arg Gly Pro Ser Arg Gly Gly Gly	
15 20 25	
gcg gcc cgg ggg cgc gcc agg gcc ttt ggg tgc aga aag ggg cca ggg	149
Ala Ala Arg Gly Arg Ala Arg Ala Phe Gly Cys Arg Lys Gly Pro Gly	
30 35 40	
gtc aag ctt tct gca ggc tct gct gcc ctg agg tgc cat gcc gga ggt	197
Val Lys Leu Ser Ala Gly Ser Ala Ala Leu Arg Cys His Ala Gly Gly	
45 50 55	
gga cag cac tgg gag agc tct ttc tcc tgc tgt tct ggg ttc ctg gat	245
Gly Gln His Trp Glu Ser Ser Phe Ser Cys Cys Ser Gly Phe Leu Asp	
60 65 70 75	
gga atg cct tca gaa atc ttg ctg aag ata ttt tcc tac ttg gat gct	293
Gly Met Pro Ser Glu Ile Leu Leu Lys Ile Phe Ser Tyr Leu Asp Ala	
80 85 90	
gtg agc ctt ctg tgt act gga tgt gtg agc agg cgc ttt tat cat cta	341
Val Ser Leu Leu Cys Thr Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu	
95 100 105	
gcc aat gac aat ttt att tgg atc gga atc tac tca act gct ttt tca	389
Ala Asn Asp Asn Phe Ile Trp Ile Gly Ile Tyr Ser Thr Ala Phe Ser	
110 115 120	
cct gca aga tca aat tgg aaa ttt aat tca gta gag aag ata gct atg	437
Pro Ala Arg Ser Asn Trp Lys Phe Asn Ser Val Glu Lys Ile Ala Met	
125 130 135	
tct atg agc ttt ctg tca gtt cag gat aaa gaa gct ggt tat tgg aag	485
Ser Met Ser Phe Leu Ser Val Gln Asp Lys Glu Ala Gly Tyr Trp Lys	
140 145 150 155	
aaa gaa tat atc aca aaa caa ata gca tct gta aaa gcc gca cta gct	533
Lys Glu Tyr Ile Thr Lys Gln Ile Ala Ser Val Lys Ala Ala Leu Ala	
160 165 170	

ES 2 544 854 T3

gac att ctc aaa cct gtc aac cct tac aca ggc ctt cca gtt aag acc	581
Asp Ile Leu Lys Pro Val Asn Pro Tyr Thr Gly Leu Pro Val Lys Thr	
175 180 185	
aaa gag gcc ctc aga ata ttt ggt tta ggt tgg gca att ata ctg aaa	629
Lys Glu Ala Leu Arg Ile Phe Gly Leu Gly Trp Ala Ile Ile Leu Lys	
190 195 200	
gaa aaa ggt gga aaa gaa tat atc atg gag cat gtt gat ctt tcc ata	677
Glu Lys Gly Gly Lys Glu Tyr Ile Met Glu His Val Asp Leu Ser Ile	
205 210 215	
aat gac aca tca gtt act gtt ata tgg tat ggc aaa aaa tgg cca tgc	725
Asn Asp Thr Ser Val Thr Val Ile Trp Tyr Gly Lys Lys Trp Pro Cys	
220 225 230 235	
cta gca tca ttg tca acc tta gat tta tgt ggc atg aca cca gtt ttt	773
Leu Ala Ser Leu Ser Thr Leu Asp Leu Cys Gly Met Thr Pro Val Phe	
240 245 250	
acc gac tgg tat aaa act ccc acc aaa cat aga ctc cga tgg cat tct	821
Thr Asp Trp Tyr Lys Thr Pro Thr Lys His Arg Leu Arg Trp His Ser	
255 260 265	
tta att gca aag tac aat ctg agt cat ttg acc ata tct acc atg att	869
Leu Ile Ala Lys Tyr Asn Leu Ser His Leu Thr Ile Ser Thr Met Ile	
270 275 280	
ggc tgt gac aga ctc att cgg atc ttc tgc ctg cac cct ggc ctc ctg	917
Gly Cys Asp Arg Leu Ile Arg Ile Phe Cys Leu His Pro Gly Leu Leu	
285 290 295	
gtg gga gtg tgg aag aag gag gaa gaa ctg gct ttt gtt atg gca aat	965
Val Gly Val Trp Lys Lys Glu Glu Glu Leu Ala Phe Val Met Ala Asn	
300 305 310 315	
ctt cat ttt cat cac ctt gtg gag agg agc aca tta ggc tcg gct act	1013
Leu His Phe His His Leu Val Glu Arg Ser Thr Leu Gly Ser Ala Thr	
320 325 330	

ES 2 544 854 T3

atc ccc tat gaa ctg cct cca cat agc ccc ttt ttg gat gat agc ccc	1061
Ile Pro Tyr Glu Leu Pro Pro His Ser Pro Phe Leu Asp Asp Ser Pro	
335 340 345	
gag tat gga ctg cac ggc tac caa ctc cat gtt gat ctg cac agc ggt	1109
Glu Tyr Gly Leu His Gly Tyr Gln Leu His Val Asp Leu His Ser Gly	
350 355 360	
ggg gtt ttc tac cta tgt ggt aca ttt cgc aat ctc ttc acc aag aga	1157
Gly Val Phe Tyr Leu Cys Gly Thr Phe Arg Asn Leu Phe Thr Lys Arg	
365 370 375	
gga aat att gaa aat gga cat gtg aag ctc att gtt ata cat tta aaa	1205
Gly Asn Ile Glu Asn Gly His Val Lys Leu Ile Val Ile His Leu Lys	
380 385 390 395	
aat aac aga gaa cac cta cct ctt att gga aaa gtt ggc ctc tcg tgg	1253
Asn Asn Arg Glu His Leu Pro Leu Ile Gly Lys Val Gly Leu Ser Trp	
400 405 410	
aaa act gat att ttt gat ggc tgt ata aag agt tgt tcc atg atg gac	1301
Lys Thr Asp Ile Phe Asp Gly Cys Ile Lys Ser Cys Ser Met Met Asp	
415 420 425	
gta act ctt ttg gat gaa cat ggg aaa ccc ttt tgg tgt ttc agt tcc	1349
Val Thr Leu Leu Asp Glu His Gly Lys Pro Phe Trp Cys Phe Ser Ser	
430 435 440	
ccg gtg tgc ctg aga tcg cct gcc aca ccc tct gac agc tct agc ttc	1397
Pro Val Cys Leu Arg Ser Pro Ala Thr Pro Ser Asp Ser Ser Ser Phe	
445 450 455	
ttg gga cag aca tac aac gtg gac tac gtt gat gcg gaa gga aga gtg	1445
Leu Gly Gln Thr Tyr Asn Val Asp Tyr Val Asp Ala Glu Gly Arg Val	
460 465 470 475	
cac gtg gag ctg gtg tgg atc aga gag acc gaa gaa tac ctt att gtc	1493
His Val Glu Leu Val Trp Ile Arg Glu Thr Glu Glu Tyr Leu Ile Val	
480 485 490	

ES 2 544 854 T3

aac ctg gtc ctt tat ctt agt atc gca aaa atc aac cat tgg ttt ggg 1541
 Asn Leu Val Leu Tyr Leu Ser Ile Ala Lys Ile Asn His Trp Phe Gly
 495 500 505

act gaa tat tagcagtagg tggcaaatta ttgttggttat ttagttggtt 1590
 Thr Glu Tyr
 510

atgtttgact ggctttgttc ttggtgttga aaattaaaat aaagcaaata tgcaaaaaaa 1650
 aaaaaaaaaa aaaaaa 1665

<210> 30
 <211> 510
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Thr Gly Arg Gly Arg Ile Leu Gln Gln His Trp Leu Gly Leu
 1 5 10 15

Gln Thr Leu Arg Gly Pro Ser Arg Gly Gly Gly Ala Ala Arg Gly Arg
 20 25 30

Ala Arg Ala Phe Gly Cys Arg Lys Gly Pro Gly Val Lys Leu Ser Ala
 35 40 45

Gly Ser Ala Ala Leu Arg Cys His Ala Gly Gly Gly Gln His Trp Glu
 50 55 60

Ser Ser Phe Ser Cys Cys Ser Gly Phe Leu Asp Gly Met Pro Ser Glu
 65 70 75 80

Ile Leu Leu Lys Ile Phe Ser Tyr Leu Asp Ala Val Ser Leu Leu Cys
 85 90 95

Thr Gly Cys Val Ser Arg Arg Phe Tyr His Leu Ala Asn Asp Asn Phe
 100 105 110

Ile Trp Ile Gly Ile Tyr Ser Thr Ala Phe Ser Pro Ala Arg Ser Asn
 115 120 125

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

340	345	350
Gly Tyr Gln Leu His Val Asp Leu His Ser Gly Gly Val Phe Tyr Leu		
355	360	365
Cys Gly Thr Phe Arg Asn Leu Phe Thr Lys Arg Gly Asn Ile Glu Asn		
370	375	380
Gly His Val Lys Leu Ile Val Ile His Leu Lys Asn Asn Arg Glu His		
385	390	395 400
Leu Pro Leu Ile Gly Lys Val Gly Leu Ser Trp Lys Thr Asp Ile Phe		
405	410	415
Asp Gly Cys Ile Lys Ser Cys Ser Met Met Asp Val Thr Leu Leu Asp		
420	425	430
Glu His Gly Lys Pro Phe Trp Cys Phe Ser Ser Pro Val Cys Leu Arg		
435	440	445
Ser Pro Ala Thr Pro Ser Asp Ser Ser Ser Phe Leu Gly Gln Thr Tyr		
450	455	460
Asn Val Asp Tyr Val Asp Ala Glu Gly Arg Val His Val Glu Leu Val		
465	470	475 480
Trp Ile Arg Glu Thr Glu Glu Tyr Leu Ile Val Asn Leu Val Leu Tyr		
485	490	495
Leu Ser Ile Ala Lys Ile Asn His Trp Phe Gly Thr Glu Tyr		
500	505	510

<210> 31
 <211> 2114
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (217).. (1131)

<400> 31

ES 2 544 854 T3

attataaatt tagagactcc aggatttttaa cgttctgctg gactgagctg gttgcctcat	60
gttattatgc aggcaactca ctttatccca atttcttgat acttttcctt ctggagggtcc	120
tatttctcta acatcttcca gaaaagtctt aaagctgcct taaccttttt tccagtcac	180
ctcttaaatt ttttcctcct cttcctctat actaac atg agt gtg gat cca gct	234
Met Ser Val Asp Pro Ala	
1 5	
tgt ccc caa agc ttg cct tgc ttt gaa gca tcc gac tgt aaa gaa tct	282
Cys Pro Gln Ser Leu Pro Cys Phe Glu Ala Ser Asp Cys Lys Glu Ser	
10 15 20	
tca cct atg cct gtg att tgt ggg cct gaa gaa aac tat cca tcc ttg	330
Ser Pro Met Pro Val Ile Cys Gly Pro Glu Glu Asn Tyr Pro Ser Leu	
25 30 35	
caa atg tct tct gct gag atg cct cac acg gag act gtc tct cct ctt	378
Gln Met Ser Ser Ala Glu Met Pro His Thr Glu Thr Val Ser Pro Leu	
40 45 50	
ccc tcc tcc atg gat ctg ctt att cag gac agc cct gat tct tcc acc	426
Pro Ser Ser Met Asp Leu Leu Ile Gln Asp Ser Pro Asp Ser Ser Thr	
55 60 65 70	
agt ccc aaa ggc aaa caa ccc act tct gca gag aat agt gtc gca aaa	474
Ser Pro Lys Gly Lys Gln Pro Thr Ser Ala Glu Asn Ser Val Ala Lys	
75 80 85	
aag gaa gac aag gtc cca gtc aag aaa cag aag acc aga act gtg ttc	522
Lys Glu Asp Lys Val Pro Val Lys Lys Gln Lys Thr Arg Thr Val Phe	
90 95 100	
tct tcc acc cag ctg tgt gta ctc aat gat aga ttt cag aga cag aaa	570
Ser Ser Thr Gln Leu Cys Val Leu Asn Asp Arg Phe Gln Arg Gln Lys	
105 110 115	
tac ctc agc ctc cag cag atg caa gaa ctc tcc aac atc ctg aac ctc	618
Tyr Leu Ser Leu Gln Gln Met Gln Glu Leu Ser Asn Ile Leu Asn Leu	
120 125 130	
agc tac aaa cag gtg aag acc tgg ttc cag aac cag aga atg aaa tct	666

ES 2 544 854 T3

Ser Tyr Lys Gln Val Lys Thr Trp Phe Gln Asn Gln Arg Met Lys Ser	
135	140 145 150
aag agg tgg cag aaa aac aac tgg ccg aag aat agc aat ggt gtg acg	714
Lys Arg Trp Gln Lys Asn Asn Trp Pro Lys Asn Ser Asn Gly Val Thr	
155	160 165
cag aag gcc tca gca cct acc tac ccc agc ctc tac tct tcc tac cac	762
Gln Lys Ala Ser Ala Pro Thr Tyr Pro Ser Leu Tyr Ser Ser Tyr His	
170	175 180
cag gga tgc ctg gtg aac ccg act ggg aac ctt cca atg tgg agc aac	810
Gln Gly Cys Leu Val Asn Pro Thr Gly Asn Leu Pro Met Trp Ser Asn	
185	190 195
cag acc tgg aac aat tca acc tgg agc aac cag acc cag aac atc cag	858
Gln Thr Trp Asn Asn Ser Thr Trp Ser Asn Gln Thr Gln Asn Ile Gln	
200	205 210
tcc tgg agc aac cac tcc tgg aac act cag acc tgg tgc acc caa tcc	906
Ser Trp Ser Asn His Ser Trp Asn Thr Gln Thr Trp Cys Thr Gln Ser	
215	220 225 230
tgg aac aat cag gcc tgg aac agt ccc ttc tat aac tgt gga gag gaa	954
Trp Asn Asn Gln Ala Trp Asn Ser Pro Phe Tyr Asn Cys Gly Glu Glu	
235	240 245
tct ctg cag tcc tgc atg cag ttc cag cca aat tct cct gcc agt gac	1002
Ser Leu Gln Ser Cys Met Gln Phe Gln Pro Asn Ser Pro Ala Ser Asp	
250	255 260
ttg gag gct gct ttg gaa gct gct ggg gaa ggc ctt aat gta ata cag	1050
Leu Glu Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Glu Gly Leu Asn Val Ile Gln	
265	270 275
cag acc act agg tat ttt agt act cca caa acc atg gat tta ttc cta	1098
Gln Thr Thr Arg Tyr Phe Ser Thr Pro Gln Thr Met Asp Leu Phe Leu	
280	285 290
aac tac tcc atg aac atg caa cct gaa gac gtg tgaagatgag tgaaactgat	1151

ES 2 544 854 T3

Asn Tyr Ser Met Asn Met Gln Pro Glu Asp Val

295 300 305

attactcaat ttcagtctgg acactggctg aatccttct cteccctcct cccatccctc 1211
ataggatttt tcttggttgg aaaccacgtg ttctggtttc catgatgcct atccagtcaa 1271
tctcatggag ggtggagtat ggttggagcc taatcagcga ggtttctttt ttttttttcc 1331
ctattggatc ttcctggaga aaatactttt tttttttttt ttgagacgga gtcttgcctc 1391
gtcgcaccagg ctggagtgcg gtggcgcggt cttggctcac tgcaagctcc gcctcccggg 1451
ttcacgccat tctcctgcct cagcctcccg agcagctggg actacaggcg cccgccacct 1511
cgcccggtta atattttgta ttttttagtag agacagggtt tcaactgtgt agccaggatg 1571
gtctcgatct cctgaccttg tgatccgccc gcctcggcct ccctaacagc tgggattaca 1631
ggcgtgagcc accgcgcctt gcctagaaaa gacattttta taaccttggc tgctaaggac 1691
aacattgata gaagcgcctt ctggctatag ataagtagat ctaatactag tttggatata 1751
tttaggggtt agaacttaac ctcaagaata agaaatacaa gtacgaattg gtgatgaaga 1811
tgtattcgta ttggttggga ttgggagget ttgcttattt ttttaaaact attgaggtaa 1871
agggttaagc tgtaacatac ttaattgatt tcttaccgtt tttggctctg ttttgctata 1931
tcccctaatt tggttggttg gctaattctt gtagaaagag gtcttgtatt tgctgcatcg 1991
taatgacatg agtactactt tagttggtt aagttaaact gaatgaaaca aatatttttc 2051
ctttagttga ttttaccctg atttcaccga gtgttctgat gagtaaatac acagcttaaa 2111
cat 2114

<210> 32

<211> 305

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ser Val Asp Pro Ala Cys Pro Gln Ser Leu Pro Cys Phe Glu Ala

1 5 10 15

Ser Asp Cys Lys Glu Ser Ser Pro Met Pro Val Ile Cys Gly Pro Glu

20 25 30

Glu Asn Tyr Pro Ser Leu Gln Met Ser Ser Ala Glu Met Pro His Thr

35 40 45

Glu Thr Val Ser Pro Leu Pro Ser Ser Met Asp Leu Leu Ile Gln Asp

50 55 60

Ser Pro Asp Ser Ser Thr Ser Pro Lys Gly Lys Gln Pro Thr Ser Ala

10 65 70 75 80

ES 2 544 854 T3

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

5 <210> 33
 <211> 1266
 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

5 <222> (252).. (950)

<400> 33

```

cgtgaggagg gaaggagaga tggggggacg tgggacaggg agaaaacaac ataaatcata      60
tatatatagc atgcaaattg gaagggtgac agcacacaat aggcattcaa taaatgttga      120
aataatgaca ccccaactgtc tccttgcctt caaatgggtt cccctaacgt atccccgtt      180
gtcttgcctt ttctcttccc acttgcagag cctgctgccc acgtctcttc cctgagctgc      240
ctgctggggg c atg gag ctg cca aca aag cct ggc acc ttc gac ctg ggc      290
          Met Glu Leu Pro Thr Lys Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly
                1              5                  10

```

```

ctg gcc aca tgg agc cct tcc ttc cag ggg gaa acc cac cgg gct cag      338
Leu Ala Thr Trp Ser Pro Ser Phe Gln Gly Glu Thr His Arg Ala Gln
      15              20              25

```

```

gca cgc cgc agg gat gtt ggc agg cag ctg cct gag tac aag gct gtg      386
Ala Arg Arg Arg Asp Val Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val
      30              35              40              45

```

```

gtg gtg ggc gcc agt ggc gtg ggc aag agt gcg ctg acc atc cag ctg      434
Val Val Gly Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu
                50              55              60

```

```

aac cac cag tgc ttc gtg gag gac cac gac ccc acc atc cag gat tcc      482
Asn His Gln Cys Phe Val Glu Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser
                65              70              75

```

```

tac tgg aag gag ttg acc ctg gac agt ggg gac tgc att ctg aat gtg      530
Tyr Trp Lys Glu Leu Thr Leu Asp Ser Gly Asp Cys Ile Leu Asn Val

```

10

ES 2 544 854 T3

80	85	90	
ctg gac aca gca ggg cag gcc atc cat agg gcc ctg cgt gac cag tgc			578
Leu Asp Thr Ala Gly Gln Ala Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys			
95	100	105	
ctg gct gtc tgt gat ggt gtg ctg ggc gtc ttc gct ctc gat gac ccc			626
Leu Ala Val Cys Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro			
110	115	120	125
tcg tct ctg atc cag ctg cag cag ata tgg gcc acc tgg ggc cct cac			674
Ser Ser Leu Ile Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ala Thr Trp Gly Pro His			
	130	135	140
ccc gcc cag ccc ctt gtc ctc gtg ggc aac aag tgt gac ctt gtg acc			722
Pro Ala Gln Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr			
	145	150	155
act gct gga gat gct cat gcc gct gct gca gcc ctc gca cac agc tgg			770
Thr Ala Gly Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Ala Leu Ala His Ser Trp			
	160	165	170
ggg gcc cac ttc gtg gag acc tcg gcc aaa aca cgg caa ggc gtg gag			818
Gly Ala His Phe Val Glu Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu			
	175	180	185
gag gcc ttt tcc ctg ctg gtc cat gag atc cag agg gtc cag gag gcc			866
Glu Ala Phe Ser Leu Leu Val His Glu Ile Gln Arg Val Gln Glu Ala			
	190	195	200
atg gcg aag gag ccc atg gca agg tcc tgt agg gag aag acc cgg cac			914
Met Ala Lys Glu Pro Met Ala Arg Ser Cys Arg Glu Lys Thr Arg His			
	210	215	220
cag aag gcc acc tgc cac tgt ggc tgc tct gtg gcc tgaaggtctt			960
Gln Lys Ala Thr Cys His Cys Gly Cys Ser Val Ala			
	225	230	
ggccaagaaa ttagacatt tccccaggcc aggggtgattg ttcatttgac atgagacccc			1020
tgaggcaact agctttgagg gacacatcag gtatactagg gaaagatgga catctctctt			1080
gttttcactt ggtgaggggc tttttggtta catgggagtg cctaattgtt cttttgttat			1140
gtcaagttga aagattttgt gcaaaattaa ataaatgggtg ttttgggttt caaagctgcc			1200
tccatgccga gtgttgtgtg ggtgggagtg agactgggta gaatgttact tgagttgtga			1260
gaattc			1266

5 <210> 34
 <211> 233
 <212> PRT

ES 2 544 854 T3

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Glu Leu Pro Thr Lys Pro Gly Thr Phe Asp Leu Gly Leu Ala Thr
1 5 10 15

Trp Ser Pro Ser Phe Gln Gly Glu Thr His Arg Ala Gln Ala Arg Arg
20 25 30

Arg Asp Val Gly Arg Gln Leu Pro Glu Tyr Lys Ala Val Val Val Gly
35 40 45

Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Asn His Gln
50 55 60

Cys Phe Val Glu Asp His Asp Pro Thr Ile Gln Asp Ser Tyr Trp Lys
65 70 75 80

Glu Leu Thr Leu Asp Ser Gly Asp Cys Ile Leu Asn Val Leu Asp Thr
85 90 95

Ala Gly Gln Ala Ile His Arg Ala Leu Arg Asp Gln Cys Leu Ala Val
100 105 110

Cys Asp Gly Val Leu Gly Val Phe Ala Leu Asp Asp Pro Ser Ser Leu
115 120 125

Ile Gln Leu Gln Gln Ile Trp Ala Thr Trp Gly Pro His Pro Ala Gln
130 135 140

Pro Leu Val Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Val Thr Thr Ala Gly
5 145 150 155 160

Asp Ala His Ala Ala Ala Ala Ala Leu Ala His Ser Trp Gly Ala His
165 170 175

Phe Val Glu Thr Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Glu Ala Phe
180 185 190

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

Glu Pro Met Ala Arg Ser Cys Arg Glu Lys Thr Arg His Gln Lys Ala
210 215 220

Thr Cys His Cys Gly Cys Ser Val Ala
225 230

ES 2 544 854 T3

<210> 35
 <211> 1705
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (485).. (1645)

<400> 35

```

ccccatctcca cccctcccct gaaccccact cccactgag gtccccaac cccaccctc      60
actccaccct gagggcccca tcctctgaac cccaatcccc cagcccact gagctcttaa      120
ccctcccac ctgagggttc ctttccctg cccgtccccc agtttcctag ctcccaccc      180
caagtgaccc ccgcagctc ctgcccctc ccaactgcaa cgggactga agggctgcc      240
cgccccgcc cctcccgcc ccgcgggac acgccagat tctttgccc catagcctgg      300
tgacctctgg ccaccgctg tccaggtgg gctggatcc ttccagctca ttctttgct      360
ggcgcgtccc tcgttccatg gccagtcct cccgggggac cctgagcctg gaagccccgg      420
accactggaa cttgaaccc accagctggc tgtaccgga gccgtggcag cagccctcat      480
cccc atg gcg gcc atc cca gcc ctg gac cca gag gcc gag ccc agc atg      529
      Met Ala Ala Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Ala Glu Pro Ser Met
          1             5             10             15

gac gtg att ttg gtg gga tcc agt gag ctc tca agc tcc gtt tca ccc      577
Asp Val Ile Leu Val Gly Ser Ser Glu Leu Ser Ser Ser Val Ser Pro
          20             25             30

ggg aca ggc aga gat ctt att gca tat gaa gtc aag gct aac cag cga      625

```

ES 2 544 854 T3

Gly Thr Gly Arg Asp Leu Ile Ala Tyr Glu Val Lys Ala Asn Gln Arg	
35 40 45	
aat ata gaa gac atc tgc atc tgc tgc gga agt ctc cag gtt cac aca	673
Asn Ile Glu Asp Ile Cys Ile Cys Cys Gly Ser Leu Gln Val His Thr	
50 55 60	
cag cac cct ctg ttt gag gga ggg atc tgc gcc cca tgt aag gac aag	721
Gln His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Ile Cys Ala Pro Cys Lys Asp Lys	
65 70 75	
ttc ctg gat gcc ctc ttc ctg tac gac gat gac ggg tac caa tcc tac	769
Phe Leu Asp Ala Leu Phe Leu Tyr Asp Asp Asp Gly Tyr Gln Ser Tyr	
80 85 90 95	
tgc tcc atc tgc tgc tcc gga gag acg ctg ctc atc tgc gga aac cct	817
Cys Ser Ile Cys Cys Ser Gly Glu Thr Leu Leu Ile Cys Gly Asn Pro	
100 105 110	
gat tgc acc cga tgc tac tgc ttc gag tgt gtg gat agc ctg gtc ggc	865
Asp Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys Val Asp Ser Leu Val Gly	
115 120 125	
ccc ggg acc tcg ggg aag gtg cac gcc atg agc aac tgg gtg tgc tac	913
Pro Gly Thr Ser Gly Lys Val His Ala Met Ser Asn Trp Val Cys Tyr	
130 135 140	
ctg tgc ctg ccg tcc tcc cga agc ggg ctg ctg cag cgt cgg agg aag	961
Leu Cys Leu Pro Ser Ser Arg Ser Gly Leu Leu Gln Arg Arg Arg Lys	
145 150 155	
tgg cgc agc cag ctc aag gcc ttc tac gac cga gag tcg gag aat ccc	1009
Trp Arg Ser Gln Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Arg Glu Ser Glu Asn Pro	
160 165 170 175	
ctt gag atg ttc gaa acc gtg cct gtg tgg agg aga cag cca gtc cgg	1057
Leu Glu Met Phe Glu Thr Val Pro Val Trp Arg Arg Gln Pro Val Arg	
180 185 190	
gtg ctg tcc ctt ttt gaa gac atc aag aaa gag ctg acg agt ttg ggc	1105

ES 2 544 854 T3

Val Leu Ser Leu Phe Glu Asp Ile Lys Lys Glu Leu Thr Ser Leu Gly	
195 200 205	
ttt ttg gaa agt ggt tct gac ccg gga caa ctg aag cat gtg gtt gat	1153
Phe Leu Glu Ser Gly Ser Asp Pro Gly Gln Leu Lys His Val Val Asp	
210 215 220	
gtc aca gac aca gtg agg aag gat gtg gag gag tgg gga ccc ttc gat	1201
Val Thr Asp Thr Val Arg Lys Asp Val Glu Glu Trp Gly Pro Phe Asp	
225 230 235	
ctt gtg tac ggc gcc aca gct ccc ctg ggc cac acc tgt gac cgt cct	1249
Leu Val Tyr Gly Ala Thr Ala Pro Leu Gly His Thr Cys Asp Arg Pro	
240 245 250 255	
ccc agc tgg tac ctg ttc cag ttc cac cgg ttc ctg cag tac gca cgg	1297
Pro Ser Trp Tyr Leu Phe Gln Phe His Arg Phe Leu Gln Tyr Ala Arg	
260 265 270	
ccc aag cca ggc agc ccc agg ccc ttc ttc tgg atg ttc gtg gac aat	1345
Pro Lys Pro Gly Ser Pro Arg Pro Phe Phe Trp Met Phe Val Asp Asn	
275 280 285	
ctg gtg ctg aac aag gaa gac ctg gac gtc gca tct cgc ttc ctg gag	1393
Leu Val Leu Asn Lys Glu Asp Leu Asp Val Ala Ser Arg Phe Leu Glu	
290 295 300	
atg gag cca gtc acc atc cca gat gtc cac ggc gga tcc ttg cag aat	1441
Met Glu Pro Val Thr Ile Pro Asp Val His Gly Gly Ser Leu Gln Asn	
305 310 315	
gct gtc cgc gtg tgg agc aac atc cca gcc ata agg agc agc agg cac	1489
Ala Val Arg Val Trp Ser Asn Ile Pro Ala Ile Arg Ser Ser Arg His	
320 325 330 335	
tgg gct ctg gtt tcg gaa gaa gaa ttg tcc ctg ctg gcc cag aac aag	1537
Trp Ala Leu Val Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Asn Lys	
340 345 350	
cag agc tcg aag ctc gcg gcc aag tgg ccc acc aag ctg gtg aag aac	1585

ES 2 544 854 T3

Gln Ser Ser Lys Leu Ala Ala Lys Trp Pro Thr Lys Leu Val Lys Asn
 355 360 365

tgc ttt ctc ccc cta aga gaa tat ttc aag tat ttt tca aca gaa ctc 1633
 Cys Phe Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Thr Glu Leu
 370 375 380

act tcc tct tta taaatgagtc actatactgt gaagaaaaag acttttccta 1685
 Thr Ser Ser Leu
 385

gaacaaaggc aactttcctc 1705

<210> 36
 <211> 387
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Met Ala Ala Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Ala Glu Pro Ser Met Asp
 1 5 10 15

Val Ile Leu Val Gly Ser Ser Glu Leu Ser Ser Ser Val Ser Pro Gly
 20 25 30

Thr Gly Arg Asp Leu Ile Ala Tyr Glu Val Lys Ala Asn Gln Arg Asn
 35 40 45

Ile Glu Asp Ile Cys Ile Cys Cys Gly Ser Leu Gln Val His Thr Gln
 50 55 60

His Pro Leu Phe Glu Gly Gly Ile Cys Ala Pro Cys Lys Asp Lys Phe
 65 70 75 80

Leu Asp Ala Leu Phe Leu Tyr Asp Asp Asp Gly Tyr Gln Ser Tyr Cys
 85 90 95

Ser Ile Cys Cys Ser Gly Glu Thr Leu Leu Ile Cys Gly Asn Pro Asp
 100 105 110

Cys Thr Arg Cys Tyr Cys Phe Glu Cys Val Asp Ser Leu Val Gly Pro

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

Ala Leu Val Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Asn Lys Gln
340 345 350

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

Phe Leu Pro Leu Arg Glu Tyr Phe Lys Tyr Phe Ser Thr Glu Leu Thr
370 375 380

Ser Ser Leu
385

<210> 37
<211> 1301
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> CDS
<222> (97).. (1167)

<400> 37

ttacagattg aagatccagg ttgcttctgg gttattataa aagggtgtag tcccttttta 60
gatcatgatg tcgattatca aaaattaaat agtgcc atg aat gac ttc tac aac 114
Met Asn Asp Phe Tyr Asn
1 5

agc acg tgt caa gat ata gaa ata aaa ccc tta aca ttg gaa gaa gga 162
Ser Thr Cys Gln Asp Ile Glu Ile Lys Pro Leu Thr Leu Glu Glu Gly
10 15 20

cag gtg tgt gtg gtc tat tgt gag gag cta aag tgc tgg tgc agg gcc 210
Gln Val Cys Val Val Tyr Cys Glu Glu Leu Lys Cys Trp Cys Arg Ala
25 30 35

att gtc aaa tca att acg tct tcc gca gac cag tac ctg gca gaa tgt 258
Ile Val Lys Ser Ile Thr Ser Ser Ala Asp Gln Tyr Leu Ala Glu Cys
40 45 50

ttc ctt gtg gac ttt gcc aag aac att cca gtc aaa tct aaa agc atc 306
Phe Leu Val Asp Phe Ala Lys Asn Ile Pro Val Lys Ser Lys Ser Ile

15

ES 2 544 854 T3

55	60	65	70	
cga gtt gta gta gaa tcg ttt atg cag ctt ccc tat aga gca aaa aaa				354
Arg Val Val Val Glu Ser Phe Met Gln Leu Pro Tyr Arg Ala Lys Lys				
75	80	85		
ttc agc ctg tac tgc aca aag cct gtc aca tta cac att gac ttc tgc				402
Phe Ser Leu Tyr Cys Thr Lys Pro Val Thr Leu His Ile Asp Phe Cys				
90	95	100		
cga gac agt act gac att gtg cct gcc aag aag tgg gac aat gca gct				450
Arg Asp Ser Thr Asp Ile Val Pro Ala Lys Lys Trp Asp Asn Ala Ala				
105	110	115		
att cag tac ttt cag aac ctt ctg aaa gca act acc cag gtg gaa gcc				498
Ile Gln Tyr Phe Gln Asn Leu Leu Lys Ala Thr Thr Gln Val Glu Ala				
120	125	130		
aga tta tgt gct gtg gaa gaa gat aca ttt gag gtt tac ctt tat gta				546
Arg Leu Cys Ala Val Glu Glu Asp Thr Phe Glu Val Tyr Leu Tyr Val				
135	140	145	150	
act ata aaa gat gaa aaa gtt tgt gtt aat gat gat ctt gtt gca aag				594
Thr Ile Lys Asp Glu Lys Val Cys Val Asn Asp Asp Leu Val Ala Lys				
155	160	165		
aac tat gct tgt tat atg tca cct aca aag aat aaa aac ctt gat tat				642
Asn Tyr Ala Cys Tyr Met Ser Pro Thr Lys Asn Lys Asn Leu Asp Tyr				
170	175	180		
tta gaa aaa cca aga ttg aat ata aaa tca gca ccc tcc ttc aat aaa				690
Leu Glu Lys Pro Arg Leu Asn Ile Lys Ser Ala Pro Ser Phe Asn Lys				
185	190	195		
ctc aat cca gca ctt aca ctc tgg cca atg ttt ttg caa gga aaa gat				738
Leu Asn Pro Ala Leu Thr Leu Trp Pro Met Phe Leu Gln Gly Lys Asp				
200	205	210		
gtt caa gga atg gaa gat tca cat ggt gta aat ttt ccg gca caa tct				786
Val Gln Gly Met Glu Asp Ser His Gly Val Asn Phe Pro Ala Gln Ser				

ES 2 544 854 T3

215	220	225	230	
ctg caa cat aca tgg tgc aag ggt att gtc ggt gac ctc agg cca aca				834
Leu Gln His Thr Trp Cys Lys Gly Ile Val Gly Asp Leu Arg Pro Thr				
235	240	245		
gcc aca gca cag gac aaa gct gta aaa tgt aat atg gat tca ttg aga				882
Ala Thr Ala Gln Asp Lys Ala Val Lys Cys Asn Met Asp Ser Leu Arg				
250	255	260		
gat tca cct aaa gac aaa tct gaa aag aaa cac cat tgc atc tct tta				930
Asp Ser Pro Lys Asp Lys Ser Glu Lys Lys His His Cys Ile Ser Leu				
265	270	275		
aaa gat aca aat aag cgt gtt gaa tcc tca gtg tac tgg cca gca aaa				978
Lys Asp Thr Asn Lys Arg Val Glu Ser Ser Val Tyr Trp Pro Ala Lys				
280	285	290		
aga ggc ata acc ata tat gct gat cca gat gta cca gaa gca agt gct				1026
Arg Gly Ile Thr Ile Tyr Ala Asp Pro Asp Val Pro Glu Ala Ser Ala				
295	300	305	310	
tta agt cag aag tca aat gag aaa cct ctt aga ttg act gag aag aaa				1074
Leu Ser Gln Lys Ser Asn Glu Lys Pro Leu Arg Leu Thr Glu Lys Lys				
315	320	325		
gaa tat gat gag aag aat agc tgt gtg aaa tta ctg cag ttt tta aat				1122
Glu Tyr Asp Glu Lys Asn Ser Cys Val Lys Leu Leu Gln Phe Leu Asn				
330	335	340		
cct gat cct ttg aga gct gac gga atc tct gat ctc cag cag act				1167
Pro Asp Pro Leu Arg Ala Asp Gly Ile Ser Asp Leu Gln Gln Thr				
345	350	355		
tgagattaga agagaaactc cttagatggg ggacttaacc tgaagacatc cttttagaaa				1227
cgatcgaatg gattgttgct tctgagaaat tgttccttgt tttttggata ataaacgac				1287
ttccttttgg taaa				1301

<210> 38
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

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

<210> 39
 <211> 1371
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (43)..(1122)

<400> 39

ES 2 544 854 T3

ctcatttcac caggcccccg gcttggggcg ccttccttcc cc atg gcg gga cac	54
Met Ala Gly His	
1	
ctg gct tcg gat ttc gcc ttc tcg ccc cct cca ggt ggt gga ggt gat	102
Leu Ala Ser Asp Phe Ala Phe Ser Pro Pro Pro Gly Gly Gly Gly Asp	
5 10 15 20	
ggg cca ggg ggg ccg gag ccg ggc tgg gtt gat cct cgg acc tgg cta	150
Gly Pro Gly Gly Pro Glu Pro Gly Trp Val Asp Pro Arg Thr Trp Leu	
25 30 35	
agc ttc caa ggc cct cct gga ggg cca gga atc ggg ccg ggg gtt ggg	198
Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly Pro Gly Val Gly	
40 45 50	
cca ggc tct gag gtg tgg ggg att ccc cca tgc ccc ccg ccg tat gag	246
Pro Gly Ser Glu Val Trp Gly Ile Pro Pro Cys Pro Pro Pro Tyr Glu	
55 60 65	
ttc tgt ggg ggg atg gcg tac tgt ggg ccc cag gtt gga gtg ggg cta	294
Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val Gly Val Gly Leu	
70 75 80	
gtg ccc caa ggc ggc ttg gag acc tct cag cct gag ggc gaa gca gga	342
Val Pro Gln Gly Gly Leu Glu Thr Ser Gln Pro Glu Gly Glu Ala Gly	
85 90 95 100	
gtc ggg gtg gag agc aac tcc gat ggg gcc tcc ccg gag ccc tgc acc	390
Val Gly Val Glu Ser Asn Ser Asp Gly Ala Ser Pro Glu Pro Cys Thr	
105 110 115	
gtc acc cct ggt gcc gtg aag ctg gag aag gag aag ctg gag caa aac	438
Val Thr Pro Gly Ala Val Lys Leu Glu Lys Glu Lys Leu Glu Gln Asn	
120 125 130	
ccg gag gag tcc cag gac atc aaa gct ctg cag aaa gaa ctc gag caa	486
Pro Glu Glu Ser Gln Asp Ile Lys Ala Leu Gln Lys Glu Leu Glu Gln	
135 140 145	

ES 2 544 854 T3

ttt gcc aag ctc ctg aag cag aag agg atc acc ctg gga tat aca cag	534
Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu Gly Tyr Thr Gln	
150 155 160	
gcc gat gtg ggg ctc acc ctg ggg gtt cta ttt ggg aag gta ttc agc	582
Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly Lys Val Phe Ser	
165 170 175 180	
caa acg acc atc tgc cgc ttt gag gct ctg cag ctt agc ttc aag aac	630
Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu Ser Phe Lys Asn	
185 190 195	
atg tgt aag ctg cgg ccc ttg ctg cag aag tgg gtg gag gaa gct gac	678
Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Gln Lys Trp Val Glu Glu Ala Asp	
200 205 210	
aac aat gaa aat ctt cag gag ata tgc aaa gca gaa acc ctc gtg cag	726
Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ala Glu Thr Leu Val Gln	
215 220 225	
gcc cga aag aga aag cga acc agt atc gag aac cga gtg aga ggc aac	774
Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg Val Arg Gly Asn	
230 235 240	
ctg gag aat ttg ttc ctg cag tgc ccg aaa ccc aca ctg cag cag atc	822
Leu Glu Asn Leu Phe Leu Gln Cys Pro Lys Pro Thr Leu Gln Gln Ile	
245 250 255 260	
agc cac atc gcc cag cag ctt ggg ctc gag aag gat gtg gtc cga gtg	870
Ser His Ile Ala Gln Gln Leu Gly Leu Glu Lys Asp Val Val Arg Val	
265 270 275	
tgg ttc tgt aac cgg cgc cag aag ggc aag cga tca agc agc gac tat	918
Trp Phe Cys Asn Arg Arg Gln Lys Gly Lys Arg Ser Ser Ser Asp Tyr	
280 285 290	
gca caa cga gag gat ttt gag gct gct ggg tct cct ttc tca ggg gga	966
Ala Gln Arg Glu Asp Phe Glu Ala Ala Gly Ser Pro Phe Ser Gly Gly	
295 300 305	

ES 2 544 854 T3

cca gtg tcc ttt cct ctg gcc cca ggg ccc cat ttt ggt acc cca ggc 1014
Pro Val Ser Phe Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Phe Gly Thr Pro Gly
310 315 320

tat ggg agc cct cac ttc act gca ctg tac tcc tcg gtc cct ttc cct 1062
Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Ala Leu Tyr Ser Ser Val Pro Phe Pro
325 330 335 340

gag ggg gaa gcc ttt ccc cct gtc tct gtc acc act ctg ggc tct ccc 1110
Glu Gly Glu Ala Phe Pro Pro Val Ser Val Thr Thr Leu Gly Ser Pro
345 350 355

atg cat tca aac tgagggtgcct gcccttctag gaatggggga cagggggagg 1162
Met His Ser Asn
360

ggaggagcta gggaaagaaa acctggagtt tgtgccaggg tttttggatt aagttcttca 1222
ttcactaagg aaggaattgg gaacacaaag ggtgggggca ggggagtttg gggcaactgg 1282
ttggagggaa ggtgaagtgc aatgatgctc ttgattttta tccacatca tgtatcactt 1342
ttttcttaaa taaagaagct tgggacaca 1371

<210> 40
<211> 360
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Gly His Leu Ala Ser Asp Phe Ala Phe Ser Pro Pro Pro Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Asp Gly Pro Gly Gly Pro Glu Pro Gly Trp Val Asp Pro
20 25 30

Arg Thr Trp Leu Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly
35 40 45

Pro Gly Val Gly Pro Gly Ser Glu Val Trp Gly Ile Pro Pro Cys Pro
10 50 55 60

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

275 280 285
 Ser Ser Asp Tyr Ala Gln Arg Glu Asp Phe Glu Ala Ala Gly Ser Pro
 290 295 300
 Phe Ser Gly Gly Pro Val Ser Phe Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Phe
 305 310 315 320
 Gly Thr Pro Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Ala Leu Tyr Ser Ser
 325 330 335
 Val Pro Phe Pro Glu Gly Glu Ala Phe Pro Pro Val Ser Val Thr Thr
 340 345 350
 Leu Gly Ser Pro Met His Ser Asn
 355 360

<210> 41
 <211> 1280
 5 <212> ADN
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (122).. (1219)

<400> 41

tgaggggctg agaagagagc aattcacact tgattagctc ccaggctcct gaattgagca 60
 gaggaggeta gaccgctgag ctgcgcaccc cagaggtctgc tctacctgg ctcagacgac 120
 c atg cag cct tat caa cgg ctt ctg gcg ctt ggc ttc ctt ctg tta acc 169
 Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Leu Ala Leu Gly Phe Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15

ctg ccc tgg ggc cag aca tcc gag ttt caa gac tct gac ctt ttg cag 217
 Leu Pro Trp Gly Gln Thr Ser Glu Phe Gln Asp Ser Asp Leu Leu Gln
 20 25 30

ttt ctg gga tta gag aaa gcg cct tca cct cac agg ttc caa cct gtg 265
 Phe Leu Gly Leu Glu Lys Ala Pro Ser Pro His Arg Phe Gln Pro Val
 35 40 45

cct cgc gtc tta agg aaa atc atc cgg gct cga gaa gcc gct gca gcc 313

15

ES 2 544 854 T3

Pro Arg Val Leu Arg Lys Ile Ile Arg Ala Arg Glu Ala Ala Ala Ala	
50 55 60	
agt ggg gcc tcg cag gac tta tgc tac gtg aag gag ctg ggt gtt cgt	361
Ser Gly Ala Ser Gln Asp Leu Cys Tyr Val Lys Glu Leu Gly Val Arg	
65 70 75 80	
ggg aac ctg ctt cag ctt ctc cca gac cag ggt ttt ttc ctt aat aca	409
Gly Asn Leu Leu Gln Leu Leu Pro Asp Gln Gly Phe Phe Leu Asn Thr	
85 90 95	
cag aaa cct ttc caa gat ggc tcc tgt ctc cag aag gtc ctc tat ttt	457
Gln Lys Pro Phe Gln Asp Gly Ser Cys Leu Gln Lys Val Leu Tyr Phe	
100 105 110	
aac ttg tct gcc atc aaa gaa aag gca aag ttg acc atg gcc cag ctg	505
Asn Leu Ser Ala Ile Lys Glu Lys Ala Lys Leu Thr Met Ala Gln Leu	
115 120 125	
act cta gac ttg ggg ccc agg tcc tac tat aac ctg cga cca gag ctg	553
Thr Leu Asp Leu Gly Pro Arg Ser Tyr Tyr Asn Leu Arg Pro Glu Leu	
130 135 140	
gtg gtt gct ctg tct gtg gtt cag gac cgg ggc gtg tgg ggg cga tcc	601
Val Val Ala Leu Ser Val Val Gln Asp Arg Gly Val Trp Gly Arg Ser	
145 150 155 160	
cac cct aag gtg ggc aga ttg ctt ttt ctg cgg tct gtc cct ggg cct	649
His Pro Lys Val Gly Arg Leu Leu Phe Leu Arg Ser Val Pro Gly Pro	
165 170 175	
caa ggt cag ctc cag ttc aac ctg cag ggt gcg ctt aag gat tgg agc	697
Gln Gly Gln Leu Gln Phe Asn Leu Gln Gly Ala Leu Lys Asp Trp Ser	
180 185 190	
agc aac cga ctg aag aat ttg gac tta cac tta gag att ttg gtc aaa	745
Ser Asn Arg Leu Lys Asn Leu Asp Leu His Leu Glu Ile Leu Val Lys	
195 200 205	
gag gac aga tac tcc agg gta act gtc cag ccc gag aac ccc tgt gac	793

ES 2 544 854 T3

Glu Asp Arg Tyr Ser Arg Val Thr Val Gln Pro Glu Asn Pro Cys Asp	
210 215 220	
ccg ctg ctc cgc tct cta cat gcc tcg ctg ctg gtg gta acc ctc aat	841
Pro Leu Leu Arg Ser Leu His Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn	
225 230 235 240	
cct aaa cac tgt cat cct tct tcc aga aaa agg agg gcg gcc atc tct	889
Pro Lys His Cys His Pro Ser Ser Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Ser	
245 250 255	
gtc ccc aag ggt ttc tgt agg aac ttc tgc cac cgt cat cag ctg ttc	937
Val Pro Lys Gly Phe Cys Arg Asn Phe Cys His Arg His Gln Leu Phe	
260 265 270	
atc aac ttc cag gac ctg ggt tgg cac aag tgg gtc atc gcc cct aag	985
Ile Asn Phe Gln Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Val Ile Ala Pro Lys	
275 280 285	
ggg ttc atg gca aat tac tgt cat gga gag tgc ccc ttc tca atg acc	1033
Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Ser Met Thr	
290 295 300	
acg tat tta aat agt tcc aat tat gct ttc atg cag gct ctg atg cat	1081
Thr Tyr Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His	
305 310 315 320	
atg gct gac ccc aag gtc ccc aag gct gtc tgt gtc ccc acc aag ctc	1129
Met Ala Asp Pro Lys Val Pro Lys Ala Val Cys Val Pro Thr Lys Leu	
325 330 335	
tcg ccc atc tcc atg ctc tat cag gat agt gat aag aac gtc att ctc	1177
Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Ser Asp Lys Asn Val Ile Leu	
340 345 350	
cga cat tat gaa gac atg gta gtc gat gag tgt ggg tgt ggg	1219
Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly Cys Gly	
355 360 365	
tagtctcggg actaggctag gagtgtgctt agggtaaatac ctttaataaaa actaccaccc	1279
c	1280

5 <210> 42
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 42

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

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

<210> 43
 <211> 1224
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (37)..(1128)

<400> 43

ES 2 544 854 T3

ggagctctcc ccggtctgac agccactcca gaggcc atg ctt cgt ttc ttg cca	54
Met Leu Arg Phe Leu Pro	
1 5	
gat ttg gct ttc agc ttc ctg tta att ctg gct ttg ggc cag gca gtc	102
Asp Leu Ala Phe Ser Phe Leu Leu Ile Leu Ala Leu Gly Gln Ala Val	
10 15 20	
caa ttt caa gaa tat gtc ttt ctc caa ttt ctg ggc tta gat aag gcg	150
Gln Phe Gln Glu Tyr Val Phe Leu Gln Phe Leu Gly Leu Asp Lys Ala	
25 30 35	
cct tca ccc cag aag ttc caa cct gtg cct tat atc ttg aag aaa att	198
Pro Ser Pro Gln Lys Phe Gln Pro Val Pro Tyr Ile Leu Lys Lys Ile	
40 45 50	
ttc cag gat cgc gag gca gca gcg acc act ggg gtc tcc cga gac tta	246
Phe Gln Asp Arg Glu Ala Ala Ala Thr Thr Gly Val Ser Arg Asp Leu	
55 60 65 70	
tgc tac gta aag gag ctg ggc gtc cgc ggg aat gta ctt cgc ttt ctc	294
Cys Tyr Val Lys Glu Leu Gly Val Arg Gly Asn Val Leu Arg Phe Leu	
75 80 85	
cca gac caa ggt ttc ttt ctt tac cca aag aaa att tcc caa gct tcc	342
Pro Asp Gln Gly Phe Phe Leu Tyr Pro Lys Lys Ile Ser Gln Ala Ser	
90 95 100	
tcc tgc ctg cag aag ctc ctc tac ttt aac ctg tct gcc atc aaa gaa	390
Ser Cys Leu Gln Lys Leu Leu Tyr Phe Asn Leu Ser Ala Ile Lys Glu	
105 110 115	
agg gaa cag ttg aca ttg gcc cag ctg ggc ctg gac ttg ggg ccc aat	438
Arg Glu Gln Leu Thr Leu Ala Gln Leu Gly Leu Asp Leu Gly Pro Asn	
120 125 130	

ES 2 544 854 T3

tct tac tat aac ctg gga cca gag ctg gaa ctg gct ctg ttc ctg gtt	486
Ser Tyr Tyr Asn Leu Gly Pro Glu Leu Glu Leu Ala Leu Phe Leu Val	
135 140 145 150	
cag gag cct cat gtg tgg ggc cag acc acc cct aag cca ggt aaa atg	534
Gln Glu Pro His Val Trp Gly Gln Thr Thr Pro Lys Pro Gly Lys Met	
155 160 165	
ttt gtg ttg cgg tca gtc cca tgg cca caa ggt gct gtt cac ttc aac	582
Phe Val Leu Arg Ser Val Pro Trp Pro Gln Gly Ala Val His Phe Asn	
170 175 180	
ctg ctg gat gta gct aag gat tgg aat gac aac ccc cgg aaa aat ttc	630
Leu Leu Asp Val Ala Lys Asp Trp Asn Asp Asn Pro Arg Lys Asn Phe	
185 190 195	
ggg tta ttc ctg gag ata ctg gtc aaa gaa gat aga gac tca ggg gtg	678
Gly Leu Phe Leu Glu Ile Leu Val Lys Glu Asp Arg Asp Ser Gly Val	
200 205 210	
aat ttt cag cct gaa gac acc tgt gcc aga cta aga tgc tcc ctt cat	726
Asn Phe Gln Pro Glu Asp Thr Cys Ala Arg Leu Arg Cys Ser Leu His	
215 220 225 230	
gct tcc ctg ctg gtg gtg act ctc aac cct gat cag tgc cac cct tct	774
Ala Ser Leu Leu Val Val Thr Leu Asn Pro Asp Gln Cys His Pro Ser	
235 240 245	
cgg aaa agg aga gca gcc atc cct gtc ccc aag ctt tct tgt aag aac	822
Arg Lys Arg Arg Ala Ala Ile Pro Val Pro Lys Leu Ser Cys Lys Asn	
250 255 260	
ctc tgc cac cgt cac cag cta ttc att aac ttc cgg gac ctg ggt tgg	870
Leu Cys His Arg His Gln Leu Phe Ile Asn Phe Arg Asp Leu Gly Trp	
265 270 275	
cac aag tgg atc att gcc ccc aag ggg ttc atg gca aat tac tgc cat	918
His Lys Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Phe Met Ala Asn Tyr Cys His	
280 285 290	

ES 2 544 854 T3

gga gag tgt ccc ttc tca ctg acc atc tct ctc aac agc tcc aat tat 966
 Gly Glu Cys Pro Phe Ser Leu Thr Ile Ser Leu Asn Ser Ser Asn Tyr
 295 300 305 310

gct ttc atg caa gcc ctg atg cat gcc gtt gac cca gag atc ccc cag 1014
 Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His Ala Val Asp Pro Glu Ile Pro Gln
 315 320 325

gct gtg tgt atc ccc acc aag ctg tct ccc att tcc atg ctc tac cag 1062
 Ala Val Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Pro Ile Ser Met Leu Tyr Gln
 330 335 340

gac aat aat gac aat gtc att cta cga cat tat gaa gac atg gta gtc 1110
 Asp Asn Asn Asp Asn Val Ile Leu Arg His Tyr Glu Asp Met Val Val
 345 350 355

gat gaa tgt ggg tgt ggg taggatgtca gaaatgggaa tagaaggagt 1158
 Asp Glu Cys Gly Cys Gly
 360

gttcttaggg taaatctttt aataaaacta cctatctggt ttatgaccac ttagatcgaa 1218
 atgtca 1224

<210> 44
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44

Met Leu Arg Phe Leu Pro Asp Leu Ala Phe Ser Phe Leu Leu Ile Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Gly Gln Ala Val Gln Phe Gln Glu Tyr Val Phe Leu Gln Phe
 20 25 30

Leu Gly Leu Asp Lys Ala Pro Ser Pro Gln Lys Phe Gln Pro Val Pro
 35 40 45

Tyr Ile Leu Lys Lys Ile Phe Gln Asp Arg Glu Ala Ala Ala Thr Thr

ES 2 544 854 T3

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

ES 2 544 854 T3

Phe Arg Asp Leu Gly Trp His Lys Trp Ile Ile Ala Pro Lys Gly Phe
 275 280 285

Met Ala Asn Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Ser Leu Thr Ile Ser
 290 295 300

Leu Asn Ser Ser Asn Tyr Ala Phe Met Gln Ala Leu Met His Ala Val
 305 310 315 320

Asp Pro Glu Ile Pro Gln Ala Val Cys Ile Pro Thr Lys Leu Ser Pro
 325 330 335

Ile Ser Met Leu Tyr Gln Asp Asn Asn Asp Asn Val Ile Leu Arg His
 340 345 350

Tyr Glu Asp Met Val Val Asp Glu Cys Gly Cys Gly
 355 360

REIVINDICACIONES

1. Uso de una sonda que comprende un ADN del tipo (a) o (b) siguiente:
 - (a) un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 4 o 15;
 - (b) un ADN que se hibrida con el ADN de (a) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES,
 para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.
2. Uso de una sonda que comprende un ADN del tipo (a) o (b) siguiente:
 - (a) un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31;
 - (b) un ADN que se hibrida con el ADN de (a) en condiciones rigurosas y que codifica una proteína expresada específicamente en una célula ES,
 para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.
3. Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 15 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 16.
4. El método según la reivindicación 3, que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 11 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 12.
5. El método según la reivindicación 3 o 4, que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 25 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 26.
6. Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 32.
7. El método según la reivindicación 6, que comprende adicionalmente analizar un estado de expresión intracelular de un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 39 o una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 40.
8. Uso de una sonda que comprende un ADN que no tiene menos de 20 bases continuas procedentes de una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 15, en donde el ADN no tiene una secuencia repetitiva, para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.
9. Uso de una sonda que comprende un ADN que no tiene menos de 20 bases continuas procedentes de una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 31, en donde el ADN no tiene una secuencia repetitiva, para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES.
10. Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión de un gen expresado específicamente en una célula ES, empleando la sonda definida en la reivindicación 1 u 8.
11. Un método para escrutar una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano para determinar si es una célula ES, que comprende analizar un estado de expresión de un gen expresado específicamente en una célula ES, empleando la sonda definida en la reivindicación 2 o 9.
12. El método según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 2 u 11.
13. El método según la reivindicación 10 o 12, que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 25.
14. El método según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 27.
15. El método según la reivindicación 11 o 14, que comprende adicionalmente emplear una sonda para seleccionar células ES que comprende un ADN que tiene una secuencia de bases representada en SEQ ID NO: 39.

16. El uso de un anticuerpo para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, en donde el anticuerpo se une específicamente a una proteína del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 16;

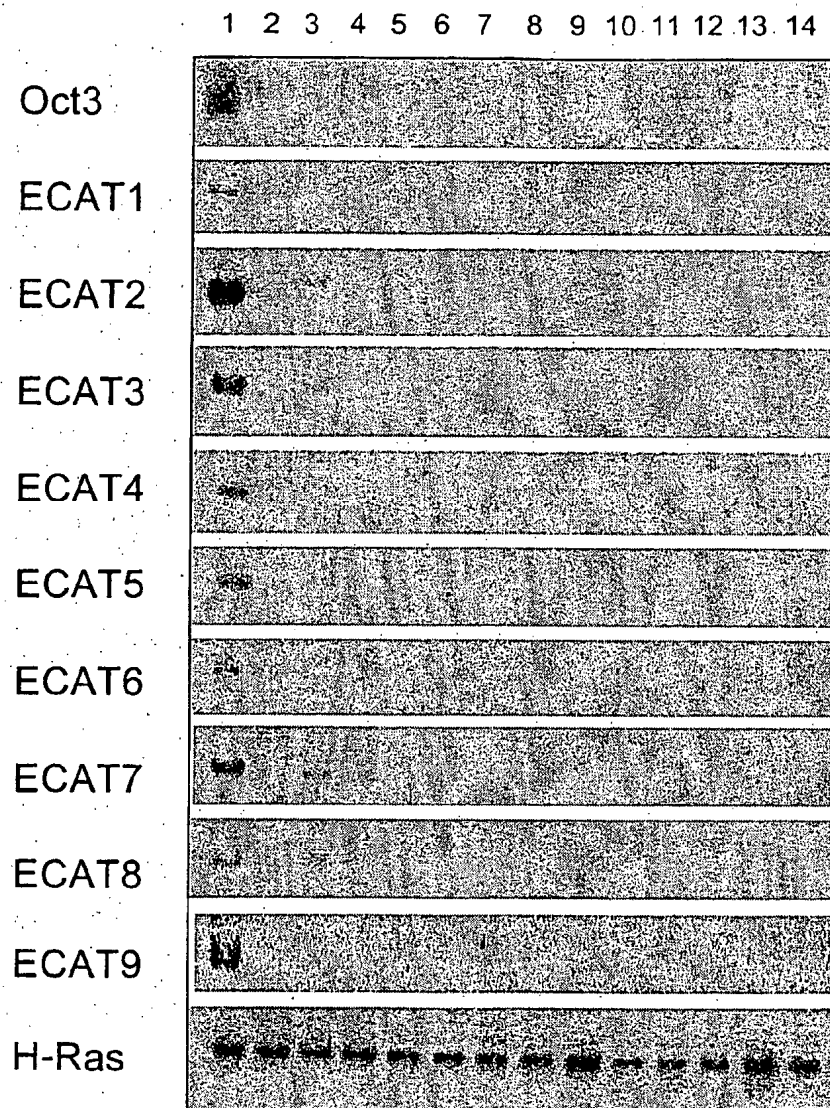
5 (b) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos de (a) en donde se delecionan, sustituyen o adicionan uno a varios aminoácidos, y que se expresa específicamente en una célula ES.

17. El uso de un anticuerpo para determinar si una célula que no se ha obtenido a partir de un embrión humano es una célula ES, en donde el anticuerpo se une específicamente a una proteína del tipo (a) o (b) siguiente:

(a) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 32;

10 (b) una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos de (a) en donde se delecionan, sustituyen o adicionan uno a varios aminoácidos, y que se expresa específicamente en una célula ES.

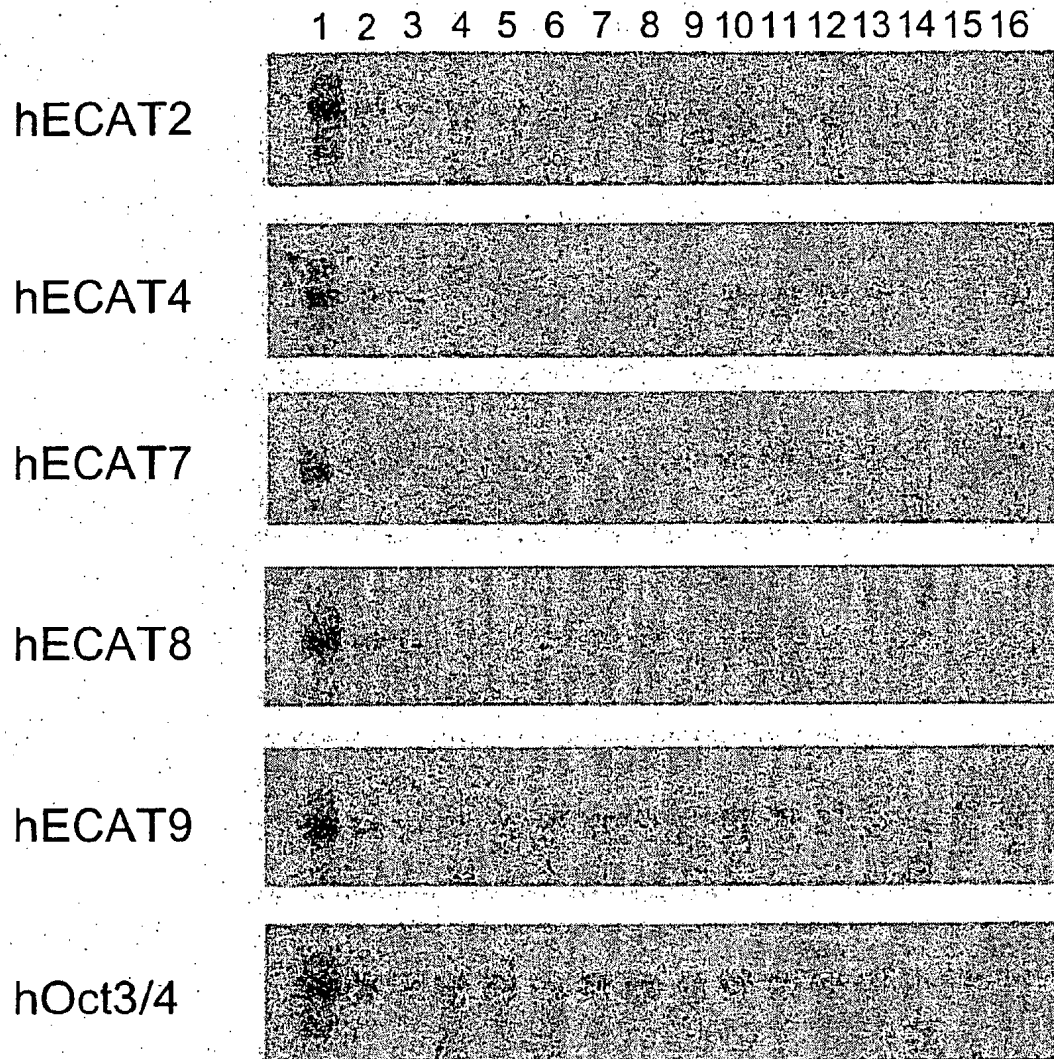
FIG. 1



Patrón de expresión de ECAT (Transferencia Northern)

1: célula ES, 2: célula ES con diferenciación inducida con ácido retinoico, 3: testículo, 4: pulmón, 5: corazón, 6: hígado, 7: estómago, 8: riñón, 9: cerebro, 10: bazo, 11: timo, 12: intestino delgado, 13: piel, 14: músculo esquelético

FIG. 2



Patrón de expresión de hECAT (Transferencia Northern)

1: célula ES (de simio, indiferenciada), 2: célula ES (de simio, diferenciada),
 3: célula madre mesenquimática, 4: cerebro, 5: corazón, 6: riñón, 7: testículo,
 8: bazo, 9: hígado, 10: músculo, 11: pulmón, 12: estómago, 13: placenta,
 14: intestino delgado, 15: intestino grueso, 16: ovario