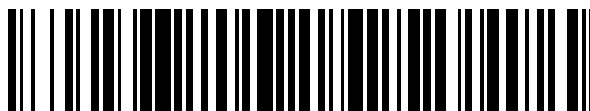


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 284**

51 Int. Cl.:

C12P 21/00 (2006.01)
C12N 1/15 (2006.01)
C12N 1/19 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 9/10 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2008** **PCT/JP2008/064095**
87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009** **WO09020144**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008** **E 08792251 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2186905**

54 Título: **Método para la producción de proteínas heterogéneas**

30 Prioridad:

07.08.2007 JP 2007205158

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2016

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1 UKIMA 5-CHOME
KITA-KU , TOKYO 115-8543, JP

72 Inventor/es:

TABUCHI, HISAHIRO y
SUGIYAMA, TOMOYA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 591 284 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

Método para la producción de proteínas heterogéneas

Campo técnico

5 Se describe en el presente documento un método para producir una proteína heterogénea, más específicamente un método para producir un polipéptido utilizando una célula que expresa fuertemente la alanina aminotransferasa.

La invención se define por las reivindicaciones de 1 a 9.

Antecedentes de la técnica

10 Cuando las proteínas útiles como productos farmacéuticos se producen con la técnica del ADN recombinante, el uso de células animales permite complicadas modificaciones post-traduccionales y plegamientos que las células procariotas no pueden realizar. Por lo tanto, las células animales se utilizan frecuentemente como células anfitrionas para la producción de proteínas recombinantes.

15 Recientemente, se han desarrollado un gran número de productos biofarmacéuticos, tales como anticuerpos y proteínas fisiológicamente activos. La tecnología que permite la generación eficiente de proteínas recombinantes mediante células animales conduce a la reducción del coste de los productos biofarmacéuticos y promete su suministro estable a los pacientes.

Bajo estas circunstancias, se desea un método de generación de proteínas con una mayor eficiencia de producción.

La alanina es uno de los aminoácidos proteinogénicos, y es un aminoácido no esencial. En un cuerpo vivo, se biosintetiza por transferencia de un grupo amino del glutamato al piruvato, y es degradada por una reacción inversa.

20 Se conoce a la alanina aminotransferasa (EC 2.6.1.2.) (documento no de patente 1) como un enzima degradante de la alanina. Esta enzima transfiere un grupo amino de la alanina al 2-oxoglutarato para sintetizar glutamato. La alanina aminotransferasa es también llamada transaminasa glutámico pirúvica, que se abrevia como GPT (documento no de patente 2). GPT y GOP (aspartato aminotransferasa) son enzimas que se encuentran en el hígado. Ya que GPT y GOP se liberan en la sangre cuando se destruyen las células hepáticas, cuando se observan niveles anormalmente elevados de GPT y GOT se diagnostica algún tipo de trastorno en el hígado.

25 Como se mostró anteriormente, la alanina aminotransferasa se utiliza como un marcador de la función hepática. Sin embargo, no se sabe cómo las células anfitrionas tales como las células CHO se comportan si la alanina aminotransferasa está expresada fuertemente en ellas.

[Documento no de patente 1]

Sanjay B. J., et. al., Hepatology (2004) 39(5), 1297-1302

30 [Documento no de patente 2]

Melanie M. S., et al., Genomics (1997) 40, 247-252

Divulgación de la invención

Problemas para la solución por la invención

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método capaz de producir una proteína natural o recombinante con un alto rendimiento.

Medios para resolver el problema

Como resultado de investigaciones extensivas e intensivas hacia la solución del problema anterior, los presentes inventores han encontrado que es posible aumentar el rendimiento de un polipéptido deseado mediante el uso de una célula que exprese fuertemente la alanina aminotransferasa (en lo sucesivo designada a veces como "ALT").

40 Por otra parte, el polipéptido deseado podría producirse en una aún mayor cantidad mediante el uso de células capaces de expresar conjuntamente ALT y un transportador de la taurina. Ya que la alanina se produce en grandes cantidades con el tiempo en el cultivo celular, la alanina acumulada en las células se secreta en el medio. Si la reacción de biosíntesis de piruvato y glutamato a partir de la alanina puede ser promovida por la fuerte expresión de ALT, los productos se utilizan en el metabolismo durante un ciclo de TCA y producción de glucosa por la glucogénesis. Esto mejorará el comportamiento del cultivo celular, y así se anticipa la producción de alto rendimiento del polipéptido deseado.

La presente invención se puede resumir de la siguiente manera.

- (1) Un método para producir un polipéptido, que comprende el cultivo de una célula que expresa fuertemente la alanina aminotransferasa y que tiene un ADN transferido que codifica un polipéptido deseado y por lo tanto que permite que la célula produzca dicho polipéptido.
- 5 (2) El método (1) anterior, en donde la célula que expresa fuertemente la alanina aminotransferasa es una célula en la que se ha transferido un ADN que codifica la alanina aminotransferasa.
- (3) El método de producción de (1) o (2) anterior, en donde las células que expresan fuertemente la alanina aminotransferasa expresan fuertemente además un transportador de la taurina.
- (4) El método de producción de (3) anterior, en donde las células que expresan fuertemente un transportador de la taurina son células en las que se ha transferido un ADN que codifica un transportador de la taurina.
- 10 (5) El método de (2) o (4) anterior, en donde la célula es una célula de ovario de hámster chino.
- (6) El método de una cualquiera de (1) a (5) anteriores, en donde el polipéptido deseado es un anticuerpo.
- (7) El método de una cualquiera de (2) a (6) anteriores, en donde el ADN que codifica la alanina aminotransferasa es uno cualquiera de los siguientes (a) a (e):
- 15 (a) un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácido como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60;
- (b) un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácidos y sin embargo tiene todavía actividad de alanina aminotransferasa;
- 20 (c) un ADN que codifica un polipéptido que tiene 70% o más de homología de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácido como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 y sin embargo tiene todavía actividad de alanina aminotransferasa;
- 25 (d) un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59;
- (e) un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59 en condiciones rigurosas y sin embargo codifica un polipéptido que tiene actividad de alanina aminotransferasa.
- 30 (8) Un método para preparar un producto farmacéutico que contiene un polipéptido preparado por el método de una cualquiera de (1) a (7) anteriores.
- (9) una célula que tiene un ADN transferido que codifica la alanina aminotransferasa y un ADN transferido que codifica un polipéptido deseado.
- 35 (10) La célula según (9) anterior, que además tiene un ADN transferido que codifica un transportador de la taurina.
- (11) Una célula que tiene un ADN transferido que codifica la alanina aminotransferasa y un ADN transferido que codifica un transportador de la taurina.
- (12) Un método para producir un polipéptido, que comprende cultivar en un medio que contiene α -cetoglutarato una célula que expresa fuertemente la alanina aminotransferasa y que tiene un ADN transferido que codifica un polipéptido deseado y que permite de ese modo que la célula produzca dicho polipéptido.
- 40

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un plásmido para la selección de puromicina que se utilizó para expresionar ALT1 humana (496 aminoácidos).

45 La figura 2 muestra un plásmido para la selección de higromicina, que se utilizó para expresar ALT1 humana (496 aminoácidos).

La figura 3 muestra los gráficos de los rendimientos de anticuerpos anti-glicoproteína-3 en el día 17 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. El rendimiento de anticuerpo en células transferidas pPur-ALT1 (n=4) fue superior al de la células transferidas pPur (n=3) (P<0,01). C

La figura 4 es un gráfico que muestra los rendimientos de anticuerpos de A72, que es una cepa que expresa ALT1, y

P41 como cepa de control, en un frasco de 1 litro de cultivo de alimentación por lote. El rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de A72 fue de 2,9 g/l en el día 19 del cultivo, que fue mayor que el de P41.

La figura 5 es un gráfico que muestra las proporciones de supervivencia de A72, que es una cepa que expresa ALTI, y P41 como cepa control. La proporción de supervivencia de A72 en la etapa tardía del cultivo fue mayor que la de P41.

La figura 6 muestra los gráficos de los rendimientos de anticuerpos anti-glipicano-3 en el día 4 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. El rendimiento de anticuerpos en las células co-transferidas pHyg-TauT/pPur-ALT1 (n=6) fue superior al de las células co-transferidas pHyg-TauT/pPur (n=8) ($P<0,01$).

La figura 7 es un gráfico que muestra el rendimiento de anticuerpos de TA41, que es una cepa de co-expresión de TauT/ALT1, en un cultivo de alimentación por lote de frascos de 1 l. El rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 fue de 5,3 g/l en el día 21 del cultivo.

La figura 8 muestra la secuencia de nucleótidos de un gen transportador de la taurina recientemente clonado, derivado de células CHO de hámster y la secuencia de aminoácidos deducida del mismo.

La figura 9 es una topología de la membrana del transportador de la taurina de un TauT recientemente clonado derivado de células CHO.

La figura 10 muestra un plásmido que se usó para la expresión de TauT de hámster (622 aminoácidos).

La figura 11 muestra gráficos de densidad de células viables en el día 7 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. La densidad de células viables en células transferidas pHyg/TauT fue superior a la de las células transferidas pHyg.

La figura 12 muestra gráficos de rendimiento de lactato en el día 7 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. Las células transferidas pHyg/TauT produjeron menos lactato, y fueron superiores a las células transferidas pHyg.

La figura 13 muestra gráficos de rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 en el día 7 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. Cuatro de las 7 cepas de células transferidas pHyg/TauT mostraron rendimientos de anticuerpos más altos que el rendimiento más alto de las células transferidas pHyg.

La figura 14 muestra gráficos de rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 en el día 7 de cultivo de alimentación por lote de frascos de 50 ml con agitación. El rendimiento de anticuerpos en células transferidas pHyg/TauT fue superior al de las células transferidas pHyg.

La figura 15 es un gráfico que muestra la proporción de supervivencia de células transferidas pHyg/TauT T10 (que mostraron una capacidad alta de crecimiento) en un cultivo de alimentación por lote de frascos de 1 l. La proporción de supervivencia de T10 fue de 80% o más, incluso en el día 32 del cultivo.

La figura 16 es un gráfico que muestra el rendimiento de anticuerpos de una célula transferida pHyg/TauT T10 (que mostró una capacidad alta de crecimiento durante el proceso de expansión en cultivo estático) en un frasco de 1 litro de cultivo de alimentación por lote. El rendimiento de anticuerpo anti-glipicano-3 de T10 fue de 2,9 g/litro en el día 35 del cultivo.

La figura 17 muestra los resultados del análisis de citometría de flujo que indica que las células transferidas TauT T10 están expresando moléculas TauT en sus membranas celulares.

La figura 18 es un gráfico que muestra el contenido intracelular de amoníaco (proporciones de concentración) en un cultivo de alimentación por lote en frascos de 1 l. La inhibición de amoníaco en las cepas transferidas pHyg/TauT fue notable en comparación con la cepa de origen.

La figura 19 es un gráfico que muestra que la taurina se recapta en las células dependiendo de la concentración de taurina en el medio. No se observaron diferencias en la recaptación de taurina en las cepas transferidas pHyg/TauT y la cepa de origen.

La figura 20 es un gráfico que muestra el consumo de glutamina en el medio. En comparación con la cepa de origen, las cepas transferidas pHyg/TauT mostraron una consumición de glutamina notablemente alta/célula sin dependencia de la concentración de taurina en el medio.

La figura 21 es un gráfico que muestra que los rendimientos de anticuerpos antiglipicano-3 de cepas transferidas pHyg/TauT son casi iguales sin dependencia de la concentración de taurina inicial en el medio.

La figura 22 muestra el rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de TA41, una cepa que co-expresa TauT/ALT, en el día 14 de cultivo de alimentación por lote en un agitador. El rendimiento de anticuerpos se incrementó mediante la adición de α -cetoglutarato.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, las formas de realización de la presente invención se describirán con más detalle.

Se divulga en este documento un método para producir un polipéptido, que comprende cultivar una célula que fuertemente expresa ALT y tiene un ADN transferido que codifica un polipéptido deseado y que de esta forma permite a la célula producir el polipéptido.

En el método de la presente invención, la célula puede ser una célula natural capaz de producir el polipéptido deseado o una célula transformada en la que se ha transferido un ADN que codifica el polipéptido deseado. Preferiblemente, se utiliza una célula transformada en la que se ha transferido un ADN que codifica el polipéptido deseado.

En dicho método, el polipéptido deseado no está particularmente limitado. El polipéptido puede ser cualquier polipéptido tal como un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo del receptor anti IL-6, anticuerpo anti-IL-6, anticuerpo anti-glicoproteína-3, anticuerpo anti-CD3, anticuerpo anti-CD20, anticuerpo anti-GPIIb/IIIa, anticuerpo anti-TNF, anticuerpo anti-CD25, anticuerpo anti-EGFR, anticuerpo anti-Her2/neu, anticuerpo anti-RSV, anticuerpo anti-CD33, anticuerpo anti-CD52, anticuerpo anti-IgE, anticuerpo anti-CD 11a, anticuerpo anti-VEGF, anticuerpo anti-VLA4 y similares) o una proteína fisiológicamente activa (por ejemplo, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), eritropoyetina, interferón, interleuquinas tales como IL-1 o IL-6, t-PA, uroquinasa, albúmina de suero, factor de coagulación de la sangre, PTH, y similares). Un anticuerpo se prefiere particularmente, y puede ser cualquier anticuerpo tal como un anticuerpo natural, un anticuerpo de tamaño molecular bajo (por ejemplo, Fab, scFv, sc(Fv)₂), un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, etc.

Mediante el uso de células que expresan fuertemente ALT, puede aumentarse la cantidad de polipéptido producido por las células.

ALT es fundamentalmente conocida como una enzima que produce glutamato mediante la transferencia de un grupo amino de la alanina a 2-oxoglutarato. Los presentes inventores consideran que si la reacción de biosíntesis de piruvato y glutamato desde la alanina se pudiera promover mediante la expresión fuerte de ALT en células anfitrionas tales como células CHO, los productos podrían ser utilizados en el metabolismo durante un ciclo de TCA y la producción de glucosa por la glucogénesis, y esto podría mejorar el comportamiento del cultivo celular, dando lugar a la producción de alto rendimiento del polipéptido deseado.

Las células que expresan fuertemente ALT no están limitadas particularmente, siempre y cuando sean capaces de una expresión de ALT a niveles más altos que las células naturales. Las células naturales incluyen, pero no se limitan particularmente a, células que se utilizan como anfitrionas en la producción de proteínas recombinantes y se pueden ejemplificar por las células CHO.

Una célula que expresa fuertemente ALT no está particularmente limitada siempre que la célula tenga una expresión aumentada de nivel de ALT en comparación con la celular natural correspondiente. La célula natural no está particularmente limitada. Puede utilizarse una célula que se utilice como anfitriona en la producción de una proteína recombinante (por ejemplo, las células CHO).

Como una célula que expresa fuertemente ALT, puede darse una célula en la que se ha transferido artificialmente un gen de ALT. Una célula en la que se ha transferido un gen de ALT artificialmente se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha célula se puede preparar mediante la incorporación de un gen de ALT en un vector y transformando el vector en una célula. Además, el concepto de "células en las que un gen de ALT se ha transferido artificialmente" abarca las células en este documento en el que un gen de ALT endógeno ha sido activado por la tecnología de activación de genes (véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO94/12650) de modo que ALT esté fuertemente expresado.

Como ALT que se expresa fuertemente en una célula, se puede utilizar una ALT derivada de cualquier organismo. En concreto, se conocen y pueden usarse ALTs derivadas de seres humanos, ratón, rata, perro, rana de uñas africana, mosca de la fruta, nematodos, arroz japonés, *Cyanidioschyzon merolae*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Ashbya gossypii*, *Candida albicans*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus oryzae*, *Cryptococcus neoformans*, *Dictyostelium discoideum*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania major*, *Entamoeba histolytica* y *Trypanosoma cruzi*. Preferiblemente, se puede utilizar una ALT derivada de la especie humana, un roedor o la misma especie que la célula anfitriona. Por ejemplo, cuando la célula en la que se deja expresar fuertemente ALT es una célula de ovario de hámster chino (células CHO), ALT se deriva preferiblemente de un ser humano o hámster. Para ALT en los seres humanos, ratones, y levaduras, existen variantes (ALT1 y ALT2). ALT2 tiene 80% o más de homología con ALT 1 a nivel de aminoácidos. ALT 1 se expresó de manera forzada en los ejemplos descritos más adelante.

Además, como un gen de una ALT que se va a expresar fuertemente en una célula, puede utilizarse uno cualquiera de los siguientes ADNs (a) a (e) que codifican ALT.

(a) un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60;

5 (b) un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácidos y sin embargo, tiene actividad de alanina aminotransferasa;

10 (c) un ADN que codifica un polipéptido que tiene 70% o más de homología de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 y, todavía tiene actividad de alanina aminotransferasa;

(d) un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59;

15 (e) un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59 en condiciones rigurosas y, sin embargo codifica un polipéptido que tiene actividad de alanina aminotransferasa.

20 La célula que expresa fuertemente ALT puede ser cualquier célula, por ejemplo, células eucariotas tales como células animales, vegetales y de levadura, células procariotas tales como *E. coli* y *B. subtilis*, etc. Preferiblemente, se utilizan células animales tales como CHO y COS, las células CHO son particularmente preferidas. Con el fin de preparar un polipéptido deseado, se prefieren células adecuadas para la transferencia de un gen que codifica el polipéptido deseado, tal como las células CHO-dhfr que son preferidas.

25 Preferiblemente, la célula que expresa fuertemente ALT expresa además un transportador de la taurina fuertemente con el fin de preparar un polipéptido deseado. Mediante la transferencia de un gen que codifica el polipéptido deseado en la célula y cultivando la célula resultante en un medio, el polipéptido deseado puede ser producido en una mayor cantidad.

30 Cuando un polipéptido deseado se produce utilizando una célula en la que un gen de ALT se ha transferido artificialmente, el orden de la transferencia de un gen de ALT y la transferencia de un gen que codifica un polipéptido deseado no está particularmente limitado. Un gen que codifica un polipéptido deseado puede ser transferido después de la transferencia de un gen de ALT. Como alternativa, un gen de ALT puede ser transferido después de la transferencia de un gen que codifica un polipéptido deseado. También es posible transferir un gen de ALT y un gen que codifica un polipéptido deseado de forma simultánea.

Un gen de ALT y un gen que codifica un polipéptido deseado pueden ser transferidos de forma simultánea en un único vector. Alternativamente, pueden ser transferidos por separado usando una pluralidad de vectores.

35 Mediante el uso de una célula que expresa fuertemente ALT y un transportador de la taurina, puede disminuirse la concentración de amoniaco intracelular.

Se sabe que el transportador de la taurina es una proteína de membrana que tiene la función osmoregulatoria de captar aminoácidos (tales como la taurina y (β -alanina) en las células.

40 Una célula que expresa fuertemente un transportador de la taurina no está particularmente limitada siempre que la célula tenga un mayor nivel de expresión de un transportador de la taurina en comparación con la correspondiente célula natural. La célula natural no está particularmente limitada. Una célula que se utiliza como anfitrión en la producción de una proteína recombinante (por ejemplo, células CHO) puede ser utilizada.

45 Como una célula que expresa fuertemente un transportador de la taurina, puede darse una célula en la que ha sido transferido artificialmente un gen transportador de la taurina. Se puede preparar una célula en la que un gen transportador de la taurina ha sido transferido artificialmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha célula se puede preparar mediante la incorporación de un gen transportador de la taurina en un vector y transformando el vector en una célula.

50 Como un transportador de la taurina que se expresa fuertemente en una célula, se puede usar un transportador de la taurina derivado de cualquier organismo. Específicamente, se puede usar un transportador de la taurina derivado de un ser humano o un roedor (por ejemplo, ratón, rata o hámster). Preferiblemente, puede utilizarse un transportador de la taurina derivado de un ser humano, roedor o de la misma especie que la célula anfitriona. Por ejemplo, cuando la célula a la que se deja expresar fuertemente un transportador de la taurina es una célula de ovario de hámster chino (células CHO), el transportador de la taurina se deriva preferiblemente de ser humano o hámster.

Además, como un gen del transportador de la taurina que se expresa fuertemente en una célula, puede utilizarse uno cualquiera de los siguientes ADN_s (a₁) a (e₁) que codifican un transportador de la taurina.

(a₁) un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 62, 64, 66 o 68;

5 (b₁) un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 62, 64, 66 o 68 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácidos y que todavía tiene actividad transportadora de la taurina;

10 (c₁) un ADN que codifica un polipéptido que tiene 70% o más homología de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 62, 64, 66 o 68 y, que todavía tiene actividad transportadora de la taurina;

(d₁) un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67;

15 (e₁) un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67 en condiciones rigurosas y que todavía codifica un polipéptido que tiene actividad de transportador de la taurina.

20 La producción de un polipéptido deseado puede ser llevada a cabo mediante la transferencia de un gen que codifica el polipéptido deseado en una célula que expresa fuertemente un gen transportador de la taurina y un gen de ALT y cultivando la célula resultante en un medio. Además, se puede preparar un polipéptido deseado mediante el uso de una célula en la que un gen endógeno ha sido activado por la tecnología de activación de genes (véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO94/12650) de manera que se produzca el polipéptido deseado.

25 Cuando un polipéptido deseado se produce utilizando una célula en la que un gen de transportador de la taurina y un gen de ALT se han transferido artificialmente, el orden de la transferencia del gen transportador de la taurina, la transferencia del gen de ALT y la transferencia del gen que codifica el polipéptido deseado no está particularmente limitado. El gen que codifica el polipéptido deseado puede ser transferido después de la transferencia del gen transportador de la taurina y el gen de ALT. Alternativamente, el gen transportador de la taurina y el gen de ALT pueden ser transferidos después de la transferencia del gen que codifica el polipéptido deseado. También es posible transferir el gen transportador de la taurina, gen de ALT y gen que codifica el polipéptido deseado de forma simultánea.

30 Un gen transportador de la taurina, un gen de ALT y un gen que codifica un polipéptido deseado pueden ser transferidos de forma simultánea en un único vector. Alternativamente, pueden ser transferidos por separado usando una pluralidad de vectores.

35 Para el cultivo de la célula que expresa fuertemente ALT (y que puede expresar fuertemente un transportador de la taurina), pueden usarse medios utilizados en el cultivo celular convencional (preferiblemente, cultivo de células animales). Estos medios contienen generalmente aminoácidos, vitaminas, factores de lípidos, fuentes de energía, reguladores osmóticos, fuentes de hierro y reguladores del pH. Los contenidos de estos componentes son por lo general como sigue: aminoácidos 0,05-1.500 mg/l, vitaminas 0,001-10 mg/l, factores de lípidos 0-200 mg/l, fuentes de energía 1-20 g/l, reguladores osmóticos 0,1-10.000 mg/l, fuentes de hierro 0,1 a 500 mg/l, reguladores de pH 1 a 10.000 mg/l, oligoelementos metálicos 0,00001-200 mg/l, tensioactivos 0-5.000 mg/l, cofactores de crecimiento 0,05-10.000 µg/l y nucleósidos 0,001 a 50 mg/l. Sin embargo, el contenido no se limita a estos intervalos y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de la célula que se va a cultivar, el tipo de polipéptido deseado, y así sucesivamente.

Además de estos componentes, pueden añadirse oligoelementos metálicos, agentes tensioactivos, cofactores de crecimiento, nucleósidos, y similares.

45 Ejemplos específicos de tales componentes incluyen aminoácidos, tales como L-alanina, L-arginina, L-asparagina, ácido L-aspártico, L-cisteína, L-cistina, L-glutamina, ácido L-glutámico, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-ornitina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, y L-valina, preferiblemente, L-alanina, L-arginina, L-asparagina, ácido L-aspártico, L-cistina, L-glutamina, ácido L-glutámico, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina y L-valina; vitaminas, tales como i-inositol, biotina, ácido fólico, ácido lipoico, nicotinamida, ácido nicotínico, ácido p-aminobenzoico, pantotenato de calcio, hidrocloreuro de piridoxal, hidrocloreuro de piridoxina, riboflavina, hidrocloreuro de tiamina, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico, preferiblemente, biotina, ácido fólico, ácido lipoico, nicotinamida, pantotenato de calcio, hidrocloreuro de piridoxal, riboflavina, hidrocloreuro de tiamina, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico; factores de lípidos, tales como cloruro de colina, tartrato de colina, ácido linoleico, ácido oleico y colesterol, preferiblemente, cloruro de colina; fuentes de energía, tales como glucosa, galactosa, manosa, y fructosa, preferiblemente, glucosa; reguladores osmóticos, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, y nitrato de potasio, preferiblemente, cloruro de sodio; fuentes de hierro, tales como EDTA de hierro, citrato férrico, cloruro

ferroso, cloruro férrico, sulfato ferroso, sulfato férrico y nitrato férrico, preferiblemente, cloruro férrico, EDTA de hierro y citrato férrico; y reguladores de pH, tales como carbonato ácido de sodio, cloruro de calcio, fosfato de dihidrógeno y sodio, HEPES y MOPS, preferiblemente, carbonato ácido de sodio. Los medios de cultivo que contienen cualquiera de estos componentes pueden darse como ejemplos.

- 5 Además de los componentes anteriores, se pueden añadir elementos metálicos traza, tales como sulfato de cobre, sulfato de manganeso, sulfato de zinc, sulfato de magnesio, cloruro de níquel, cloruro de estaño, cloruro de magnesio y subsulfato de sodio, preferiblemente, sulfato de cobre, sulfato de zinc y sulfato de magnesio; tensioactivos, tales como Tween 80 y Pluronic F68; cofactores de crecimiento, tales como insulina recombinante, IGF-1 recombinante, EGF recombinante, FGF recombinante, PDGF, TGF- α recombinante, hidrocloreuro de etanolamina, selenito de sodio, ácido retinoico y dihidrocloreuro de putrescina, preferiblemente, selenito de sodio, hidrocloreuro de etanolamina, IGF-1 recombinante y dihidrocloreuro de putrescina; y nucleósidos, tales como desoxiadenosina, desoxicitidina, desoxiguanosina, adenosina, citidina, guanosina y uridina. En los ejemplos preferibles de los medios anteriores, antibióticos, tales como estreptomycin, penicilina-G potásica y gentamicina, e indicadores de pH, tales como rojo de fenol, pueden estar contenidos.
- 10
- 15 Además, se puede añadir al medio α -cetoglutarato, que sirve como sustrato para la ALT. El rendimiento del polipéptido deseado (por ejemplo, un anticuerpo) se puede aumentar mediante la adición de α -cetoglutarato. En este caso, la cantidad de α -cetoglutarato que se añade está normalmente en el intervalo de 0,01 a 1000 mM, preferiblemente de 0,1 a 100 mM, y más preferiblemente de 1 a 10 mM.

- 20 El pH del medio varía dependiendo de las células que se cultivan. Generalmente, un pH de 6,8-7,6 es apropiado. En muchos casos, un pH de 7,0-7,4 es apropiado.

También es posible utilizar un medio comercial para cultivo de células animales, por ejemplo, D-MEM (medio Eagle modificado por Dulbecco), D-MEM/F-12 Mezcla 1:1 (Medio Eagle Modificado de Dulbecco: mezcla de nutrientes F-12), RPMI1640, CHO-S-SFMII (Invitrogen), CHO-SF (Sigma-Aldrich), EX-CELL 301 (JRH Biosciences), CD-CHO (Invitrogen), IS CHO-V (Irvine Scientific), PF-ACF-CHO (Sigma-Aldrich) o similares.

- 25 Alternativamente, el medio puede ser un medio libre de suero, tales como CD-CHO (Invitrogen).

Cuando las células que expresan fuertemente ALT (y que pueden expresar fuertemente un transportador de la taurina) son células CHO, las células CHO pueden cultivarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las células CHO se pueden cultivar por lo general en una atmósfera con una concentración de CO₂ en la fase gaseosa de 0 a 40%, preferiblemente 2 a 10%, en de 30 a 39° C, preferiblemente aproximadamente 37° C.

- 30 Por otra parte, en el caso en que el polipéptido deseado tal como un anticuerpo se produce por cultivo de células, las células se vuelven altamente confluentes en la etapa tardía del cultivo (aproximadamente 1×10^7 células/ml), y el efecto de los productos de desecho tales como el lactato se convierte en extremadamente grande. Si el polipéptido deseado se produce por células que expresan fuertemente ALT, se mantiene una proporción de supervivencia alta incluso en la última etapa del cultivo, y también se puede anticipar una mejora en el rendimiento del polipéptido deseado.
- 35

Un período de cultivo apropiado para producir un polipéptido deseado usando células que expresen fuertemente ALT es generalmente de 1 día a 3 meses, preferiblemente de 1 día a 2 meses, más preferiblemente de 1 día a 1 mes.

- 40 Con respecto a varios dispositivos de cultivo para cultivo de células animales, pueden utilizarse un dispositivo de cultivo tipo tanque fermentador, un dispositivo de cultivo tipo aireador, un dispositivo de cultivo tipo matraz de cultivo, un dispositivo de cultivo tipo matraz con agitación, un dispositivo de cultivo tipo microportador, un dispositivo de cultivo tipo de lecho fluido, un dispositivo de cultivo tipo de fibra hueca, un dispositivo de cultivo tipo en frascos de rodillos, un dispositivo de cultivo tipo lecho compacto, o similares.

- 45 El cultivo puede realizarse por cualquier método de cultivo, tales como cultivo en lotes, cultivo de alimentación por lotes o cultivo continuo. Preferiblemente, se utiliza el cultivo de alimentación por lotes o el cultivo continuo. El cultivo discontinuo alimentado por lotes es más preferido.

- 50 Cuando se cultivan las células que expresan fuertemente ALT (y que pueden expresar fuertemente un transportador de la taurina), puede añadirse taurina al medio a fin de promover la captación de taurina en las células. La concentración de la taurina que se añade al medio no está limitada específicamente, pero está normalmente en el intervalo de 0 g/l a 100 g/l, preferiblemente 0 g/l a 20 g/l, y más preferiblemente de 0 g/l a 10 g/l.

Cuando el polipéptido producido según el método descrito en este documento tiene una actividad biológica útil como producto farmacéutico, es posible producir un producto farmacéutico mediante la mezcla de este polipéptido con vehículos o aditivos farmacéuticamente aceptables y formularlo en una preparación.

- 55 Los ejemplos específicos de vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen el agua, disolventes orgánicos que son farmacéuticamente aceptables, colágeno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de

carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alginato de sodio, dextrano soluble en agua, carboximetil almidón sódico, pectina, metilcelulosa, etilcelulosa, goma de xantano, goma arábiga, caseína, agar-agar, polietilenglicol, diglicerina, glicerina, propilenglicol, vaselina, parafina, alcohol estearílico, ácido esteárico, albúmina de suero humano (HSA), manitol, sorbitol, lactosa y tensioactivos que son aceptables como aditivos farmacéuticos.

Pueden seleccionarse los aditivos actuales de los aditivos mencionados anteriormente solos o en combinación según la forma de dosificación del agente terapéutico, pero no se limitan a los enumerados anteriormente. Por ejemplo, cuando un polipéptido se usa en una formulación inyectable, el polipéptido purificado puede disolverse en un disolvente tal como solución salina fisiológica, tampón o una solución de glucosa, y después se puede añadir un inhibidor de la adsorción tal como Tween 80, Tween 20, gelatina o albúmina del suero humano a la solución. Alternativamente, se puede usar un agente de liofilización para preparar una forma de dosificación que se disuelve y se reconstituye antes de su uso. Ejemplos de excipientes útiles para liofilización incluyen alcoholes de azúcar y sacáridos tales como manitol y glucosa.

Las dosis eficaces del polipéptido pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de polipéptido, tipo de la enfermedad a tratar o prevenir, edad del paciente, gravedad de la enfermedad, etc. Por ejemplo, cuando el polipéptido es un anticuerpo antiglicoproteico, la dosis eficaz de anticuerpo antiglicoproteico se selecciona dentro de un intervalo de 0,001 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por administración. Alternativamente, una dosis de 0,01 a 100.000 mg/cuerpo puede ser seleccionado para el paciente. Sin embargo, la dosis eficaz no se limita a estos intervalos.

El polipéptido puede ser administrado por vía oral o parenteral, pero se prefiere la administración parenteral. Específicamente, la inyección (por ejemplo, la administración sistémica o local por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, etc.), administración transnasal, administración transpulmonar, administración transdérmica y similares pueden enumerarse.

En la presente invención, puede usarse como un gen que codifica ALT, un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60. Alternativamente, puede usarse un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivado de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 ó 60 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácidos y que todavía tiene actividad de alanina aminotransferasa.

El polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácidos y que todavía tiene actividad de alanina aminotransferasa es funcionalmente equivalente a ALT derivada de un ser humano, ratón, rata, perro, rana de uñas africana, mosca de la fruta, nematodos, arroz japonés, *Cyanidioschyzon merolae*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Ashbya gossypii*, *Candida albicans*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus oryzae*, *Cryptococcus neoformans*, *Dictyostelium discoideum*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania major*, *Entamoeba histolytica* o *Trypanosoma cruzi* (en lo sucesivo, a veces referido como "ALT derivado de ser humano o similares"). Tal polipéptido abarca, por ejemplo, mutantes de ALT derivados de seres humanos o similares. En el ejemplo descrito a continuación, se utilizó un mutante en el que se sustituyeron cuatro de 496 aminoácidos (R53S, Q72R, F286S y M332K).

Como métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes a un polipéptido específico, se pueden dar los métodos para introducir mutaciones en los polipéptidos. Por ejemplo, los expertos en la técnica podrían preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes a ALT derivado de ser humano o similar mediante la introducción apropiada de mutaciones en aminoácidos de ALT derivados de ser humano o similar por mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ, y Smith, M. (1983) *Methods Enzymol* 100, 468-500; Kramer, W et al. (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9.441-9456; Kramer W, y Fritz HJ (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA (1985) *Proc Natl Acad Sci USA.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766). Las mutaciones en los aminoácidos también pueden ocurrir en la naturaleza.

Los ejemplos específicos de polipéptidos funcionalmente equivalentes a ALT derivado de ser humano o similares incluyen, pero no se limitan a, un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos (por ejemplo, secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60) de ALT derivado de ser humano o similares por delección de uno o más aminoácidos, preferentemente de 1-30 aminoácidos, más preferiblemente de 1-10 aminoácidos; un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de ALT derivado de ser humano o similares mediante la adición de uno o más aminoácidos, preferentemente de 1-30 aminoácidos, más preferiblemente de 1-10 aminoácidos; y un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de ALT derivado de ser humano o similares por sustitución de uno o más aminoácidos, preferentemente de 1-30 aminoácidos, más preferiblemente de 1-10 aminoácidos, con otros aminoácidos.

Los residuos de aminoácidos a mutar no están particularmente limitados. Preferiblemente, los residuos de aminoácidos son mutados a otros aminoácidos en los que se conserva la naturaleza de la cadena lateral del aminoácido inicial. Ejemplos específicos de la naturaleza de la cadena lateral de aminoácidos incluyen aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrófilos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos con una

5 cadena lateral alifática (G, A, V, L, I y P), aminoácidos con una cadena lateral que contiene un grupo hidroxilo (S, T y Y), aminoácidos con una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C y M), aminoácidos con una cadena lateral que contiene un ácido carboxílico y una amida (D, N, E y Q), aminoácidos con una cadena lateral que contiene una base (R, K y H) y los aminoácidos con una cadena lateral que contiene un grupo aromático (H, F, Y y W) (en paréntesis están los códigos de una letra para los aminoácidos).

10 Se ha informado de que un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivado de una secuencia de aminoácidos original por modificación (por ejemplo, delección, adición y/o sustitución de uno o más aminoácidos) mantiene la actividad biológica del polipéptido original (Marcos, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666; Zoller, M. J. y Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500; Wang, A. et al, Science 224, 1431-1433; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1982) 79, 6409-6413).

15 Como un ejemplo del polipéptido en el que uno o más residuos de aminoácido se añaden a ALT derivada de un ser humano o similar, puede darse un polipéptido de fusión que comprende ALT derivada de ser humano o semejante. Dicho polipéptido de fusión se compone de ALT derivada de ser humano o similar, y otro polipéptido fusionado a la misma. Dicho polipéptido de fusión se puede preparar mediante la vinculación de un gen que codifica ALT derivada de ser humano o similar en marco con un gen que codifica el otro polipéptido, transfiriendo el ADN resultante en un

20 vector de expresión y expresando el ADN en una célula anfitriona. Pueden ser utilizadas las técnicas conocidas por los expertos en la técnica. No hay limitación en el polipéptido a fusionarse al derivado de ser humano o similares.

Los ejemplos de polipéptidos que se funden con ALT derivada de ser humano o similares incluyen, pero no se limitan a, FLAG (Hopp, T. P. et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210), 6xHis que comprende seis residuos de histidina (His), 10xHis, hemaglutinina de la gripe (HA), fragmento de c-myc humano, fragmento de VSV-GP,

25 fragmento de p18HIV, etiqueta T7, etiqueta HSV, fragmento de antígeno SV40T, etiqueta Ick, fragmento de α -tubulina, etiqueta B, fragmento de proteína C, glutatión-S-transferasa (GST), hemaglutinina de la gripe (HA), región constante de inmunoglobulina, β -galactosidasa y proteína de unión a la maltosa (MBP).

Un gen comercialmente disponible que codifica dicho polipéptido se fusiona con el gen que codifica ALT derivada de ser humano o similares. El gen fusionado así preparado se expresa para preparar un polipéptido fusionado.

30 Un método alternativo conocido por los expertos en la técnica para preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes a un polipéptido específico es un método que utiliza la técnica de hibridación (Sambrook, J et al., Molecular Cloning segunda edición, 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989). Los expertos en la técnica podrían aislar rutinariamente un ADN altamente homólogo a la secuencia de ADN (por ejemplo, las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53,

35 55, 57 ó 59) de ALT derivada de ser humano o similares sobre la base de esa secuencia de ADN o una parte de la misma, y aislar polipéptidos funcionalmente equivalentes a ALT derivada de ser humano o similares a partir de ese ADN.

Las condiciones de hibridación para aislar un ADN que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a ALT derivada de ser humano o similares se pueden seleccionar apropiadamente por los expertos en la técnica. Por

40 ejemplo, se pueden dar condiciones de hibridación de bajo rigor. Las condiciones de hibridación de bajo rigor son, por ejemplo, 42° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%, preferiblemente 50° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. Más preferiblemente, se pueden dar condiciones de alto rigor. Por ejemplo, las condiciones de alto rigor son 65° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. En estas condiciones, a medida que la temperatura de hibridación se reduce, se obtienen no sólo los ADNs de elevada homología sino también los ADNs de baja homología. A la inversa, se espera que sólo aquellos ADNs de

45 alta homología se obtengan con una temperatura elevada de hibridación. Sin embargo, no sólo la temperatura sino también una pluralidad de factores (tales como las concentraciones de sal) afectan al rigor de la hibridación. Los expertos en la técnica podrían apropiadamente seleccionar estos factores para realizar un rigor similar.

El polipéptido codificado por un ADN aislado por estas técnicas de hibridación puede tener 70% o más de homología y por lo general tiene una alta homología con ALT derivada de ser humano o similar en la secuencia de

50 aminoácidos. El término "alta homología" se refiere a por lo general 97% o más de homología, preferiblemente 98% o más de homología, más preferiblemente 99% o más de homología. Para la determinación de la homología de polipéptidos, el algoritmo descrito en Wilbur, W. J. y Lipman, D. J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1983) 80, 726-730 puede ser seguido.

El polipéptido puede variar en la secuencia de aminoácidos, peso molecular, punto isoeléctrico, presencia o

55 ausencia de cadenas de azúcar, morfología, etc. dependiendo de la célula o anfitrión que produce el polipéptido o el método de purificación que se describirá más adelante. Sin embargo, siempre que el polipéptido resultante tenga funciones equivalentes a las funciones de ALT derivada de ser humano o similar, el ADN que codifica el polipéptido se puede utilizar en la presente invención. Por ejemplo, cuando el polipéptido de la presente invención se expresa en un procarionte (por ejemplo, *Escherichia coli*), un residuo de metionina se añade a la N-terminal de la secuencia

inicial de aminoácidos del polipéptido. Cuando el polipéptido se expresa en un eucariota (por ejemplo, una célula de mamífero), se elimina la secuencia de señal N-terminal. Estos polipéptidos se pueden utilizar en la presente invención.

El polipéptido se puede preparar como un polipéptido recombinante o un polipéptido natural mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se puede preparar un polipéptido recombinante mediante la incorporación de un ADN que codifica el polipéptido en un vector de expresión apropiado, introduciendo el vector en una célula anfitriona apropiada, recogiendo el transformante resultante, extrayendo un polipéptido bruto, y después purificando el polipéptido por cromatografía (tal como de intercambio iónico, de fase inversa o cromatografía de filtración en gel, o cromatografía de afinidad en la que un anticuerpo para el polipéptido preparado por el método de la presente invención se fija en una columna) o una combinación de estas técnicas cromatográficas.

Cuando el polipéptido se expresa en una célula anfitriona (por ejemplo, células animales o *E. coli*) como un polipéptido de fusión con el polipéptido de glutatión-S-transferasa o como un polipéptido recombinante con residuos de histidina añadidos al mismo, el polipéptido expresado puede ser purificado con una columna de glutatión o una columna de níquel.

Después de la purificación de una polipéptido de fusión, las regiones que no sean del polipéptido de interés se pueden cortar por la trombina o el factor Xa y se retiran del polipéptido de fusión.

Cuando el polipéptido es un polipéptido natural, el polipéptido puede ser aislado con métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un extracto de tejidos o células que expresan el polipéptido funcionalmente equivalente a ALT derivada de ser humano o similar se puede aplicar a una columna de afinidad a la que se une un anticuerpo a ALT derivada de ser humano o similar. El anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal.

En la presente invención, como el ADN que codifica ALT, se puede utilizar un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59. Alternativamente, se puede utilizar un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59 en condiciones de rigor y, que sin embargo codifica un polipéptido que tiene actividad de alanina aminotransferasa.

El ADN que codifica ALT puede ser utilizado en la producción *in vivo* o *in vitro* de un polipéptido deseado como se describió anteriormente. Además, el ADN que codifica ALT puede ser utilizado en la creación de una célula que expresa fuertemente ALT. El ADN que codifica ALT puede adoptar cualquier forma con tal de que sea capaz de codificar ALT. Es decir, el ADN puede ser, por ejemplo, un ADNc sintetizado a partir de ARNm, un ADN genómico o un ADN sintetizado químicamente. Cabe señalar que, siempre que el ADN sea capaz de codificar ALT, el ADN puede tener cualquier secuencia de nucleótidos basada en la degeneración del código genético.

El ADN que codifica ALT se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el ADN se puede preparar mediante la preparación de una biblioteca de ADNc a partir de una célula que expresa ALT y la realización de la hibridación utilizando una parte de la secuencia de ADN de ALT (por ejemplo, secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59) como una sonda. La biblioteca de ADNc se puede preparar, por ejemplo, por el método descrito en Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989). Alternativamente, una biblioteca de ADNc comercial puede ser utilizada. También es posible preparar el ADN que codifica ALT mediante la preparación de ARN a partir de una célula que expresa ALT, la síntesis de moléculas de oligo ADN basadas en la secuencia de ADN de ALT (por ejemplo, secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59), y la realización de PCR utilizando las moléculas de oligo ADN como cebadores para amplificar de ese modo un ADNc que codifica ALT.

Además, mediante la determinación de la secuencia de nucleótidos del ADNc resultante, es posible determinar la región de traducción que codifica ALT y obtener la secuencia de aminoácidos de ALT. Además, mediante la criba de una biblioteca genómica usando el ADNc resultante como una sonda, es posible aislar un ADN genómico.

Específicamente, pueden usarse los siguientes procedimientos. En primer lugar, el ARNm se aísla a partir de células, tejidos o similares que expresan ALT. Para el aislamiento de ARNm, se prepara el ARN total por métodos conocidos, por ejemplo, el método de ultracentrifugación de guanidina (Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299), el método AGPC (Chomczynski, P. y Sacchi, N., Anal. Biochem. (1987) 162, 156-159) o similares, y luego el ARNm se purifica a partir del ARN total usando el kit de purificación de ARNm (Pharmacia), etc. Alternativamente, el ARNm puede prepararse directamente usando el kit de purificación QuickPrep mRNA Purification kit (Pharmacia).

A partir del ARNm resultante, se sintetiza ADNc usando una transcriptasa inversa. Alternativamente, el ADNc se puede sintetizar usando un kit tal como AMV Reverse Transcriptase First-Strand cDNA Synthesis kit (SEIKAGAKU CORPORATION). También es posible sintetizar y amplificar ADNc según el método 5'-RACE (Frohman, M. A. et al,

Proc Natl Acad Sci USA (1988) 85, 8998-9002; Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) utilizando el kit 5'-Ampli FINDER RACE (Clontech) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores.

Un fragmento de ADN de interés se prepara a partir del producto de PCR resultante y se liga a un vector de ADN para preparar de ese modo un vector recombinante. El vector se introduce en un anfitrión (por ejemplo, *E. coli*), seguido de la selección de las colonias resultantes para obtener así un vector recombinante deseado. La secuencia de nucleótidos del ADN de interés puede ser confirmada por un método conocido tal como el método de terminación de cadena de didesoxinucleótido.

Además, se puede diseñar una secuencia de nucleótidos de una mayor eficacia de expresión para el ADN que codifica ALT considerando la frecuencia de uso de codones en el anfitrión que se utiliza para la expresión (Grantham, R. et al., Nucleic Acids Research (1981) 9, páginas 43-74). Además, el ADN que codifica ALT se puede modificar utilizando kits disponibles comercialmente o métodos conocidos. Ejemplos de tales modificaciones incluyen, pero no se limitan a, la digestión con enzimas de restricción, la inserción de oligonucleótidos sintéticos o fragmentos de ADN apropiados, la adición de enlazadores, y la inserción de un codón de iniciación (ATG) y/o un codón de terminación (TAA, TGA o TAG).

El ADN que codifica ALT también incluye un ADN que se hibrida con un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59 en condiciones de rigor y que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a ALT.

Las condiciones de rigor se pueden seleccionar apropiadamente por los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, condiciones de rigor bajo. Las condiciones de rigor bajo se refieren a, por ejemplo, 42° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%, preferiblemente 50° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. Más preferiblemente, se pueden seleccionar condiciones de rigor alto. Las condiciones de rigor alto se refieren a, por ejemplo, 65° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. En estas condiciones, a medida que se eleva la temperatura de hibridación, se pueden obtener ADNs con una homología más alta. El ADN anteriormente descrito que se hibrida es preferiblemente un ADN derivado de la naturaleza, por ejemplo, ADNc o ADN cromosómico.

Estos ADN aislados mediante técnicas de hibridación normalmente tienen una identidad de secuencia de nucleótidos alta con un ADN que codifica ALT derivada de un ser humano o similares. El ADN que codifica ALT también incluye un ADN que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a ALT derivada de un ser humano o similar, y tiene una alta identidad con un ADN que codifica ALT derivada de un ser humano o similar. El término "alta identidad" se refiere a por lo general 96% o más de homología, preferiblemente 98% o más de homología, más preferiblemente 99% o más de identidad. La identidad de las secuencias de nucleótidos puede ser determinada por el algoritmo BLAST (Karlin y Altschul, Proc Natl Acad Sci USA 90: 5873-5877, 1993). Sobre la base de este algoritmo, se han desarrollado programas tales como BLASTN y BLASTX (Altschul et al. J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990). Cuando las secuencias de nucleótidos son analizadas por BLASTN basado en BLAST, los parámetros se pueden establecer como puntuación = 100 y longitud de palabra = 12, por ejemplo. Se conocen procedimientos específicos para estos métodos de análisis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

El ADN que codifica ALT se puede insertar en un vector.

Cuando la célula anfitriona a ser usada es *E. coli*, es preferible que el vector tenga un origen de replicación ("ori") de modo que el vector se amplifique en gran medida en *E. coli* (por ejemplo, JM109, DH5α, HB101 y XL 1-Blue) y se prepare en gran cantidad, y también genes para la selección de *E. coli* transformada (por ejemplo, genes de resistencia a fármacos que permiten la discriminación de transformantes con algunos fármacos tales como la ampicilina, tetraciclina, kanamicina o cloranfenicol). Ejemplos de vectores preferibles incluyen, pero no se limitan a, vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript y PCR-script. Además de estos vectores, se pueden enumerar pGEM-T, pDIRECT, pT7, etc. cuando se usa el vector con el fin de subclonar un ADNc y cortar el ADNc subclonado. Cuando se utiliza el vector con el fin de producir el polipéptido, un vector de expresión es especialmente útil. Cuando se pretende la expresión en *E. coli*, el vector de expresión preferiblemente tiene las características antes descritas de modo que el vector se amplifica en *E. coli*, y también tiene preferiblemente un promotor que permite la expresión eficaz en *E. coli* tales como JM109, DH5α, HB101 o XL1-Blue, por ejemplo, el promotor lacZ (Ward et al, Nature (1989) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), el promotor araB (Better et al, Science (1988) 240, 1041-1043) o el promotor T7. Ejemplos específicos de tales vectores incluyen, además de los mencionados anteriormente, pGEX-5X-1 (Pharmacia), QIAexpress system (Qiagen), pEGFP, o pET (para su anfitrión, se prefiere BL21 que expresa ARN T7 polimerasa).

El vector puede comprender secuencias de señal para la secreción del polipéptido. Cuando el polipéptido se va a producir en el periplasma de *E. coli*, se puede usar la secuencia de señal pelB (Lei, S. P. et al., J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) como una secuencia de señal para la secreción del polipéptido. La introducción del vector en una célula anfitriona se puede realizar, por ejemplo, por el método de cloruro de calcio o la electroporación.

En los casos en que se utiliza una célula anfitriona que no sea *E. coli*, vectores útiles para la producción de un polipéptido deseado incluyen, pero no se limitan a, vectores de expresión derivado de los mamíferos [por ejemplo,

pcDNA3 de Invitrogen; pEGF-BOS (Nucleic Acids Res. 1990, 18(17), página 5322); pEF, pCDM8], vectores de expresión derivados de células de insectos (por ejemplo, sistema de expresión de baculovirus Bac-to-BAC de GIBCO BRL; pBacPAK8), vectores de expresión derivados de plantas (por ejemplo, pMH1, pMH2), vectores de expresión derivados de virus animales (por ejemplo, pHSV, pMV, pAdexLew), vectores de expresión derivados de retrovirus (por ejemplo, pZlpneo), vectores de expresión derivados de levaduras (por ejemplo, Pichia Expression Kit de Invitrogen; PNV11; SP-Q01), y vectores de expresión derivados de *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pPL608, pKTH50).

Cuando se desea la expresión del polipéptido en células animales (tales como células CHO, células COS, células NIH3T3, etc.), el vector tiene preferiblemente un promotor necesario para la expresión del polipéptido en esas células. Ejemplos de tales promotores incluyen, pero no se limitan a, el promotor SV40 (Mulligan et al, Nature (1979) 277, 108), el promotor MMLV-LTR, el promotor Ef1 α (Mizushima et al., Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322) y el promotor CMV. Más preferiblemente, el vector también tiene genes para la selección de las células transformadas (por ejemplo, genes de resistencia a fármacos que permiten la discriminación con fármacos tales como la neomicina o G418). Ejemplos de vectores que tienen tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV y pOP13.

Además, cuando la expresión estable de un gen de interés y la amplificación intracelular del número de copias del gen está indentada, se puede usar el método siguiente. Brevemente, se introduce en células CHO que carecen de una ruta de síntesis de ácido nucleico, un vector que tiene un gen DHFR que complementa la carencia (por ejemplo, pCHOI), seguido de la amplificación con metotrexato (MTX). Por otro lado, cuando se quiere la expresión provisional de un gen de interés, puede usarse un método en el que células COS que llevan un gen que expresa el antígeno SV40T en el cromosoma se transforman con un vector que tiene el origen de replicación de SV40 (por ejemplo, pCD). Como el origen de replicación, también pueden utilizarse un origen de replicación derivado de poliomavirus, adenovirus o virus del papiloma bovino (BPV). Además, el vector de expresión puede contener marcadores seleccionables para amplificar el número de copias del gen en un sistema de célula anfitriona. Ejemplos de tales marcadores seleccionables incluyen, pero no se limitan a, el gen de la aminoglucósido fosfotransferasa (APH), el gen de la timidina quinasa (TK), el gen de la xantina-guanina fosforribosil transferasa de *E. coli* (Ecogpt) y el gen de la dihidrofolato reductasa (dhfr).

La célula anfitriona en la que el ADN que codifica ALT (que puede estar incorporado en un vector) se transfiere no está particularmente limitada. Por ejemplo, pueden utilizarse *E. coli* o varias células animales. Si el ADN que codifica el polipéptido deseado se transfiere a una célula anfitriona en la que se transfiere el ADN que codifica ALT, esta célula anfitriona puede expresar ALT fuertemente, lo que conduce a un aumento de la producción del polipéptido deseado. El ADN que codifica un transportador de la taurina (que puede estar incorporado en un vector) puede ser transferido adicionalmente a la célula anfitriona a la que se transfiere el ADN que codifica ALT. Mediante la transferencia de ADN que codifica un polipéptido deseado y ADN que codifica un transportador de la taurina a una célula anfitriona en la que el ADN que codifica ALT se transfiere, el rendimiento del polipéptido deseado puede ser aumentado. Para la producción del polipéptido, existen sistemas de producción *in vivo* e *in vitro*. Ejemplos de sistemas de producción *in vitro* incluyen los sistemas que utilizan eucariotas y los sistemas que utilizan procariotas.

En la presente invención, como el ADN que codifica un transportador de la taurina, puede ser utilizado un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 62, 64, 66 o 68. Alternativamente, puede usarse un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en el N° de identificación de secuencia: 62, 64, 66 o 68 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácido y que todavía tiene actividad transportadora de la taurina.

El polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos que se muestra en el N° de identificación de secuencia: 62, 64, 66 o 68 por sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más residuos de aminoácido y que todavía tiene actividad transportadora de la taurina es funcionalmente equivalente a un transportador de la taurina de hámster, rata, ratón o ser humano (en lo sucesivo designado a veces como "transportador de la taurina derivado de hámster o similar"). Tal polipéptido abarca, por ejemplo, mutantes del transportador de la taurina derivado de hámster o similar.

Como métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes a un polipéptido específico, pueden darse los métodos de introducción de mutaciones en los polipéptidos. Por ejemplo, los expertos en la técnica podrían preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes al transportador de la taurina del hámster mediante la introducción de mutaciones apropiadamente en los aminoácidos del transportador de la taurina del hámster por mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, MJ y Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer W, y Fritz HJ (1987) Methods Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, TA (1985) Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766). Las mutaciones en los aminoácidos también pueden ocurrir en la naturaleza.

Los ejemplos específicos de polipéptidos funcionalmente equivalentes al transportador de la taurina derivado de hámster o similar incluyen, pero no se limitan a, un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de

la secuencia de aminoácidos del transportador de la taurina derivado de hámster o similar por delección de uno o más aminoácidos, preferentemente de 2-30 aminoácidos, más preferiblemente de 2-10 aminoácidos; un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos del transportador de la taurina derivado del hámster o similar mediante la adición de uno o más aminoácidos, preferiblemente de 2-30 aminoácidos, más preferiblemente de 2-10 aminoácidos; y un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos del transportador de la taurina derivado del hámster o similar por sustitución de uno o más aminoácidos, preferiblemente de 2-30 aminoácidos, más preferiblemente de 2-10 aminoácidos, con otros aminoácidos.

Los residuos de aminoácidos a mutar no están particularmente limitados. Preferiblemente, los residuos de aminoácidos son mutados a otros aminoácidos en los que se conserva la naturaleza de la cadena lateral del aminoácido inicial. Ejemplos específicos de la naturaleza de la cadena lateral de aminoácido incluyen aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrófilos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos con una cadena alifática lateral (G, A, V, L, I y P), aminoácidos con una cadena lateral que contiene grupos hidroxilo (S, T e Y), aminoácidos con una cadena lateral que contiene un átomo de azufre (C y M), aminoácidos con una cadena lateral que contiene un ácido carboxílico y una amida (D, N, E y Q), aminoácidos con una cadena lateral que contiene una base (R, K y H) y aminoácidos con una cadena lateral que contiene un grupo aromático (H, F, Y y W) (los paréntesis son los códigos de una letra para los aminoácidos).

Como un ejemplo del polipéptido en el que se añaden uno o más residuos de aminoácidos al transportador de la taurina derivado de hámster o similar, se puede dar un polipéptido de fusión que comprende el transportador de la taurina derivado de hámster o similar. Dicho polipéptido de fusión se compone del transportador de la taurina derivado de hámster o similar, y de otro polipéptido fusionado al mismo. Dicho polipéptido de fusión puede ser preparado mediante la vinculación de un gen que codifica el transportador de la taurina derivado de hámster o similar en el marco de un gen que codifica el otro polipéptido, transfiriendo el ADN resultante a un vector de expresión y expresando el ADN en una célula anfitriona. Pueden utilizarse técnicas conocidas para los expertos en la técnica. No hay limitación en el polipéptido que se fusiona con el transportador de la taurina derivado de hámster o similar.

Ejemplos de polipéptidos que pueden fusionarse con el transportador de la taurina derivado de hámster o similar incluyen, pero no se limitan a, FLAG (Hopp, T. P. et al., *Biotechnology* (1988) 6, 1204-1210), 6xHis que comprende seis residuos de histidina (His), 10xHis, hemaglutinina de la gripe (HA), fragmento de c-myc humano, fragmento de VSV-GP, fragmento de p18HIV, etiqueta T7, etiqueta HSV, etiqueta E, fragmento de antígeno SV40T, etiqueta Ick, fragmento de α -tubulina, etiqueta B, fragmento de la proteína C, glutatión-S-transferasa (GST), hemaglutinina de la gripe (HA), región constante de la inmunoglobulina, β -galactosidasa y la proteína de unión a maltosa (MBP).

Un gen disponible comercialmente que codifica dicho polipéptido es fusionado con el gen que codifica el transportador de la taurina derivado de hámster o similar. El gen fusionado así preparado se expresa para preparar un polipéptido fusionado.

Un método alternativo conocido para los expertos en la técnica para preparar polipéptidos funcionalmente equivalentes a un polipéptido específico es un método que utiliza la técnica de hibridación (Sambrook, J et al., *Molecular Cloning* segunda edición, 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989). Los expertos en la técnica podrían aislar rutinariamente un ADN muy homólogo a la secuencia de ADN del transportador de la taurina derivado de hámster o similar basado en esa secuencia de ADN o una parte de la misma, y aislar polipéptidos funcionalmente equivalentes al transportador de la taurina derivado de hámster o similar a partir de ese ADN.

Las condiciones de hibridación para aislar un ADN que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente al transportador de la taurina derivado de hámster o similar se pueden seleccionar apropiadamente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden dar condiciones de hibridación de rigor bajo. Las condiciones de hibridación de rigor bajo son, por ejemplo, 42° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%, preferiblemente 50° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. Más preferiblemente, se pueden dar condiciones de hibridación de rigor alto. Por ejemplo, las condiciones de hibridación de rigor alto son 65° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. En estas condiciones, a medida que la temperatura de hibridación se reduce, se obtienen no sólo los ADNs con elevada homología, sino también ADNs con sólo baja homología. A la inversa, se espera que se obtengan sólo los ADNs con alta homología a medida que se eleva la temperatura de hibridación. Sin embargo, no sólo la temperatura sino también varios factores (tales como las concentraciones de sal) afectan al rigor de la hibridación. Los expertos en la técnica podrían apropiadamente seleccionar estos factores para producir un rigor similar.

El polipéptido codificado por un ADN aislado por estas técnicas de hibridación puede tener 70% o más de homología y por lo general tiene una alta homología con el transportador de la taurina derivado de hámster o similar en la secuencia de aminoácidos. El polipéptido también incluye aquellos polipéptidos que son funcionalmente equivalentes al transportador de la taurina derivado de hámster o similar y que tienen una alta homología con la secuencia de aminoácidos del transportador de la taurina derivado de hámster o similar. El término "alta homología" se refiere a por lo general 97% o más de homología, preferiblemente 98% o más de homología, más preferiblemente 99% o más de homología. Para la determinación de la homología de polipéptidos, puede seguirse el algoritmo descrito en Wilbur, W. J. y Lipman, D. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1983) 80, 726-730.

El polipéptido puede variar en la secuencia de amino ácidos, peso molecular, punto isoelectrico, presencia o ausencia de cadenas de azúcar, morfología, etc. dependiendo de la célula o anfitrión que produce el polipéptido o el método de purificación que se describirá más adelante. Sin embargo, siempre que el polipéptido resultante tenga funciones equivalentes a las funciones del transportador de la taurina derivado de hámster o similar, se puede utilizar un ADN que codifica el polipéptido. Por ejemplo, cuando el polipéptido se expresa en un procarionta (por ejemplo, *Escherichia coli*), se añade un residuo de metionina al N-terminal de la secuencia inicial de aminoácidos del polipéptido. Cuando el polipéptido se expresa en un eucariota (por ejemplo, una célula de mamífero), se elimina la secuencia de señal N-terminal. Se pueden utilizar los ADNs que codifican tales polipéptidos.

El polipéptido se puede preparar como un polipéptido recombinante o un polipéptido natural mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se puede preparar un polipéptido recombinante mediante la incorporación de un ADN que codifica el polipéptido en un vector de expresión apropiado, introduciendo el vector en una célula anfitriona apropiada, recogiendo el transformante resultante, extrayendo un polipéptido bruto, y después purificando el polipéptido por cromatografía (tal como de intercambio iónico, fase inversa o cromatografía de filtración en gel, o cromatografía de afinidad en la que un anticuerpo para el polipéptido se fija en una columna) o una combinación de estas técnicas cromatográficas.

Cuando el polipéptido se expresa en una célula anfitriona (por ejemplo, una célula animal o *E. coli*) como un polipéptido de fusión con el polipéptido de glutatión-S-transferasa o como un polipéptido recombinante con residuos de histidina añadidos al mismo, el polipéptido expresado puede ser purificado con una columna de glutatión o una columna de níquel.

Después de la purificación de un polipéptido de fusión, las regiones distintas del polipéptido de interés pueden ser cortadas por la trombina o el factor Xa y eliminadas del polipéptido de fusión.

Cuando el polipéptido es un polipéptido natural, el polipéptido puede ser aislado por métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un extracto de tejidos o células que expresan el polipéptido puede ser aplicado a una columna de afinidad a la que se une un anticuerpo para el transportador de la taurina derivado de hámster o similar descrito más adelante. El anticuerpo puede ser tanto un anticuerpo policlonal como un anticuerpo monoclonal.

En la presente invención, como el ADN que codifica un transportador de la taurina, puede utilizarse un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67. Alternativamente, puede usarse un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67 en condiciones de rigor y, sin embargo codifica un polipéptido que tiene actividad transportadora de la taurina.

El ADN que codifica un transportador de la taurina se puede utilizar en la producción *in vivo* o *in vitro* de un polipéptido deseado como se describió anteriormente. Además, el ADN que codifica un transportador de la taurina se puede utilizar en la creación de una célula que expresa fuertemente un transportador de la taurina. El ADN que codifica un transportador de la taurina puede adoptar cualquier forma con tal de que sea capaz de codificar un transportador de la taurina. Es decir, el ADN puede ser, por ejemplo, un ADNc sintetizado a partir de ARNm, un ADN genómico o un ADN sintetizado químicamente. Cabe señalar que, siempre que el ADN sea capaz de codificar un transportador de la taurina, el ADN puede tener cualquier secuencia de nucleótidos basada en la degeneración de los códigos genéticos.

El ADN que codifica un transportador de la taurina se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el ADN se puede preparar mediante la preparación de una biblioteca de ADNc de una célula que expresa un transportador de la taurina y la realización de la hibridación utilizando una parte de la secuencia de ADN que codifica un transportador de la taurina (por ejemplo, secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67) como una sonda. La biblioteca de ADNc se puede preparar, por ejemplo, por el método descrito en Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989). Alternativamente, puede utilizarse una biblioteca comercial de ADNc. También es posible preparar el ADN que codifica un transportador de la taurina mediante la preparación de ARN a partir de una célula que expresa el transportador de la taurina, la síntesis de moléculas de oligo ADN basada en la secuencia de ADN del transportador de la taurina (por ejemplo, secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67), y realizando PCR utilizando las moléculas de oligo ADN como cebadores para amplificar de ese modo un ADNc que codifique al transportador de la taurina.

Además, mediante la determinación de la secuencia de nucleótidos del ADNc resultante, es posible determinar la región de traducción que codifica un transportador de la taurina y obtener la secuencia de aminoácidos del transportador de la taurina. Además, mediante la criba de una biblioteca genómica usando el ADNc resultante como una sonda, es posible aislar un ADN genómico.

Específicamente, se pueden utilizar los siguientes procedimientos. En primer lugar, el ARNm se aísla a partir de células, tejidos o similares que expresan un transportador de la taurina. Para el aislamiento del ARNm, se prepara el ARN total por métodos conocidos, por ejemplo, el método de ultracentrifugación de guanidina (Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299), el método de AGPC (Chomczynski, P. y Sacchi, N., Anal. Biochem. (1987) 162,

156-159) o similares, y luego el ARNm se purifica a partir del ARN total usando el kit de purificación de ARNm (Pharmacia), etc. Alternativamente, el ARNm puede prepararse directamente usando el kit QuickPrep mRNA Purification kit (Pharmacia).

- A partir del ARNm resultante, se sintetiza ADNc usando una transcriptasa inversa. Alternativamente, el ADNc se puede sintetizar usando un kit tal como AMV Reverse Transcriptase First-Strand cDNA Synthesis kit (SEIKAGAKU CORPORATION). También es posible sintetizar y amplificar el ADNc según el método de 5'-RACE (Frohman, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988) 85, 8998-9002; Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) utilizando 5'-Ampli FINDER RACE Kit (Clontech) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores.
- Un fragmento de ADN de interés se prepara a partir del producto de PCR resultante y se liga a un vector de ADN para preparar de ese modo un vector recombinante. El vector se introduce en un anfitrión (por ejemplo, *E. coli*), seguido de la selección de las colonias resultantes para obtener así un vector recombinante deseado. La secuencia de nucleótidos del ADN de interés puede ser confirmada por un método conocido tal como el método de terminación de cadena de didesoxinucleótido.
- Además, puede diseñarse una secuencia de nucleótidos de una mayor eficacia de expresión para el ADN que codifica un transportador de la taurina, considerando la frecuencia de uso de codones en el anfitrión que se va a usar para la expresión (Grantham, R. et al., Nucleic Acids Research (1981) 9, páginas 43-74). Además, el ADN que codifica un transportador de la taurina se puede modificar utilizando kits disponibles comercialmente o métodos conocidos. Ejemplos de tales modificaciones incluyen, pero no se limitan a, la digestión con enzimas de restricción, la inserción de oligonucleótidos sintéticos o fragmentos de ADN apropiados, la adición de enlazadores, y la inserción de un codón de iniciación (ATG) y/o un codón de terminación (TAA, TGA o TAG). El ADN que codifica un transportador de la taurina también incluye un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 61, 63, 65 o 67 en condiciones de rigor y codifica un polipéptido funcionalmente equivalente a un transportador de la taurina.
- Las condiciones de rigor se pueden seleccionar apropiadamente por los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las condiciones de rigor bajo. Las condiciones de rigor bajo se refieren a, por ejemplo, 42° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%, preferiblemente 50° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. Más preferiblemente, se pueden seleccionar condiciones de rigor alto. Las condiciones de rigor alto se refieren a, por ejemplo, 65° C, 2 x SSC y SDS al 0,1%. En estas condiciones, a medida que la temperatura de hibridación se eleva, pueden obtenerse ADNs con una homología más elevada. El ADN anteriormente descrito que se hibrida es preferiblemente un ADN derivado de la naturaleza, por ejemplo, ADNc o ADN cromosómico.

Estos ADNs aislados mediante técnicas de hibridación normalmente tienen una identidad de secuencia de nucleótidos alta con el que codifica al transportador de la taurina derivado de hámster, etc. El ADN también incluye un ADN que codifica un polipéptido funcionalmente equivalente al transportador de la taurina derivado de hámster, etc. y tiene una alta identidad con un ADN que codifica al transportador de la taurina derivado de hámster, etc. El término "alta identidad" se refiere a por lo general 96% o más de homología, preferiblemente 98% o más de homología, más preferiblemente 99% o más de identidad. La identidad de secuencias de nucleótidos se puede determinar por el algoritmo BLAST (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5.873-5.877, 1993). Sobre la base de este algoritmo, se han desarrollado programas tales como BLASTN y BLASTX (Altschul et al. J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990). Cuando las secuencias de nucleótidos se analizan por BLASTN basado en BLAST, los parámetros se pueden establecer como valor esperado = 100 y tamaño de palabra = 12, por ejemplo. Se conocen procedimientos específicos para estos métodos de análisis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

El ADN que codifica un transportador de la taurina puede insertarse en un vector.

- Cuando la célula anfitrión que se va a usar es *E. coli*, es preferible que el vector tenga un origen de replicación ("ori") de modo que el vector se amplifique en gran medida en *E. coli* (por ejemplo, JM109, DH5α, HB101 y XL1-Blue) y se prepare en gran cantidad, y también los genes para seleccionar la *E. coli* transformada (por ejemplo, genes de resistencia a fármacos que permiten la discriminación de transformantes con algunos fármacos tales como la ampicilina, tetraciclina, kanamicina o cloranfenicol). Ejemplos de vectores preferibles incluyen, pero no se limitan a, vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript y PCR-script. Además de estos vectores, pueden enumerarse pGEM-T, pDIRECT, pT7, etc. cuando se usa el vector con el fin de subclonar un ADNc y cortar el ADNc subclonado. Cuando se utiliza el vector con el fin de producir el polipéptido como se describe en este documento, un vector de expresión es especialmente útil. Cuando se pretende la expresión en *E. coli*, el vector de expresión preferiblemente tiene las características antes descritas de modo que el vector se amplifica en *E. coli*, y también tiene preferiblemente un promotor que permite la expresión eficaz en *E. coli* tal como JM109, DH5α, HB101 o XL1-Blue, por ejemplo, el promotor lacZ (Ward et al, Nature (1989) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), promotor araB (Better et al, Science (1988) 240, 1041-1043) o el promotor T7. Ejemplos específicos de tales vectores incluyen, además de los mencionados anteriormente, pGEX-5X-1 (Pharmacia), QIAexpress system (Qiagen), pEGFP, o pET (para su anfitrión, se prefiere BL21 que expresa la polimerasa T7 ARN).

El vector puede comprender secuencias de señal para la secreción de polipéptidos. Cuando el polipéptido se va a

producir en el periplasma de *E. coli*, se puede usar la secuencia de señal pelB (Lei, S. P. et al., J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) como una secuencia de señal para la secreción del polipéptido. La introducción del vector en una célula anfitriona se puede realizar, por ejemplo, por el método de cloruro de calcio o por electroporación.

En los casos en que se utiliza una célula anfitriona que no sea *E. coli*, vectores útiles para la producción de un polipéptido deseado incluyen, pero no se limitan a, vectores de expresión derivados de mamíferos [por ejemplo, pcDNA3 de Invitrogen; pEGF-BOS (Nucleic Acids. Res. 1990, 18 (17), página 5322); pEF, pCDM8], vectores de expresión derivados de células de insectos (por ejemplo, sistema de expresión de baculovirus Bac-to-BAC de GIBCO BRL; pBacPAK8), vectores de expresión derivados de plantas (por ejemplo, pMH1, pMH2), vectores de expresión derivados de virus animales (por ejemplo, pHSV, pMV, pAdexLcw), vectores de expresión derivados de retrovirus (por ejemplo, pZlpneo), vectores de expresión derivados de levaduras (por ejemplo, el kit Pichia Expression Kit de Invitrogen; pNV11; SP-Q01), y vectores de expresión derivados de *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pPL608, pKTH50).

Cuando se pretende la expresión del polipéptido en células animales (tales como células CHO, células COS, células NIH3T3, etc.), el vector tiene preferiblemente un promotor necesario para la expresión del polipéptido en esas células. Ejemplos de tales promotores incluyen, pero no se limitan a, el promotor SV40 (Mulligan et al, Nature (1979) 277, 108), el promotor MMLV-LTR, el promotor EF1 α (Mizushima et al., Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322) y el promotor CMV. Más preferiblemente, el vector también tiene genes para la selección de células transformadas (por ejemplo, genes de resistencia a fármacos que permiten la discriminación con fármacos tales como la neomicina o G418). Ejemplos de vectores que tienen tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV y pOP13.

Además, cuando la expresión estable de un gen de interés y la amplificación intracelular del número de copias del gen están indentadas, puede usarse el método siguiente. Brevemente, se introduce en células CHO que carecen de una ruta de síntesis de ácido nucleico, un vector que tiene un gen DHFR que complementa la carencia (por ejemplo, pCHOI), seguido de la amplificación con metotrexato (MTX). Por otro lado, cuando se pretende la expresión provisional de un gen de interés, puede usarse un método en el que células COS que llevan un gen que expresa el antígeno SV40T en el cromosoma se transforman con un vector que tiene el origen de replicación de SV40 (por ejemplo, pcD). Como el origen de replicación, también puede utilizarse un origen de replicación derivado de poliomavirus, adenovirus o virus del papiloma bovino (BPV). Además, el vector de expresión puede contener marcadores seleccionables para amplificar el número de copias del gen en un sistema de célula anfitriona. Ejemplos de tales marcadores seleccionables incluyen, pero no se limitan a, el gen de la aminoglicósido fosfotransferasa (APH), el gen de la timidina quinasa (TK), el gen de la xantina-guanina fosforribosil transferasa (Ecogpt) de *E. coli* y el gen de la dihidrofolato reductasa (dhfr).

La presente divulgación proporciona una célula que tiene un ADN transferido que codifica ALT y un ADN transferido que codifica un transportador de la taurina, ambos o cualquiera de los cuales puede ser incorporado en un vector.

Cuando se utilizan los eucariotas, pueden utilizarse células animales, células vegetales, células de hongos, etc. como la anfitriona. Ejemplos específicos de células animales incluyen células de mamíferos, tales como células CHO (J. Exp. Med. (1995) 108, 945), células COS, células 3T3, células de mieloma, células BHK (riñón de hámster bebé), células HeLa y células Vero; células de anfibio, tales como ovocitos de *Xenopus laevis* (Valle, et al., Nature (1981) 291, 358-340); o células de insectos, tales como células sf9, sf21 y Tn5. Entre las células CHO, las células dhfr-CHO que carecen del gen DHFR (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4216-4420) y CHO K-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1968) 60, 1275) se utilizan con especial ventaja. Cuando se pretende una gran expresión en una célula animal, se prefieren especialmente las células CHO. La introducción del ADN que puede ser incorporado en un vector en la célula anfitriona puede realizarse por métodos tales como el método del fosfato de calcio, el método de DEAE-dextrano, un método que utiliza un ribosoma catiónico DOTAP (Boehringer-Mannheim), la electroporación, lipofección, etc.

Como células de plantas para la producción de polipéptidos, se conoce una célula derivada de *Nicotiana tabacum* como un sistema de producción de polipéptidos y esta puede ser sometido a cultivo de callos. Como células de hongos para la producción de polipéptidos, los ejemplos específicos incluyen levaduras que pertenece al género *Saccharomyces*, por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, y hongos filamentosos pertenecientes al género *Aspergillus*, por ejemplo, *Aspergillus niger*.

Cuando se utilizan los procariotas, se conocen sistemas de producción que utilizan células bacterianas. Ejemplos específicos de tales células bacterianas incluyen *E. coli* (tal como JM109, DH5 α , HB101) y *Bacillus subtilis*.

El polipéptido codificado por un gen de interés se puede obtener mediante la transformación de estas células con el gen de interés y el cultivo de las células transformadas *in vitro*. El cultivo puede llevarse a cabo por métodos conocidos. Por ejemplo, como un caldo de cultivo para células animales, se puede utilizar un medio tal como DMEM, MEM, RPMI1640 o IMDM. Se puede usar de forma conjunta un suplemento de suero tal como suero de ternera fetal (FCS). Alternativamente, puede llevarse a cabo un cultivo libre de suero. El pH durante el cultivo es preferiblemente de aproximadamente 6 a 8. El cultivo se realiza generalmente a aproximadamente 30-40° C durante aproximadamente de 15 a 200 horas. Si es necesario, se lleva a cabo la sustitución del medio, la aireación y la

agitación.

Por otro lado, los sistemas de producción *in vivo* incluyen los que utilizan animales o plantas. Un gen de interés se transfiere a estos animales o plantas para producir el polipéptido en los cuerpos de los animales u organismos vegetales. A continuación, se recoge el polipéptido. El término "anfitrión" como se usa en este documento incluye tales animales o plantas.

Cuando se utilizan animales, los sistemas de producción disponibles incluyen los que utilizan mamíferos o insectos. Se pueden utilizar cabras, cerdos, ovejas, ratones y el ganado como mamíferos (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993). Cuando se usan mamíferos, los animales transgénicos pueden ser utilizados.

En primer lugar, se fusiona un gen de interés a un gen que codifica un polipéptido producido intrínsecamente en la leche (tal como β -caseína de la cabra) para preparar así un gen de fusión. Un fragmento de ADN que contiene este gen de fusión se inyecta en un embrión de cabra, que se implanta a continuación en el útero de una cabra hembra. El polipéptido de interés puede obtenerse a partir de la leche producida por cabras transgénicas nacidas de la cabra que aceptó el embrión o la progenie de las cabras transgénicas. Con el fin de aumentar el rendimiento de la leche que contiene el polipéptido producido por las cabras transgénicas, pueden administrarse adecuadamente hormonas a las cabras transgénicas (Ebert, K. M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702).

Ejemplos de insectos que pueden ser usados incluyen los gusanos de seda. En este caso, el gusano de seda es infectado con un baculovirus que lleva un gen transferido que codifica el polipéptido de interés. El polipéptido de interés puede obtenerse a partir del fluido corporal del gusano de seda (Susumu, M. et al., Nature (1985) 315, 592-594).

Además, cuando se utilizan plantas, el tabaco puede típicamente ser utilizado. Cuando se usa el tabaco, un gen que codifica el polipéptido de interés se inserta en un vector de expresión de plantas (por ejemplo, pMON 530), que es transferido a continuación dentro de una bacteria tal como *Agrobacterium tumefaciens*. Una planta de tabaco (por ejemplo, *Nicotiana tabacum*) es infectada con la bacteria resultante. El polipéptido de interés puede obtenerse a partir de las hojas de esta planta (Julian, K.-C. Ma et al., Eur. J. Immunol. (1994) 24, 131-138).

El polipéptido así obtenido puede ser aislado desde el interior de la célula anfitriona o desde su exterior (por ejemplo, medio), y purificado hasta un polipéptido sustancialmente puro y homogéneo. El aislamiento y la purificación de los polipéptidos se pueden realizar utilizando métodos de aislamiento y purificación convencionales para polipéptidos, y no están limitados de ninguna manera. Por ejemplo, los polipéptidos pueden ser aislados y purificados mediante la selección apropiada y la combinación de varias herramientas y técnicas, tales como columnas de cromatografía, filtros, ultrafiltración, precipitación por sales, precipitación con disolventes, extracción con disolventes, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, enfoque isoelectrico, diálisis, recristalización, etc.

Ejemplos de cromatografía incluyen la cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía de fase inversa, cromatografía de adsorción, etc. (Strategies for Protein Purification and Characterizations: A Laboratory Course Manual. Editores Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Estas técnicas cromatográficas pueden llevarse a cabo mediante cromatografía de fase líquida, por ejemplo, HPLC, FPLC, etc.

Antes o después de la purificación, también es posible dar modificaciones opcionales al polipéptido o eliminar un péptido parcial del mismo haciendo reaccionar el polipéptido con una enzima de modificación de polipéptidos apropiada. Ejemplos de tal enzima incluyen, pero no se limitan a, la tripsina, quimotripsina, lisil endopeptidasa, proteína quinasa y glucosidasa.

El concepto de "células en las que el ADN se ha transferido" abarca no sólo las células en las que se ha incorporado ADN exógeno por la tecnología de recombinación genética; sino también células en las que el ADN endógeno se ha activado por la tecnología de activación genética (véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO94/12650), de modo que la expresión de una proteína correspondiente al ADN endógeno o la transcripción del ADN se ha iniciado o aumentado.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Cabe señalar que estos ejemplos se proporcionan sólo para ilustrar la presente invención y no para limitar el alcance de la presente invención.

[Ejemplo 1] Clonación del gen alanina aminotransferasa de células hepáticas humanas

Utilizando un hígado humano comercial QUICK-Clone cADN (Clontech Laboratories, Inc.) como molde, se obtuvo un gen de alanina aminotransferasa (ALT1) derivado de un hígado humano mediante un método de PCR. El gen clonado de este modo se secuenció y se confirmó para codificar ALT 1 sobre la base de su homología con ALT1 humana publicada. El gen ALT 1 así obtenido tenía mutaciones en cinco sitios en la secuencia de 1488 bases (c157a, a215g, c765t, t857c, t995a) y codificó para 496 aminoácidos incluyendo cuatro aminoácidos diferentes

(R53S, Q72R, F286S, M332K), pero este se utilizó como un clon de PCR de la ALT1 derivada de hígado humano para la modulación celular.

[Ejemplo 2] Aumento en el rendimiento de anticuerpos por transferencia de la alanina aminotransferasa humana

Mediante la adición de una secuencia de Kozak a la ALT1 humana obtenida por clonación en el Ejemplo 1 (que en lo sucesivo se denomina ALT1), se construyeron pPur-ALT1 (Figura 1) y pHyg-ALT1 (Figura 2), que eran plásmidos de expresión del promotor CMV. Los plásmidos de expresión pPur-ALT1 o pPUR que no contenía el gen ALT1 se introdujeron en células CHO productoras de anticuerpos anti-glipicano-3 como cepas de origen (véase el documento de patente internacional WO 2006/006693) mediante electroporación, y se seleccionaron las cepas de células que mostraron mucha proliferación en cultivo estático en presencia de puromicina (6 µg/ml) (pPur-ALT1: siete cepas, pPur: tres cepas). Después de la expansión, se preparó un ARN total a partir de las cepas de células pPur-ALT1, y se seleccionaron seis cepas que expresaban ALT1 humana a niveles altos por un método TaqMan. Además, se realizó una comparación para el rendimiento de anticuerpos entre células transferidas pPur como control (tres cepas) y cuatro cepas de células ALT1 humanas transferidas que proliferaron a un nivel equivalente al observado con las células pPur transferidas durante el cultivo con agitación. Durante el cultivo de alimentación por lotes en un matraz con agitación de 50 ml con una densidad celular inicial de 2×10^5 células/ml, el rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de las células pPUR-ALT1 transferidas (cuatro cepas) en día 17 en la etapa tardía de la cultura con agitación fue significativamente mayor que el de las células pPur transferidas (tres cepas) (t-test: $p < 0,01$, Figura 3). A72, una cepa que expresaba pPur-ALT1, y P41, una cepa que expresaba pPur, fueron cada una encontradas como que habían producido la mayor cantidad de anticuerpos en el estudio mediante el cultivo de alimentación por lotes en un matraz con agitación, y fueron sometidas a cultivo de alimentación por lotes en frascos de 1 l (densidad celular inicial de 10×10^5 células/ml). Como resultado, el rendimiento de anticuerpos de A72 fue de 2,9 g/l en el día 19 del cultivo, que fue mayor que el rendimiento de anticuerpos de P41 (2,2 g/l) (Figura 4). Puesto que no se observó aumento en el rendimiento de anticuerpos de P41 en el día 14 o días posteriores después de la iniciación del cultivo, la producción de alto rendimiento de anticuerpos de A72 se consideró que era atribuible al efecto de mantenimiento de la proporción de supervivencia (Figura 5). Además, las células pHyg/ALT transferidas (tres cepas), que fueron seleccionadas por fármacos en presencia de higromicina (200 µg/ml) por un método similar al descrito anteriormente, se sometieron a un cultivo de alimentación por lotes, junto con la cepa de origen, en tubos de 15 ml (densidad celular inicial de 1×10^5 células/ml). Como resultado, el rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de las células pHyg-ALT transferidas en el día 10 en la etapa tardía del cultivo en tubos fue de 471 mg/l, 544 mg/l, y 588 mg/l, lo que muestra que el rendimiento de anticuerpos de cualquiera de ellas fue mayor que el de la cepa de origen (400 mg/l) (datos no mostrados).

Después, pPur-ALT1 o pPur fueron transferidos conjuntamente a T10, que era una célula pHyg-TauT transferida utilizada como una cepa de origen (véase el Ejemplo de Referencia 2 que se describe más adelante). Las células TauT/ALT1 conjuntamente expresadas que mostraron gran proliferación y expresaron ALT1 humana a nivel alto (seis cepas) y células conjuntamente expresadas TauT/pPur que mostraron gran proliferación (ocho cepas) fueron seleccionadas y sometidas a cultivo de alimentación por lotes en frascos con agitación de 50 ml (densidad celular inicial de 10×10^5 células/ml). El rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de las células TauT/ALT1 conjuntamente expresadas, que eran células que expresaban ALT, en el día 4 del cultivo con agitación fue significativamente mayor que el de las células TauT/pPUR (t-test: $p < 0,01$, Figura 6).

TA41, que era una cepa de expresión conjunta TauT/ALT1 que produjo la mayor cantidad de anticuerpos (881 mg/l 4 días) y expresó ALT1 ARNm al más alto nivel en el estudio usando el cultivo de alimentación por lotes con agitación, se sometió a cultivo de alimentación por lotes en frascos de 1 l (densidad celular inicial de 10×10^5 células/ml). El rendimiento de anticuerpos fue tan alto como de 1,3 g/l en el día 7 del cultivo, 3,0 g/l en el día 10 del cultivo, 3,5 g/l en el día 12 del cultivo, 4,6 g/l en el día 17 del cultivo y 5,3 g/l en el día 21 del cultivo (Fig. 7), que fueron claramente superiores a los valores de TP08 (656 mg/l/4 días), que era una cepa de control que produjo la mayor cantidad de anticuerpos entre las cepas de expresión conjunta TauT/pPur (2,4 g/l en el día 10 del cultivo).

El rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 de TA41, una cepa de expresión conjunta TauT/ALT1 en el día 14 del cultivo de alimentación por lotes en un frasco de 50 ml con agitación se incrementó mediante la adición de α -cetogluarato que, como la alanina, sirve como sustrato para la ALT (Figura 22). El rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 en el día 14 del cultivo fue de 1452 mg/l en presencia de α -cetogluarato 2,5 mM, y 1239 mg/l en ausencia del α -cetogluarato.

Los resultados anteriores sugieren que se pueden obtener células capaces de la producción de anticuerpos con alto rendimiento en la etapa tardía del cultivo mediante la expresión artificial de ALT1.

La presente invención es aplicable a cualquier célula productora de anticuerpos.

[Ejemplo de referencia 1] Clonación del gen transportador de la taurina derivado de células CHO de hámster

Se extrajo el ARN total de células productoras de anticuerpos del receptor anti-IL-6 (una línea celular CHO DXB11 en la que se había transferido un gen de anticuerpos del receptor anti-IL-6) (publicación de Patente japonesa no examinada N°. Hei 8-99902), y después se sintetizó el ADNc de éstos en una manera dependiente de poli(A). Se

obtuvo el gen transportador de la taurina del hámster (TauT) por PCR utilizando como molde el ADNc fragmentado con tres enzimas de restricción, Sall, XhoI y EcoRI. Como cebadores de PCR, se diseñaron los que contienen la secuencia 5'-terminal y la secuencia 3'-terminal conservada entre Tauts de rata y ratón. Se determinó la secuencia de nucleótidos del gen clonado. A partir de su homología con otros genes TauT de especies conocidas, se confirmó que el gen clonado codificaba TauT de hámster (Figura 8). La secuencia de aminoácidos de TauT de hámster tiene alta homología con el TauT de ratón (96% de identidad), TauT de rata (96% de identidad) y TauT humano (93% de identidad); se predijo que el TauT de hámster es un transportador con 12 regiones transmembrana (Fig. 9).

[Ejemplo de referencia 2] Aumento de la densidad de células viables, inhibición de la producción de lactato y aumento del rendimiento de anticuerpos, causados por la transferencia del transportador de la taurina del hámster

Se construyó un plásmido de expresión del promotor CMV pHyg/TauT (Figura 10) añadiendo una secuencia de Kozak al gen TauT de hámster (en adelante, TauT) obtenido mediante la clonación de genes en el ejemplo de referencia 1. Se introdujo por electroporación el plásmido de control pHyg sin pHyg/TauT en la cepa de origen de células CHO productoras de anticuerpos anti-glicipano-3 (véase el documento de patente internacional WO 2006/006693). Después de la selección de las células transferidas con el plásmido de expresión en presencia de higromicina (400 µg/ml), todas las cepas de células creciendo de manera estable se expandieron (pHyg/TauT: 8 cepas; pHyg: 7 cepas). Se preparó ARNm de TauT. Posteriormente, se confirmó que 7 cepas expresaban TauT con más fuerza que la cepa de origen por el método de TaqMan; se seleccionaron como células transferidas con pHyg/TauT. El promedio de nivel de expresión de ARNm de estas células transferidas (7 cepas) fue aproximadamente 40 veces mayor que el de control (7 cepas). Se sometieron las células del total de 14 cepas a cultivo discontinuo y cultivo discontinuo alimentado en matraces de agitación de 50 ml con una densidad celular inicial de 2×10^5 células/ml. En el día 7 de cultivo (en etapa tardía), se compararon las densidades de células viables, rendimientos de lactato y rendimientos de anticuerpos anti-glicipano-3 en esas cepas. En cultivo discontinuo, las sustancias inhibitorias del crecimiento tales como el lactato se acumulan en el caldo de cultivo a medida que las células crecen y se inhibe su crecimiento. Sin embargo, las densidades de células viables (Figura 11) y los rendimientos de lactato (Figura 12) en las células transferidas con pHyg/TauT fueron superiores a los de las células transferidas con pHyg (prueba t, $p < 0,05$). Con respecto al rendimiento de anticuerpos anti-glicipano-3, 4 de las 7 cepas de células transferidas con pHyg/TauT mostraron rendimientos de anticuerpos más altos que el más alto rendimiento en las células transferidas con pHyg (Figura 13). Además, puesto que la superioridad de las células transferidas con pHyg/TauT en el rendimiento de anticuerpos anti-glicipano-3 se hizo más evidente (prueba t, $p < 0,01$; Figura 14) en el cultivo de alimentación por lotes, se sometieron la cepa T10 transferida con pHyg/TauT (que mostró la mayor capacidad de crecimiento entre las 4 cepas anteriores) y la cepa de origen a cultivo por alimentación de lote en matraces de 1 l. Como resultado, la proporción viable de T10 se mantuvo a 80% o más, incluso en el día 32 del cultivo (Fig. 15), con la producción de lactato inhibida. En consecuencia, su rendimiento de anticuerpos anti-glicipano-3 fue de 2,9 g/l en el día 35 de cultivo (Fig. 16). Se confirmó por análisis de citometría de flujo que las células T10 transferidas con TauT estaban expresando moléculas TauT en la membrana celular (Figura 17). Estos resultados sugieren que mediante la expresión artificial del TauT del hámster, es posible elevar el potencial de las células productoras de anticuerpos y crear cepas capaces de una producción de anticuerpos mejorada.

[Ejemplo de referencia 3] Inhibición de la producción de amoníaco, captación de taurina, aumento del consumo de glutamina y del rendimiento de anticuerpos no dependiente de la taurina en cepas transferidas con el TauT del hámster

La cepa de origen y la cepa transferida con pHyg/TauT se cultivaron por alimentación de lotes en frascos de 1 l con una densidad celular inicial de 2×10^5 células/ml. Una parte del caldo de cultivo que contenía 450×10^5 células se tomó del frasco en puntos de tiempo apropiados. Después de que el sobrenadante del cultivo fue separado por centrifugación, se añadió 1 ml de agua estéril enfriada que contenía un inhibidor de proteasa al sedimento celular (Complete Mini; Roche Diagnostics; Protease inhibitor cocktail tablets). A continuación, las células se rompieron por completo en el hielo en un aparato de ultrasonido (MISONIX ASTRASON MODELO XL2020) con un conjunto de pulsos de 5 segundos y 5 segundos sin pulsos repetido 12 veces. El volumen total de las células tratadas de este modo se aplicó a una unidad de filtro centrífugo para preparar de ese modo un filtrado con un peso molecular de 5000 o menos. Este filtrado se utilizó como muestra para la determinación de los aminoácidos intracelulares. Cada muestra se sometió a la detección y la comparación de la absorbancia a 570 nm usando un conjunto de reactivo de ninhidrina L-8500 (Wako Pure Chemical Industries) y un modelo mejorado de analizador de aminoácidos de Hitachi completamente automatizado (L-8500). De esta forma, se determinaron varias concentraciones de aminoácidos en las muestras. Dado que las concentraciones de aminoácidos y amoníaco en el caldo de cultivo eran valores medidos directamente, se realizaron comparaciones de concentración en el orden de µM. Por otra parte, puesto que se obtuvieron las concentraciones intracelulares después de la adición de 1 ml de agua estéril enfriada al sedimento celular y sonicando el mismo, las concentraciones medidas de varios aminoácidos y amoníaco se convirtieron en valores por célula, seguido de la comparación de los valores convertidos. Para determinar las relaciones de concentración de amoníaco que se muestran en la Figura 18, el valor de amoníaco detectado en 450×10^5 células de la cepa de origen en el inicio del frasco de cultivo de alimentación por lote de 1 l se tomó como 1 y se comparó con los valores detectados en el inicio del cultivo y en los días 6, 12 y 18 del cultivo en las cepas transferidas. Los valores de taurina en la Figura 19 y los valores de glutamina en la Figura 20 también se determinaron por el análisis

de aminoácidos descrito anteriormente.

Como resultado, el amoníaco intracelular en las cepas transferidas con pHyg/TauT se mantuvo a una concentración baja en la etapa tardía del cultivo; se cree que esto contribuye al alto rendimiento de anticuerpos (Figura 18).

5 Las proporciones de concentración de taurina intracelular se determinaron de la misma manera que la descrita anteriormente para las concentraciones de amoníaco (Figura 19), excepto que el valor de amoníaco detectado para cada 200×10^5 células en la cepa de origen en el día 4 del cultivo de lote con agitación de 50 ml se tomó como 1.

10 Como resultado, se encontró que la cepa transferida con pHyg/TauT había incorporado la taurina en una forma dependiente de la cantidad de taurina añadida y que su recaptación fue casi igual a la de la cepa de origen. Sin embargo, como se muestra en la Figura 20, el consumo de glutamina en la cepa transferida con pHyg/TauT fue notablemente alto en comparación con la cepa de origen y no fue dependiente de la concentración inicial de la taurina. Se ha informado de que la glutamina mejora el crecimiento celular, la tasa de supervivencia y la capacidad de producción de anticuerpos en hibridomas aumentando así sus rendimientos de anticuerpos (Enzyme and Microbial Technology 17: 47-55, 1995). Por lo tanto, el efecto de mejora de producción de anticuerpos de las cepas transferidas con pHyg/TauT puede ser causado por la recaptación mediada por el transportador de la taurina de aminoácidos distintos de la taurina (por ejemplo, la glutamina). Las concentraciones de glutamina se obtuvieron mediante la conversión de los valores determinados por el análisis de aminoácidos del caldo de cultivo en el día 4 de cultivo de la Figura 19 en valores por 1×10^5 de células.

20 En realidad, el rendimiento de anticuerpos anti-glipicano-3 no fue dependiente de la concentración inicial de la taurina (0-500 mM (62,575 g/l)) al inicio del cultivo por alimentación de lotes en frascos con agitación de 50 ml (Figura 21). No se observó ninguna diferencia significativa en el rendimiento de anticuerpos en las cepas de origen con el efecto de la concentración inicial de la taurina.

Los resultados descritos hasta el momento sugieren que cepas que expresan TauT fuertemente tienen una capacidad de producción de anticuerpos elevada incluso si el medio no contiene taurina en el inicio del cultivo y que hay una posibilidad de que estas cepas también promuevan la recaptación de aminoácidos distintos de la taurina.

25 La presente invención es aplicable a cualquier célula productora de anticuerpos.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es aplicable a la producción de polipéptidos.

Texto libre del listado de secuencias

<SEQ ID NO: 1>

30 SEQ ID NO: 1 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa humana (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Homo sapiens (humana): 2875)

<SEQ ID NO: 2>

SEQ ID NO: 2 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa humana (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Homo sapiens (humana): 2875).

<SEQ ID NO: 3>

SEQ ID NO: 3 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa humana mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Homo sapiens (humana): 84706) .

<SEQ ID NO: 4>

40 SEQ ID NO: 4 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa humana mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2/ Homo sapiens (humana): 84706)

<SEQ ID NO: 5>

SEQ ID NO: 5 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de ratón (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Mus musculus (ratón): 76282).

<SEQ ID NO: 6>

45 SEQ ID NO: 6 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de ratón (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Mus musculus (ratón): 76282).

<SEQ ID NO: 7>

SEQ ID NO: 7 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de ratón mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Mus musculus (ratón): 108682) .

<SEQ ID NO: 8>

5 SEQ ID NO: 8 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de ratón mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Mus musculus (ratón): 108682)

<SEQ ID NO: 9>

SEQ ID NO: 9 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de rata (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Rattus norvegicus (rat): 81670)

<SEQ ID NO: 10>

10 SEQ ID NO: 10 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de rata (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Rattus norvegicus (rat): 81670)

<SEQ ID NO: 11>

SEQ ID NO: 11 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de perro (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Canis familiaris (dog): 609510)

15 **<SEQ ID NO: 12>**

SEQ ID NO: 12 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de perro (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Canis familiaris (perro): 609510)

<SEQ ID NO: 13>

20 SEQ ID NO: 13 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de Xenopus laevis (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Xenopus laevis (Xenopus laevis): 444533)

<SEQ ID NO: 14>

SEQ ID NO: 14 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de Xenopus laevis (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Xenopus laevis (Xenopus laevis): 444533)

<SEQ ID NO: 15>

25 SEQ ID NO: 15 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de la mosca de la fruta (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Drosophila melanogaster (fruit fly): Dmel_CG1640)

<SEQ ID NO: 16>

SEQ ID NO: 16 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de la mosca de la fruta (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Drosophila melanogaster (mosca de la fruta): Dmel_CG1640) .

30 **<SEQ ID NO: 17>**

SEQ ID NO: 17 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de nematodo (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Caenorhabditis elegans (nematodo): C32F10.8)

<SEQ ID NO: 18>

35 SEQ ID NO: 18 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de nematodo (ALT1) (KEGG / ENZIMA 2.6.1.2 / Caenorhabditis elegans (nematodo): C32F10.8).

<SEQ ID NO: 19>

SEQ ID NO: 19 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una o dos clases de alanina aminotransferasas de arroz japonés (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Oryza sativa japonica (arroz japonés): 4342210)

<SEQ ID NO: 20>

40 SEQ ID NO: 20 indica la secuencia de aminoácidos de una o dos clases de alanina aminotransferasas de arroz japonés (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Oryza sativa japonica (arroz japonés): 4342210).

<SEQ ID NO: 21>

SEQ ID NO: 21 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una o dos clases de alanina

aminotransferasas de arroz japonés (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Oryza sativa japonica* (arroz japonés): 4348524)

<SEQ ID NO: 22>

SEQ ID NO: 22 indica la secuencia de aminoácidos de una o dos clases de alanina aminotransferasas de arroz japonés (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Oryza sativa japonica* (arroz japonés): 4348524)

5 **<SEQ ID NO: 23>**

SEQ ID NO: 23 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Cyanidioschyzon merolae* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Cyanidioschyzon merolae*: CMM066C)

<SEQ ID NO: 24>

10 SEQ ID NO: 24 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Cyanidioschyzon merolae* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Cyanidioschyzon merolae*: CMM066C) .

<SEQ ID NO: 25>

SEQ ID NO: 25 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Saccharomyces cerevisiae*: YLR089C).

<SEQ ID NO: 26>

15 SEQ ID NO: 26 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ALT1) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Saccharomyces cerevisiae*: YLR089C) .

<SEQ ID NO: 27>

SEQ ID NO: 27 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Saccharomyces cerevisiae* mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA 2.6.1.2 / *Saccharomyces cerevisiae*: YDR111C).

20 **<SEQ ID NO: 28>**

SEQ ID NO: 28 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Saccharomyces cerevisiae* mutante (ALT2) (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Saccharomyces cerevisiae*: YDR111C).

<SEQ ID NO: 29>

25 SEQ ID NO: 29 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Ashbya gossypii* (KEGG / ENZIMA 2.6.1.2 / *Ashbya gossypii* (*Eremothecium gossypii*): AGOS_AGR085W)

<SEQ ID NO: 30>

SEQ ID NO: 30 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Ashbya gossypii* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Ashbya gossypii* (*Eremothecium gossypii*): AGOS_AGR085W)

<SEQ ID NO: 31>

30 SEQ ID NO: 31 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica *Candida albicans* alanina aminotransferasa (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Candida albicans*: CaO19_346).

<SEQ ID NO: 32>

SEQ ID NO: 32 indica la secuencia de aminoácidos de *Candida albicans* alanina aminotransferasa (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Candida albicans*: CaO19_346).

35 **<SEQ ID NO: 33>**

SEQ ID NO: 33 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Schizosaccharomyces pombe* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Schizosaccharomyces pombe*: SPBC582.08)

<SEQ ID NO: 34>

40 SEQ ID NO: 34 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Schizosaccharomyces pombe* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Schizosaccharomyces pombe*: SPBC582.08) .

<SEQ ID NO: 35>

SEQ ID NO: 35 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Aspergillus nidulans* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus nidulans*: AN1923.2) .

<SEQ ID NO: 36>

SEQ ID NO: 36 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Aspergillus nidulans* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus nidulans*: AN1923.2)

<SEQ ID NO: 37>

- 5 SEQ ID NO: 37 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Aspergillus fumigatus* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus fumigatus*: AFUA_6G07770).

<SEQ ID NO: 38>

SEQ ID NO: 38 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Aspergillus fumigatus* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus fumigatus*: AFUA_6G07770).

10 **<SEQ ID NO: 39>**

SEQ ID NO: 39 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Aspergillus oryzae* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus oryzae*: AO090003000164).

<SEQ ID NO: 40>

- 15 SEQ ID NO: 40 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Aspergillus oryzae* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Aspergillus oryzae*: AO090003000164)

<SEQ ID NO: 41 >

SEQ ID NO: 41 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Cryptococcus neoformans* (KEGG / ENZIMA 2.6.1.2 / *Cryptococcus neoformans* JEC21: CNG01490).

<SEQ ID NO: 42>

- 20 SEQ ID NO: 42 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Cryptococcus neoformans* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Cryptococcus neoformans* JEC21: CNG01490).

<SEQ ID NO: 43>

SEQ ID NO: 43 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Dictyostelium discoideum* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Dictyostelium discoideum*: DDB_0232139).

25 **<SEQ ID NO: 44>**

SEQ ID NO: 44 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Dictyostelium discoideum* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Dictyostelium discoideum*: DDB_0232139) .

<SEQ ID NO: 45>

- 30 SEQ ID NO: 45 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Trypanosoma brucei* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Trypanosoma brucei*: Tb927.1.3950)

<SEQ ID NO: 46>

SEQ ID NO: 46 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Trypanosoma brucei* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Trypanosoma brucei*: Tb927.1.3950)

<SEQ ID NO: 47>

- 35 SEQ ID NO: 47 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica alanina aminotransferasa de *Leishmania major* (KEGG / ENZIMA 2.6.1.2 / *Leishmania major*: LmjF12.0630)

<SEQ ID NO: 48>

SEQ ID NO: 48 indica la secuencia de aminoácidos de alanina aminotransferasa de *Leishmania major* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Leishmania major*: LmjF12.0630)

40 **<SEQ ID NO: 49>**

SEQ ID NO: 49 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una o dos clases de alanina aminotransferasas de *Entamoeba histolytica* (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / *Entamoeba histolytica*: 233.t00009).

<SEQ ID NO: 50>

SEQ NO: 50 indica la secuencia de aminoácidos de una o dos clases de alanina aminotransferasas de Entamoeba histolytica (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 /Entamoeba histolytica: 233.t00009).

<SEQ ID NO: 51>

5 SEQ NO: 51 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una o dos clases de alanina aminotransferasas de Entamoeba histolytica (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 /Entamoeba histolytica: 24.t00016)

<SEQ ID NO: 52>

SEQ ID NO: 52 indica la secuencia de aminoácidos de una o dos clases de alanina aminotransferasas de Entamoeba histolytica (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 /Entamoeba histolytica: 24.t00016).

<SEQ ID NO: 53>

10 SEQ ID NO: 53 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 506529.420).

<SEQ ID NO: 54>

SEQ ID NO: 54 indica la secuencia de aminoácidos de una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 506529.420).

15 **<SEQ ID NO: 55>**

SEQ ID NO: 55 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 506529.430).

<SEQ ID NO: 56>

20 SEQ ID NO: 56 indica la secuencia de aminoácidos de una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 506529.430)

<SEQ ID NO: 57>

SEQ ID NO: 57 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 510889.120).

<SEQ ID NO: 58>

25 SEQ ID NO: 58 indica la secuencia de aminoácidos de una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 510889.120).

<SEQ ID NO: 59>

SEQ ID NO: 59 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 510889.140).

30 **<SEQ ID NO: 60>**

SEQ ID NO: 60 indica la secuencia de aminoácidos de una de cuatro clases de alanina aminotransferasas de Trypanosoma cruzi (KEGG / ENZIMA: 2.6.1.2 / Trypanosoma cruzi: 510889.140)

<SEQ ID NO: 61>

SEQ ID NO: 61 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica transportador de taurina de hámster.

35 **<SEQ ID NO: 62>**

SEQ ID NO: 62 indica la secuencia de aminoácidos de transportador de taurina de hámster.

<SEQ ID NO: 63>

SEQ ID NO: 63 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica transportador de taurina de rata (GenBank NM_017206) .

40 **<SEQ ID NO: 64>**

SEQ ID NO: 64 indica la secuencia de aminoácidos de transportador de taurina de rata (GenBank NM_017206).

<SEQ ID NO: 65>

SEQ ID NO: 65 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica transportador de taurina de ratón (GenBank NM_009320).

<SEQ ID NO: 66>

SEQ ID NO: 66 indica la secuencia de aminoácidos de transportador de taurina de ratón (GenBank NM_009320).

5 **<SEQ ID NO: 67>**

SEQ ID NO: 67 indica la secuencia de nucleótidos de un gen que codifica transportador de taurina humana (GenBank NM_003043).

<SEQ ID NO: 68>

SEQ ID NO: 68 indica la secuencia de aminoácidos de transportador de taurina humana (GenBank NM_003043).

10

Lista de secuencias

<110> CHUGAI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

<120> Un método de preparacoión de una heteroproteína

<130> FP-111PCT

5 <150> JP P2007-205158

<151> 2007-08-07

<160> 68

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

10 <211> 1491

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

atggcctcga gcacaggtga ccggagccag gcggtgagggc atggactgag ggcgaagggtg      60
ctgacgctgg acggcatgaa cccgcgtgtg cggagagtgg agtacgcagt gcggtggcccc      120
atagtgcagc gagccttgga gctggagcag gagctgcgcc aggggtgtgaa gaagcctttc      180
accgaggtca tccgtgccaa catcggggac gcacaggcta tggggcagag gcccatcacc      240
ttcctgcgcc aggtcttggc cctctgtgtt aaccctgata ttctgagcag ccccaacttc      300
cctgacgatg ccaagaaaag ggcggagcgc atcttgcaag cgtgtggggg ccacagtctg      360
ggggcctaca gcgtcagctc cggcatccag ctgatccggg aggacgtggc gcggtacatt      420
gagaggcggt acggaggcat cctgcggaac cccaacaacg tcttcctgtc cacagggggc      480
agcgatgcca tcgtgacggt gctgaagctg ctggtggccg gcgagggcca cacacgcacg      540
ggtgtgctca tccccatccc ccagtaccca ctctactcgg ccacgctggc agagctgggc      600
gcagtgcagg tggattacta cctggacgag gagcgtgcct gggcgctgga cgtggccgag      660
cttcaccgtg cactggggca ggcgcgtgac cactgcgcc ctcgtgcgct ctgtgtcatt      720
aaccctggca accccaccgg gcaggtgcag acccgcgagt gcatcgaggc cgtgatccgc      780
ttcgcttcg aagagcggtt ctttctgtg gcggacgagg tgtaccagga caacgtgtac      840
gccgcggggt cgcagttcca ctattcaag aaggtgctca tggagatggg gccgccctac      900
gccgggcagc aggagcttgc ctcttccac tccacctcca agggctacat gggcgagtgc      960
gggttccgcg gcggctatgt ggaggtggtg aacatggacg ctgcagtgca gcagcagatg     1020
ctgaagctga tgagtgtgcg gctgtgcccg ccggtgccag gacaggccct gctggacctg     1080
gtggtcagcc cggccgcgcc caccgacccc tcctttgcgc agttccaggc tgagaagcag     1140
gcagtgtctg cagagctggc ggccaaggcc aagctcaccg agcaggtctt caatgaggct     1200
cctggcatca gctgcaaccc agtgcagggc gccatgtact ccttcccgcg cgtgcagctg     1260
cccccgcggg cggtggagcg cgctcaggag ctgggcctgg ccccgatat gttcttctgc     1320
ctgcgcctcc tggaggagac cggcatctgc gtggtgccag ggagcggctt tgggcagcgg     1380
gaaggcacct accacttccg gatgaccatt ctgccccct tggagaaact gcggtgtctg     1440
ctggagaagc tgagcaggtt ccatgccaag ttcacctcg agtactcctg a              1491

```

15

ES 2 591 284 T3

<210> 2
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 2
 Met Ala Ser Ser Thr Gly Asp Arg Ser Gln Ala Val Arg His Gly Leu
 1 5 10 15
 Arg Ala Lys Val Leu Thr Leu Asp Gly Met Asn Pro Arg Val Arg Arg
 20 25 30
 Val Glu Tyr Ala Val Arg Gly Pro Ile Val Gln Arg Ala Leu Glu Leu
 35 40 45
 Glu Gln Glu Leu Arg Gln Gly Val Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile
 50 55 60
 Arg Ala Asn Ile Gly Asp Ala Gln Ala Met Gly Gln Arg Pro Ile Thr
 65 70 75 80
 Phe Leu Arg Gln Val Leu Ala Leu Cys Val Asn Pro Asp Leu Leu Ser
 85 90 95
 Ser Pro Asn Phe Pro Asp Asp Ala Lys Lys Arg Ala Glu Arg Ile Leu
 100 105 110
 Gln Ala Cys Gly Gly His Ser Leu Gly Ala Tyr Ser Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Ile Gln Leu Ile Arg Glu Asp Val Ala Arg Tyr Ile Glu Arg Arg Asp
 130 135 140
 Gly Gly Ile Pro Ala Asp Pro Asn Asn Val Phe Leu Ser Thr Gly Ala
 145 150 155 160
 Ser Asp Ala Ile Val Thr Val Leu Lys Leu Leu Val Ala Gly Glu Gly
 165 170 175

ES 2 591 284 T3

His Thr Arg Thr Gly Val Leu Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr
 180 185 190

Ser Ala Thr Leu Ala Glu Leu Gly Ala Val Gln Val Asp Tyr Tyr Leu
 195 200 205

Asp Glu Glu Arg Ala Trp Ala Leu Asp Val Ala Glu Leu His Arg Ala
 210 215 220

Leu Gly Gln Ala Arg Asp His Cys Arg Pro Arg Ala Leu Cys Val Ile
 225 230 235 240

Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Val Gln Thr Arg Glu Cys Ile Glu
 245 250 255

Ala Val Ile Arg Phe Ala Phe Glu Glu Arg Leu Phe Leu Leu Ala Asp
 260 265 270

Glu Val Tyr Gln Asp Asn Val Tyr Ala Ala Gly Ser Gln Phe His Ser
 275 280 285

Phe Lys Lys Val Leu Met Glu Met Gly Pro Pro Tyr Ala Gly Gln Gln
 290 295 300

Glu Leu Ala Ser Phe His Ser Thr Ser Lys Gly Tyr Met Gly Glu Cys
 305 310 315 320

Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Val Glu Val Val Asn Met Asp Ala Ala Val
 325 330 335

Gln Gln Gln Met Leu Lys Leu Met Ser Val Arg Leu Cys Pro Pro Val
 340 345 350

Pro Gly Gln Ala Leu Leu Asp Leu Val Val Ser Pro Pro Ala Pro Thr
 355 360 365

Asp Pro Ser Phe Ala Gln Phe Gln Ala Glu Lys Gln Ala Val Leu Ala
 370 375 380

Glu Leu Ala Ala Lys Ala Lys Leu Thr Glu Gln Val Phe Asn Glu Ala
 385 390 395 400

Pro Gly Ile Ser Cys Asn Pro Val Gln Gly Ala Met Tyr Ser Phe Pro
 405 410 415

ES 2 591 284 T3

Arg Val Gln Leu Pro Pro Arg Ala Val Glu Arg Ala Gln Glu Leu Gly
420 425 430

Leu Ala Pro Asp Met Phe Phe Cys Leu Arg Leu Leu Glu Glu Thr Gly
435 440 445

Ile Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Glu Gly Thr Tyr
450 455 460

His Phe Arg Met Thr Ile Leu Pro Pro Leu Glu Lys Leu Arg Leu Leu
465 470 475 480

Leu Glu Lys Leu Ser Arg Phe His Ala Lys Phe Thr Leu Glu Tyr Ser
485 490 495

<210> 3

<211> 1572

<212> DNA

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

atgcagcggg cggcggcgct ggtccggcgg ggctgtggtc cccggacccc cagctcctgg	60
ggccgcagcc agagcagcgc ggccgcccag gcctcggcgg tgctcaaggt gcggcccag	120
cgcagccggc gcgagcgcat cctcacgctg gagtccatga accgcaggt gaaggcgggtg	180
gagtacgccg tgcggggacc catcgtgctc aaggccggcg agatcgagct cgagctgcag	240
cggggtatca aaaagccatt cacagaggtc atccgagcca acatcgggga cggccaggct	300
atggggcagc agccaatcac ctctctccgg caggatgatg cactatgcac ctacccaaac	360
ctgctggaca gcccagctt cccagaagat gctaagaaac gtgcccggcg gatcctgcag	420
gcttgtggcg ggaacagcct ggggtcctac agtgctagcc aggggtgtcaa ctgcatccgt	480
gaagatgtgg ctgcctacat caccaggagg gatggcgggtg tgctgcgga ccccgacaac	540
atctacctga ccacgggagc tagtgacggc atttctacga tctgaagat cctcgtctcc	600
gggggcggca agtcacggac aggtgtgatg atccccatcc cacaatatcc cctctattca	660
gctgtcatct ctgagctcga cggcatccag gtgaattact acctggacga ggagaactgc	720
tgggcgctga atgtgaatga gctccggcgg gcggtgcagg aggccaaaga ccactgtgat	780
cctaagggtg tctgcataat caaccctggg aacccacag gccaggtaca aagcagaaag	840
tgcatagaag atgtgatcca ctttgctgg gaagagaagc tctttctcct ggctgatgag	900
gtgtaccagg acaacgtgta ctctccagat tgcagattcc actccttcaa gaaggctgtg	960
tacgagatgg ggcccgagta ctccagcaac gtggagctcg cctccttcca ctccacctcc	1020
aagggtctaca tgggcgagtg tggttacaga ggaggtctaca tggaggtgat caacctgcac	1080

ES 2 591 284 T3

cctgagatca agggccagct ggtgaagctg ctgtcgggtgc gcctgtgccc ccagtggtct 1140
 gggcaggccg ccatggacat tgtcgtgaac cccccgggtg caggagagga gtcctttgag 1200
 caattcagcc gagagaagga gtccgtcctg ggtaatctgg ccaaaaaagc aaagctgacg 1260
 gaagacctgt ttaaccaagt cccaggaatt cactgcaacc ccttgcaggg ggccatgtac 1320
 gccttccctc ggatcttcat tcctgccaaa gctgtggagg ctgctcaggc ccatcaaattg 1380
 gctccagaca tgttctactg catgaagctc ctggaggaga ctggcatctg tgtcgtgccc 1440
 ggcagtgggt ttgggcagag ggaaggcact taccacttca ggatgactat cctccctcca 1500
 gtggagaagc tgaaaacggt gctgcagaag gtgaaagact tccacatcaa cttcctggag 1560
 aagtacgcgt ga 1572

<210> 4

<211> 523

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

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

Pro Ser Ser Trp Gly Arg Ser Gln Ser Ser Ala Ala Ala Glu Ala Ser
 20 25 30

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

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

Arg Gly Pro Ile Val Leu Lys Ala Gly Glu Ile Glu Leu Glu Leu Gln
 65 70 75 80

Arg Gly Ile Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile Arg Ala Asn Ile Gly
 85 90 95

Asp Ala Gln Ala Met Gly Gln Gln Pro Ile Thr Phe Leu Arg Gln Val
 100 105 110

Met Ala Leu Cys Thr Tyr Pro Asn Leu Leu Asp Ser Pro Ser Phe Pro
 115 120 125

Glu Asp Ala Lys Lys Arg Ala Arg Arg Ile Leu Gln Ala Cys Gly Gly
 130 135 140

ES 2 591 284 T3

Asn Ser Leu Gly Ser Tyr Ser Ala Ser Gln Gly Val Asn Cys Ile Arg
145 150 155 160

Glu Asp Val Ala Ala Tyr Ile Thr Arg Arg Asp Gly Gly Val Pro Ala
165 170 175

Asp Pro Asp Asn Ile Tyr Leu Thr Thr Gly Ala Ser Asp Gly Ile Ser
180 185 190

Thr Ile Leu Lys Ile Leu Val Ser Gly Gly Gly Lys Ser Arg Thr Gly
195 200 205

Val Met Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Val Ile Ser
210 215 220

Glu Leu Asp Ala Ile Gln Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Glu Glu Asn Cys
225 230 235 240

Trp Ala Leu Asn Val Asn Glu Leu Arg Arg Ala Val Gln Glu Ala Lys
245 250 255

Asp His Cys Asp Pro Lys Val Leu Cys Ile Ile Asn Pro Gly Asn Pro
260 265 270

Thr Gly Gln Val Gln Ser Arg Lys Cys Ile Glu Asp Val Ile His Phe
275 280 285

Ala Trp Glu Glu Lys Leu Phe Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Asp
290 295 300

Asn Val Tyr Ser Pro Asp Cys Arg Phe His Ser Phe Lys Lys Val Leu
305 310 315 320

Tyr Glu Met Gly Pro Glu Tyr Ser Ser Asn Val Glu Leu Ala Ser Phe
325 330 335

His Ser Thr Ser Lys Gly Tyr Met Gly Glu Cys Gly Tyr Arg Gly Gly
340 345 350

Tyr Met Glu Val Ile Asn Leu His Pro Glu Ile Lys Gly Gln Leu Val
355 360 365

Lys Leu Leu Ser Val Arg Leu Cys Pro Pro Val Ser Gly Gln Ala Ala
370 375 380

ES 2 591 284 T3

Met Asp Ile Val Val Asn Pro Pro Val Ala Gly Glu Glu Ser Phe Glu
385 390 395 400

Gln Phe Ser Arg Glu Lys Glu Ser Val Leu Gly Asn Leu Ala Lys Lys
405 410 415

Ala Lys Leu Thr Glu Asp Leu Phe Asn Gln Val Pro Gly Ile His Cys
420 425 430

Asn Pro Leu Gln Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Arg Ile Phe Ile Pro
435 440 445

Ala Lys Ala Val Glu Ala Ala Gln Ala His Gln Met Ala Pro Asp Met
450 455 460

Phe Tyr Cys Met Lys Leu Leu Glu Glu Thr Gly Ile Cys Val Val Pro
465 470 475 480

Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Glu Gly Thr Tyr His Phe Arg Met Thr
485 490 495

Ile Leu Pro Pro Val Glu Lys Leu Lys Thr Val Leu Gln Lys Val Lys
500 505 510

Asp Phe His Ile Asn Phe Leu Glu Lys Tyr Ala
515 520

<210> 5

<211> 1491

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 5

atggcctcac aaaggaatga ccggatccag gcttcaagga atggactgaa ggggaagggtg	60
ctaactctgg ataccatgaa cccatgtgtg cggagggtgg agtatgcagt ccgaggcccc	120
atcgtgcaac gtgccttggg gctggagcag gagctgcgcc aggggtgtgaa gaagcctttt	180
actgagggtta tccgtgcaa tattggggat gcacaagcca tggggcagag acccatcacc	240
ttcttccgcc aggtcctggc cctctgtgtc taccccaatc ttctgagcag tccggacttc	300
ccagaggatg ccaagagaag ggcagaacgc atcttgcagg catgcggggg ccacagcctg	360
ggtgcctata gcattagctc tggaatccag ccgattcggg aggatgtggc gcaatatatt	420
gagaggagag acggaggcat ccctgcagac ccgaacaaca tatttctgtc cacaggggcc	480
agcgatgcca tcgtgaccat gctcaagctg ctggtagccg gcgagggccg tgcgcgaacc	540

ES 2 591 284 T3

```

gggtgtactca ttccattcc tcagtaccca ctgtactcag ctgcgctggc tgagctggac 600
gccgtgcaag tggactacta cctggacgaa gagcgcgccct gggctcttga catcgctgag 660
ctgcggcgcg ctctgtgccg ggcacgtgac cgctgctgcc ctcgagtact atgcgtcatc 720
aacccccgga accccacggg gcaggtgcag acccgtgaat gcacgaggc cgtaatccgc 780
tttgctttcg aagagggact cttcctgatg gctgatgagg tataccaaga caatgtatat 840
gccgagggct ctcagttcca ttcatccaag aagggtgctca cggagatggg gccaccatat 900
gccacgcagc aggagctcgc gtctttccac tcagtctcta agggctacat gggcgagtgc 960
gggtttcgtg gtggctatgt ggaagtggta aacatggatg ccgaggtgca gaaacagatg 1020
gcgaaactga tgagcgtgcg gttgtgtcca ccagtgcgag gccaggcttt gatgggcag 1080
gtggtcagtc cgccaacccc ctcggagccg tccttcaagc agtttcaagc agagaggcag 1140
gaggtgctgg ctgaactggc agccaaggct aaactcacgg agcaggtctt caacgaggcc 1200
cccggtatcc gctgcaaccc ggtgcagggc gctatgtatt ccttcctca aattcagctg 1260
cctttgaaag cagtgcagcg tgcgcaggac ctgggccttg cccctgacat gttcttctgt 1320
ctgtgcctcc tggaagagac tggcatctgc gttgtgcctg ggagtggctt tgggcagcag 1380
gagggcacct atcatttccg gatgaccatt ctgccccca tggagaaact gcgggtgctg 1440
ctggagaaac tgaggcaact ccatgctaaa ttcactcatg agtactcctg a 1491

```

<210> 6

<211> 496

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 6

```

Met Ala Ser Gln Arg Asn Asp Arg Ile Gln Ala Ser Arg Asn Gly Leu
1           5           10           15

```

```

Lys Gly Lys Val Leu Thr Leu Asp Thr Met Asn Pro Cys Val Arg Arg
          20           25           30

```

```

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

```

```

Glu Gln Glu Leu Arg Gln Gly Val Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile
          50           55           60

```

```

Arg Ala Asn Ile Gly Asp Ala Gln Ala Met Gly Gln Arg Pro Ile Thr
65           70           75           80

```

```

Phe Phe Arg Gln Val Leu Ala Leu Cys Val Tyr Pro Asn Leu Leu Ser

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Gln Lys Gln Met Ala Lys Leu Met Ser Val Arg Leu Cys Pro Pro Val
340 345 350

Pro Gly Gln Ala Leu Met Gly Met Val Val Ser Pro Pro Thr Pro Ser
355 360 365

Glu Pro Ser Phe Lys Gln Phe Gln Ala Glu Arg Gln Glu Val Leu Ala
370 375 380

Glu Leu Ala Ala Lys Ala Lys Leu Thr Glu Gln Val Phe Asn Glu Ala
385 390 395 400

Pro Gly Ile Arg Cys Asn Pro Val Gln Gly Ala Met Tyr Ser Phe Pro
405 410 415

Gln Ile Gln Leu Pro Leu Lys Ala Val Gln Arg Ala Gln Asp Leu Gly
420 425 430

Leu Ala Pro Asp Met Phe Phe Cys Leu Cys Leu Leu Glu Glu Thr Gly
435 440 445

Ile Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Gln Glu Gly Thr Tyr
450 455 460

His Phe Arg Met Thr Ile Leu Pro Pro Met Glu Lys Leu Arg Val Leu
465 470 475 480

Leu Glu Lys Leu Arg His Phe His Ala Lys Phe Thr His Glu Tyr Ser
485 490 495

<210> 7

<211> 1569

<212> DNA

<213> Mus musculus

5

<400> 7

atgcagcggg cagcgggtgct ggtgcggcgg ggctcctgcc cccgcgcctc gggcccttg 60

ggccgtagtc acagcagcgc tgcagccgaa gcctcggcgg cgctcaaggt ggcaccggag 120

cgcagccctc gagaccgcat cctcaccctg gagtccatga accgcaggt gaaggcgggtg 180

gagtacgctg tgcggggacc catcgtgctc aaagccggcg agatcgagat ggagctgcag 240

cggggtatca aaaaaccatt cactgaggta atccgagcca acattgggga tgcccatgct 300

atgggccagc agccaatcac ctctctccgt caggtgatgg cactctgcac ctacccaaac 360

ctactaaaca gcccagctt ccagaagac gctaagaaac gagcgcggcg gatcctgcag 420

ES 2 591 284 T3

gcttggtggtg gaaacagctt gggatcttao agtgctagcc aaggcgtaa ctgtatccgt 480
gaagatgtgg cagcctttat caccaggaga gatggtgtgc ctgcagaccc agacaacatt 540
tacctgacta ctggagctag cgacggtatt tctacaatcc tgaagctcct ggtctccggt 600
ggtggcaagt cacggaccgg cgtgatgatt cccatccccc agtatccctt gtactccgcg 660
gtcatctctg agctcgacgc ggtgcaggtc aactactatc tggatgaaga gaactgctgg 720
gctttgaatg tggacgagct ccggcgggca ttgcggcaag ccaaagacca ctgtgaccct 780
aaagtctctc gcattatcaa ccccgaaac cccacaggcc aggtacaaag cagaaagtgc 840
atagaagatg tgattcactt tgcctgggaa gagaagcttt ttctcctggc tgatgaggtg 900
taccaggaca acgtgtactc tccagactgc agattccact cgtttaagaa agtgctttac 960
cagatggggc acgagtactc cagcaacgtg gagctcgccct ccttccactc cacctccaag 1020
ggctacatgg gcgagtgtgg ctacagaggg ggctacatgg aggtgatcaa tttgcacccc 1080
gagatcaaag gccagctggt gaagctactc tcggttcgcc tctgtccgcc agtgtcagga 1140
caggccgccca tggacattgt tgtgaatcca ccggaaccag gagaggagtc ctttgagcaa 1200
ttcagcaggg aaaaagaatt cgtccttggg aatctggcca aaaaagcaaa gctgacagaa 1260
gatctgttta accaagtccc agggatccag tgcaaccctt tgcaaggagc tatgtatgcg 1320
ttccctcgga ttctcatccc tgccaaggcc gtggaggcag ctcagtccca taaaatggct 1380
ccagacatgt tctactgcat gaagctcctg gaggagactg gcacatgtgt cgtgcctggc 1440
agtggctttg ggcagcgaga aggcacttac cacttcagaa tgaccattct ccctccggtg 1500
gataaactga agaccgtgct ccacaagggtg aaagactttc acctgaagtt cctggagcag 1560
tactcatga 1569

<210> 8

<211> 522

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 8

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

Ser Gly Pro Trp Gly Arg Ser His Ser Ser Ala Ala Ala Glu Ala Ser
20 25 30

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

ES 2 591 284 T3

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

Arg Gly Pro Ile Val Leu Lys Ala Gly Glu Ile Glu Met Glu Leu Gln
 65 70 75 80

Arg Gly Ile Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile Arg Ala Asn Ile Gly
 85 90 95

Asp Ala His Ala Met Gly Gln Gln Pro Ile Thr Phe Leu Arg Gln Val
 100 105 110

Met Ala Leu Cys Thr Tyr Pro Asn Leu Leu Asn Ser Pro Ser Phe Pro
 115 120 125

Glu Asp Ala Lys Lys Arg Ala Arg Arg Ile Leu Gln Ala Cys Gly Gly
 130 135 140

Asn Ser Leu Gly Ser Tyr Ser Ala Ser Gln Gly Val Asn Cys Ile Arg
 145 150 155 160

Glu Asp Val Ala Ala Phe Ile Thr Arg Arg Asp Gly Val Pro Ala Asp
 165 170 175

Pro Asp Asn Ile Tyr Leu Thr Thr Gly Ala Ser Asp Gly Ile Ser Thr
 180 185 190

Ile Leu Lys Leu Leu Val Ser Gly Gly Gly Lys Ser Arg Thr Gly Val
 195 200 205

Met Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Val Ile Ser Glu
 210 215 220

Leu Asp Ala Val Gln Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Glu Glu Asn Cys Trp
 225 230 235 240

Ala Leu Asn Val Asp Glu Leu Arg Arg Ala Leu Arg Gln Ala Lys Asp
 245 250 255

His Cys Asp Pro Lys Val Leu Cys Ile Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr
 260 265 270

Gly Gln Val Gln Ser Arg Lys Cys Ile Glu Asp Val Ile His Phe Ala
 275 280 285

Trp Glu Glu Lys Leu Phe Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Asp Asn

ES 2 591 284 T3

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

<210> 9

<211> 1491

<212> DNA

5 <213> Rattus norvegicus

<400> 9

ES 2 591 284 T3

atggcctcac gggatgaatga tcaaagccag gcttcaagga atgggctgaa gggaaaggtg 60
ctaactctgg acactatgaa cccatgtgtg cggagggtgg agtatgcagt tccaggaccc 120
attgtgcagc gtgccttga gctggagcag gagctgcgtc aggggtgtgaa gaagccgttt 180
actgaggta tccgtgccaa cattggggat gcacaagcca tggggcagag acccatcacc 240
ttcttccgcc aggtcctggc cctctgtgtc taccccaatc ttctgagcag tctgacttc 300
ccagaggatg ccaagagaag ggcagaacgc atcttgagg cctgcggggg ccacagcctg 360
gggtgcctata gcattagctc tggaatccag ccgatccggg aggatgtggc gcaatacatt 420
gagagaagag acggaggcat cccgcagac ccgaacaaca tatttctatc cacaggggcc 480
agcgtatgca tcgtgacaat gctcaagctg ctggtatctg gcgaggggcg tgcacgaaca 540
gggtgtactca ttccattcc tcagtacca ctgtactcag ccgcgctggc tgaactggac 600
gccgtgcaag tggactacta cctggacgaa gagcgcgcct gggctctgga catcgagag 660
ctgcggcgcg ctctgtgcca ggcacgtgac cgttctgtcc ctcgagtact gtgcgtcatc 720
aaccgccgca accccactgg gcagggtcag acccgtgagt gcacgaggc cgtaatccgc 780
tttgctttca aagaaggact cttcttgatg gctgatgagg tataccagga caacgtgtat 840
gccgagggtc ctcagttcca ttcatcaag aagggtctca tggagatggg gccaccgtat 900
tccacgcagc aggagcttgc ttctttccac tcagtctcta agggctacat gggcgagtgc 960
gggtttcgtg gtggctatgt ggagggtgta aacatggatg ctgagggtgca gaaacagatg 1020
gggaagctga tgagtgtgcg gctgtgtcca ccagtgccag gccaggcctt gatggacatg 1080
gtggtcagtc cgccaacacc ctccgagccg tccttcaagc agtttcaagc agagagacag 1140
gagggtctgg ctgaactggc agccaaggct aagctcacgg agcaggctctt caatgaggct 1200
cccgggatcc gctgcaaccc agtgcagggc gccatgtatt ccttccctca agtgcagctg 1260
cccttgaaag cgggtgcagc tgctcaggaa ctgggcctgg cccctgacat gttcttctgc 1320
ctgtgcctcc tggaagagac tggcatctgc gttgtgcccg ggagtggctt tgggcagcag 1380
gagggcacct atcatttccg gatgaccatt ctgccccca tggagaaact gcggctgctg 1440
ctggaaaaac tcagtcaatt ccattgccaag ttaccatg agtactctg a 1491

<210> 10

<211> 496

<212> PRT

5 <213> Rattus norvegicus

<400> 10

ES 2 591 284 T3

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

Lys Gly Lys Val Leu Thr Leu Asp Thr Met Asn Pro Cys Val Arg Arg
20 25 30

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

Glu Gln Glu Leu Arg Gln Gly Val Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile
50 55 60

Arg Ala Asn Ile Gly Asp Ala Gln Ala Met Gly Gln Arg Pro Ile Thr
65 70 75 80

Phe Phe Arg Gln Val Leu Ala Leu Cys Val Tyr Pro Asn Leu Leu Ser
85 90 95

Ser Pro Asp Phe Pro Glu Asp Ala Lys Arg Arg Ala Glu Arg Ile Leu
100 105 110

Gln Ala Cys Gly Gly His Ser Leu Gly Ala Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
115 120 125

Ile Gln Pro Ile Arg Glu Asp Val Ala Gln Tyr Ile Glu Arg Arg Asp
130 135 140

Gly Gly Ile Pro Ala Asp Pro Asn Asn Ile Phe Leu Ser Thr Gly Ala
145 150 155 160

Ser Asp Ala Ile Val Thr Met Leu Lys Leu Leu Val Ser Gly Glu Gly
165 170 175

Arg Ala Arg Thr Gly Val Leu Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr
180 185 190

Ser Ala Ala Leu Ala Glu Leu Asp Ala Val Gln Val Asp Tyr Tyr Leu
195 200 205

Asp Glu Glu Arg Ala Trp Ala Leu Asp Ile Ala Glu Leu Arg Arg Ala
210 215 220

Leu Cys Gln Ala Arg Asp Arg Cys Cys Pro Arg Val Leu Cys Val Ile
225 230 235 240

ES 2 591 284 T3

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

<210> 11

<211> 1125

<212> DNA

<213> Canis familiaris

<400> 11

ES 2 591 284 T3

```

atgctggctc ttacaggggc cgtgggtaag gtgaaacggg gccggctgcg tccagggctt    60
ggcgctacgc ctgatgccgg gatcgagggc ctgaccacct gttgcctcct ctttgctcag    120
ggtatcaaga aaccgttcac cgaggtcac cgcgccaaca tcggggacgc ccaggccatg    180
ggccagcagc ctataacctt cctccgacag gtgatggcac tgtgcacctt cccaacctg    240
ctggacagcc ccagcttccc agaagatgct aagaaacgag cccggaggat cctacaggct    300
tgtggcggga acagcctggg gtcctacagt gccagccagg gcgtcaactg catccgcgag    360
gacgtggcgc cctacgtcac caggagggac ggcggggtgc ccgggaccc cttcaacatt    420
tacctgacca ctggagccag cgacggcatt tctacgatcc tgaagatcct ggtgtccggg    480
ggtggcaagt cgcggacggg cgtgctgac cccatcccac agtaccacct ctactcggcc    540
gtcatctccg agctcgacgc catccagggt aactactact tggacgagga gaactgctgg    600
gccctcgacg tgaacgagct ccggcggggc gtgcaggagg ctaaggacca ctgtaacccc    660
aagggtctgt gcatcatcaa ccccggaac cccacaggtc aggtgcaaag caggaagtgc    720
atagaggacg tcatccactt tgcctgggaa gagaagctct ttctcctggc agatgagggtg    780
taccaggaca acgtgtactc tccggactgc agattccact ccttcaagaa ggtgctctac    840
gagatggggc ccgagtactc gagcaacgtg gagcttgcgt ccttcactc tacctccaag    900
ggctacatgg gcgagtacgt tggccttggc ttctcccg cggcccacca ctcgccctg    960
cccgctggcg gcctgctgcg cggggaacac ggggccatc tcagggggcc tgtgcatgag   1020
ctcagccctg gtgcaggac gcccgctgcg cgaggctctg ctggggcccc gggtccccg   1080
cgcttctgc cgggccacg ctgctgccct gggactgaac cctga                       1125

```

<210> 12

<211> 374

<212> PRT

5 <213> Canis familiaris

<400> 12

```

Met Leu Ala Leu His Gly Ala Val Val Lys Val Lys Arg Gly Arg Leu
1              5              10              15

```

```

Arg Pro Gly Leu Gly Ala Thr Pro Asp Ala Gly Ile Glu Gly Leu Thr
          20          25          30

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

His Ser Phe Lys Lys Val Leu Tyr Glu Met Gly Pro Glu Tyr Ser Ser
275 280 285

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

Glu Tyr Val Gly Leu Gly Phe Leu Pro Arg Pro His His Ser Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Gly Gly Leu Leu Arg Gly Glu His Gly Ala His Leu Arg Gly
325 330 335

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

Pro Ala Gly Ala Pro Gly Ser Pro Arg Phe Leu Pro Gly Pro Arg Cys
355 360 365

Cys Pro Gly Thr Glu Pro
370

<210> 13

<211> 1623

<212> DNA

5 <213> Xenopus laevis

<400> 13

atgagtattc tcaggggggc tctgaggggg gtgctggccc ccaatgcttc tgttggtgtt	60
aggagcagat tgcccccca gctcacttct gccctcctgt gcccctcag gtcgctgtcg	120
ggaacgccgc tggctgaacc ggacgggaaa gttactcgca agatgtctga gaacgggaca	180
tgcaaccgga tcttgactct ggactccatg aatccctgta tccagaaagt ggaatacgca	240
gtgagggggc ccatcgatc cagggctgtg gagctggaga aagaactgca gcagggggta	300
aagaagccat tcacagaagt gatcaaagcc aatattggag atgcccacgc aatgggtcag	360
aaaccctgta ctttcctgcg ccaggtgagt gccatctgtc tgtacccgca gctcatgaat	420
gacaacaagt tcccggagga cgtgaagcag aaggcagcga ggatcctgca ggcgtgtggc	480
gggcacagca ttggggccta cagcgccagc caagggattg aagtgatccg acaagatgtg	540
gccaaagtaca ttgagagaag ggatgggggt atcctgtccg accccaacaa catctacctc	600
tccacggggg ccagtgaactc tattgtgaca atgctgaagt tgcgtgtgtc tgggcaaggg	660
aaatcccga ctgggggtgat gatcccgatc cctcaatacc cgctgtattc tgcggccctg	720
gcagagttgg atgccgtgca ggttaattat tatctggatg aggagaactg ctgggccctg	780

ES 2 591 284 T3

gacatcaacg agctgaggag agcactagcg gaggcccgaa aacattgtga ccccaaagta 840
ctgtgcatta ttaaccacag aaaccctaca gggcaggtgc agagccgcaa gtgcattgag 900
gacgtgatcc gttttgctgc tgaagagaat cttttcctga tggcggatga ggtctaccaa 960
gataatgtct atgccaaagg ctgtgccttt cactccttca aaaaggttct ctttgagatg 1020
ggaccaagt attcagaaac gctggaactg gcttctttcc actccacatc caagggatac 1080
atgggagagt gcgggttcag aggggggttac atggaagtga tcaatatgga tcctgctgtc 1140
aagcaacaac taaccaagtt ggtgtctgtg cgtctgtgcc cccagtgcc ggggcaagta 1200
ttacttgatg tgattgtgaa cccaccaaag cctggggagc cctcctacaa acagttcatt 1260
tctgagaaac aggtgtgtct caataacctg gctgagaaag ctggtctcac tgaggaaatc 1320
ctaaaccaag cgctgggat ccgctgtaac ccagtcagag gagccatgta ctggtttcca 1380
aggatccaca tcccagagaa ggccattaaa ctgacacagg ctgagggaca gggccagac 1440
atgtttctct gtatgaagct gctggaagag actggcattt gtgtggtacc tggaagtgga 1500
tttgacaac gtgagggcac tcaccatttc aggatgacca tcctccctcc caccgataag 1560
ctgaagagcc tgtagagcg gctgaaggat ttccaccaga aatttatgga tgagtattcc 1620
tag 1623

<210> 14

<211> 540

<212> PRT

5 <213> *Xenopus laevis*

<400> 14

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

Ser Val Val Phe Arg Ser Arg Leu Pro Pro Gln Leu Thr Ser Ala Leu
20 25 30

Leu Cys Pro Leu Arg Ser Leu Ser Gly Thr Pro Leu Ala Glu Pro Asp
35 40 45

Gly Lys Val Thr Arg Lys Met Ser Glu Asn Gly Thr Cys Asn Arg Ile
50 55 60

Leu Thr Leu Asp Ser Met Asn Pro Cys Ile Gln Lys Val Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Ile Val Ile Arg Ala Val Glu Leu Glu Lys Glu Leu
85 90 95

ES 2 591 284 T3

Gln Gln Gly Val Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile Lys Ala Asn Ile
 100 105 110

Gly Asp Ala His Ala Met Gly Gln Lys Pro Val Thr Phe Leu Arg Gln
 115 120 125

Val Ser Ala Ile Cys Leu Tyr Pro Glu Leu Met Asn Asp Asn Lys Phe
 130 135 140

Pro Glu Asp Val Lys Gln Lys Ala Ala Arg Ile Leu Gln Ala Cys Gly
 145 150 155 160

Gly His Ser Ile Gly Ala Tyr Ser Ala Ser Gln Gly Ile Glu Val Ile
 165 170 175

Arg Gln Asp Val Ala Lys Tyr Ile Glu Arg Arg Asp Gly Gly Ile Leu
 180 185 190

Ser Asp Pro Asn Asn Ile Tyr Leu Ser Thr Gly Ala Ser Asp Ser Ile
 195 200 205

Val Thr Met Leu Lys Leu Leu Val Ser Gly Gln Gly Lys Ser Arg Thr
 210 215 220

Gly Val Met Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Ala Leu
 225 230 235 240

Ala Glu Leu Asp Ala Val Gln Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Glu Glu Asn
 245 250 255

Cys Trp Ala Leu Asp Ile Asn Glu Leu Arg Arg Ala Leu Ala Glu Ala
 260 265 270

Arg Lys His Cys Asp Pro Lys Val Leu Cys Ile Ile Asn Pro Gly Asn
 275 280 285

Pro Thr Gly Gln Val Gln Ser Arg Lys Cys Ile Glu Asp Val Ile Arg
 290 295 300

Phe Ala Ala Glu Glu Asn Leu Phe Leu Met Ala Asp Glu Val Tyr Gln
 305 310 315 320

Asp Asn Val Tyr Ala Lys Gly Cys Ala Phe His Ser Phe Lys Lys Val
 325 330 335

ES 2 591 284 T3

Leu Phe Glu Met Gly Pro Lys Tyr Ser Glu Thr Leu Glu Leu Ala Ser
340 345 350

Phe His Ser Thr Ser Lys Gly Tyr Met Gly Glu Cys Gly Phe Arg Gly
355 360 365

Gly Tyr Met Glu Val Ile Asn Met Asp Pro Ala Val Lys Gln Gln Leu
370 375 380

Thr Lys Leu Val Ser Val Arg Leu Cys Pro Pro Val Pro Gly Gln Val
385 390 395 400

Leu Leu Asp Val Ile Val Asn Pro Pro Lys Pro Gly Glu Pro Ser Tyr
405 410 415

Lys Gln Phe Ile Ser Glu Lys Gln Ala Val Leu Asn Asn Leu Ala Glu
420 425 430

Lys Ala Arg Leu Thr Glu Glu Ile Leu Asn Gln Ala Pro Gly Ile Arg
435 440 445

Cys Asn Pro Val Gln Gly Ala Met Tyr Ser Phe Pro Arg Ile His Ile
450 455 460

Pro Glu Lys Ala Ile Lys Leu Ala Gln Ala Glu Gly Gln Ala Pro Asp
465 470 475 480

Met Phe Phe Cys Met Lys Leu Leu Glu Glu Thr Gly Ile Cys Val Val
485 490 495

Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Glu Gly Thr His His Phe Arg Met
500 505 510

Thr Ile Leu Pro Pro Thr Asp Lys Leu Lys Ser Leu Leu Glu Arg Leu
515 520 525

Lys Asp Phe His Gln Lys Phe Met Asp Glu Tyr Ser
530 535 540

<210> 15

<211> 1707

<212> DNA

5 <213> Drosophila melanogaster

<400> 15

atgagtcgaa tgctaattaa acctgctgcc gccacagttt cggccgcatt gcagcagcac 60

cagcgccagc agcaacagta cgttattcgc cgctggaaat cgttcctgca caacaacagc 120

ES 2 591 284 T3

aacaatgcc aatcgacgtgc ggcgaaatca acggcaacag caacgggtgac ggcagcagcg 180
acgtcgcagc gccatggaac aagcggcgat ttcatccaac cgttagacgt ccgccgttcc 240
ttttcaacca gccacaaaat gccgtcgtcg tcgaaagcgc tcacactgga taacataaat 300
cccaacttta ttgcoatgga atatgccgtt cgcggctctc tgggtgattcg tgctggggaa 360
atcgagaagg aactggaaaa ggggtgtcaag aagccattcg accaggtgat ccgtgccaac 420
atcgggtgatt gccatgcgat gggccagcag cccttgacct tccctgcgaca gctgttggcg 480
ctgaccttcg agacacgtct gctggattca cccgattatc ccgaggacgt caagaagcgc 540
gcctgtgcc ttttgaacgg ctgccagggt caatcgggtg gctcgtacac cgactccgcc 600
ggctctggagg tgggtgcgtcg ccagggttgc cagtacatcg agaaaaggga tggcggcgc 660
gcctccaatt ggcaggacat ctatctaacc ggcgggtgcct ctcccgcat caagagcatt 720
ctctccatga tcaacgccga ggtgggatgc aaggcgcctg gtgtcatggt gccattccg 780
cagtaccac tgtaactcgc caccatctcc gaatacggca tgaccaaggt ggattactat 840
ctggaggagg agaccggttg gagcctggac aggaaggagc tgcaacggtc ctacgatgag 900
gcgaagaagg tctgcaatcc gcgtgccctg gtcgtgatca atccgggcaa tcccaccgga 960
caggtaactga cccgcgagaa catcgaggag atcattaagt tcgcacacga taacaagggtg 1020
ctggtgctgg ccgatgaggt gtaccaggac aatgtctacg acaagaactc caagttctgg 1080
tcgttcaaga aggtggccta cgaaatgggc gaccctatc gtaatctgga aatggtcagt 1140
ttcctgtcca cctogaagg ctatctgggc gaggcggca ttgcggcgg ttacatggag 1200
gttctcaatc ttgatccaa ggtcaaggcc atgtgacca agtcgataac ggcggcgctt 1260
tgcagacca ccgctggcca ggtggccgtg agtgccctgg tcaatccacc gcagcccgga 1320
gagccatcat acgatctgta caagaaggag cgcgatggca ttctggccgc tctaaaagaa 1380
cgggcccagc tcgtccacaa ggcactgaac agcttcgaag gctacaaggt taaccccgta 1440
cagggcgcca tgtacgtctt tccacagatc gagatccgc ccaaggcgat cgaggcgcc 1500
aaggccaagg gcatggcccc cgatgttttc tacgcatttg agctgctga gacgagcggc 1560
atgtgcattg ttctggcag tggatttggc cagaagcccg gcacgtggca tttccgaagc 1620
acgatcctcc cgcaaacgga caagctgaag ctgatgatgg agaagttccg tgtgttccac 1680
gccgagttca tgaagaagta caagtag 1707

<210> 16

<211> 568

<212> PRT

5 <213> *Drosophila melanogaster*

<400> 16

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Gln Gly Ala Met Tyr Val Phe Pro Gln Ile Glu Ile Pro Pro Lys Ala
485 490 495

Ile Glu Ala Ala Lys Ala Lys Gly Met Ala Pro Asp Val Phe Tyr Ala
500 505 510

Phe Glu Leu Leu Glu Thr Ser Gly Ile Cys Ile Val Pro Gly Ser Gly
515 520 525

Phe Gly Gln Lys Pro Gly Thr Trp His Phe Arg Ser Thr Ile Leu Pro
530 535 540

Gln Thr Asp Lys Leu Lys Leu Met Met Glu Lys Phe Arg Val Phe His
545 550 555 560

Ala Glu Phe Met Lys Lys Tyr Lys
565

<210> 17

<211> 1515

<212> DNA

5 <213> *Caenorhabditis elegans*

<400> 17

atgcgaaccg tacaagcaat ttccggactc gtcacaagtc gcttttttcgg cacatccact	60
agaatcatgg ctagcggaag gactttgaac acctccaaca tcaatccaaa tggtatcaag	120
atggagtatg ctgttcgtgg accaatcgtg atccgtgccg tggagcttga aaaagagctt	180
gcgaccggtg ctcagaagcc attcccaaat gtcatacagg ctaatatattg agatgctcat	240
gctatgggtc aaaagccgat tactttcatt cgccagctcc tcgctgtgat tgtcaaccca	300
gagatcatga aaacggacaa atcaattcca tctgatgtta tcgaacatgc aaatgcattc	360
cttggaaagt gtggaggaaa atccgctgga gcatacagtc agagtacggg agtggaaatt	420
gtacgaaaac acgtggcaga gtatatattg agacgtgatg gaggaattcc atgcaattca	480
gaagatgtct gcttgtctgg aggagcttct gaatcaatcc gaaatgttct caaacttttt	540
atcaatcata acaacgcaaa gaaagtcgga gtcataatcc caattccaca atatccactc	600
tattctgccg ctatcgaaga attcggactt ggacaagttg gatactattt gagtgaatcg	660
tctaattggt ccatggatga agctgaactt gaaagatctt tcaatgatca ctgcaaagaa	720
tacgatattc gagttttgtg tatcatcaat ccaggaaatc ctaccggaca agcactttct	780
cgtgaaaata ttgagactat catcaagttt gcacaaaaga agaacctgtt ccttatggct	840
gatgaggttt atcaagacaa cgtctacgct caaggatcgc aattccattc attcaagaag	900
gttcttctgg agatgggaga gccatacaat aaaaatggaat tggcttcttt ccattcggta	960

ES 2 591 284 T3

```

tccaaaggat acatgggaga atgcggaatg cgtggaggat atgttgaatt cttgaatctc 1020
gacccagaag tgtatgtcct tttcaaaaaa atgatctctg ccaaattgtg ctccacagta 1080
ctcggacaag ccgtcattga tgccgttgtg aatccaccaa aggaaggaga tgcacgtat 1140
gctctgtgga aacaagaaaa ggatgcagta cttgcttctc ttaaggaacg tgctacactc 1200
gtcgagaagg catacagtag cattgatgga atcagctgta atccagttca aggagccatg 1260
tacgctttcc cgcaaatac gattccacag agagctgttg aaaaagctca gtctttgaac 1320
caacaacctg atttcttcta tgctatgcaa cttcttgaga ccaccggaat ctgtatcgtg 1380
ccaggaagtg gatttggaca aaaagacgga acttatcatt tcagaacgac aattcttcca 1440
cagccagaac ttttcaaaga catgctctcc cggttcactg atttccacca aaaattcctt 1500
gccgaatata agtag 1515

```

<210> 18

<211> 504

<212> PRT

5 <213> *Caenorhabditis elegans*

<400> 18

```

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

```

```

Gly Thr Ser Thr Arg Ile Met Ala Ser Gly Lys Thr Leu Asn Thr Ser
          20          25          30

```

```

Asn Ile Asn Pro Asn Val Ile Lys Met Glu Tyr Ala Val Arg Gly Pro
          35          40          45

```

```

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

```

```

Gln Lys Pro Phe Pro Asn Val Ile Lys Ala Asn Ile Gly Asp Ala His
65          70          75          80

```

```

Ala Met Gly Gln Lys Pro Ile Thr Phe Ile Arg Gln Leu Leu Ala Cys
          85          90          95

```

```

Ile Val Asn Pro Glu Ile Met Lys Thr Asp Lys Ser Ile Pro Ser Asp
          100          105          110

```

```

Val Ile Glu His Ala Asn Ala Phe Leu Gly Ser Cys Gly Gly Lys Ser
          115          120          125

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

370 375 380

Gln Glu Lys Asp Ala Val Leu Ala Ser Leu Lys Glu Arg Ala Thr Leu
385 390 395 400

Val Glu Lys Ala Tyr Ser Ser Ile Asp Gly Ile Ser Cys Asn Pro Val
405 410 415

Gln Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Gln Ile Thr Ile Pro Gln Arg Ala
420 425 430

Val Glu Lys Ala Gln Ser Leu Asn Gln Gln Pro Asp Phe Phe Tyr Ala
435 440 445

Met Gln Leu Leu Glu Thr Thr Gly Ile Cys Ile Val Pro Gly Ser Gly
450 455 460

Phe Gly Gln Lys Asp Gly Thr Tyr His Phe Arg Thr Thr Ile Leu Pro
465 470 475 480

Gln Pro Glu Leu Phe Lys Asp Met Leu Ser Arg Phe Thr Asp Phe His
485 490 495

Gln Lys Phe Leu Ala Glu Tyr Lys
500

<210> 19

<211> 1458

<212> DNA

5 <213> *Oryza sativa japonica*

<400> 19

atgttcggcg gcgcgggcgg cggcgggagg aagccgctgg actacgagga gctgaacgag	60
aacgtgaaga aggtgcagta cgcggtgcgg ggggagctgt acctgcgcgc ctccgagctc	120
cagaaggagg gcaagaagat catcttcacc aacgtcggca acccacacgc gctcggccag	180
aagccgctca ccttcccccg ccaggttgtg gcgctgtgcc agggccccctt cctgctcgat	240
gateccaacg tcggccttat cttccccgcc gacgccatcg cgggggccaa gcactacctc	300
gccatggcac ccggtggact aggtgcttac agtgattccc gaggtatccc tggatttagg	360
aaggaagtcg ccgagttcat cgagaggcgt gatggttatc caagtgatcc agaacttatt	420
tacctcacag atggtgccag caaagggtgtg atgcaaatgc tgaataccat tatcagaaat	480
gagagagatg ggattctggt tcctgttcca caataccgcg tttattctgc tgccatttcc	540
ctctttggtg gttctctcgt gccatactac ttagaagaag aggctaactg gggacttgac	600

ES 2 591 284 T3

```

ttcgtcaatc tccgacagac tgtggcgta ggcgggtcaa agggaatcac tgttcgagca 660
atggtgatta tcaaccagc aaaccctact ggccaatgcc ttagtgaagg aaacataaag 720
gaacttctca aattctgctt ccatgagaac ttagttctgc ttgcagatga agtctatcaa 780
cagaacattt atcaagatga ggcgccattt ataagtgcta gaaaggttct gtttgacatg 840
ggctctccta tgagcagga agttcagctg gtttctttcc atactgtgtc aaaaggatat 900
tggggggagt gtggacaacg tggagggat tttgaaatga caaatcttcc tcccaagaca 960
gtagacgaga tctacaaggt tgcataatc gcactcagtc caaatgttcc tgggcagatc 1020
tttatgggtt taatgggtta cctcctaag cctggagata tctcttatct gaagttttct 1080
gctgaaagca agtctatcct cgagtctttg aggaggagag cagcctgat gacagatggt 1140
ttcaatagtt gccgaaatgt tgtctgcaat ttcacagaag gagctatgta ctctttcccc 1200
caaatacgct taccaccaa agctatagat gcagccaaaa gggctggcaa agcggccgat 1260
gttttctact gcctcaagct tcttgaagca actggaatat ccaactgttcc agggtcaggt 1320
ttcggacaaa aagaaggggt gttccacctg aggacgacca tctgccagc tgaggaggac 1380
atgcttgcca tcatgaccag cttcaagaag ttcaacgaca ctttcatgga tcagtacgat 1440
ggctactcca ggatgtga 1458

```

<210> 20

<211> 485

<212> PRT

5 <213> *Oryza sativa japonica*

<400> 20

```

Met Phe Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Lys Pro Leu Asp Tyr Glu
1           5           10           15

```

```

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

```

```

Leu Tyr Leu Arg Ala Ser Glu Leu Gln Lys Glu Gly Lys Lys Ile Ile
35           40           45

```

```

Phe Thr Asn Val Gly Asn Pro His Ala Leu Gly Gln Lys Pro Leu Thr
50           55           60

```

```

Phe Pro Arg Gln Val Val Ala Leu Cys Gln Ala Pro Phe Leu Leu Asp
65           70           75           80

```

```

Asp Pro Asn Val Gly Leu Ile Phe Pro Ala Asp Ala Ile Ala Arg Ala
85           90           95

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Pro Gly Gln Ile Phe Met Gly Leu Met Val Asn Pro Pro Lys Pro Gly
340 345 350

Asp Ile Ser Tyr Leu Lys Phe Ser Ala Glu Ser Lys Ser Ile Leu Glu
355 360 365

Ser Leu Arg Arg Arg Ala Arg Leu Met Thr Asp Gly Phe Asn Ser Cys
370 375 380

Arg Asn Val Val Cys Asn Phe Thr Glu Gly Ala Met Tyr Ser Phe Pro
385 390 395 400

Gln Ile Arg Leu Pro Pro Lys Ala Ile Asp Ala Ala Lys Arg Ala Gly
405 410 415

Lys Ala Ala Asp Val Phe Tyr Cys Leu Lys Leu Leu Glu Ala Thr Gly
420 425 430

Ile Ser Thr Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Lys Glu Gly Val Phe
435 440 445

His Leu Arg Thr Thr Ile Leu Pro Ala Glu Glu Asp Met Pro Ala Ile
450 455 460

Met Thr Ser Phe Lys Lys Phe Asn Asp Thr Phe Met Asp Gln Tyr Asp
465 470 475 480

Gly Tyr Ser Arg Met
485

<210> 21

<211> 1452

<212> DNA

5 <213> *Oryza sativa japonica*

<400> 21

atggctgctc ccagcgctgc cgtcgacaac ctcaacccca aggttttgaa ttgtgagtat	60
gcagtgcgtg gagagattgt gatccatgct cagcgccctgc agcaacagct acagactcaa	120
ccagggtctc ttccttttga tgagatccta tactgcaaca ttgggaatcc ccagtctctt	180
ggtcagaagc cagttacatt cttcaggag gttattgctc tttgtgatca tccatgcttg	240
ttggaaaagg aggaaaccaa atcattgttc agtgcgtgat ccatttctcg agcaacaaca	300
attcttgcc tgcattcctgg aagagcaact ggagcatata gccacagcca gggcatcaaa	360
gggctgcgtg atgcaattgc tgctggaatt gcatcacgtg acggataccc tgcaaattgca	420
gacgacattt tccttactga cggagcaagc cctggagttc acatgatgat gcagttactg	480

ES 2 591 284 T3

ataaggaacg agaaagatgg cattctctgc ccaattcctc aatatccttt gtactcagcc 540
 tccattgctc ttcattggtg agctcttgtc ccgtattatc ttaatgaatc aacaggctgg 600
 ggtttgaga tctctgacct taagaagcaa ctogaagatt ctcggttgaa aggcattgat 660
 gttagggctt tggtagttat caatccagga aatccaactg ggcaggttct tgcagaggaa 720
 aaccaacggg acatagttaa gttctgcaaa aatgagggac ttgttcttct ggctgatgag 780
 gtgtaccaag agaacatcta tgttgacaac aagaaattta actctttcaa gaagatagcg 840
 agatccatgg gataacaaga ggatgatctc cctttagtat catttcaatc tgtttctaag 900
 ggatattatg gtgaatgtgg caaaagagga ggctacatgg agattactgg cttcagtgc 960
 ccagttagag agcagatcta caaagtggcg tcagtgaact tatgttccaa tatcactggc 1020
 cagatccttg ccagcctcgt catgaatcca ccaaaggctg gagatgcac atagcttca 1080
 tacaaggcag agaaagatgg aatcctccaa tcattagctc gccgtgcaaa ggcattggag 1140
 aatgctttca acagtcttga ggaattaca tgcaacaaaa ctgaaggagc aatgtacctc 1200
 ttccctcagc ttagtctgcc aaaaaaggca attgacgctg ctaaagctgc taacaaagca 1260
 cctgatgctt tctatgccct tcgtctcctc gaggcaaccg gaattgttgt tgtccctgga 1320
 tctggatttg gccaaattcc tggcacatgg cacatcagat gcacaatcct gccacaggag 1380
 gagaagatcc ccgcgatcat ctcccgttc aaggcattcc atgagggctt catggcagcg 1440
 taccgcgact ga 1452

<210> 22

<211> 483

<212> PRT

5 <213> *Oryza sativa japonica*

<400> 22

Met Ala Ala Pro Ser Val Ala Val Asp Asn Leu Asn Pro Lys Val Leu
 1 5 10 15

Asn Cys Glu Tyr Ala Val Arg Gly Glu Ile Val Ile His Ala Gln Arg
 20 25 30

Leu Gln Gln Gln Leu Gln Thr Gln Pro Gly Ser Leu Pro Phe Asp Glu
 35 40 45

Ile Leu Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ser Leu Gly Gln Lys Pro
 50 55 60

Val Thr Phe Phe Arg Glu Val Ile Ala Leu Cys Asp His Pro Cys Leu
 65 70 75 80

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Pro Val Arg Glu Gln Ile Tyr Lys Val Ala Ser Val Asn Leu Cys Ser
325 330 335

Asn Ile Thr Gly Gln Ile Leu Ala Ser Leu Val Met Asn Pro Pro Lys
340 345 350

Ala Gly Asp Ala Ser Tyr Ala Ser Tyr Lys Ala Glu Lys Asp Gly Ile
355 360 365

Leu Gln Ser Leu Ala Arg Arg Ala Lys Ala Leu Glu Asn Ala Phe Asn
370 375 380

Ser Leu Glu Gly Ile Thr Cys Asn Lys Thr Glu Gly Ala Met Tyr Leu
385 390 395 400

Phe Pro Gln Leu Ser Leu Pro Gln Lys Ala Ile Asp Ala Ala Lys Ala
405 410 415

Ala Asn Lys Ala Pro Asp Ala Phe Tyr Ala Leu Arg Leu Leu Glu Ala
420 425 430

Thr Gly Ile Val Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Val Pro Gly
435 440 445

Thr Trp His Ile Arg Cys Thr Ile Leu Pro Gln Glu Glu Lys Ile Pro
450 455 460

Ala Ile Ile Ser Arg Phe Lys Ala Phe His Glu Gly Phe Met Ala Ala
465 470 475 480

Tyr Arg Asp

<210> 23

<211> 1722

<212> DNA

5 <213> Cyanidioschyzon merolae

<400> 23

atgcaacacg tgttggcggg tcgggtaggg cgtagaacgt ttgggctgct caatttcagt	60
tatctccgta tagggcggaag gaataggagc cacggtgtaa gcgcagggat gccgcacgaa	120
gccgacggga cgcgcggcgc aaaagcgctc gacttgcgaa ccataaacca gcgcgtggta	180
gcggcgagct acgctgtgcg tgggtgaattg cccactcgcg ctgcgcgact gcaacagact	240
ctagaaaaag gaggaccaga agctgccgca ctgccgttta aggaaataat ttactgcaac	300

ES 2 591 284 T3

```

atcggaatc cacaggcact tgggaacccg ccattcactt accaccggcg ggtcatggca 360
ctgtgcgact gtccggactt ggcagcggca ctcccgagga aggagcgtga aaaactgttc 420
cccgccgacg tgcgcgaagc gacggaacga atcctacgct ccgctggact cggcggtagc 480
ggagcgtact cggactccca gggagtgcg atcattcgac aagatgtggc agagtccatg 540
aacaagcggg acggcattca cgaggactcc gaatttgcag ctcgagtga ggatgtgttt 600
ttgacaaatg gttcatcgag cgcgatcctc atgctcatgg cgctgttgag cggttccgac 660
gcagcgtca gcgcggacgg taccaacggc gtatcgcatg gacgcgaaac acgttccatg 720
cgaccgggtg tgetgattcc agtgccacag tatccgattt actcggcgct ttgcacagtc 780
ctagggatcg aagcgctaca ctaccatctc gttcaggagc agaattggtc tattcaagtc 840
acggagctaa cggaacaggt togacaggca cgctcccggt gcacgaagc gcgcgccctg 900
gtcgtcatct caccggggaa tcctaccgga caattgcttc atccggcgaa catgcgagaa 960
ctgatggatt ttgcgtatcg agagggactc ctactcctgg ctgatgaggt ctatgcagac 1020
aacgtgtact tggatggtcg gaaattcgag tcgtttcgaa gagtgctgca ttcgagtatg 1080
ccggaggagg tccaggagtc gctggaactc gtgtcgctct actccgccag caaagggtt 1140
gtcggagagt gtggtcgccc cggcggtac atgctgttat caccggcggt taaaacagag 1200
gcacgtgaac aactcctgaa actcgtagt atcatgctct gccaaaacct cggcggacag 1260
gtcatgatcg actgtgtggt ggcgcccg gagccgggcc aaccatcata tgagctctac 1320
cagaaagaga aacttgagcg ttatgaaagt ttgcggcgac gtgcgcatcg cgtttagag 1380
gcatttaaga gtatgcgcgg tgtgcaatgc aaccctagt agggcgccat gtacgccttt 1440
ccgagcatca ctgtgggcac gaaagcactc caggcagcgc aaaagtcaa tatgccgctg 1500
gatacgtttt actgtgtcag ctttttggaa cgaactggta tctgtgtggt gccgggcgca 1560
gggttcggca tgcattcaa tgaaccaaca tccagtgtcc cgaacgggtc gtgtcggttt 1620
tacctgcgga cgactatttt gcctccggag gaaaagctcg aaccgcat cgcgctgctt 1680
cgggtcatc acgaggagtt ttttcaaag tatcccccg ac 1722

```

<210> 24

<211> 574

<212> PRT

5 <213> Cyanidioschyzon merolae

<400> 24

```

Met Gln His Val Leu Ala Gly Arg Val Gly Arg Arg Thr Phe Gly Leu
1           5           10           15

```

```

Leu Asn Phe Ser Tyr Leu Arg Ile Gly Arg Arg Asn Arg Ser His Gly

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Glu Gln Asn Trp Ser Ile Gln Val Thr Glu Leu Thr Glu Gln Val Arg
 275 280 285
 Gln Ala Arg Ser Arg Gly Ile Glu Ala Arg Ala Leu Val Val Ile Ser
 290 295 300
 Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Leu Leu His Pro Ala Asn Met Arg Glu
 305 310 315 320
 Leu Met Asp Phe Ala Tyr Arg Glu Gly Leu Leu Leu Leu Ala Asp Glu
 325 330 335
 Val Tyr Ala Asp Asn Val Tyr Leu Asp Gly Arg Lys Phe Glu Ser Phe
 340 345 350
 Arg Arg Val Leu His Ser Ser Met Pro Glu Glu Val Gln Glu Ser Leu
 355 360 365
 Glu Leu Val Ser Leu Tyr Ser Ala Ser Lys Gly Leu Val Gly Glu Cys
 370 375 380
 Gly Arg Arg Gly Gly Tyr Met Leu Leu Ser Pro Gly Val Thr Asn Glu
 385 390 395 400
 Ala Arg Glu Gln Leu Leu Lys Leu Ala Ser Ile Met Leu Cys Pro Asn
 405 410 415
 Leu Gly Gly Gln Val Met Ile Asp Cys Val Val Arg Pro Pro Glu Pro
 420 425 430
 Gly Gln Pro Ser Tyr Glu Leu Tyr Gln Lys Glu Lys Leu Glu Arg Tyr
 435 440 445
 Glu Ser Leu Arg Arg Arg Ala His Arg Val Val Glu Ala Phe Lys Ser
 450 455 460
 Met Arg Gly Val Gln Cys Asn Pro Ser Glu Gly Ala Met Tyr Ala Phe
 465 470 475 480
 Pro Ser Ile Thr Val Gly Thr Lys Ala Leu Gln Ala Ala Gln Lys Ser
 485 490 495
 Asn Met Pro Leu Asp Thr Phe Tyr Cys Val Ser Leu Leu Glu Arg Thr
 500 505 510

ES 2 591 284 T3

Gly Ile Cys Val Val Pro Gly Ala Gly Phe Gly Met His Ser Asn Glu
515 520 525

Pro Thr Ser Ser Val Pro Asn Gly Ser Cys Arg Phe Tyr Leu Arg Thr
530 535 540

Thr Ile Leu Pro Pro Glu Glu Lys Leu Glu Pro Val Ile Ala Leu Leu
545 550 555 560

Arg Ala His His Glu Glu Phe Leu Gln Lys Tyr Pro Pro Asp
565 570

<210> 25

<211> 1779

<212> DNA

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 25

atgttatcac tgtctgccaa aaatcacttc acagtgagta attctataac tcacgttatt	60
aagtcataatc atataaggac tctcacttca agcgcagaaa aaatgccaca tatcactact	120
cctttttcta cctcagccag tagtacaaag ttaaaagctt tcaggaaagt tagaccgctc	180
ctacagagac atagctcttc ctggattggt gctcaaaatc atagacgttc attatctggt	240
caatcttcgc taaacgacct gcgtcatttg aatcgctttc cacaccacac gttgaaaact	300
tcgaataacg agtttttatcc cgccgaacaa ttgacttttg aagacgtaaa tgaaaatgtc	360
ttgaaggcta agtacgccgt tagaggtgcc atcccaatga gagctgaaga attgaaagct	420
caactggaga aggatcctca atctctgcc tttgacagga ttatcaacgc caatattggt	480
aatcctcagc aactacaaca gaaacctctg acttactaca gacaggtctt gtctctctta	540
caataccag aactattaaa ccaaaacgaa cagcagctag ttgattcgaa attgtttaaa	600
ctagatgcc ttaaactgtc aaagagtta atggaagata tcggtggttc tgttggtgct	660
tactcttctt ctcaagggtg agaaggtata aggaaaagtg tcgctgaatt tataacgaag	720
agggacgaag gcgagatc ataccagag gatattttcc taactgctgg tgcacccgca	780
gctgtcaatt acttggtatc aattttctgt agagggccag aaacgggtgt cttgattcca	840
attcctcaat atccattata taccgtact ctagctttga acaattctca agctttacca	900
tactatttag atgagaattc aggttggtca actaatccag aagaaattga aactgtcgtc	960
aaagaggcta tacagaacga aatcaaacct acagttctag tggttatcaa tccaggtaat	1020
cctacaggag ctgtcctatc acctgagtct atagctcaga tttttgaagt cgcagccaag	1080
tacggtacag tagtgatagc tgacgaagtt tatcaagaaa atatcttccc gggcaccaag	1140

ES 2 591 284 T3

```

ttccattcta tgaagaaaat tttgagacat ttacagaggg aacatccagg taaattcgat 1200
aatgttcagc tagcttcttt gcattcgact tctaaggggtg tttctggtga atgtgggtcaa 1260
aggggtggct acatggaact cactggattc agccatgaga tgagacaagt tatcttgaaa 1320
ctagcctcga ttctattgtg tcccgttgtc acaggtcaag ctttggttga tttgatggtt 1380
cgtccaccag tggaagggga ggaatcattc gagtcggacc aagcagaacg taactccatc 1440
catgaaaagt taattacaag agcaatgaca ctgtatgaga catttaactc tttagaaggc 1500
attgaatgtc aaaagcctca aggtgccatg tatttattcc ctaagataga cttacctttc 1560
aaggcagttc aagaagctcg ccacttagag ttaactccgg atgaatttta ttgtaagaag 1620
ttgttagaat ctactggcat ttgcactggt cccggttctg ggtttgggtc agaacctggt 1680
acttaccatt taagaacaac atttttggca cctgggtctgg aatggattaa gaaatgggaa 1740
agtttccata aagaattttt tgaccaatac cgtgactga 1779

```

<210> 26

<211> 592

<212> PRT

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 26

```

Met Leu Ser Leu Ser Ala Lys Asn His Phe Thr Val Ser Asn Ser Ile
1          5          10          15

```

```

Thr His Val Ile Lys Ser Tyr His Ile Arg Thr Leu Thr Ser Ser Ala
          20          25          30

```

```

Glu Lys Met Pro His Ile Thr Thr Pro Phe Ser Thr Ser Ala Ser Ser
          35          40          45

```

```

Thr Lys Leu Lys Ala Phe Arg Lys Val Arg Pro Val Leu Gln Arg His
          50          55          60

```

```

Ser Ser Ser Trp Ile Val Ala Gln Asn His Arg Arg Ser Leu Ser Gly
65          70          75          80

```

```

Gln Ser Ser Leu Asn Asp Leu Arg His Leu Asn Arg Phe Pro His His
          85          90          95

```

```

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

```

```

Leu Glu Asp Val Asn Glu Asn Val Leu Lys Ala Lys Tyr Ala Val Arg
          115          120          125

```

ES 2 591 284 T3

Gly Ala Ile Pro Met Arg Ala Glu Glu Leu Lys Ala Gln Leu Glu Lys
 130 135 140

Asp Pro Gln Ser Leu Pro Phe Asp Arg Ile Ile Asn Ala Asn Ile Gly
 145 150 155 160

Asn Pro Gln Gln Leu Gln Gln Lys Pro Leu Thr Tyr Tyr Arg Gln Val
 165 170 175

Leu Ser Leu Leu Gln Tyr Pro Glu Leu Leu Asn Gln Asn Glu Gln Gln
 180 185 190

Leu Val Asp Ser Lys Leu Phe Lys Leu Asp Ala Ile Lys Arg Ala Lys
 195 200 205

Ser Leu Met Glu Asp Ile Gly Gly Ser Val Gly Ala Tyr Ser Ser Ser
 210 215 220

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

Arg Asp Glu Gly Glu Ile Ser Tyr Pro Glu Asp Ile Phe Leu Thr Ala
 245 250 255

Gly Ala Ser Ala Ala Val Asn Tyr Leu Leu Ser Ile Phe Cys Arg Gly
 260 265 270

Pro Glu Thr Gly Val Leu Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Thr
 275 280 285

Ala Thr Leu Ala Leu Asn Asn Ser Gln Ala Leu Pro Tyr Tyr Leu Asp
 290 295 300

Glu Asn Ser Gly Trp Ser Thr Asn Pro Glu Glu Ile Glu Thr Val Val
 305 310 315 320

Lys Glu Ala Ile Gln Asn Glu Ile Lys Pro Thr Val Leu Val Val Ile
 325 330 335

Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Ala Val Leu Ser Pro Glu Ser Ile Ala
 340 345 350

Gln Ile Phe Glu Val Ala Ala Lys Tyr Gly Thr Val Val Ile Ala Asp
 355 360 365

ES 2 591 284 T3

Glu Val Tyr Gln Glu Asn Ile Phe Pro Gly Thr Lys Phe His Ser Met
370 375 380

Lys Lys Ile Leu Arg His Leu Gln Arg Glu His Pro Gly Lys Phe Asp
385 390 395 400

Asn Val Gln Leu Ala Ser Leu His Ser Thr Ser Lys Gly Val Ser Gly
405 410 415

Glu Cys Gly Gln Arg Gly Gly Tyr Met Glu Leu Thr Gly Phe Ser His
420 425 430

Glu Met Arg Gln Val Ile Leu Lys Leu Ala Ser Ile Ser Leu Cys Pro
435 440 445

Val Val Thr Gly Gln Ala Leu Val Asp Leu Met Val Arg Pro Pro Val
450 455 460

Glu Gly Glu Glu Ser Phe Glu Ser Asp Gln Ala Glu Arg Asn Ser Ile
465 470 475 480

His Glu Lys Leu Ile Thr Arg Ala Met Thr Leu Tyr Glu Thr Phe Asn
485 490 495

Ser Leu Glu Gly Ile Glu Cys Gln Lys Pro Gln Gly Ala Met Tyr Leu
500 505 510

Phe Pro Lys Ile Asp Leu Pro Phe Lys Ala Val Gln Glu Ala Arg His
515 520 525

Leu Glu Leu Thr Pro Asp Glu Phe Tyr Cys Lys Lys Leu Leu Glu Ser
530 535 540

Thr Gly Ile Cys Thr Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Glu Pro Gly
545 550 555 560

Thr Tyr His Leu Arg Thr Thr Phe Leu Ala Pro Gly Leu Glu Trp Ile
565 570 575

Lys Lys Trp Glu Ser Phe His Lys Glu Phe Phe Asp Gln Tyr Arg Asp
580 585 590

<210> 27

<211> 1524

<212> DNA

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 27

ES 2 591 284 T3

atgacaatga cacaccaaca ggatttgaaa ggtgtgttca cgcgaaagga tttggatttt 60
aagcccgtg gcaagattac taaaaaagat ttgaatacag gtgtcactaa ggcagaatat 120
gctgtaagag gagctattcc aaccagagct gacgagctaa aagaggaatt gaaaaaaac 180
ccagaagttt tgcctttcga tgatattatc aatgcgaaca ttggtaatcc gcagcaactg 240
gatcagaagc ctttgacctt taccaggcaa gtactggcca tcttgagta cccggaaatt 300
ttacgagtag gccataatga actggcttct ttgaacttgt tttccaggga cgccttgaa 360
agagctgagc gcctcttgaa tgatattggc ggttctatag gggcatattc gcattctcaa 420
ggtgtgccag gaataaggca aacagttgct gacttcatta ctagaagaga cggcggtag 480
cccgtcacac cggaagatat ttatttaacc actggcgctt cgtccgcggc aacttctttg 540
ttatctttat tgtgtaaaga ttctcaaaca ggctgctga ttccaattcc gcagtatccg 600
ctttatactg catccgcac tcttttcaat gcacaagtgc tgccatacta cttagatgag 660
gagtcaaatt ggtctacaaa cagcgacgaa attgaaaaag tagtgcaaga tgctttgaaa 720
aaacagatca gaccatctgt gctgatagtt attaatccag gtaacccaac cggtagcgtt 780
ctttctgaag aaaccattgc caggatctgt ttgatcgctg cgaaatacgg cattacaatc 840
atttctgatg aggtctatca agaaaacatt ttcaacgatg ttaaatttca ttcgatgaag 900
aaagtcctaa gaaaattgca gcattcttat ccaggaaaat tcgataacgt tcagctcgcc 960
tctttacact ccatttctaa aggattcatg gatgagtgcg gccaaagagg cggttacatg 1020
gaaattattg ggttttctca agaaataaga gatgctcttt tcaaactcat gtctatatcc 1080
atatgttctg ttgtcacagg acaagctgtg gttgatttaa tgggtcaaacc accccagcct 1140
ggagacgagt cctatgaaca agatcatgac gaaaggctga aaatttttca tgaaatgcgt 1200
acgagagcaa acttattgta cgagacgttt aaggaactag agggtatcga atgccaaaaa 1260
cctcagggtg caatgtatct tttccctagg cttgttttac ctaagaaagc tctttgtgaa 1320
agcgaacgcc ttggcatcga acctgatgag ttctattgca catctttgct agaattctaca 1380
ggtatttgta ctgtcccagg gtctgggttc ggacaaagac ccgggactta tcatgtgcga 1440
acaacgtttt tggctccagg gactaaatgg attcaagact ggaaagaatt tcatcaagat 1500
ttcttcagca agtatcgtaa ttga 1524

<210> 28

<211> 507

<212> PRT

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 28

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

245 250 255
 Thr Gly Ala Val Leu Ser Glu Glu Thr Ile Ala Arg Ile Cys Leu Ile
 260 265 270
 Ala Ala Lys Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Asp Glu Val Tyr Gln Glu
 275 280 285
 Asn Ile Phe Asn Asp Val Lys Phe His Ser Met Lys Lys Val Leu Arg
 290 295 300
 Lys Leu Gln His Leu Tyr Pro Gly Lys Phe Asp Asn Val Gln Leu Ala
 305 310 315 320
 Ser Leu His Ser Ile Ser Lys Gly Phe Met Asp Glu Cys Gly Gln Arg
 325 330 335
 Gly Gly Tyr Met Glu Ile Ile Gly Phe Ser Gln Glu Ile Arg Asp Ala
 340 345 350
 Leu Phe Lys Leu Met Ser Ile Ser Ile Cys Ser Val Val Thr Gly Gln
 355 360 365
 Ala Val Val Asp Leu Met Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Asp Glu Ser
 370 375 380
 Tyr Glu Gln Asp His Asp Glu Arg Leu Lys Ile Phe His Glu Met Arg
 385 390 395 400
 Thr Arg Ala Asn Leu Leu Tyr Glu Thr Phe Lys Glu Leu Glu Gly Ile
 405 410 415
 Glu Cys Gln Lys Pro Gln Gly Ala Met Tyr Leu Phe Pro Arg Leu Val
 420 425 430
 Leu Pro Lys Lys Ala Leu Cys Glu Ser Glu Arg Leu Gly Ile Glu Pro
 435 440 445
 Asp Glu Phe Tyr Cys Thr Ser Leu Leu Glu Ser Thr Gly Ile Cys Thr
 450 455 460
 Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Pro Gly Thr Tyr His Val Arg
 465 470 475 480
 Thr Thr Phe Leu Ala Pro Gly Thr Lys Trp Ile Gln Asp Trp Lys Glu
 485 490 495
 Phe His Gln Asp Phe Phe Ser Lys Tyr Arg Asn
 500 505

<210> 29

5 <211> 1566

<212> DNA

<213> Ashbya gossypii

<400> 29

ES 2 591 284 T3

```

atggcaatag ggatgctgag aagaaatago agcggcaccg ccgtgagcgt tctacagggg      60
cgtgtgcttc gcactcgtag attgagctca gtaaaggacg ggtcgcgggtt tgtgcctgcg      120
gaaccgatga cactagcgga cgtgaacgaa aacgtgggtca aggcgaagta cgcggtgcgg      180
gggaagattc caacgcgtgc agaggagctg gagcggcggc tggaggagca cccgggctcg      240
ctgccgttca gcaaaatcat ccaagcgaa ctcggcaatc cgcagcagct gggccagaag      300
ccgctgacat tctaccggca agtgatctcg ctgatgcaga atccacagtt gctggagatg      360
cccgcagaat ggctgcagca ggcgttcaag gcggtatgtg tgggtgcgtgc gcggaaggatg      420
ctgcaggacg ccggaggctc cgtgggagcg tactcggcgt cgcagggtgt gaaaggctac      480
cggcgcaacg ttgcgcagtt tattgagcgg cgcgatggga tccagcgaa tccagacaac      540
gtgtacctga ccgcgggtgc gtcctctgct gtgtcttctc tgetgtcgac attctgcaag      600
ggaccggaga caggcgtggt gatcccaatc cctcagtacc cgctgtacac tgctacgac      660
acacagaata acgcgggttc gctgccgtac tacctaaatg aggctgatgg gtggtctacg      720
aatccagatg agatggaacg tgtcatcctc gattetaaga agaggaacat cgcgccccaa      780
tgtctggttg tgattaaccc tgggaatccc actgggtccg tactgtctgt aaaggatatg      840
gaggctattc taacacttgc tgcgaagtat gggattgtcg ttattgcgga cgaggatac      900
caggataatg tgtttggcga tgccaagttc cactctatgc gtaagggtgt gaaaaacctt      960
caactcagag agccaacgct ctacaagaat gtccagttag cctctcttca ctcgatctcg      1020
aaggggctct ccggcgaaat tggccagcgt ggtggctaca tggaattgat cggtttccgt      1080
gaggagctca ggaaggtttt cgttaagttg gcttctatat ctctttgtcc agtggttacc      1140
ggacaagctc tagtcgacct tatggttggg cctcccagcc aaggggatcc atcctatgag      1200
caatataccc aggaaacaag gagtatctat cacgaattgg aggaacggtc gcaactgctg      1260
tggaaaacgt tctgttcctt ggagggtata gaatgcaata tgccacaagg tgctctatat      1320
ctattcccta agttgcatct tccacagaaa gctattgaag cggcgcaaaa gctgggtata      1380
ccagcggatg agctctactg tagcgaatta cttgatgaaa caggcatctg cactgtccct      1440
ggaactgggt tcggccaaat cccgggcaca tatcacgtta gaactacgtt tttgccacct      1500
ggtactaagt ggatcgaaag ttggaaggac ttccacaaga aattttatga caagtatagg      1560
gactaa                                             1566

```

<210> 30
 <211> 521
 <212> PRT
 <213> Ashbya gossypii
 <400> 30

5

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

435 440 445

Gln Lys Ala Ile Glu Ala Ala Gln Lys Leu Gly Ile Pro Ala Asp Glu
450 455 460

Leu Tyr Cys Ser Glu Leu Leu Asp Glu Thr Gly Ile Cys Thr Val Pro
465 470 475 480

Gly Thr Gly Phe Gly Gln Ile Pro Gly Thr Tyr His Val Arg Thr Thr
485 490 495

Phe Leu Pro Pro Gly Thr Lys Trp Ile Glu Ser Trp Lys Asp Phe His
500 505 510

Lys Lys Phe Tyr Asp Lys Tyr Arg Asp
515 520

<210> 31

<211> 1563

<212> DNA

5 <213> *Candida albicans*

<400> 31

```
atgcttagag taaattcacg attattaact actcgaaaat ctcaatttat gttcacttct 60
aattccttaa gggttttagc aacctttaaa cctgcggatc cattgactac tcatgatata 120
aaccacaaaa cggtcgaggc aaaatacgtc gtacgtggga aaatcccaat tattgcgat 180
gaattgaatg aattgattca aaagcaacca cagctgcatg gattaccatt tagcaaaatc 240
attaatgcca acattggtaa cccacagcaa ttggaacaac gtccattgac atggtatcgt 300
caagtattgt ctcttttaca ataccggat ttattgaaaa atggagaccc tgaaaccgtt 360
aatcacttt atcctgaaga tgtgattgag cgagcacaat caattttgaa acacattgga 420
tcaatagggg catactctca ttctcagggc gccagttatt tccgacaatc tattgctgaa 480
tttataacta accgtgatgg tggttatgta tcccacgcca acaacatttt tttaacttcc 540
ggggcatcaa ctgcagtgtc gtatttatta caaattttgt ctgtcaatga aaactccggg 600
ttcttaattc cgatcccaca gtatcctttg tatactgcca ctattgcctt gaataatgcc 660
aagccaattg gttattatct cgatgagtcg aaccattggc caaccaatcc tcaagagatt 720
agagaattga tcgaaaccaa tcaactgcaa ggtattaaca tcaaggcatt ggtggtgatt 780
aaccggggga acccaacggg ggcaatttta tcatcacaag atataattga attgatagat 840
attgctgctg aatatggaat tgtattaatt gccgatgagg ttatcaaga aaatatcttc 900
aaagggaat ttgtttcatt caagaagatt ttgtcggaat taattgagca agaccctcaa 960
```

ES 2 591 284 T3

```

acttataaac atgttcaatt agcatcatta cactcgacat cgaaaggtgt tagtggagaa 1020
tgtggacaac gtggtggata tatggaatta gttgggttca aaccggaagt taaagatgtg 1080
gttttcaa at tggcatcgat taatttatgt tctgttgtct ctggtcaagc attaatggag 1140
ttaatgatta atcctctctca agaaggtgat cctagttacc ccttgtacaa aagcgaaacc 1200
gaatcaatcc ataacgattt ggaatcaaga gcagaatcac tctatcaagc ttttttacia 1260
atggaagata tcaaatgtaa taaaccaatg ggggccatgt atattttccc cacttttagat 1320
tttgatccag ccgcatacca taagttatat tgcagagcta agaattccaa tttacaaatt 1380
gatgatattt attgtatcga gttattagaa ggtacaggta tttgttgtgt tcttggtaat 1440
ggatttggtc agaaaccaga tactttatcat ttaagaacaa cttttttacc accaggtaaa 1500
gaatggattg ataaatggat aaatttccat aaatcattta ttaaaaaata taaagatgaa 1560
tag 1563

```

<210> 32

<211> 520

<212> PRT

5 <213> *Candida albicans*

<400> 32

```

Met Leu Arg Val Asn Ser Arg Leu Leu Thr Thr Arg Lys Ser Gln Phe
1 5 10 15

```

```

Met Phe Thr Ser Asn Ser Leu Arg Phe Leu Ala Thr Phe Lys Pro Ala
20 25 30

```

```

Asp Pro Leu Thr Thr His Asp Ile Asn Pro Gln Thr Val Glu Ala Lys
35 40 45

```

```

Tyr Ala Val Arg Gly Lys Ile Pro Ile Ile Ala Asp Glu Leu Asn Glu
50 55 60

```

```

Leu Ile Gln Lys Gln Pro Gln Ser His Gly Leu Pro Phe Ser Lys Ile
65 70 75 80

```

```

Ile Asn Ala Asn Ile Gly Asn Pro Gln Gln Leu Glu Gln Arg Pro Leu
85 90 95

```

```

Thr Trp Tyr Arg Gln Val Leu Ser Leu Leu Gln Tyr Pro Asp Leu Leu
100 105 110

```

```

Lys Asn Gly Asp Pro Glu Thr Val Lys Ser Leu Tyr Pro Glu Asp Val
115 120 125

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Leu Cys Ser Val Val Ser Gly Gln Ala Leu Met Glu Leu Met Ile Asn
370 375 380

Pro Pro Gln Glu Gly Asp Pro Ser Tyr Pro Leu Tyr Lys Ser Glu Thr
385 390 395 400

Glu Ser Ile His Asn Asp Leu Glu Ser Arg Ala Glu Ser Leu Tyr Gln
405 410 415

Ala Phe Leu Gln Met Glu Asp Ile Lys Cys Asn Lys Pro Met Gly Ala
420 425 430

Met Tyr Ile Phe Pro Thr Leu Asp Phe Asp Pro Ala Arg Tyr His Lys
435 440 445

Leu Tyr Ser Arg Ala Lys Asn Ser Asn Leu Gln Ile Asp Asp Ile Tyr
450 455 460

Cys Ile Glu Leu Leu Glu Gly Thr Gly Ile Cys Cys Val Pro Gly Asn
465 470 475 480

Gly Phe Gly Gln Lys Pro Asp Thr Tyr His Leu Arg Thr Thr Phe Leu
485 490 495

Pro Pro Gly Lys Glu Trp Ile Asp Lys Trp Ile Asn Phe His Lys Ser
500 505 510

Phe Ile Lys Lys Tyr Lys Asp Glu
515 520

<210> 33

<211> 1518

<212> DNA

5 <213> Schizosaccharomyces pombe

<400> 33

atgtttacag attatccaaa tgatattaac tgtgagtctc caagaatgtc ggaccttgat	60
ggattttgtc aaaatgcgtt ctcagacctt aattctttga atcaacaagt atttaaggca	120
aattacgcgc tccgtggagc tttagccatt cttgcggacg agatccaaga tgatttactt	180
gaaaatcctt cttcatatcc tttcagtgag atcgtctatg caaacatcgg taatcctcag	240
cagatgggac agtctcctat tacattcgtt cgacagggtt tatctctttg ccagtaccct	300
accttgtag accatgctga ggaaaagtgg tttcaaaatt tgttccttac ggatgtcgta	360
caacgatcca aaatgctctt aaaggaatct ggaagtttgg gtgcctatag tgcttctcaa	420
ggtattccgc ttgtaaggcg acatgttgcg gatttcatta gagcgagaga tggatttgat	480

ES 2 591 284 T3

```

tgcgagccat ctgacatata ttgactagt ggtgcctcac acgctgcccg gcttataatg 540
actttgataa tcgctaggcc aacagatggt gtaatgggtc ccgctcctca atatcctttg 600
tacggtgccc aaattgatct catgagtgga tctatgggtat cttacagcct ctccgaggaa 660
aataattggg acattgattt tgaccaattt aaaaaatcat ttgatgaagc atctaaaaaa 720
ggtatcaacg ttcgtttatg cgtgggttatt aatcccggta atcctactgg agcttgcatt 780
tctgaaaata gcatggaaaa agttttgcgc ttgctaagg caaagggcag agtattgctt 840
gccgacgaag tctatcaaaa caatatttac caaaacaagt ttcattcttt taggagaaaa 900
cttgggtgaat taagagaaaa ggaacccgac aatcattggg accaagtttc gcttatttcc 960
gtaaattctg tttagcaaagg tcaatttggg gaatgtgggc aaagaggtgg atattggac 1020
gttgtaataa ttccagagcc cgctaaggat caaatcctca aactagctac cattgacatt 1080
tgtccaccag ttgctgggtc attattagta gacatgctag taaatcctcc taaacctggt 1140
gatcccagtt atgatttgtt catcaaagaa gttgatgaga ttcattgaagc actgcgttta 1200
caatgccgtc agctctacga gggaacaaag cgcatgaaga gagtttcatg tttagaaccc 1260
cacggggcca tgtatttgca tcccagcgtc tcaattcccg aaaagttaat cactacagcc 1320
aaagctcaga aaattcaacc tgacgaattc tatgcgatag aattgcttaa gcgttcaggt 1380
atatgtgttg ttcttggaag tggatttggg caaccagaag gtgattatca tattcgaatc 1440
acgttttttg ctaaaggaac tgaatacatt gaacgatttg tcaaagctca taatgaaata 1500
atggacctct atgaataa 1518

```

<210> 34

<211> 505

<212> PRT

5 <213> Schizosaccharomyces pombe

<400> 34

```

Met Phe Thr Asp Tyr Pro Asn Asp Ile Asn Cys Glu Ser Pro Arg Met
1           5           10           15

```

```

Ser Asp Leu Asp Gly Phe Cys Gln Asn Ala Phe Ser Asp Leu Asn Ser
          20           25           30

```

```

Leu Asn Gln Gln Val Phe Lys Ala Asn Tyr Ala Val Arg Gly Ala Leu
          35           40           45

```

```

Ala Ile Leu Ala Asp Glu Ile Gln Asp Asp Leu Leu Glu Asn Pro Ser
          50           55           60

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

<210> 35

<211> 1500

<212> DNA

5 <213> *Aspergillus nidulans*

<400> 35

atgacgaccc gaacgacagt tccaatgcc tcgcaacgcg ctctatccac tgcggtgtt 60

cgttgccctga cctagacaa catcaattcg aacgtcaagg ctgccaagta tgctgttcgt 120

ES 2 591 284 T3

```

ggagaactcg cggtaaggc ggaggaatac cgtgtgaggc tggtcaggg agacaagaca 180
ctgccgtttg acagcgttat ttctcgcaac atcggcaatc ctcagcagct cgacaaaag 240
cccatcaactt tcttcggtca agtcctcagt cttatggaaa accctctact gttaagcaac 300
aaagatgccc ttcgtacgtc ttctggctat caggatgatg ttatcgagcg ggccgagaag 360
cttctggccg aagtccagag tgttggtgca tacagtcaca gccaagggtc tcccctgatt 420
cgcgagagtg tggccaagtt cattgaagaa cgtgatggct tccccgccga ccctcagtcg 480
ctttacotta ctgggtggtg ctcttcgggt gtaaacacca ttctgaacgt catttgtaat 540
gggcaaatg ctgggtgtcct agttccgatt ccccagtatc ctctgtacac agccacttta 600
tccctcttga atgctcagtg tgttccttac cacttagaag agcagaaggc ttggggtaac 660
gacatcggta caatcaagaa gtcattggaa caggccaagg ctgcaggcac tgacgttcgc 720
gccattgttg ttatcaaccg tggcaaccgg acgggcgctt ctttgagtcc agctgatata 780
aagagcgtcc ttgacatcgc cgcggaagag aagctcgtcg taattgcgga cgaggataac 840
cagacaaatg tgtttatcgg agaattcaca tcgttcaaaa agaggctccg ggagctgcag 900
caagaagtac ctggtaaata cgacaatgtc gagcttggtt cccttcacag tacttccaag 960
ggtatggttg gtgaatgtgg ccatcgcgga ggttacttcg aactggttgg atttgatccc 1020
ttggttgetg cccaggtcta caagttcatc agcatcatgc tctgccctcc tgtcatcggg 1080
caatgttttg ttgaactgat ggtgaaccct ccaaaggagg gcgagcccag ccatgagttg 1140
tatcagaagg agtacaacgg catccgggaa ggactgcgcc agcgcgcctt tgccctctat 1200
gaagcttttc aacggatgga ggggtgtcag tgccaagagc ctcagggtgc catgtacctt 1260
ttccctaacta tctcactgcc tccaaggtt attgaagccg ctgccgctga gaaccgcgcc 1320
gcagacgaat tctactgcct ccgtctcctt gacgccactg gtgtttgcgt cgtccctggc 1380
tccggcttcg gtcagaagga gaacacgctc cacttcgca ctactttcct cgcaccaggc 1440
acggactggg tggagcgtat cgtgaagttc cattccgagt tcatggccaa atacaaatag 1500

```

<210> 36

<211> 499

<212> PRT

5 <213> *Aspergillus nidulans*

<400> 36

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

Thr Ala Ala Val Arg Cys Leu Thr Leu Asp Asn Ile Asn Ser Asn Val
20 25 30

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Val Val Ile Ala Asp Glu Val Tyr Gln Thr Asn Val Phe Ile Gly Glu
275 280 285

Phe Thr Ser Phe Lys Lys Arg Leu Arg Glu Leu Gln Gln Glu Val Pro
290 295 300

Gly Lys Tyr Asp Asn Val Glu Leu Val Ser Leu His Ser Thr Ser Lys
305 310 315 320

Gly Met Val Gly Glu Cys Gly His Arg Gly Gly Tyr Phe Glu Leu Val
325 330 335

Gly Phe Asp Pro Leu Val Ala Ala Gln Val Tyr Lys Phe Ile Ser Ile
340 345 350

Met Leu Cys Pro Pro Val Ile Gly Gln Cys Leu Val Glu Leu Met Val
355 360 365

Asn Pro Pro Lys Glu Gly Glu Pro Ser His Glu Leu Tyr Gln Lys Glu
370 375 380

Tyr Asn Gly Ile Arg Glu Gly Leu Arg Gln Arg Ala Phe Ala Leu Tyr
385 390 395 400

Glu Ala Phe Gln Arg Met Glu Gly Val Glu Cys Gln Glu Pro Gln Gly
405 410 415

Ala Met Tyr Leu Phe Pro Thr Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Ile Glu
420 425 430

Ala Ala Ala Ala Glu Asn Arg Ala Ala Asp Glu Phe Tyr Cys Leu Arg
435 440 445

Leu Leu Asp Ala Thr Gly Val Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly
450 455 460

Gln Lys Glu Asn Thr Leu His Phe Arg Thr Thr Phe Leu Ala Pro Gly
465 470 475 480

Thr Asp Trp Val Glu Arg Ile Val Lys Phe His Ser Glu Phe Met Ala
485 490 495

Lys Tyr Lys

<210> 37

<211> 1506

<212> DNA

5 <213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 37

ES 2 591 284 T3

```

atgatcacag aacccaccat gaccgtgcc aataccacca agcggaccgc ttctgatctc 60
ggccctcgtc gtctccgtgc cgataatata aatcccaacg tcaaggcggc caagtatgct 120
gtccgtgggtg agcttgccgt caaggcggag gaataccgtg tgagattggc caagggagac 180
aagtctttgc cctttgacag tgtcattttc gccaatattg gcaaccccca gcagctggat 240
caaaaaccca tcaccttctt ccgtcaagta ctcagtcttc togagaacac cgcattgctt 300
gaaaaacccg aggtcctgcg gtcgtctttc ggctacaacc aggacgtcat tgaccgggct 360
aagaagcttc ttgcggacat tcagagcgtc ggtgcctaca gtcacagcca gggagcacca 420
gtaattcggg agagcgtggc caaattcatt gaggagcgtg atggcttccc cgccaacccg 480
caagacctgt acctctgcgc tgggtgcgtc tccggtgtta gcacgctgct gaatgtcatc 540
tgcaacggtc ccaccgccg tgtccttgtg ccgattcccc aatatcctct gtacaccgcc 600
accctgtccc ttctcaatgc acagtgcgtc ccataccatt tagaggagga caaggcctgg 660
ggtaccgacg tggaggccat ccggcaatct ctggtgcgcg ccaaggccga gggcactgag 720
gttcgtgcta tcgtcgctat caaccccggt aaccgacgg gtgcctcgct cagccccgag 780
gacatcaaga gcgtgcttga catcgccgcc gaggagaagc tggtcgtcat cgccgacgag 840
gtgtaccaga ccaacgtctt cgtgggcgag ttcacatcct tcaagaagag actgcgcaa 900
ctccagcagg aggtgcctgg caagtacgac aatgtcgaa ttgcttctct gcacagtgtg 960
tccaagggta tgggtggcga atgcggtcac cgaggcgggt actttgaaact cgtcggatct 1020
gacccttgg tcgcggccga gatttacaag tttgttagca ttatgctgtg cccgccggtg 1080
atcggtcagt gcctggtcga acttatgggt aaccaccca agaaggcgga gccagttac 1140
gagttgtatc agaaggagta caacagcatt agcgatggcc tacacaagcg tgccctcgcc 1200
ctgtacgaag cttcaagca gatggagggo gttgaatgcc aggagcctca gggcgccatg 1260
tacctcttcc ccagcatcac cctgcccccc aaggccgtcg aagccgccgc tgccgaaggt 1320
cggaacgccg acgaattcta ctgtctgcgc ctctcgacg caacgggtgt ttgcgtggtc 1380
cccggttcg gctttggaca gaaggagaac acgtccact tccgcacaac cttccttgcc 1440
cccgactg actgggtcga gcggatcgtc aagttccacg ccgagttcat ggccaagtat 1500
aaatag 1506

```

<210> 38

<211> 501

<212> PRT

5 <213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 38

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

[illegible]

<210> 39
<211> 1497
<212> DNA

ES 2 591 284 T3

<213> *Aspergillus oryzae*

<400> 39

atggcgactc agactacagt gtctacact actacaagca ccttgtccac cccggtcgt	60
tgcctgaacc ctgataacat caacccccac gtcacggagg ccaagtatgc cgtccgtggt	120
gagcttgctg tcaaggccga ggagtaccgc gtgaaactgg ccaatggaga caaatcgta	180
cctttcgaca gtgtcatctt tgccaacatc ggcaatcccc aacagctcga ccagaaaccc	240
atcaccttct tccgccaaagt actcagtctc ctcgagaacc ctcaactgtt gaacaacacg	300
gaagcacttc gtacatcctt tttttatgaa caagatgtcg ttgaccgggc caagaagctc	360
ctcgcggtatg tccagagcgt tgggtgcttac agtcacagcc agggagcgcc tgtgatccgc	420
caaagtatcg ccaaattcat tgaggagcgt gatggattcc cggccaaccc tcaggatttg	480
ttctgctgcg ctggtgcctc gtctggcgtc agcaccattc tcaatatcat ctgcaacggc	540
ccccaggcgc gtgtcctcgt ccctattccg caataccctc tttacactgc caccctttct	600
ctcctgaatg cgcaatgtgt accctacctc ctggaagagc aaaaggcttg gggtagcgat	660
gtgactgcca tccgtaactc gttggcgag gcccggtcta ccggcactga cgttcgttcg	720
attgtgtgta tcaaccccg taaccctact ggtgcctctt tgagcgccga ggatatcaag	780
aatgttcttg accttgctgc ggaggagaag cttgttgta ttgcggacga ggtttaccag	840
acgaacgttt tcgagggcga gttcatttcg ttcaagaaga ggcttcgtca gctgcaacag	900
gagacaccag gcaagtatga ttatgtggag ttgtctctc ttcacagtgt gtctaaaggt	960
atggtgggcg agtgtggcca ccgtggtggc tactttgagc tggttggatt cgaccctgag	1020
gttcaggccc agatctacaa gcttgtgagc atcggacttt gccaccagt cattggacag	1080
tgtttgcttg agcttatggt gaaccacccc aaggagggcg aaggcagcta tgagctgtac	1140
cagaaggagt acaatggaat cagcgaggga ctgcacaagc gcgcctttgc cttatacgag	1200
gccttccaac agatggaggg cgttgagtgt cagaaacctc agggtgccat gtatctcttc	1260
cccaccatca ctctcccacc caaggccatt gaggtgcca aggetgagaa ccgtgcgcgc	1320
gatgagttct actgcttgcg tctcctcgac gctaccggtg tctgtgttgt ccctggctcc	1380
ggcttcggcc agaaggagaa cactctgcac ttccgcacaa ctttctcggc ccctggcact	1440
5 gattgggttg aacggatcgt caagttccac tccgaattta tggccaagta caaataa	1497

<210> 40

<211> 498

<212> PRT

<213> *Aspergillus oryzae*

10 <400> 40

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Pro Leu Tyr Thr Ala Thr Leu Ser Leu Leu Asn Ala Gln Cys Val Pro
195 200 205

Tyr Leu Leu Glu Glu Gln Lys Ala Trp Gly Thr Asp Val Thr Ala Ile
210 215 220

Arg Asn Ser Leu Ala Gln Ala Arg Ser Thr Gly Thr Asp Val Arg Ser
225 230 235 240

Ile Val Val Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Ala Ser Leu Ser Ala
245 250 255

Glu Asp Ile Lys Asn Val Leu Asp Leu Ala Ala Glu Glu Lys Leu Val
260 265 270

Val Ile Ala Asp Glu Val Tyr Gln Thr Asn Val Phe Glu Gly Glu Phe
275 280 285

Ile Ser Phe Lys Lys Arg Leu Arg Gln Leu Gln Gln Glu Thr Pro Gly
290 295 300

Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Leu Val Ser Leu His Ser Val Ser Lys Gly
305 310 315 320

Met Val Gly Glu Cys Gly His Arg Gly Gly Tyr Phe Glu Leu Val Gly
325 330 335

Phe Asp Pro Glu Val Gln Ala Gln Ile Tyr Lys Leu Val Ser Ile Gly
340 345 350

Leu Cys Pro Pro Val Ile Gly Gln Cys Leu Leu Glu Leu Met Val Asn
355 360 365

Pro Pro Lys Glu Gly Glu Gly Ser Tyr Glu Leu Tyr Gln Lys Glu Tyr
370 375 380

Asn Gly Ile Ser Glu Gly Leu His Lys Arg Ala Phe Ala Leu Tyr Glu
385 390 395 400

Ala Phe Gln Gln Met Glu Gly Val Glu Cys Gln Lys Pro Gln Gly Ala
405 410 415

Met Tyr Leu Phe Pro Thr Ile Thr Leu Pro Pro Lys Ala Ile Glu Ala
420 425 430

Ala Lys Ala Glu Asn Arg Ala Ala Asp Glu Phe Tyr Cys Leu Arg Leu

ES 2 591 284 T3

435 440 445
 Leu Asp Ala Thr Gly Val Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln
 450 455 460
 Lys Glu Asn Thr Leu His Phe Arg Thr Thr Phe Leu Ala Pro Gly Thr
 465 470 475 480
 Asp Trp Val Glu Arg Ile Val Lys Phe His Ser Glu Phe Met Ala Lys
 485 490 495

Tyr Lys

<210> 41

<211> 1542

<212> DNA

5 <213> *Cryptococcus neoformans*

<400> 41

atgccagac ttagcaacgt ctattgtccc aaatcactct tacaacgtca gaccatccaa	60
atcaggtcat tcagtcagac tatgtcacct ttcaaaccgg cgcttactct tgataccatc	120
aaccccgagg ttcaggctgt tcactatgct gtccgaggcg agctcgcgat caaggcggac	180
aaatatgtcc aagtccttgc cgatataact cacaagcctt tgccgtttga aaagatcgtc	240
actgccaaca tcggtaatcc ccaacaacaa ggtcttgatc aagttcctct cacttattgg	300
cgacaaatta ttcccttatt ggagtatccc gatctgatgc agaaacatga gcagttggcc	360
aagcagattt accctggaga tgtgattgag cgagccaggg cgttacataa cgaaattgga	420
agtacgggtg cgtacactca ttccaagggt gtgttgggta tcagaaagag agtcgccaag	480
tttattgaag aacgcgacgg ttaccggcgg gaccctcaaa atatcttctc caccgcgggt	540
gcttctgccg gtgttgcttc gatccttggg gtgcgctcc gcagaggatga tggctgcatg	600
atccccatcc cccaatatcc cctctatacc gccaccctcg cttacctcga gtctgagcct	660
ctgccatact acctttctga agcggacgac tggtcgatga accacgattc tttgctcaag	720
agcgtggagg aaggcaagaa gaagggtatc cccatcaagg cgcttgtaat cattaacccc	780
ggaaacccta ccggcgcatg tttagagcaa gaggcgatgg aggcggttgt gcatctctgt	840
tatgaggaag gtatcgctct cctcgagac gaggtttacc agatgaacgt ctttgacccc	900
gaacagcgac cgttcatttc ttcaaaaag gttttgatgg atatgcccga ggagatcagg	960
gaaagtgtgg aactgggtatc ttccattcgg atctcaaaag gtgttagtgg agaattgtga	1020
aggagaggtg gatactttga atgtgtcaac attgataagg atgtgatgga ccaggtttac	1080

ES 2 591 284 T3

```

aagatggcga gtgtcacttt atgtcctccc gtctcaggcc agatcgggtg cgacctcatg 1140
gtctcccctc cgaaaccccg agacgaatct taccctttat ggaaagaaga aaccgatctg 1200
atccaaaaca atctcaagtc ccgatcatat ctcatggctg agcatttcaa caaaatggaa 1260
ggtgttttctt gcaacaatgc ggaaggagcc atgtacttgt tcccagggat taatatccct 1320
cccaaagctg tagaggcggc gaagaagttg ggtaaggaac cggatgtgat gtatgctttg 1380
gatcttcttg atgcgaccgg tatctgtgcg gtggcaggca gcggttttgg ccaagaacct 1440
gggacgttcc atttgcgagt gactgccctg tgtcccgata ctgctgaatt tatcggtcga 1500
ttccaaaagt tcaacaagga atttatggaa aagtatgcct aa 1542

```

<210> 42

<211> 480

<212> PRT

5 <213> *Cryptococcus neoformans*

<400> 42

```

Met Pro Arg Leu Ser Asn Val Tyr Cys Pro Lys Ser Leu Leu Gln Arg
1          5          10          15

```

```

Gln Thr Ile Gln Ile Arg Ser Phe Ser Gln Thr Met Ser Pro Phe Lys
          20          25          30

```

```

Pro Ala Leu Thr Leu Asp Thr Ile Asn Pro Ala Val Gln Ala Val His
35          40          45

```

```

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

```

```

Val Leu Ala Asp Ile Thr His Lys Pro Leu Pro Phe Glu Lys Ile Val
65          70          75          80

```

```

Thr Ala Asn Ile Gly Asn Pro Gln Gln Gln Gly Leu Asp Gln Val Pro
85          90          95

```

```

Leu Thr Tyr Trp Arg Gln Ile Ile Ser Leu Leu Glu Tyr Pro Asp Leu
100         105         110

```

```

Met Gln Lys His Glu Gln Leu Ala Lys Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Val
115          120          125

```

```

Ile Glu Arg Ala Arg Ala Leu His Asn Glu Ile Gly Ser Thr Gly Ala
130          135          140

```

```

Tyr Thr His Ser Lys Gly Val Leu Gly Ile Arg Lys Arg Val Ala Lys

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Ile Gln Asn Asn Leu Lys Ser Arg Ser Tyr Leu Met Ala Glu His Phe
405 410 415

Asn Lys Met Glu Gly Val Ser Cys Asn Asn Ala Glu Gly Ala Met Tyr
420 425 430

Leu Phe Pro Arg Ile Asn Ile Pro Pro Lys Ala Val Glu Ala Ala Lys
435 440 445

Lys Leu Gly Lys Glu Pro Asp Val Met Tyr Ala Leu Asp Leu Leu Asp
450 455 460

Ala Thr Gly Ile Cys Ala Val Ala Gly Ser Gly Phe Gly Gln Glu Pro
465 470 475 480

<210> 43

<211> 1605

<212> DNA

5 <213> Dictyostelium discoideum

<400> 43

```
atgttcaaaa gaagtttaaa agttttatta tcaaattccac ccatcaacag agtaaagccc 60
tcttcaacaa ttattcaacc actttcaaat actactacaa caacaataat taataataat 120
aatataacta attttgaaaa aatgacacat aaaaaatcta tgacaattga taatatattgc 180
caaaatgtaa gaaatgcaca atatgcagta cgtggtgaat tagttattcg tgcagaagca 240
atttcacatc aattacaaaa acaaaaaaca gaaggcacaa aacattacc atttgaagag 300
attgtctatt gtaatatattg taatccacaa caattgaaac aaaaaccatt aacttatttc 360
cgtcaagttg tatcattagt tgaatgtcca gatttattag ataattcata cgttgaaaag 420
atatatccag ccatggttat ctacgtgct aaagagatat taggatcaat taataataca 480
acaggtgcct attccaatag tcaaggtatt ggtttagttt taagatcagt tgcagatttc 540
atagagagac gtgatggaca taaatctgat ccatccgaaa ttttccttac agatggtgca 600
tcagttggtg tacaacgtat tttgaaactt ttaattaaag atcggttcaga cggtatotta 660
attccaattc cacaatatcc actctacagt gccaccattg aattatataa tggcagtcaa 720
ttaggggtacc tattaaatga agagaaagggt tggcactcg agatctcca attggagcat 780
tctacaatg atgcagtttc aaagggtatt aatccacgtg cactcgttat catcaatoca 840
ggtaatccaa ctgggtcaatg tttagataga gcaaatatgg aagagattgt caagttttgt 900
ttagaaaaga atgtagtatt attggctgat gaagtctatc aagagaatgt ttatgtcaaa 960
gagagtaaac cattcatctc attcaaaaag gttgtcaaag atatgggtgg tgattatgca 1020
```

ES 2 591 284 T3

gatttagaga tggtttcatt ccattcagtt agtaaagggtt tcgttggtga atgtggtaaa 1080
 cgtgggtggtt atatggaatt aaatggtgtc actcaagatg ttaaagctga aatttataaa 1140
 ctgcgatcaa ttggtttatg tccaaatggt attggtcaat tggttggtga tttaatgggt 1200
 cgtccaccag ttgctggtga acaatcacat gatctctacc ttaaagaaaag agataaatatc 1260
 tatgaatcctt taaaaaaacg tgcaaattctc ttaacaaatg ctttaaataa tcttgaaggt 1320
 gtaacttgta atccatcaga aggtgcaatg tatgctttcc cacaaattcg tcttcagct 1380
 aaagctgtag aatatgcaaa ttcaattggt aaagcaccag atgcttacta ttgtattcaa 1440
 ttactcgaag ccactggtat ctgtgttgta ccaggtagtg gtttcggtca aaaagatggt 1500
 acttggcatt ttagaactac cttcttacct tctgaagaag caattgaagg tgtttgtaag 1560
 agaatcgctg atttccatca atcatttatg aataaatata aataa 1605

<210> 44

<211> 534

<212> PRT

5 <213> Dictyostelium discoideum

<400> 44

Met Phe Lys Arg Ser Leu Lys Val Leu Leu Ser Asn Pro Pro Ile Asn
 1 5 10 15

Arg Val Lys Pro Ser Ser Thr Ile Ile Gln Pro Leu Ser Asn Thr Thr
 20 25 30

Thr Thr Thr Ile Ile Asn Asn Asn Asn Ile Thr Asn Phe Glu Lys Met
 35 40 45

Thr His Lys Lys Ser Met Thr Ile Asp Asn Ile Cys Gln Asn Val Arg
 50 55 60

Asn Ala Gln Tyr Ala Val Arg Gly Glu Leu Val Ile Arg Ala Glu Ala
 65 70 75 80

Ile Ser His Gln Leu Gln Lys Gln Lys Thr Glu Gly Thr Lys Thr Leu
 85 90 95

Pro Phe Glu Glu Ile Val Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Gln Leu
 100 105 110

Lys Gln Lys Pro Leu Thr Tyr Phe Arg Gln Val Val Ser Leu Val Glu
 115 120 125

ES 2 591 284 T3

Cys Pro Asp Leu Leu Asp Asn Pro Tyr Val Glu Lys Ile Tyr Pro Ala
 130 135 140

Asp Val Ile Ser Arg Ala Lys Glu Ile Leu Gly Ser Ile Asn Asn Thr
 145 150 155 160

Thr Gly Ala Tyr Ser Asn Ser Gln Gly Ile Gly Leu Val Leu Arg Ser
 165 170 175

Val Ala Asp Phe Ile Glu Arg Arg Asp Gly His Lys Ser Asp Pro Ser
 180 185 190

Glu Ile Phe Leu Thr Asp Gly Ala Ser Val Gly Val Gln Arg Ile Leu
 195 200 205

Lys Leu Leu Ile Lys Asp Arg Ser Asp Gly Ile Leu Ile Pro Ile Pro
 210 215 220

Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Thr Ile Glu Leu Tyr Asn Gly Ser Gln
 225 230 235 240

Leu Gly Tyr Leu Leu Asn Glu Glu Lys Gly Trp Ser Leu Glu Ile Ser
 245 250 255

Gln Leu Glu His Ser Tyr Asn Asp Ala Val Ser Lys Gly Ile Asn Pro
 260 265 270

Arg Ala Leu Val Ile Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Cys Leu
 275 280 285

Asp Arg Ala Asn Met Glu Glu Ile Val Lys Phe Cys Leu Glu Lys Asn
 290 295 300

Val Val Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Glu Asn Val Tyr Val Lys
 305 310 315 320

Glu Ser Lys Pro Phe Ile Ser Phe Lys Lys Val Val Lys Asp Met Gly
 325 330 335

Gly Asp Tyr Ala Asp Leu Glu Met Val Ser Phe His Ser Val Ser Lys
 340 345 350

Gly Phe Val Gly Glu Cys Gly Lys Arg Gly Gly Tyr Met Glu Leu Asn
 355 360 365

Gly Val Thr Gln Asp Val Lys Ala Glu Ile Tyr Lys Leu Ala Ser Ile

ES 2 591 284 T3

370 375 380

Gly Leu Cys Pro Asn Val Ile Gly Gln Leu Val Val Asp Leu Met Val
385 390 395 400

Arg Pro Pro Val Ala Gly Glu Gln Ser His Asp Leu Tyr Leu Lys Glu
405 410 415

Arg Asp Asn Ile Tyr Glu Ser Leu Lys Lys Arg Ala Asn Leu Leu Thr
420 425 430

Asn Ala Leu Asn Asn Leu Glu Gly Val Thr Cys Asn Pro Ser Glu Gly
435 440 445

Ala Met Tyr Ala Phe Pro Gln Ile Arg Leu Pro Ala Lys Ala Val Glu
450 455 460

Tyr Ala Asn Ser Ile Gly Lys Ala Pro Asp Ala Tyr Tyr Cys Ile Gln
465 470 475 480

Leu Leu Glu Ala Thr Gly Ile Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly
485 490 495

Gln Lys Asp Gly Thr Trp His Phe Arg Thr Thr Phe Leu Pro Ser Glu
500 505 510

Glu Ala Ile Glu Gly Val Cys Lys Arg Ile Ala Asp Phe His Gln Ser
515 520 525

Phe Met Asn Lys Tyr Lys
530

<210> 45

<211> 1710

<212> DNA

5 <213> Trypanosoma brucei

<400> 45

atggatatat atttattttc cgttttggttt atacagaacg aggaaaagtg tttggatttt 60

ctaaacatta gtaagaagaa caaagccaag tcgagcgtac aacacattgg cgggttagcg 120

cgaaaacaga atcctgaacc cacaaaatca atttttgtgt cgagatacgg agcacgatca 180

ctgaagacct cgacaatgaa aggtaaccag gaattttttc agaagggtgg ggcccacgtt 240

tccaaggggc ttcacatcaa cccacgcgta aagaaggctc agtatgccgt gcgcgggctt 300

gtgccgatgc gagccgacga aatcagggag gaaatccgtt caggcacggg gaagtcgaag 360

ES 2 591 284 T3

```

ttctccttca acgaactggt ttactgcaac attggcaacc cccaagccct ggagcagaag 420
ccgcttacct ttcaccgcca agtgatgtcg cttatcgatg ctccatttct gcttgaggat 480
aacgccgtcg tctctcgata tccctctgat gctgtttccc gtgcgcgtct ctacttgggc 540
cacatcggcc aacgtactgg cgcctacacg gactccgcag gctatgcctt tgtacgtgac 600
atcgtcgcgc agtatgtgaa tgagcgtgac gcctatgtaa aaccgcttca ggaggcatcg 660
tcgattgtgc ttacagacgg cgcaagcact ggtgtgcgca taatcttaca gacgcttggtg 720
ggcgatgaga aggacgctgt gatgattccc atccgcagt atccgctgta cacggcacag 780
attgcattgt tgggaggtag ccccgcgatg tattaccttc gtgagagcga aggctgggag 840
ctgaacgttg gagagctcga ggcagtatac aaagactgtg tggcgaacgg aaacgcgacg 900
ccccgcgtgc tcgtcgtgat taaccctggt aaccctacag gtggcgtgtt ggagcgact 960
gtgatggagg aggttgccaa gttctgttgc gatcacggtg ttgtgctcat ggccgatgag 1020
gtttaccagg aaaatatcta caccgcgacc aagcgggttg agagttttcg gaagattgtg 1080
ctcgaacttc caccaccata caacaccgac accgtgcttg ttctcttgca ctccgtgtcg 1140
aagggatatta tcggtgagtg tggtcgccgt ggtgggtact tcacactcac aaacgctccg 1200
cctgagttag tggagcaggt gatgaaattg tgctctatta acctctgcag caacgtcaac 1260
ggtcagctta tgacggcact gatgtgctcc ccgccgaaac ctggcgatgc gagcttcgac 1320
cactacaagg cagagtacag tggcattttt gaaagcctta agcgccgtgc tgacctgctt 1380
gcaaagggaac tgaacaacat ccgtggtttc aagtcoccaat ctgttgaggg cgccatgtac 1440
gctttcccca ctattgagct cctcccaag tacgtgaagc acaacgatga gatgaactca 1500
aaggaggggc gacagcttgc gccggacgcg cgttgggcac tggagcttct cgagagcacc 1560
ggatattgtg tggtgccggg ttctggcttt gggcagcagc ctgggacact gcacttcgc 1620
acgacgatcc tcccaccga agcgcatatg gacggtgtgg tgaaggctct gcgccagttc 1680
caggagggca tttgggcaa gtatgcataa 1710

```

<210> 46

<211> 569

<212> PRT

5 <213> Trypanosoma brucei

<400> 46

Met Asp Ile Tyr Leu Phe Ser Val Trp Phe Ile Gln Asn Glu Glu Lys
1 5 10 15

Cys Leu Asp Phe Leu Asn Ile Ser Lys Lys Asn Lys Ala Lys Ser Ser
20 25 30

ES 2 591 284 T3

Val Gln His Ile Gly Gly Leu Ala Arg Lys Gln Asn Pro Glu Pro Thr
35 40 45

Lys Ser Ile Phe Val Ser Arg Tyr Gly Ala Arg Ser Leu Lys Thr Ser
50 55 60

Thr Met Lys Gly Asn Gln Glu Phe Phe Gln Lys Gly Gly Ala His Val
65 70 75 80

Ser Lys Gly Val His Ile Asn Pro Arg Val Lys Lys Ala Gln Tyr Ala
85 90 95

Val Arg Gly Leu Val Pro Met Arg Ala Asp Glu Ile Arg Glu Glu Ile
100 105 110

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

Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ala Leu Glu Gln Lys Pro Leu Thr Phe
130 135 140

His Arg Gln Val Met Ser Leu Ile Asp Ala Pro Phe Leu Leu Glu Asp
145 150 155 160

Asn Ala Val Val Ser Arg Tyr Pro Ser Asp Ala Val Ser Arg Ala Arg
165 170 175

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

Ala Gly Tyr Ala Phe Val Arg Asp Ile Val Ala Gln Tyr Val Asn Glu
195 200 205

Arg Asp Ala Tyr Val Lys Pro Leu Gln Glu Ala Ser Ser Ile Val Leu
210 215 220

Thr Asp Gly Ala Ser Thr Gly Val Arg Ile Ile Leu Gln Thr Leu Val
225 230 235 240

Gly Asp Glu Lys Asp Ala Val Met Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu
245 250 255

Tyr Thr Ala Gln Ile Ala Leu Leu Gly Gly Thr Pro Ala Met Tyr Tyr
260 265 270

ES 2 591 284 T3

Leu Arg Glu Ser Glu Gly Trp Ala Leu Asn Val Gly Glu Leu Glu Ala
 275 280 285
 Val Tyr Lys Asp Cys Val Ala Asn Gly Asn Ala Thr Pro Arg Val Leu
 290 295 300
 Val Val Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gly Val Leu Glu Arg Thr
 305 310 315 320
 Val Met Glu Glu Val Ala Lys Phe Cys Cys Asp His Gly Val Val Leu
 325 330 335
 Met Ala Asp Glu Val Tyr Gln Glu Asn Ile Tyr Thr Ala Thr Lys Arg
 340 345 350
 Phe Glu Ser Phe Arg Lys Ile Val Leu Glu Leu Pro Pro Pro Tyr Asn
 355 360 365
 Thr Asp Thr Val Leu Val Ser Leu His Ser Val Ser Lys Gly Ile Ile
 370 375 380
 Gly Glu Cys Gly Arg Arg Gly Gly Tyr Phe Thr Leu Thr Asn Ala Pro
 385 390 395 400
 Pro Glu Leu Val Glu Gln Val Met Lys Leu Cys Ser Ile Asn Leu Cys
 405 410 415
 Ser Asn Val Asn Gly Gln Leu Met Thr Ala Leu Met Cys Ser Pro Pro
 420 425 430
 Lys Pro Gly Asp Ala Ser Phe Asp His Tyr Thr Ala Glu Tyr Ser Gly
 435 440 445
 Ile Phe Glu Ser Leu Lys Arg Arg Ala Asp Leu Leu Ala Lys Glu Leu
 450 455 460
 Asn Asn Ile Arg Gly Phe Lys Ser Gln Ser Val Glu Gly Ala Met Tyr
 465 470 475 480
 Ala Phe Pro Thr Ile Glu Leu Pro Pro Lys Tyr Val Lys His Asn Asp
 485 490 495
 Glu Met Asn Ser Lys Glu Gly Arg Gln Leu Ala Pro Asp Ala Arg Trp
 500 505 510
 Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ser Thr Gly Ile Val Val Val Pro Gly Ser

ES 2 591 284 T3

515

520

525

Gly Phe Gly Gln Gln Pro Gly Thr Leu His Phe Arg Thr Thr Ile Leu
530 535 540

Pro Pro Glu Ala His Met Glu Arg Val Val Lys Ala Leu Arg Gln Phe
545 550 555 560

Gln Glu Gly Ile Trp Ala Lys Tyr Ala
565

<210> 47

<211> 1494

<212> DNA

5 <213> Leishmania major

<400> 47

```

atgctgcgcc acgctgctcg ttgcttttca ccaaggcaat gctacgtaag ccctcgcgtc      60
atggaggcgg aatacgccgt gcgggggctg atcccggcgc gcgcggatga gatcaaggcg      120
gacttggtta caggccacgg cacctactcg ttcgaaagcc tcgtgtactg caacatcggc      180
aaccgcagtc cagtggggca gatgccgcta acgttctacc gacaagtgat ggtgctcgtc      240
gatgcgcctg tcctgctgga ggatgcggaa atcgttgccg ggctgccaga ggacgccgtt      300
gcacgcgcgc gcaggtacct ttcgagatc gggacgggca ccggcgcgta cacagagtct      360
ttcggttcc gggttgcccc cgctgccgtt gcggcgacaca tcaacgagct cgaccatggc      420
gtgagcccg gtgcgacggt gaacgatata tgtctgacag acggcgcgag catgggtgcg      480
aagctgttcc tgcagctcct tgtgggcggc gcgagcgatg ctgtgatgat cccggttccg      540
cagtatccgc tatactctgc gcagattgct ttacttggcg ggggtgaagg ggcctacggc      600
ctgcacgagtc ctgaggggtg ggtaataaag ttgtcggacc ttgttgccgc gtacgagcgg      660
tgctgacccg agagcggcgc gacgccgcgc ttgtttgtgt gcatcaaccc cgggaacccg      720
acggggaacg tactggagcg ctgcgtgatg gaggacgtcg tgcggttctg ccacgagcgc      780
ggcatgctgc tgcctgcaga cgaggtgtac caggagaacg tgtacgacac gcgacgcgg      840
tttttgagct tccgcgaggt tgtgcttggg atgcctgagc cgtactgctc ggagacgatg      900
cttgtgtcac tgcactcgac atcgaaaggg gtgattggtg aatgcgggcg gcgcggcggg      960
tatttctgca tgacgaacct gcctgctgcg ctgcgccagc aggttgtgaa gctgtgctcg     1020
atcaacctgt gtgcaaacgt gaacgggcag ttgatgactg cgctgatgtg ctgcgccgcg     1080
cgcgaggggc aagcgagcta cgcgctgcac cggcgcgagt acgacgagat ctttacgggc     1140
atgaaggagc gcgctgagct gctggcgcgc gagcttgggg ctgtgcgcgg gctctcgtgc     1200
caaccggtgg agggcgcaat gtacgcgttc ccgagaattg tgttgccctga gcggtacgcc     1260
cagcgaacg aggagctgaa cgcgaaggag ggtcggcagc ttgcgctgga cgcgcggtgg     1320
gcgctggagc tgcctggagtc gagcgggata gttgttgtgc ccgggtctgg gttcgggcag     1380
gaacccggga cgctgcactt tcggatcacg attctcccgc ctcttgaaca gattgatcgg     1440
atggtgcgtg cgatccgcga gttccaggac cggatctacg agcagtacgc ttaa          1494

```

ES 2 591 284 T3

<210> 48
 <211> 497
 <212> PRT
 <213> Leishmania major

5 <400> 48
 Met Leu Arg His Ala Ala Arg Cys Phe Ser Pro Arg Gln Cys Tyr Val
 1 5 10 15
 Ser Pro Arg Val Met Glu Ala Glu Tyr Ala Val Arg Gly Leu Ile Pro
 20 25 30
 Ala Arg Ala Asp Glu Ile Lys Ala Asp Leu Ala Thr Gly His Gly Thr
 35 40 45
 Tyr Ser Phe Glu Ser Leu Val Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ser
 50 55 60
 Val Gly Gln Met Pro Leu Thr Phe Tyr Arg Gln Val Met Val Leu Val
 65 70 75 80
 Asp Ala Pro Phe Leu Leu Glu Asp Ala Glu Ile Val Ala Arg Leu Pro
 85 90 95
 Glu Asp Ala Val Ala Arg Ala Arg Arg Tyr Leu Ser Glu Ile Gly Thr
 100 105 110
 Gly Thr Gly Ala Tyr Thr Glu Ser Phe Gly Phe Arg Phe Ala Arg Ala
 115 120 125
 Ala Val Ala Ala His Ile Asn Glu Leu Asp His Gly Val Ser Pro Ala
 130 135 140
 Ala Thr Val Asn Asp Ile Cys Leu Thr Asp Gly Ala Ser Met Gly Ala
 145 150 155 160
 Lys Leu Phe Leu Gln Leu Leu Val Gly Gly Ala Ser Asp Ala Val Met
 165 170 175

ES 2 591 284 T3

Ile Pro Val Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Gln Ile Ala Leu Leu
180 185 190

Gly Gly Val Lys Val Pro Tyr Gly Leu His Glu Ser Glu Gly Trp Val
195 200 205

Met Lys Leu Ser Asp Leu Val Ala Ala Tyr Glu Arg Cys Val Thr Glu
210 215 220

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

Thr Gly Asn Val Leu Glu Arg Cys Val Met Glu Asp Val Val Arg Phe
245 250 255

Cys His Glu Arg Gly Met Leu Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Glu
260 265 270

Asn Val Tyr Asp Thr Arg Arg Arg Phe Leu Ser Phe Arg Glu Val Val
275 280 285

Leu Gly Met Pro Glu Pro Tyr Cys Ser Glu Thr Met Leu Val Ser Leu
290 295 300

His Ser Thr Ser Lys Gly Val Ile Gly Glu Cys Gly Arg Arg Gly Gly
305 310 315 320

Tyr Phe Cys Met Thr Asn Leu Pro Ala Ala Leu Arg Gln Gln Val Val
325 330 335

Lys Leu Cys Ser Ile Asn Leu Cys Ala Asn Val Asn Gly Gln Leu Met
340 345 350

Thr Ala Leu Met Cys Ser Pro Pro Arg Glu Gly Glu Ala Ser Tyr Ala
355 360 365

Leu His Arg Arg Glu Tyr Asp Glu Ile Phe Thr Gly Met Lys Glu Arg
370 375 380

Ala Glu Leu Leu Ala Arg Glu Leu Gly Ala Val Arg Gly Leu Ser Cys
385 390 395 400

Gln Pro Val Glu Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Arg Ile Val Leu Pro
405 410 415

ES 2 591 284 T3

Glu Arg Tyr Ala Gln Arg Asn Glu Glu Leu Asn Ala Lys Glu Gly Arg
420 425 430

Gln Leu Ala Leu Asp Ala Arg Trp Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ser Ser
435 440 445

Gly Ile Val Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Glu Pro Gly Thr
450 455 460

Leu His Phe Arg Ile Thr Ile Leu Pro Pro Leu Glu Gln Ile Asp Arg
465 470 475 480

Met Val Arg Ala Ile Arg Glu Phe Gln Asp Arg Ile Tyr Glu Gln Tyr
485 490 495

Ala

<210> 49

<211> 1455

<212> DNA

5 <213> Entamoeba histolytica

<400> 49

```
atgaaagcat tttcaagaca aagtattaat ccttgtatca ttgcaactca atatgctgtt 60
agaggaaaat tagtattaga ggcaaatgag attcaaaaag aaattgaaga agcaagaaaa 120
aaaggaaaaa ataatcctta tccatttgag aaagtagttt attgtaatat tggtaatcca 180
cagatatgta accaacagcc attaacatat ccaaggcaga ttatctcaat agttgaatat 240
cctgagcttt taaatcatac aacccttttt ccgaaagatg ttatcaccca tgctaaaaaa 300
attattaata gtcttgggtg tactggaaca agtgggtgcat atactaattc tatgggagtt 360
attcaattca gaaaatcaat ttgtaaattt ataaaacata gagatggaac tgctccatcc 420
cctgatgacg tatTTataac cgatggagca tctactggaa taaaatgat tttaaatatg 480
ttgatttcac atcctcttca tgggaattatg attcctattc cacaataccc attatacagt 540
gcttcaatat ctcaattcgg aggttttcaa attaattact ttctagatga atcaaaaaaa 600
tgggtcaacag atatgacatc cgtaagaaaa gtttatgaac aagcgggtga aaaaggtatt 660
caagtgaaag gatttggttg tattaaccca ggtaatccaa ctggacaagt tcttacagtc 720
caaaatatga aagaaattat agaattttgc tatgaaaaaa aaatttgttt attagctgat 780
gaagtatatc aagagaatat ctacggtgaa ataccattta catcattcag aaaggtattg 840
aagtcaatga gggatgaggt gaaaaatagt gttgagctaa tctcattttt tagtgtttca 900
aaaggatttt atgggtgaatg tggaaagcga ggtggatatt tccagataga aaatattaat 960
```

ES 2 591 284 T3

```
tcatttgctc gttctcagat gtataaaata gcatctacca atttatgttc aaatgtagtt 1020
gggtcaagaga tgggttgaat aatttgcaac ccaccaaag aaggtgatga atcttatcca 1080
aaatacatga atgaaaaaat gtctatttta aactctttga aaagaaaagc caagttactc 1140
tattctgttc taaatgagtg tgaaggaatt tcttgtaatg aagctatggg tgctctttat 1200
cttttcccaa agattacatt cccaaacaaa tatattgatg agtgtaaaag aaaggatcaa 1260
aaaccagatg aattgtattg tttaaggatg ttaaaaagta taggggtgtg tgttgttcca 1320
ggatctgggtt ttggtcaaaa agataatacg tatcatttta gaattgccat tctaccacca 1380
gaaaatgaaa tacagaatat tgccgtcaaa ataaaaactt ttcatacatc ttttatgaag 1440
gactattgtc actaa 1455
```

<210> 50

<211> 484

<212> PRT

5 <213> Entamoeba histolytica

<400> 50

```
Met Lys Ala Phe Ser Arg Gln Ser Ile Asn Pro Cys Ile Ile Ala Thr
1 5 10 15
```

```
Gln Tyr Ala Val Arg Gly Lys Leu Val Leu Glu Ala Asn Glu Ile Gln
20 25 30
```

```
Lys Glu Ile Glu Glu Ala Arg Lys Lys Gly Lys Asn Asn Pro Tyr Pro
35 40 45
```

```
Phe Glu Lys Val Val Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ile Cys Asn
50 55 60
```

```
Gln Gln Pro Leu Thr Tyr Pro Arg Gln Ile Ile Ser Ile Val Glu Tyr
65 70 75 80
```

```
Pro Glu Leu Leu Asn His Thr Thr Leu Phe Pro Lys Asp Val Ile Thr
85 90 95
```

```
His Ala Lys Lys Ile Ile Asn Ser Leu Gly Cys Thr Gly Thr Ser Gly
100 105 110
```

```
Ala Tyr Thr Asn Ser Met Gly Val Ile Gln Phe Arg Lys Ser Ile Cys
115 120 125
```

```
Lys Phe Ile Lys His Arg Asp Gly Thr Ala Pro Ser Pro Asp Asp Val
130 135 140
```

ES 2 591 284 T3

Phe Ile Thr Asp Gly Ala Ser Thr Gly Ile Lys Met Ile Leu Asn Met
145 150 155 160

Leu Ile Ser His Pro Leu His Gly Ile Met Ile Pro Ile Pro Gln Tyr
165 170 175

Pro Leu Tyr Ser Ala Ser Ile Ser Gln Phe Gly Gly Phe Gln Ile Asn
180 185 190

Tyr Phe Leu Asp Glu Ser Lys Lys Trp Ser Thr Asp Met Thr Ser Val
195 200 205

Arg Lys Val Tyr Glu Gln Ala Val Glu Lys Gly Ile Gln Val Lys Gly
210 215 220

Phe Val Cys Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Val Leu Thr Val
225 230 235 240

Gln Asn Met Lys Glu Ile Ile Glu Phe Cys Tyr Glu Lys Lys Ile Cys
245 250 255

Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Glu Asn Ile Tyr Gly Glu Ile Pro
260 265 270

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

Asn Ser Val Glu Leu Ile Ser Phe Phe Ser Val Ser Lys Gly Phe Tyr
290 295 300

Gly Glu Cys Gly Lys Arg Gly Gly Tyr Phe Gln Ile Glu Asn Ile Asn
305 310 315 320

Ser Phe Ala Arg Ser Gln Met Tyr Lys Ile Ala Ser Thr Asn Leu Cys
325 330 335

Ser Asn Val Val Gly Gln Glu Met Val Glu Ile Ile Cys Asn Pro Pro
340 345 350

Lys Glu Gly Asp Glu Ser Tyr Pro Lys Tyr Met Asn Glu Lys Met Ser
355 360 365

Ile Leu Asn Ser Leu Lys Arg Lys Ala Lys Leu Leu Tyr Ser Val Leu
370 375 380

ES 2 591 284 T3

Asn Glu Cys Glu Gly Ile Ser Cys Asn Glu Ala Met Gly Ala Leu Tyr
385 390 395 400

Leu Phe Pro Lys Ile Thr Phe Pro Asn Lys Tyr Ile Asp Glu Cys Lys
405 410 415

Arg Lys Asp Gln Lys Pro Asp Glu Leu Tyr Cys Leu Arg Met Leu Lys
420 425 430

Ser Ile Gly Val Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Lys Asp
435 440 445

Asn Thr Tyr His Phe Arg Ile Ala Ile Leu Pro Pro Glu Asn Glu Ile
450 455 460

Gln Asn Ile Ala Val Lys Ile Lys Thr Phe His Thr Ser Phe Met Lys
465 470 475 480

Asp Tyr Cys His

<210> 51

<211> 1452

<212> DNA

5 <213> Entamoeba histolytica

<400> 51

atgagatcat tcgctagtga aaatattagt ccagatgtag ttgcattcca atttgcgtga	60
cgtggtaaaa ttgctattgt ttcagaagaa attgataatg ctattaaaaa agcaaaagca	120
gaaggtaaac caaatcctta tccatttgaa aaagttgtta aatgtaatag tggtaatcct	180
caattattaa atcaaaaacc attaaccttt gttagagaaa ttacttctat ggtagaatat	240
cctcctctta cagaacatcc agaacttttc catgctgatg ctggtgctcg tgctaaagaa	300
attattaaag ctactggttg taatggaaca actggtgctt actcaccatc taaaggtctt	360
gcttatgtta gacaaacaat tgcacgtttc ttagaagaaa gagataatgt tccaatgtcc	420
ccagaagata tttatttaac tgatggtgct tctattgcta ttaagattgt tatgcaatta	480
atgctttcac atccacttca tggattatg attccaaatc cacaatatcc atttatggt	540
gcttgatttc aacaattagg aggaaaaaca tgtcattata atttaaacga agataattat	600
tggttaccag acattaatga tattaaggaa caatatgaaa aatatcagaa tgaaggaatt	660
aaaattaagg cattagtgtg tattaatcca ggaaatccat gtggagaagt ttaccagtt	720
gacactataa aagaaattat tagattctgt aacgaaaaga agatttggtt aatggctgat	780

ES 2 591 284 T3

gaagtatatc aagaaaatat ttggactgat gttccattca actcatttag aaaaattctt 840
gctacaatgg aaccagaaat tgcacatgga ctggaattaa tttctttcca ttctatttca 900
aaaggattct atggagaatg tggtaagaga ggaggaatgt ttgcatgtac caatattcca 960
gaatttgctc gtttaaatgat gtataaaatt atttctacta ctttatgttc taatgttgta 1020
ggacaagttg taatgtctat aatttgaat ctccaaaag aaggagaccc atcctatcca 1080
ttattttaaac aagaaagaga tgaaatcctt ggctctttaa aacgtaaagc agaatattta 1140
tgtgatattt tcaataagtg tgaaggtatg tcttgtaata gagctgctgg agctatgtat 1200
cttttcccaa gaattacatt accagaaaaa ttcataaaag aatgtcatga aagacatgaa 1260
gatccaaatg aaacatattg tattgaaatg ttaaaaaaga ctggaattgc tgttgtaaaa 1320
gggtctggat ttggtcagaa aaagggatca tatcatttta gaattgcttt gttaccaoca 1380
gaaaatgaaa ttgaagaagt tggaaaaaga attcaagtat tccataattc ttttattcaa 1440
caatacaagt aa 1452

<210> 52

<211> 483

<212> PRT

5 <213> Entamoeba histolytica

<400> 52

Met Arg Ser Phe Ala Ser Glu Asn Ile Ser Pro Asp Val Val Ala Phe
1 5 10 15

Gln Phe Ala Val Arg Gly Lys Ile Ala Ile Val Ser Glu Glu Ile Asp
20 25 30

Asn Ala Ile Lys Lys Ala Lys Ala Glu Gly Lys Pro Asn Pro Tyr Pro
35 40 45

Phe Glu Lys Val Val Lys Cys Asn Ser Gly Asn Pro Gln Leu Leu Asn
50 55 60

Gln Lys Pro Leu Thr Phe Val Arg Glu Ile Thr Ser Met Val Glu Tyr
65 70 75 80

Pro Pro Leu Thr Glu His Pro Glu Leu Phe His Ala Asp Ala Val Ala
85 90 95

Arg Ala Lys Glu Ile Ile Lys Ala Thr Gly Cys Asn Gly Thr Thr Gly
100 105 110

Ala Tyr Ser Pro Ser Lys Gly Leu Ala Tyr Val Arg Gln Thr Ile Ala

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Ile Leu Gly Ser Leu Lys Arg Lys Ala Glu Tyr Leu Cys Asp Ile Phe
370 375 380

Asn Lys Cys Glu Gly Met Ser Cys Asn Arg Ala Ala Gly Ala Met Tyr
385 390 395 400

Leu Phe Pro Arg Ile Thr Leu Pro Glu Lys Phe Ile Lys Glu Cys His
405 410 415

Glu Arg His Glu Asp Pro Asn Glu Thr Tyr Cys Ile Glu Met Leu Lys
420 425 430

Lys Thr Gly Ile Ala Val Val Lys Gly Ser Gly Phe Gly Gln Lys Lys
435 440 445

Gly Thr Tyr His Phe Arg Ile Ala Leu Leu Pro Pro Glu Asn Glu Ile
450 455 460

Glu Glu Val Gly Lys Arg Ile Gln Val Phe His Asn Ser Phe Ile Gln
465 470 475 480

Gln Tyr Lys

<210> 53

<211> 1482

<212> DNA

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 53

```
atgtctgggt cacgaaagga aattcgcata aacccccgtg tgggtggcggc agagtatgcg      60
gtgcgtggga tgctcccat gcgtgcggac gagatcaggg cgccctggc gacaccggag      120
gggaaggcca agtaccctt ctccagcatt gtgtactgca acattgggaa cccgcaggca      180
ctggaacaga agccgctgac gttcttcgg caggtgatgt cgctgattga cgcgcggttc      240
ctgctggaga acgagaaggt tacgtgcag ttccggcgg atgcggtggc gcgtgcgagg      300
gagtatcttc gccacatcgg cgatcgcacg ggcgcctaca cggactctgc gggctacgcc      360
tttgtccgtg acatcgtggc gcggcaaata aatgaacggc accacgagat aaagccgctg      420
gtggacgcat cctctatctt tctgacggac ggcgcgagct cgggcgtgcg tcttttgctg      480
caggttctcg tgggtgacgc gagtgatgcg gtgatggttc ccattccgca gtaccgctg      540
tacacggcgc agcttacgct tcttgccggc acgcccgca tgtactacct gtgtgagaag      600
gataactggg cactgaacgt ggaggagctg gcgtcgggtg acgacgagtg cgtggcgaag      660
```

ES 2 591 284 T3

```

aataatgcga cccgcgcgt gctcgttggt atcaaccctg ggaacccgac tggcggcgtg 720
ctggatcgcg acgtgatgga ggccgtggcg aaattctgct gcgaccgcgg cattgtgctg 780
atggcggacg aggtgtacca ggagaacgtg tacgcggcgg gaaagcggtt cttgagcttc 840
cgggaagtgg tgcttgggct gccggcgccg tacaacacgg acacggtgct ggctctgctg 900
cactcgacgt cgaagggcat cattggtgag tgcgggcgcc gcggcgggta cttctgcctc 960
acaaacttcc ccgcgcggt tcgggagcag gtgttaaaga tgtgctccat ggttccgtgc 1020
agcagcgtga atgggcagtt gatgacggca ctgatgtgct cgccaccgcg gcccggtgac 1080
gcgagctatg agtcatactg ggcgagtagc aatgggatct ttgcgagtct aaagaagcgc 1140
gcctctgctg ttgcgaagga gctgagcacg attcgcgggt tttcttgcca gccggtggaa 1200
ggggcgatgt acgcgtttcc gacgattgag ctgccggaga agtactttca gcacaatgag 1260
gagctgaacg cgaaggaggg gcgaaagctt gggcccgaca cgcgatgggc gttggagctt 1320
ctggagagca gcgggggtgt tggtgtggcc ggctctgggt ttggtcagca gccaacacg 1380
ctgcacttcc gcacgacgat cctgccgcgg gagcagcaga tggaacggat ggtgaaggcg 1440
atgcgcacat tccaggaggg catttgggca aagtacgggt aa 1482

```

<210> 54

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 54

```

Met Ser Gly Ser Arg Lys Glu Ile Arg Ile Asn Pro Arg Val Val Ala
1           5           10           15

```

```

Ala Glu Tyr Ala Val Arg Gly Met Leu Pro Met Arg Ala Asp Glu Ile
          20           25           30

```

```

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

```

```

Ser Ile Val Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ala Leu Glu Gln Lys
          50           55           60

```

```

Pro Leu Thr Phe Phe Arg Gln Val Met Ser Leu Ile Asp Ala Pro Phe
65           70           75           80

```

```

Leu Leu Glu Asn Glu Lys Val Thr Ser Gln Phe Pro Ala Asp Ala Val
          85           90           95

```

ES 2 591 284 T3

Ala Arg Ala Arg Glu Tyr Leu Arg His Ile Gly Asp Arg Thr Gly Ala
100 105 110

Tyr Thr Asp Ser Ala Gly Tyr Ala Phe Val Arg Asp Ile Val Ala Arg
115 120 125

Gln Ile Asn Glu Arg Asp His Glu Ile Lys Pro Leu Val Asp Ala Ser
130 135 140

Ser Ile Phe Leu Thr Asp Gly Ala Ser Ser Gly Val Arg Leu Leu Leu
145 150 155 160

Gln Val Leu Val Gly Asp Ala Ser Asp Ala Val Met Val Pro Ile Pro
165 170 175

Gln Tyr Pro Leu Tyr Thr Ala Gln Leu Thr Leu Leu Gly Gly Thr Pro
180 185 190

Ala Met Tyr Tyr Leu Cys Glu Lys Asp Asn Trp Ala Leu Asn Val Glu
195 200 205

Glu Leu Ala Ser Val Tyr Asp Glu Cys Val Ala Lys Asn Asn Ala Thr
210 215 220

Pro Arg Val Leu Val Val Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gly Val
225 230 235 240

Leu Asp Arg Asp Val Met Glu Ala Val Ala Lys Phe Cys Cys Asp Arg
245 250 255

Gly Ile Val Leu Met Ala Asp Glu Val Tyr Gln Glu Asn Val Tyr Ala
260 265 270

Ala Gly Lys Arg Phe Leu Ser Phe Arg Glu Val Val Leu Gly Leu Pro
275 280 285

Ala Pro Tyr Asn Thr Asp Thr Val Leu Ala Ser Leu His Ser Thr Ser
290 295 300

Lys Gly Ile Ile Gly Glu Cys Gly Arg Arg Gly Gly Tyr Phe Cys Leu
305 310 315 320

Thr Asn Phe Pro Ala Pro Val Arg Glu Gln Val Leu Lys Met Cys Ser
325 330 335

Met Val Pro Cys Ser Ser Val Asn Gly Gln Leu Met Thr Ala Leu Met

ES 2 591 284 T3

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

<210> 55

<211> 1494

<212> DNA

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 55

atgctgcgca aaactctttt tggattcagg gccattcgca tcaacccccg tgtggtggcg 60
 gcagagtatg cggtgcgtag gatgctccca atgctgtagg acgagatcag ggcggccctg 120
 ggcacacogg aggggaaggc caagtatccc ttccccagca ttgtgtactg caacattggg 180
 aaccgcaggg cactggaaca gaagccgctg acgttcttcc ggcaggatgat gtcgctgatt 240
 gacgcgcggt tcctgctgga aaacgagaag gttacgtcgc agtaccgggc ggatgcggtg 300
 gcgcgtgcga gggagtatct tcgccacatc ggcgatcgca cgggcgccta cacggactct 360
 gcgggctacg cctttgtccg tgacatcgtag gcgcggcaaa tcaatgaacg cgaccacgag 420
 ataaagccgc tgggtggacgc atcctctatt tttctgacgg acggcgcgag ctcgggcggtg 480

ES 2 591 284 T3

cgtcttttgc tgcaggttct cgtgggtgac gcgagtgatg cggatgatggt tcccattccg 540
 cagtaccogc tgtacacggc gcagcttacg cttcttggcg gcacgcccgc gatgtactac 600
 ctgtgtgaga aggataactg ggcactgaac gtggaggagc tggcgtcggt gtacgacgag 660
 tgcgtggcga agaataatgc gactccgcgc gtgctcgttg tgatcaaccc tgggaacccg 720
 actggcgcg cgtctggatcg cgacgtgatg gaggtgtggt cgaaattctg ctgcgaccgc 780
 ggcattgtgc tgatggcgga cgaggtgtac caggagaacg tgtacgcggc gggaaagcgt 840
 ttcttgagct tccgggaagt ggtgcttggg ctgccggcgc cgtacaacac ggacacgggtg 900
 ctggcctcgc tgcactcgac gtcgaagggc atcattggtg agtgcgggcg ccgcggcggg 960
 tactttctgc tcacaaactt ccccgccgcg gttcgggagc aggtgtttaa gatgtgtctc 1020
 atggttccgt gcagcagcgt gaatgggcag ttgatgacgg cactgatgtg ctgccaccg 1080
 cggcccggtg acgcgagcta tgagtcatac tggcgggagt acaatgggat ctttgcgagt 1140
 ctaaagaagc gcgcctgct gcttgcaag gagctgagca cgattcgcgg tttttcttgc 1200
 cagccggtgg aagggcgcat gtacgcgttt ccgacgattg agctgccgga gaagtacttt 1260
 cagcacaatg aggagctgaa cgcgaaggag gggcgaaagc ttggggcccga cacgcgatgg 1320
 gcgttgagc ttctggagag cagcggggtt gttgttgtgg ccggctcttg gtttggtcag 1380
 cagcccaaca cgtgcactt ccgcacgacg atcctgccgc cggagcagca gatggaacgg 1440
 atggtgaagg cgatgcgcac attccaggag ggcatttggg caaagtacgg gtaa 1494

<210> 56

<211> 497

<212> PRT

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 56

Met Leu Arg Lys Thr Leu Phe Gly Phe Arg Ala Ile Arg Ile Asn Pro
1 5 10 15

Arg Val Val Ala Ala Glu Tyr Ala Val Arg Gly Met Leu Pro Met Arg
20 25 30

Ala Asp Glu Ile Arg Ala Ala Leu Ala Thr Pro Glu Gly Lys Ala Lys
35 40 45

Tyr Pro Phe Pro Ser Ile Val Tyr Cys Asn Ile Gly Asn Pro Gln Ala
50 55 60

Leu Glu Gln Lys Pro Leu Thr Phe Phe Arg Gln Val Met Ser Leu Ile
65 70 75 80

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Tyr Phe Cys Leu Thr Asn Phe Pro Ala Pro Val Arg Glu Gln Val Leu
325 330 335

Lys Met Cys Ser Met Val Pro Cys Ser Ser Val Asn Gly Gln Leu Met
340 345 350

Thr Ala Leu Met Cys Ser Pro Pro Arg Pro Gly Asp Ala Ser Tyr Glu
355 360 365

Ser Tyr Trp Ala Glu Tyr Asn Gly Ile Phe Ala Ser Leu Lys Lys Arg
370 375 380

Ala Leu Leu Leu Ala Lys Glu Leu Ser Thr Ile Arg Gly Phe Ser Cys
385 390 395 400

Gln Pro Val Glu Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Thr Ile Glu Leu Pro
405 410 415

Glu Lys Tyr Phe Gln His Asn Glu Glu Leu Asn Ala Lys Glu Gly Arg
420 425 430

Lys Leu Gly Pro Asp Thr Arg Trp Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ser Ser
435 440 445

Gly Val Val Val Val Ala Gly Ser Gly Phe Gly Gln Gln Pro Asn Thr
450 455 460

Leu His Phe Arg Thr Thr Ile Leu Pro Pro Glu Gln Gln Met Glu Arg
465 470 475 480

Met Val Lys Ala Met Arg Thr Phe Gln Glu Gly Ile Trp Ala Lys Tyr
485 490 495

Gly

<210> 57

<211> 1482

<212> DNA

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 57

atgtctgggt cacgaaagga aattcgcata aacccccgtg tgggtggcggc agagtatgcg 60

gtgcgtggga tgctcccat gcgtgcggac gagatcaggg cgccctggc gacaccggag 120

gggaaggcca agtaccctt ctccagcatt gtgtactgca acattgggaa cccgcaggca 180

ctggaacaga agccgctgac gttcttcgag caggtgatgt cgctgattga cgcgccgttc 240

ES 2 591 284 T3

```

ctgctggaga acgagaaggt tacgtcgag ttcccggcgg atgcgggtggc gcgtgcgagg 300
gagtatcttc gccacatcgg cgatcgcaag ggcgcctaca cggactctgc gggctacgcc 360
tttgtccgtg acatcgtggc gcggcaaata aatgaacgcg accacgagat aaagccgctg 420
gtggacgcat cctctatctt tctgacggac ggcgcgagct cgggctgtcg tcttttgcgt 480
caggttctcg tgggtgacgc gagtgatgcg gtgatggttc ccattccgca gtaccgctg 540
tacacggcgc agcttacgct tcttggcggc acgcccgcga tgtactacct gtgtgagaag 600
gataactggg cactgaatgt ggaggagctg gcgtcgggtg acgacgagtg cgtggcgaag 660
aataatgcga ccccgcgctg gctcgttggt atcaacctg ggaacccgac tggcgcgctg 720
ctggatcgcg acgtgatgga ggctgtggcg aaattctgct gcgaccgcgg cattgtgctg 780
atggcggacg aggtgtacca ggagaacgtg tacgcggcgg gaaagcgctt cttgagcttc 840
cgggaagtgg tgcttgggct gccggcgccg tacaacacgg acacgggtgct ggcctcgtg 900
cactcgacgt cgaagggcat cattggtgag tcggggcgcc gcggcggtta cttctgcctc 960
acaaacttcc ccgcgcgggt gcgggagcag gtggtaaaga tgtgctccat ggttccgtgc 1020
agcagcgtga atgggcagtt gatgacggca ctgatgtgct cgccaccgcg gcccggtgac 1080
gcgagctatg agtcatactg ggcggagtac aatgggatct ttgcgagtct aaagaagcgc 1140
gccctgctgc ttgcgaagga gctgggcacg attcgcgggt tttcttgcca gccggtggaa 1200
ggggcgatgt acgcgtttcc gacgattgag ctgccggaga agtactttca gcacaatgcg 1260
gagctgaacg cgaaggaggg gcgaaagctt gggcccgaca cgcgatggc gttggagctt 1320
ctggagagca gcgggggtgt tgttggtccc ggctctgggt ttggtcagcg gcccaacacg 1380
ctgcacttcc gcacgacgat cctgccgcg gagcagcaga tggaacggat ggtgaaggcg 1440
atgcgcacat tccaggaggg catttgggca agtacgggt aa 1482

```

<210> 58

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 58

```

Met Ser Gly Ser Arg Lys Glu Ile Arg Ile Asn Pro Arg Val Val Ala
1           5           10          15

```

```

Ala Glu Tyr Ala Val Arg Gly Met Leu Pro Met Arg Ala Asp Glu Ile
20          25          30

```

```

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

```

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Ala Pro Tyr Asn Thr Asp Thr Val Leu Ala Ser Leu His Ser Thr Ser
290 295 300

Lys Gly Ile Ile Gly Glu Cys Gly Arg Arg Gly Gly Tyr Phe Cys Leu
305 310 315 320

Thr Asn Phe Pro Ala Pro Val Arg Glu Gln Val Val Lys Met Cys Ser
325 330 335

Met Val Pro Cys Ser Ser Val Asn Gly Gln Leu Met Thr Ala Leu Met
340 345 350

Cys Ser Pro Pro Arg Pro Gly Asp Ala Ser Tyr Glu Ser Tyr Trp Ala
355 360 365

Glu Tyr Asn Gly Ile Phe Ala Ser Leu Lys Lys Arg Ala Leu Leu Leu
370 375 380

Ala Lys Glu Leu Gly Thr Ile Arg Gly Phe Ser Cys Gln Pro Val Glu
385 390 395 400

Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Thr Ile Glu Leu Pro Glu Lys Tyr Phe
405 410 415

Gln His Asn Ala Glu Leu Asn Ala Lys Glu Gly Arg Lys Leu Gly Pro
420 425 430

Asp Thr Arg Trp Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ser Ser Gly Val Val Val
435 440 445

Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Pro Asn Thr Leu His Phe Arg
450 455 460

Thr Thr Ile Leu Pro Pro Glu Gln Gln Met Glu Arg Met Val Lys Ala
465 470 475 480

Met Arg Thr Phe Gln Glu Gly Ile Trp Ala Lys Tyr Gly
485 490

<210> 59

<211> 1494

<212> DNA

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 59

atgctacgca aaaccctttt tggattcagg gccattcgca tcaacccccg tgtggtggcg 60

ES 2 591 284 T3

gcagagtatg cgggtgcgtgg gatgctcccc atgcgtgcgg acgagatcag ggcgccctg 120
gcgacaccgg aggggaaggc caagtacccc ttctccagca ttgtgtactg caacattggg 180
aaccgcaggg cactggaaca gaagccgtg acgtttctcc ggacagtgat gtcgctgatt 240
gacgcgcgtg tcctgctgga gaacgagaag gttacgtcgc agttcccggc ggatgcggtg 300
gcgcgctgca gggagtatct tcgccacatc ggcatcgca cggcgcccta cacggactct 360
gcgggctacg cctttgcccg tgacatcgtg gcgcggcaaa tcaatgaacg cgaccacgag 420
ataaagccgc tgggtggacgc atcctctatt ttctgacgg acggcgcgag ctcgggcgtg 480
cgtcttttgc tgcaggttct cgtgggtgac gcgagtgatg cggtgatggt tccattccg 540
cagtaccgcg tgtacacggc gcagcttact cttcttggcg gcacgccgcg gatgtactac 600
ctgtgtgaga aggataactg ggcactgaac gtggaggagc tggcgctcgt gtacgacgag 660
tgcgtggcga agaataatgc gaccccgccg gtgctcgttg tgatcaaccg cgggaaccgg 720
actggcgggc tgctggatcg cgaagtgatg gaggcggtg cgaaattctg ctgcgaccgc 780
ggcattgtgc tgatggcgga cgaggtgtac caggagaacg tgtacgcggc gggaaagcgt 840
ttcttgagct tcggggaagt ggtgcttggg ctgccggcgc cgtacaacac ggacacggtg 900
ctggcctcgc tgcaactcgc gtcgaagggc atcattggtg agtgcgggcg ccgcggcggg 960
tacttctgcc tcacaaactt ccccgcccg gtgcgggagc aggtggtaaa gatgtgctcc 1020
atggttccgt gcagcagcgt gaatgggcag ttgatgacgg cactgatgtg ctgccaccg 1080
cggcccgggtg acgcgagcta tgagtcatac tggcgggagt acaatgggat ctttgcgagt 1140
ctaaagaagc gcgccctgct gcttgcaag gagctgggca cgattcgcgg tttttcttgc 1200
cagccggtgg aaggggcgat gtacgcgttt ccgacgattg agctgccgga gaagtacttt 1260
cagcacaatg cggagctgaa cgcgaaggag gggcgaaagc ttgggcccga cacgcgatgg 1320
gcgttgagc ttctggagag cagcggggtt gttgtgtgc ccggctctgg gtttggtcag 1380
cggcccaaca cgctgcactt ccgcacgacg atcctgccgc cggagcagca gatggaacgg 1440
atggtgaagg cgatgcgcac attccaggag ggcatttggg caaagtacgg gtaa 1494

<210> 60

<211> 497

<212> PRT

5 <213> Trypanosoma cruzi

<400> 60

Met Leu Arg Lys Thr Leu Phe Gly Phe Arg Ala Ile Arg Ile Asn Pro
1 5 10 15

Arg Val Val Ala Ala Glu Tyr Ala Val Arg Gly Met Leu Pro Met Arg

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Asn Val Tyr Ala Ala Gly Lys Arg Phe Leu Ser Phe Arg Glu Val Val
275 280 285

Leu Gly Leu Pro Ala Pro Tyr Asn Thr Asp Thr Val Leu Ala Ser Leu
290 295 300

His Ser Thr Ser Lys Gly Ile Ile Gly Glu Cys Gly Arg Arg Gly Gly
305 310 315 320

Tyr Phe Cys Leu Thr Asn Phe Pro Ala Pro Val Arg Glu Gln Val Val
325 330 335

Lys Met Cys Ser Met Val Pro Cys Ser Ser Val Asn Gly Gln Leu Met
340 345 350

Thr Ala Leu Met Cys Ser Pro Pro Arg Pro Gly Asp Ala Ser Tyr Glu
355 360 365

Ser Tyr Trp Ala Glu Tyr Asn Gly Ile Phe Ala Ser Leu Lys Lys Arg
370 375 380

Ala Leu Leu Leu Ala Lys Glu Leu Gly Thr Ile Arg Gly Phe Ser Cys
385 390 395 400

Gln Pro Val Glu Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Thr Ile Glu Leu Pro
405 410 415

Glu Lys Tyr Phe Gln His Asn Ala Glu Leu Asn Ala Lys Glu Gly Arg
420 425 430

Lys Leu Gly Pro Asp Thr Arg Trp Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ser Ser
435 440 445

Gly Val Val Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Pro Asn Thr
450 455 460

Leu His Phe Arg Thr Thr Ile Leu Pro Pro Glu Gln Gln Met Glu Arg
465 470 475 480

Met Val Lys Ala Met Arg Thr Phe Gln Glu Gly Ile Trp Ala Lys Tyr
485 490 495

Gly

<210> 61

<211> 1869

<212> DNA

5 <213> Cricetulus griseus

<400> 61

ES 2 591 284 T3

atggccacca aggagaagct gcagtgtctg aaagaattcc acaaagacat cctgaagcct 60
tctccaggga agagcccagg cacacggcct gaggatgagg ctgaggggaa gccccctcag 120
agggagaagt ggtccagcaa gattgacttt gtgctgtctg tggccggagg cttcgtgggt 180
ttgggcaacg tttggcgttt cccgtacctc tgctacaaaa atggtggagg tgctttcctc 240
ataccgtatt ttattttcct gtttgggagt ggctgcctg tgtttttcct ggaggtcata 300
ataggccagt acacctcaga agggggaatc acctgctggg agaagatctg ccccttgctc 360
tctggcattg gctacgcac cactgcacgc gtgtccctcc tgaatgtgta ctacattgtc 420
atcctggcct gggccacata ctacctattt cactccttcc agacagagct tccttgggcc 480
cactgcaacc acagctggaa cacaccacat tgcatggagg acaccctgcg taggaatgag 540
agtctctggg tctcccttag cgcctccaac ttcacctcgc ctgtcatcga gttctgggag 600
cgcaatgtac tcagcctgtc ttccggaatc gacgaaccag gcgctctgaa atgggacctt 660
gcgctctgcc tcctcttagt ctggcttgct tgttttttct gcatatggaa ggggtgtcga 720
tccacaggca aggttgtcta cttcaccgcc actttcccg tttgcatgct tctggtgctg 780
ctggtccgtg gactgacctt gccgggtgct ggccaaggca tcaaattcta cctgtacctt 840
gacatcagcc gccttgagga cccacaggtg tggatcgacg ccggaacca gatattcttt 900
tcctatgcca tctgcctggg ggccatgacc tcaactggga gctacaacaa gtacaagtat 960
aactcgtaca gggactgtat gctgctggga tgctgaaca gtggtaccag ttttgtgtct 1020
ggcttcgcag ttttttccat cctgggcttc atggcacaag agcaaggggt ggacattgct 1080
gatgtggctg agtcaggctc tggcttgcc ttcatgctt atccaaaagc tgtgactatg 1140
atgccgtgc ccacctttt gtccattctg ttttttatta tgctcctctt gcttggactg 1200
gacagccagt ttgttgaagt cgaaggacag atcacatcct tggttgatct ttaccgtcc 1260
ttcctaagga agggttatcg tcgggaagtc ttcacgcca tcctgtgtag catcagctac 1320
ctgctggggc tgtcgatggt gacggagggt ggcatgtatg tgtttcaact ctttgactac 1380
tatgcagcta gtggtgtatg ctttttggg gttgcattct ttgaatgttt tgttattgcc 1440
tggatatatg gtggtgataa cttatatgac ggtattgagg acatgattgg ctatcggcct 1500
gggccctgga tgaagtacag ctgggctgtc atcactccag ttctctgtgc tggatgtttc 1560
atcttctctc ttgtcaagta tgtacctctg acctacaaca aagtctacgt gtatcctgat 1620
tgggcaattg ggctgggctg gggcctggcc ctatcctcca tgggtgtgat ccccttggtc 1680
attgccatcc tcctctgccg gacggaggga ccgttccgcg tgagaatcca atacctgata 1740
acccccaggg agcccaaccg ctgggctgtg gacgtgagg gggccacacc cttccactcc 1800
cgcacaagcc tcgtcatgaa cggcgactc atgaaacca gtcacgtcat tgtggagacc 1860
atgatgtga 1869

<210> 62
<211> 622
<212> PRT
<213> Cricetulus griseus
<400> 62

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Leu Tyr Pro Ser Phe Leu Arg Lys Gly Tyr Arg Arg Glu Val Phe Ile
420 425 430

Ala Ile Leu Cys Ser Ile Ser Tyr Leu Leu Gly Leu Ser Met Val Thr
435 440 445

Glu Gly Gly Met Tyr Val Phe Gln Leu Phe Asp Tyr Tyr Ala Ala Ser
450 455 460

Gly Val Cys Leu Leu Trp Val Ala Phe Phe Glu Cys Phe Val Ile Ala
465 470 475 480

Trp Ile Tyr Gly Gly Asp Asn Leu Tyr Asp Gly Ile Glu Asp Met Ile
485 490 495

Gly Tyr Arg Pro Gly Pro Trp Met Lys Tyr Ser Trp Ala Val Ile Thr
500 505 510

Pro Val Leu Cys Ala Gly Cys Phe Ile Phe Ser Leu Val Lys Tyr Val
515 520 525

Pro Leu Thr Tyr Asn Lys Val Tyr Val Tyr Pro Asp Trp Ala Ile Gly
530 535 540

Leu Gly Trp Gly Leu Ala Leu Ser Ser Met Val Cys Ile Pro Leu Val
545 550 555 560

Ile Ala Ile Leu Leu Cys Arg Thr Glu Gly Pro Phe Arg Val Arg Ile
565 570 575

Gln Tyr Leu Ile Thr Pro Arg Glu Pro Asn Arg Trp Ala Val Glu Arg
580 585 590

Glu Gly Ala Thr Pro Phe His Ser Arg Thr Ser Leu Val Met Asn Gly
595 600 605

Ala Leu Met Lys Pro Ser His Val Ile Val Glu Thr Met Met
610 615 620

<210> 63

<211> 1866

<212> DNA

5 <213> Rattus norvegicus

<400> 63

atggccacca aggagaagct tcaatgtctg aaagacttcc acaaagacat cctgaagcct 60

tctccaggga agagcccagg cacgcgcct gaggatgagg ctgatgggaa gccccctcag 120

ES 2 591 284 T3

agggagaagt ggtccagcaa gatcgacttt gtgctgtctg tggccggagg cttcgtgggt 180
 ttgggcaatg tctggcgttt cccgtacctc tgctacaaaa atggtggagg tgcattcctc 240
 ataccgtatt ttattttccct gtttgggagc ggccctgcctg tgtttttccct ggaggtcac 300
 ataggccagt acacctcaga agggggcacc acctgctggg agaagatctg ccccttggtc 360
 tctggcattg gctacgcgtc catcgtcac 5'gtgtccctcc tgaatgtgta ctacatcgtc 420
 atcctggcct gggccacata ctacctattc cagtctttcc agaaggatct tccctgggcc 480
 cactgcaacc atagctggaa caccgccacag tgcattggagg acaccctgcg taggaacgag 540
 agtcactggg tctcccttag cggcgccaac ttcacttcgc ctgtgatcga gttctgggag 600
 cgcaacgtgc tcagcctgct ctccggaatc gaccaccag gcagtctgaa atgggacctc 660
 gcgctctgcc tccctcttagt ctggctcgct tgttttttct gcattctggaa ggggtgttcgg 720
 tccacaggca aggltgctc cttcactgct accttccctc ttgccatgct tctgggtgctg 780
 ctggctcctg gactgacctt gccagggtgt ggtgaaggca tcaaattcta cctgtacctt 840
 aacatcagcc gccttgagga cccacagggt tggatcgacg ctggaactca gatattcttt 900
 tctacgcta tctgcctggg ggccatgacc tcaactgggaa gctataacaa gtacaagtat 960
 aactcgtaca gggactgtat gctgctggga tgccatgaaca gtggtaccag ttttgtgtct 1020
 ggcttcgcaa ttttttccat cctgggcttc atggcacaag agcaagggtt ggacattgct 1080
 gatgtggctg agtcaggctc tggcttggtc ttcattgcct acccaaaagc tgtgacctg 1140
 atgcgcgtgc ccacctttt gtccattctg ttttttatta tgctcctctt gcttggaactg 1200
 gacagccagt ttgttgaaat cgaaggacag atcacatcct tgggtgatct ttaccctgct 1260
 ttctaagga agggttatcg tcgggaaatc ttcattgcca tcgtgtgcag catcagctac 1320
 ctgctggggc tgacgatggt gacggagggt ggcattgatg tgtttcaact ctttgactac 1380
 tatgcagcta gtggtgtatg ccttttgtgg gtgcattct ttgaatgttt tgttattgcc 1440
 tggatatatg gcggtgataa cttatatgac ggtattgagg acatgatcgg ctatcggcct 1500
 ggaccctgga tgaagtacag ctgggctgct atcactccag ctctctgtgt tggatgtttc 1560
 atcttctctc tcgtcaagta tgtaccctg acctacaaca aagtctaccg gtaccctgat 1620
 tgggcaatcg ggctgggctg gggcctggcc ctttccctca tgggtgtgat ccccttggtc 1680
 attgtcatcc tctctgccc gacggaggga ccgctccgcg tgagaatcaa atacctgata 1740
 acccccaggg agcccaaccg ctgggctgtg gagcgtgaag gggctacgcc ctttactcc 1800
 agagcaacc tcatgaacgg tgcactcatg aaaccagtc acgtcattgt ggagaccatg 1860
 atgtga 1866

<210> 64
 <211> 621
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 64

ES 2 591 284 T3

Met Ala Thr Lys Glu Lys Leu Gln Cys Leu Lys Asp Phe His Lys Asp
1 5 10 15

Ile Leu Lys Pro Ser Pro Gly Lys Ser Pro Gly Thr Arg Pro Glu Asp
20 25 30

Glu Ala Asp Gly Lys Pro Pro Gln Arg Glu Lys Trp Ser Ser Lys Ile
35 40 45

Asp Phe Val Leu Ser Val Ala Gly Gly Phe Val Gly Leu Gly Asn Val
50 55 60

Trp Arg Phe Pro Tyr Leu Cys Tyr Lys Asn Gly Gly Gly Ala Phe Leu
65 70 75 80

Ile Pro Tyr Phe Ile Phe Leu Phe Gly Ser Gly Leu Pro Val Phe Phe
85 90 95

Leu Glu Val Ile Ile Gly Gln Tyr Thr Ser Glu Gly Gly Ile Thr Cys
100 105 110

Trp Glu Lys Ile Cys Pro Leu Phe Ser Gly Ile Gly Tyr Ala Ser Ile
115 120 125

Val Ile Val Ser Leu Leu Asn Val Tyr Tyr Ile Val Ile Leu Ala Trp
130 135 140

Ala Thr Tyr Tyr Leu Phe Gln Ser Phe Gln Lys Asp Leu Pro Trp Ala
145 150 155 160

His Cys Asn His Ser Trp Asn Thr Pro Gln Cys Met Glu Asp Thr Leu
165 170 175

Arg Arg Asn Glu Ser His Trp Val Ser Leu Ser Ala Ala Asn Phe Thr
180 185 190

Ser Pro Val Ile Glu Phe Trp Glu Arg Asn Val Leu Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Gly Ile Asp His Pro Gly Ser Leu Lys Trp Asp Leu Ala Leu Cys Leu

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Gly Val Cys Leu Leu Trp Val Ala Phe Phe Glu Cys Phe Val Ile Ala
465 470 475 480

Trp Ile Tyr Gly Gly Asp Asn Leu Tyr Asp Gly Ile Glu Asp Met Ile
485 490 495

Gly Tyr Arg Pro Gly Pro Trp Met Lys Tyr Ser Trp Ala Val Ile Thr
500 505 510

Pro Ala Leu Cys Val Gly Cys Phe Ile Phe Ser Leu Val Lys Tyr Val
515 520 525

Pro Leu Thr Tyr Asn Lys Val Tyr Arg Tyr Pro Asp Trp Ala Ile Gly
530 535 540

Leu Gly Trp Gly Leu Ala Leu Ser Ser Met Val Cys Ile Pro Leu Val
545 550 555 560

Ile Val Ile Leu Leu Cys Arg Thr Glu Gly Pro Leu Arg Val Arg Ile
565 570 575

Lys Tyr Leu Ile Thr Pro Arg Glu Pro Asn Arg Trp Ala Val Glu Arg
580 585 590

Glu Gly Ala Thr Pro Phe His Ser Arg Ala Thr Leu Met Asn Gly Ala
595 600 605

Leu Met Lys Pro Ser His Val Ile Val Glu Thr Met Met
610 615 620

<210> 65

<211> 1866

<212> DNA

5 <213> Mus musculus

<400> 65

```
atggccacga aggagaagct gcaatgtctg aaagacttcc acaaagacat cctgaagcct      60
tctccaggga agagcccagg cacacggcct gaagatgagg cggacgggaa gccccctcag      120
agggagaagt ggtccagcaa gatcgacttt gtgctgtctg tggccggagg cttcgtgggt      180
ttgggcaacg tctggcgttt cccgtacctc tgctacaaa atggtggagg tgcgttcctc      240
ataccgtatt ttatttttct gtttgggagc ggctgcctg tgtttttctt ggaggtcatt      300
atagggcagt acacatcaga agggggcatt acctgctggg agaagatctg tcctttgttc      360
tctggcattg gctacgcatt catcgtcatt gtgtccctcc tgaacgtgta ctacatcgtc      420
```

ES 2 591 284 T3

atcctggcct gggccacata ctacctatto cactctttcc agaaggatct tccctgggcc 480
cactgcaacc atagctggaa cacaccacag tgcattggagg acaccctgcg taggaacgag 540
agtcactggg tctcccttag cactgccaac ttcacctcac ccgtcatcga gttctgggag 600
cgcaatgtgc tcagcctgtc ctccggaatc gacaacccag gcagtctgaa atgggacctc 660
gcgctctgcc tcctcttagt ctggctcgtc tgttttttct gcattctggaa ggggtgttga 720
tccacaggca aggttgtcta cttcaccgct actttcccggt ttgccatgct tctgggtgctg 780
ctggctccgtg gactgaccct gccagggtgct ggtgaaggca tcaaattcta cctgtaccct 840
gacatcagcc gccttgggga cccacagggtg tggatcgacg ctggaaactca gatattcttt 900
tcctacgcaa tctgcctggg ggccatgacc tcactgggaa gctataacaa gtacaagtat 960
aactcgtaca gggactgtat gctgctggga tgctgaaca gtggtaccag ttttgtgtct 1020
ggcttcgcaa ttttttccat cctgggcttc atggcacaag agcaaggggt ggacattgct 1080
gatgtggctg agtcaggctc tggcttggcc ttcattgcct acccaaaagc tgtaaccatg 1140
atgccgtgc ccaccttttg gtctattctg tttttcatta tgetcctctt gcttggactg 1200
gacagccagt ttgttgaagt cgaaggacag atcacatcct tggttgatct ttaccctgcc 1260
ttcctaagga aggggttatcg tcgggaaatc ttcataagca tcttgtgtag catcagctac 1320
ctgctggggc tgacgatggt gacggagggt ggcattgatg tgtttcaact ctttgactac 1380
tatgcagcta gtggtgtatg ctttttgtgg gttgcattct ttgaatgttt tgttattgcc 1440
tggatatatg gcggtgataa cttatatgac ggtattgagg acatgattgg ctatcggcct 1500
gggccctgga tgaagtacag ctgggctgtc atcactccag ctctttgtgt tggatgtttc 1560
gtcttctcgc ttgtcaagta tgtacccctg acctacaaca aagtgtaccg gtacccggat 1620
tgggcaattg ggttgggctg gggcctggcc ctttccctca tgetgtgtat ccccttggtc 1680
attgtcatcc tcctctgccg gacggaggga ccgtccgcg tgagaatcaa atacctgata 1740
accccaggg agcccaaccg ctgggctgtg gacgtgaag gggccacacc ctttactcc 1800
cgagtaacco tcatgaacgg cgcactcatg aaaccagtc acgtcattgt ggagaccatg 1860
atgtga 1866

<210> 66

<211> 621

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 66

Met Ala Thr Lys Glu Lys Leu Gln Cys Leu Lys Asp Phe His Lys Asp
1 5 10 15

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Gly Tyr Arg Pro Gly Pro Trp Met Lys Tyr Ser Trp Ala Val Ile Thr
500 505 510

Pro Ala Leu Cys Val Gly Cys Phe Val Phe Ser Leu Val Lys Tyr Val
515 520 525

Pro Leu Thr Tyr Asn Lys Val Tyr Arg Tyr Pro Asp Trp Ala Ile Gly
530 535 540

Leu Gly Trp Gly Leu Ala Leu Ser Ser Met Leu Cys Ile Pro Leu Val
545 550 555 560

Ile Val Ile Leu Leu Cys Arg Thr Glu Gly Pro Leu Arg Val Arg Ile
565 570 575

Lys Tyr Leu Ile Thr Pro Arg Glu Pro Asn Arg Trp Ala Val Glu Arg
580 585 590

Glu Gly Ala Thr Pro Phe His Ser Arg Val Thr Leu Met Asn Gly Ala
595 600 605

Leu Met Lys Pro Ser His Val Ile Val Glu Thr Met Met
610 615 620

<210> 67

<211> 1863

<212> DNA

5 <213> Homo sapiens

<400> 67

atggccacca aggagaagct gcagtgtctg aaagatttcc acaaggacat cctgaagccc	60
tcaccaggga agagcccagg cacgcggcct gaggacgagg ctgagggaaa acctccgcag	120
agggagaagt ggtctagcaa gatcgacttt gtgctctctg tggctggcgg cttcgtgggc	180
ttgggcaacg tctggcgctt cccgtacctc tgctacaaga atggtggagg tgcgtttctc	240
ataccgtatt ttattttcct gtttgggagc ggctgcctg tgtttttctt ggagatcatc	300
ataggccagt acacctctga agggggcatc acctgctggg aaaagatctg ccccttggtc	360
tctggtatcg gctatgcctc cgttgtaatt gtgtccctcc tgaatgtcta ctacatcgtc	420
atcctggcct gggccacata ctacctgttc cagtccctcc agaaggagct gccttgggca	480
cactgcaacc acagctggaa cacacctcac tgcattggagg acaccatgcg caagaacaag	540
agtgtctgga tcaccatcag ctccaccaac ttcacctccc ctgtcatcga gttctgggag	600
cgcaacgtgc tgagcttgtc ccctggaatc gaccacccag gctctctgaa atgggacctc	660
gctctctgcc ttcttttagt ctggctagtg tgtttttctt gcattctggaa gggcgtcagg	720

ES 2 591 284 T3

```

tccactggga aggtcgtcta cttcacagcc acttttccat tcgccatgct cctgggtgctg 780
ctgggtccgag ggctgacgct gccgggcccgc ggccgaggca tcaagttcta tctgtatcct 840
gacatcaccg gccttgagga cccacaggtg tggattgacg ctgggactca gatattcttc 900
tcttatgccg tctgcctggg ggctatgacc tcgctgggga gctacaacaa gtacaagtat 960
aactcgtaca gggactgtat gctgctggga tgctgaaca gtggtaccag ttttgtgtct 1020
ggcttcgcaa ttttttccat cctgggcttc atggcacaag agcaaggggt ggacattgct 1080
gatgtggctg agtcaggctc tggcctggcc ttcattgcct acccaaaagc tgtgacaatg 1140
atgccgctgc ccacattttg gtccattctt ttttttatta tgcttctctt gcttggactg 1200
gatagccagt ttgttgaagt tgaaggacag atcacatcct tggttgatct ttacccatcc 1260
ttcctaagga aggggttatcg tcgggaaatc ttcatgcctc tcgtgtgtag catcagctac 1320
ctgctggggc tgacgatggt gacggagggt ggcattgatg tgtttcagct ctttgactac 1380
tatgcagcta gcggtgatg ccttttgtgg gttgcattct ttgaatgttt tgttattgcc 1440
tggatatatg gaggtgataa cctttatgat ggtattgagg acatgattgg ctatcggccc 1500
gggccctgga tgaagtacag ctgggctgtg atcactccag ttctctgtgt tggatgtttc 1560
atcttctcgc tcgtcaagta cgtaccctg acctacaaca aacatacgt gtacccaac 1620
tgggccattg ggctgggctg gaggctggcc ctttctcca tgcctcgcgt tcccttggtc 1680
atcgtcatcc gcctctgcca gactgagggg ccgttccttg tgagagtcaa gtacctgctg 1740
acccaagggt aacccaaccg ctgggctgtg gaggcgagg gagccacacc ttacaactct 1800
cgcaccgtca tgaacggcgc tctcgtgaaa ccgaccaca tcattgtgga gaccatgatg 1860
tga 1863

```

<210> 68

<211> 620

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 68

Met Ala Thr Lys Glu Lys Leu Gln Cys Leu Lys Asp Phe His Lys Asp
1 5 10 15

Ile Leu Lys Pro Ser Pro Gly Lys Ser Pro Gly Thr Arg Pro Glu Asp
20 25 30

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

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

ES 2 591 284 T3

Leu Gly Trp Ser Leu Ala Leu Ser Ser Met Leu Cys Val Pro Leu Val
545 550 555 560

Ile Val Ile Arg Leu Cys Gln Thr Glu Gly Pro Phe Leu Val Arg Val
565 570 575

Lys Tyr Leu Leu Thr Pro Arg Glu Pro Asn Arg Trp Ala Val Glu Arg
580 585 590

Glu Gly Ala Thr Pro Tyr Asn Ser Arg Thr Val Met Asn Gly Ala Leu
595 600 605

Val Lys Pro Thr His Ile Ile Val Glu Thr Met Met
610 615 620

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un polipéptido deseado, que comprende transferir artificialmente un gen de alanina aminotransferasa y un gen que codifica un polipéptido deseado a una célula y cultivar dicha célula que expresa dicha alanina aminotransferasa y tiene un ADN transferido que codifica el polipéptido deseado y que permite de ese modo a la célula producir dicho polipéptido deseado, en donde la célula que expresa la alanina aminotransferasa es una célula que es transformada por un vector que incorpora un ADN que codifica dicha alanina aminotransferasa, en donde el polipéptido deseado es un anticuerpo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la célula que expresa fuertemente la alanina aminotransferasa expresa además un transportador de la taurina.
3. El método de la reivindicación 2, en donde las células que expresan el transportador de la taurina son células a las que se ha transferido un ADN que codifica un transportador de la taurina.
4. El método de la reivindicación 1 o 3, en donde las células son de ovario de hámster chino.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ADN que codifica la alanina aminotransferasa es uno cualquiera de los siguientes (a) a (e):
- (a) un ADN que codifica un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60;
- (b) un ADN que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 ó 60, por sustitución, delección, adición y/o inserción de de uno a 30 residuos de aminoácidos, y que todavía tiene actividad de alanina aminotransferasa;
- (c) un ADN que codifica un polipéptido que tiene 70% o más de homología de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 y que todavía tiene actividad de alanina aminotransferasa;
- (d) un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59;
- (e) un ADN que se hibrida con un ADN complementario a un ADN que tiene la secuencia de nucleótidos como se muestra en las secuencias de N° de identificación: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 ó 59 en condiciones de rigor y que todavía codifica un polipéptido que tiene actividad de alanina aminotransferasa.
6. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende las etapas de preparar un polipéptido deseado por el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Una célula que contiene un vector que incorpora un ADN que codifica y expresa la alanina aminotransferasa y que contiene un vector de expresión que comprende un ADN que codifica un polipéptido deseado, en donde el polipéptido deseado es un anticuerpo.
8. La célula según la reivindicación 7, que tiene además un ADN transferido que codifica un transportador de la taurina.
9. El método de la reivindicación 1, que comprende el cultivo en un medio que contiene alfa-cetoglutarato de dicha célula que expresa la alanina aminotransferasa y tiene dicho ADN transferido que codifica el polipéptido deseado permitiendo de ese modo que la célula produzca dicho polipéptido deseado.

Figura 1

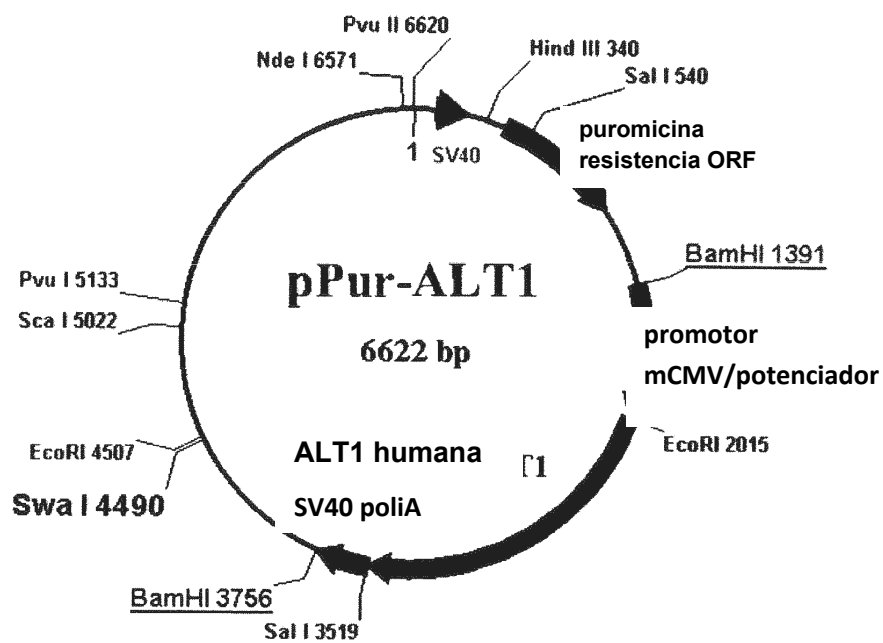


Figura 2

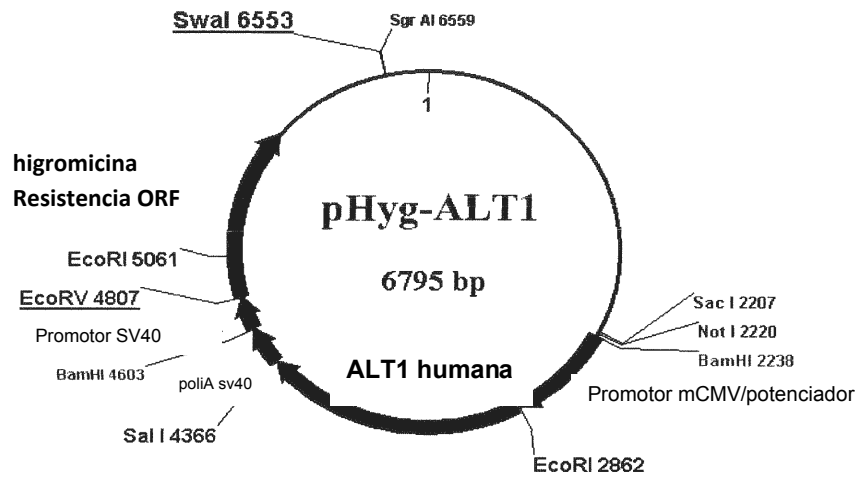


Figura 3

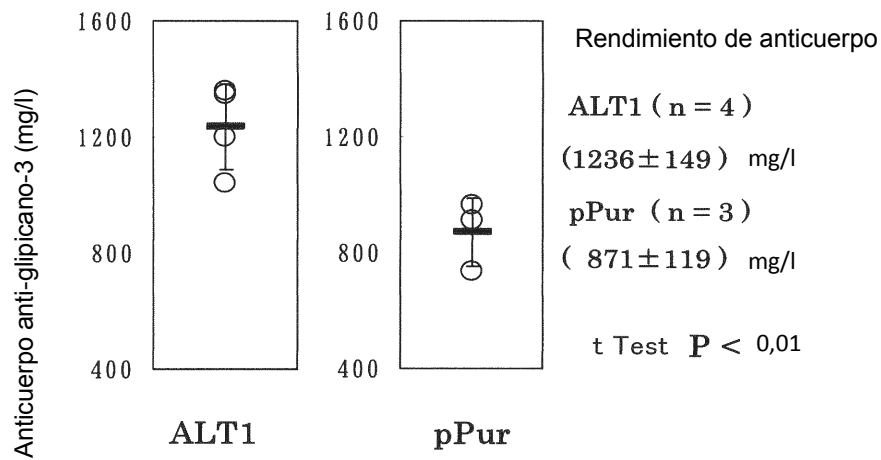


Figura 4

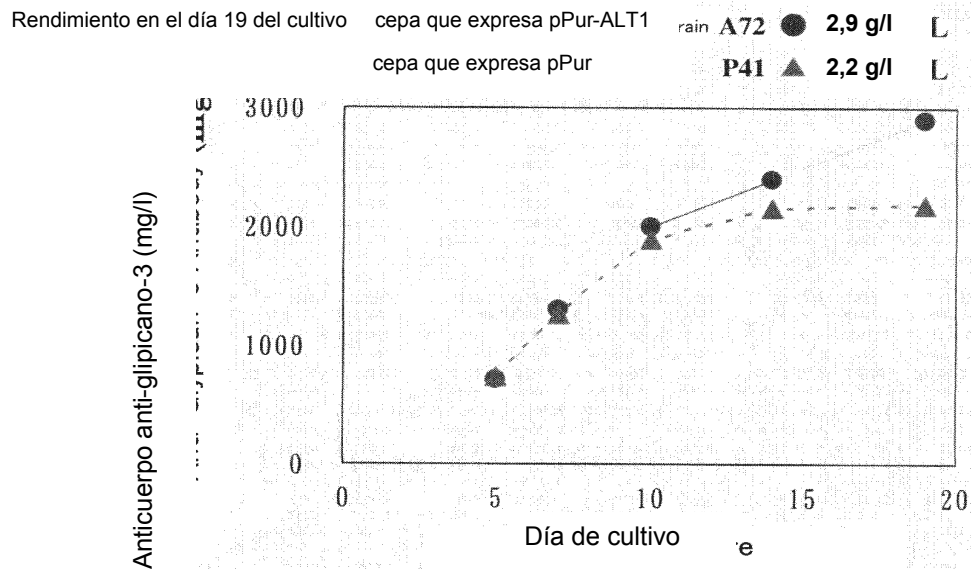


Figura 5

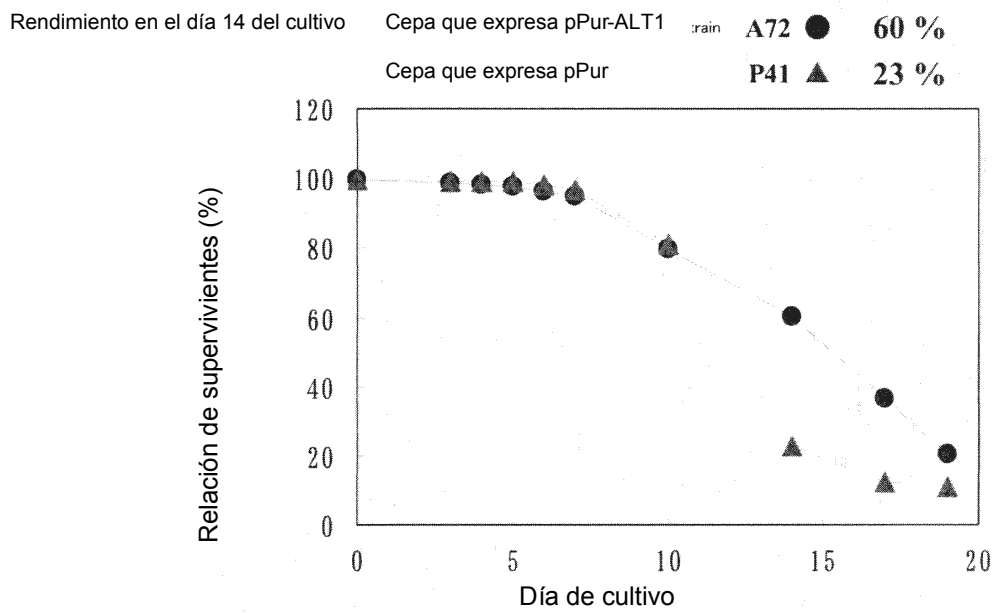


Figura 6

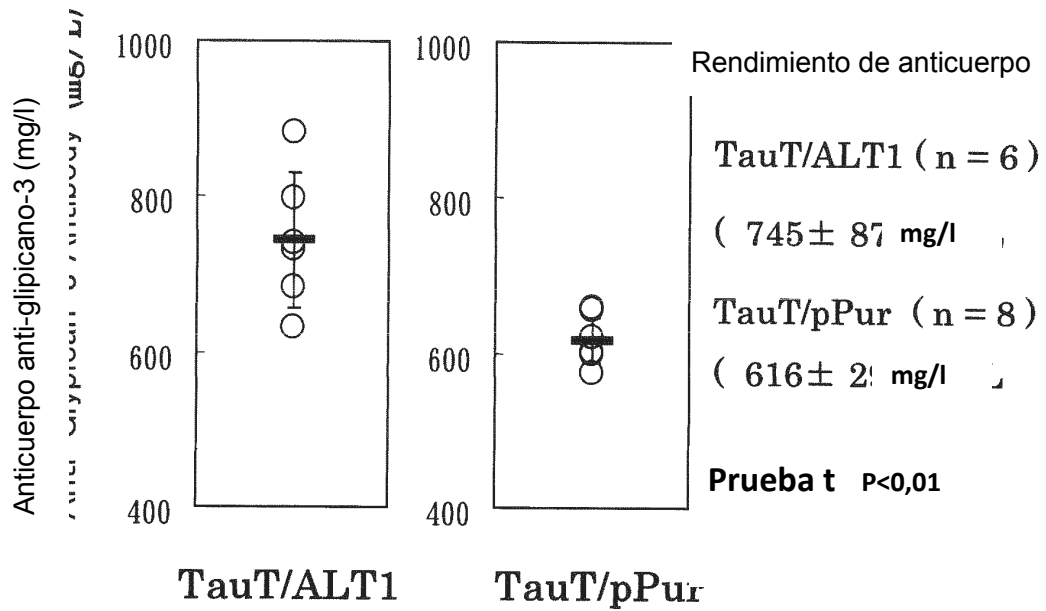


Figura 7

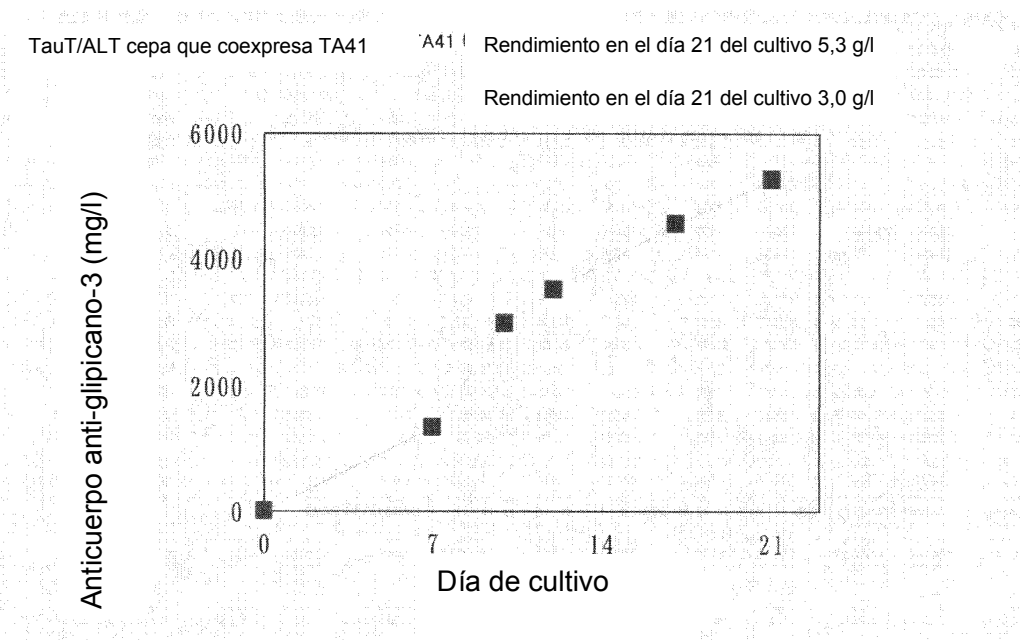


Figura 8

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
a	g	t	c	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
M	A	T	K	E	K	L	Q	C	L	K	D	F	H	K
160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
g	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c
V	L	S	V	A	G	G	F	V	G	L	N	V	W	F
310	320	330	340	350	360	370	380	390	400	410	420	430	440	450
a	t	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
G	T	S	T	G	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
460	470	480	490	500	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
c	a	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c
H	S	F	Q	T	E	L	P	W	A	H	C	N	S	W
610	620	630	640	650	660	670	680	690	700	710	720	730	740	750
c	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
R	N	V	L	S	L	S	S	G	I	D	E	P	G	A
760	770	780	790	800	810	820	830	840	850	860	870	880	890	900
a	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t
T	F	P	F	A	N	L	V	L	V	R	G	L	T	L
910	920	930	940	950	960	970	980	990	1000	1010	1020	1030	1040	1050
t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t
S	Y	C	L	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
1060	1070	1080	1090	1100	1110	1120	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190	1200
a	g	t	c	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
M	A	Q	E	Q	G	V	D	I	A	D	V	A	E	S
1210	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280	1290	1300	1310	1320	1330	1340	1350
g	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
D	S	Q	F	V	E	V	E	G	Q	I	T	S	L	V
1360	1370	1380	1390	1400	1410	1420	1430	1440	1450	1460	1470	1480	1490	1500
g	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
G	M	Y	V	F	Q	L	F	D	Y	A	S	G	V	C
1510	1520	1530	1540	1550	1560	1570	1580	1590	1600	1610	1620	1630	1640	1650
g	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
L	S	M	V	C	I	P	L	V	I	A	I	L	C	R
1660	1670	1680	1690	1700	1710	1720	1730	1740	1750	1760	1770	1780	1790	1800
c	a	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c	t	c
L	S	M	V	C	I	P	L	V	I	A	I	L	C	R
1810	1820	1830	1840	1850	1860	1870								
c	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
R	T	S	L	V	M	N	G	A	L	N	K	P	S	H

Figura 9

Transportador de Taurina de hámster (622A.A.)

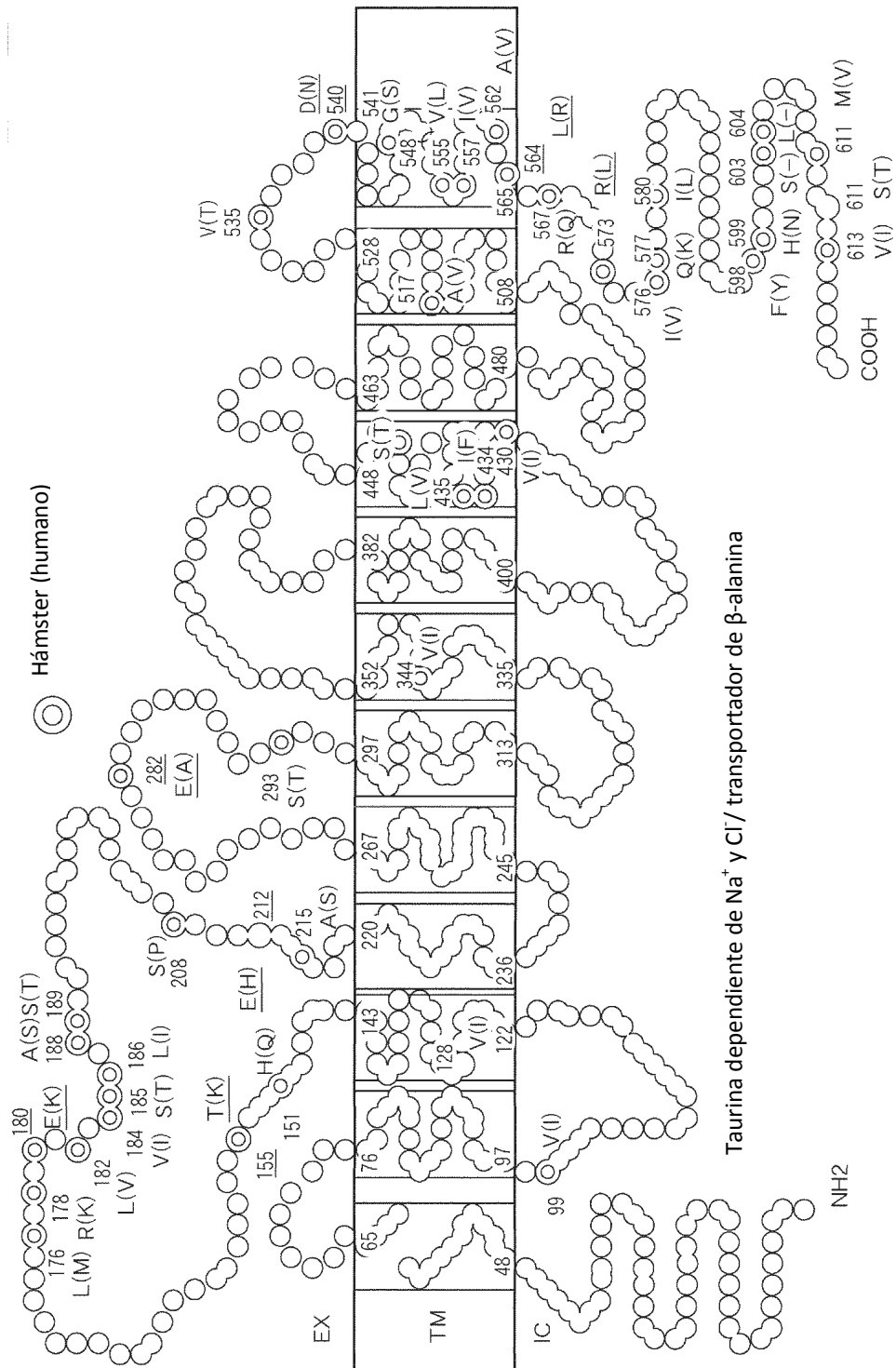


Figura 10

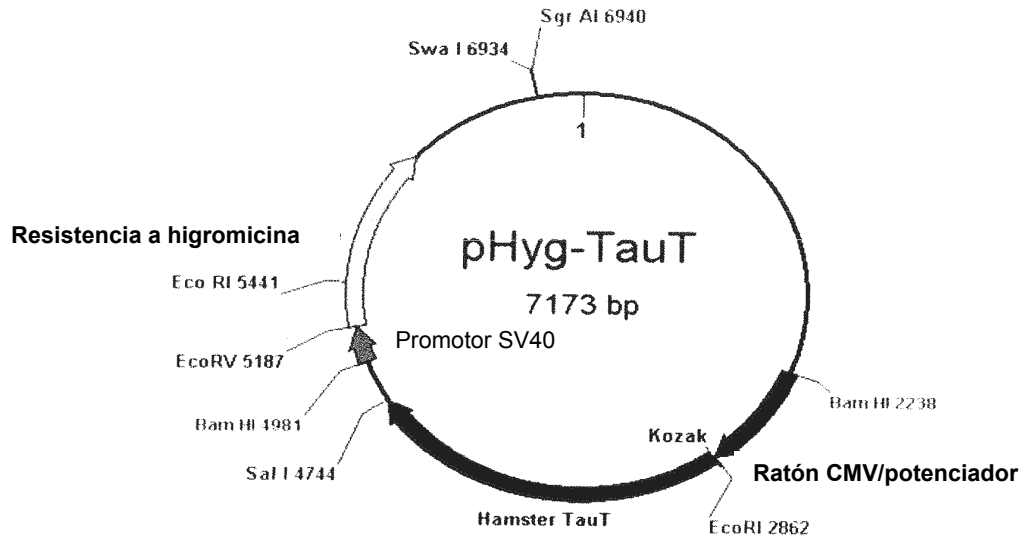


Figura 11

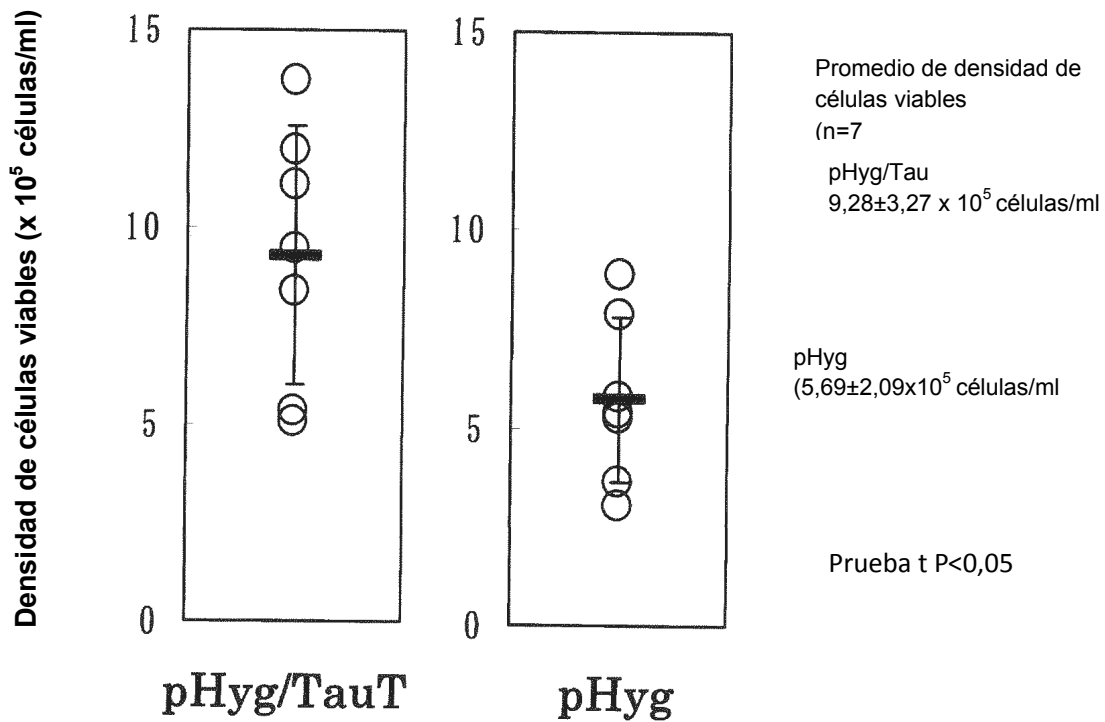


Figura 12

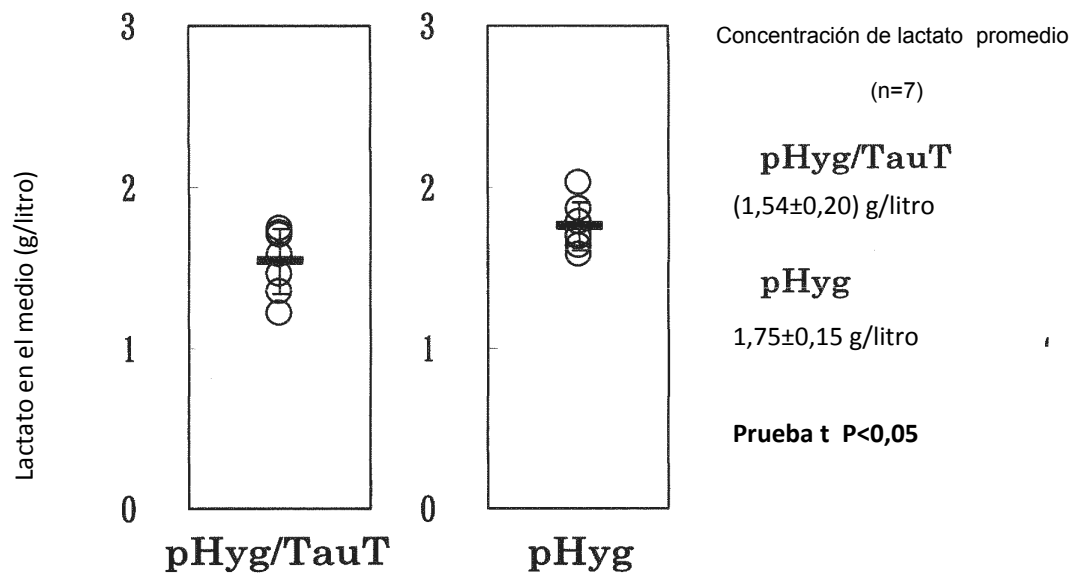


Figura 13

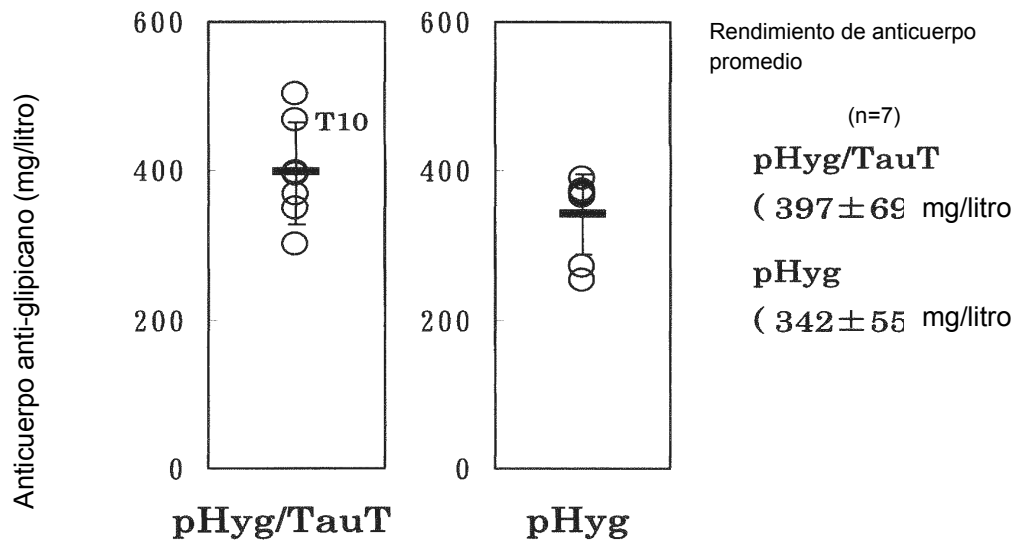


Figura 14

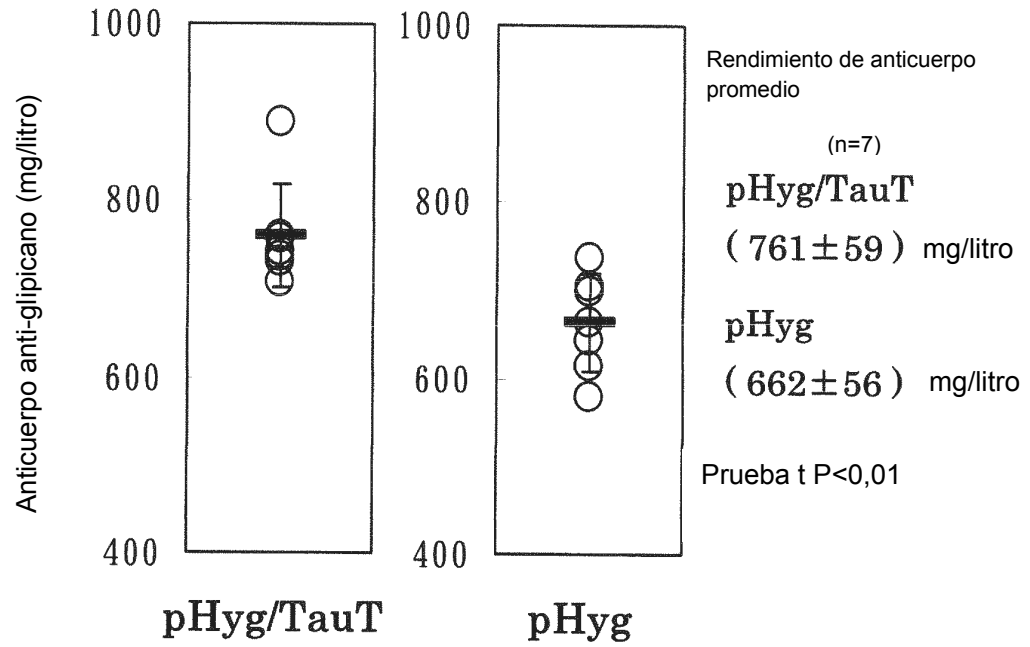


Figura 15

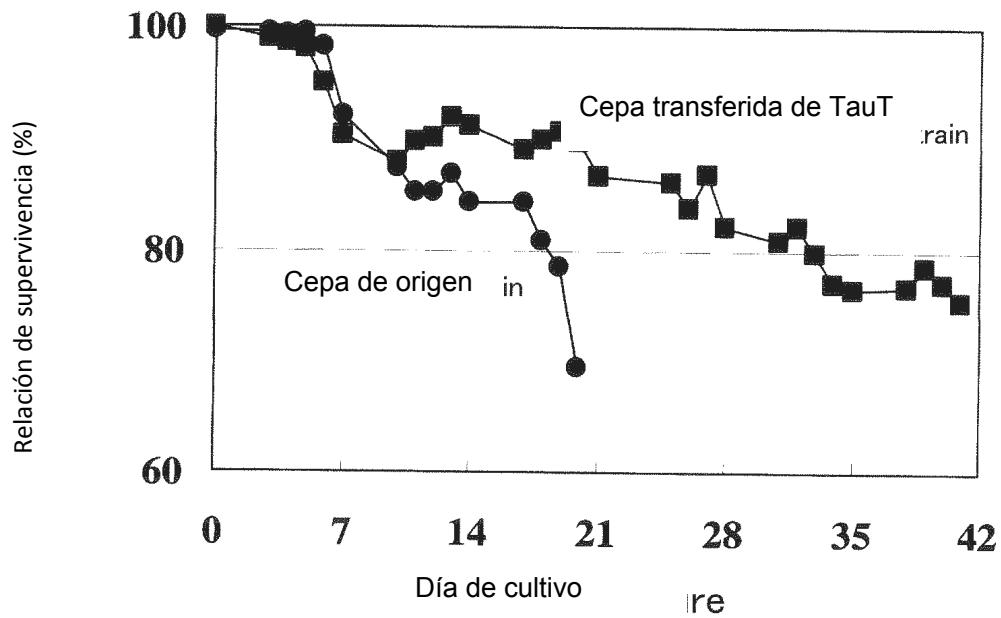


Figura 16

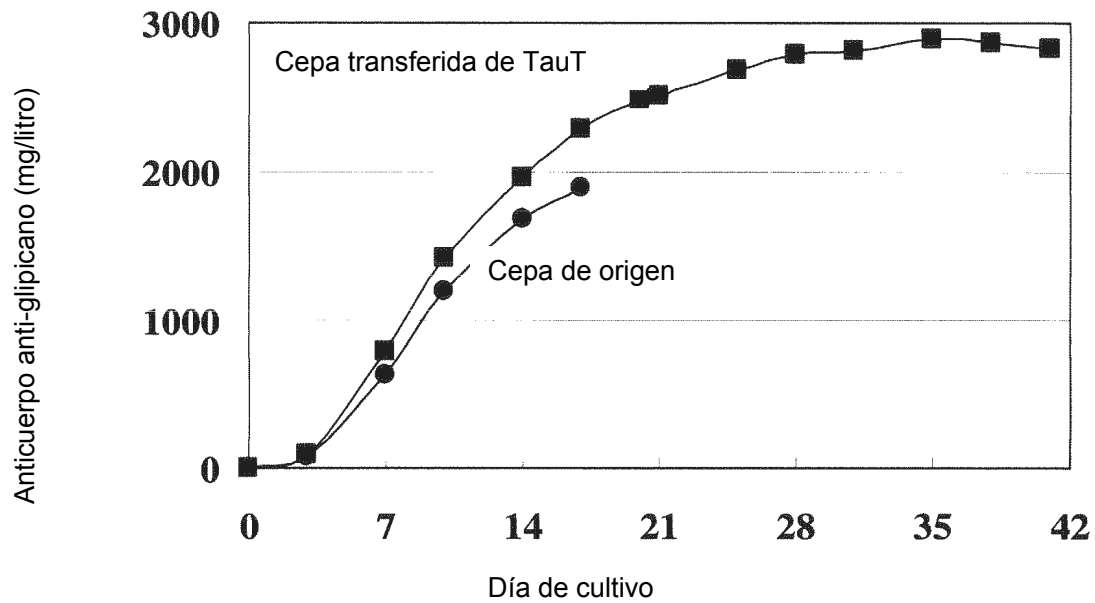


Figura 17

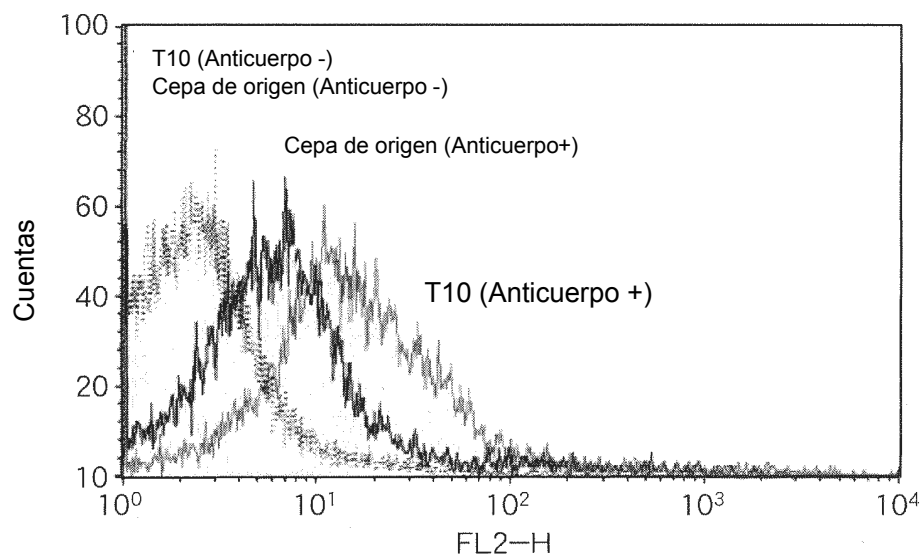


Figura 18

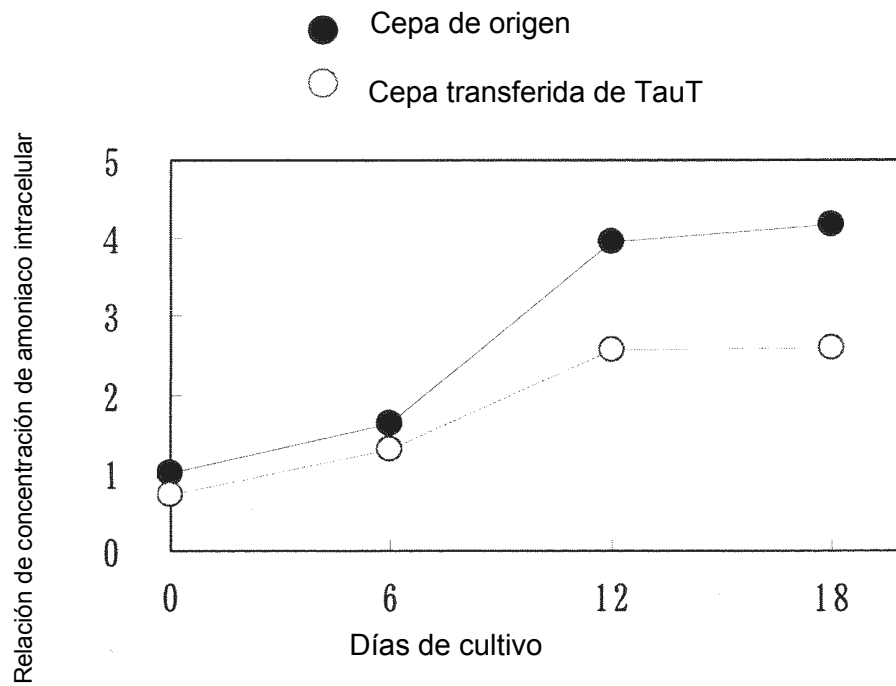


Figura 19

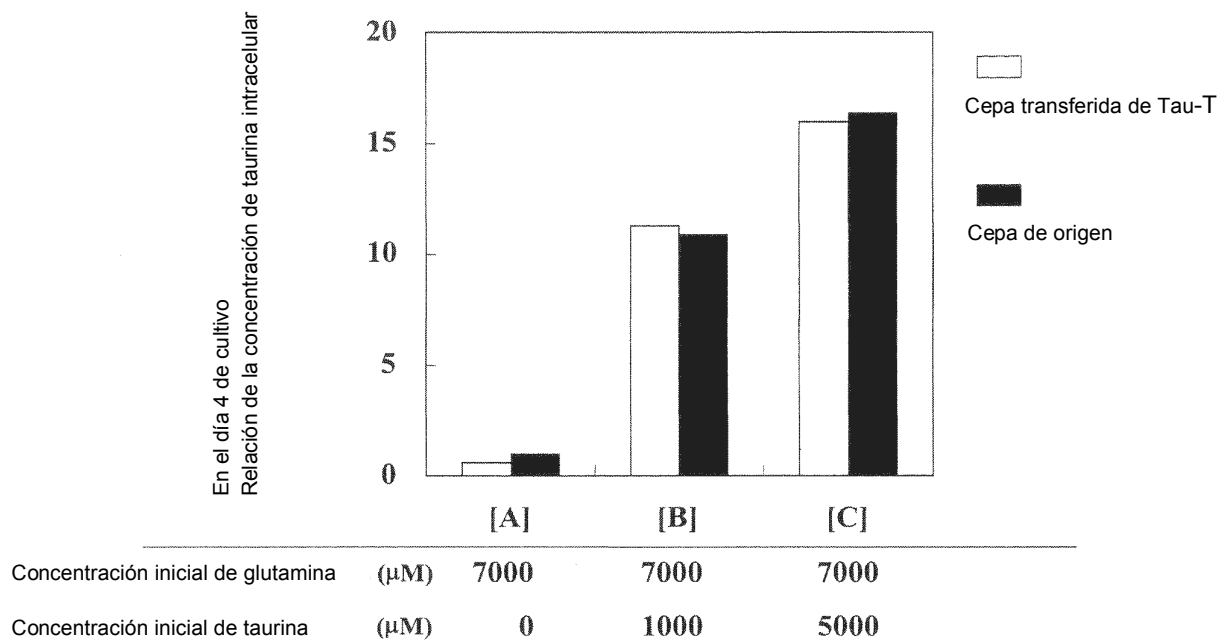


Figura 20

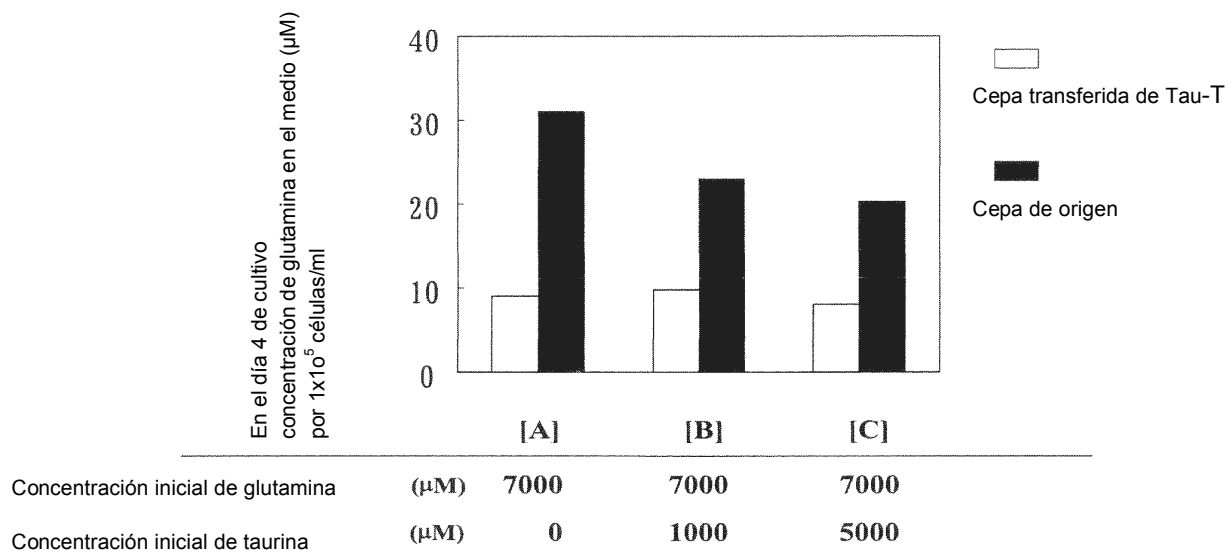


Figura 21

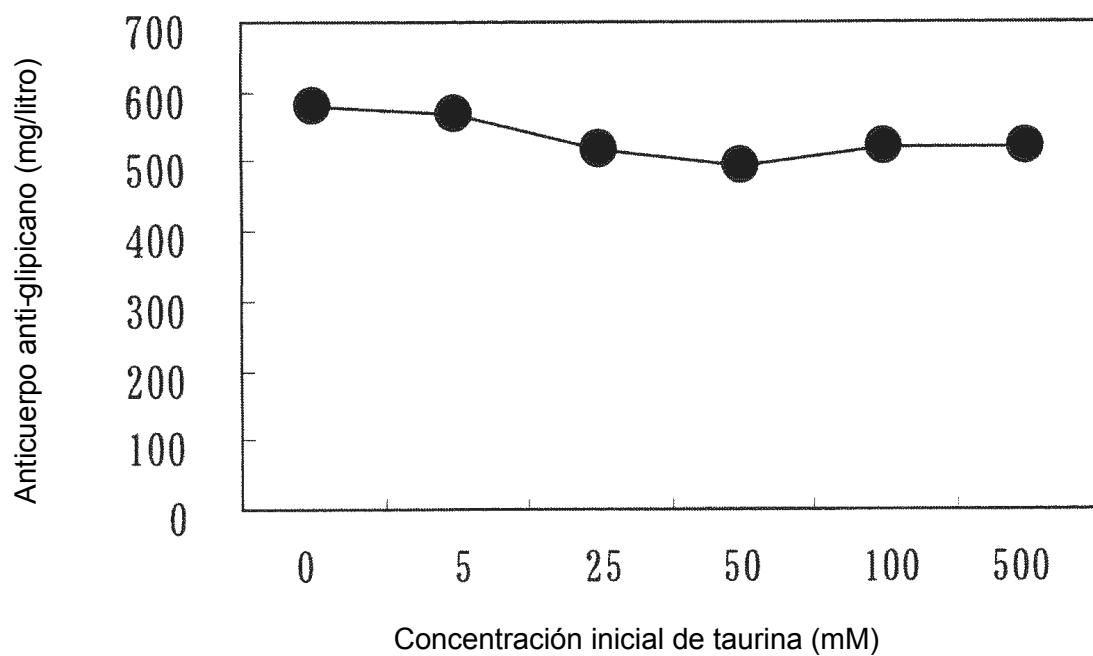


Figura 22

