

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 579**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/DK2010/050131**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10142296**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10785771 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2440233**

54 Título: **Agente tipo SorCS1 para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina y enfermedades relacionadas con la misma**

30 Prioridad:

10.06.2009 DK 200970024
10.06.2009 US 213455 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2017

73 Titular/es:

AARHUS UNIVERSITET (100.0%)
Nordre Ringgade 1
8000 Aarhus C, DK

72 Inventor/es:

PEDERSEN, KAREN-MARIE y
NYKJÆR, ANDERS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 595 579 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

Agente tipo SorCS1 para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina y enfermedades relacionadas con la misma.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de agentes tipo SorCS1, tal como SorCS1 y fragmentos y variantes del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento, reducción o retraso de la resistencia a la insulina en los pacientes. La invención se refiere además al uso de agentes tipo SorCS1, tal como SorCS1 y fragmentos y variantes del mismo, para sensibilizar los receptores de insulina. La invención también se refiere al uso del ratón genomanipulado SorCS1 como un modelo animal de resistencia a la insulina.

Antecedentes de la invención

15

El síndrome de resistencia a la insulina.

La prevalencia de la alteración metabólica, comúnmente conocida como síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina, ha alcanzado una proporción epidémica en los países industrializados. El síndrome de resistencia a la insulina se refiere a una constelación de hallazgos, incluyendo intolerancia a la glucosa, obesidad, un perfil lipídico alterado (dislipidemia) e hipertensión, que promuevan el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad de ovario poliquístico y otros trastornos. En todos estos trastornos, un componente central de la patofisiología es la resistencia a la insulina. Las causas subyacentes de este síndrome son el sobrepeso/obesidad, la inactividad física y una serie de polimorfismos genéticos que actualmente no están todavía bien definidos (revisado en 1+2). Las intervenciones del estilo de vida y el tratamiento farmacológico de las patologías del síndrome son sólo parcialmente eficaces y se necesitan urgentemente nuevos enfoques terapéuticos.

Insulina y resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona producida por las células β en los islotes de Langerhans en el páncreas. La liberación de insulina se estimula según aumentan los niveles de glucosa en sangre la y glucosa se elimina de la sangre por la estimulación dependiente de la insulina de los transportadores de la glucosa situados en las membranas celulares del tejido diana, en particular en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La insulina ejerce sus efectos biológicos uniéndose a y activando el receptor de insulina unido a membrana (IR), iniciando así una cascada de eventos de señalización intracelulares, que regula múltiples procesos biológicos, tales como el metabolismo de la glucosa y lipídico, la expresión génica, la síntesis de proteínas y procesos no metabólicos, tales como el crecimiento celular y la diferenciación. Los diversos efectos de la activación del IR están mediados a través de un complejo de señalización multicomponente que se ensambla tras la unión de la insulina. Así, la actividad de la tirosina cinasa de la proteína intrínseca del IR da como resultado la autofosforilación de varios residuos de tirosina, seguido de la captación y fosforilación de varios sustratos de proteína intracelulares incluyendo las proteínas de sustrato del IR (IRS) y las proteínas que contienen homología-2 con Scr (Shc). Esto inicia la activación de dos vías principales de señalización: la vía fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)-AKT/proteína cinasa B (PKB), que es responsable de la mayor parte de las acciones metabólicas, incluyendo la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana celular y la estimulación de la síntesis de glucógeno, y la vía de proteína cinasa activada por Ras-mitógeno (MAPK), que regula la expresión de algunos genes y coopera con la vía (PI3K)-AKT para controlar el crecimiento celular y la diferenciación (revisado en 3-8).

La capacidad de la insulina para estimular la eliminación de glucosa varía continuamente a lo largo de una población de personas aparentemente sanas, y existe una diferencia de $\geq 600\%$ entre los más sensibles a la insulina y las personas con más resistencia a la insulina. Sin embargo, la tercera parte de la población que es más resistente a la insulina presenta un riesgo mucho mayor de desarrollar varias anomalías y síndromes clínicos, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, ictus, hígado graso no alcohólico, enfermedad de ovario poliquístico, y ciertas formas de cáncer (revisado en 9)

Se dice que los individuos son "resistentes a la insulina" debido a que sus tejidos se comportan como si no hubiera suficiente insulina en el torrente sanguíneo como se refleja en la disminución de la respuesta a la insulina y la captación de glucosa en el hígado, el tejido adiposo y el esquelético músculo. La primera respuesta a la resistencia a la insulina es una producción de compensación y la secreción de insulina para compensar la sensibilidad disminuida del cuerpo, lo que conduce a la hiperinsulinemia. Por lo tanto, los niveles altos de insulina y una respuesta disminuida del tejido a la eliminación de la glucosa del torrente sanguíneo caracterizan la resistencia a la insulina. La

resistencia a la insulina es el evento principal que conduce a una serie de cambios metabólicos que incluyen hiperinsulinemia compensatoria, dislipidemia, descompensación de las células beta pancreáticas e hiperglucemia (revisado en 6-8).

5 Diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.

La diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina) es un trastorno complejo y heterogéneo asociado a un mayor riesgo de mortalidad, así como de morbilidad. La incidencia es cada vez mayor y la enfermedad afecta actualmente a más de 150 millones de personas en todo el mundo, por lo que es una preocupación pública importante. El trastorno es una enfermedad poligénica compleja prototípica con un fuerte componente hereditario, pero también está fuertemente influenciado por factores ambientales tales como, por ejemplo, la obesidad. La patogénesis de la diabetes tipo 2 implica el desarrollo progresivo de la resistencia a la insulina en el hígado y el tejido periférico acompañado de la secreción de insulina defectuosa desde las células beta pancreáticas que conduce a una hiperglucemia manifiesta (una cantidad anormalmente alta de los niveles de glucosa en sangre). La primera respuesta a la resistencia a la insulina es una producción compensatoria y la secreción de insulina para compensar la disminución de la sensibilidad del cuerpo, lo que conduce a hiperinsulinemia y a convertir prediabético al individuo. Sin embargo, cuando el páncreas de un individuo resistente a la insulina no es capaz de producir hormona suficiente para compensar el aumento de la demanda, en última instancia, la masa de las células β se agotará y se degenerará conduciendo a hiperglucemia y diabetes tipo 2 manifiesta (revisado en 4 y 5). Por lo tanto, la diabetes tipo 2 sólo se desarrolla en individuos que son incapaces de mantener la respuesta a la insulina compensatoria de células β . Estos sujetos tienen islotes "susceptible", a diferencia de "robustos", una afección determinada por factores genéticos y/o factores adquiridos, ex obesidad (figura 4).

La identificación de un péptido/proteína que pueda restablecer el metabolismo de la glucosa y tratar la resistencia a la insulina presenta una perspectiva muy alentadora como nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento potencialmente combinado de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y otras enfermedades caracterizadas por resistencia a la insulina.

El receptor SorCS1.

SorCS1 es uno de los cinco miembros de la familia de receptores del dominio Vps10p mamífero (Vps10p-D), que también comprende Sortilina, SorLA, SorCS2 y SorCS3. Son todos receptores transmembrana de tipo 1 que comparten la función estructural característica de un Vps10p-D N-terminal con alta homología a Vps10p, una proteína de clasificación en la levadura (10). En la actualidad la función o funciones fisiológicas de la familia de receptores no está clara, pero los recientes hallazgos indican que tanto la Sortilina como SorLA tienen una función crucial como reguladores de la supervivencia y la muerte neuronal (11, 12). De forma interesante, la Sortilina también se ha asociado a la captación de glucosa regulada por la insulina, ya que puede facilitar la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 desde un compartimento intracelular a la membrana plasmática (13,14).

SorCS1 es único entre los receptores Vps10p-D, ya que existe en varias variantes de splicing distintas, representadas SorCS1- a, b, c, c+ y d, que codifican las partes extracelulares y transmembrana idénticas, y los dominios citoplasmáticos que difieren en longitud y secuencia (10, 11). Los presentes inventores, y otros han descubierto que SorCS1, además de en el sistema nervioso, se expresa en el tejido adiposo, el músculo esquelético y las células β del páncreas; todos los tejidos implicados en el metabolismo de la glucosa. Además, cada variante de splicing muestra una distribución tisular distinta, así como un patrón de expresión subcelular que sugiere que las variantes de cola pueden estar implicadas en diferentes actividades biológicas (15-17).

Resumen de la invención

Los presentes inventores han estudiado el efecto de SorCS1 y sus diferentes variantes de splicing en el tratamiento de la resistencia a la insulina en ratones, y el efecto de SorCS1 y las diferentes variantes de splicing en la expresión del receptor de insulina usando estudios celulares y, en consecuencia, en un aspecto principal, la presente invención se refiere a un agente tipo SorCS1 para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina y/o una enfermedad relacionada con la resistencia a la insulina en un individuo, donde dicho agente es capaz de unirse al receptor de insulina (IR) en un sitio de unión a SorCS1 y que es capaz de sensibilizar un receptor de insulina.

SorCS1 es uno de cinco miembros de la familia de receptores del dominio Vps10p mamífero (Vps10p-D), que también comprende Sortilina, SorLA, SorCS2 y SorCS3 (figura 1). SorCS1 murino es único entre los receptores Vps10p-D ya que existe en varias variantes de splicing distintas, representadas como mSorCS1- a, b, c, c+ y d

(figura 2)

En resumen, los inventores han demostrado que en los ratones genomanipulados que carecen de todas las variantes de splicing de mSorCS1, los ratones macho ancianos son hiperinsulinémicos pero prediabéticos, mientras que los ratones hembra genomanipulados SorCS1 ancianos son hiperglucémicos e hiperinsulinémicos, volviéndose de este modo ambos diabéticos con la edad, como consecuencia de la resistencia a la insulina en los ratones transgénicos. Además, los inventores han demostrado que el SorCS1 murino se une al receptor de insulina y que mSorCS1 regula la expresión del receptor de insulina.

10 Además, la invención se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina en un individuo, así como un vector, una célula huésped y una línea celular de empaquetamiento que comprende el ácido nucleico con fines de tratamiento.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido anteriormente, o una combinación de los mismos.

20 Además, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido anteriormente, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de regulación ascendente de un receptor de insulina o un fragmento o variante del mismo, en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido anteriormente, o una combinación de los mismos.

35 Se desvela un método que comprende administrar un receptor del dominio Vps10p seleccionado del grupo que consiste en:

- a) SorCS1
- b) SorCS2
- 40 c) SorCS3
- d) Sortilina y
- e) SorLA,

siendo así útil en un método de tratamiento de resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina.

Las enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina se seleccionan, en particular, del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, obesidad central, síndrome del ovario poliquístico, hipercoagulabilidad, hipertensión, microalbuminuria, síndrome de resistencia a la insulina (SRI), diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia, e hiperinsulinemia.

Se desvela un kit en partes que comprende:

- 55 - una composición farmacéutica como se define en el presente documento,
- un instrumento médico u otro medio para administrar dicha composición farmacéutica,
- instrucciones sobre cómo usar el kit en partes.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de detección que emplea un ratón genomanipulado transgénico en el que los genes SorCS1 del receptor del dominio Vps10p endógeno se han alterado para suprimir la expresión de un receptor SorCS1 funcional, y donde dicho ratón muestra una respuesta reducida a la insulina con respecto a un ratón de control no transgénico. En un aspecto importante adicional, la invención se refiere a un método para detectar la capacidad del agente tipo SorCS1 para reducir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) proporcionar un primer y un segundo ratón transgénico;
- b) administrar a dicho primer ratón transgénico un agente candidato, y
- 10 c) administrar a dicho segundo ratón transgénico una solución fisiológica, y
- d) tomar muestras de sangre del ratón de b) y c) respectivamente, en intervalos de tiempo predeterminados, tal como en 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 y 4 horas, posteriores a la administración de dicho agente, y
- e) comparar los niveles de glucosa en sangre en las muestras de d); donde una reducción en el nivel de glucosa en sangre de dicho primer ratón transgénico al que se administró dicho agente candidato con respecto a dicho segundo
- 15 ratón transgénico al que no se administró dicho agente candidato indica que el agente candidato reduce los niveles de glucosa en sangre.

En un aspecto importante adicional, la invención se refiere a un método para detectar la capacidad del agente tipo SorCS1 para reducir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) proporcionar un primer y un segundo ratón de tipo silvestre; y
- b) administrar a dicho primer ratón el agente de la reivindicación 1, y
- c) administrar a dicho segundo ratón una solución fisiológica, y
- d) tomar muestras de sangre de los dos ratones de b) y c) respectivamente, en intervalos de tiempo
- 25 predeterminados, tal como en 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 y 4 horas, posteriores a la administración de dicho agente, y
- e) comparar los niveles de glucosa en plasma en las muestras de d); donde una reducción en el nivel de glucosa en sangre de dicho primer ratón de tipo silvestre al que se administró dicho agente con respecto a dicho segundo ratón de tipo silvestre al que no se administró dicho agente candidato, indica que el agente reduce los niveles de glucosa
- 30 en sangre.

Se desvela un ratón transgénico capaz de codificar SorCS1 soluble y/o de longitud completa de una manera específica de los tejidos, tras la activación de la expresión.

- 35 Se desvela el uso de un agente capaz de mejorar la actividad de unión entre SorCS1 o un fragmento o variante del mismo, y un receptor de insulina para el tratamiento de la resistencia a la insulina y/o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina.

Breve descripción de los dibujos

- 40 Figura 1. La familia de receptores del dominio Vps10p. Se indica su organización estructural.
- Figura 2. Variantes de **splicing** de **mSorCS1**. A) Organización del gen SorCS1 murino que conduce a la generación de diferentes colas citoplasmáticas. B) Secuencias aminoacídicas de los dominios citoplasmáticos mSorCS1.
- Figura 3. **Expresión** de las diferentes variantes de **splicing mSorCS1**. Los fragmentos obtenidos por RT-PCR en
- 45 ARNm de diferente tejido con pares de cebadores específicos usados para identificar la parte extracelular de SorCS1 (extra) o cada una de las cinco variantes de cola (a, b, c, c⁺ y d).
- Figura 4. Generación del ratón genomanipulado **mSorCS1**. A) Estrategia usada para generar ratones genomanipulados mSorCS1 por recombinación homóloga en células madre embrionarias. B) Análisis de la expresión de ARNm en mSorCS1, que carece de transcripción de todas las variantes de splicing mSorCS1. C) Análisis de
- 50 Western blot del córtex que muestra la falta de proteína mSorCS1 en los ratones genomanipulados (KO) mSorCS1.
- Figura 5. Glucosa en **sangre** promedio en ratones A) **macho** y B) **hembra** a diferente edad. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y la glucosa plasmática se midió inmediatamente en un monitor automático.
- Figura 6. **Niveles de insulina en plasma** en ratones genomanipulados **hembra de tipo silvestre** y **SorCS1** de 10 a
- 55 50 semanas de edad. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible.
- Figura 7. Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones genomanipulados **SorCS1** y **crías de la misma camada** de tipo **silvestre**. Ratones de 59 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h) y se les inyectó

por vía intraperitoneal un bolo de glucosa (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 60 y 120 min después de la inyección, y se midieron los niveles de A) glucosa y B) insulina en plasma. Los datos son medias $\pm$ SEM para cuatro ratones en cada grupo.

- 5 **Figura 8. Niveles elevados de glucosa e insulina en plasma en ayunas en ratones de tipo silvestre en dieta de tipo occidental.** Ratones hembra A) + C) y macho B) + D) de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica (WD) de 10 semanas de edad a 50 semanas de edad. A las 50 semanas de edad, los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h), se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y se midieron los niveles de glucosa plasmática A) + B) e insulina plasmática C) + D). Los datos son medias $\pm$ SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo.

Figura 9. Tejido adiposo abdominal en ratones de tipo silvestre y genomanipulados alimentados con una dieta de tipo occidental.

- Ratones hembra A) y macho B) de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica (WD) de 10 semanas de edad a 50 semanas de edad. Al final del estudio, los animales se sacrificaron y la grasa abdominal (tejido adiposo) se separó y se pesó. Los datos son medias $\pm$ SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo.

- Figura 10. Expresión de IR, IR fosforilado (pY-IR) y Glut4 en tejido muscular y adiposo.** Ratones hembra genomanipulados SorCS1 (-/-) y ratones de control de tipo silvestre (+/+) de 50 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. Se analizó el tejido A) adiposo y el B) tejido muscular (100 μ g) por western blotting con anti-IR, anti-IR-pY, anti-Glut y anti-actina como control de carga.

- Figura 11. Interacción física entre el receptor SorCS1 y de insulina.** A) Las células CHO transfectadas con los receptores indicados (únicamente transitorios transfectados con IR_A e IR_B) se estimularon con insulina y se inmunoprecipitaron con IR, y se analizaron por western blotting usando α -SorCS1-leu y α -IR, respectivamente. B) Experimento de resonancia de plasmones superficiales (BIAcore) que muestra la interacción directa de la parte extracelular soluble de longitud completa de SorCS1 con el receptor de insulina soluble inmovilizado (IR). La K_d se estima de aproximadamente 5 nM.

- Figura 12. Expresión del receptor de insulina en células CHO transfectadas con SorCS1.** Los lisados celulares de células CHO y células CHO que expresan de forma estable mSorCS1-A, mSorCS1-B, mSorCS1-C, mSorCS1-D y msol.SorCS1 (la parte extracelular de SorCS1) se sometieron a SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-IR, anti-SorCS1-leu y anti-actina como un control de carga.

- Figura 13: Expresión de IR y SorCS1 en la membrana celular.** Las células CHO y las células CHO que expresan de forma estable mSorCS1-B y mSorCS1-C se sometieron a biotilación superficial seguida de SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-IR, anti-SorCS1-leu y anti-actina como un control de carga. Los carriles Bio contienen proteínas superficiales biotiniladas, los carriles Intra contienen proteínas intracelulares, y los lisados celulares (lysate) se usaron como control de entrada.

- Figura 14: Fases de desarrollo hacia diabetes tipo 2 en el ser humano.** Se ilustran en el gráfico (línea de color negro) aumentos de la concentración de glucosa en sangre durante el desarrollo de T2D, mostrando el cambio de normal a prediabético, antes del inicio de una diabetes evidente. Además, el nivel de insulina durante el desarrollo de T2D se revela en el mismo gráfico (línea discontinua), que muestra un aumento de la insulina durante el estado prediabético como compensación a la resistencia a la insulina y un grave descenso de la liberación de insulina al inicio de una diabetes evidente como consecuencia de fallo en las células β .

- Figura 15: Inmunotinción de insulina de los islotes pancreáticos en ratones de tipo silvestre y genomanipulados de 20 días de edad.** Los páncreas se extrajeron, se fijaron en paraformaldehído, se crioseccionaron y se inmunotincieron con anticuerpo anti-insulina. Se muestran imágenes representativas.

Figura 16: Alineamiento de SorCS1

Alineamiento de secuencia de SorCS1 de origen humano (homo sapiens), de chimpancé (Pan troglodytes), vaca (Bos Taurus), ratón (Mus musculus), rata (Rattus norvegicus), perro (Canis lupus familiaris) y pollo (Gallus gallus). La identidad de secuencia es como se demuestra en la tabla 2.

Tabla 2: Identidad de secuencia con respecto a SorCS1 humano

Especie	Proteína (% de identidad)	ADN (% de identidad)
Ser Humano	100	100
Chimpancé	99,6	99,4
Perro	97,6	92,5
Vaca	92,9	89,8
Ratón	93,2	87,7
Rata	93,2	88,0

Pollo	85,3	79,7

Figura 17: Descenso de los niveles de glucosa en plasma en ratones hembra de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 después de la sobreexpresión hepática de SorCS1 soluble.

A ratones hembra genomanipulados SorCS1 o de tipo silvestre se les inyectó un adenovirus para la expresión hepática de SorCS1 humano soluble o un virus de control que codifica LacZ. El día de la inyección (0 d), así como 7 días después de la administración del virus (7 d), se determinó la glucosa en plasma en ratones en ayunas 16 h. La figura muestra la glucosa en plasma relativa después de la normalización con respecto a los valores obtenidos el día 0. (n = 4). La figura muestra que la sobreexpresión de SorCS1 soluble (el dominio extracelular) reduce la glucosa en plasma tanto en ratones de tipo silvestre como en ratones genomanipulados SorCS1.

Figura 18: Expresión de IR, IR fosforilado, y Glut4 en tejido muscular y adiposo de ratones hembra genomanipulados SorCS1 que sobreexpresan SorCS1 soluble.

A ratones hembra genomanipulados SorCS1 (-/-) de 40 semanas de edad se les inyectó un vector adenoviral que expresaba SorCS1 soluble humano o LacZ como control. Doce días después de la inyección del virus, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. Se analizaron 50 µg de lisados de tejido muscular (A) y adiposo (B) por western blotting con anti-IR, anti-IR-pY y anti-Glut4. La figura muestra que el tratamiento con un virus que codifica SorCS1 aumenta la expresión de IR, la fosforilación de IR, así como la expresión de Glut4.

Figura 19: Descenso de los niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones hembra diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

A ratones hembra obesos con diabetes tipo 2 hembra db/db de 10 semanas de edad se les inyectó un adenovirus que expresaba SorCS1 soluble humano o LacZ como control. El día 0 (d 0) antes de la infección con el virus y 7 días después (d 7), se obtuvieron muestras de sangre de ratones en ayunas durante una noche (16 h) por sangrado retroorbital y se midieron los niveles de glucosa en sangre (A) y de insulina en plasma (B). Los datos son medias ± SEM para 5 ratones en cada grupo y se presentan como valores relativos en comparación con el día 0. Los ratones tratados con el virus SorCS1, pero no con el virus LacZ, muestran un aumento de la sensibilidad a la insulina como se refleja por la reducción de los niveles en plasma de glucosa e insulina. El aumento tanto de glucosa como de insulina en plasma del día 0 al 7 en el grupo LacZ refleja que los animales están en proceso de desarrollar diabetes.

Figura 20: Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones hembra diabéticos db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble.

A ratones en ayunas hembra db/db se les inyectó 3 días después de la infección adenovirus que expresaban SorCS1 soluble o LacZ por vía intraperitoneal un bolo de glucosa (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 90 y 150 min después de la inyección, y se midieron los niveles de glucosa en sangre. Los valores son media ± SEM para 5 ratones en cada grupo. El experimento muestra que la glucosa en sangre inicial se restaura en 150 min en ratones que recibieron el virus sol-SorCS1, mientras que se mantiene la hiperglucemia en ratones tratados con el virus LacZ.

Figura 21: Niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones macho diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

A ratones macho obesos db/db de 6 semanas de edad se les inyectó adenovirus que expresaba SorCS1 soluble humano o LacZ como control. El día 0 y 7, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h), se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y se midieron los niveles de glucosa en sangre (A) y de insulina en plasma (B). Los datos son medias ± SEM para 5 ratones en cada grupo y se presentan como cambio relativo con respecto al día 0. La figura muestra que el tratamiento con el virus SorCS1 aumenta la sensibilidad a la glucosa según desciende la glucosa en plasma, mientras que los niveles de insulina son similares a los de ratones que recibieron el virus LacZ. El aumento de la insulina en plasma del día 0 al 7 en ambos grupos refleja que los animales están en proceso de desarrollar diabetes. Durante el transcurso del experimento, aún pueden compensar una reducción de la sensibilidad a la insulina aumentando la producción de insulina.

Figura 22: Localización subcelular de Glut4 en el tejido muscular de ratones macho db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Los microsomas ligeros aislados por fraccionamiento subcelular del tejido muscular de cinco ratones macho db/db después de la sobreexpresión de SorCS1 soluble o lacZ se fraccionaron en un gradiente de velocidad de sacarosa de 0,8 M a 1,6 M. Las fracciones de gradiente se sometieron a electroforesis en gel y se inmunotransfirieron con un anticuerpo Glut4, identificando así la localización de Glut4 en las diferentes fracciones. El experimento muestra que la expresión de SorCS1 cambia la localización subcelular de Glut4, en línea con una función importante de SorCS1 en la regulación de la captación de glucosa.

Figura 23: Análisis de secuencias de contacto SorCS1/IR por análisis SPOT.

A) Péptidos aminoacídicos 16-mer consecutivos solapados por tres residuos del receptor de insulina humano se

descubrieron sobre los filtros. Posteriormente, los filtros se incubaron con los dominios extracelulares radiomarcados de SorCS1 murino, y la unión se detectó por auto-radiografía. Se indican posibles sitios de unión a SorCS1 en el receptor de insulina.

- 5 B) Péptidos aminoacídicos 16-mer consecutivos solapados por tres residuos de SorCS1-a humano se descubrieron sobre los filtros y se sondaron para la unión al receptor de insulina usando un receptor soluble marcado con his. Los péptidos capaces de unirse a SorCS1-a se visualizaron por Western blotting usando un anticuerpo contra la etiqueta de histidina. Se indican posibles secuencias de unión en SorCS1-a.

Figura 24: Perfil de expresión génica del tejido adiposo de ratones genomanipulados SorCS1 por matrices de PCR.

- 10 La expresión génica en tejido adiposo genomanipulado SorCS1 en comparación con el tejido adiposo de tipo silvestre se examinó para A) 84 genes relacionados con la ruta de señalización de insulina de ratón y B) 84 genes relacionados con la señalización de lipoproteína de ratón y metabolismo de colesterol. Los genes en los genomanipulados SorCS1 que son 3 veces superiores o inferiores que en los ratones de tipo silvestre se enumeran
15 y se indican sus supuestas funciones.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 20 A menos que se indique específicamente otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Para los fines de la presente invención, se definen los siguientes términos.

- 25 **Adyuvante:** Cualquier sustancia cuya mezcla con un determinante inmunogénico/antígeno administrado aumenta o modifica de otro modo la respuesta inmune a dicho determinante.

- Afinidad:** La interacción de la mayoría de los ligandos con sus sitios de unión puede caracterizarse en cuando a una afinidad de unión. En general, la unión de los ligandos de alta afinidad resultante de una mayor fuerza intermolecular
30 entre el ligando y su receptor mientras que la unión del ligando de baja afinidad implica menos fuerza intermolecular entre el ligando y su receptor. En general, la unión de alta afinidad implica un tiempo de residencia más largo para el ligando en su sitio de unión al receptor que en el caso de la unión de baja afinidad. La unión de alta afinidad de ligandos a los receptores es a menudo fisiológicamente importante cuando algo de la energía de unión se puede utilizar para provocar un cambio conformacional en el receptor, dando como resultado un comportamiento alterado
35 de un canal de iones asociado o enzima.

- Un ligando que puede unirse a un receptor, alterar la función del receptor y desencadenar una respuesta fisiológica se denomina un agonista para ese receptor. La unión agonista a un receptor puede caracterizarse tanto en cuanto a cuánto se puede activar la respuesta fisiológica como en cuanto a la concentración del agonista que se requiere para
40 producir la respuesta fisiológica. La unión al ligando de alta afinidad implica que una concentración relativamente baja de un ligando es adecuada para ocupar al máximo un sitio de unión a ligando y desencadenar una respuesta fisiológica. La unión de baja afinidad implica que se requiere una concentración relativamente alta de un ligando antes de que el sitio de unión esté ocupado al máximo y se consigue la máxima respuesta fisiológica al ligando. La unión del ligando a menudo se caracteriza en cuando a la concentración de ligando a la que la mitad de los sitios de
45 unión a receptores están ocupados, conocida como la constante de disociación (K_d). La afinidad también es la resistencia de la unión entre los receptores y sus ligandos, por ejemplo entre un anticuerpo y su antígeno.

- Alcohol:** Una clase de compuestos orgánicos que contienen uno o más grupos hidroxilo (OH). En este contexto, un grupo hidrocarburo saturado o insaturado, ramificado o no ramificado que está situado como un sustituyente en una
50 molécula más grande.

Grupo alicíclico: La expresión "grupo alicíclico" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que tiene propiedades parecidas a las de los grupos alifáticos.

- 55 **Grupo alifático:** En el contexto de la presente invención, la expresión "grupo alifático" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado o insaturado y lineal o ramificado. Esta expresión se usa para incluir grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, por ejemplo.

Grupo alquilo: La expresión "grupo alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o lineal saturado que

incluye, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, heptilo, dodecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, y similares.

Grupo alquenoilo: La expresión "grupo alquenoilo" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o lineal insaturado con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, tal como un grupo vinilo.

5

Grupo alquinilo: La expresión "grupo alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o lineal insaturado con uno o más triples enlaces carbono-carbono.

Anfífilo: Sustancia que contiene tanto grupos polares, solubles en agua como no polares insolubles en agua.

10

Agonista: Un agonista es un compuesto capaz de aumentar o efectuar la actividad de un receptor. Especialmente, un agonista del receptor del dominio Vps10p es un compuesto capaz de unirse a uno o más de los sitios de unión de un receptor de dominio Vps10p, induciendo así la misma respuesta fisiológica que un compuesto ligando de agonista endógeno dado.

15

Antagonista: Un antagonista es en este caso sinónimo de un inhibidor. Un antagonista es un compuesto capaz de disminuir la actividad de un efector tal como un receptor. En concreto, un antagonista del receptor de dominio Vps10p es un compuesto capaz de unirse a uno o más de los sitios de unión del receptor de dominio Vps10p inhibiendo así la unión de otro ligando, inhibiendo de esta manera una respuesta fisiológica.

20

Anticuerpo: El término "anticuerpo", como se hace referencia en el presente documento, incluye anticuerpos completos y cualquier fragmento de unión a antígeno (es decir, "porción de unión a antígeno") o cadena sencilla del mismo. Anticuerpo policlonal: Los anticuerpos policlonales son una mezcla de moléculas de anticuerpo que reconocen un antígeno dado específico, por lo tanto, los anticuerpos policlonales pueden reconocer diferentes epítomos en dicho antígeno.

25

Grupo aromático: El término "grupo aromático" o "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático mono o policíclico.

30 Unión: El término "unión" se refiere a una condición de proximidad entre entidades químicas o compuestos, o porciones de los mismos. La asociación puede ser no covalente - donde la yuxtaposición está energéticamente favorecida por enlaces de hidrógeno o de van der Waals o interacciones electrostáticas - o puede ser covalente. Los agentes de acuerdo con la invención son capaces de unirse al receptor de insulina. Un ensayo para la unión puede ser el ensayo Biocore analizado en relación con la figura 11B, así como el ensayo co.IP analizado en relación con la

35

Sitio de unión: El término "sitio de unión" o "bolsillo de unión", como se usa en el presente documento, se refiere a una región de una molécula o complejo molecular que, como resultado de su forma, se asocia favorablemente con otra molécula, complejo molecular, entidad química o compuesto. Como se usa en el presente documento, el bolsillo comprende al menos una cavidad profunda y, opcionalmente, una cavidad superficial.

40

Agente bioreactivo o biológicamente activo o actividad biológica: Los términos, como se usan en el presente documento, se refieren al efecto de cualquier sustancia que puede usarse junto con una aplicación que es terapéutica, o de otro modo útil, de acuerdo con esta invención. La actividad biológica se refiere al efecto biológico *in vitro* y/o *in vivo*. En el presente contexto, la actividad biológica de un agente es la capacidad de unirse al receptor de insulina y/o mejorar la unión de un agente tipo SorCS1 al receptor de insulina, y la actividad biológica incluye la sensibilización del receptor de insulina. Los agentes bioactivos pueden neutros, con carga positiva o carga negativa. Los agentes bioactivos adecuados incluye, por ejemplo, profármacos, agentes de diagnóstico, agentes terapéuticos, agentes farmacéuticos, fármacos, agentes de suministro de oxígeno, sustitutos de la sangre, moléculas orgánicas sintéticas, polipéptidos, péptidos, vitaminas, esteroides, análogos de esteroides y determinantes genéticos, incluyendo nucleósidos, nucleótidos y polinucleótidos.

45

50

Grupo catiónico: Un grupo químico capaz de funcionar como un donante de protones cuando un compuesto que comprende el grupo químico se disuelve en un disolvente, preferiblemente cuando se disuelve en agua.

55

Complejo: Como se usa en el presente documento, el término "complejo" se refiere a la combinación de una molécula o una proteína, análogos de conservantes o truncamientos del mismo asociados a una entidad química.

Grupo cíclico: La expresión "grupo cíclico" se refiere a un grupo hidrocarburo de anillo cerrado que se clasifica como

un grupo alicíclico, grupo aromático o grupo heterocíclico.

Cicloalquenilo: Se refiere a un radical carbocíclico insaturado monovalente que consiste en uno, dos o tres anillos, de tres a ocho carbonos por anillo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquenilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquenilo, hidroxialquenilo, nitro, alcóxicarbonenilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

- 10 Cicloalquilo: Se refiere a un radical carbocíclico saturado monovalente que consiste en uno, dos o tres anillos, de tres a ocho carbonos por anillo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

- Interacción electrostática: La expresión "interacción electrostática", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier interacción que ocurre entre componentes cargados, moléculas o iones, debido a las fuerzas de atracción cuando componentes de carga eléctrica opuesta se atraen entre sí. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: interacciones iónicas, interacciones covalentes, interacciones entre un ión y un dipolo (ión y molécula polar), interacciones entre dos dipolos (cargas parciales de moléculas polares), enlaces de hidrógeno y enlaces de dispersión de London (dipolos inducidos de moléculas polarizables). Por lo tanto, por ejemplo, "interacción iónica" o "interacción electrostática" se refiere a la atracción entre una primera molécula con carga positiva y una segunda molécula con carga negativa. Las interacciones iónicas o electrostáticas incluyen, por ejemplo, la atracción de entre un agente bioactivo con carga negativa.

Formar un anillo: Significa que los átomos mencionados se conectan a través de un enlace cuando se forma la estructura anular.

- 30 Fragmentos: Los fragmentos polipeptídicos, incluyendo cualquier equivalente funcional de los mismos, pueden comprender menos de 500 residuos aminoácidos, tal como menos de 450 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 400 residuos aminoácidos, tal como menos de 350 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 300 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 250 residuos aminoácidos, tal como menos de 240 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 225 residuos aminoácidos, tal como menos de 200 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 180 residuos aminoácidos, tal como menos de 160 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 150 residuos aminoácidos, tal como menos de 140 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 130 residuos aminoácidos, tal como menos de 120 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 110 residuos aminoácidos, tal como menos de 100 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 90 residuos aminoácidos, tal como menos de 85 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 80 residuos aminoácidos, tal como menos de 75 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 70 residuos aminoácidos, tal como menos de 65 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 60 residuos aminoácidos, tal como menos de 55 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 50 residuos aminoácidos, tal como menos de 45 residuos aminoácidos, por ejemplo, menos de 40 residuos aminoácidos, tal como 35 residuos aminoácidos, por ejemplo 30 residuos aminoácidos, tal como 25 residuos aminoácidos, tal como 20 residuos aminoácidos, por ejemplo 15 residuos aminoácidos, tal como 10 residuos aminoácidos, por ejemplo 5 residuos aminoácidos contiguos de una secuencia aminoácida seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, o una variante de la misma, que es al menos un 70 % idéntica a dichas secuencias. Además, los fragmentos polipeptídicos, incluyendo cualquier equivalente funcional de los mismos, pueden comprender más de 5 residuos aminoácidos, tal como más de 10 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 15 residuos aminoácidos, tal como más de 20 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 25 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 50 residuos aminoácidos, tal como más de 75 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 100 residuos aminoácidos, tal como más de 125 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 150 residuos aminoácidos, tal como más de 175 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 200 residuos aminoácidos, tal como más de 225 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 250 residuos aminoácidos, tal como más de 275 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 300 residuos aminoácidos, tal como más de 325 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 350 residuos aminoácidos, tal como más de 375 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 400 residuos aminoácidos, tal como más de 425 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 450 residuos aminoácidos, tal como más de 475 residuos aminoácidos, por ejemplo más de 500 residuos aminoácidos, tal

como más de 525 residuos aminoacídicos, por ejemplo más de 550 residuos aminoacídicos, tal como más de 575 residuos aminoacídicos, por ejemplo más de 600 residuos aminoacídicos, tal como 625 residuos aminoacídicos, por ejemplo 650 residuos aminoacídicos, tal como 675 residuos aminoacídicos, tal como 700 residuos aminoacídicos de una secuencia aminoacídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, o una variante de la misma, que es al menos un 70 % idéntica a dichas secuencias.

Equivalencia funcional: La "equivalencia funcional" se establece por medio de la referencia a la funcionalidad correspondiente de un fragmento predeterminado de la secuencia.

Los equivalentes funcionales o variantes de un polipéptido SorCS1, o un fragmento del mismo, se entenderá que muestran secuencias aminoacídicas que difieren gradualmente del polipéptido SorCS1 predeterminado preferido o la secuencia del fragmento SorCS1 respectivamente, como el número y alcance de las inserciones, deleciones y sustituciones, incluyendo el aumento de las sustituciones conservativas, conservando al mismo tiempo la actividad biológica de un polipéptido SorCS1 en este contexto. Esta diferencia se mide como una reducción de homología entre la secuencia predeterminada preferida y el fragmento o equivalente funcional.

Una variante funcional obtenida por la sustitución, así puede exhibir alguna forma o grado de actividad de SorCS1 nativo, y sin embargo, ser menos homóloga, si se sustituyen los residuos que contienen cadenas laterales de aminoácidos funcionalmente similares. Funcionalmente similar en este sentido se refiere a características dominantes de las cadenas laterales tal como hidrófobo, básico, neutro o ácido, o la presencia o ausencia de volumen estérico. Por consiguiente, en una realización de la invención, el grado de identidad no es una medida principal de un fragmento que es una variante o equivalente funcional de un fragmento predeterminado preferido de acuerdo con la presente invención.

"Silenciamiento" génico: Un proceso que conduce a la reducción de la expresión de genes endógenos. El silenciamiento génico es preferiblemente el resultado de la reducción post-transcripcional de la expresión génica.

Grupo: (Resto/sustitución) como se entiende bien en esta área técnica, un gran grado de sustitución no sólo es tolerado, sino que a menudo es recomendable. La sustitución se prevé en los materiales de la presente invención. Como un medio para simplificar el análisis y la mención de cierta terminología usada a lo largo de toda esta solicitud, los términos "grupo" y "resto" se usan para diferenciar entre especies químicas que permiten la sustitución o que pueden sustituirse y los que no permiten o no puede ser así sustituidos. Por lo tanto, cuando el término "grupo" se usa para describir un sustituyente químico, el material químico descrito incluye el grupo no sustituido y ese grupo con átomos de O, N o S, por ejemplo, en la cadena, así como grupos carbonilo u otra sustitución convencional. Cuando se usa el término "resto" para describir un compuesto químico o sustituyente, sólo tiene la intención de ser incluido un material químico no sustituido. Por ejemplo, la expresión "grupo alquilo" pretende incluir no sólo sustituyentes alquilo de hidrocarburo saturado de cadena abierta puros, tal como metilo, etilo, propilo, t-butilo, y similares, sino también sustituyentes alquilo que llevan otros sustituyentes conocidos en la técnica, tal como hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, átomos de halógeno, ciano, nitro, amino, carboxilo, etc. Por lo tanto, "grupo alquilo" incluye grupos éter, haloalquilos, nitroalquilos, carboxialquilos, hidroxialquilos, sulfoalquilos, etc. Por otra parte, la frase "resto alquilo" se limita a la inclusión de solamente sustituyentes alquilo de hidrocarburos saturados de cadena abierta puros, tal como metilo, etilo, propilo, t-butilo, y similares. Las mismas definiciones se aplican a "grupo alqueno" y "resto alqueno"; a "grupo alquínico" y "resto alquínico"; a "grupo cíclico" y "resto cíclico"; a "grupo alicíclico" y "resto alicíclico"; a "grupo aromático" o "grupo arilo" y a "resto aromático" o "resto arilo", así como a "grupo heterocíclico" y "resto heterocíclico".

Grupo heterocíclico: La expresión "grupo heterocíclico" se refiere a un hidrocarburo de anillo cerrado en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

Heterociclilo se refiere a un radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, incorporando uno o dos heteroátomos anulares (elegidos entre N, O o S(O)₀₋₂, y que puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminofarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino o arilcarbonilamino.

Heteroarilo se refiere a un radical cíclico aromático monovalente que tiene de uno a tres anillos, de cuatro a ocho átomos por anillo, incorporando uno o dos heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre) dentro del anillo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

Homología: La homología entre secuencias de aminoácidos puede calcularse utilizando matrices de puntuación bien conocidas tal como una cualquiera de BLOSUM 30, BLOSUM 40, BLOSUM 45, BLOSUM 50, BLOSUM 55, BLOSUM 60, BLOSUM 62, BLOSUM 65, BLOSUM 70, BLOSUM 75, BLOSUM 80, BLOSUM 85 y BLOSUM 90.

Los fragmentos que comparten homología con fragmentos de las SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, respectivamente, son preferiblemente al menos aproximadamente un 60 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 65 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 70 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 75 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 80 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 85 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 90 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 92 por ciento homólogos, tal como al menos un 94 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 95 por ciento homólogos, tal como al menos un 96 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 97 por ciento homólogos, tal como al menos un 98 por ciento homólogos, por ejemplo al menos un 99 por ciento homólogos con dichas secuencias de fragmentos predeterminadas, respectivamente. De acuerdo con una realización de la invención, los porcentajes de homología se refieren a los porcentajes de identidad.

Un procedimiento más adecuado para determinar las relaciones de estructura y función de los fragmentos de péptidos se describe en el documento US 6.013.478. Además, los procedimientos de ensayo de la unión de una secuencia de aminoácidos a un resto del receptor se conocen por el experto en la técnica.

Además de las sustituciones conservadoras introducidas en cualquier posición de un polipéptido SorCS1 predeterminado preferido, o un fragmento del mismo, también puede ser deseable introducir sustituciones no conservativas en una cualquiera o más posiciones de tal polipéptido SorCS1, o un fragmento del mismo.

Una sustitución no conservativa que conduce a la formación de un fragmento funcionalmente equivalente de un polipéptido SorCS1, o un fragmento del mismo, por ejemplo i) diferirá sustancialmente en la polaridad, por ejemplo un residuo con una cadena lateral no polar (Ala, Leu, Pro, Trp, Val, Ile, Leu, Phe o Met) sustituido por un residuo con una cadena lateral polar tal como Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, o Gln o un aminoácido cargado tal como Asp, Glu, Arg, o Lys, o sustituyendo un residuo polar o cargado por uno no polar; y/o ii) diferirá sustancialmente en su efecto sobre la orientación de la estructura polipeptídica, tal como la sustitución de o por Pro o Gly por otro resto; y/o iii) diferirá sustancialmente en la carga eléctrica, por ejemplo, la sustitución de un residuo con carga negativa tal como Glu o Asp por un residuo con carga positiva tal como Lys, His o Arg (y viceversa); y/o iv) diferirá sustancialmente en volumen estérico, por ejemplo la sustitución de un residuo voluminoso tal como His, Trp, Phe o Tyr por uno que tenga una cadena lateral menor, por ejemplo, Ala, Gly o Ser (y viceversa).

Las variantes obtenidas por sustitución de aminoácidos pueden fabricarse en una realización preferida en base a los valores de hidrofiliidad y hidrofobicidad y la similitud relativa de los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos, incluyendo carga, tamaño, y similares. Las sustituciones de aminoácidos ejemplares que toman varias de las características anteriores en consideración se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen: arginina y lisina; glutamato y aspartato; serina y treonina; glutamina y asparagina; y valina, leucina e isoleucina.

Además de las variantes descritas en el presente documento, se pueden formular variantes estéricamente similares para imitar las partes clave de la estructura variante y que tales compuestos también se pueden utilizar de la misma manera que las variantes de la invención. Esto se puede conseguir mediante técnicas de modelado y diseño químico conocidas por los expertos en la técnica.

Se desvelan variantes funcionales que comprenden aminoácidos sustituidos que tienen valores hidrófilos o índices hidropáticos que están dentro de $\pm 4,9$, por ejemplo dentro de $\pm 4,7$, tal como dentro de $\pm 4,5$, por ejemplo dentro de $\pm 4,3$, tal como dentro de $\pm 4,1$, por ejemplo dentro de $\pm 3,9$, tal como dentro de $\pm 3,7$, por ejemplo dentro de $\pm 3,5$, tal como dentro de $\pm 3,3$, por ejemplo dentro de $\pm 3,1$, tal como dentro de $\pm 2,9$, por ejemplo dentro de $\pm 2,7$, tal como dentro de $\pm 2,5$, por ejemplo dentro de $\pm 2,3$, tal como dentro de $\pm 2,1$, por ejemplo dentro de $\pm 2,0$,

tal como dentro de $\pm 1,8$, por ejemplo dentro de $\pm 1,6$, tal como dentro de $\pm 1,5$, por ejemplo dentro de $\pm 1,4$, tal como dentro de $\pm 1,3$ por ejemplo dentro de $\pm 1,2$, tal como dentro de $\pm 1,1$, por ejemplo dentro de $\pm 1,0$, tal como dentro de $\pm 0,9$, por ejemplo dentro de $\pm 0,8$, tal como dentro de $\pm 0,7$, por ejemplo dentro de $\pm 0,6$, tal como dentro de $\pm 0,5$, por ejemplo dentro de $\pm 0,4$, tal como dentro de $\pm 0,3$, por ejemplo dentro de $\pm 0,25$, tal como dentro de $\pm 0,2$ del valor del aminoácido que ha sustituido.

La importancia de los índices de aminoácidos hidropáticos e hidrófilos en la transmisión de la función biológica interactiva en una proteína se entiende bien en la técnica (Kyte & Doolittle, 1982 y Hopp, Pat. de Estados Unidos n.º 4.554.101).

10

Los valores del índice hidropático aminoacídico como se usan en el presente documento son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5) (Kyte & Doolittle, 1982).

15

Los valores de hidrofiliidad aminoacídica son: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0,+,-1); glutamato (+3,0,+,-1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5,+,-1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4) (documento U.S. 4.554.101).

20

Además de los compuestos peptídicos descritos en el presente documento, se pueden formular compuestos estéricamente similares para imitar las partes clave de la estructura peptídica y que tales compuestos también se pueden usar de la misma manera que los péptidos de la invención. Esto se puede conseguir mediante técnicas de modelado y diseño químico conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la esterificación y otras alquilaciones pueden emplearse para modificar el extremo terminal amino de, por ejemplo, una estructura peptídica di-arginina, para imitar una estructura tetra peptídica.

25

También se desvelan péptidos con alquilaciones del extremo terminal N y esterificaciones del extremo terminal C. Los equivalentes funcionales comprenden también conjugados agregados o covalentes y glicosilados formados con los mismos u otros polipéptidos SorCS1, o fragmentos de los mismos, incluyendo dímeros o restos químicos no relacionados. Tales equivalentes funcionales se preparan mediante unión de funcionalidades a grupos que se encuentran en el fragmento incluyendo en uno cualquiera o ambos de los extremos terminales N y C por procedimientos conocidos en la técnica.

30

Por lo tanto, los equivalentes funcionales pueden comprender fragmentos conjugados con ésteres alifáticos o de acilo o amidas del extremo terminal carboxilo, alquilaminas o residuos que contengan cadenas laterales de carboxilo, por ejemplo, conjugados con alquilaminas en los residuos de ácido aspártico; derivados O-acilo de residuos que contienen grupo hidroxilo y derivados N-acilo del aminoácido terminal amino o residuos que contienen grupo amino, por ejemplo, conjugados con fMet-Leu-Phe o proteínas inmunogénicas. Los derivados de los grupos acilo se seleccionan del grupo de restos alquilo (incluyendo cicloalquilo normal de C3 a C10), formando así especies alcanóilo, compuestos carbocíclicos o heterocíclicos, formando de así aroilo. Los grupos reactivos preferiblemente son compuestos disfuncionales conocidos *per se* por su uso en la reticulación de proteínas para generar matrices insolubles a través de grupos laterales reactivos.

40

Los equivalentes funcionales covalentes o de agregación y derivados de los mismos son útiles como reactivos en inmunoensayos o para procedimientos de purificación por afinidad. Por ejemplo, un fragmento de un polipéptido SorCS1 de acuerdo con la presente invención puede insolubilizarse por unión covalente con Sefarosa activada con bromuro de cianógeno por procedimientos conocidos *per se* o adsorberse a superficies de poliolefina, con o sin entrecruzamiento con glutaraldehído, para su uso en un ensayo o purificación de anticuerpos moduladores de la actividad de anti-SorCS1 o receptores de superficie celular. Los fragmentos también pueden etiquetarse con un grupo detectable, por ejemplo, radioyodado mediante el procedimiento de cloramina T, unido covalentemente a quelatos de tierras raras o conjugado con otro resto fluorescente para su uso, por ejemplo, en ensayos de diagnóstico

50

La mutagénesis de un polipéptido SorCS1 predeterminado preferido, o un fragmento del mismo, puede realizarse haciendo inserciones de aminoácidos, usualmente en el orden de aproximadamente de 1 a 10 residuos aminoacídicos, preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 residuos aminoacídicos, o supresiones de aproximadamente 1 a 10 residuos, tal como de aproximadamente 2 a 5 residuos.

55

En una realización el ligando del sitio de unión 1, 2 o 3 es un oligopéptido sintetizado por síntesis automatizada. Pueden emplearse cualquiera de las técnicas de fase sólida disponibles en el mercado, tal como el procedimiento de síntesis en fase sólida de Merrifield, en el que los aminoácidos se añaden secuencialmente a una cadena de aminoácidos en crecimiento (véase Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2146, 1963).

5

El equipo para la síntesis automatizada de polipéptidos está disponible en el mercado en proveedores tal como Applied Biosystems, Inc. de Foster City, CA, y generalmente pueden operarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La síntesis en fase sólida permitirá la incorporación de sustituciones de aminoácidos deseables en cualquier fragmento de SorCS1 de acuerdo con la presente invención. Se entenderá que pueden combinarse

10

sustituciones, deleciones, inserciones o cualquier subcombinación de las mismas para llegar a una secuencia de final de un equivalente funcional. Se entenderá que las inserciones incluyen fusiones del extremo terminal carboxilo y/o extremo terminal amino, por ejemplo, con una proteína hidrófoba o inmunógena o un vehículo, tal como cualquier estructura polipeptídica o andamiada capaz de servir como un vehículo.

15

También se proporcionan oligómeros, incluyendo los dímeros que incluyen homodímeros y heterodímeros de fragmentos de inhibidores de sortilina.

Los polipéptidos y fragmentos SorCS1, equivalentes funcionales y variantes de los mismos se pueden producir como homodímeros o heterodímeros con otras secuencias aminoacídicas o con inhibidores de secuencias inhibidoras de sortilina nativas. Los heterodímeros incluyen dímeros que contienen fragmentos inhibidores de la sortilina inmunorreactiva, así como fragmentos inhibidores de la sortilina que no necesitan tener o ejercer ninguna actividad biológica. Los polipéptidos SorCS1, o fragmentos y variantes de los mismos, pueden sintetizarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Se conocen bien métodos para la síntesis *in vitro*, también se describen métodos que son adecuados o convenientemente adaptables a la síntesis *in vivo* de inhibidores de sortilina. Cuando se sintetiza *in vivo*, una célula

20

huésped se transforma con vectores que contienen ADN codificando un inhibidor peptídico de sortilina o un fragmento del mismo. Un vector se define como una construcción de ácido nucleico replicable. Los vectores se usan para mediar la expresión de los polipéptidos SorCS1, y/o fragmentos y variantes. Un vector de expresión es una construcción de ADN replicable en la que una secuencia de ácidos nucleicos que codifica el fragmento de inhibidor de sortilina predeterminado, o cualquier equivalente funcional del mismo que se puede expresar *in vivo*, está unido

25

operativamente a secuencias de control adecuadas capaces efectuar la expresión del fragmento o equivalente en un huésped adecuado. Tales secuencias de control se conocen bien en la técnica. Tanto las células eucariotas como las procariotas pueden usarse para la síntesis de ligandos.

30

Sin embargo, los cultivos de células obtenidas a partir de organismos multicelulares representan células huésped preferidas. En principio, cualquier cultivo de células eucariotas superiores es factible, ya sea cultivo de vertebrados o de invertebrados. Los ejemplos de líneas celulares huésped útiles son células VERO y HeLa, líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), y WI38, BHK, COS-7, 293 y líneas celulares MDCK. Las células huésped preferidas son células eucariotas conocidas para sintetizar inhibidores de sortilina endógenos. Los cultivos de tales células huésped pueden aislarse y usarse como fuente del fragmento, o se usan en los métodos terapéuticos de

35

tratamiento, incluyendo los métodos terapéuticos destinados a promover o inhibir un estado de crecimiento, o métodos de diagnóstico realizados en el cuerpo humano o animal.

40

Enlace hidrófobo: El término "enlace de hidrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a una fuerza de atracción, o puente, que puede ocurrir entre un átomo de hidrógeno que está unido covalentemente a un átomo electronegativo, por ejemplo, oxígeno, azufre, o nitrógeno, y otro átomo electronegativo. El enlace de hidrógeno se puede producir entre un átomo de hidrógeno en una primera molécula y un átomo electronegativo en una segunda molécula (enlace de hidrógeno intermolecular). Además, el enlace de hidrógeno puede producirse entre un átomo de hidrógeno y un átomo electronegativo que están contenidos ambos en una sola molécula (enlace de hidrógeno intramolecular).

50

Interacción hidrófoba: La expresión "interacción hidrófoba", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier interacción que ocurre entre componentes básicamente no polares (hidrófobos) ubicados dentro del intervalo de atracción entre sí en un entorno polar (como el agua). Como se usa en el presente documento, el intervalo de atracción se encuentra en la escala de 0,1 hasta 2 nm. Un tipo particular de interacción hidrófoba es la ejercida por las "fuerzas de Van der Waals", es decir, las fuerzas atractivas entre moléculas no polares explicadas por mecánica cuántica. Las fuerzas de Van der Waals en general están asociadas a momentos dipolares momentáneos que son inducidos por moléculas vecinas y que implican cambios en la distribución de electrones.

55

Insulina: La insulina es una hormona que se produce por las células beta del páncreas. La insulina producida se

libera en el torrente sanguíneo y se transporta por todo el cuerpo. La insulina es una hormona importante que tiene muchas acciones en el cuerpo. La mayor parte de las acciones de la insulina se dirigen al metabolismo (control) de carbohidratos (azúcares y almidones), lípidos (grasas), y proteínas. La insulina también es importante en la regulación de las células del cuerpo, incluyendo su crecimiento.

5

Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina (IR) es una afección en la que las células del cuerpo se vuelven resistentes a los efectos de la insulina, es decir, la respuesta normal a una cantidad determinada de insulina se reduce. Como resultado, son necesarios mayores niveles de insulina para que la insulina tenga sus efectos. La resistencia a la insulina precede al desarrollo de diabetes tipo 2, a menudo en varios años. En individuos que

10 desarrollarán en última instancia diabetes tipo 2, se cree que los niveles de glucosa e insulina en sangre son normales durante muchos años; después, en algún momento en el tiempo, se desarrolla resistencia a la insulina. Por consiguiente, se prefiere el tratamiento de la causa de la resistencia a la insulina sobre el tratamiento de los síntomas de la diabetes. La presente invención tiene el objetivo principalmente de proporcionar un medicamento para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

15

In vitro/in vivo: Los términos se usan con su significado normal.

Ligando: Una sustancia, compuesto o biomolécula tal como una proteína que incluye receptores, que es capaz de unirse a y formar un complejo con (una segunda) biomolécula para servir a un propósito biológico. En un sentido

20 más estricto, es una unión de una molécula que produce señales a un sitio en una proteína diana, por fuerzas intermoleculares tal como enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. El acoplamiento (asociación) es generalmente reversible (disociación). La unión covalente irreversible real entre un ligando y su molécula diana es rara en los sistemas biológicos. A diferencia del significado en la química inorgánica y metalorgánica, es irrelevante si el ligando realmente se une a un sitio de metal o no, como es el caso de la

25 hemoglobina. La unión del ligando a los receptores puede alterar la conformación química, es decir, la forma tridimensional de la proteína del receptor. El estado conformacional de una proteína del receptor determina el estado funcional de un receptor. La tendencia o la fuerza de unión se denomina afinidad. Los ligandos incluyen sustratos, inhibidores, activadores, no auto receptores, co-receptores y neurotransmisores.

30 **Agente farmacéutico:** Los términos "agente farmacéutico" o "fármaco" o "medicamento" se refieren a cualquier uso terapéutico o profiláctico de un agente de acuerdo con la invención, cuyo agente puede usarse en el tratamiento (incluyendo la prevención, diagnóstico, alivio o curación) de un trastorno, aflicción, afección, enfermedad o lesión en un paciente. Los determinantes genéticos terapéuticamente útiles, péptidos, polipéptidos y polinucleótidos pueden incluirse dentro del significado del término farmacéutico o fármaco. Como se define en el presente documento, un

35 "agente terapéutico", "agente farmacéutico" o "fármaco" o "medicamento" es un tipo de agente bioactivo.

Composición farmacéutica: o fármaco, medicamento o agente se refiere a cualquier material químico o biológico, compuesto, o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un paciente. Algunos medicamentos se venden en una forma inactiva que se convierte *in vivo* en un metabolito con

40 actividad farmacéutica. Para los fines de la presente invención, las expresiones "composición farmacéutica" y "medicamento" incluyen preferiblemente un agente activo tal cual o un fármaco inactivo y el metabolito activo.

Polipéptido: El término "polipéptido", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que comprende al menos dos aminoácidos. Los aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. Los "oligopéptidos" se

45 definen en el presente documento como polipéptidos de longitud no superior a 100 aminoácidos. El término "polipéptido" también pretende incluir proteínas, es decir, biomoléculas funcionales que comprenden al menos un polipéptido; cuando comprenden al menos dos polipéptidos, estos pueden formar complejos, estar unidos covalentemente o pueden no estar unidos covalentemente. Los polipéptidos en una proteína pueden glicosilarse y/o lipidarse y/o pueden comprender grupos protésicos.

50

Polinucleótido: "Polinucleótido", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que comprende al menos dos ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos pueden ser de origen natural o modificados, tal como ácidos nucleicos bloqueados (LNA) o ácidos nucleicos peptídicos (PNA). El polinucleótido, como se usa en el presente

55 documento, en general se aplica a

- i) un polinucleótido que comprende una secuencia de codificación predeterminada, o
- ii) un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos predeterminada, o
- iii) un polinucleótido que codifica un fragmento de un polipéptido codificado por los polinucleótidos (i) o (ii), donde dicho fragmento tiene al menos una actividad predeterminada como se especifica en el presente documento; y

iv) un polinucleótido cuya hebra complementaria se hibrida en condiciones rigurosas con un polinucleótido como se define en uno cualquiera de los puntos (i), (ii) y (iii), y codifica un polipéptido, o un fragmento del mismo, que tiene al menos una actividad predeterminada como se especifica en el presente documento; y

- 5 v) un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que se degenera convirtiéndose en la secuencia de nucleótidos de los polinucleótidos (iii) o (iv);
o la hebra complementaria de tal polinucleótido.

Prediabetes: Prediabetes se refiere a los estados metabólicos intermedios entre la homeostasis de la glucosa normal y diabética. Comprende dos estados distintos, los de la glucosa en ayunas alterada (IFG) y la tolerancia a la glucosa alterada (IGT), o una combinación de ambos, pero por sí misma no es diabetes. Por lo tanto, es una afección en la que el nivel de glucosa en sangre es superior al normal, pero no lo suficientemente alto para clasificarse como diabetes tipo 2.

Anticuerpo purificado: La expresión un "anticuerpo purificado" es un anticuerpo al menos el 60 por ciento en peso del cual está libre de los polipéptidos y moléculas orgánicas de origen natural con las que naturalmente se asocia. Preferiblemente, la preparación de anticuerpo comprende anticuerpo en una cantidad de al menos el 75 por ciento en peso, más preferiblemente al menos el 90 por ciento en peso, y mucho más preferiblemente al menos el 99 por ciento en peso.

20 Desviación media cuadrática: La expresión "desviación media cuadrática" (rmsd) se usa como medio de comparación de dos estructuras estrechamente relacionadas, y se refiere a una desviación en la distancia entre átomos relacionados de las dos estructuras después de minimizar estructuralmente esta distancia en un alineamiento. Las proteínas relacionadas con estructuras estrechamente relacionadas se caracterizarán por valores de RMSD relativamente bajos, mientras que mayores diferencias darán como resultado un aumento del valor de la
25 RMSD.

Sensibilización del receptor de insulina: La expresión "sensibilización del receptor de insulina" se usa para explicar que se prefiere que los agentes de acuerdo con la invención sean capaces de estabilizar el receptor de insulina, y preferiblemente, también aumentar la cantidad de receptores de insulina. La sensibilización del receptor de insulina
30 puede medirse administrando un agente de acuerdo con la invención y después realizando una prueba de tolerancia a la glucosa, como se analiza en relación con la figura 20. Además, la sensibilización puede evaluarse evaluando la cantidad de receptores de insulina antes y después de la administración del agente de acuerdo con la invención, por lo que un aumento es indicativo de la sensibilización del receptor de insulina. Además, la sensibilización puede evaluarse evaluando la cantidad de receptores de insulina activados, es decir, los receptores de insulina fosforilados.
35 Además, la sensibilización también puede evaluarse midiendo la afinidad entre la insulina y el receptor de insulina, ya que un aumento de la afinidad es una indicación de sensibilización.

Identidad de secuencia: La identidad de secuencia se determina en una utilizando fragmentos de polipéptidos SorCS1 que comprenden al menos 25 aminoácidos contiguos y que tienen una secuencia de aminoácidos que es al
40 menos un 80 %, tal como un 85 %, por ejemplo un 90 %, tal como un 95 %, por ejemplo un 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51 respectivamente, donde identidad porcentual se determina con el algoritmo GAP, BESTFIT o FASTA en el Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, usando pesos de espacios por defecto.

45 Las siguientes expresiones se usan para describir las relaciones de secuencia entre dos o más polinucleótidos: "secuencia predeterminada", "ventana de comparación", "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad de secuencia" e "identidad sustancial".

50 El alineamiento óptimo de secuencias para alinear una ventana de comparación se puede llevar a cabo por el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482, por el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, por la búsqueda por el método de similitud de Pearson y Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85: 2444, por implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, Genetics
55 Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o por inspección, y se selecciona el mejor alineamiento (es decir, el que produce el mayor porcentaje de homología a lo largo de la ventana de comparación) generado por diversos métodos.

Aplicado a los polipéptidos, un grado de identidad de secuencias de aminoácidos es una función del número de

aminoácidos idénticos en posiciones compartidas por las secuencias de aminoácidos. Un grado de homología o similitud de secuencias de aminoácidos es una función del número de aminoácidos, es decir, estructuralmente relacionados, en posiciones compartidas por las secuencias de aminoácidos.

- 5 Una secuencia "no relacionada" o "no homóloga" comparte una identidad menor del 40 %, pero preferiblemente una identidad menor del 25 %, con una de las secuencias de polipéptido SorCS1 de la presente invención. La expresión "identidad sustancial" significa que dos secuencias de péptidos, cuando están alineadas de forma óptima, tal como por los programas GAP o BESTFIT que usan los pesos de huecos por defecto, comparten una identidad de secuencia de al menos el 80 por ciento, preferiblemente una identidad de secuencia de al menos el 90 por ciento, 10 más preferiblemente una identidad de secuencia de al menos el 95 por ciento o más (por ejemplo, una identidad de secuencia del 99 por ciento). Preferiblemente, las posiciones de los restos que no son idénticos difieren por sustituciones de aminoácidos conservativas.

- Las sustituciones de aminoácidos conservativas se refieren a la intercambiabilidad de restos que tiene cadenas 15 laterales similares. Por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales alifáticas es glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales de hidroxilo alifático es serina y treonina, un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas es fenilalanina, tirosina y triptófano; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas es lisina, arginina e histidina; y un grupo de aminoácidos que 20 tienen cadenas laterales que contienen azufre es cisteína y metionina. Los grupos de sustituciones de aminoácidos conservativas preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, y asparagina-glutamina.

- Adicionalmente, las variantes también se determinan basándose en un número predeterminado de sustituciones de 25 aminoácidos conservativas como se define en el presente documento más adelante. La sustitución de aminoácidos conservativa como se usa en el presente documento, se refiere a la sustitución de un aminoácido (dentro de un grupo predeterminado de aminoácidos) por otro aminoácido (dentro del mismo grupo), donde los aminoácidos presentan características similares o sustancialmente similares.

- 30 Dentro del significado de la expresión "sustitución de aminoácido conservativa" como se aplica en el presente documento, un aminoácido se puede sustituir por otro dentro de los grupos de aminoácidos indicados en el presente documento a continuación:

- 35 i) Aminoácidos que tienen cadenas laterales polares (Asp, Glu, Lys, Arg, His, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr y Cys) ,
 ii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales no polares (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Pro y Met)
 iii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas (Gly, Ala Val, Leu, Ile)
 iv) Aminoácidos que tienen cadenas laterales cíclicas (Phe, Tyr, Trp, His, Pro)
 v) Aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas (Phe, Tyr, Trp)
 40 vi) Aminoácidos que tienen cadenas laterales ácidas (Asp, Glu)
 vii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas (Lys, Arg, His)
 viii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales de amida (Asn, Gln)
 ix) Aminoácidos que tienen cadenas laterales con hidroxilo (Ser, Thr)
 x) Aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre (Cys, Met) ,
 45 xi) Aminoácidos neutros, débilmente hidrófobos (Pro, Ala, Gly, Ser, Thr)
 xii) Aminoácidos ácidos, hidrófilos (Gln, Asn, Glu, Asp) , y
 xiii) Aminoácidos hidrófobos (Leu, Ile, Val)

- Por consiguiente, una variante o un fragmento de la misma de acuerdo con la invención, puede comprender, dentro 50 de la misma variante de la secuencia o fragmentos de la misma, o entre diferentes variantes de la secuencia o fragmentos de la misma, al menos una sustitución, tal como una pluralidad de sustituciones introducidas independientemente entre sí.

- Se desprende de la descripción anterior que la misma variante o fragmento de la misma puede comprender más de 55 una sustitución de aminoácido conservativa de más de un grupo de aminoácidos conservativos como se define en el presente documento anteriormente.

La adición o eliminación de al menos un aminoácido puede ser una adición o eliminación preferiblemente de 2 a 250 aminoácidos, tal como de 10 a 20 aminoácidos, por ejemplo de 20 a 30 aminoácidos, tal como de 40 a 50

aminoácidos. Sin embargo, también se desvelan adiciones o eliminaciones de más de 50 aminoácidos, tal como adiciones de 50 a 100 aminoácidos, adición de 100 a 150 aminoácidos, adición de 150-250 aminoácidos.

La eliminación y/o la adición puede ser, independientemente entre sí, una eliminación y/o una adición dentro de una
5 secuencia y/o en el extremo de una secuencia.

Agente tipo SorCS1: La expresión "un agente tipo SorCS1", como se usa en el presente documento se refiere a cualquier agente capaz de imitar estructuralmente el receptor del dominio Vps10p SorCS1, teniendo así el mismo o similar efecto biológico sobre el receptor de insulina, como el efecto demostrado en el presente documento por los
10 presentes inventores. Por consiguiente, como el agente tipo SorCS1 puede ser un péptido, un polipéptido, una molécula orgánica pequeña, siRNA, siDNA, moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido. En una realización preferida, el agente tipo SorCS1 es un fragmento SorCS1, preferiblemente SorCS1 soluble humano (SEQ ID NO: 15), o un precursor del mismo.

15 Alquilo inferior sustituido se refiere a un alquilo inferior que tiene de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, amino, amido, carboxilo, acilo, halógeno, ciano, nitro y tiol.

Tratamiento: El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a un método que implica terapia, incluyendo cirugía de una afección clínica en un individuo, incluyendo un cuerpo humano o animal. La
20 terapia puede ser de mejora, curativa o profiláctica, es decir, que reduce los síntomas mentales y conductuales.

Variantes: El término "variantes", como se usa en el presente documento, se refiere a variantes de secuencia aminoacídica, teniendo dichas variantes preferiblemente al menos un 60 % de identidad, por ejemplo al menos un 63 % de identidad, tal como al menos un 66% de identidad, por ejemplo al menos un 70 % de identidad de
25 secuencia, por ejemplo al menos un 72 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 91 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 91 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 92 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 93 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 94 % de identidad de
30 secuencia, por ejemplo al menos un 95 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 96 % de identidad de secuencia, por ejemplo al menos un 97 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 98 % de identidad de secuencia, por ejemplo un 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias predeterminadas.

Las variantes incluyen preferiblemente los fragmentos mostrados para unirse al receptor de insulina, véase, por
35 ejemplo, la figura 23B y/o partes de la secuencia SorCS1 conservada de una especie a otra, véase, por ejemplo, la figura 13.

Regulación por aumento de la expresión: Un proceso que conduce a un aumento de la expresión de genes, preferiblemente de genes endógenos.
40

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (IR) es una afección en la que las células del cuerpo se vuelven resistentes a los efectos de la insulina, es decir, la respuesta normal a una cantidad determinada de insulina se reduce. Como resultado, son
45 necesarios mayores niveles de insulina para que la insulina tenga sus efectos. La resistencia se observa con la insulina del propio cuerpo (endógena) y si la insulina se administra mediante inyección (exógena).

Existen probablemente varias causas de la resistencia a la insulina, y como se ha descrito en el presente documento anteriormente, hay un fuerte factor genético. La IR inducida por fármacos puede ser una causa adicional. Además, la
50 resistencia a la insulina a menudo se observa en las siguientes condiciones: el síndrome metabólico, obesidad, embarazo, infección o enfermedad grave y estrés durante el uso de esteroides. Los tratamientos de resistencia a la insulina en estas condiciones son aspectos de la presente invención.

La relación entre la resistencia a la insulina y la diabetes es como se indica a continuación. La diabetes tipo 2, es el
55 tipo de diabetes que se produce normalmente más adelante en la vida. La resistencia a la insulina precede al desarrollo de diabetes tipo 2, a veces varios años. En individuos que desarrollarán finalmente diabetes tipo 2, se cree que los niveles de glucosa e insulina en sangre son normales durante muchos años; entonces, en algún punto en el tiempo, se desarrolla la resistencia a la insulina más probablemente causada por el sobrepeso/obesidad, inactividad física y/o una serie de polimorfismos genéticos aún no definidos actualmente. Por consiguiente, se

prefiere el tratamiento de la causa de la resistencia a la insulina sobre el tratamiento de los síntomas de la diabetes. La presente invención tiene el objeto principal de proporcionar un medicamento para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

- 5 Como se conoce bien por los expertos en la técnica, una de las acciones de la insulina es hacer que las células del cuerpo, particularmente los hepatocitos y otras células del hígado, las células musculares y de grasa, eliminen y usen la glucosa de la sangre. De esta manera, la insulina controla el nivel de glucosa en sangre. La insulina tiene este efecto sobre las células mediante la unión a receptores de insulina sobre la superficie celular y para permitir que el flujo de glucosa a las células se use como energía por la célula. Con la resistencia a la insulina, las células no reaccionan apropiadamente a la insulina (son resistentes), y se envía una señal al páncreas de que es necesario producir más insulina, que a su vez da como resultado un aumento del nivel de insulina en sangre dando como resultado una señal incluso más fuerte a través de los receptores de insulina. De esta manera, la resistencia a la insulina de las células aumenta con el tiempo. Mientras que el páncreas sea capaz de producir suficiente insulina para superar esta resistencia, los niveles de glucosa en sangre permanecen normales. Cuando el páncreas ya no puede producir insulina suficiente, los niveles de glucosa en sangre comienzan a elevarse, inicialmente después de las comidas, cuando los niveles de glucosa están en su punto más alto y es necesaria más insulina, pero eventualmente también en el estado en ayunas. En este punto, la resistencia a la insulina ha dado como resultado varias afecciones médicas, incluyendo diabetes tipo 2, hígado graso, aterosclerosis donde ésta última a su vez puede dar como resultado una arteriopatía coronaria (angina de pecho e insuficiencia cardíaca), ictus y enfermedad vascular periférica. Una afección médica adicional asociada a la resistencia a la insulina incluye lesiones cutáneas, acanthosis nigricans (una afección cosmética que implica el oscurecimiento de la piel en áreas donde hay arrugas, tal como el cuello y las axilas). Afecciones adicionales asociadas al IR son papiloma cutáneo, anomalías reproductoras en mujeres, enfermedad de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, altos niveles de hormonas masculinas y anomalías del crecimiento.

- 25 Las anomalías del crecimiento como resultado de la resistencia a la insulina están causadas por los altos niveles de insulina circulante que pueden estar presentes en la sangre. Aunque los efectos de la insulina sobre el metabolismo de glucosa pueden alterarse, sus efectos sobre otros mecanismos pueden estar intacto (o al menos, menos alterados). La insulina, que es un anabólico, puede ejercer efectos sobre el crecimiento, a través de un medicador conocido como factor de crecimiento tipo insulina-1. Los pacientes pueden tener un crecimiento lineal real y un endurecimiento apropiado de las características. La incidencia en aumento de los papilomas cutáneos que se ha mencionado anteriormente puede ser a través de este mecanismo también.

- La capacidad de la insulina para estimular el consumo de glucosa varía continuamente en toda una población de personas aparentemente sanas, y existe una diferencia de $\geq 600\%$ entre las personas más sensibles a la insulina y las personas más resistentes a la insulina. Aproximadamente el 50 % de esta variabilidad puede atribuirse a la adiposidad (25 %) y la forma física (25 %), siendo el 50 % restante probablemente de origen genético. Un tercio de la población que es más resistente a la insulina está en un riesgo mucho mayor de desarrollar graves anomalías y síndromes clínicos, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, ictus, hígado graso no alcohólico, enfermedad de ovario poliquístico, y ciertas formas de cáncer.

- La resistencia a la insulina puede diagnosticarse por un médico que puede identificar individuos que tienen más probabilidad de tener resistencia a la insulina con un historial de paciente detallado, examen físico del paciente, y pruebas de laboratorio utilizando los factores de riesgo. Las pruebas para diagnosticar IR incluyen, pero sin limitación, clamp hiperinsulínico-euglucémico y una prueba de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, son costosas y no son necesarias para la gestión de los pacientes.

En la práctica clínica general, los niveles de glucosa junto con los niveles de glucosa en ayunas pueden dar al médico una pista de si la resistencia a la insulina está presente o no en pacientes sin diabetes.

- 50 La resistencia a la insulina puede tratarse intentando reducir la necesidad de insulina, en combinación con un aumento de la sensibilidad de las células a la acción de la insulina que puede aumentarse.

Para disminuir la necesidad de insulina, el individuo que padece resistencia a la insulina puede alterar su dieta, y particularmente la ingesta de carbohidratos en la dieta.

- 55 Como se describe en el presente documento, la presente invención aborda métodos para sensibilizar las células (receptores de insulina) para aumentar la acción de la insulina.

En un aspecto, el agente de acuerdo con la presente invención puede usarse para tratar enfermedades y trastornos

asociados a la resistencia a la insulina, donde dichas enfermedades y trastornos se seleccionan del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, obesidad central, síndrome del ovario poliquístico, hipercoagulabilidad, hipertensión, microalbuminuria, y cualquier combinación de las mismas.

Otras afecciones que pueden tratarse por la presente invención incluyen, pero sin limitación, síndrome de resistencia a la insulina (SRI), diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia e hiperinsulinemia.

10

Agente de la invención

Los presente inventores han descubierto que SorCS1 interactúa físicamente con el receptor de insulina (figura 11), y han demostrado además, mediante experimentos biológicos celulares, que la expresión del receptor de insulina se eleva en las células que sobreexpresan de forma estable SorCS1 soluble o las diferentes variantes de splicing SorCS1 (figura 12), y la cantidad elevada del receptor de insulina aún se sitúa sobre la superficie celular (figura 13).

Además, los inventores han descubierto que la sobreexpresión de SorCS1 soluble en ratones genomanipulados SorCS1, así como la administración de SorCS1 disminuye el nivel de glucosa en plasma (figura 17) y aumenta la expresión y fosforilación del receptor de la insulina, así como de la proteína transportadora de glucosa tipo 4 (Glut4) (figura 18). Además, la sobreexpresión de SorCS1 soluble en ratones hembra diabéticas de tipo 2 disminuye los niveles en plasma de glucosa e insulina (figura 19), y cambia la localización subcelular de Glut4, que puede regular en consecuencia la captación de glucosa.

Por lo tanto, en un aspecto principal, la presente invención se refiere a un agente tipo SorCS1 para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina y/o una enfermedad relacionada con la resistencia a la insulina en un individuo, donde dicho agente es capaz de unirse al receptor de insulina (IR) en un sitio de unión a SorCS1 y que es capaz de sensibilizar un receptor de insulina. El receptor de insulina puede ser cualquier receptor de insulina, pero preferiblemente el receptor de insulina es un receptor de insulina humano que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 56.

Los presentes inventores han descubierto que SorCS1 se une al receptor de insulina a través de al menos un sitio de unión, y que una o más de las siguientes partes de SorCS1 participa en la unión:

SEQ ID NO: 1 aa 103-124
 SEQ ID NO: 1 aa 125-143
 SEQ ID NO: 1 aa 144-162
 SEQ ID NO: 1 aa 197-218
 SEQ ID NO: 1 aa 391-409
 SEQ ID NO: 1 aa 661-684
 SEQ ID NO: 1 aa 763-783
 SEQ ID NO: 1 aa 859-876

Por consiguiente, el agente tipo SorCS1 se une preferiblemente a un sitio de unión en el receptor de insulina, cuyo sitio de unión está caracterizado por que una o más de las partes mostradas de SorCS1 se unen a dicho sitio de unión.

En una realización preferida, el sitio de unión en el receptor de insulina comprende una o más de las secuencias definidas como se indica a continuación:

50

SEQ ID NO: 56 aa 100-120
 SEQ ID NO: 56 aa 127-150
 SEQ ID NO: 56 aa 284-310
 SEQ ID NO: 56 aa 362-379
 SEQ ID NO: 56 aa 593-610
 SEQ ID NO: 56 aa 629-652
 SEQ ID NO: 56 aa 749-772.

En una realización preferida, el agente como se ha definido en el presente documento anteriormente se selecciona

del grupo que consiste en

a) un polipéptido SorCS1 aislado seleccionado del grupo que consiste en

- 5 i) una secuencia aminoacídica que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51;
- ii) una variante de secuencia biológicamente activa de la secuencia aminoacídica de a) donde la variante tiene al menos el 70 % de identidad de secuencia con respecto a dicha SEQ ID NO: 1; o
- 10 iii) un fragmento biológicamente activo de cualquiera de i o ii, donde dicho fragmento comprende al menos 5 aminoácidos contiguos de cualquiera de a) a b), y que tiene al menos un 70 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 1 en un rango de solapamiento de al menos 5 aminoácidos donde la actividad biológica es la sensibilización de un receptor de insulina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

En un ejemplo, el polipéptido es una variante alélica de origen natural de la secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, y preferiblemente, el polipéptido comprende una secuencia aminoacídica seleccionada del grupo que consiste en: 20 SEQ ID NOS: 5, 10, 15, 21, 27, 33, 37, 39, 43 y 47.

En un ejemplo adicional, el polipéptido es un polipéptido de variante descrito en la presente, donde cualquier aminoácido especificado en la secuencia seleccionada se altera para proporcionar una sustitución conservativa como se ha definido anteriormente. Por consiguiente, el polipéptido tiene preferiblemente al menos un 70 %, por 25 ejemplo 75 %, tal como 80 %, por ejemplo 85 %, tal como 90 %, por ejemplo 95 %, tal como 98 %, por ejemplo un 99 % de identidad de secuencia con respecto a una proteína que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51.

- 30 En un ejemplo, el polipéptido está glicosilado, tal como un polipéptido que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, donde el polipéptido puede glicosilarse en una o más de las siguientes posiciones de residuos aminoacídicos 184, 352, 433, 765, 776, 816, 847, 908 y 929, y/o donde el polipéptido se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 22, 26, 28, 29, 30, 31 y 32, donde el polipéptido puede glicosilarse en una o más de las siguientes posiciones de residuos aminoácidos 184, 352, 433, 765, 776, 816, 847, 908 y 929, y en otra realización, el fragmento glicosilado tiene la secuencia 35 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 5, 10 y 15, o el fragmento polipeptídico glicosilado tiene la secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 21, 27 y 33.

En algunas realizaciones, sin embargo, se prefiere que el polipéptido no esté glicosilado.

- 40 El agente tipo SorCS1 puede comprender un fragmento soluble de un polipéptido como se define en el presente documento, o un fragmento de una variante y, por consiguiente, en una realización, el polipéptido es un polipéptido soluble que es un fragmento de las secuencias seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, o el polipéptido es un polipéptido soluble que es un fragmento de las secuencias de la reivindicación 15.

45

Se prefiere que el polipéptido sea capaz de formar al menos un puente de cistina intramolecular, y más preferiblemente, que el polipéptido como se ha definido en el presente documento anteriormente, comprenda un dímero de dicho polipéptido unido a través de al menos un puente de cistina intermolecular.

- 50 En una realización, el polipéptido de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente un marcador de afinidad, tal como una etiqueta polyhis, una etiqueta GST, una etiqueta HA, una etiqueta Flag, una etiqueta C-myc, una etiqueta HSV, una etiqueta V5, una etiqueta de proteína de unión a maltosa, una etiqueta del dominio de unión a celulosa.

- 55 Ácido nucleico, vectores y células huésped

Se desvela una secuencia de ácido nucleico capaz de codificar el polinucleótido como se ha definido en el presente documento anteriormente, donde el polipéptido codificado tiene al menos un 70 %, por ejemplo 75 %, tal como 80 %, por ejemplo 85 %, tal como 90 %, por ejemplo 95 %, tal como 98 %, por ejemplo un 99 % de identidad de

secuencia con respecto a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 y 51, o un fragmento de las mismas.

- 5 Se desvela un vector, comprendiendo dicho vector al menos una molécula de ácido nucleico como se ha definido en el presente documento anteriormente, para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina en un individuo.

El vector de la invención puede comprender adicionalmente un promotor que puede vincularse operativamente a la molécula de ácido nucleico de la invención.

El promotor puede ser, pero sin limitación, el grupo que consiste en: CMV, UbiC humano, RSV, promotor Tet-regulable, Mo-MLV-LTR, Mx1, EF-1alfa, PDGF beta y CaMK II.

- 15 El vector de la invención puede seleccionarse del grupo que consiste en vectores obtenidos a partir de la familia Retroviridae, incluyendo lentivirus, VIH, SIV, FIV, EAIV, CIV. Otros vectores de la invención se seleccionan del grupo que consiste en alfavirus, adenovirus, virus adeno asociados, baculovirus, HSV, coronavirus, virus del papiloma bovino, Mo-MLV, preferiblemente virus adeno asociados.

- 20 En otra realización preferida, la invención también se refiere a una célula huésped que comprende el ácido nucleico como se ha descrito anteriormente, e incluso más preferida, una célula huésped aislada de la invención se transforma o se transduce con al menos un vector como se ha definido en el presente documento anteriormente, para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina en un individuo.

- 25 El huésped aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en *Saccharomyces cerevisiae*, *E. coli*, *Aspergillus* y células de insecto Sf9 y en células mamíferas seleccionadas del grupo que consiste en células humanas, de felino, porcinas, de simio, caninas, murinas y de rata, donde las células de mamífero pueden seleccionarse, pero sin limitación, del grupo que consiste en células musculares, hepatocitos, adipocitos y células del páncreas tales como célula α , células β y células δ .

En una realización, la célula huésped aislada se selecciona del grupo que consiste en células CHO, CHO-K1, HEI193T, HEK293, COS, PC12, HiB5, RN33b y BHK.

- 35 Se desvela una línea celular de empaquetamiento como se ha definido en el presente documento anteriormente, donde dicha línea celular de empaquetamiento es capaz de producir una partícula de virus infecciosa para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina en un individuo, comprendiendo dicha partícula vírica un genoma derivado de Retroviridae que comprende un LTR 5' retrovírico, un sitio de unión a ARNt, una señal de empaquetamiento, un promotor unido operativamente a una secuencia polinucleótida que codifica el péptido como se ha definido en el presente documento anteriormente, un origen de la segunda síntesis de hebra de ADN, y una LTR 3' retrovírico.

En un ejemplo, el genoma de la línea celular de empaquetamiento se obtiene por lentivirus y las LTR son lentivíricas.

- 45 Como se ha analizado anteriormente, el agente tipo SorCS1 es cualquier agente que tenga la actividad biológica de SorCS1 en relación con el receptor de insulina, es decir, un agente que es capaz de unirse al receptor de insulina, y más preferiblemente el agente también es capaz de sintetizar el receptor de insulina, por lo que es posible reducir la concentración de glucosa en sangre en el individuo al que se administra el agente tipo SorCS1 por tratamiento con resistencia a la insulina y enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina. El agente puede ser cualquier tipo de compuesto, tal como polipéptidos, anticuerpos, así como pequeñas moléculas orgánicas, donde el anticuerpo puede seleccionarse del grupo que consiste en: anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos recombinantes dirigidos hacia el receptor de insulina.

- Además, como se analiza en el presente documento, la administración de ácidos nucleicos, ya sea desnudos, o en células huésped o células de empaquetamiento, donde el ácido nucleico es capaz de codificar el polipéptido como se analiza en el presente documento, para el tratamiento de la resistencia a la insulina y enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina también un aspecto de la invención.

Anticuerpos

Como se ha mencionado anteriormente, el agente puede ser un anticuerpo, en particular, un anticuerpo dirigido contra el receptor de insulina, o más preferido contra uno o más de los sitios de unión en el receptor de insulina mostrado en la figura 23A.

5

Los anticuerpos pueden usarse además como herramientas de investigación para explorar diversos aspectos de la invención. Dichos métodos se conocen bien por los expertos en la técnica pero, no obstante, se describen en más detalle a continuación. Los anticuerpos para su uso para herramientas de investigación son ambos anticuerpos dirigidos hacia el receptor de insulina, así como hacia el receptor del dominio de Vps10p, incluyendo SorCS1.

10

Es un aspecto proporcionar anticuerpos o equivalentes funcionales de los mismos, que reconozcan específicamente y se unan a los epítomos de los receptores del dominio Vps10p y los receptores de insulina.

El anticuerpo o equivalente funcional del mismo puede ser cualquier anticuerpo conocido en la técnica, por ejemplo un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal derivado de un mamífero o un anticuerpo sintético tal como un anticuerpo de cadena sencilla o híbridos que comprenden fragmentos de anticuerpos. Además, el anticuerpo puede ser mezclas de anticuerpos monoclonales o anticuerpos policlonales artificiales. Además, los equivalentes funcionales de anticuerpos pueden ser fragmentos de anticuerpos, en particular, fragmentos de unión a epítomos. Además, los anticuerpos o equivalente funcional de los mismos pueden ser una molécula pequeña que imita un anticuerpo. Los anticuerpos de origen natural son moléculas de inmunoglobulina que consisten en cadenas pesadas y livianas. En los ejemplos preferidos, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

Los anticuerpos también pueden ser anticuerpos recombinantes. Los anticuerpos recombinantes son anticuerpos o fragmentos de los mismos o equivalentes funcionales de los mismos producidos utilizando tecnología recombinante. Por ejemplo, los anticuerpos recombinantes pueden producirse utilizando una biblioteca sintética o mediante presentación de fagos. Los anticuerpos recombinantes se pueden producir de acuerdo con cualquier método convencional, por ejemplo los procedimientos descritos en "Recombinant Antibodies", Frank Breitling, Stefan Dübel, Jossey-Bass, septiembre de 1999.

Los anticuerpos también pueden ser anticuerpos biespecíficos, es decir, anticuerpos que reconocen específicamente dos epítomos diferentes. Los anticuerpos biespecíficos en general pueden prepararse a partir de anticuerpos monoclonales, o a partir de anticuerpos recombinantes, por ejemplo fusionando dos hibridomas con el fin de combinar su especificidad, por reticulación química o utilizando tecnologías recombinantes. Los anticuerpos de acuerdo con la presente invención también pueden ser anticuerpos trispecíficos.

35

Los equivalentes funcionales de anticuerpos pueden ser un fragmento de un anticuerpo, preferiblemente un fragmento de unión al antígeno o una región variable. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos útiles con la presente invención incluyen los fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv. La digestión con papaína de los anticuerpos produce dos fragmentos idénticos de unión a antígeno, denominado el fragmento Fab, cada uno con un único sitio de unión a antígeno, y un fragmento residual "Fc", denominado así por su capacidad de cristalizar fácilmente. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')₂ que tiene dos fragmentos de unión a antígeno que son capaces de reticular el antígeno, y otro fragmento residual (que se denomina pFc'). Los fragmentos adicionales pueden incluir diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena única, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Como se usa en el presente documento, "fragmento funcional" con respecto a los anticuerpos, se refiere a los fragmentos Fv, F(ab) y F(ab')₂.

45

Los fragmentos de anticuerpos preferidos conservan parte o esencialmente toda la capacidad de un anticuerpo para unirse selectivamente con su antígeno o receptor. Algunos fragmentos preferidos se definen como se indica a continuación:

50

(1) Fab es el fragmento que contiene un fragmento de unión a antígeno monovalente de una molécula de anticuerpo. Un fragmento Fab puede producirse mediante la digestión del anticuerpo entero con la enzima papaína para producir una cadena ligera intacta y una porción de una cadena pesada.

(2) Fab' es el fragmento de una molécula de anticuerpo y se puede obtener tratando el anticuerpo entero con pepsina, seguido de reducción, para producir una cadena ligera intacta y una porción de una cadena pesada. Se obtienen dos fragmentos Fab' por molécula de anticuerpo. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de algunos residuos en el extremo carboxilo del dominio CH1 de cadena pesada, incluyendo una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo.

55

(3) $(\text{Fab}')_2$ es el fragmento de un anticuerpo que puede obtenerse tratando el anticuerpo entero con la enzima pepsina sin reducción posterior. F(ab')_2 es un dímero de dos fragmentos Fab' retenidos unidos por dos enlaces disulfuro.

(4) Fv es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un reconocimiento y sitio de unión de antígeno completo.

- 5 Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena ligera y uno pesado en una estrecha asociación, no covalente (dímero $\text{V}_\text{H}\text{-V}_\text{L}$). Es en esta configuración que las tres CDR de cada dominio variable interaccionan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie del dímero $\text{V}_\text{H}\text{-V}_\text{L}$. Colectivamente, las seis CDR confieren especificidad de unión a antígeno al anticuerpo. Sin embargo, incluso un dominio variable simple (o la mitad de un Fv que comprende sólo tres CDR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y
- 10 unirse al antígeno, aunque en una afinidad inferior que el sitio de unión completo.

En un ejemplo, el anticuerpo es un anticuerpo de cadena sencilla ("SCA"), definido como una molécula manipulada genéticamente que contiene la región variable de la cadena ligera, la región variable de la cadena pesada, unidas por un enlazador polipeptídico adecuado como una molécula de cadena sencilla fusionada genéticamente. Dichos

15 anticuerpos de cadena sencilla también se denominan como fragmentos de anticuerpos " Fv de cadena sencilla" o " scFv ". En general, el polipéptido Fv comprende adicionalmente un enlazador polipeptídico entre los dominios VL y VH Y, que permite que scFv forme la estructura deseada para la unión a antígeno.

Procedimientos para elaborar anticuerpos

- 20 Los anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos contra un antígeno específico, o epítipo de un antígeno, se pueden producir de acuerdo con procedimientos convencionales (véase, por ejemplo, Antibodies - A laboratory Manual de Ed Harlow y David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory 1998, ISBN 0-87969-314-2). El procedimiento para la posterior generación de anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos también se ha descrito (por
- 25 ejemplo, A. M. Scott y col., Cancer Research 60: 3254-3261, 2000; A. Nissim y Y. Chernajovsky, Handb. Exp. Pharmacol. 181: 3-18, 2008; A. Mountain y J. R. Adair, Biotechnol. Genet. Eng. Rev. 10:1-142, 1992).

Marco de anticuerpo humanizado

- 30 No siempre es deseable utilizar anticuerpos no humanos para la terapia humana, puesto que los epítopos "foráneos" no humanos pueden provocar una respuesta inmune en el individuo a tratar. Para eliminar o minimizar los problemas asociados a los anticuerpos no humanos, es deseable diseñar derivados de anticuerpos quiméricos, es decir, moléculas de anticuerpo "humanizadas" que combinen determinantes de unión a la región variable de Fab no humana con una región constante humana (Fc). Dichos anticuerpos se caracterizan por especificidad de antígeno
- 35 equivalente y afinidad de los anticuerpos monoclonales y policlonales que se han descrito anteriormente, y son menos inmunógenos cuando se administran a seres humanos, y por lo tanto, más propensos a ser tolerados por el individuo a tratar.

Por consiguiente, en un ejemplo, el polipéptido de unión tiene un dominio de unión transportado en un marco de

40 anticuerpo humanizado, también denominado un anticuerpo humanizado.

Anticuerpos humanos

- Los anticuerpos monoclonales humanos pueden producirse por una diversidad de técnicas, incluyendo la
- 45 metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica de hibridación de células somáticas convencional de Kohler y Milstein, Nature 256: 495 (1975). Aunque se prefieren procedimientos de hibridación de células somáticas, en principio, se pueden emplear otras técnicas para producir anticuerpo monoclonal, por ejemplo, transformación vírica u oncogénica de linfocitos B o técnicas de presentación en fagos utilizando bibliotecas de genes de anticuerpos humanos

- 50 Para generar anticuerpos monoclonales completamente humanos contra los epítopos de interés para la presente invención, los ratones transgénicos o transcromosomales que contienen genes de inmunoglobulina humana (por ejemplo, ratones HCo12, HCo7 o KM) pueden inmunizarse con una preparación enriquecida del antígeno y/o células que expresan los epítopos de receptores diana de la presente invención, como se describe, por ejemplo, por
- 55 Lonberg y col. (1994), anteriormente; Fishwild y col. (1996), anteriormente, y el documento WO 98/24884. Como alternativa, los ratones pueden inmunizarse con ADN que codifica el epítipo CAOU-1. Preferiblemente, los ratones tendrán de 6-16 semanas de edad en la primera infusión.

Anticuerpos monovalentes

El polipéptido de unión monoespecífico puede ser monovalente, es decir, que tiene sólo un dominio de unión.

- 5 Para un anticuerpo monovalente, las secuencias de residuos de aminoácidos de dominio constante de inmunoglobulina comprenden las partes estructurales de una molécula de anticuerpo conocidas en la técnica como CH1, CH2, CH3 y CH4. Se prefieren los polipéptidos de unión que se conocen en la técnica como C_L. Los polipéptidos C_L preferidos se seleccionan del grupo que consiste C_{kappa} y C_{lambda}.
- 10 Además, en la medida en que el dominio constante puede ser un dominio constante de cadena pesada o ligera (C_H o C_L, respectivamente), una diversidad de composiciones de polipéptidos de unión monovalentes se contempla por la presente invención. Por ejemplo, los dominios constantes de cadena ligera son capaces de formar un puente de disulfuro a cualquier otro dominio constante de cadena ligera o a un dominio constante de cadena pesada. Por el contrario, un dominio constante de cadena pesada puede formar dos puentes disulfuro independientes, lo que
- 15 permite la posibilidad de formar un puente tanto a otra cadena pesada como a una cadena ligera, o formar polímeros de cadenas pesadas.

La memoria descriptiva contempla un polipéptido de unión monovalente aislado donde el dominio de cadena constante C tiene un residuo cisteína capaz de formar al menos un puente disulfuro, y donde al menos dos

20 polipéptidos monovalentes están unidos covalentemente por dicho puente disulfuro.

El dominio de cadena constante C puede ser C_L o C_H. Cuando C es C_L, el polipéptido C_L se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en C_{kappa} y C_{lambda}.

- 25 La memoria descriptiva contempla una composición de polipéptidos de unión que comprende un polipéptido monovalente como anteriormente, excepto que cuando C es C_L que tiene un residuo de cisteína capaz de formar un puente disulfuro, de tal forma que la composición contiene dos polipéptidos monovalentes unidos covalentemente por dicho puente disulfuro.

30 *Multiespecificidad, incluyendo biespecificidad*

Se desvelan polipéptidos de unión multiespecíficos, que tienen afinidad para y son capaces de unirse al menos a dos entidades diferentes. Los polipéptidos de unión multiespecíficos pueden incluir polipéptidos de unión biespecíficos.

- 35 En un ejemplo, la molécula multiespecífica es un anticuerpo biespecífico (BsAb), que realiza al menos dos dominios de unión diferentes, donde preferiblemente al menos uno de los cuales es de origen anticuerpo.

Una molécula biespecífica también puede ser una molécula biespecífica de cadena sencilla, tal como un anticuerpo biespecífico de cadena simple, una molécula biespecífica de cadena sencilla que comprende un anticuerpo de cadena sencilla y un dominio de unión, o una molécula biespecífica de cadena sencilla que comprende dos dominios de unión. Las moléculas multiespecíficas también pueden ser moléculas de cadena sencilla o pueden comprender al menos dos moléculas de cadena sencilla.

- 45 Los anticuerpos multiespecíficos incluyendo los biespecíficos, pueden producirse mediante cualquier manera adecuada conocida por el experto en la técnica.

El enfoque tradicional para generar anticuerpos completos biespecíficos era fusionar dos líneas celulares de hibridoma produciendo cada una un anticuerpo con la especificidad deseada. Debido a la asociación aleatoria de cadenas ligera y pesada de inmunoglobulina, estos hibridomas híbridos producen una mezcla de hasta 10

50 combinaciones diferentes de cadena ligera y pesada, sólo una de las cuales es el anticuerpo biespecífico. Por lo tanto, estos anticuerpos biespecíficos tienen que purificarse con procedimientos engorrosos, que disminuyen considerablemente el rendimiento del producto deseado.

Utilizando un polipéptido de unión biespecífico o multiespecífico de acuerdo con la invención, la invención ofrece

55 varias ventajas en comparación con los polipéptidos de unión monoespecíficos/monovalentes.

Si bien se prefieren anticuerpos monoclonales humanos, otros anticuerpos que pueden emplearse en las moléculas biespecíficas o multiespecíficas de la invención son anticuerpos murinos, quiméricos y humanizados monoclonales. Tales anticuerpos monoclonales murinos, quiméricos y humanizados se pueden preparar por métodos conocidos en

la técnica.

Los inventores de esta solicitud han planteado anticuerpos contra varias partes del receptor del dominio Vps10ps. La presente divulgación se refiere a anticuerpos contra la característica de unificación de esta familia de receptores - el dominio Vps10p. El alineamiento de secuencias a continuación del dominio Vps10p demuestra la conservación en esta familia de receptores.

Tabla 1: Anticuerpos contra receptores del dominio Vps10p

Receptor	Nombre	Antígeno	Especie	Western	IH/IC	Ref.
SorLA	SORLA cabra	dominio extracelular	cabra	X	X	Schmidt y col., J.Biol.Chem. 282:32956-67, 2007
	Hale SORLA	Dominio citoplasmático	conejo	X		
	SORLA LA	Repetir tipo complemento t	conejo	X		
	Sol SORLA	dominio extracelular	conejo	X	X	Andersen y col., PNAS 103: 13461-6, 2005
	SORLA cola	Dominio citoplasmático	conejo	X		
	SORLA VPS	Dominio VPS10p	conejo	X		
	#606870	Sec. peptídica en dominio Vps10p	conejo	X		
	#642739	C-terminal	conejo	X		
	#643739	Cola citoplasmática	conejo	X		
	20C11	Dominio extracelular	ratón	X	X	
	AG4	Dominio extracelular	ratón	X		
Sortilina	#5264	Dominio extracelular	conejo	X	X	Munck Petersen y col., EMBO J. 18: 595-604, 1999
	#5448	Dominio citoplasmático	conejo	X	X	Jansen y col., Nature Neurosci. 10: 1449-1457, 2007
	#5287	Dominio citoplasmático	conejo	X		
	CP 96 334 SR 96 204	propéptido	conejo	X		Munck Petersen y col., EMBO J. 18: 595-604, 1999
	#5438	Vps10p	conejo	X		
	Sortilina cabra/Laika	Dominio extracelular	cabra	X		
	F9	Dominio extracelular	ratón	X	X	
	F11	Dominio extracelular	ratón	X	X	
	AF2934	Dominio extracelular	cabra	X	X	R&D Systems, Jansen y col., Nature Neurosci. 10: 1449-1457, 2007
	AF3154	Dominio extracelular	cabra	X	X	R&D Systems; Jansen y col., Nature Neurosci. 10: 1449-1457, 2007
	anti-NTR3	Dominio extracelular	ratón	X	X	BD Transduction Laboratories,
	ANT-009	Dominio extracelular	ratón	X	X	Alomone Labs; Nykjaer y col., Nature 427: 8 43-848, 2004
SorCS1	AF3457	Dominio extracelular	cabra	X	X	BD Transduction Laboratories
	SorCS1 cabra	Dominio extracelular	cabra	X		
	L-SorCS1	Dominio extracelular	conejo	X	X	Hermey y col., J.Biol.Chem. 279: 50221-50229, 2003
	Leu-SorCS1	Dominio rico en leucina	conejo	X	X	Hermey y col., J.Biol.Chem. 279: 50221-50229, 2003
	#5466	Dominio extracelular	conejo	X	X	
	1D	Dominio extracelular	ratón	X		
	4H	Dominio extracelular	ratón	X		

	6B	Dominio extracelular	ratón	X		
	4A	Dominio extracelular	ratón	X		
SorCS2	AF4237	Dominio extracelular	oveja	X		BD Transduction Laboratories
	SorCS2 cabra	Dominio extracelular	cabra	X	X	
	#5422	Dominio extracelular	conejo	X	X	Hermey y col., Biochem. J., 395: 285-93, 2006
	#5431	28 aminoácidos C-terminales	conejo	X	X	
	SorCS2-prp	propéptido	conejo	X		Schousboe Sjoegaard, Dissertation, Aarhus University, 2005
	M1	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M3	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M4	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M7	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M9	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M10	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M13	Dominio extracelular	ratón	X		Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M15	Dominio extracelular	ratón		X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M18	Dominio extracelular	ratón	X	X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	M19	Dominio extracelular	ratón	X	X	Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	S21	Dominio extracelular	ratón	X		Roland Holst, Master of Science Thesis, Aarhus University, 2006
	SorCS2-GST-73aa	Dominio extracelular	conejo	X		
	SorCS2-GST-100aa	Dominio extracelular	conejo	X		
	SorCS2-GST-172aa	Dominio extracelular	conejo	X		
SorCS3	SorCS3-N	dominio extracelular	conejo	X		
	SorCS3-C	15 aa C-terminal	conejo	X		
	Sort3 N Term #5389	Dominio N-terminal	conejo	X	X	Westergaard y col., FEBS Lett. 579: 1172-6, 2005
	#5432	Dominio extracelular	conejo	X	X	
	MAB3067	Dominio extracelular	ratón	X		BD Transduction Laboratories
	MAB30671	Dominio extracelular	ratón	X		BD Transduction Laboratories
	AF3326	Dominio extracelular	cabra	X		BD Transduction Laboratories
	SorCS3 cabra	Dominio extracelular	cabra	X		

Uso clínico satisfactorio de anticuerpos

Hay una serie de anticuerpos terapéuticos que tienen uso clínico. Los ejemplos incluyen Rituxan de Genentech, un anticuerpo dirigido contra el receptor de CD20 (usado en la artritis reumatoide), Remicade de Johnson & Johnson, un anticuerpo dirigido contra el receptor del TNF alfa (en psoriasis), Avastin de Roche, un anticuerpo anti-VEGF usado para el tratamiento del cáncer colorrectal y pulmonar, así como Herceptin, un anticuerpo contra el receptor HRE2 usando en la terapia del cáncer de mama.

10 La evaluación de la unión a un receptor es un trabajo rutinario para el experto en el campo de la biotecnología. A

este respecto, debe mencionarse que la familia de receptores del dominio Vps10p, eran conocidos en la fecha de prioridad de esta invención y los ensayos de unión que implican.

En un ejemplo, el receptor anti-Insulina es un anticuerpo policlonal o monoclonal.

5

Ratones SorCS1 transgénicos

Los presentes inventores han descubierto que SorCS1 se expresa en el tejido adiposo, el músculo esquelético y las células β del páncreas; todos los tejidos implicados en el metabolismo de glucosa (figura 3). Para examinar la función de SorCS1 y sus diferentes variantes de splicing, los inventores generaron un ratón genomanipulado condicional usando una nueva estrategia de direccionamiento desarrollada en base a la recombinación FLP y una técnica de inserción denominada "intercambio de casete mediado por recombinasa". El modelo se usó para generar un ratón genomanipulado "completo" que carece de todas las formas de splicing de SorCS1, por lo que la expresión de todas las variantes de splicing se ha interrumpido (figura 4). Los ratones SorCS1 deficientes en todas las variantes de splicing (genomanipulados "completos") no mostraron graves anomalías o signos de conducta cambiada, son fértiles y muestran una esperanza de vida normal (no publicado). Sin embargo, el ratón genomanipulado SorCS1 se caracterizó fenotípicamente con respecto al metabolismo de glucosa y el desarrollo de la diabetes tipo 2, y los resultados preliminares sostienen una función importante del receptor en el desarrollo de la diabetes. Mientras que los niveles de glucosa en sangre en ratones macho en ayunas a las 17 y 50 semanas de edad fueron similares a los de las crías de la misma camada de control, los ratones hembra a la edad de 50 semanas mostraron una elevación dramática de la glucosa en sangre en comparación con los ratones de control correspondientes en edad (figura 5). Sin embargo, ambos géneros mostraron niveles elevados de insulina a las 50 semanas de edad (figura 6, hembras únicamente). En consonancia, sus islotes pancreáticos se ampliaron hasta 3 veces como se determinó por inmunotinción para un marcador de células β (figura 15). Los resultados indican que los ratones macho genomanipulados SorCS1 ancianos son hiperinsulinémicos pero prediabéticos, mientras que los ratones hembra genomanipulados SorCS1 ancianos son hiperglucémicos e hiperinsulinémicos, convirtiéndose así en diabéticos.

Además, los inventores también han descubierto que tanto los ratones macho como los ratones hembra genomanipulados SorCS1 tienen un peso corporal normal. La ausencia de obesidad en los ratones genomanipulados hace posible disociar el efecto de la obesidad sobre el fenotipo prediabético o diabético, que complica el análisis en varios modelos animales existentes de diabetes. Sin embargo, puesto que la obesidad es un factor de riesgo significativo para la diabetes tipo 2, los animales deficientes en SorCS1 también se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica para estudiar el impacto de la obesidad sobre el avance de la enfermedad. Las mediciones fisiológicas revelaron aumentos en los niveles de glucosa e insulina en plasma y en la grasa abdominal para los ratones de tipo silvestre en una dieta hipercalórica en comparación con ratones de tipo silvestre con una dieta normal (figura 8+9). Por el contrario, los ratones genomanipulados SorCS1 no mostraron cambios significativos en la dieta de tipo occidental en comparación con la dieta normal, no mostrando de este modo ningún empeoramiento del estado diabético. La cantidad inferior de grasa abdominal en los ratones genomanipulados en una dieta occidental en comparación con los ratones de tipo silvestre confirma la resistencia a la insulina de los ratones genomanipulados, ya que esto conduce a una reducción de la captación de glucosa en el tejido adiposo, y así menos producción de grasa abdominal.

Por consiguiente, los presentes inventores han demostrado que el ratón genomanipulado SorCS1 es un modelo animal único para estudiar la resistencia a la insulina y enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina, en particular la diabetes, dado que el ratón genomanipulado SorCS1 desarrolla los síntomas normalmente relacionados con la resistencia a la insulina y la diabetes, incluyendo los síntomas tardíos de la diabetes, tales como síntomas neuropáticos.

Además, los inventores han mostrado que los ratones de 50 semanas de edad macho y hembra SorCS1^{-/-} muestran una cantidad elevada de IR fosforilado en comparación con los controles de edad correspondiente (figura 10) lo que sugiere que SorCS1 pueden participar en la señalización de la insulina en los tejidos periféricos. Como alternativa, una señal obtenida partir de SorCS1 que se convierte en las rutas de señalización de la insulina puede perderse, dando como resultado una regulación ascendente compensatoria de IR fosforilado. Dado que el SorCS1 también se acopla en la clasificación celular, el receptor también puede regular la distribución subcelular de IR.

Por lo tanto, un aspecto importante de la presente invención se refiere a un ratón genomanipulado transgénico en el que los genes SorCS1 del receptor del dominio Vps10p endógeno se han alterado para suprimir la expresión de un receptor SorCS1 funcional, y donde dicho ratón muestra una respuesta reducida a la insulina con respecto a un

ratón de control no transgénico.

En una realización más, la invención se refiere al ratón transgénico como se ha definido en el presente documento anteriormente, donde dicha alteración comprende una delección de las secuencias nucleotídicas del gen del receptor SorCS1 que codifica el codón de inicio o una región del receptor SorCS1 de ratón del dominio extracelular, el dominio transmembrana, o el dominio citoplasmático.

En un aspecto, la invención se refiere a un ratón transgénico capaz de codificar SorCS1 soluble y/o de longitud completa de una manera específica de los tejidos, tras la activación de la expresión. El procedimiento para preparar dicho ratón se describe en el ejemplo 12. El tejido a activar específicamente puede seleccionarse, pero sin limitación, del grupo que consiste en hígado, músculo, páncreas y tejido adiposo.

Métodos de detección de agentes de la invención

La presente invención proporciona dianas específicas y métodos para detectar y evaluar agentes candidatos como se reivindica, incluyendo el péptido SorCS1 y fragmentos polipeptídicos y mutantes y variantes del mismo.

Si bien la detección de un gran número de péptidos para una cierta actividad fisiológica puede ser una tarea laboriosa, las divulgaciones exactas del ensayo en el presente documento que han de realizarse permiten al experto reproducir la presente invención sin carga indebida de experimentación y sin necesidad de habilidad inventiva.

Con este fin, las bibliotecas de detección de agentes candidatos fuera del alcance de protección están disponibles para su compra en el mercado. Una biblioteca es una biblioteca de péptidos o una biblioteca química no tiene ningún impacto en la situación actual ya que la detección de bibliotecas químicas es también el trabajo de rutina. De hecho, la detección de bibliotecas químicas es un servicio ofrecido por las empresas comerciales, y es evidente a partir de su material de presentación (véase, por ejemplo <http://www.analyticon.com/>) que no tienen en cuenta el trabajo de detección como inventivo.

Inicialmente, en el proceso de detección de agentes tipo SorCS1, es relevante realizar estudios de unión como se analiza en el presente documento, en particular, en relación con las figuras y los Ejemplos para verificar que el agente se une al receptor de insulina. Además, puede ser relevante mostrar que el agente, de hecho, también sensibiliza al receptor de insulina. Como se ha analizado anteriormente, esto puede hacerse indirectamente mostrando que la administración del agente tipo SorCS1 de hecho reduce la concentración de glucosa en sangre realizando, por ejemplo, una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT), y también mostrando preferiblemente que la concentración de insulina se reduce, si se aumentó inicialmente. Además, la sensibilización del receptor de insulina también puede medirse midiendo la cantidad de receptor de insulina, ya que la administración de perlas solubles de SorCS1 conduce a un aumento de los receptores de insulina.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a un método para detectar la capacidad del agente tipo SorCS1 como se ha definido en el presente documento anteriormente para reducir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo dicho método las etapas de

- a) proporcionar un primer y un segundo ratón transgénico;
- b) administrar a dicho primer ratón transgénico un agente candidato, y
- c) administrar a dicho segundo ratón transgénico una solución fisiológica, y
- d) tomar muestras de sangre del ratón de b) y c) respectivamente, en intervalos de tiempo predeterminados, tal como en 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 y 4 horas, posteriores a la administración de dicho agente, y
- e) comparar los niveles de glucosa en sangre en las muestras de d); donde una reducción en el nivel de glucosa en sangre de dicho primer ratón transgénico al que se administró dicho agente candidato con respecto a dicho segundo ratón transgénico al que no se administró dicho agente candidato indica que el agente candidato reduce los niveles de glucosa en sangre.

En otra realización, la invención se refiere a un método para detectar la capacidad del agente tipo SorCS1 de la invención para reducir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo dicho método las etapas de

- a) proporcionar un primer y un segundo ratón de tipo silvestre; y
- f) administrar a dicho primer ratón el agente de la reivindicación 1, y
- g) administrar a dicho segundo ratón una solución fisiológica, y
- h) tomar muestras de sangre de los dos ratones de b) y c) respectivamente, en intervalos de tiempo

predeterminados, tal como en 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 y 4 horas, posteriores a la administración de dicho agente, y

- i) comparar los niveles de glucosa en plasma en las muestras de d); donde una reducción en el nivel de glucosa en sangre de dicho primer ratón de tipo silvestre al que se administró dicho agente con respecto a dicho segundo ratón de tipo silvestre al que no se administró dicho agente candidato, indica que el agente reduce los niveles de glucosa en sangre.

Composición farmacéutica y formas de administración

- 10 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden el agente como se define en el presente documento. En el presente contexto, los términos agente y compuesto se consideran sinónimos al analizar la composición farmacéutica.

- Las principales vías de administración de fármacos de acuerdo con esta invención son parenteral, oral o enteral, y
15 tópica para introducir el agente en el torrente sanguíneo para dirigirse por último a los sitios de los receptores de insulina.

- El agente puede administrarse para cruzar cualquier membrana mucosa de un animal al que se va a administrar la sustancia biológicamente activa, por ejemplo, en la nariz, la vagina, el ojo, la boca, el tracto genital, los pulmones, el
20 tracto gastrointestinal, o el recto, preferiblemente, la mucosa de la nariz, o la boca.

Los agentes pueden administrarse por vía oral o enteral.

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por administración
25 intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Las formas de la administración parenteral intramusculares y subcutáneas se prefieren generalmente. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Los compuestos también se pueden administrar por inhalación, que es por administración intranasal e inhalación oral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración, tal como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medida,
30 se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar con al menos otro compuesto, tal como, por ejemplo insulina. Los compuestos se pueden administrar simultáneamente, ya sea como formulaciones separadas o combinadas en una forma de dosificación unitaria, o se pueden administrar secuencialmente.

- 35 En una realización de la presente invención, la dosificación del principio activo de la composición farmacéutica como se ha definido en el presente documento anteriormente, está entre 10 µg a 500 mg por kg de masa corporal, tal como entre 20 µg y 400 mg, por ejemplo entre 30 µg y 300 mg, tal como entre 40 µg y 200 mg, por ejemplo entre 50 µg y 100 mg, tal como entre 60 µg y 90 µg, por ejemplo entre 70 µg y 80 µg.

- 40 Además, la dosificación puede administrarse en forma de administración en bolo o como una administración continua. En relación con la administración en bolo, la composición farmacéutica puede administrarse en intervalos de 30 minutos a 24 horas, tal como en intervalos de 1 a 6 horas. Cuando la administración es continua, se administra durante un intervalo de tiempo que normalmente es de 6 horas a 7 días. Sin embargo, normalmente, la dosificación
45 se administra como un bolo 1-3 veces al día.

En un aspecto importante, la duración del tratamiento es para toda la vida.

Formulaciones

- 50 Si bien es posible que los compuestos o sales de la presente invención se administren como producto químico en bruto, es preferible presentarlos en forma de una formulación farmacéutica. Por consiguiente, la presente memoria descriptiva proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica, para aplicación medicinal, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el
55 presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello.

Los agentes de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación, adecuadas para las diversas formas de administración que se han analizado anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender los compuestos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable o una forma cristalina del mismo como el componente activo.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser sólidos o líquidos.

Las preparaciones en forma sólida se proporcionan normalmente para administración oral o enteral, tal como polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes humectantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante.

Preferiblemente, la composición será de aproximadamente el 0,5 % al 75 % en peso de un compuesto o compuestos de la invención, consistiendo el resto en excipientes farmacéuticos adecuados. Para la administración oral, dichos excipientes incluyen grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de uno a aproximadamente el setenta por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para administración oral.

Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas o en aceite no estériles o estériles, y pueden prepararse disolviendo el principio activo en una solución acuosa adecuada, incluyendo opcionalmente un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y opcionalmente incluyendo un agente activo superficial. La solución resultante puede clarificarse después por filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después se sella y se esteriliza mediante autoclave o manteniéndolo a 98-100 °C durante media hora. Como alternativa, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente de forma aséptica. Los ejemplos de agentes fungicidas y bactericidas adecuados para la inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones de forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, pasta de dientes, dentífrico de gel, goma de mascar, o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes del uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tal como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, gomas naturales o sintéticas tal como, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, por

inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, soluciones, por ejemplo, en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de vehículos
 5 oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) , y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tal como conservantes, humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento
 10 aséptico de sólido estéril o por liofilización a partir de solución para la constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animal, vegetal, o aceites sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en dichas formulaciones incluyen cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina, y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales
 15 incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones apropiados para su uso en formulaciones parenterales incluyen metal alcalino graso, amonio, y sales de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tal como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio; (b) detergentes aniónicos tal como, por ejemplo, alquilo, arilo, y sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, sulfatos de monoglicéridos y, sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tal como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tal como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de 2-
 20 alquilimidazolina amonio cuaternario, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo
 30 en tales formulaciones variará típicamente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitán, tal como monooleato de sorbitán y aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en dosis unitarias o recipientes cerrados de múltiples dosis, tal como ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por
 35 congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos del tipo que se ha descrito previamente.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica para administración transdérmica o transmucosa. Las regiones para la administración tópica incluyen la superficie de la piel y también los tejidos de membranas mucosas de la vagina, recto, nariz, boca y garganta. Las composiciones para la administración tópica a través de las membranas mucosas y piel no deberían dar lugar a signos de irritación, tal como hinchazón o enrojecimiento. La administración transdérmica típicamente implica la administración de un agente farmacéutico para el paso percutáneo del fármaco a la circulación sistémica del paciente. Los sitios de la piel incluyen regiones
 45 anatómicas para administrar por vía transdérmica el fármaco, e incluyen el antebrazo, el abdomen, el pecho, la espalda, glúteo, el área mastoidea, y similares.

La composición tópica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración tópica. Por lo tanto, la composición puede tomar la forma de una suspensión, solución, pomada, loción, lubricante sexual, crema, espuma, aerosol, supositorio, implante, inhalante, comprimido, tal como un comprimido sublingual, cápsula, polvo seco, jarabe, bálsamo o pastilla, por ejemplo. Los métodos para preparar tales composiciones se conocen bien en la industria farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de adecuados agentes espesantes y/o agentes gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que

comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

- 5 Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del principio activo para aplicación externa. Pueden hacerse mezclando el principio activo en forma finamente dividida o en polvo, en solitario o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tal como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural, tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido estérico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente activo superficial adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como éster de sorbitán o un derivado de polioxietileno del mismo. Los agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tal como sílices silíceas, y otros ingredientes tal como lanolina también pueden ser incluidos.

- 15 Las lociones incluyen aquellas adecuadas para la aplicación a la piel o el ojo. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar por métodos similares a aquellos para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite, tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

- La administración transdérmica puede realizarse mediante la exposición de una fuente del complejo a la piel de un paciente durante un período prolongado de tiempo. Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un complejo modificador químico-agente farmacéutico al cuerpo. Véase
- 25 Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives, Hadgraft y Guy (eds.), Marcel Dekker, Inc., (1989); Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Robinson y Lee (eds.), Marcel Dekker Inc., (1987); y Transdermal Delivery of Drugs, Vols. 1-3, Kydonieus and Berner (eds.), CRC Press, (1987). Tales formas de dosificación se pueden preparar por disolución, dispersión, o de otra manera incorporando el complejo modificador químico-agente farmacéutico en un medio adecuado, de tal como un material de matriz elastomérica.
- 30 Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una velocidad de control de membrana o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

- Por ejemplo, puede prepararse un parche adhesivo sencillo a partir de un material de soporte y un adhesivo de acrilato. El complejo modificador químico-agente farmacéutico y cualquier potenciador se formulan generando la solución de colada adhesiva y se deja mezclar bien. La solución se cuela directamente sobre el material de soporte y el disolvente de colada se evapora en un horno, dejando una película adhesiva. El forro de liberación puede estar unido para completar el sistema.

- 40 Los parches de matriz de espuma son similares en diseño y los componentes para el sistema de depósito de líquido, excepto que la solución del modificador químico-agente farmacéutico gelificado está limitada en una capa de espuma delgada, típicamente un poliuretano. Esta capa de espuma se encuentra entre el soporte y la membrana que han sido sellados con calor en la periferia del parche.

- 45 Para los sistemas de administración pasivos, la velocidad de liberación se controla típicamente por una membrana colocada entre el depósito y la piel, por difusión desde un dispositivo monolítico, o por la propia piel que sirve como una barrera que controla la velocidad en el sistema de administración. Véanse las Pat. de Estados Unidos n.º 4.816.258; 4.927.408; 4.904.475; 4.588.580, 4.788.062; y similares. La velocidad de suministro de fármaco dependerá, en parte, de la naturaleza de la membrana. Por ejemplo, la velocidad de administración de fármacos a través de membranas dentro del cuerpo es generalmente más alta que a través de barreras dérmicas. La velocidad a la que el complejo se administra desde el dispositivo a la membrana se controla más ventajosamente mediante el uso de membranas limitantes de velocidad que se colocan entre el depósito y la piel. Suponiendo que la piel es suficientemente permeable para el complejo (es decir, la absorción a través de la piel es mayor que la velocidad de paso a través de la membrana), la membrana servirá para controlar la velocidad de dosificación experimentada por
- 50 el paciente.

Los materiales de membrana permeables adecuados pueden seleccionarse basándose en el grado deseado de permeabilidad, la naturaleza del complejo, y las consideraciones mecánicas relacionadas con la construcción del dispositivo. Los materiales de membrana permeables ejemplares incluyen una amplia diversidad de polímeros

naturales y sintéticos, tales como polidimetilsiloxanos (cauchos de silicona) , copolímero de acetato de etilvinilo (EVA), poliuretanos, copolímeros de poliuretano-poliéter, polietilenos, poliamidas, cloruros de polivinilo (PVC), polipropilenos, policarbonatos, politetrafluoroetilenos (PTFE), materiales celulósicos, por ejemplo, triacetato de celulosa y nitrato/acetato de celulosa, e hidrogeles, por ejemplo, 2-hidroxietilo (HEMA).

5

Los compuestos de la presente invención también pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao primero se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

10

El compuesto activo se puede formular en un supositorio que comprende, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 50 % de un compuesto de la invención, dispuesto en un vehículo de glicol de polietileno (PEG) (por ejemplo, PEG 1000 [96 %] y PEG 4000 [4 %]).

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo dichos vehículos tal como se conocen en la técnica por ser apropiados.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador esto se puede conseguir por ejemplo por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

25

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un pequeño tamaño de partícula por ejemplo del orden de 5 micrómetros o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden proporcionarse en una forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo apropiada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitarias por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o en envases tipo blíster a partir del cual el polvo se puede administrar por medio de un inhalador.

30

35

40 Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del principio activo.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, comprimidos envasados tal como, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

45

50 Sales farmacéuticamente aceptables

También se desvelan sales farmacéuticamente aceptables de los presente compuestos, donde pueden prepararse.

Estas sales serán aquellas que son aceptables en su aplicación para un uso farmacéutico. Mediante esto se quiere decir que la sal retendrá la actividad biológica del compuesto precursor y la sal no tendrá efectos adversos o perjudiciales en su aplicación y uso en el tratamiento de enfermedades.

55

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan de una manera estándar. Si el compuesto precursor es una base, se trata con un exceso de un ácido orgánico o inorgánico en un disolvente adecuado. Si el compuesto

precursor es un ácido, se trata con una base inorgánica u orgánica en un disolvente adecuado.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo del mismo, concurrentemente, simultáneamente, o junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, especialmente y preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica del mismo, ya sea por vía oral, rectal, o parenteral (incluyendo la subcutánea), en una cantidad eficaz.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables para su uso en la composición farmacéutica incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos minerales, tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tal como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, p-toluenosulfónico, y arilsulfónico, por ejemplo.

En una realización, la composición farmacéutica como se ha definido en el presente documento anteriormente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica como se ha definido en el presente documento anteriormente, está entre pH 4 y pH 9.

Kit de partes

En un aspecto, la presente memoria descriptiva se refiere a un kit en partes que comprende:

- una composición farmacéutica como se ha definido en el presente documento anteriormente
- un instrumento médico u otros medios para administrar el medicamento
- instrucciones sobre cómo usar el kit en partes.
- opcionalmente, un segundo principio activo como se ha definido en el presente documento anteriormente.

El instrumento, como se ha definido en el presente documento anteriormente, también se denomina lápiz de insulina descrito en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.462.535, US 5.999.323 y US 5.984.906. El segundo ingrediente puede ser cualquier principio activo adecuado administrado normalmente a individuos que padecen resistencia a la insulina y enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina, tal como insulina. Mediante la sensibilización del receptor de insulina debido a la administración de una composición farmacéutica como se define en el presente documento, se cree que se reduce la necesidad de insulina.

Tratamientos

Como se ha analizado anteriormente, la presente memoria descriptiva también se refiere al tratamiento de resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido anteriormente, o una combinación de los mismos.

Las enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina se seleccionan, en particular, del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, obesidad central, síndrome del ovario poliquístico, hipercoagulabilidad, hipertensión, microalbuminuria, síndrome de resistencia a la insulina (SRI), diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia e hiperinsulinemia.

Los presentes inventores han descubierto que la administración de un agente tipo SorCS1 sensibiliza el receptor de insulina, ya que estabiliza el receptor de insulina, aumenta la cantidad de receptores de insulina, y/o aumenta la cantidad de receptores de insulina activados (se miden los receptores de insulina fosforilados). Por lo tanto, en otro aspecto, la presente memoria descriptiva se refiere a un método de sensibilización de un receptor de insulina, comprendiendo dicho método administrar un receptor del dominio Vps10p seleccionado del grupo que consiste en:

- f) SorCS1
- g) SorCS2

- h) SorCS3
- i) Sortilina y
- j) SorLA,

5 siendo así útil en un método de tratamiento de la resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a la resistencia a la insulina.

Además, los inventores han descubierto que, al administrar un agente tipo SorCS1, entonces los receptores de insulina pueden regularse por aumento y, por consiguiente, la presente memoria descriptiva se refiere a un método
10 para la regulación por ascenso de un receptor de insulina o un fragmento o variante del mismo, en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido
15 anteriormente, o una combinación de los mismos.

Además, se ha descubierto que un agente tipo SorCS1 aumenta la sensibilidad a la insulina y, por consiguiente, la presente invención también se refiere a un método para aumentar la sensibilidad a la insulina que comprende
20 administrar a un individuo que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del agente como se ha definido anteriormente; o la secuencia de ácido nucleico aislada como se ha definido anteriormente; o el vector de expresión como se ha definido anteriormente; o una composición de células huésped como se ha definido anteriormente; o una línea celular de empaquetamiento como se ha definido anteriormente, o una combinación de los mismos. Este individuo es típicamente un individuo que padece cualquiera de las enfermedades que se han mencionado anteriormente, más probablemente un individuo que padece diabetes tipo 1 o tipo 2.

25

Descripción detallada de los dibujos

Figura 1: La familia de receptores del dominio Vps10p. Se indica su organización estructural.

Figura 2: Variantes de splicing de mSorCS1. A) Organización del gen SorCS1 murino que conduce a la
30 generación de diferentes colas citoplasmáticas. Los cuadros de color negro representan el exón 23 y 24 con sitios de splicing típicos. En el exón compuesto interno/terminal 25 (gris) y 26 (blanco), la línea discontinua indica un sitio de splicing potencial. Los exones terminales usados alternativos 25, 26, 27 y 28 se muestran en color blanco. B) Secuencias aminoacídicas de los dominios citoplasmáticos mSorCS1. Los motivos de dileucina están subrayados, los motivos de unión al dominio SH3 tienen líneas superpuestas, los motivos de unión al dominio SH2 están
35 subrayados por líneas discontinuas, y los motivos YXXØ tienen líneas discontinuas superpuestas.

Figura 3: Expresión de las diferentes variantes de splicing mSorCS1. Expresión de la parte extracelular de SorCS1 (SorCS1.ex) y las cinco variantes de splicing de cola SorCS1-a, -b, -c, c⁺ y -d se determinaron en el tejido de ratones adultos por PCR de transcripción inversa (RT-PCR) con pares de cebadores específicos. Los cebadores
40 específicos de SorCS1.ex abarcan las uniones del exón 21 a 24 dando un producto de 390 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-a abarcan las uniones del exón 21 a 25 dando un producto de 586 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-b abarcan las uniones del exón 21 a 25 y las uniones del exón 25 a 27 dando un producto de 621 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-c abarcan las uniones del exón 21 a 26 dando un producto de 626 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-d abarcan las uniones del exón 21 a 25 y la unión del exón 25 a 28 dando un producto de 636 pb. Las preparaciones de ARN total se hicieron a partir de hipocampo, hígado, tejido
45 adiposo (grasa), músculo, páncreas y testículos aislados de ratones de tipo silvestre e hipocampo e hígado de ratones KO SorCS1 de aproximadamente 8 semanas de edad usando el kit de purificación de ARN total Versagene (Gentra Systems). En resumen, los tejidos se extrajeron quirúrgicamente y se congelaron en hielo seco. Las muestras de tejido congelado se alteraron y se homogeneizaron durante hasta 60 s usando un estator de rotor (Ultra-Turrax, IKA-Werke) en 800 µl de tampón de lisis que contenía Tris (2-carboxietil) fosfina 5 mM (TCEP) y el
50 ARN total se purificó de acuerdo con el protocolo de los fabricantes para el kit. Se realizaron RT-PCR con 0,75 µg a 1 µg de ARN total de cada muestra usando el kit RT-PCR de una etapa TITANIUM (Clontech). Todas las reacciones se realizaron en 50 µl de volumen que contenía 1 x tampón de una etapa (tricina 40 mM, KCl 20 mM, MgCl₂ 3 mM, 3,75 µg/µl de BSA), 0,2 mM de cada dNTP, 25 µl de agente termoestabilizante, 10 µl fusión por GC, cebador Oligo(dT) 20 µM, 20 unidades de inhibidor de RNasa recombinante, 1 x mezcla de enzima RT-TITANIUM™ (todo
55 suministrado con el kit) y 45 µM de cada cebador. Las condiciones de PCR fueron: 50 °C durante 1 hora, 94 °C durante 5 min, 35 ciclos a 94 °C durante 30 s, 64 °C durante 30 s, 68 °C durante 1 min, y 68 °C durante 2 min.

Figura 4: Generación del ratón genomanipulado mSorCS1. A) Estrategia usada para generar ratones genomanipulados mSorCS1 por recombinación homóloga en células madre embrionarias. Se muestra una representación esquemática del locus SorCS1 murino de tipo silvestre (superior), el vector de direccionamiento

(centro), y el genoma recombinante homólogo (inferior). B) Análisis de la expresión de ARNm en mSorCS1, que carece de transcripción de todas las variantes de splicing mSorCS1. Los fragmentos se obtienen por RT-PCR en ARNm del hipocampo de ratones de tipo silvestre (WT) y genomanipulados SorCS1 (KO) usando pares de cebadores específicos para identificar la parte extracelular de SorCS1 (ext) o cada una de las cinco variantes de cola (a, b, c, c⁺ y d) (véase la figura 3). C) Análisis de Western blot del córtex que muestra la falta de proteína mSorCS1 en los ratones genomanipulados (KO) mSorCS1. Las proteínas se extrajeron como lisados del córtex obtenido en E14.5. El tejido se disolvió en 100 µl de tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich) pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini) mediante agitación vorticial vigorosa. Después de la congelación durante una noche a 20 °C, los lisados se agitaron vorticialmente y se centrifugaron durante 10 min a 1000 x g. Los lisados (sobrenadante) se transfirieron a un nuevo tubo y el ensayo de proteínas Bio-Rad midió la concentración de proteínas. Los lisados (200 µg) se resolvieron en SDS-PAGE y se transfirieron a nitrocelulosa. Después, la inmunotransferencia se sondeó con un anticuerpo policlonal de conejo contra la parte rica en leucina de SorCS1 (α-hSorCS1-leu). La flecha indica la banda de SorCS1. Neo; neomicina, TK; timidina cinasa, FRT/F3; sitios diana de Flp recombinasa.

Figura 5: Glucosa en sangre promedio en ratones A) macho y B) hembra a diferente edad. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Los ratones de tipo silvestre (wt) y genomanipulados SorCS1 (KO) se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y la glucosa plasmática se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer). Los aumentos estadísticamente significativos de los niveles de glucosa en sangre de ratones genomanipulados con respecto a ratones de tipo silvestre se indican con estrellas. Las barras de error indican SEM.

Figura 6: Niveles de insulina en plasma en ratones hembra de tipo salvaje y genomanipulados SorCS1 de 10 a 50 semanas de edad. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Los ratones se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los datos son medias ± SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo. Los aumentos estadísticamente significativos de los niveles de glucosa en sangre de ratones genomanipulados con respecto a ratones de tipo silvestre se indican con estrellas.

Figura 7: Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones genomanipulados SorCS1 y crías de la misma camada de tipo silvestre. Ratones hembra de tipo silvestre (wt) y genomanipulados SorCS1 (KO) de 59 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h) y se les inyectó por vía intraperitoneal un bolo de D-glucosa (Sigma) (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Los ratones se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 60 y 120 min después de la inyección, y se midieron los niveles de A) glucosa y B) insulina en plasma. La glucosa en plasma se midió inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer). Los niveles de insulina se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los datos son medias ± SEM para cuatro ratones en cada grupo.

Figura 8: Niveles elevados de glucosa e insulina en plasma en ratones de tipo silvestre en dieta de tipo occidental. Ratones hembra A) + C) y macho B) + D) de tipo silvestre (wt) y genomanipulados SorCS1 (KO) se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica (WD) (24 % de proteínas, 41 % de carbohidratos, 24 % de grasas) (Research Diets. D12451) de 10 semanas de edad a 50 semanas de edad. A las 50 semanas de edad, los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h), se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras sanguíneas por sangrado retroorbital. Los niveles de glucosa en plasma A) + b) se midieron inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer), mientras que los niveles de insulina en plasma C) + D) se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los datos son medias ± SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo.

Figura 9: Tejido adiposo abdominal en ratones de tipo silvestre y genomanipulados con dieta de tipo occidental. Ratones hembra A) y macho B) de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica (WD) (24 % de proteínas, 41 % de carbohidratos, 24 % de grasas) (Research Diets. D12451) de 10 semanas de edad a 50 semanas de edad. Al final del estudio, los animales se sacrificaron y la grasa abdominal (tejido adiposo) se separó y se pesó. Los datos son medias ± SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo.

Figura 10: Expresión de IR, IR fosforilado (pY-IR) y Glut4 en tejido muscular y adiposo. Ratones hembra genomanipulados SorCS1 (-/-) y ratones de control de tipo silvestre (+/+) de 50 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (Novorapid, Novo Nordisk A/S) (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. Se extrajo tejido A) adiposo y B) muscular y se homogeneizó en tampón de lisis tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich) pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini). Los lisados se aclararon por centrifugación durante 10 min a 1000 x g, y las concentraciones de proteínas se determinaron por

un ensayo de proteínas Bio-Rad. Se separaron cantidades iguales de proteína total para diferentes muestras (100 µg) en un gel SDS-PAGE al 4-16 % y se transfirieron sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia). La membrana se analizó por western blotting con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D systems, AF2507), anti-Glut4 (Abcam, ab654), y anti-β-actina (Sigma, AF5441) como un control de carga. Se desarrollaron anticuerpos unidos por reactivo SuperSignal West Pico (Pierce) y un Fuji film LAS3000.

Figura 11: Interacción física entre el receptor SorCS1 y de insulina. A) Las células CHO transfectadas con los receptores indicados (únicamente transitorios transfectados con IR_A e IR_B) se estimularon con insulina durante 30 min seguido de reticulación con DSP 5 nM (Pierce) y posteriormente se lisaron. Los lisados celulares se incubaron con anticuerpo contra IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711) unido a perlas de Gammabind (GE Healthcare). Los complejos precipitados se eluyeron en las perlas lavadas con tampón de carga SDS. El eluato se sometió a SDS-PAGE y análisis Western blot usando α-SorCS1-leu y α-IR para revelar la presencia de un complejo SorCS1:IR. Los lisados en bruto sometidos a análisis Western blot usando α-SorCS1-leu y α-IR se incluyeron para evaluar la eficiencia de transfección. B) Experimento de resonancia de plasmones superficiales (BIAcore) que muestra la interacción directa de la parte extracelular soluble de longitud completa de SorCS1 con el receptor de insulina soluble inmovilizado (IR) (R&D systems). Las concentraciones de SorCS1 soluble usadas fueron 50 nM, 75 nM y 150 nM. La K_d se estima de aproximadamente 5 nM.

Figura 12: Expresión del receptor de insulina en células CHO transfectadas con SorCS1. Las células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con las cuatro variantes de splicing SorCS1 murino (SorCS1-a,-b,-c,-d) y msol.SorCS1 (la parte extracelular de SorCS1) se cultivaron hasta confluencia en medio CHO HyQ-CCM5 libre de suero (HyClone) complementado con antibióticos (50 U/ml de penicilina/50 µg/ml de estreptomycin). Las células se lavaron con PBS y se lisaron en tampón de lisis (Triton X-100 al 1 %, Tris-HCl 20 mM, EDTA 10 mM, pH 8,0), complementado con inhibidores de proteinasa (CompleteMini, Roche Molecular Biochemicals). Las alícuotas de los lisados, correspondientes a 10 µg de proteína, se disolvieron en tampón de muestra SDS y se sometieron a reducción por SDS-PAGE usando geles de acrilamida al 4-16 %. Para la inmunotransferencia, las proteínas se transfirieron electroforéticamente sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia) y se sondaron con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-SorCS1-leu y anti-β-actina (Sigma, AF5441) como un control de carga. Se desarrollaron anticuerpos unidos por reactivo SuperSignal West Pico (Pierce) y un Fuji film LAS3000.

Figura 13: Expresión de IR y SorCS1 en la membrana celular. La expresión de la superficie celular del receptor de insulina y SorCS1 se determinó por biotinilación de la superficie celular. Las células CHO y las células CHO que expresan de forma estable mSorCS1-B y mSorCS1-C se sometieron a biotinilación superficial usando el reactivo de biotinilación impermeable a membrana NHS-SS-biotina (Pierce). Las células se cultivaron hasta confluencia, después de lo cual las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS). La biotinilación se realizó usando 0,5 mg/ml de NHS-SS-biotina en PBS durante 90 min a 4 °C con agitación suave. Después del marcado, las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo para eliminar la NHS-SS-biotina residual. Posteriormente, las células se solubilizaron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich) pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini) mediante agitación suave sobre hielo durante aproximadamente 10 min. Los lisados se aclararon por centrifugación a 14,000xg durante 5 min a 4 °C, se guardaron 20 µl del lisado aclarado (fracción de lisado) y el resto del lisado se incubó durante una noche con 100 µl de perlas de estreptavidina-agarosa (Sigma) a 4 °C con agitación suave. Después de la incubación, la mezcla lisado/perlas se separó por centrifugación a 14,000xg durante 5 min a 4 °C. La fracción de lisado contiene las proteínas intracelulares de las células (Intra). Las perlas se lavaron dos veces con PBS y las proteínas biotiniladas capturadas (Bio) se eluyeron en las perlas con 150 µl de tampón de muestra SDS. Finalmente, una porción de los lisados biotinilados (Bio) (30 µl), los intracelulares (Intra) (25 µl), y los lisados en bruto (lisado) se sometió a SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D systems, AF2507), anti-Glut4 (Abcam, ab654), y anti-β-actina (Sigma, AF5441) como un control de carga. Se desarrollaron anticuerpos unidos por reactivo SuperSignal West Pico (Pierce) y un Fuji film LAS3000.

Figura 14: Fases de desarrollo hacia diabetes tipo 2 en el ser humano. La diabetes tipo 2 (T2D) se desarrolla en respuesta a la obesidad en sujetos que tienen predisposición genética y adquirida subyacente tanto a la resistencia a la insulina como a la disfunción de las células β. Con el tiempo, la compensación de células β de islotes para la resistencia a la insulina falla, dando como resultado un descenso progresivo de la función de las células β. En consecuencia, el sujeto pasa de una tolerancia a la glucosa normal a una tolerancia a la glucosa alterada (prediabetes) y finalmente a T2D establecida. Se ilustran en el gráfico (línea de color negro) aumentos de la concentración de glucosa en sangre durante el desarrollo de T2D, mostrando el cambio de normal a prediabético, antes del inicio de una diabetes evidente. Además, el nivel de insulina durante el desarrollo de T2D se revela en el mismo gráfico (línea discontinua), que muestra un aumento de la insulina durante el estado prediabético como compensación a la resistencia a la insulina y un grave descenso de la liberación de insulina al inicio de una diabetes evidente como consecuencia de fallo en las células β.

Figura 15: Inmunotinción de insulina de los islotes pancreáticos en ratones de tipo silvestre y genomanipulados de 20 días de edad. Los páncreas se extrajeron y se fijaron con paraformaldehído al 4 %, recientemente preparado en PBS. Las muestras se embebieron en Tissue-Tek (Sakura). Se obtuvieron crio secciones (10 µm) de varias posiciones por todo el páncreas, y se almacenaron a -80 °C. Para la inmunotinción, los portaobjetos se pusieron en PBS durante 2 x 5 min, se bloquearon en peróxido ácido al 0,2 % (H₂O₂) en metanol durante 15 min a -20 °C, se lavaron con PBS (1 x 5 min) y PBS + Triton X-100 al 0,1 % (2 x 10 min) antes de la preincubación con suero fetal de ternero al 10 % (FCS) en PBS durante 30 min. Los portaobjetos se aclararon posteriormente en PBS (3 x 2 min) y se incubaron durante una noche a 4 °C en anticuerpo primario de cobaya anti-insulina (I-8510, Sigma) diluido en PBS + FCS 10 % (1:500). Los portaobjetos se lavaron con PBS (3 x 15 min), se incubaron con anticuerpo secundario anti-cobaya conjugado con Cy3 (706-165-148, Jackson ImmunoResearch) diluido en PBS + FCS (1:500) en la oscuridad durante 1 h a TA, y posteriormente se lavaron en PBS (3 x 15 min) y se dejaron secar al aire. Finalmente, los portaobjetos se montaron con Vectashield con DAPI (H-1200, Vector Labs) y se analizaron mediante microscopía de láser confocal de barrido (LMS 510, Carl Zeiss).

Figura 16: Alineamiento de SorCS1

- 15 Alineamiento de secuencia de SorCS1 de origen humano (*homo sapiens*), de chimpancé (*Pan troglodytes*), vaca (*Bos Taurus*), ratón (*Mus musculus*), rata (*Rattus norvegicus*), perro (*Canis lupus familiaris*) y pollo (*Gallus gallus*). La identidad de secuencia es como se demuestra en la tabla 2.

Tabla 2: Identidad de secuencia con respecto a SorCS1 humano

Especie	Proteína (% de identidad)	ADN (% de identidad)
Humano	100	100
Chimpancé	99,6	99,4
Perro	97,6	92,5
Vaca	92,9	89,8
Ratón	93,2	87,7
Rata	93,2	88,0
Pollo	85,3	79,7

- 20 **Figura 17: Descenso de los niveles de glucosa en plasma en ratones hembra de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 después de la sobreexpresión hepática de SorCS1 soluble.**

A ratones hembra de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se les inyectó un adenovirus que sobreexpresaba SorCS1 soluble. El adenovirus recombinante para la expresión de SorCS1 soluble humano (hsol.SorCS1) se generó como se indica a continuación:

- 25 pcDNA3.1/Zeo(-)/hsol.SorCS1 que codificaba el ADNc de SorCS1 soluble humano (aminoácidos 1-1100) se digirió con Pme1 y Apa1 y el fragmento que codificaba hsol.SorCS1 se insertó en el plásmido lanzadera pVQpacAd5CMVK-NpA (ViraQuest Inc, North Liberty, IA). ViraQuest Inc, North Liberty, IA, usó entonces este plásmido lanzadera para la generación y propagación de adenovirus que sobreexpresan hsol.
- 30 SorCS1. Ratones hembra genomanipulados SorCS1 y de tipo silvestre de 40 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y la glucosa plasmática se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer). Después, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ como control negativo (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA). El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma se repitieron en los
- 35 ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Los datos son medias ± SEM para 3 ratones en cada grupo. Los ratones con sobreexpresión de SorCS1 soluble mostraron un descenso significativo de la glucosa en plasma (≈40 %) tanto en ratones genomanipulados SorCS1 como en ratones de tipo silvestre. Este aumento no se observó en los ratones que recibieron el virus de control LacZ.

40

Figura 18: Expresión de IR, IR fosforilado y Glut4 en tejido muscular y adiposo de ratones hembra genomanipulados SorCS1 que sobreexpresan SorCS1 soluble.

A ratones hembra genomanipulados SorCS1 (-/-) de 40 semanas de edad se les inyectó un vector adenoviral que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control negativo (véase el protocolo detallado en la figura 17). El día 12 después de la inyección del virus, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (Novorapid, Novo Nordisk A/S) (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. Se extrajo tejido A) muscular y B) adiposo y se homogeneizó en tampón de lisis tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 %, pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (Complete Mini, Roche) e inhibidores de fosfatasa (cóctel 1, Sigma Aldrich). Los lisados se

50 aclararon por centrifugación durante 10 min a 10.000 x g, y la concentración de proteína se determinó por ensayo de

proteínas Bio-Rad. Se separó una cantidad igual de proteína total (50 µg) para diferentes muestras en un gel Bis-tris al 4-12 % (Nupage, Invitrogen) y se transfirió sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia). Las membranas se analizaron por western blotting con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D systems, AF2507) y anti-Glut4 (Abcam, ab654). Se desarrollaron anticuerpos unidos por Super-Signal West Pico reagent (Pierce) y un Fuji film LAS3000. Tanto el tejido A) muscular como el B) adiposo de ratones genomanipulados SorCS1 que sobreexpresan SorCS1 soluble ha cantidades elevadas de IR, IR fosforilado (IR-pY) y glut4 en comparación con los ratones que expresan la proteína de control LacZ, lo que sugiere un aumento de la sensibilidad a la insulina en los ratones que recibieron el virus hsol.SorCS1.

Figura 19: Descenso de los niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones hembra diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar el efecto del SorCS1 soluble en un modelo de ratón obeso que desarrolla espontáneamente diabetes tipo 2, se usó la cepa de ratón db/db (BKS.Cg-*m*+/*Lpr*^{db}/BomTac de Taconic). Estos ratones carecen del receptor de leptina, en consecuencia los ratones se vuelven obesos y desarrollan resistencia a la insulina y finalmente diabetes graves a la edad de 6-8 semanas. Se inyectó adenovirus que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control (como se describe en la figura 17), para examinar el efecto sobre los niveles en plasma de glucosa e insulina. En detalle, los ratones hembra db/db de 10 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, los ratones se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital. A) La glucosa en sangre se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer), mientras que B) los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics). Después, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA) como virus de control negativo. El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma e insulina en plasma se repitieron en los ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Los datos son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. El día 7, los ratones hembra db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble mostraron un descenso significativo de la glucosa en sangre (≈ 35 %) en comparación con los ratones que recibieron el virus de control LacZ. Además, el día 7 hubo también un descenso significativo de los niveles en plasma de insulina en los ratones hembra db/db que sobreexpresaban SorCS1 soluble en comparación con los ratones que expresan el virus de control. Por lo tanto, la sobreexpresión de SorCS1 soluble mejora el estatus diabético en este tipo de modelo de ratón diabético de tipo 2.

Figura 20: Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones hembra diabéticos db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble.

A ratones hembra db/db se les inyectó adenovirus que expresaban SorCS1 soluble o LacZ (véase la figura 17), donde el día 3 ayunaron durante una noche (16 h). El día 4, a los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal un bolo de glucosa (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Los animales se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 90 y 150 min después de la inyección. Los niveles de glucosa en sangre se midieron inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer). Los datos son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. Los resultados muestran que la sobreexpresión de SorCS1 soluble hace a los ratones más sensibles a la insulina según el nivel de glucosa en sangre regresa al valor inicial después de 150 min. Por el contrario, la glucosa en sangre en ratones que expresan LacZ permanece elevada durante el transcurso de los experimentos. En conclusión, los ratones hembra db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble son menos resistentes a la insulina.

Figura 21: Niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones macho diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar el efecto del SorCS1 soluble en un modelo de ratón obeso que desarrolla espontáneamente diabetes tipo 2, se usó la cepa de ratón db/db (BKS.Cg-*m*+/*Lpr*^{db}/BomTac de Taconic). Estos ratones carecen del receptor de leptina, en consecuencia los ratones se vuelven obesos y desarrollan resistencia a la insulina y finalmente diabetes graves a la edad de 6-8 semanas. Se inyectó adenovirus que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control (como se describe en la figura 17), para examinar el efecto sobre los niveles en plasma de glucosa e insulina. En detalle, los ratones macho db/db de 6 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, los ratones se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital. A) La glucosa en sangre se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer), mientras que B) los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics). Después, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA) como virus de control negativo. El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma e insulina en plasma se repitieron en los ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Los datos son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. El día 7, los ratones macho db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble mostraron un descenso significativo de la glucosa en sangre (≈ 35 %) en comparación con los ratones que recibieron el virus de control LacZ. Puesto que el descenso en los niveles de glucosa no se contabilizó

por un aumento de la concentración de insulina en comparación con los animales tratados con LacZ, se concluye que la sobreexpresión de SorCS1 soluble mejora el estatus diabético en los ratones macho db/db diabéticos de tipo 2.

Figura 22: Localización subcelular de Glut4 en el tejido muscular de ratones macho db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar si la sobreexpresión de SorCS1 soluble puede cambiar la distribución de Glut4, se realizó un fraccionamiento subcelular en tejido muscular de ratones macho db/db que sobreexpresaban SorCS1 soluble. En detalle, a los ratones macho db/db de 6 semanas de edad se les inyectó en la vena de la cola un vector adenoviral que expresaba hSol.SorCS1 o LacZ como control, como se describe en la figura 17. El día 7 después de la inyección del virus, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (Novorapid, Novo Nordisk A/S) (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. El tejido muscular de 5 ratones a los que se les inyectó el mismo virus se extrajo, se agrupó y se transfirió a 5 ml de sacarosa tamponada con HEPES (sacarosa 0,25 M, EDTA 1 mM, HEPES-KOH 20 mM, pH 7,4), se homogeneizó mediante 10 golpes arriba y abajo usando un mortero de Teflon, y se centrifugó a 1000 x g durante 10 min. Por lo tanto, se obtuvieron fracciones mitocondriales pesadas, mitocondriales ligeras y microsomales mediante varias vueltas de centrifugación. En primer lugar, el sobrenadante se centrifugó a 3.000 x g durante 10 min, después el sobrenadante resultante se centrifugó a 16.000 x g durante 10 min, y finalmente, el sobrenadante resultante se centrifugó a 100.000 x g durante 45 min dando un gránulo que contenía la fracción microsomal. Las fracciones microsomales se suspendieron de nuevo en 0,5 ml de una solución tamponada con HEPES y se sometieron a centrifugación de gradiente de sacarosa (velocidad). Los 0,5 ml de muestras microsomales se cargaron sobre un gradiente de sacarosa de 12 ml lineal de 0,8 M a 1,6 M en HEPES 1 M, pH 7,2, y se centrifugaron durante 18 h en un rotor basculante (SW41 Ti) a 84.000 x g. Cada gradiente se separó en 24 fracciones partiendo de la parte superior del tubo. Finalmente, la electroforesis en gel y el análisis Western blotting analizaron la expresión de Glut4 en las diferentes fracciones. El resultado muestra que la distribución de sedimentación de Glut4 en el tejido muscular que sobreexpresa SorCS1 es diferente del tejido muscular que expresa la proteína de control lacZ. Por lo tanto, la acumulación de glut4 se desvía de las fracciones 2 - 4 después del tratamiento con LacZ a las fracciones 8-12 en el grupo SorCS1. Esto indica que la sobreexpresión de SorCS1 soluble puede cambiar la distribución de Glut4 y modular así la captación de glucosa.

Figura 23 A+B: Análisis de secuencias de contacto SorCS1/IR por análisis SPOT.

La co-inmunoprecipitación y los experimentos BIAcore (resonancia de plasmones superficiales) mostró que SorCS1 puede asociarse físicamente al receptor de insulina. Aquí, se usó el análisis de síntesis SPOT para identificar secuencias aminoacídicas lineales en cualquiera de los dos receptores que pueden participar en la interacción proteína-proteína. En la práctica, los filtros se descubrieron con péptidos 15-mer consecutivos solapados por tres aminoácidos del extremo N a C de SorCS1 (B) e IR (A), y los filtros se sondaron posteriormente con (A) SorCS1 humano soluble marcado con ¹²⁵I o (B) receptor de insulina marcado con histidina (R&D systems, n.º 1544-IR/CF). Después, los filtros se lavaron y las proteínas unidas se visualizaron. El ensayo de unión se realizó directamente en la membrana peptídica a través de inmunodetección o radiografía de la proteína unida. En detalle, la membrana se lavó 1 x 10 min en etanol al 96 % seguido de 3 x 10 min de lavado con 1 x TBS (Tris-HCl 500 mM, NaCl 1500 mM), pH 8,0 y durante 3 h de incubación en tampón de bloqueo de membrana (BB; 1 x tampón de bloqueo (B6429, Sigma), 1 x TBS, sacarosa al 5 %). La membrana de IR bloqueada se incubó durante una noche con ¹²⁵I-sol.SorCS1 (400.000 cpm/ml de BB) y la membrana de SorCS1 con his-IR (10 µg/ml de BB). Ambas membranas se lavaron 3 x 10 min con 1 x TBS. A) his-IR unido en la membrana SorCS1 se detectó por inmunodetección usando un anticuerpo primario contra la etiqueta de histidina, α-histidina (Invitrogen) (monoclonal de ratón) seguido de un anticuerpo anti-ratón secundario marcado con HRP (Sigma). El anticuerpo unido se visualizó usando el reactivo de detección por Western blotting de quimioluminiscencia mejorada (ECL) (Amersham biosciences) y un Fuji film LAS1000). El SorCS1 radiomarcado unido a la membrana de IR se detectó por radiografía usando una placa de imagen Fuji, y después de 12 h de exposición, se desarrolló posteriormente usando un Fujifilm FLA3000. Una señal (SPOT) indica que el ligando se une a un péptido. Los epítomos de unión lineal solapantes se representan por señales de manchas adyacentes. Las SPOT se enmarcan en las figuras de membrana y las secuencias clave correspondientes a las SPOT se indican por debajo de la membrana.

Figura 24 A+B: Perfil de expresión génica del tejido adiposo de ratones genomanipulados SorCS1 por matrices de PCR.

Usando un análisis de matriz génica del tejido adiposo para ratones adiposos genomanipulados SorCS1 y de tipo silvestre, se ensayó la expresión de A) 84 genes relacionados con la ruta de señalización de la insulina de ratón y B) 84 genes relacionados con la señalización de lipoproteína de ratón y el metabolismo del colesterol. En la práctica, la primera hebra de ADNc se sintetizó a partir de ARN total (Applied Biosystems) de tejido adiposo genomanipulado SorCS1 (-/-) y de tipo silvestre (+/+) de ratones hembra de 50 semanas de edad (n = 3). Después, la supermatriz de la A) ruta de señalización de insulina de ratón (matrices PCR del perfilador PAMM-030A RT2) o B) la señalización de lipoproteína de tipo ratón y el metabolismo del colesterol (matrices de PCR del perfilador PAMM-080-A RT2) se

procesaron usando una plataforma ABI7900 (Applied Biosystems) y PCR SYBR Green/Rox (SABiosciences). AROS Applied Biotechnology, Aarhus, Dinamarca, hizo los análisis de expresión. Los genes que muestran una expresión más de 3 veces regulada en ascenso o descenso en los ratones genomanipulados SorCS1 en comparación con los ratones de tipo silvestre, se enumeran en las tablas superiores y sus funciones conocidas se indican en la tabla a continuación. Varios genes en A y B muestran una expresión cambiada en los ratones genomanipulados SorCS1 en comparación con los ratones de tipo silvestre, lo que indica que las rutas de señalización de la insulina y el colesterol y el metabolismo se alteran en los ratones genomanipulados SorCS1.

Ejemplos

10

Ejemplo 1: Expresión de variantes de splicing mSorCS1 en tejidos de ratones

La expresión de la parte extracelular de SorCS1 (SorCS1.ex) y las cinco variantes de splicing de cola SorCS1-a, -b, -c, c⁺ y -d se determinan en diversos tejidos de ratones adultos (véase la figura 3). La organización del gen SorCS1 y las secuencias aminoacídicas de los dominios citoplasmáticos de las variantes de splicing se muestran en la figura 2A y 2B, respectivamente.

La expresión de la parte extracelular de SorCS1 (SorCS1.ex) y las variantes de splicing se determinaron por PCR de transcripción inversa (RT-PCR) con pares de cebadores específicos. Los cebadores específicos de SorCS1.ex (SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 58) abarcan las uniones del exón 21 a 24 dando un producto de 390 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-a (SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60) abarcan las uniones del exón 21 a 25 dando un producto de 586 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-b (SEQ ID NO: 61 y SEQ ID NO: 62) abarcan las uniones del exón 21 a 25 y las uniones del exón 25 a 27 dando un producto de 621 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-c (SEQ ID NO: 63 y SEQ ID NO: 64) abarcan las uniones del exón 21 a 26 dando un producto de 626 pb. Los cebadores específicos de SorCS1-d (SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66) abarcan las uniones del exón 21 a 25 y la unión del exón 25 a 28 dando un producto de 636 pb. Las preparaciones de ARN total se hicieron a partir de hipocampo, hígado, tejido adiposo (grasa), músculo, páncreas y testículos aislados de ratones de tipo silvestre e hipocampo e hígado de ratones KO SorCS1 de aproximadamente 8 semanas de edad usando el kit de purificación de ARN total Versagene (Gentra Systems). En resumen, los tejidos se extrajeron quirúrgicamente y se congelaron en hielo seco. Las muestras de tejido congelado se alteraron y se homogeneizaron durante hasta 60 s usando un estator de rotor (Ultra-Turrax, IKA-Werke) en 800 µl de tampón de lisis que contenía Tris (2-carboxietil) fosfina 5 mM (TCEP) y el ARN total se purificó de acuerdo con el protocolo de los fabricantes para el kit. Se realizaron RT-PCR con 0,75 µg a 1 µg de ARN total de cada muestra usando el kit RT-PCR de una etapa TITANIUM (Clontech). Todas las reacciones se realizaron en 50 µl de volumen que contenía 1 x tampón de una etapa (tricina 40 mM, KCl 20 mM, MgCl₂ 3 mM, 3,75 µg/µl de BSA), 0,2 mM de cada dNTP, 25 µl de agente termoestabilizante, 10 µl fusión por GC, cebador Oligo(dT) 20 µM, 20 unidades de inhibidor de RNasa recombinante, 1 x mezcla de enzimas Taq RT-TITANIUM™ (todos suministrados con el kit) y 45 µM de cada cebador. Las condiciones de PCR fueron: 50 °C durante 1 hora, 94 °C durante 5 min, 35 ciclos a 94 °C durante 30 s, 64 °C durante 30 s, 68 °C durante 1 min, y 68 °C durante 2 min.

40

Ejemplo 2: Generación del ratón genomanipulado mSorCS1

Para investigar la función de SorCS1 y sus diferentes variantes de splicing, se generó un ratón genomanipulado condicional por recombinación homóloga en células madre embrionarias. La recombinación homóloga se inició por la FLP recombinasa de sitio específico en un sitio FRT, que da como resultado un "intercambio de casete mediado por recombinasa". El evento de recombinación se ilustra en la figura 4A, donde el gen SorCS1 se "intercambia" con el gen Neo, generando así un ratón genomanipulado completo donde todas las variantes de splicing SorCS1 se alteran.

La expresión de SorCS1 se ensayó en ratones de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 por RT-PCR en ARNm del hipocampo de ratones de tipo silvestre (WT) y genomanipulados SorCS1 (KO) usando pares de cebadores específicos para identificar la parte extracelular de SorCS1 (ext) o cada una de las cinco variantes de cola (a, b, c, c⁺ y d). Los resultados mostrados en la figura 4B revelan que la transcripción de todas las variantes de splicing mSorCS1 se alteran en el ratón genomanipulado SorCS1.

El análisis Western blot del córtex reveló la falta de proteína mSorCS1 en los ratones genomanipulados (KO) mSorCS1 (figura 4C). Las proteínas se extrajeron como lisados del córtex obtenido en E14.5. El tejido se disolvió en 100 µl de tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich) pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini) mediante agitación vorticial vigorosa. Después de la congelación durante una noche a 20 °C, los lisados se agitaron vorticialmente y se centrifugaron durante 10 min a 1000 x g. Los

lisados (sobrenadante) se transfirieron a un nuevo tubo y el ensayo de proteínas Bio-Rad midió la concentración de proteínas. Los lisados (200 µg) se resolvieron en SDS-PAGE y se transfirieron a nitrocelulosa. Después, la inmunotransferencia se sondeó con un anticuerpo policlonal de conejo contra la parte rica en leucina de SorCS1 (α -hSorCS1-leu).

5

Ejemplo 3: Niveles de glucosa en plasma en ratones genomanipulados SorCS1

La diabetes tipo 2 (T2D) se desarrolla en respuesta a la obesidad en sujetos que tienen predisposición genética y adquirida subyacente tanto a la resistencia a la insulina como a la disfunción de las células β . Con el tiempo, la compensación de células β de islotes para la resistencia a la insulina falla, dando como resultado un descenso progresivo de la función de las células β . En consecuencia, el sujeto pasa de una tolerancia a la glucosa normal a una tolerancia a la glucosa alterada (prediabetes) y finalmente a T2D establecida. Se ilustran en el gráfico (línea de color negro) aumentos de la concentración de glucosa en sangre durante el desarrollo de T2D, mostrando el cambio de normal a prediabético, antes del inicio de una diabetes evidente. Además, el nivel de insulina durante el desarrollo de T2D se revela en el mismo gráfico (línea discontinua), que muestra un aumento de la insulina durante el estado prediabético como compensación a la resistencia a la insulina y un grave descenso de la liberación de insulina al inicio de una diabetes evidente como consecuencia de fallo en las células β (figura 14).

Para examinar el ratón genomanipulado SorCS1 con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles de glucosa en plasma se determinaron en ratones machos (figura 5A) y ratones hembra (figura 5B) a diferente edad. Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Los ratones se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y la glucosa plasmática se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer). Los resultados en la figura 5B muestran un descenso estadísticamente significativo de los niveles de glucosa en plasma de ratones hembra genomanipulados SorCS1 a una edad de 23 y 50 semanas con respecto a los ratones de tipo silvestre.

Ejemplo 4: Niveles de insulina en plasma en ratones hembra genomanipulados SorCS1

Para examinar adicionalmente el ratón genomanipulado SorCS1 con respecto al metabolismo de la glucosa, los niveles de insulina en plasma se determinaron en ratones hembra genomanipulados SorCS1 de 10 a 20 semanas de edad (figura 6). Los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). Los ratones se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los datos son medias $\pm$ SEM para 4 a 10 ratones en cada grupo. De acuerdo con los resultados mostrados en la figura 5B, los resultados de la figura 6 muestran un aumento estadísticamente significativo de los niveles de insulina en plasma de ratones hembra genomanipulados SorCS1 a una edad de 23 y 50 semanas con respecto ratones de tipo silvestre.

Los niveles de insulina se investigaron adicionalmente por inmunotinción de tejidos de ratones de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 de 20 días de edad.

Los páncreas se extrajeron y se fijaron con paraformaldehído al 4 %, recientemente preparado en PBS. Las muestras se embebieron en Tissue-Tek (Sakura). Se obtuvieron criosecciones (10 µm) de varias posiciones por todo el páncreas, y se almacenaron a -80 °C. Para la inmunotinción, los portaobjetos se pusieron en PBS durante 2 x 5 min, se bloquearon en peróxido ácido al 0,2 % (H_2O_2) en metanol durante 15 min a -20 °C, se lavaron con PBS (1 x 5 min) y PBS + TritonX-100 al 0,1 % (2 x 10 min) antes de la preincubación con suero fetal de ternero al 10 % (FCS) en PBS durante 30 min. Posteriormente, se aclararon en PBS (3 x 2 min) y se incubaron durante una noche a 4 °C en anticuerpo primario de cobaya anti-insulina (I-8510, Sigma) diluido en PBS + FCS 10 % (1:500). Los portaobjetos se lavaron con PBS (3 x 15 min), se incubaron con anticuerpo secundario anti-cobaya conjugado con Cy3 (706-165-148, Jackson ImmunoResearch) diluido en PBS + FCS (1:500) en la oscuridad durante 1 h a TA, y posteriormente se lavaron en PBS (3 x 15 min) y se dejaron secar al aire. Finalmente, los portaobjetos se montaron con Vectashield con DAPI (H-1200, Vector Labs) y se analizaron mediante microscopía de láser confocal de barrido (LMS 510, Carl Zeiss). Estos datos sugieren que el páncreas lucha para compensar el descenso de sensibilidad a la insulina aumentando el tamaño de los islotes de células beta y la producción de insulina.

55

Ejemplo 5: Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones hembra genomanipulados SorCS1

La tolerancia a la glucosa de los ratones hembra genomanipulados SorCS1 se ensayó midiendo los niveles de glucosa e insulina en diferentes puntos temporales después de una inyección con glucosa (figura 8). Los ratones

hembra de 59 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h) y se les inyectó por vía intraperitoneal un bolo de D-glucosa (Sigma) (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Los ratones se anestesiaron con éter dietílico, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 60 y 120 min después de la inyección, y los niveles de glucosa en plasma (figura 8A) y los niveles de insulina (figura 8B) se midieron. Los niveles de glucosa en plasma se midieron inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer). Los niveles de insulina se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los resultados de la figura 7B muestran un aumento de los niveles de insulina en ratones hembra genomanipulados SorCS1 en todos los puntos temporales (0-120 min) después de la inyección.

Ejemplo 6: Niveles elevados de glucosa e insulina en plasma en ratones de tipo silvestre en dieta de tipo occidental

Ratones hembra (figura 8A+8C) y macho (figura 8B+8D) de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se alimentaron con una dieta de occidental hipercalórica (WD) (24 % de proteínas, 41 % de carbohidratos, 24 % de grasas) (Research Diets. D12451) de 10 semanas de edad a 50 semanas de edad. A las 50 semanas de edad, los animales se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h), se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras sanguíneas por sangrado retroorbital. Los niveles de glucosa en plasma (figura 8A+8B) se midieron inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascensia Contour de Bayer), mientras que los niveles de insulina en plasma (figura 8C+8D) se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los resultados representados en la figura 6 muestran que los niveles en plasma de glucosa e insulina son elevados en ratones de tipo silvestre en dieta de tipo occidental.

Ejemplo 7: Demostración del aumento de la fosforilación del receptor de insulina en ratones genomanipulados SorCS1.

Ratones hembra de control genomanipulados SorCS1 (-/-) y de tipo silvestre (+/+) de 40 y 50 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. El músculo tisular se extrajo y se homogeneizó en tampón de lisis tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich), pH = 8,0 que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini, Roche) y de fosfatasa (Cóctel 1, Sigma Aldrich). Los lisados se aclararon por centrifugación durante 10 min a 1000 x g, y la concentración de proteína se determinó por ensayo de proteínas Bio-Rad. Se separaron cantidades iguales de proteína total de diferentes muestras (100 µg) en un gel SDS-PAGE al 4-16 % y se transfirieron sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia). La membrana se sometió a Western blotting con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D, AF 2507) y anti-β-actina (Sigma Aldrich, AF5441) como un control de carga. Además, la fosforilación de tirosina de IR también se analizó por inmunoprecipitación con un anticuerpo anti-fosfotirosina (4G10). La inmunoprecipitación se realizó como se indica a continuación. Se incubaron 100 µg de proteína de tejido muscular con perlas de Gammabind G-Sepharose (Amersham Bioscience) recubiertas con anti-fosfotirosina (4G10, Upstate/Millipore) durante una noche a 4 °C. Las perlas se lavaron posteriormente 4 x 5 min, y finalmente se suspendieron de nuevo en tampón de muestra reductor (DTE 20 mM, SDS al 2,5 %) y se hirvieron. El sobrenadante de las muestras hervidas, que contenía proteínas precipitadas, se analizó por Western blotting usando anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711). Todos los anticuerpos unidos se desarrollaron por reactivo Super Signal West Pico (Pierce) y un Fuji film LAS3000. La figura 10 muestra un aumento de la expresión del receptor de insulina y un descenso de la fosforilación del receptor de insulina en ratones genomanipulados SorCS1 de 50 semanas de edad, lo que sugiere que el IR se acumula en un compartimento en los ratones genomanipulados SorCS1, impidiendo así la fosforilación y activación del receptor. Los resultados sugieren que SorCS1 tiene una función en la señalización de la insulina y la activación del receptor de insulina.

Ejemplo 8: Interacción física entre el receptor SorCS1 y de insulina

Para examinar la interacción entre SorCS1 y el receptor de insulina (IR), las células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con las cuatro variantes de splicing SorCS1 murino (SorCS1-a,-b,-c,-d) y msol.SorCS1 (la parte extracelular de SorCS1) se cultivaron hasta confluencia en medio CHO HyQ-CCM5 libre de suero (HyClone) complementado con antibióticos (50 U/ml de penicilina/50 µg/ml de estreptomycin). Las células se lavaron con PBS y se lisaron en tampón de lisis (Triton X-100 al 1 %, Tris-HCl 20 mM, EDTA 10 mM, pH 8,0), complementado con inhibidores de proteinasa (CompleteMini, Roche Molecular Biochemicals). Las alícuotas de los lisados, correspondientes a 10 µg de proteína, se disolvieron en tampón de muestra SDS y se sometieron a reducción por SDS-PAGE usando geles de acrilamida al 4-16 %. Para la inmunotransferencia, las proteínas se

transfirieron electroforéticamente sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia) y se sondaron con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-SorCS1-leu y anti- β -actina (Sigma, AF5441) como un control de carga. Se desarrollaron anticuerpos unidos por reactivo SuperSignal West Pico (Pierce) y Fuji film LAS3000. Las líneas celulares transfectadas de forma estable con las diferentes variantes de splicing de SorCS1 mostraron una expresión elevada del IR en comparación con las células CHO sin expresión de SorCS1 (figura 12).

Para identificar la localización celular de la cantidad elevada de IR en las células transfectadas con SorCS1 se realizó una biotilación superficial. Las células CHO y las células CHO que expresan de forma estable mSorCS1-B y mSorCS1-C se sometieron a biotilación superficial usando el reactivo de biotilación impermeable a membrana NHS-SS-biotina (Pierce). Las monocapas celulares confluentes se lavaron en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y la biotilación se realizó usando 0,5 mg/ml de NHS-SS-biotina en PBS durante 90 min a 4 °C con agitación suave. Después del marcado, las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo para eliminar la NHS-SS-biotina residual. Posteriormente, las células se solubilizaron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 % (Sigma Aldrich) pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (CompleteMini) mediante agitación suave sobre hielo durante aproximadamente 10 min. Los lisados se aclararon por centrifugación a 14,000xg durante 5 min a 4 °C, se guardaron 20 μ l del lisado aclarado (fracción de lisado) y el resto del lisado se incubó durante una noche con 100 μ l de perlas de estreptavidina-agarosa (Sigma) a 4 °C con agitación suave. Después de la incubación, la mezcla lisado/perlas se separó por centrifugación a 14,000xg durante 5 min a 4 °C. La fracción de lisado contiene las proteínas intracelulares de las células (Intra). Las perlas se lavaron dos veces con PBS y las proteínas biotiniladas capturadas (Bio) se eluyeron en las perlas con 150 μ l de tampón de muestra SDS. Finalmente, una porción de los lisados biotinilados (Bio) (30 μ l), los intracelulares (Intra) (25 μ l), y los lisados en bruto (lisado) se sometió a SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D systems, AF2507), anti-Glut4 (Abcam, ab654), y anti- β -actina (Sigma, AF5441) como un control de carga. La cantidad elevada del receptor de insulina en las células SorCS1-B y SorCS1-C se localizó sobre la superficie celular (en la fracción Bio), en localización conjunta con una porción de las proteínas SorCS1 (figura 13), lo que indica que SorCS1 regula la expresión de IR mediante interacción física y/o reduciendo el movimiento de la proteína IR.

Ejemplo 9: Demostración de la formación del complejo SorCS1:IR.

Para examinar la interacción física potencial entre SorCS1 e IR, se usaron células CHO transfectadas de forma estable con plásmidos que codifican SorCS1-B y -C y posteriormente transfectadas de forma transitoria con IR_A e IR_B para la inmunoprecipitación. Las células se transfectaron con plásmidos que codifican IR_A e IR_B usando el kit HiFect (Amaya) de acuerdo con el protocolo del proveedor. Después de dos días de crecimiento y una confluencia al 80 %, las células se entrecruzaron con DSP (Peirce) y posteriormente se lisaron. Los lisados celulares se incubaron con anticuerpo contra IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711) unido a perlas de Gammabind (GE Healthcare). Los complejos precipitados se eluyeron en las perlas lavadas con tampón de carga SDS y se sometieron a SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-SorCS1-leu y anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711). El análisis Western blot reveló la presencia de un complejo SorCS1:IR (figura 11A). La interacción directa de los dominios extracelulares de SorCS1 e IR también se demostró usando resonancia de plasmones superficiales (Biacore, Suecia) usando CaHBS como tampón de realización convencional (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, tween-20 al 0,005 %). Un chip biosensor de Biacore (CM5, cat. n.º BR-1000-14) se activó usando el método NHS/EDC como se describe por el proveedor seguido de revestimiento con IR soluble (R&D systems, 28-956). El SorCS1 soluble mostró una fuerte unión al receptor de insulina soluble con una K_d estimada de aproximadamente 5 nM (figura 11B).

Ejemplo 10: Análisis de sitios de contacto de SorCS1/IR en base a la síntesis SPOT.

La co-inmunoprecipitación y los experimentos Biacore mostraron una interacción de proteínas a nivel molecular completo. Sin embargo, el método de síntesis SPOT se usa para identificar la interacción de la proteína a nivel aminoacídico usando un barrido derivado de proteínas de péptidos solapantes de SorCS1 o IR, identificando así pequeños agonistas peptídicos SorCS1. La síntesis SPOT mapea epítopos lineales (cadena de proteína implicada en la interacción) usando péptidos de solapamiento obtenidos a partir de toda la secuencia primaria de SorCS1-a humano (figura 23A) o IR-B humano (figura 23B). En detalle, la secuencia SorCS1 e IR se fragmenta y se sintetiza sobre celulosa con péptidos de solapamiento cortos (15 aminoácidos de longitud y se cambiaron por 3 aminoácidos) del extremo C o extremo N, que posteriormente se sonda para la unión a la proteína compañera respectiva, proteína IR (marcada con histidina) (R&D systems, n.º 1544-IR/CF) y proteína SorCS1 soluble de ratón (marcada con I¹²⁵). El ensayo de unión se realiza directamente en la membrana peptídica a través de inmunodetección o radiografía de la proteína unida. En detalle, la membrana se lava 1 x 10 min en etanol al 96 % seguido de 3 x 10 min de lavado con 1 x TBS (Tris-HCl 500 mM, NaCl 1500 mM), pH 8,0 y durante 3 h de incubación en tampón de bloqueo de membrana

(BB; 1 x tampón de bloqueo (B6429, Sigma), 1 x TBS, sacarosa al 5 %). La membrana de IR bloqueada se incubaba durante una noche con ^{125} I-SorCS1 (400.000 cpm/ml de BB) y la membrana de SorCS1 con his-IR (10 µg/ml de BB). Ambas membranas se lavan 3 x 10 min con 1 x TBS. En la figura 23A, la proteína unida en la membrana SorCS1 se detectó por inmunodetección usando un anticuerpo primario contra la etiqueta de histidina, α -histidina (Invitrogen) (monoclonal de ratón) seguido de un anticuerpo anti-ratón secundario marcado con HRP (Sigma). El anticuerpo unido se visualizó usando el reactivo de detección por Western blotting de quimioluminiscencia mejorada (ECL) (Amersham biosciences) y un Fuli film LAS1000). En la figura 23B, la proteína unida sobre la membrana IR se detectó por radiografía según la membrana se expuso a una placa de imagen fuji durante 12 h, que posteriormente se desarrolló usando Fujifilm FLA3000. Una señal específica (SPOT) indica que el péptido interactúa con el ligando aplicado. Los epítomos de unión lineales están presentes en péptidos adyacentes en la membrana SPOT y representan el sitio de unión.

Ejemplo 11: Unión de péptidos específicos a SorCS1 o IR

El análisis SPOT identificó la unión de los péptidos candidatos sintéticos SorCS1 o IR a su proteína ligando (IR y SorCS1). La unión se confirmó adicionalmente por análisis de resonancia de plasmones superficiales (Biacore, Suecia) (figura 11 B) usando CaHBS como tampón de realización estándar (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM, tween-20 al 0,005 %). Un chip biosensor de Biacore (CM5, cat. n.º BR-1000-14) se activó usando el método NHS/EDC como se describe por el proveedor seguido de revestimiento con IR soluble (R&D systems, 28-956). Se ensayó SorCS1 de longitud completa para la unión a IR por paso sobre el chip biosensor, mostrando una curva de unión sigmoidea positiva, indicando una interacción directa de la parte extracelular de longitud completa soluble de SorCS1 con el receptor de insulina soluble inmovilizado (IR)

Ejemplo 6: Estudios de competición. Los péptidos SorCS1 e IR sintéticos que se unen a las proteínas de ligando se usan en estudios de competición para establecer su influencia en la interacción entre SorCS1 e IR en el complejo SorCS1:IR. Un chip biosensor de Biacore (CM5, cat. n.º BR-1000-14) se activó usando el método NHS/EDC como se describe por el proveedor seguido de revestimiento con IR soluble (R&D systems, 28-956) o SorCS1 soluble. Los chips se incubaron con muestras de SorCS1 soluble o IR soluble puros (R&D systems, 28-956) (300 nM, 40 µl) en ausencia de péptido de competición para determinar la capacidad de unión máximo ajustada para representar el 100 % de unión (véase el ejemplo 5). En experimentos posteriores, se inyecta una cantidad similar de SorCS1 soluble o IR al chip de ligando, pero en presencia de péptidos de competición a diferentes concentraciones para determinar su capacidad de disminuir o destruir la interacción entre SorCS1 e IR.

Ejemplo 7: Estudios de competición

Los péptidos SorCS1 e IR sintéticos que se unen a las proteínas de ligando se usan en estudios de competición en células para establecer su influencia en la interacción entre SorCS1 e IR en el complejo SorCS1:IR. Se usaron A) células CHO transfectadas de forma estable con plásmidos que codifican las diferentes variantes de splicing de SorCS1 y posteriormente transfectadas de forma transitoria con IR_A e IR_B para la inmunoprecipitación. Las células se transfectan con plásmidos que codifican IR usando el kit HiFect (Amaxa) de acuerdo con el protocolo del proveedor. Las células se cultivaron durante dos días en medio sin o con péptido SorCS1 o IR sintético de competición en diferentes concentraciones y en confluencia al 80 %, las células se entrecruzan con DSP y posteriormente se lisan. Los lisados celulares se incubaron con anticuerpo contra IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711) unido a perlas de Gammabind (GE Healthcare). Los complejos precipitados se eluyen en las perlas lavadas con tampón de carga SDS y se someten a SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-SorCS1-leu y anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711). Se usan análisis Western blot para revelar la presencia o ausencia de un complejo SorCS1:IR, y establecer así la capacidad del péptido sintético para disminuir o destruir la interacción entre SorCS1 e IR. B) La expresión de IR endógeno en ausencia o presencia de uno o más péptidos SorCS1 sintéticos se examina en células CHO y células CHO transfectadas de forma estable con las cuatro variantes de splicing SorCS1 murino (SorCS1-a,-b,-c,-d) y msol.SorCS1 (la parte extracelular de SorCS1). Las células se cultivan hasta una confluencia al 80 % en medio CHO HyQ-CCM5 libre de suero (HyClone) y en medio CHO HyQ-CCM5 libre de suero complementado con diferentes concentraciones de péptido SorCC1 sintético. Las células se lavaron con PBS y se lisaron en tampón de lisis y las alícuotas de los lisados se someten a reducción por SDS-PAGE y análisis Western blot usando anti-SorCS1-leu y anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711). Se usaron análisis Western blot para revelar la influencia del péptido SorCS1 sintético sobre la expresión de IR en las células sin o con la expresión estable de SorCS1, y establecer así la capacidad del péptido sintético para disminuir o destruir la regulación ascendente del IR en células que expresan SorCS1.

Ejemplo 8: Administración de péptidos SorCS1 solubles o SorCS1 para el tratamiento de resistencia a la

insulina.

El dominio soluble de uno o más péptidos SorCS1 de ratón capaces de unirse a IR (véase el ejemplo 5) se expresa de forma recombinante a una gran escala en un cultivo celular mamífero y posteriormente se purifica por cromatografía de inmutafinidad, por ejemplo. La proteína/péptido se administra por vía peritoneal, intravenosa, intramuscular o subcutánea a, por ejemplo, a ratones genomanipulados SorCS1 u otro modelo animal diabético que muestre resistencia a la insulina (1 mg a 1 g/kg de peso corporal cada día o cada semana) en paralelo con un ratón de referencia de tipo silvestre. Se obtiene un buen efecto, y se aplican los mismos métodos usando SorCS1 humano para un paciente con resistencia a la insulina.

Ejemplo 9: La aplicación de ADN que codifica péptidos SorCS1 solubles o SorCS1 para el tratamiento de resistencia a la insulina.

Terapia génica en un entorno clínico

La terapia génica se define por la introducción de material genético exógeno a las células o tejido para curar una enfermedad o evitar los síntomas asociados, en este caso resistencia a la insulina. El material genético puede introducirse en las células vivas/pacientes usando diferentes métodos/compuestos de administración: a) como moléculas genéticas terapéuticas desnudas (ADN), donde el propio material genético se introduce directamente en el tejido/paciente (ejemplo 9), b) como vehículos de administración génica especializados, donde el gen se inserta en diferentes entidades biológicas adaptadas para la administración génica antes de la introducción en el paciente (ejemplo 10), y c) como virus, donde el gen se inserta en un vector vírico antes de la introducción en el paciente. Las proteínas pueden tener una semivida corta al introducirse en el ratón o paciente, por lo que se aplica un tratamiento adicional donde se administran péptidos SorCS1 solubles o SorCS1 que codifican ADN plasmídico al ratón genomanipulado SorCS1 por inyección peritoneal, administración oral o inyección directamente en el tejido muscular o adiposo. Los fragmentos SorCS1 solubles o SorCS1 específicos que codifican ADN se transcriben en la proteína en el organismo restaurando el nivel de SorCS1, y tratando así la resistencia a la insulina. El mismo método se usa en seres humanos que carecen de SorCS1 o que muestran resistencia a la insulina tratando los síntomas del paciente.

Ejemplo 10: La aplicación de vehículos de administración génica que contienen fragmentos SorCS1 solubles o SorCS1 específicos para el tratamiento de resistencia a la insulina.

Para superar cualquier limitación de uso de ADN plasmídico o adenovirus para la expresión de SorCS1 (fragmentos solubles o específicos) se usan vehículos de administración génica especializados (GDV) que mejoran la eficiencia de administración y la especificidad celular, protegido al mismo tiempo frente al reconocimiento inmune. Se producirán varios GDV diferentes: A) Las cepas de bacterias con propiedades deseables se transforman con carga plasmídica que contiene SorCS1 y se aplican para generar GDV. B) el fagémido, un plásmido bacteriano modificado con secuencia de fagos, se usa como la carga de SorCS1 y se transforma en bacterias. La bacteria se infecta con un fago auxiliar de replicación defectuosa que produce un gen esencial para el empaquetamiento del vector fagémido en GDV bacteriófagos. C) Se producen proteínas de superficie vírica en cultivo celular y se purifican como monómeros de cápside. Después, la carga genética que contiene SorCS1 se empaqueta en un virión según los monómeros se transfectan en un tampón que promueve el ensamblaje del virión. D) Los eritrocitos se recolectan del paciente y se lisan para producir fantasmas de eritrocitos. Los fantasmas se cargan, a través de presión osmótica, con la carga genética que contiene SorCS1 antes de introducirse en los pacientes. E) Las células primarias obtenidas de los pacientes se recolectan y se estimulan para producir exosomas, que después se purifican y se cargan, por electroporación, con la carga genética que contiene SorCS1 antes de introducirse de nuevo en el paciente.

Ejemplo 12: La aplicación de adenovirus que expresan fragmentos SorCS1 soluble o SorCS1 específico para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

El material genético que expresa péptidos SorCS1 solubles o específicos de SorCS1 se inserta en un vector vírico adeno asociado. El vector vírico adeno asociado se escoge porque, a diferencia de los adenovirus de primera generación que contienen un complemento completo de proteínas víricas, este vector no codifica ninguna proteína vírica y tiene una toxicidad inapreciable. Además, este virus proporciona una expresión prolongada y estable del transgen (SorCS1), lo que reduce la necesidad de una inyección repetida de virus al paciente. En detalle, una construcción de ADN que codifica SorCS1 soluble o fragmentos de SorCS1, se inserta en un vector vírico adeno asociado. El virus adeno asociado se introduce, junto con un plásmido auxiliar, en un cultivo celular y se produce una

gran cantidad de virus adeno asociado. Finalmente, 1×10^{11} partículas de virus adeno asociado se inyectan en ratones genomanipulados SorCS1. El SorCS1 de expresión vírica cura la resistencia a la insulina de los ratones genomanipulados, y se usa el mismo método para tratar pacientes con resistencia a la insulina.

5 Ejemplo 13: Generación de ratón que sobreexpresa SorCS1

Para la inducción específica de tejido de la expresión de SorCS1 en el ratón, una construcción de expresión que contiene un promotor CAAG (pollo beta-actina/CMV mínimo) aguas arriba de un casete lox-STOP-lox, seguido del ADNc de SorCS1 de longitud completa (todas las variantes de splicing) o SorCS1 soluble se introduce por recombinação homóloga en el locus del gen ROSA. Para conducir la expresión, el casete de detención se extrae por el cruce con ratones transgénicos que expresan Cre-recombinasa de una manera específica de los tejidos. Como alternativa, el virus recombinante que expresa Cre puede someterse a los ratones que contienen el promotor CAAG (pollo beta-actina/CMV mínimo), casete lox-STOP-lox seguido del ADNc de SorCS1 de longitud completa (todas las variantes de splicing) o SorCS1 soluble para inducir la expresión de SorCS1 de longitud completa o soluble, respectivamente. Por lo tanto, la expresión del hígado se consigue inyectando adenovirus que expresa Cre, por ejemplo, en la vena de la cola.

Este ratón puede usarse, pero sin limitación, con fines de detección para medir los niveles de glucosa e insulina, así como la expresión del receptor de insulina y la fosforilación (por ejemplo, tolerancia a la glucosa y cepa de insulina) antes y después de la inducción. Además, el ratón puede cruzarse con un ratón genomanipulado SorCS1, para estudiar si la expresión de SorCS1 puede normalizar o mejorar el fenotipo.

Ejemplo 13: Descenso de los niveles de glucosa en plasma en ratones que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para examinar el uso de SorCS1 para el tratamiento de resistencia a la insulina, a ratones hembra de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1 se les inyectó un adenovirus que expresaba SorCS1 soluble. El adenovirus recombinante para la expresión de SorCS1 soluble humano (hsol.SorCS1) se generó como se indica a continuación: pcDNA3.1/Zeo(-)/hsol.SorCS1 que codificaba el ADNc de SorCS1 soluble humano (aminoácidos 1-1100) se digirió con Pme1 y Apa1 y el fragmento que codificaba hsol.SorCS1 se insertó en el plásmido lanzadera pVQpacAd5CMVK-NpA (ViraQuest Inc, North Liberty, IA). ViraQuest Inc, North Liberty, IA, usó entonces este plásmido lanzadera para la generación y propagación de adenovirus que sobreexpresan hsol. SorCS1. Ratones hembra genomanipulados SorCS1 y de tipo silvestre de 40 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital y la glucosa plasmática se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer). Posteriormente, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ como control negativo (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA). El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma se repitieron en los ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Como se muestra en la figura 17, los ratones de tipo silvestre y genomanipulados SorCS1, que sobreexpresaron proteína SorCS1 soluble, mostraron un descenso significativo de los niveles en plasma de glucosa ($\approx 40\%$) en ambos. Como se esperaba, no se observó un descenso significativo de los niveles de glucosa en los ratones que recibieron el virus de control LacZ.

Ejemplo 14: Expresión y fosforilación de IR y expresión de Glut4 en ratones genomanipulados SorCS1 que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para examinar adicionalmente el efecto de SorCS1 sobre la resistencia a la insulina, la expresión del receptor de insulina (IR), la fosforilación de IR y la expresión del transportador de glucosa de tipo 4 (Glut4) se determinó en ratones que sobreexpresaban SorCS1. A ratones hembra genomanipulados SorCS1 (-/-) de 40 semanas de edad se les inyectó un vector adenoviral que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control negativo (véase el ejemplo 13). El día 12 después de la inyección del virus, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (Novorapid, Novo Nordisk A/S) (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. Se extrajo tejido muscular y adiposo y se homogeneizó en tampón de lisis tampón TNE (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, nonidet P-40 al 1 %, pH 8) que contenía inhibidores de proteasa (Complete Mini, Roche) e inhibidores de fosfatasa (còctel 1, Sigma Aldrich). Los lisados se aclararon por centrifugación durante 10 min a $10,000 \times g$, y la concentración de proteína se determinó por ensayo de proteínas Bio-Rad. Se separó una cantidad igual de proteína total (50 μg) para diferentes muestras en un gel Bis-tris al 4-12 % (Nupage, Invitrogen) y se transfirió sobre membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (Amersham Pharmacia). Las membranas se analizaron por western blotting con anti-IR (Santa Cruz Biotechnology, sc-711), anti-IR-pY (R&D systems, AF2507) y anti-Glut4 (Abcam, ab654). Se desarrollaron anticuerpos unidos por Super-Signal West Pico reagent (Pierce) y un Fuji film LAS3000. Se observaron elevadas cantidades de IR, IR fosforilado (IR-pY) y glut4

tanto en tejido muscular (figura 18A) como en el tejido adiposo (figura 18B) de ratones genomanipulados SorCS1 que expresaban SorCS1 soluble en comparación con ratones que expresaban la proteína de control LacZ, lo que sugería un aumento de la sensibilidad a la insulina en los ratones que sobreexpresan SorCS1.

5 Ejemplo 15: Descenso de los niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones hembra diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar el efecto del SorCS1 soluble en un modelo de ratón obeso que desarrolla espontáneamente diabetes tipo 2, se usó la cepa de ratón db/db (BKS.Cg-*m*+/*+*Lpr^{db}/BomTac de Taconic). Estos ratones carecen del receptor de leptina, en consecuencia los ratones se vuelven obesos y desarrollan resistencia a la insulina y finalmente diabetes graves a la edad de 6-8 semanas. Para examinar el efecto sobre los niveles de glucosa e insulina en plasma, a los ratones se les inyectó adenovirus que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control (véase el ejemplo 13). En detalle, los ratones hembra db/db de 10 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, los ratones se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital. La glucosa en sangre se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer), mientras que los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligando a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics). Después, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA) como virus de control negativo. El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma e insulina en plasma se repitieron en los ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Los datos mostrados en la figura 19 son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. El día 7, los ratones hembra db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble mostraron un descenso significativo de la glucosa en sangre ($\approx 35\%$) en comparación con los ratones que recibieron el virus de control LacZ (figura 19A). Además, el día 7 hubo también un descenso significativo de los niveles en plasma de insulina en los ratones hembra db/db que sobreexpresaban SorCS1 soluble en comparación con los ratones que expresan el virus de control (figura 19B). Por lo tanto, la sobreexpresión de SorCS1 soluble mejora el estatus diabético en el modelo de ratón diabético de tipo 2 (db/db).

Ejemplo 16: Prueba de tolerancia a la glucosa en ratones hembra diabéticos db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble.

Para examinar el efecto de SorCS1 en la tolerancia a la glucosa, a ratones hembra db/db se les inyectó adenovirus que expresaban SorCS1 soluble o LacZ (véase el ejemplo 13), donde el día 3 se mantuvieron en ayuno durante una noche (16 h). El día 4, a los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal un bolo de glucosa (2 mg/g de peso corporal) en una solución salina estéril. Los animales se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital en los tiempos 0, 15, 30, 90 y 150 minutos después de la inyección. Los niveles de glucosa en sangre se midieron inmediatamente después del muestreo en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer). Los datos mostrados en la figura 20 son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. Los resultados de la figura 20 muestran que la sobreexpresión de SorCS1 soluble hace a los ratones más sensibles a la insulina según el nivel de glucosa en sangre vuelve a la normalidad (es decir, igual que antes de la inyección de glucosa) después de 150 min. Por el contrario, el nivel de glucosa en sangre en ratones que expresan la proteína de control LacZ permanece elevado durante los 150 minutos. En conclusión, estos resultados muestran que los ratones hembra db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble son menos resistentes a la insulina.

45 Ejemplo 17: Niveles en plasma de glucosa e insulina en ratones macho diabéticos db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar el efecto del SorCS1 soluble en un modelo de ratón obeso que desarrolla espontáneamente diabetes tipo 2, se usó la cepa de ratón db/db (BKS.Cg-*m*+/*+*Lpr^{db}/BomTac de Taconic). A los ratones se les inyectó adenovirus que expresaba hsol.SorCS1 o LacZ como control (véase el ejemplo 13), para examinar los efectos sobre los niveles de glucosa e insulina en plasma. En detalle, los ratones macho db/db de 6 semanas de edad se mantuvieron en ayuno durante una noche. Por la mañana, el día 0, los ratones se anestesiaron con éter dietílico y se obtuvieron muestras de sangre por sangrado retroorbital. La glucosa en sangre se midió inmediatamente en un monitor automático (Ascentia Contour de Bayer), mientras que los niveles de insulina en plasma se determinaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligando a enzimas de insulina de ratón ultrasensible (DRG Diagnostics). Después, a los ratones se les inyectó en la vena de la cola 2E9 pfu de un vector adenoviral con hsol.SorCS1 o LacZ (de ViraQuest Inc, North Liberty, IA) como virus de control negativo. El día 7, las mediciones de la glucosa en plasma e insulina en plasma se repitieron en los ratones en ayunas durante una noche para evaluar el efecto de la proteína SorCS1 y LacZ. Los datos mostrados en la figura 21 son medias $\pm$ SEM para 5 ratones en cada grupo. El día 7, los ratones macho db/db con sobreexpresión de SorCS1 soluble mostraron un descenso significativo de la glucosa en

sangre ($\approx 35\%$) en comparación con los ratones que recibieron el virus de control LacZ (figura 21A). Puesto que el descenso en los niveles de glucosa no se contabilizó por un aumento de la concentración de insulina en los ratones que sobreexpresaban SorCS1 (figura 21B), se concluye que la sobreexpresión de SorCS1 soluble mejora el estatus diabético en los ratones macho db/db diabéticos de tipo 2.

5

Ejemplo 18: Localización subcelular de Glut4 en el tejido muscular de ratones macho db/db que sobreexpresan SorCS1 soluble.

Para evaluar si la sobreexpresión de SorCS1 soluble puede cambiar la distribución de Glut4, se realizó un fraccionamiento subcelular en tejido muscular de ratones macho db/db que sobreexpresaban SorCS1 soluble. En detalle, a los ratones macho db/db de 6 semanas de edad se les inyectó en la vena de la cola un vector adenoviral que expresaba hSorCS1 o LacZ como control (véase el ejemplo 13). El día 7 después de la inyección del virus, los ratones se mantuvieron en ayuno durante una noche, se les inyectó por vía intraperitoneal insulina (Novorapid, Novo Nordisk A/S) (10 unidades/kg de peso corporal) en una solución salina estéril, y se sacrificaron 15 min más tarde. El tejido muscular de 5 ratones a los que se les inyectó el mismo virus se extrajo, se agrupó y se transfirió a 5 ml de sacarosa tamponada con HEPES (sacarosa 0,25 M, EDTA 1 mM, HEPES-KOH 20 mM, pH 7,4), se homogeneizó mediante 10 golpes arriba y abajo usando un mortero de Teflon, y se centrifugó a $1000 \times g$ durante 10 min. Por lo tanto, se obtuvieron fracciones mitocondriales pesadas, mitocondriales ligeras y microsomales mediante varias vueltas de centrifugación. En primer lugar, el sobrenadante se centrifugó a $3.000 \times g$ durante 10 min, después el sobrenadante resultante se centrifugó a $16.000 \times g$ durante 10 min, y finalmente, el sobrenadante resultante se centrifugó a $100.000 \times g$ durante 45 min dando un gránulo que contenía la fracción microsomal. Las fracciones microsomales se suspendieron de nuevo en 0,5 ml de una solución tamponada con HEPES y se sometieron a centrifugación de gradiente de sacarosa (velocidad). Los 0,5 ml de muestras microsomales se cargaron sobre un gradiente de sacarosa de 12 ml lineal de 0,8 M a 1,6 M en HEPES 1 M, pH 7,2, y se centrifugaron durante 18 h en un rotor basculante (SW41 Ti) a $84.000 \times g$. Cada gradiente se separó en 24 fracciones partiendo de la parte superior del tubo. Finalmente, la electroforesis en gel y el análisis Western blotting analizaron la expresión de Glut4 en las diferentes fracciones. Los resultados de la figura 22 muestran que la distribución de sedimentación de Glut4 en el tejido muscular que sobreexpresa SorCS1 (panel inferior) es diferente del tejido muscular que expresa la proteína de control lacZ (panel superior). Por lo tanto, la sobreexpresión de SorCS1 soluble en ratones macho db/db puede cambiar la distribución de Glut4 y modular así la captación de glucosa.

Ejemplo 19: Perfil de expresión génica del tejido adiposo de ratones genomanipulados SorCS1 por matrices de PCR.

Para examinar el perfil de expresión génica de ratones genomanipulados SorCS1, la expresión de 84 genes relacionados con la ruta de señalización de la insulina de ratón y 84 genes relacionados con la señalización de lipoproteína de ratón y el metabolismo del colesterol, se determinó usando análisis de micromatriz. El análisis de micromatriz se realizó usando ARN del tejido adiposo de ratones adiposos genomanipulados SorCS1 y de tipo silvestre. En la práctica, la primera hebra de ADNc se sintetizó a partir de ARN total (Applied Biosystems) de tejido adiposo genomanipulado SorCS1 (-/-) y de tipo silvestre (+/+) de ratones hembra de 50 semanas de edad ($n = 3$). Después, la supermatriz de la ruta de señalización de insulina de ratón (matrices PCR del perfilador PAMM-030A RT2) o B) la señalización de lipoproteína de tipo ratón y el metabolismo del colesterol (matrices de PCR del perfilador PAMM-080-A RT2) se procesaron usando una plataforma ABI7900 (Applied Biosystems) y PCR SYBR Green/Rox (SABiosciences). AROS Applied Biotechnology, Aarhus, Dinamarca, hizo los análisis de expresión. Los genes que muestran una expresión más de 3 veces regulada en ascenso o descenso en los ratones genomanipulados SorCS1 en comparación con los ratones de tipo silvestre, se enumeran en las tablas superiores y sus funciones conocidas se indican en la tabla a continuación. Los datos de la figura 24 muestran que la expresión de varios genes se cambia en los ratones genomanipulados SorCS1 en comparación con los ratones de tipo silvestre, lo que indica que las rutas de señalización de la insulina y el colesterol y el metabolismo se alteran en los ratones genomanipulados SorCS1.

Referencias

1. P. Zimmet et al. (2005) The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. J. Arthero. Thromb. 12(6) pp. 295-300
2. K. Srinivasan and P. Ramarao (2007) Animal models in type 2 diabetes research: An overview. Indian J. Med. Res. 125, pp 451-472
3. L. Plum et al. (2004) Transgenic and knockout mice in diabetes research: Novel insights into pathophysiology, limitations, and perspectives. Physiology 20 pp.152-61

4. P.C. Champe and R.A. Harvey (2005) Diabetes Mellitus. Biochemistry 3rd Chapter 25
5. M.A. Herman and B.B. Kahn (2006) Glucose transport and sensing in them maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J. Cli. Invest. 116 pp.1767-75 Pharm. Res. 57 pp 6-18
6. S. Koren and G. Fantus (2007) Inhibition of the protein tyrosine phosphatase PTP1B: potential therapy for obesity, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus. Prac. Res. Clin. Endo. Meta. 21(4) pp 621-640
7. J.C. Hou and J.E. Pessin (2007) Ins (endocytosis) and outs (exocytosis) of GLUT4 trafficking. Cur. Opin. Cell. Biol. 19 pp 466-473
8. T.E. Graham and B.B. Kahn (2007) Tissue-specific alterations of glucose transport and molecular mechanisms of intertissue communication in obesity and type 2 diabetes. Horm. Metab. Res. 39 pp 717-721
- 10 9. C. Guerra et al. (2001) Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. J. Clin. Invest. 108(8) pp 1205-1213
10. G. Hermey et al. (1999) Identification and characterization of SorCS, a third member of a novel receptor family. Biochem. Biophys. Res. Commun. 266(2) pp.347-51
11. A. Nykjaer et al. (2004) Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal death. Nature 427(6977) pp. 843-8
- 15 12. O.M. Andersen et al. (2005) Neuronal sorting protein-related receptor SorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102(38) pp. 13461-13466
13. N.J. Morris et al. (1998) Sortilin is the major 110-kDa protein in GLUT4 vesicles from adipocytes. J.Biol.Chem. 273(6) pp. 3582-7
14. J. Shi and V. Kandrór (2005) Sortilin is essential and sufficient for the formation of Glut4 storage vesicles in 3T3-L1 adipocytes. Dev. Cell 9 pp 99-108
- 20 15. G. Hermey and H.C. Schaller (2000) Alternative splicing of murine SorCS leads to two forms of the receptor that differ completely in their cytoplasmic tails. Biochim. Biophys. Acta. 1491(1-3) pp. 350-54
16. G. Hermey et al. (2003) Characterization of SorCS1, an alternatively spliced receptor with completely different cytoplasmic domains that mediate different trafficking in cells. J. Biol.Chem. 278 pp. 7390-96
- 25 17. M.S. Nielsen et al. (2008) Different motifs regulate trafficking of SorCS1 isoforms. Traffic 9 pp. 980-94
18. S.M. Clee et al. (2006) Positional of SorCS1, a type 2 diabetes quantitative trait locus. Nature genetics 6 pp. 688-93
19. M.O.Goodarzi et al. (2007) SorCS1: A novel human type 2 diabetes susceptibility gene suggested by the mouse. Diabetes 56(7) pp. 1922-9
- 30 20. WO 2004/022719 (Attie et al.)

Resumen de las secuencias

- SEQ ID NO 1: preproSorCS1b de Homo sapiens (Isoforma 1)
- 35 SEQ ID NO 2: preproSorCS1 de Homo sapiens (Isoforma 2)
- SEQ ID NO 3: preproSorCS1c de Homo sapiens (Isoforma 3)
- SEQ ID NO 4: preproSorCS1a de Homo sapiens (Isoforma 4)
- SEQ ID NO 5: preproSorCS1 soluble de Homo sapiens
- SEQ ID NO 6: proSorCS1b de Homo sapiens (Isoforma 1)
- 40 SEQ ID NO 7: proSorCS1 de Homo sapiens (Isoforma 2)
- SEQ ID NO 8: proSorCS1c de Homo sapiens (Isoforma 3)
- SEQ ID NO 9: proSorCS1a de Homo sapiens (Isoforma 4)
- SEQ ID NO 10: proSorCS1 soluble de Homo sapiens
- SEQ ID NO 11: SorCS1b maduro de Homo sapiens (Isoforma 1)
- 45 SEQ ID NO 12: SorCS1 maduro de Homo sapiens (Isoforma 2)
- SEQ ID NO 13: SorCS1c maduro de Homo sapiens (Isoforma 3)
- SEQ ID NO 14: SorCS1a maduro de Homo sapiens (Isoforma 4)
- SEQ ID NO 15: SorCS1 maduro soluble de Homo sapiens
- SEQ ID NO 16: preproSorCS1b de ratón (isoforma 1)
- 50 SEQ ID NO 17: preproSorCS1a de ratón (isoforma 2)
- SEQ ID NO 18: preproSorCS1c de ratón (isoforma 3)
- SEQ ID NO 19: preproSorCS1c+ de ratón (isoforma 4)
- SEQ ID NO 20: preproSorCS1d de ratón
- SEQ ID NO 21: preproSorCS1 soluble de ratón
- 55 SEQ ID NO 22: proSorCS1b de ratón (isoforma 1)
- SEQ ID NO 23: proSorCS1a de ratón (isoforma 2)
- SEQ ID NO 24: proSorCS1c de ratón (isoforma 3)
- SEQ ID NO 25: proSorCS1c+ de ratón (isoforma 4)
- SEQ ID NO 26: proSorCS1d de ratón

- SEQ ID NO 27: proSorCS1 soluble de ratón
 SEQ ID NO 28: SorCS1b maduro de ratón (isoforma 1)
 SEQ ID NO 29: SorCS1a maduro de ratón (isoforma 2)
 SEQ ID NO 30: SorCS1c maduro de ratón (isoforma 3)
 5 SEQ ID NO 31: SorCS1c+ maduro de ratón (isoforma 4)
 SEQ ID NO 32: SorCS1d maduro de ratón
 SEQ ID NO 33: SorCS1 maduro soluble de ratón
 SEQ ID NO 34: preproSorCS1 de chimpancé
 SEQ ID NO 35: proSorCS1 de chimpancé
 10 SEQ ID NO 36: SorCS1 maduro de chimpancé
 SEQ ID NO 37: SorCS1 soluble de chimpancé
 SEQ ID NO 38: SorCS1 maduro de perro
 SEQ ID NO 39: SorCS1 soluble de perro
 SEQ ID NO 40: preproSorCS1 de vaca
 15 SEQ ID NO 41: proSorCS1 de vaca
 SEQ ID NO 42: SorCS1 maduro de vaca
 SEQ ID NO 43: SorCS1 soluble de vaca
 SEQ ID NO 44: preproSorSC1 de rata
 SEQ ID NO 45: proSorCS1 de rata
 20 SEQ ID NO 46: SorCS1 maduro de rata
 SEQ ID NO 47: SorCS1 soluble de rata
 SEQ ID NO 48: preproSorCS1 de pollo
 SEQ ID NO 49: proSorCS1 de pollo
 SEQ ID NO 50: SorCS1 maduro de pollo
 25 SEQ ID NO 51: SorCS1 soluble de pollo
 SEQ ID NO 52: Sortilina de Homo sapiens
 SEQ ID NO 53: SorLA de Homo sapiens
 SEQ ID NO 54: SorCS2 de Homo sapiens
 SEQ ID NO 55: SorCS3 de Homo sapiens
 30 SEQ ID NO 56: Receptor de Insulina Humano (IR) de Homo sapiens
 SEQ ID NO: 57
 SorCS1 (ex24), cebador directo
 5'-AAGTCTCTGCTGGGAACGCCATACTGCAAG-3
 SEQ ID NO: 58
 35 SorCS1 (ex24), cebador inverso
 5'-GTGGACAAGAACTTGGACGCCAGGCTTCAG-3
 SEQ ID NO: 59
 SorCS1-a (ex25), cebador directo
 5'-AAGTCTCTGCTGGGAACGCCATACTGCAAG-3
 40 SEQ ID NO: 60
 SorCS1-a (ex25), cebador inverso
 5'-TATTGCTTCTGAACCTGGCAGAAAGAGGAG-3'
 SEQ ID NO: 61
 SorCS1-b (ex27), cebador directo
 45 5'-AAGTCTCTGCTGGGAACGCCATACTGCAAG-3
 SEQ ID NO: 62
 SorCS1-b (ex27), cebador inverso
 5'-GCTTTGGCGATGAAGGTGGAGTTGCTGGCT-3'
 SEQ ID NO: 63
 50 SorCS1-c (ex26), cebador directo
 5'-AAGTCTCTGCTGGGAACGCCATACTGCAAG-3
 SEQ ID NO: 64
 SorCS1-c (ex26), cebador inverso
 5'-CAGGGTGAGGGACACTGGGCCTGCTTTTCAG-3
 55 SEQ ID NO: 65
 SorCS1-d (ex28), cebador directo
 5'-AAGTCTCTGCTGGGAACGCCATACTGCAAG-3
 SEQ ID NO: 66
 SorCS1-d (ex28), cebador inverso

5'-CGGATCTCTTGGAAGTTACAGATGCTTG-3

Lista de secuencias

- 5 <110> University of Aarhus
 <120> SorCS1 para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina
 <130> P2059DK00
 <160> 55
 <170> PatentIn versión 3.5
 10 <210> 1
 <211> 1168
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1168)
 <223> preproSorCS1b, Isoforma 1
 <400> 1

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

20

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
165 170 175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
180 185 190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
195 200 205

Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val
210 215 220

Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys
225 230 235 240

Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu
245 250 255

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
260 265 270

Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
290 295 300

Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp
305 310 315 320

Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
325 330 335

Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn
340 345 350

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
355 360 365

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
370 375 380

Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala
385 390 395 400

Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
405 410 415

ES 2 595 579 T3

Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670

ES 2 595 579 T3

Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 705 710 715 720
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 725 730 735
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 740 745 750
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 755 760 765
 Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 770 775 780
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn
 805 810 815
 Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu
 820 825 830
 Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu
 835 840 845
 Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile
 850 855 860
 Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala
 865 870 875 880
 Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser
 885 890 895
 Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val
 900 905 910
 Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly
 915 920 925
 Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg

ES 2 595 579 T3

930	935	940
Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly		
945	950	955 960
Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe		
	965	970 975
Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro		
	980	985 990
Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser		
	995	1000 1005
Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala		
	1010	1015 1020
Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro		
	1025	1030 1035
Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu		
	1040	1045 1050
Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser		
	1055	1060 1065
Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala		
	1070	1075 1080
Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His		
	1085	1090 1095
Ser Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly		
	1100	1105 1110
Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu		
	1115	1120 1125
Pro Ser Pro Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu		
	1130	1135 1140
Arg Leu Gln Arg Ala Arg His Ala Thr Pro Pro Ser Thr Pro Lys		
	1145	1150 1155
Arg Gly Ser Ala Gly Ala Gln Tyr Ala Ile		
	1160	1165

<210> 2
 <211> 1197
 5 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1197)
 5 <223> preproSorCS1, Isoforma 2
 <400> 2

```

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

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Ile Leu Cys Ala Pro Gly Val Cys
          20          25          30

Gly Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg
          35          40          45

Ser Ala Ser Thr Pro Arg Gly Phe Ser His Gln Gly Arg Pro Gly Arg
          50          55          60

Ala Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val
 65          70          75          80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Ser Leu Glu Arg Ala Arg Gly Thr Gly
          85          90          95

Ala Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
          100          105          110

Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro
          115          120          125

Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu
          130          135          140

Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
          145          150          155          160

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
          165          170          175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
          180          185          190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
          195          200          205

Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val
          210          215          220
    
```

Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys
 225 230 235 240

Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu
 245 250 255

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
 260 265 270

Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
 275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
 290 295 300

Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp
 305 310 315 320

Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
 325 330 335

Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn
 340 345 350

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp
 355 360 365

Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
 370 375 380

Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala Gln
 385 390 395 400

Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
 405 410 415

Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
 420 425 430

Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
 435 440 445

Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Ile
 450 455 460

Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala
 465 470 475 480

ES 2 595 579 T3

Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
 485 490 495
 Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg Gly
 500 505 510
 Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
 515 520 525
 Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys Asp
 530 535 540
 Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
 545 550 555 560
 Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
 565 570 575
 Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln
 580 585 590
 Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
 595 600 605
 Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
 610 615 620
 Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
 625 630 635 640
 Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu
 645 650 655
 Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys
 660 665 670
 Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala
 675 680 685
 Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 690 695 700
 Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 725 730 735

ES 2 595 579 T3

Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 740 745 750
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr
 755 760 765
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 770 775 780
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 785 790 795 800
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 805 810 815
 Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 820 825 830
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 835 840 845
 Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 850 855 860
 Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val
 865 870 875 880
 Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 885 890 895
 Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
 900 905 910
 Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn
 915 920 925
 Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe
 930 935 940
 Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
 945 950 955 960
 Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg
 965 970 975
 Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
 980 985 990
 Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu

ES 2 595 579 T3

995					1000					1005				
Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val
1010					1015					1020				
Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Thr	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr
1025					1030					1035				
Gln	Asp	Pro	Ala	Gly	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Thr	Asp	Asp	Leu	Glu
1040					1045					1050				
Gln	Ile	Ser	Glu	Leu	Leu	Ile	His	Thr	Leu	Asn	Gln	Asn	Ser	Val
1055					1060					1065				
His	Phe	Glu	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala
1070					1075					1080				
His	Leu	Thr	Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser
1085					1090					1095				
Gly	Ser	Ala	Met	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Phe	Val	Gly	Leu
1100					1105					1110				
Ala	Val	Phe	Val	Ile	Tyr	Lys	Phe	Lys	Arg	Lys	Ile	Pro	Gly	Ile
1115					1120					1125				
Asn	Val	Tyr	Ala	Gln	Met	Gln	Asn	Glu	Lys	Glu	Gln	Glu	Met	Ile
1130					1135					1140				
Ser	Pro	Val	Ser	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Pro	Asn	Val	Pro	Gln	Thr
1145					1150					1155				
Glu	Leu	Arg	Arg	Pro	Gly	Gln	Leu	Ile	Asp	Glu	Lys	Val	Glu	Ser
1160					1165					1170				
Gln	Leu	Ile	Gly	Ser	Ile	Ser	Ile	Val	Ala	Glu	Asn	Gln	Ser	Thr
1175					1180					1185				
Lys	Glu	Ile	Pro	Thr	Tyr	Val	Asn	Val						
1190					1195									

<210> 3

<211> 1179

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1179)

10 <223> preproSorCS1c, Isoforma 3

<400> 3

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

ES 2 595 579 T3

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
260 265 270

Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
290 295 300

Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp
305 310 315 320

Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
325 330 335

Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn
340 345 350

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
355 360 365

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
370 375 380

Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala
385 390 395 400

Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
405 410 415

Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
420 425 430

Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
435 440 445

Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
450 455 460

Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
465 470 475 480

Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
485 490 495

Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg
500 505 510

Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 705 710 715 720
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 725 730 735
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 740 745 750
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 755 760 765

ES 2 595 579 T3

Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 770 775 780
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn
 805 810 815
 Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu
 820 825 830
 Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu
 835 840 845
 Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile
 850 855 860
 Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala
 865 870 875 880
 Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser
 885 890 895
 Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val
 900 905 910
 Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly
 915 920 925
 Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg
 930 935 940
 Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly
 945 950 955 960
 Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe
 965 970 975
 Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro
 980 985 990
 Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser
 995 1000 1005
 Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala
 1010 1015 1020
 Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro

1025	1030	1035
Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu		
1040	1045	1050
Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser		
1055	1060	1065
Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala		
1070	1075	1080
Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His		
1085	1090	1095
Ser Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly		
1100	1105	1110
Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly		
1115	1120	1125
Ile Asn Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met		
1130	1135	1140
Ile Ser Pro Val Ser His Ser Glu Ser Arg Pro Asn Val Pro Gln		
1145	1150	1155
Thr Glu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu		
1160	1165	1170
Ser Gln Leu Ile Gly Lys		
1175		

<210> 4

<211> 1159

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1159)

<223> preproSorCS1a, Isoforma 4

10 <400> 4

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Gly Gly Ser Gln Ala Arg Leu Ser Ala
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Ile Leu Cys Ala Pro Gly Val Cys
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp
 305 310 315 320
 Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
 325 330 335
 Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn
 340 345 350
 Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
 355 360 365
 Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
 370 375 380
 Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala
 385 390 395 400
 Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
 405 410 415
 Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560

ES 2 595 579 T3

Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 705 710 715 720
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 725 730 735
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 740 745 750
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 755 760 765
 Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 770 775 780
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn
 805 810 815

Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu
 820 825 830
 Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu
 835 840 845
 Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile
 850 855 860
 Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala
 865 870 875 880
 Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser
 885 890 895
 Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val
 900 905 910
 Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly
 915 920 925
 Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg
 930 935 940
 Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly
 945 950 955 960
 Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe
 965 970 975
 Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro
 980 985 990
 Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser
 995 1000 1005
 Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala
 1010 1015 1020
 Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
 1025 1030 1035
 Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu
 1040 1045 1050
 Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser
 1055 1060 1065
 Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala

1070	1075	1080
Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His		
1085	1090	1095
Ser Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly		
1100	1105	1110
Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Ser Leu		
1115	1120	1125
Tyr Pro Arg Ser Pro Thr Pro Asp Leu Phe Leu Leu Pro Asp Arg		
1130	1135	1140
Phe Arg Ser Met Cys Tyr Ser Asp Val His Ser Ser Asp Gly Phe		
1145	1150	1155

Tyr

<210> 5

<211> 1100

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1100)

10 <223> preproSorCS1 soluble

<400> 5

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

ES 2 595 579 T3

100	105	110
Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro		
115	120	125
Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu		
130	135	140
Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu		
145	150	155
Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala		
	165	170
Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr		
	180	185
Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp		
	195	200
Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val		
	210	215
Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys		
225	230	235
Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu		
	245	250
Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe		
	260	265
Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu		
	275	280
Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg		
	290	295
Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp		
305	310	315
Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala		
	325	330
Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn		
	340	345
Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro		
	355	360
		365

ES 2 595 579 T3

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
 370 375 380
 Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala
 385 390 395 400
 Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
 405 410 415
 Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620

ES 2 595 579 T3

Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 705 710 715 720
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 725 730 735
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 740 745 750
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 755 760 765
 Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 770 775 780
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn
 805 810 815
 Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu
 820 825 830
 Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu
 835 840 845
 Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile
 850 855 860
 Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala
 865 870 875 880

ES 2 595 579 T3

Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser
885 890 895

Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val
900 905 910

Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly
915 920 925

Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg
930 935 940

Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly
945 950 955 960

Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe
965 970 975

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro
980 985 990

Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser
995 1000 1005

Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala
1010 1015 1020

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
1025 1030 1035

Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu
1040 1045 1050

Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser
1055 1060 1065

Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala
1070 1075 1080

Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His
1085 1090 1095

Ser Gly
1100

<210> 6
<211> 1134
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1134)

<223> proSorCS1b, Isoforma 1

<400> 6

5

```

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg Ser
1          5          10          15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala
          35          40          45

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

Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala
65          70          75          80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro Arg
          85          90          95

Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu Arg
          100          105          110

Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
          115          120          125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
130          135          140

Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
145          150          155          160

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
          165          170          175

Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
          180          185          190

Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg
          195          200          205

Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile
210          215          220

Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr

```

ES 2 595 579 T3

225						230										235						240
Ile	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp	Ile	Leu	Ala							
				245					250					255								
Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe	Gly	Arg	Arg							
			260					265					270									
Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Gly	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe	Tyr	Trp	Ser							
		275					280					285										
Val	Met	Gly	Ser	Asn	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu	Glu	Ala	Arg							
	290					295					300											
Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	His	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	Cys							
305					310					315					320							
Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Gln	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp							
				325					330					335								
Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	His	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly							
			340					345					350									
Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Asn	Ala	Phe	Ala	Gln							
		355					360					365										
Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His	Val	Ile	Ser							
	370					375					380											
Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	Asn							
385					390					395					400							
Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr							
				405					410					415								
Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Gln	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	Ile							
			420					425					430									
Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala							
		435					440					445										
Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys							
	450					455					460											
Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Arg	Gly							
465					470					475					480							
Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu							
				485					490					495								

ES 2 595 579 T3

Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys Asp
 500 505 510

Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
 515 520 525

Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
 530 535 540

Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln
 545 550 555 560

Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
 565 570 575

Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
 580 585 590

Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
 595 600 605

Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu
 610 615 620

Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys
 625 630 635 640

Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala
 645 650 655

Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 660 665 670

Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 675 680 685

Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 690 695 700

Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 705 710 715 720

Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr
 725 730 735

Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 740 745 750

ES 2 595 579 T3

Thr	Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Leu	Arg	
755					760					765					
Ile	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His	Asn	Val
770					775					780					
Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile
785					790					795					
Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Leu	Ser
805					810					815					
Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly	Ile	Phe
820					825					830					
Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Ala	Val
835					840					845					
Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu
850					855					860					
Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Val	Leu
865					870					875					
Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Tyr	Gly	Asn
885					890					895					
Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Phe	Arg	Phe
900					905					910					
Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn
915					920					925					
Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg
930					935					940					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp
945					950					955					
Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Gly	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ser	Leu
965					970					975					
Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Leu
980					985					990					
Pro	Gly	Pro	Thr	Thr	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr	Gln	Asp	Pro
995					1000					1005					

ES 2 595 579 T3

Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln Ile Ser
1010 1015 1020

Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu
1025 1030 1035

Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
1040 1045 1050

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
1055 1060 1065

Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe
1070 1075 1080

Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro Ser Pro Pro
1085 1090 1095

Ser Pro Ser Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg Leu Gln Arg
1100 1105 1110

Ala Arg His Ala Thr Pro Pro Ser Thr Pro Lys Arg Gly Ser Ala
1115 1120 1125

Gly Ala Gln Tyr Ala Ile
1130

- <210> 7
- <211> 1164
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1164)
- 10 <223> proSorCS1, Isoforma 2
- <400> 7

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg Ser
1 5 10 15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala
35 40 45

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

Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro Arg
85 90 95

Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu Arg
100 105 110

Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
115 120 125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
130 135 140

Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
145 150 155 160

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
165 170 175

Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
180 185 190

Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg
195 200 205

Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile
210 215 220

Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr
225 230 235 240

Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala
245 250 255

Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg Arg
260 265 270

Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser
275 280 285

Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg
290 295 300

Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys
305 310 315 320

Thr Glu Ala Asn Arg Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp Ser

325										330					335				
Leu	Ile	Val	Gln	Asp	His	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly				
			340						345						350				
Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Asn	Ala	Phe	Ala	Gln	Met				
			355						360						365				
Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His	Val	Ile	Ser	Thr				
			370						375						380				
Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	Asn	Asp				
			385						390						395				
Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr	Leu				
			405						410						415				
Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Gln	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	Ile	Met				
			420						425						430				
Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala	Asn				
			435						440						445				
Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys	Gly				
			450						455						460				
Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Arg	Gly	Asp				
			465						470						475				
Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu	Lys				
			485						490						495				
Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala	Ser	Lys	Asp	Thr				
			500						505						510				
Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Glu	Leu	Ser				
			515						520						525				
Asp	Thr	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr	Trp				
			530						535						540				
Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Val	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln	Gly				
			545						550						555				
Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His	Leu				
			565						570						575				
Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe	Thr				
			580						585						590				

ES 2 595 579 T3

Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu
 595 600 605
 Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu Trp
 610 615 620
 Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala
 625 630 635 640
 Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala Cys
 645 650 655
 Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys
 660 665 670
 Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val
 675 680 685
 Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser
 690 695 700
 Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg
 725 730 735
 Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750
 Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
 755 760 765
 Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
 770 775 780
 Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
 785 790 795 800
 Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
 805 810 815
 Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
 820 825 830
 Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
 835 840 845

ES 2 595 579 T3

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
 850 855 860

Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
 865 870 875 880

Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
 885 890 895

Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe Thr
 900 905 910

Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
 915 920 925

Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
 930 935 940

Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
 945 950 955 960

Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
 965 970 975

Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
 980 985 990

Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Pro
 995 1000 1005

Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln Ile Ser
 1010 1015 1020

Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu
 1025 1030 1035

Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
 1040 1045 1050

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
 1055 1060 1065

Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe
 1070 1075 1080

Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr
 1085 1090 1095

ES 2 595 579 T3

Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser Pro Val
 1100 1105 1110

Ser His Ser Glu Ser Arg Pro Asn Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg
 1115 1120 1125

Arg Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile
 1130 1135 1140

Gly Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile
 1145 1150 1155

Pro Thr Tyr Val Asn Val
 1160

- <210> 8
- <211> 1146
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1146)
- 10 <223> proSorCS1c, Isoforma 3
- <400> 8

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg Ser
 1 5 10 15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala
 35 40 45

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

Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala
 65 70 75 80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro Arg
 85 90 95

Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu Arg
 100 105 110

Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
 115 120 125

ES 2 595 579 T3

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
 130 135 140
 Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
 145 150 155 160
 Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
 165 170 175
 Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
 180 185 190
 Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg
 195 200 205
 Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile
 210 215 220
 Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr
 225 230 235 240
 Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala
 245 250 255
 Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg Arg
 260 265 270
 Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser
 275 280 285
 Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg
 290 295 300
 Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys
 305 310 315 320
 Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp
 325 330 335
 Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
 340 345 350
 Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala Gln
 355 360 365
 Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
 370 375 380
 Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn

ES 2 595 579 T3

385		390		395		400
Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr						
		405		410		415
Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Ile						
		420		425		430
Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala						
		435		440		445
Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys						
		450		455		460
Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg Gly						
		465		470		480
Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu						
		485		490		495
Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys Asp						
		500		505		510
Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu						
		515		520		525
Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr						
		530		535		540
Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln						
		545		550		560
Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His						
		565		570		575
Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe						
		580		585		590
Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu						
		595		600		605
Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu						
		610		615		620
Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys						
		625		630		640
Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala						
		645		650		655

ES 2 595 579 T3

Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 660 665 670
 Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 675 680 685
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 690 695 700
 Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 705 710 715 720
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr
 725 730 735
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 740 745 750
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 755 760 765
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 770 775 780
 Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 785 790 795 800
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 805 810 815
 Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 820 825 830
 Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val
 835 840 845
 Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 850 855 860
 Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
 865 870 875 880
 Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn
 885 890 895
 Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe
 900 905 910

ES 2 595 579 T3

Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn
		915					920					925			
Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg
	930					935					940				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp
945					950					955					960
Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Gly	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ser	Leu
				965					970					975	
Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Leu
			980					985					990		
Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Thr	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr	Gln	Asp
		995					1000					1005			
Pro	Ala	Gly	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Thr	Asp	Asp	Leu	Glu	Gln	Ile	
	1010					1015					1020				
Ser	Glu	Leu	Leu	Ile	His	Thr	Leu	Asn	Gln	Asn	Ser	Val	His	Phe	
	1025					1030					1035				
Glu	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	
	1040					1045					1050				
Thr	Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser	Gly	Ser	
	1055					1060					1065				
Ala	Met	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Phe	Val	Gly	Leu	Ala	Val	
	1070					1075					1080				
Phe	Val	Ile	Tyr	Lys	Phe	Lys	Arg	Lys	Ile	Pro	Gly	Ile	Asn	Val	
	1085					1090					1095				
Tyr	Ala	Gln	Met	Gln	Asn	Glu	Lys	Glu	Gln	Glu	Met	Ile	Ser	Pro	
	1100					1105					1110				
Val	Ser	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Pro	Asn	Val	Pro	Gln	Thr	Glu	Leu	
	1115					1120					1125				
Arg	Arg	Pro	Gly	Gln	Leu	Ile	Asp	Glu	Lys	Val	Glu	Ser	Gln	Leu	
	1130					1135					1140				
Ile	Gly	Lys													
	1145														

<210> 9
<211> 1125

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (1)..(1125)
 <223> proSorCS1a, Isoforma 4
 <400> 9

```

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Ser Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg Ser
1          5          10          15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala
          35          40          45

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

Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala
65          70          75          80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro Arg
          85          90          95

Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr Arg Glu Arg
          100          105          110

Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
          115          120          125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
          130          135          140

Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
145          150          155          160

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
          165          170          175

Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
          180          185          190

Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg
          195          200          205
    
```

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

465		470		475		480									
Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu
				485					490					495	
Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ala	Ser	Lys	Asp	Thr
			500					505					510		
Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Glu	Leu	Ser
		515					520					525			
Asp	Thr	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr	Trp
	530					535					540				
Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Val	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln	Gly
545					550					555					560
Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His	Leu
				565					570					575	
Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe	Thr
			580					585					590		
Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu	Glu
		595					600					605			
Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu	Trp
	610					615					620				
Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys	Ala
625					630					635					640
Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	Gly	Glu	Ala	Cys
				645					650					655	
Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Arg	Lys
			660					665					670		
Cys	Met	Gln	Gly	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu	Pro	Cys	Val
		675					680					685			
Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu	Arg	His	Ser
	690					695					700				
Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
705					710					715					720
Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Thr	Gly	Tyr	Arg
				725					730					735	

ES 2 595 579 T3

Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750
 Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
 755 760 765
 Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
 770 775 780
 Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
 785 790 795 800
 Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
 805 810 815
 Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
 820 825 830
 Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
 835 840 845
 Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
 850 855 860
 Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
 865 870 875 880
 Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
 885 890 895
 Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe Thr
 900 905 910
 Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
 915 920 925
 Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
 930 935 940
 Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
 945 950 955 960
 Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
 965 970 975
 Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
 980 985 990

ES 2 595 579 T3

Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Pro
995 1000 1005

Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln Ile Ser
1010 1015 1020

Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu
1025 1030 1035

Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
1040 1045 1050

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
1055 1060 1065

Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe
1070 1075 1080

Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Ser Leu Tyr Pro Arg Ser
1085 1090 1095

Pro Thr Pro Asp Leu Phe Leu Leu Pro Asp Arg Phe Arg Ser Met
1100 1105 1110

Cys Tyr Ser Asp Val His Ser Ser Asp Gly Phe Tyr
1115 1120 1125

<210> 10
<211> 1046
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1046)
10 <223> proSorCS1 soluble
<400> 10

Gly Phe Ser His Gln Gly Arg Pro Gly Arg Ala Pro Ala Thr Pro Leu
1 5 10 15

Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala Pro Gly Asp Arg Ala
20 25 30

Leu Ser Leu Glu Arg Ala Arg Gly Thr Gly Ala Ser Met Ala Val Ala
35 40 45

Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala
50 55 60

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr
 325 330 335
 Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys
 340 345 350
 Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln
 355 360 365
 Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu
 370 375 380
 Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn
 385 390 395 400
 Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr
 405 410 415
 Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp
 420 425 430
 Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg
 435 440 445
 Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys
 450 455 460
 Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn
 465 470 475 480
 Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile
 485 490 495
 Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile
 500 505 510
 Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe
 515 520 525
 Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val
 530 535 540
 Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe
 545 550 555 560
 Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu
 565 570 575
 Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met

ES 2 595 579 T3

580							585							590						
Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Lys					
		595					600					605								
Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr					
	610					615					620									
Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	Gly	Glu	Ala	Cys	Ile	Met	Gly	Ala					
	625				630					635					640					
Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Arg	Lys	Cys	Met	Gln	Gly					
				645					650					655						
Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu	Pro	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Ala					
			660					665					670							
Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu	Arg	His	Ser	Asn	Gly	Gln	Cys					
		675					680					685								
Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Lys	Asp	Cys	Ser					
	690					695					700									
Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Thr	Gly	Tyr	Arg	Lys	Val	Val	Ser					
	705				710					715					720					
Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu	Gln	Tyr	Thr	Ala	Lys	Pro	Gln					
				725					730					735						
Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Arg	Ile	Val	Thr	Ala	Asp					
			740					745				750								
Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His	Asn	Val	Thr	Leu	Met	Val	Gln					
		755					760					765								
Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile	Gln	Val	Asp	Phe	Gly					
	770					775					780									
Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Leu	Ser	Ser	Met	Glu	Asp	Gly					
	785				790					795					800					
Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly	Ile	Phe	Arg	Val	Thr	Val	Gln					
				805					810					815						
Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	His	Val					
			820					825					830							
Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu	Pro	Phe	Val	Thr	Thr					
		835					840					845								

ES 2 595 579 T3

```

Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val
 850                               855                               860

Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu
865                               870                               875                               880

Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met
                               885                               890                               895

Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp
                               900                               905                               910

Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser
 915                               920                               925

Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg
 930                               935                               940

Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly
945                               950                               955                               960

Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr
                               965                               970                               975

Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn
 980                               985                               990

Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His
 995                               1000                               1005

Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val
1010                               1015                               1020

Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val
1025                               1030                               1035

Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
1040                               1045

```

- <210> 11
- <211> 1058
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1058)
- 10 <223> SorCS1b maduro, Isoforma 1
- <400> 11

ES 2 595 579 T3

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

Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu
 260 265 270
 Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala
 275 280 285
 Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His
 290 295 300
 Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp
 305 310 315 320
 Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu
 340 345 350
 Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510

ES 2 595 579 T3

Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser
 595 600 605
 Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr
 610 615 620
 Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro
 625 630 635 640
 Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser
 645 650 655
 Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg
 660 665 670
 Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg
 675 680 685
 Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly
 690 695 700
 His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg
 705 710 715 720
 Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val
 725 730 735
 Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val
 740 745 750
 Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp
 755 760 765
 Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His

770	775	780
Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr 785 790 795 800		
Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp 805 810 815		
Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser 820 825 830		
Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser 835 840 845		
Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu 850 855 860		
Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr 865 870 875 880		
Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys 885 890 895		
Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val 900 905 910		
Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro 915 920 925		
Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu 930 935 940		
Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His 945 950 955 960		
Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu 965 970 975		
Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala 980 985 990		
Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val 995 1000 1005		
Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro Ser Pro Pro Ser 1010 1015 1020		
Pro Ser Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg Leu Gln Arg Ala 1025 1030 1035		

Arg His Ala Thr Pro Pro Ser Thr Pro Lys Arg Gly Ser Ala Gly
1040 1045 1050

Ala Gln Tyr Ala Ile
1055

- <210> 12
<211> 1087
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1087)
10 <223> SorCS1 maduro, Isoforma 2
<400> 12

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Arg Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
35 40 45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
115 120 125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
130 135 140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
165 170 175

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

Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe
195 200 205

Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu
210 215 220

Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met
225 230 235 240

Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp
245 250 255

Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr
260 265 270

Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe
275 280 285

Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val
290 295 300

Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn
305 310 315 320

Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr
325 330 335

Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly
340 345 350

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

Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr
370 375 380

Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu
385 390 395 400

Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu
405 410 415

His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser
420 425 430

ES 2 595 579 T3

Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser
 435 440 445
 Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly
 450 455 460
 Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu
 465 470 475 480
 Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile
 485 490 495
 Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr
 500 505 510
 Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro
 515 520 525
 Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg
 530 535 540
 Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg
 545 550 555 560
 Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly
 565 570 575
 Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser
 580 585 590
 Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605
 Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620
 Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr
 645 650 655
 Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670
 Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685

Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700
 Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720
 Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735
 Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750
 Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765
 Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
 770 775 780
 Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
 785 790 795 800
 Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
 805 810 815
 Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
 820 825 830
 Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
 835 840 845
 Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
 850 855 860
 Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
 865 870 875 880
 Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys
 885 890 895
 Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala
 900 905 910
 Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
 915 920 925
 Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln
 930 935 940
 Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe

ES 2 595 579 T3

```

945                      950                      955                      960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
          965                      970                      975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
          980                      985                      990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
          995                      1000                      1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala Gln
          1010                      1015                      1020

Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser Pro Val Ser His
          1025                      1030                      1035

Ser Glu Ser Arg Pro Asn Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg Arg Pro
          1040                      1045                      1050

Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile Gly Ser
          1055                      1060                      1065

Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro Thr
          1070                      1075                      1080

Tyr Val Asn Val
          1085

```

- <210> 13
- <211> 1069
- 5 <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1069)
- 10 <223> SorCS1c maduro, Isoforma 3
- <400> 13

```

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1          5          10          15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
          20          25          30

Arg Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
          35          40          45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn

```


ES 2 595 579 T3

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

Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu
 340 345 350
 Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575

ES 2 595 579 T3

Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590

Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser
 595 600 605

Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr
 610 615 620

Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro
 625 630 635 640

Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser
 645 650 655

Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg
 660 665 670

Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg
 675 680 685

Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly
 690 695 700

His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg
 705 710 715 720

Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val
 725 730 735

Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val
 740 745 750

Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp
 755 760 765

Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His
 770 775 780

Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr
 785 790 795 800

Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp
 805 810 815

Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser
 820 825 830

ES 2 595 579 T3

Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser
 835 840 845
 Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu
 850 855 860
 Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr
 865 870 875 880
 Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys
 885 890 895
 Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val
 900 905 910
 Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
 915 920 925
 Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu
 930 935 940
 Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His
 945 950 955 960
 Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu
 965 970 975
 Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
 980 985 990
 Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val
 995 1000 1005
 Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala
 1010 1015 1020
 Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser Pro Val Ser
 1025 1030 1035
 His Ser Glu Ser Arg Pro Asn Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg Arg
 1040 1045 1050
 Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile Gly
 1055 1060 1065
 Lys

<210> 14
 <211> 1048
 5 <212> PRT

ES 2 595 579 T3

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1048)
 5 <223> SorCS1a maduro, Isoforma 4
 <400> 14

```

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1          5          10          15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
          20          25          30

Arg Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
          35          40          45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50          55          60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
          85          90          95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
          100          105          110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
          115          120          125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
          130          135          140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
145          150          155          160

Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
          165          170          175

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

Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg Phe
          195          200          205

Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu

```

ES 2 595 579 T3

210	215	220
Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg Met		
225	230	235 240
Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr Ile		
	245	250 255
Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln Leu		
	260	265 270
Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala		
	275	280 285
Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His		
	290	295 300
Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp		
	310	315 320
Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val		
	325	330 335
Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu		
	340	345 350
Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met		
	355	360 365
Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr		
	370	375 380
Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp		
	385	390 395 400
Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His		
	405	410 415
Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ala Ser		
	420	425 430
Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser		
	435	440 445
Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly		
	450	455 460
Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu		
	465	470 475 480

ES 2 595 579 T3

Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile
 485 490 495

Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr
 500 505 510

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

Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg
 530 535 540

Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg
 545 550 555 560

Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly
 565 570 575

Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser
 580 585 590

Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605

Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620

Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640

Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr
 645 650 655

Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670

Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685

Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700

Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720

Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735

Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750
 Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765
 Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
 770 775 780
 Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
 785 790 795 800
 Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
 805 810 815
 Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
 820 825 830
 Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
 835 840 845
 Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
 850 855 860
 Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
 865 870 875 880
 Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys
 885 890 895
 Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala
 900 905 910
 Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
 915 920 925
 Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln
 930 935 940
 Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe
 945 950 955 960
 Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
 965 970 975
 Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
 980 985 990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
995 1000 1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Ser Leu Tyr Pro Arg Ser Pro Thr
1010 1015 1020

Pro Asp Leu Phe Leu Leu Pro Asp Arg Phe Arg Ser Met Cys Tyr
1025 1030 1035

Ser Asp Val His Ser Ser Asp Gly Phe Tyr
1040 1045

<210> 15

<211> 990

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(990)

10 <223> SorCS1 maduro soluble

<400> 15

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Arg Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
35 40 45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
115 120 125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
130 135 140

ES 2 595 579 T3

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

405					410					415					
Leu	His	Leu	Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala
			420				425						430		
Ser	Lys	Asp	Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly
			435				440						445		
Ser	Glu	Leu	Ser	Asp	Thr	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala
			450				455						460		
Gly	Asn	Thr	Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Val	Leu	Tyr
			465				470						475	480	
Leu	Asp	Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro
			485							490			495		
Ile	Arg	His	Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys
			500				505						510		
Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu
			515				520						525		
Pro	Gly	Glu	Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His
			530				535						540		
Arg	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp
			545				550						555	560	
Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln
			565							570			575		
Gly	Glu	Ala	Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys
			580				585						590		
Ser	Glu	Arg	Lys	Cys	Met	Gln	Gly	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser
			595				600						605		
Glu	Pro	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr
			610				615						620		
Glu	Arg	His	Ser	Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro
			625				630						635	640	
Ser	Ser	Leu	Ser	Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser
			645							650			655		
Thr	Gly	Tyr	Arg	Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg
			660				665						670		

Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg
 675 680 685

Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly
 690 695 700

His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg
 705 710 715 720

Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val
 725 730 735

Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val
 740 745 750

Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp
 755 760 765

Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His
 770 775 780

Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr
 785 790 795 800

Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp
 805 810 815

Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser
 820 825 830

Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser
 835 840 845

Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu
 850 855 860

Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr
 865 870 875 880

Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys
 885 890 895

Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val
 900 905 910

Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
 915 920 925

Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu
930 935 940

Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His
945 950 955 960

Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu
965 970 975

Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
980 985 990

<210> 16

<211> 1167

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1167)

10 <223> preproSorCS1b, isoforma 1

<400> 16

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Asp Gly Ser Ser Ala Gly Leu Ser Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Met Leu Leu Ala Pro Gly Val Cys
20 25 30

Ser Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg
35 40 45

Arg Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg
50 55 60

Ala Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val
65 70 75 80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
85 90 95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
100 105 110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
115 120 125

Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala
130 135 140

Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
 165 170 175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
 180 185 190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
 195 200 205

Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val
 210 215 220

Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys
 225 230 235 240

Cys Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu
 245 250 255

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
 260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
 275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
 290 295 300

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

Ser Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
 325 330 335

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

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
 355 360 365

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
 370 375 380

Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala
 385 390 395 400

ES 2 595 579 T3

Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
 405 410 415
 Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg

ES 2 595 579 T3

660	665	670
Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu		
675	680	685
Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu		
690	695	700
Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys		
705	710	715
Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His		
	725	730
		735
Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu		
	740	745
		750
Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr		
	755	760
		765
Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr		
770	775	780
Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg		
785	790	795
		800
Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val		
	805	810
		815
Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile		
	820	825
		830
Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser		
	835	840
		845
Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe		
850	855	860
Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val		
865	870	875
		880
Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu		
	885	890
		895
Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu		
	900	905
		910
Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn		
915	920	925

ES 2 595 579 T3

Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe
 930 935 940
 Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
 945 950 955 960
 Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg
 965 970 975
 Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
 980 985 990
 Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu
 995 1000 1005
 Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val
 1010 1015 1020
 Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
 1025 1030 1035
 Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu
 1040 1045 1050
 Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val
 1055 1060 1065
 His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala
 1070 1075 1080
 His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
 1085 1090 1095
 Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu
 1100 1105 1110
 Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro
 1115 1120 1125
 Ser Pro Pro Ser Pro Ser Ala Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg
 1130 1135 1140
 Leu Gln Arg Pro Arg Pro Ala Thr Pro Pro Ser Ser Pro Lys Arg
 1145 1150 1155
 Gly Ser Ala Gly Ala Gln Phe Ala Ile
 1160 1165

<210> 17
 <211> 1147

<212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (1)..(1147)
 <223> preproSorCS1b, isoforma 2
 <400> 17

```

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Asp Gly Ser Ser Ala Gly Leu Ser Ala
1      5      10      15

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Met Leu Leu Ala Pro Gly Val Cys
      20      25      30

Ser Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg
      35      40      45

Arg Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg
      50      55      60

Ala Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val
65      70      75      80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
      85      90      95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
      100      105      110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
      115      120      125

Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala
      130      135      140

Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
145      150      155      160

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
      165      170      175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
      180      185      190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
      195      200      205

```

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His

ES 2 595 579 T3

725										730					735				
Ser	Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu				
			740					745					750						
Ser	Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ala	Gly	Tyr				
		755					760					765							
Arg	Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu	Gln	Tyr				
	770					775					780								
Thr	Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Arg				
785					790					795					800				
Ile	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His	Asn	Val				
				805					810					815					
Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile				
			820					825					830						
Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Leu	Ser				
		835					840					845							
Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly	Ile	Phe				
	850					855					860								
Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Ala	Val				
865					870					875					880				
Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu				
				885					890					895					
Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Val	Leu				
			900					905					910						
Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Tyr	Gly	Asn				
		915					920					925							
Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Phe	Lys	Phe				
	930					935					940								
Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn				
945					950					955					960				
Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg				
				965					970					975					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp				
			980					985					990						

ES 2 595 579 T3

```

Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu
    995                      1000                      1005

Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val
    1010                      1015                      1020

Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
    1025                      1030                      1035

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu
    1040                      1045                      1050

Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val
    1055                      1060                      1065

His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala
    1070                      1075                      1080

His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
    1085                      1090                      1095

Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu
    1100                      1105                      1110

Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Phe Leu Leu
    1115                      1120                      1125

Leu Pro Ser Tyr Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser Ser Phe Cys Gln
    1130                      1135                      1140

Val Gln Lys Gln
    1145

```

- <210> 18
- <211> 1178
- 5 <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1178)
- 10 <223> preproSorCS1c, isoforma 3
- <400> 18

```

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Asp Gly Ser Ser Ala Gly Leu Ser Ala
  1                      5                      10                      15

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Met Leu Leu Ala Pro Gly Val Cys
    20                      25                      30

```

Ser Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg
35 40 45

Arg Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg
50 55 60

Ala Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val
65 70 75 80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
85 90 95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
100 105 110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
115 120 125

Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala
130 135 140

Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
145 150 155 160

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
165 170 175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
180 185 190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
195 200 205

Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val
210 215 220

Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys
225 230 235 240

Cys Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu
245 250 255

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
290 295 300

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

Ser Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
325 330 335

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

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
355 360 365

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
370 375 380

Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala
385 390 395 400

Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
405 410 415

Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
420 425 430

Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
435 440 445

Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
450 455 460

Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
465 470 475 480

Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
485 490 495

Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg
500 505 510

Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
515 520 525

Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
530 535 540

ES 2 595 579 T3

Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 725 730 735
 Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 740 745 750
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr
 755 760 765
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 770 775 780
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 785 790 795 800
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val

ES 2 595 579 T3

805										810					815				
Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile				
			820					825						830					
Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Leu	Ser				
		835					840						845						
Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly	Ile	Phe				
	850					855						860							
Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Ala	Val				
865					870					875					880				
Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu				
			885						890					895					
Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Val	Leu				
		900						905						910					
Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Tyr	Gly	Asn				
	915						920						925						
Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Phe	Lys	Phe				
	930					935					940								
Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn				
945					950					955					960				
Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg				
			965						970					975					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp				
		980						985					990						
Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ser	Leu				
	995						1000					1005							
Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val					
	1010					1015					1020								
Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Ala	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr					
	1025					1030					1035								
Gln	Asp	Gly	Thr	Arg	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Pro	Glu	Asp	Leu	Glu					
	1040					1045					1050								
Gln	Ile	Ser	Glu	Val	Leu	Ile	His	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Leu	Val					
	1055					1060					1065								

ES 2 595 579 T3

His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala
 1070 1075 1080
 His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
 1085 1090 1095
 Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu
 1100 1105 1110
 Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile
 1115 1120 1125
 Asn Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile
 1130 1135 1140
 Asn Pro Val Ser His Ser Glu Ser Arg Pro Ser Val Pro His Pro
 1145 1150 1155
 Asp Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser
 1160 1165 1170
 Gln Leu Leu Gly Lys
 1175

<210> 19
 <211> 1178
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1178)
 10 <223> preproSorCS1c+, isoforma 4
 <400> 19

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

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
85 90 95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
100 105 110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
115 120 125

Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala
130 135 140

Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
145 150 155 160

Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala
165 170 175

Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr
180 185 190

Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp
195 200 205

Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val
210 215 220

Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys
225 230 235 240

Cys Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu
245 250 255

Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe
260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu
275 280 285

Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg
290 295 300

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

Ser Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
325 330 335

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

Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
355 360 365

Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
370 375 380

Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala
385 390 395 400

Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
405 410 415

Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
420 425 430

Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
435 440 445

Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
450 455 460

Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
465 470 475 480

Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
485 490 495

Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg
500 505 510

Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
515 520 525

Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
530 535 540

Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
545 550 555 560

Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
565 570 575

Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp
580 585 590

ES 2 595 579 T3

Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 725 730 735
 Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 740 745 750
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr
 755 760 765
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 770 775 780
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 785 790 795 800
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 805 810 815
 Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 820 825 830
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 835 840 845
 Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe

850	855	860
Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val		
865	870	875 880
Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu		
	885	890 895
Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu		
	900	905 910
Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn		
	915	920 925
Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe		
	930	935 940
Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn		
	945	950 955 960
Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg		
	965	970 975
Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp		
	980	985 990
Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu		
	995	1000 1005
Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val		
	1010	1015 1020
Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr		
	1025	1030 1035
Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu		
	1040	1045 1050
Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val		
	1055	1060 1065
His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala		
	1070	1075 1080
His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser		
	1085	1090 1095
Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu		
	1100	1105 1110

Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile
 1115 1120 1125

Asn Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile
 1130 1135 1140

Asn Pro Val Ser His Ser Glu Ser Arg Ser Ser Val Pro His Pro
 1145 1150 1155

Asp Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser
 1160 1165 1170

Gln Leu Leu Gly Glu
 1175

<210> 20
 <211> 1191
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1191)
 10 <223> preproSorCS1d
 <400> 20

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Asp Gly Ser Ser Ala Gly Leu Ser Ala
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Met Leu Leu Ala Pro Gly Val Cys
 20 25 30

Ser Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg
 35 40 45

Arg Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg
 50 55 60

Ala Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val
 65 70 75 80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
 85 90 95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
 100 105 110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
 115 120 125

Arg	Asp	Met	Leu	Lys	Asp	Gly	Gly	Gln	Gln	Gly	Leu	Gly	Thr	Gly	Ala	130	135	140
Arg	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Arg	Phe	Arg	Met	Glu	Glu	Leu	Arg	Leu	145	150	155
Thr	Ser	Thr	Thr	Phe	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Ser	Ala	His	Asn	Gln	Ala	165	170	175
Met	Val	His	Trp	Ser	Gly	His	Asn	Ser	Ser	Val	Ile	Leu	Ile	Leu	Thr	180	185	190
Lys	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Leu	Gly	Ser	Ile	Thr	Glu	Ser	Ser	Leu	Trp	195	200	205
Arg	Ser	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asp	Lys	Val	210	215	220
Gly	Leu	Lys	Thr	Ile	Leu	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Val	Cys	Pro	Thr	Asn	Lys	225	230	235
Cys	Lys	Ile	Met	Leu	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Ile	Glu	Ser	Ser	Leu	Leu	245	250	255
Ile	Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Thr	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Arg	Leu	Asn	Phe	260	265	270
Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp	Ile	Leu	275	280	285
Ala	Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe	Gly	Arg	290	295	300
Arg	Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe	Tyr	Trp	305	310	315
Ser	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu	Glu	Ala	325	330	335
Arg	Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Ile	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	340	345	350
Cys	Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	355	360	365
Asp	Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	370	375	380

ES 2 595 579 T3

Gly	Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Ser	Pro	Phe	Ala	385	390	395	400
Gln	Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His	Val	Ile	405	410	415	
Ser	Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	420	425	430	
Asn	Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	435	440	445	
Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	450	455	460	
Val	Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	465	470	475	480
Ala	Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	485	490	495	
Lys	Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Asp	Leu	Arg	500	505	510	
Gly	Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	515	520	525	
Leu	Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala	Ser	Arg	530	535	540	
Asp	Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Glu	545	550	555	560
Leu	Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	565	570	575	
Thr	Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	580	585	590	
Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	595	600	605	
His	Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	610	615	620	
Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	625	630	635	640

ES 2 595 579 T3

Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670
 Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 725 730 735
 Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 740 745 750
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr
 755 760 765
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 770 775 780
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 785 790 795 800
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 805 810 815
 Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 820 825 830
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 835 840 845
 Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 850 855 860
 Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val
 865 870 875 880
 Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 885 890 895
 Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu

ES 2 595 579 T3

900					905					910					
Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Tyr	Gly	Asn
		915					920					925			
Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Phe	Lys	Phe
	930					935					940				
Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn
945					950					955					960
Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg
				965					970					975	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp
			980					985					990		
Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ser	Leu
	995						1000					1005			
Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	
	1010					1015					1020				
Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Ala	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr	
	1025					1030					1035				
Gln	Asp	Gly	Thr	Arg	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Pro	Glu	Asp	Leu	Glu	
	1040					1045					1050				
Gln	Ile	Ser	Glu	Val	Leu	Ile	His	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Leu	Val	
	1055					1060					1065				
His	Phe	Glu	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Gln	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	
	1070					1075					1080				
His	Leu	Thr	Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser	
	1085					1090					1095				
Gly	Ser	Ala	Met	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Phe	Val	Gly	Leu	
	1100					1105					1110				
Ala	Val	Phe	Val	Ile	Tyr	Lys	Phe	Lys	Arg	Gly	Trp	Arg	Asp	Arg	
	1115					1120					1125				
Ser	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Gly	Pro	Gly	Phe	
	1130					1135					1140				
Asn	Ser	Gln	His	Gln	Gln	Gly	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Val	Thr	Ser	
	1145					1150					1155				

ES 2 595 579 T3

Val Pro Arg Asp Pro Ser Pro Ser Ser Asp Leu His Gly His Gln
1160 1165 1170

Glu His Thr Trp Cys Thr Asp Ile His Pro Gly Lys Thr Pro Ile
1175 1180 1185

His Ile Lys
1190

<210> 21

<211> 1099

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1099)

10 <223> preproSorCS1 soluble

<400> 21

Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Asp Gly Ser Ser Ala Gly Leu Ser Ala
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Met Leu Leu Ala Pro Gly Val Cys
20 25 30

Ser Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg
35 40 45

Arg Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg
50 55 60

Ala Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val
65 70 75 80

Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg
85 90 95

Val Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly
100 105 110

Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg
115 120 125

Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala
130 135 140

Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu
145 150 155 160

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

ES 2 595 579 T3

Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp
 580 585 590
 Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg
 595 600 605
 His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser
 610 615 620
 Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser
 645 650 655
 Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg
 660 665 670

ES 2 595 579 T3

Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu
 675 680 685
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 690 695 700
 Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 705 710 715 720
 Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 725 730 735
 Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 740 745 750
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr
 755 760 765
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 770 775 780
 Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 785 790 795 800
 Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 805 810 815
 Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 820 825 830
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 835 840 845
 Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 850 855 860
 Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val
 865 870 875 880
 Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 885 890 895
 Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
 900 905 910
 Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn
 915 920 925
 Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe

ES 2 595 579 T3

930 935 940

Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
945 950 955 960

Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg
965 970 975

Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
980 985 990

Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu
995 1000 1005

Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val
1010 1015 1020

Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
1025 1030 1035

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu
1040 1045 1050

Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val
1055 1060 1065

His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala
1070 1075 1080

His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
1085 1090 1095

Gly

<210> 22

<211> 1134

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1134)

10 <223> proSorCS1b (isoforma 1)

<400> 22

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
1 5 10 15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala

ES 2 595 579 T3

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

Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg
290 295 300

Thr Val Asp Gly His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys
305 310 315 320

Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp
325 330 335

Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
340 345 350

Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala Gln
355 360 365

Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
370 375 380

Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
385 390 395 400

Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
405 410 415

Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Val
420 425 430

Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala
435 440 445

Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
450 455 460

Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg Gly
465 470 475 480

Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
485 490 495

Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp
500 505 510

Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
515 520 525

Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
530 535 540

ES 2 595 579 T3

Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln	545	550	555	560
Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His	565	570	575	
Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe	580	585	590	
Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu	595	600	605	
Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu	610	615	620	
Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys	625	630	635	640
Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	Gly	Glu	Ala	645	650	655	
Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Arg	660	665	670	
Lys	Cys	Met	Gln	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu	Pro	Cys	Val	675	680	685	
Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu	Arg	His	Ser	690	695	700	
Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	705	710	715	720
Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ala	Gly	Tyr	Arg	725	730	735	
Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu	Gln	Tyr	Thr	740	745	750	
Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Arg	Ile	755	760	765	
Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His	Asn	Val	Thr	770	775	780	
Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile	Gln	785	790	795	800

ES 2 595 579 T3

Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
805 810 815

Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
820 825 830

Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
835 840 845

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
850 855 860

Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
865 870 875 880

Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
885 890 895

Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr
900 905 910

Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
915 920 925

Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
930 935 940

Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
945 950 955 960

Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
965 970 975

Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
980 985 990

Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly
995 1000 1005

Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser
1010 1015 1020

Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe Glu
1025 1030 1035

Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
1040 1045 1050

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala

```

1055              1060              1065

Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe
1070              1075              1080

Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro Ser Pro Pro
1085              1090              1095

Ser Pro Ser Ala Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg Leu Gln Arg
1100              1105              1110

Pro Arg Pro Ala Thr Pro Pro Ser Ser Pro Lys Arg Gly Ser Ala
1115              1120              1125

Gly Ala Gln Phe Ala Ile
1130

```

<210> 23
 <211> 1114
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1114)
 10 <223> proSorCS1a, isoforma 2
 <400> 23

```

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
1      5      10      15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
20      25      30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35      40      45

Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg Val
50      55      60

Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Ser Gly Thr
65      70      75      80

Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg Arg
85      90      95

Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala Arg
100     105     110

Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr

```

ES 2 595 579 T3

115	120	125
Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met		
130	135	140
Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys		
145	150	155
Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg		
	165	170
Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly		
	180	185
Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Cys		
	195	200
Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile		
	210	215
Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr		
225	230	235
Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala		
	245	250
Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg Arg		
	260	265
Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ser Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser		
	275	280
Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg		
	290	295
Thr Val Asp Gly His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys		
305	310	315
Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp		
	325	330
Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly		
	340	345
Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala Gln		
	355	360
Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser		
	370	380

Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	Asn	
385					390					395					400	
Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr	
			405						410					415		
Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	Val	
			420					425					430			
Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala	
		435					440					445				
Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys	
	450					455					460					
Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Asp	Leu	Arg	Gly	
465					470					475					480	
Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu	
				485					490					495		
Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala	Ser	Arg	Asp	
			500					505					510			
Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Glu	Leu	
		515					520					525				
Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr	
	530					535					540					
Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln	
545					550					555					560	
Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His	
				565					570					575		
Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe	
			580					585					590			
Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu	
		595					600					605				
Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu	
	610					615					620					
Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys	
625					630					635					640	

Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala
645 650 655

Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
660 665 670

Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val
675 680 685

Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser
690 695 700

Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser
705 710 715 720

Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Arg
725 730 735

Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
740 745 750

Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
755 760 765

Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
770 775 780

Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
785 790 795 800

Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
805 810 815

Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
820 825 830

Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
835 840 845

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
850 855 860

Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
865 870 875 880

Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
885 890 895

ES 2 595 579 T3

Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr
 900 905 910
 Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
 915 920 925
 Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
 930 935 940
 Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
 945 950 955 960
 Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
 965 970 975
 Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
 980 985 990
 Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly
 995 1000 1005
 Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser
 1010 1015 1020
 Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe Glu
 1025 1030 1035
 Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
 1040 1045 1050
 Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
 1055 1060 1065
 Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe
 1070 1075 1080
 Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Phe Leu Leu Leu Pro Ser
 1085 1090 1095
 Tyr Pro Arg Pro Pro Pro Pro Ser Ser Phe Cys Gln Val Gln Lys
 1100 1105 1110

Gln

- <210> 24
- <211> 1145
- 5 <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1145)

<223> proSorCS1c, isoforma 3

<400> 24

```

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
1          5          10          15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
20          25          30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35          40          45

Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg Val
50          55          60

Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Thr
65          70          75          80

Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg Arg
85          90          95

Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala Arg
100         105         110

Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
115         120         125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
130         135         140

Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
145         150         155         160

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
165         170         175

Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
180         185         190

Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Cys
195         200         205

Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile
210         215         220

Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr

```

225								230								235								240
Leu	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp	Ile	Leu	Ala									
				245					250					255										
Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe	Gly	Arg	Arg									
			260					265					270											
Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe	Tyr	Trp	Ser									
		275					280					285												
Val	Met	Gly	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu	Glu	Ala	Arg									
	290					295					300													
Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Ile	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	Cys									
305					310					315					320									
Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp									
				325					330					335										
Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly									
			340					345					350											
Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Ser	Pro	Phe	Ala	Gln									
		355					360					365												
Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His	Val	Ile	Ser									
	370					375					380													
Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	Asn									
385					390					395					400									
Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr									
				405					410					415										
Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	Val									
			420					425					430											
Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala									
		435					440					445												
Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys									
	450					455					460													
Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Asp	Leu	Arg	Gly									
465					470					475					480									
Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu									
				485					490					495										

Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp
 500 505 510
 Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
 515 520 525
 Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
 530 535 540
 Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp Gln
 545 550 555 560
 Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
 565 570 575
 Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
 580 585 590
 Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
 595 600 605
 Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu
 610 615 620
 Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys
 625 630 635 640
 Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala
 645 650 655
 Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 660 665 670
 Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val
 675 680 685
 Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser
 690 695 700
 Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Arg
 725 730 735
 Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750

ES 2 595 579 T3

Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
755 760 765

Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
770 775 780

Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
785 790 795 800

Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
805 810 815

Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
820 825 830

Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
835 840 845

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
850 855 860

Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
865 870 875 880

Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
885 890 895

Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr
900 905 910

Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
915 920 925

Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
930 935 940

Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
945 950 955 960

Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
965 970 975

Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
980 985 990

Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly
995 1000 1005

```

Thr Arg  Glu Asn Lys Arg Ser  Pro Glu Asp Leu Glu  Gln Ile Ser
 1010                      1015                      1020

Glu Val  Leu Ile His Lys Leu  Asn Gln Asn Leu Val  His Phe Glu
 1025                      1030                      1035

Leu Lys  Pro Gly Val Gln Val  Leu Val His Ala Ala  His Leu Thr
 1040                      1045                      1050

Ala Ala  Pro Leu Val Asp Leu  Thr Pro Thr His Ser  Gly Ser Ala
 1055                      1060                      1065

Met Leu  Met Leu Leu Ser Val  Val Phe Val Gly Leu  Ala Val Phe
 1070                      1075                      1080

Val Ile  Tyr Lys Phe Lys Arg  Lys Ile Pro Gly Ile  Asn Val Tyr
 1085                      1090                      1095

Ala Gln  Met Gln Asn Glu Lys  Glu Gln Glu Leu Ile  Asn Pro Val
 1100                      1105                      1110

Ser His  Ser Glu Ser Arg Pro  Ser Val Pro His Pro  Asp Leu Arg
 1115                      1120                      1125

Arg Pro  Gly Gln Leu Val Asp  Glu Lys Val Glu Ser  Gln Leu Leu
 1130                      1135                      1140

Gly Lys
 1145

```

<210> 25
 <211> 1144
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1144)
 10 <223> proSorCS1c+, isoforma 4
 <400> 25

```

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
 1                      5                      10                      15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
                      20                      25                      30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
                      35                      40                      45

```

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

305		310		315		320
Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro
		325				
				Gly	Tyr	Ile
				330		
						Asp
						Pro
						Asp
						335
						Ser
Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr
			340			
						Val
						Phe
						Val
						Gln
						Leu
						Thr
						Ser
						Gly
						Gly
						350
Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser
		355				
						Tyr
						Arg
						Arg
						Ser
						Pro
						Phe
						Ala
						Gln
						Met
						365
Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu
	370					
						Pro
						Lys
						Asp
						Met
						His
						Val
						Ile
						Ser
						Thr
						380
Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala
385					390	
						Ala
						Val
						Gln
						Glu
						Trp
						Asn
						Gln
						Asn
						Asp
						400
Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser
			405			
						Asp
						Thr
						Arg
						Gly
						Val
						Tyr
						Phe
						Thr
						Leu
						415
Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser
			420			
						Ser
						Ser
						Arg
						Gly
						Pro
						Glu
						Gly
						Asn
						Val
						Met
						430
Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala
						Gly
						Ile
						Lys
						Gly
						Met
						Phe
						Leu
						Ala
						Asn
						445
Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val
	450					
						Lys
						Thr
						Phe
						Ile
						Thr
						Tyr
						Asn
						Lys
						Gly
						460
Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln
465					470	
						Ala
						Pro
						Asp
						Ala
						Asp
						Leu
						Arg
						Gly
						Asp
						480
Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro
						Tyr
						Cys
						Ser
						Leu
						His
						Leu
						His
						Leu
						Lys
						495
Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr
						Ser
						Gly
						Ile
						Ile
						Ala
						Ser
						Arg
						Asp
						Thr
						510
Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala
						Ser
						Gly
						Asn
						Ile
						Gly
						Ser
						Glu
						Leu
						Ser
						525
Asp	Ser	Asp	Ile	Ser	Met	Phe
530						Val
						Ser
						Ser
						Asp
						Ala
						Gly
						Asn
						Thr
						Trp
						540
Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu
545						His
						Ser
						Ile
						Leu
						Tyr
						Leu
						Asp
						Gln
						Gly
						560
Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys
						His
						Thr
						Ser
						Leu
						Pro
						Ile
						Arg
						His
						Leu
						575

ES 2 595 579 T3

Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr
 580 585 590
 Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu
 595 600 605
 Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu Trp
 610 615 620
 Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala
 625 630 635 640
 Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala Cys
 645 650 655
 Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys
 660 665 670
 Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val Cys
 675 680 685
 Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser Asn
 690 695 700
 Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys
 705 710 715 720
 Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Arg Lys
 725 730 735
 Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala
 740 745 750
 Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile Val
 755 760 765
 Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr Leu
 770 775 780
 Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln Val
 785 790 795 800
 Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser Met
 805 810 815
 Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg Val
 820 825 830

ES 2 595 579 T3

Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu Tyr
 835 840 845
 Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro Phe
 850 855 860
 Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp Pro
 865 870 875 880
 Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn Thr
 885 890 895
 Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr Ser
 900 905 910
 Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala Ile
 915 920 925
 Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu
 930 935 940
 Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro
 945 950 955 960
 Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val Glu
 965 970 975
 Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly
 980 985 990
 Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly Thr
 995 1000 1005
 Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu
 1010 1015 1020
 Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe Glu Leu
 1025 1030 1035
 Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala
 1040 1045 1050
 Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
 1055 1060 1065
 Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val
 1070 1075 1080

Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala
1085 1090 1095

Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro Val Ser
1100 1105 1110

His Ser Glu Ser Arg Ser Ser Val Pro His Pro Asp Leu Arg Arg
1115 1120 1125

Pro Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Leu Gly
1130 1135 1140

Glu

<210> 26

<211> 1158

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1158)

10 <223> proSorCS1d

<400> 26

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
1 5 10 15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
20 25 30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35 40 45

Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg Val
50 55 60

Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Thr
65 70 75 80

Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg Arg
85 90 95

Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala Arg
100 105 110

Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
115 120 125

ES 2 595 579 T3

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
 130 135 140
 Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
 145 150 155 160
 Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
 165 170 175
 Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
 180 185 190
 Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Cys
 195 200 205
 Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile
 210 215 220
 Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr
 225 230 235 240
 Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala
 245 250 255
 Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg Arg
 260 265 270
 Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ser Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser
 275 280 285
 Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg
 290 295 300
 Thr Val Asp Gly His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys
 305 310 315 320
 Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp
 325 330 335
 Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
 340 345 350
 Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro Phe Ala Gln
 355 360 365
 Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
 370 375 380
 Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn

ES 2 595 579 T3

385		390		395		400
Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr						
		405		410		415
Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Val						
		420		425		430
Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala						
		435		440		445
Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys						
		450		455		460
Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg Gly						
		465		470		480
Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu						
		485		490		495
Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp						
		500		505		510
Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu						
		515		520		525
Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr						
		530		535		540
Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp Gln						
		545		550		560
Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His						
		565		570		575
Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe						
		580		585		590
Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu						
		595		600		605
Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu						
		610		615		620
Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys						
		625		630		640
Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala						
		645		650		655

ES 2 595 579 T3

Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 660 665 670
 Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val
 675 680 685
 Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser
 690 695 700
 Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Arg
 725 730 735
 Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750
 Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
 755 760 765
 Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
 770 775 780
 Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
 785 790 795 800
 Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
 805 810 815
 Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
 820 825 830
 Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
 835 840 845
 Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
 850 855 860
 Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
 865 870 875 880
 Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
 885 890 895
 Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr
 900 905 910

ES 2 595 579 T3

Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn	Ala
		915					920					925			
Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe	Arg	Ser
	930					935					940				
Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp	Ile
945					950					955					960
Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ser	Leu	Val
				965					970						975
Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Leu	Pro
			980					985						990	
Gly	Leu	Pro	Thr	Ala	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Tyr	Gln	Asp	Gly
		995					1000						1005		
Thr	Arg	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Pro	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Ile	Ser	
	1010					1015					1020				
Glu	Val	Leu	Ile	His	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Leu	Val	His	Phe	Glu	
	1025					1030					1035				
Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Gln	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	Thr	
	1040					1045					1050				
Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser	Gly	Ser	Ala	
	1055					1060					1065				
Met	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Phe	Val	Gly	Leu	Ala	Val	Phe	
	1070					1075					1080				
Val	Ile	Tyr	Lys	Phe	Lys	Arg	Gly	Trp	Arg	Asp	Arg	Ser	Ala	Val	
	1085					1090					1095				
Lys	Asn	Ile	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Gly	Pro	Gly	Phe	Asn	Ser	Gln	
	1100					1105					1110				
His	Gln	Gln	Gly	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Val	Thr	Ser	Val	Pro	Arg	
	1115					1120					1125				
Asp	Pro	Ser	Pro	Ser	Ser	Asp	Leu	His	Gly	His	Gln	Glu	His	Thr	
	1130					1135					1140				
Trp	Cys	Thr	Asp	Ile	His	Pro	Gly	Lys	Thr	Pro	Ile	His	Ile	Lys	
	1145					1150					1155				

<210> 27
<211> 1066

<212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (1)..(1066)
 <223> proSorCS1 soluble
 <400> 27

```

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Arg
1          5          10          15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Pro His Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
20          25          30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35          40          45

Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg Val
50          55          60

Ser Val Ala Thr Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Thr
65          70          75          80

Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Arg Arg
85          90          95

Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr Gly Ala Arg
100         105         110

Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
115         120         125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
130         135         140

Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
145         150         155         160

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
165         170         175

Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly
180         185         190

Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Cys
195         200         205

```

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

465		470		475		480									
Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu
				485					490					495	
Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala	Ser	Arg	Asp
			500					505					510		
Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Ser	Glu	Leu
		515					520					525			
Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr
	530					535					540				
Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln
545					550					555					560
Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His
				565					570					575	
Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe
			580					585					590		
Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu
		595					600					605			
Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu
	610					615					620				
Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys
625					630					635					640
Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	Gly	Glu	Ala
				645					650					655	
Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Arg
			660					665					670		
Lys	Cys	Met	Gln	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu	Pro	Cys	Val
		675					680					685			
Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu	Arg	His	Ser
	690					695					700				
Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
705					710					715					720
Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ala	Gly	Tyr	Arg
				725					730					735	

ES 2 595 579 T3

Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750
 Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile
 755 760 765
 Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
 770 775 780
 Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln
 785 790 795 800
 Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser
 805 810 815
 Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
 820 825 830
 Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
 835 840 845
 Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
 850 855 860
 Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
 865 870 875 880
 Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
 885 890 895
 Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr
 900 905 910
 Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
 915 920 925
 Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
 930 935 940
 Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
 945 950 955 960
 Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val
 965 970 975
 Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro
 980 985 990

ES 2 595 579 T3

Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly
 995 1000 1005

Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser
 1010 1015 1020

Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe Glu
 1025 1030 1035

Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
 1040 1045 1050

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
 1055 1060 1065

<210> 28
 5 <211> 1057
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (1)..(1057)
 <223> SorCS1b maduro, isoforma 1
 <400> 28

Ser Gly Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Arg Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr
 20 25 30

Gly Ala Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
 35 40 45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
 50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
 85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
 100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
 115 120 125

15

Asn	Lys	Cys	Lys	Ile	Met	Leu	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Ile	Glu	Ser	Ser		
130						135					140						
Leu	Leu	Ile	Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Thr	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Arg	Leu		
145					150					155					160		
Asn	Phe	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp		
				165					170					175			
Ile	Leu	Ala	Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe		
			180					185					190				
Gly	Arg	Arg	Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe		
		195					200					205					
Tyr	Trp	Ser	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu		
210					215						220						
Glu	Ala	Arg	Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Ile	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met		
225					230					235					240		
Gln	Asn	Cys	Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile		
				245					250					255			
Asp	Pro	Asp	Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu		
			260					265					270				
Thr	Ser	Gly	Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Ser	Pro		
		275					280					285					
Phe	Ala	Gln	Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His		
290						295					300						
Val	Ile	Ser	Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp		
305					310					315					320		
Asn	Gln	Asn	Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val		
				325					330					335			
Tyr	Phe	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu		
			340					345					350				
Gly	Asn	Val	Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met		
		355					360					365					
Phe	Leu	Ala	Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr		
370						375					380						

ES 2 595 579 T3

Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605
 Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620
 Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala

645										650					655				
Gly	Tyr	Arg	Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu				
			660					665					670						
Gln	Tyr	Thr	Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly				
			675				680					685							
Leu	Arg	Ile	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His				
			690			695					700								
Asn	Val	Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr				
705					710					715					720				
Leu	Ile	Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn				
				725					730					735					
Leu	Ser	Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly				
			740					745					750						
Ile	Phe	Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser				
			755				760					765							
Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu				
			770				775				780								
Ser	Leu	Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala				
785					790					795					800				
Val	Leu	Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Tyr				
				805					810					815					
Gly	Asn	Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Phe				
			820					825					830						
Lys	Phe	Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala				
			835				840					845							
Gly	Asn	Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu				
			850			855					860								
Phe	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn				
865					870					875					880				
Pro	Asp	Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	Lys				
				885					890					895					
Ser	Leu	Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala				
			900				905						910						

ES 2 595 579 T3

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
915 920 925

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln
930 935 940

Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe
945 950 955 960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
965 970 975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
980 985 990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
995 1000 1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro Ser Pro Pro Ser Pro
1010 1015 1020

Ser Ala Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg Leu Gln Arg Pro Arg
1025 1030 1035

Pro Ala Thr Pro Pro Ser Ser Pro Lys Arg Gly Ser Ala Gly Ala
1040 1045 1050

Gln Phe Ala Ile
1055

<210> 29

<211> 1037

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1037)

10 <223> SorCS1a maduro, isoforma 2

<400> 29

Ser Gly Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1 5 10 15

Ser Arg Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr
20 25 30

Gly Ala Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
35 40 45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
 50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
 85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
 100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
 115 120 125

Asn Lys Cys Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
 130 135 140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
 165 170 175

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

Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ser Val Val Pro Asn Arg Phe
 195 200 205

Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu
 210 215 220

Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met
 225 230 235 240

Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile
 245 250 255

Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu
 260 265 270

Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro
 275 280 285

Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His
 290 295 300

ES 2 595 579 T3

Val	Ile	Ser	Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	305	310	315	320
Asn	Gln	Asn	Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	325	330	335	
Tyr	Phe	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	340	345	350	
Gly	Asn	Val	Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	355	360	365	
Phe	Leu	Ala	Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	370	375	380	
Tyr	Asn	Lys	Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Asp	385	390	395	400
Leu	Arg	Gly	Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	405	410	415	
Leu	His	Leu	Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala	420	425	430	
Ser	Arg	Asp	Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	435	440	445	
Ser	Glu	Leu	Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	450	455	460	
Gly	Asn	Thr	Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	465	470	475	480
Leu	Asp	Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	485	490	495	
Ile	Arg	His	Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	500	505	510	
Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	515	520	525	
Pro	Gly	Glu	Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	530	535	540	
Arg	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	545	550	555	560

ES 2 595 579 T3

Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605
 Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620
 Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala
 645 650 655
 Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670
 Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685
 Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700
 Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720
 Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735
 Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750
 Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765
 Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
 770 775 780
 Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
 785 790 795 800
 Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
 805 810 815
 Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe

ES 2 595 579 T3

	820		825		830
Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala	835		840		845
Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu	850		855		860
Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn	865		870		875
Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys		885		890	895
Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala		900		905	910
Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr		915		920	925
Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln		930		935	940
Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe		945		950	955
Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr		965		970	975
Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met		980		985	990
Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile		995		1000	1005
Tyr Lys Phe Lys Arg Cys Val Phe Leu Leu Leu Pro Ser Tyr Pro		1010		1015	1020
Arg Pro Pro Pro Pro Ser Ser Phe Cys Gln Val Gln Lys Gln		1025		1030	1035

- <210> 30
- <211> 1068
- 5 <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1068)
- 10 <223> SorCS1c maduro, isoforma 3
- <400> 30

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu
 260 265 270
 Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro
 275 280 285
 Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His
 290 295 300
 Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp
 305 310 315 320
 Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu
 340 345 350
 Gly Asn Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510

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

Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540

Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560

Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575

Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590

Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605

Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620

Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640

Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala
 645 650 655

Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670

Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685

Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700

Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720

Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735

Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750

Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765

Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
770 775 780

Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
785 790 795 800

Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
805 810 815

Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
820 825 830

Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
835 840 845

Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
850 855 860

Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
865 870 875 880

Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys
885 890 895

Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala
900 905 910

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
915 920 925

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln
930 935 940

Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe
945 950 955 960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
965 970 975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
980 985 990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
995 1000 1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala Gln
1010 1015 1020

Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro Val Ser His

1025	1030	1035
Ser Glu Ser Arg Pro Ser Val Pro His Pro Asp Leu Arg Arg Pro		
1040	1045	1050
Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Leu Gly Lys		
1055	1060	1065

<210> 31
 <211> 1068
 5 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1068)
 10 <223> SorCS1c+ maduro, isoforma 4
 <400> 31

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

				165				170				175			
Ile	Leu	Ala	Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe
			180				185						190		
Gly	Arg	Arg	Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe
			195				200				205				
Tyr	Trp	Ser	Val	Met	Gly	Ser	Ser	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu
		210				215				220					
Glu	Ala	Arg	Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Ile	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met
225				230						235				240	
Gln	Asn	Cys	Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile
			245						250				255		
Asp	Pro	Asp	Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu
			260			265						270			
Thr	Ser	Gly	Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Ser	Pro
		275				280						285			
Phe	Ala	Gln	Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His
		290				295			300						
Val	Ile	Ser	Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp
305				310						315			320		
Asn	Gln	Asn	Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val
			325						330			335			
Tyr	Phe	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu
			340			345						350			
Gly	Asn	Val	Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met
		355			360						365				
Phe	Leu	Ala	Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr
		370			375						380				
Tyr	Asn	Lys	Gly	Arg	Asp	Trp	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Asp
385				390						395			400		
Leu	Arg	Gly	Asp	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His
			405						410			415			
Leu	His	Leu	Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Ile	Ile	Ala
			420			425						430			

ES 2 595 579 T3

Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu
 595 600 605
 Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620
 Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala
 645 650 655
 Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670
 Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685

Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700

Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720

Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735

Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750

Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765

Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
 770 775 780

Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
 785 790 795 800

Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
 805 810 815

Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
 820 825 830

Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
 835 840 845

Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
 850 855 860

Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
 865 870 875 880

Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys
 885 890 895

Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala
 900 905 910

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
 915 920 925

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln
 930 935 940

ES 2 595 579 T3

```

Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe
945                      950                      955                      960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
                      965                      970                      975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
                      980                      985                      990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
                      995                      1000                      1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala Gln
1010                      1015                      1020

Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro Val Ser His
1025                      1030                      1035

Ser Glu Ser Arg Ser Ser Val Pro His Pro Asp Leu Arg Arg Pro
1040                      1045                      1050

Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Leu Gly Glu
1055                      1060                      1065

```

<210> 32
 5 <211> 1081
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (1)..(1081)
 <223> SorCS1d maduro
 <400> 32

```

Ser Gly Thr Glu Pro Glu Lys Ile Glu Pro Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1                      5                      10                      15

Ser Arg Arg Asp Met Leu Lys Asp Gly Gly Gln Gln Gly Leu Gly Thr
                      20                      25                      30

Gly Ala Arg Asp Pro Gly Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
                      35                      40                      45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50                      55                      60

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

```

15

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
 85 90 95
 Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
 100 105 110
 Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
 115 120 125
 Asn Lys Cys Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
 130 135 140
 Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
 145 150 155 160
 Asn Phe Tyr Leu Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
 165 170 175
 Ile Leu Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe
 180 185 190
 Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ser Val Val Pro Asn Arg Phe
 195 200 205
 Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Ser Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu
 210 215 220
 Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met
 225 230 235 240
 Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile
 245 250 255
 Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu
 260 265 270
 Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Ser Pro
 275 280 285
 Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His
 290 295 300
 Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp
 305 310 315 320
 Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Arg Ser Ser Arg Gly Pro Glu

ES 2 595 579 T3

	340		345		350
Gly	Asn Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met				
	355		360		365
Phe	Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr				
	370		375		380
Tyr	Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp				
	385		390		395
Leu	Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His				
		405		410	415
Leu	His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala				
		420		425	430
Ser	Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly				
		435		440	445
Ser	Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala				
		450		455	460
Gly	Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr				
		465		470	475
Leu	Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro				
		485		490	495
Ile	Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys				
		500		505	510
Tyr	Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu				
		515		520	525
Pro	Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His				
		530		535	540
Arg	Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp				
		545		550	555
Arg	Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln				
		565		570	575
Gly	Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys				
		580		585	590
Ser	Glu Arg Lys Cys Met Gln Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu				
		595		600	605

ES 2 595 579 T3

Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu
 610 615 620
 Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser
 625 630 635 640
 Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Ala
 645 650 655
 Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu
 660 665 670
 Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly
 675 680 685
 Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His
 690 695 700
 Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr
 705 710 715 720
 Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn
 725 730 735
 Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly
 740 745 750
 Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser
 755 760 765
 Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
 770 775 780
 Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
 785 790 795 800
 Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
 805 810 815
 Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
 820 825 830
 Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
 835 840 845
 Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
 850 855 860

ES 2 595 579 T3

```

Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
865                               870                               875                               880

Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys
                               885                               890                               895

Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala
                               900                               905                               910

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
                               915                               920                               925

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln
930                               935                               940

Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe
945                               950                               955                               960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
                               965                               970                               975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
                               980                               985                               990

Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile
995                               1000                               1005

Tyr Lys Phe Lys Arg Gly Trp Arg Asp Arg Ser Ala Val Lys Asn
1010                               1015                               1020

Ile Gly Cys Ser Cys Arg Gly Pro Gly Phe Asn Ser Gln His Gln
1025                               1030                               1035

Gln Gly Gly Ser Gln Ala Ser Val Thr Ser Val Pro Arg Asp Pro
1040                               1045                               1050

Ser Pro Ser Ser Asp Leu His Gly His Gln Glu His Thr Trp Cys
1055                               1060                               1065

Thr Asp Ile His Pro Gly Lys Thr Pro Ile His Ile Lys
1070                               1075                               1080

```

- <210> 33
- <211> 989
- 5 <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(989)
- 10 <223> SorCS1 maduro soluble
- <400> 33

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

500				505				510							
Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu
		515					520					525			
Pro	Gly	Glu	Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His
	530					535					540				
Arg	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp
545					550					555					560
Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln
				565					570					575	
Gly	Glu	Ala	Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys
			580					585					590		
Ser	Glu	Arg	Lys	Cys	Met	Gln	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu
		595					600					605			
Pro	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu
	610					615					620				
Arg	His	Ser	Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser
625					630					635					640
Ser	Leu	Ser	Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ala
				645					650					655	
Gly	Tyr	Arg	Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu
			660					665					670		
Gln	Tyr	Thr	Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly
		675					680					685			
Leu	Arg	Ile	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His
	690					695					700				
Asn	Val	Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr
705					710					715					720
Leu	Ile	Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn
				725					730					735	
Leu	Ser	Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly
			740					745					750		
Ile	Phe	Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser
		755					760					765			

```

Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu
  770                      775                      780

Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala
  785                      790                      795                      800

Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr
                      805                      810                      815

Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe
                      820                      825                      830

Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala
                      835                      840                      845

Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu
  850                      855                      860

Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn
  865                      870                      875                      880

Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys
                      885                      890                      895

Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala
                      900                      905                      910

Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr
  915                      920                      925

Gln Asp Gly Thr Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln
  930                      935                      940

Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe
  945                      950                      955                      960

Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr
                      965                      970                      975

Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
                      980                      985

```

<210> 34

5 <211> 1361

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(1361)

ES 2 595 579 T3

<223> preproSorCS1
<400> 34

```

Met Thr Gly Arg Phe Pro Pro Arg Asn Arg Lys Leu Pro Thr His Arg
1          5          10          15

Pro Leu Arg Glu Pro Gly Val Asp Arg Pro Arg Gly Gln Gly Ala Arg
          20          25          30

Thr Gln Arg Trp Asp Pro Arg Pro Arg Gly Arg Arg Val Gly Gly Gly
          35          40          45

Glu Arg Arg Gly Glu Ala Ala Ala Ala Pro Ala Arg Pro Arg Gly Ser
50          55          60

Arg Arg Arg Arg Leu Gln Arg Pro Glu Thr Arg Ala Arg Ala Arg Ser
65          70          75          80

Ala Ser Asp Phe Ser Ser Ala Pro Pro Pro Arg Gly Gly Gly Ser Leu
          85          90          95

Arg Pro Asp Pro Arg Ser Ala Gln Ala Gln Pro Gly Arg Ala Ala Ala
100          105          110

Thr Cys Pro Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Thr Ala Ala Gln Leu Gly
115          120          125

Trp Ser Trp Gly Pro Glu Arg Arg Pro Pro Thr Ala Ala Ser Ala Glu
130          135          140

Leu Arg Ala Ala Thr Phe Val Leu Gly Pro Leu Ser Pro Leu Leu Phe
145          150          155          160

Ala Pro Ala Met Gly Lys Val Gly Ala Gly Gly Gly Ser Gln Ala Arg
          165          170          175

Leu Ser Ala Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Val Leu Cys Ala Pro
          180          185          190

Gly Val Cys Gly Gly Gly Ser Cys Cys Pro Pro Pro His Pro Ser Ser
          195          200          205

Ala Pro Arg Ser Ala Ser Thr Pro Arg Gly Phe Ser His Gln Gly Arg
210          215          220

Pro Gly Arg Ala Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu
225          230          235          240

```

Phe Ser Val Ala Pro Gly Asp Arg Ala Leu Ser Leu Glu Arg Ala Arg
 245 250 255

Gly Thr Gly Ala Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg
 260 265 270

Arg Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser
 275 280 285

Arg Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly
 290 295 300

Thr Leu Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu
 305 310 315 320

Leu Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His
 325 330 335

Asn Gln Ala Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu
 340 345 350

Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser
 355 360 365

Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn
 370 375 380

Asp Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro
 385 390 395 400

Thr Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser
 405 410 415

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

Leu Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp
 435 440 445

Trp Ile Leu Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu
 450 455 460

Phe Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro Asn Arg
 465 470 475 480

Phe Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His
 485 490 495

ES 2 595 579 T3

Leu Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser His Tyr Leu Thr Cys Arg
 500 505 510
 Met Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Gln Pro Phe Pro Gly Tyr
 515 520 525
 Ile Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp His Tyr Val Phe Val Gln
 530 535 540
 Leu Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn
 545 550 555 560
 Ala Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met
 565 570 575
 His Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu
 580 585 590
 Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly
 595 600 605
 Val Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro
 610 615 620
 Glu Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly
 625 630 635 640
 Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile
 645 650 655
 Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr
 660 665 670
 Asp Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu
 675 680 685
 His Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile
 690 695 700
 Ala Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile
 705 710 715 720
 Gly Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp
 725 730 735
 Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu
 740 745 750
 Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu

ES 2 595 579 T3

755	760	765
Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser		
770	775	780
Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly		
785	790	795 800
Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser		
	805	810 815
His Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe		
	820	825 830
Asp Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser		
	835	840 845
Gln Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg		
	850	855 860
Lys Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu		
	865	870 875 880
Ser Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly		
	885	890 895
Tyr Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn		
	900	905 910
Pro Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn		
	915	920 925
Ser Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val		
	930	935 940
Arg Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro		
	945	950 955 960
Arg Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln		
	965	970 975
Gly His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln		
	980	985 990
Arg Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr		
	995	1000 1005
Val Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln		
	1010	1015 1020

Asn Val 1025	Gly Ile Phe Arg Val 1030	Thr Val Gln Val Asp 1035	Asn Ser Leu
Gly Ser 1040	Asp Ser Ala Val Leu 1045	Tyr Leu His Val Thr 1050	Cys Pro Leu
Glu His 1055	Val His Leu Ser Leu 1060	Pro Phe Val Thr Thr 1065	Lys Asn Lys
Glu Val 1070	Asn Ala Thr Ala Val 1075	Leu Trp Pro Ser Gln 1080	Val Gly Thr
Leu Thr 1085	Tyr Val Trp Trp Tyr 1090	Gly Asn Asn Thr Glu 1095	Pro Leu Ile
Thr Leu 1100	Glu Gly Ser Ile Ser 1105	Phe Arg Phe Thr Ser 1110	Glu Gly Met
Asn Thr 1115	Ile Thr Val Gln Val 1120	Ser Ala Gly Asn Ala 1125	Ile Leu Gln
Asp Thr 1130	Lys Thr Ile Ala Val 1135	Tyr Glu Glu Phe Arg 1140	Ser Leu Arg
Leu Ser 1145	Phe Ser Pro Asn Leu 1150	Asp Asp Tyr Asn Pro 1155	Asp Ile Pro
Glu Trp 1160	Arg Arg Asp Ile Gly 1165	Arg Val Ile Lys Lys 1170	Ser Leu Val
Glu Ala 1175	Thr Gly Val Pro Gly 1180	Gln His Ile Leu Val 1185	Ala Val Leu
Pro Gly 1190	Leu Pro Thr Thr Ala 1195	Glu Leu Phe Val Leu 1200	Pro Tyr Gln
Asp Pro 1205	Ala Gly Glu Asn Lys 1210	Arg Ser Thr Asp Asp 1215	Leu Glu Gln
Ile Ser 1220	Glu Leu Leu Ile His 1225	Thr Leu Asn Gln Asn 1230	Ser Val His
Phe Glu 1235	Leu Lys Pro Gly Val 1240	Arg Val Leu Val His 1245	Ala Ala His
Leu Thr 1250	Ala Ala Pro Leu Val 1255	Asp Leu Thr Pro Thr 1260	His Ser Gly

Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala
1265 1270 1275

Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn
1280 1285 1290

Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser
1295 1300 1305

Pro Val Ser His Phe Glu Ser Arg Pro Ser Val Pro Gln Thr Glu
1310 1315 1320

Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln
1325 1330 1335

Leu Ile Gly Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys
1340 1345 1350

Glu Ile Pro Thr Tyr Val Asn Val
1355 1360

<210> 35
<211> 1165
5 <212> PRT
<213> Pan troglodytes
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1165)
10 <223> proSorCS1
<400> 35

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Pro Pro His Pro Ser Ser Ala Pro Arg Ser
1 5 10 15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Leu Val Val Arg Pro Leu Phe Ser Val Ala
35 40 45

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

Ser Met Ala Val Ala Ala Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Ala
65 70 75 80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg Ser Pro Arg
85 90 95

ES 2 595 579 T3

Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gly	Gly	Gln	Gln	Glu	Pro	Gly	Thr	Leu	Glu	Arg	100	105	110	
Asp	Pro	Asp	Lys	Ala	Thr	Arg	Phe	Arg	Met	Glu	Glu	Leu	Arg	Leu	Thr	115	120	125	
Ser	Thr	Thr	Phe	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Ser	Ala	His	Asn	Gln	Ala	Met	130	135	140	
Val	His	Trp	Ser	Gly	His	Asn	Ser	Ser	Val	Ile	Leu	Ile	Leu	Thr	Lys	145	150	155	160
Leu	Tyr	Asp	Tyr	Asn	Leu	Gly	Ser	Ile	Thr	Glu	Ser	Ser	Leu	Trp	Arg	165	170	175	
Ser	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asp	Lys	Val	Gly	180	185	190	
Leu	Lys	Thr	Ile	Leu	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Val	Cys	Pro	Thr	Asn	Lys	Arg	195	200	205	
Lys	Ile	Met	Leu	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Ile	Glu	Ser	Ser	Leu	Leu	Ile	210	215	220	
Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Thr	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Arg	Leu	Asn	Phe	Tyr	225	230	235	240
Ile	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp	Ile	Leu	Ala	245	250	255	
Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe	Gly	Arg	Arg	260	265	270	
Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Gly	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe	Tyr	Trp	Ser	275	280	285	
Val	Met	Gly	Ser	Asn	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu	Glu	Ala	Arg	290	295	300	
Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	His	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	Cys	305	310	315	320
Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Gln	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp	325	330	335	
Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	His	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	340	345	350	

ES 2 595 579 T3

Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala Gln
 355 360 365
 Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
 370 375 380
 Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
 385 390 395 400
 Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
 405 410 415
 Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Ile
 420 425 430
 Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala
 435 440 445
 Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
 450 455 460
 Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg Gly
 465 470 475 480
 Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
 485 490 495
 Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Lys Asp
 500 505 510
 Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
 515 520 525
 Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
 530 535 540
 Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln
 545 550 555 560
 Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
 565 570 575
 Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
 580 585 590
 Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
 595 600 605
 Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu

ES 2 595 579 T3

610	615	620
Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys		
625	630	635 640
Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala		
	645	650 655
Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg		
	660	665 670
Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys		
	675	680 685
Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His		
	690	695 700
Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu		
705	710	715 720
Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr		
	725	730 735
Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr		
	740	745 750
Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg		
	755	760 765
Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val		
	770	775 780
Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile		
785	790	795 800
Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser		
	805	810 815
Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe		
	820	825 830
Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val		
	835	840 845
Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu		
	850	855 860
Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu		
865	870	875 880

Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn
 885 890 895

Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Arg Phe
 900 905 910

Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
 915 920 925

Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg
 930 935 940

Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
 945 950 955 960

Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu
 965 970 975

Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu
 980 985 990

Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp
 995 1000 1005

Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu Gln Ile
 1010 1015 1020

Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe
 1025 1030 1035

Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu
 1040 1045 1050

Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser
 1055 1060 1065

Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val
 1070 1075 1080

Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val
 1085 1090 1095

Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser Pro
 1100 1105 1110

Val Ser His Phe Glu Ser Arg Pro Ser Val Pro Gln Thr Glu Leu
 1115 1120 1125

ES 2 595 579 T3

Arg Arg Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu
1130 1135 1140

Ile Gly Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu
1145 1150 1155

Ile Pro Thr Tyr Val Asn Val
1160 1165

<210> 36
5 <211> 1088
<212> PRT
<213> Pan troglodytes
<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <222> (1)..(1088)
<223> SorCS1 maduro
<400> 36

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
35 40 45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
115 120 125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
130 135 140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
145 150 155 160

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

ES 2 595 579 T3

Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser
 595 600 605
 Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr
 610 615 620
 Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro
 625 630 635 640
 Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser
 645 650 655
 Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg
 660 665 670
 Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg

ES 2 595 579 T3

675	680	685
Gly Leu Arg Ile Val Thr	Ala Asp Gly Lys Leu Thr	Ala Glu Gln Gly
690	695	700
His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg		
705	710	715
Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val		
	725	730
Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val		
	740	745
Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp		
	755	760
Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His		
	770	775
Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr		
	785	790
Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp		
	805	810
Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser		
	820	825
Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser		
	835	840
Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu		
	850	855
Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr		
	865	870
Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys		
	885	890
Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val		
	900	905
Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro		
	915	920
Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu		
	930	935
		940

Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His
945 950 955 960

Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu
965 970 975

Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala
980 985 990

Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val
995 1000 1005

Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala
1010 1015 1020

Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Ile Ser Pro Val Ser
1025 1030 1035

His Phe Glu Ser Arg Pro Ser Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg Arg
1040 1045 1050

Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile Gly
1055 1060 1065

Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro
1070 1075 1080

Thr Tyr Val Asn Val
1085

<210> 37

<211> 990

5 <212> PRT

<213> Pan troglodytes

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(990)

10 <223> SorCS1 soluble

<400> 37

Ser Gly Ala Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Ala Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
35 40 45

ES 2 595 579 T3

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

Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp
 305 310 315 320
 Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu
 340 345 350
 Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Lys Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Thr Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560

ES 2 595 579 T3

Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser
 595 600 605
 Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr
 610 615 620
 Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro
 625 630 635 640
 Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser
 645 650 655
 Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg
 660 665 670
 Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg
 675 680 685
 Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly
 690 695 700
 His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg
 705 710 715 720
 Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val
 725 730 735
 Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val
 740 745 750
 Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp
 755 760 765
 Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His
 770 775 780
 Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr
 785 790 795 800
 Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp
 805 810 815
 Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser


```

      820              825              830
Phe Arg Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser
      835              840              845

Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu
      850              855              860

Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr
      865              870              875              880

Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Gly Arg Val Ile Lys
      885              890              895

Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val
      900              905              910

Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Thr Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
      915              920              925

Tyr Gln Asp Pro Ala Gly Glu Asn Lys Arg Ser Thr Asp Asp Leu Glu
      930              935              940

Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Thr Leu Asn Gln Asn Ser Val His
      945              950              955              960

Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu
      965              970              975

Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
      980              985              990

```

<210> 38

<211> 997

5 <212> PRT

<213> Canis lupus familiaris

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(997)

10 <223> SorCS1 maduro

<400> 38

```

Met Arg Lys Val Ser Glu Ile Met Val Leu Arg Ser Trp His Ser Val
1              5              10              15

Ile Leu Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr
20              25              30

Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys

```

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

ES 2 595 579 T3

Lys Gly Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr
 305 310 315 320
 Phe Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro
 325 330 335
 Asp Thr Asp Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys
 340 345 350
 Ser Leu His Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly
 355 360 365
 Ile Ile Ala Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly
 370 375 380
 Asn Ile Gly Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser
 385 390 395 400
 Ser Asp Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser
 405 410 415
 Val Leu Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr
 420 425 430
 Ser Leu Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser
 435 440 445
 Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val
 450 455 460
 Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His
 465 470 475 480
 Phe Ser His Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser
 485 490 495
 Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu
 500 505 510
 His Ser Gln Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys
 515 520 525
 Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala
 530 535 540
 Met Glu Ser Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp
 545 550 555 560

Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp
 565 570 575

Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr
 580 585 590

Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp
 595 600 605

Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys
 610 615 620

Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala
 625 630 635 640

Glu Gln Gly His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp
 645 650 655

Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val
 660 665 670

Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr
 675 680 685

His Asn Val Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu
 690 695 700

Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu
 705 710 715 720

His Val His Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val
 725 730 735

Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr
 740 745 750

Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly
 755 760 765

Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val
 770 775 780

Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala
 785 790 795 800

Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu
 805 810 815

Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg
 820 825 830
 Val Ile Lys Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His
 835 840 845
 Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe
 850 855 860
 Val Leu Pro Tyr Gln Asp Pro Thr Gly Glu Asn Lys Arg Ser Ala Glu
 865 870 875 880
 Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn
 885 890 895
 Ser Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Ile Leu Val His Ala
 900 905 910
 Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
 915 920 925
 Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala
 930 935 940
 Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Arg Val Ala Leu Pro Ser Pro
 945 950 955 960
 Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ser Leu Arg Leu Gln Arg
 965 970 975
 Ala Arg His Ala Thr Pro Pro Ser Thr Pro Lys Arg Gly Ser Ala Gly
 980 985 990
 Ala Gln Phe Ala Ile
 995

<210> 39

<211> 929

<212> PRT

5 <213> Canis lupus familiaris

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (929)

<223> SorCS1 soluble

10 <400> 39

Met Arg Lys Val Ser Glu Ile Met Val Leu Arg Ser Trp His Ser Val
 1 5 10 15

ES 2 595 579 T3

Ile Leu Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr
20 25 30

Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys
35 40 45

Leu Asn Asp Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val
50 55 60

Cys Pro Thr Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile
65 70 75 80

Glu Ser Ser Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys
85 90 95

Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln
100 105 110

Glu Asp Trp Ile Leu Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Tyr Ser Ser
115 120 125

Ala Glu Phe Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Gly Val Val Pro
130 135 140

Asn Arg Phe Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu
145 150 155 160

Val His Leu Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser Gln Tyr Leu Thr
165 170 175

Cys Arg Met Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro
180 185 190

Gly Tyr Ile Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe
195 200 205

Val Gln Leu Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg
210 215 220

Arg Asn Ala Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys
225 230 235 240

Asp Met His Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val
245 250 255

Gln Glu Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr
260 265 270

Arg Gly Val Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg

ES 2 595 579 T3

275		280		285
Gly Pro Glu Gly Asn Ile Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile				
290		295		300
Lys Gly Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr				
305		310		315
Phe Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro				
		325		330
Asp Thr Asp Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys				
		340		345
Ser Leu His Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly				
		355		360
Ile Ile Ala Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly				
		370		375
Asn Ile Gly Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser				
385		390		395
Ser Asp Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser				
		405		410
Val Leu Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr				
		420		425
Ser Leu Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser				
		435		440
Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val				
		450		455
Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His				
465		470		475
Phe Ser His Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser				
		485		490
Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu				
		500		505
His Ser Gln Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys				
		515		520
Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala				
		530		535
				540

ES 2 595 579 T3

Met Glu Ser Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp
545 550 555 560

Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp
565 570 575

Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr
580 585 590

Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp
595 600 605

Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys
610 615 620

Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala
625 630 635 640

Glu Gln Gly His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp
645 650 655

Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val
660 665 670

Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr
675 680 685

His Asn Val Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu
690 695 700

Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu
705 710 715 720

His Val His Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val
725 730 735

Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr
740 745 750

Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly
755 760 765

Ser Ile Ser Phe Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val
770 775 780

Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala
785 790 795 800

Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu
805 810 815

Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg
820 825 830

Val Ile Lys Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His
835 840 845

Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe
850 855 860

Val Leu Pro Tyr Gln Asp Pro Thr Gly Glu Asn Lys Arg Ser Ala Glu
865 870 875 880

Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu Leu Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn
885 890 895

Ser Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Ile Leu Val His Ala
900 905 910

Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser
915 920 925

Gly

<210> 40

<211> 1196

5 <212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1196)

10 <223> preproSorCS1

<400> 40

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

Leu Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Val Leu Cys Ala Pro Gly Ser Cys
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Cys Cys Pro Pro Arg His Pro Ser Ala Ala Pro Arg
35 40 45

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

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

ES 2 595 579 T3

Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala
 325 330 335
 Arg Thr Val Asp Gly His Ser Gln Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn
 340 345 350
 Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro
 355 360 365
 Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser
 370 375 380
 Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala
 385 390 395 400
 Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile
 405 410 415
 Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln
 420 425 430
 Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe
 435 440 445
 Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn
 450 455 460
 Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu
 465 470 475 480
 Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn
 485 490 495
 Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg
 500 505 510
 Gly Asp Pro Val His Cys Val Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His
 515 520 525
 Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg
 530 535 540
 Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn
 565 570 575
 Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp

ES 2 595 579 T3

580										585					590						
Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg						
		595					600					605									
His	Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser						
	610					615					620										
Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly						
625					630					635					640						
Glu	Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Leu	Leu	Asp	His	Ser	His	Ser	Asp	Trp						
			645						650					655							
Leu	Val	Thr	Ala	Leu	Gln	Pro	Cys	Cys	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Asn	Glu						
			660					665					670								
Trp	Glu	Asp	Lys	Ile	Ala	Trp	Lys	Pro	Gln	Asp	Gln	Gly	Glu	Ala	Cys						
		675					680					685									
Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Arg	Lys						
	690					695					700										
Cys	Met	Gln	Gly	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	Glu	Pro	Cys	Val						
705					710					715					720						
Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Glu	Arg	His	Ser						
			725						730					735							
Asn	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser						
			740					745					750								
Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	Thr	Gly	Tyr	Arg						
		755					760					765									
Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	Glu	Gln	Tyr	Thr						
	770				775						780										
Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Arg	Ile						
785					790				795						800						
Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	His	Asn	Val	Thr						
			805					810					815								
Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	Thr	Leu	Ile	Gln						
		820					825						830								
Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Leu	Ser	Ser						
		835					840					845									

ES 2 595 579 T3

Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr His Asn Val Gly Ile Phe Arg
850 855 860

Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
865 870 875 880

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro
885 890 895

Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp
900 905 910

Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn
915 920 925

Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ala Phe Lys Phe Thr
930 935 940

Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala
945 950 955 960

Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser
965 970 975

Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile
980 985 990

Pro Glu Trp Arg Arg Asp Val Ser Arg Val Ile Lys Lys Ala Leu Val
995 1000 1005

Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu
1010 1015 1020

Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro His Gln
1025 1030 1035

Asp Pro Thr Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ala Glu Asp Leu Glu Gln
1040 1045 1050

Ile Ser Glu Leu Met Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Ser Val His
1055 1060 1065

Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His
1070 1075 1080

Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
1085 1090 1095

ES 2 595 579 T3

```

Ser Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala
1100                      1105                      1110

Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn
1115                      1120                      1125

Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Val Ser
1130                      1135                      1140

Arg Val Ser His Pro Glu Ser Arg Pro Tyr Val Pro Gln Thr Glu
1145                      1150                      1155

Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln
1160                      1165                      1170

Leu Ile Gly Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys
1175                      1180                      1185

Glu Ile Pro Thr Tyr Val Asn Val
1190                      1195

```

```

<210> 41
<211> 1163
5 <212> PRT
<213> Bos taurus
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1163)
10 <223> proSorCS1
<400> 41

```

```

Gly Gly Ser Cys Cys Pro Pro Arg His Pro Ser Ala Ala Pro Arg Trp
1          5          10          15

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

Pro Ala Thr Pro Leu Pro Gln Leu Gly Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35          40          45

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

Ser Val Ala Val Ala Pro Arg Ser Gly Arg Lys Arg Arg Ser Gly Glu
65          70          75          80

Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Thr Ser Arg Ser Pro Arg
85          90          95

```

Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Arg	Gly	Gln	Leu	Glu	Pro	Gly	Thr	Leu	Glu	Arg
		100					105						110		
Asp	Pro	Asp	Lys	Ala	Thr	Arg	Phe	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Leu	Thr
		115					120					125			
Ser	Thr	Thr	Phe	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Ser	Ala	His	Asn	Gln	Ala	Met
	130					135					140				
Val	His	Trp	Ser	Gly	His	Asn	Ser	Ser	Val	Ile	Leu	Ile	Leu	Thr	Lys
145					150					155					160
Leu	Phe	Asp	Tyr	Asn	Leu	Gly	Ser	Ile	Thr	Glu	Ser	Ser	Leu	Trp	Arg
				165					170					175	
Ser	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asp	Lys	Val	Gly
			180					185					190		
Leu	Lys	Thr	Ile	Leu	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Val	Cys	Pro	Thr	Asn	Lys	Arg
		195					200					205			
Lys	Ile	Met	Leu	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Ile	Glu	Ser	Ser	Leu	Leu	Ile
	210					215					220				
Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Thr	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Arg	Leu	Asn	Phe	Tyr
225					230					235					240
Ile	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp	Ile	Leu	Ala
				245					250					255	
Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe	Gly	Arg	Arg
			260					265					270		
Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ala	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe	Tyr	Trp	Ser
		275					280					285			
Val	Met	Gly	Ser	Asn	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu	Glu	Ala	Arg
	290					295					300				
Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Gln	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	Cys
305					310					315					320
Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp
				325					330					335	
Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly
			340					345					350		

Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Ala Gln
355 360 365

Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
370 375 380

Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
385 390 395 400

Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
405 410 415

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

Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala
435 440 445

Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
450 455 460

Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Arg Gly
465 470 475 480

Asp Pro Val His Cys Val Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
485 490 495

Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp
500 505 510

Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
515 520 525

Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
530 535 540

Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln
545 550 555 560

Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
565 570 575

Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
580 585 590

Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
595 600 605

Glu Thr Leu Ile Met Thr Leu Leu Asp His Ser His Ser Asp Trp Leu

610		615		620	
Val Thr Ala Leu Gln Pro Cys Cys Leu Phe Leu Leu Gly Asn Glu Trp					
625		630		635	640
Glu Asp Lys Ile Ala Trp Lys Pro Gln Asp Gln Gly Glu Ala Cys Ile					
		645		650	655
Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys Cys					
		660		665	670
Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val Cys					
		675		680	685
Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser Asn					
		690		695	700
Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys					
		705		710	715
Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Lys					
		725		730	735
Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala					
		740		745	750
Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile Val					
		755		760	765
Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr Leu					
		770		775	780
Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln Val					
		785		790	795
Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser Met					
		805		810	815
Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr His Asn Val Gly Ile Phe Arg Val					
		820		825	830
Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu Tyr					
		835		840	845
Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu Pro Phe					
		850		855	860
Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu Trp Pro					
		865		870	875
					880

Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn Asn Thr
 885 890 895
 Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ala Phe Lys Phe Thr Ser
 900 905 910
 Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn Ala Ile
 915 920 925
 Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu
 930 935 940
 Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro
 945 950 955 960
 Glu Trp Arg Arg Asp Val Ser Arg Val Ile Lys Lys Ala Leu Val Glu
 965 970 975
 Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly
 980 985 990
 Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro His Gln Asp Pro Thr
 995 1000 1005
 Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ala Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu
 1010 1015 1020
 Leu Met Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu Leu
 1025 1030 1035
 Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala
 1040 1045 1050
 Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met
 1055 1060 1065
 Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val
 1070 1075 1080
 Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala
 1085 1090 1095
 Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Val Ser Arg Val Ser
 1100 1105 1110
 His Pro Glu Ser Arg Pro Tyr Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg Arg
 1115 1120 1125

ES 2 595 579 T3

Pro Gly Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile Gly
1130 1135 1140

Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro
1145 1150 1155

Thr Tyr Val Asn Val
1160

<210> 42

<211> 1086

5 <212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1086)

10 <223> SorCS1 maduro

<400> 42

Ser Gly Glu Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Thr Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Arg Gly Gln Leu Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Leu Glu Glu Leu
35 40 45

Lys Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Phe Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
115 120 125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
130 135 140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
145 150 155 160

ES 2 595 579 T3

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

Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Leu Leu Asp His Ser His Ser
 530 535 540
 Asp Trp Leu Val Thr Ala Leu Gln Pro Cys Cys Leu Phe Leu Leu Gly
 545 550 555 560
 Asn Glu Trp Glu Asp Lys Ile Ala Trp Lys Pro Gln Asp Gln Gly Glu
 565 570 575
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 580 585 590
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 595 600 605
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 610 615 620
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 625 630 635 640
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 645 650 655
 Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 660 665 670
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu

ES 2 595 579 T3

675	680	685
Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn 690 695 700		
Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu 705 710 715 720		
Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu 725 730 735		
Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr His Asn Val Gly Ile 740 745 750		
Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala 755 760 765		
Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser 770 775 780		
Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val 785 790 795 800		
Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly 805 810 815		
Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ala Phe Lys 820 825 830		
Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly 835 840 845		
Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe 850 855 860		
Arg Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro 865 870 875 880		
Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Val Ser Arg Val Ile Lys Lys Ala 885 890 895		
Leu Val Glu Ala Thr Gly Val Pro Gly Gln His Ile Leu Val Ala Val 900 905 910		
Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro His Gln 915 920 925		
Asp Pro Thr Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ala Glu Asp Leu Glu Gln Ile 930 935 940		

ES 2 595 579 T3

Ser Glu Leu Met Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Ser Val His Phe Glu
945 950 955 960

Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala
965 970 975

Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met Leu
980 985 990

Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr
995 1000 1005

Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala Gln Met
1010 1015 1020

Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Met Val Ser Arg Val Ser His Pro
1025 1030 1035

Glu Ser Arg Pro Tyr Val Pro Gln Thr Glu Leu Arg Arg Pro Gly
1040 1045 1050

Gln Leu Ile Asp Glu Lys Val Glu Ser Gln Leu Ile Gly Ser Ile
1055 1060 1065

Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro Thr Tyr
1070 1075 1080

Val Asn Val
1085

- <210> 43
- <211> 988
- 5 <212> PRT
- <213> Bos taurus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(988)
- 10 <223> SorCS1 soluble
- <400> 43

Ser Gly Glu Asp Gln Glu Lys Ala Glu Arg Gly Glu Gly Thr Ser Arg
1 5 10 15

Ser Pro Arg Gly Val Leu Arg Asp Arg Gly Gln Leu Glu Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Glu Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Leu Glu Glu Leu
35 40 45

Lys Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
 50 55 60

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

Leu Thr Lys Leu Phe Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
 85 90 95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
 100 105 110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
 115 120 125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
 130 135 140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
 165 170 175

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

Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ala Val Val Pro Asn Arg Phe
 195 200 205

Tyr Trp Ser Val Met Gly Ser Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu
 210 215 220

Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly His Ser Gln Tyr Leu Thr Cys Arg Met
 225 230 235 240

Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile
 245 250 255

Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu
 260 265 270

Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala
 275 280 285

Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His
 290 295 300

Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp
 305 310 315 320
 Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val
 325 330 335
 Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu
 340 345 350
 Gly Asn Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Val Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Leu Leu Asp His Ser His Ser
 530 535 540
 Asp Trp Leu Val Thr Ala Leu Gln Pro Cys Cys Leu Phe Leu Leu Gly
 545 550 555 560

ES 2 595 579 T3

Asn Glu Trp Glu Asp Lys Ile Ala Trp Lys Pro Gln Asp Gln Gly Glu
 565 570 575
 Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu
 580 585 590
 Arg Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro
 595 600 605
 Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg
 610 615 620
 His Ser Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser
 625 630 635 640
 Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly
 645 650 655
 Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln
 660 665 670
 Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu
 675 680 685
 Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn
 690 695 700
 Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu
 705 710 715 720
 Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu
 725 730 735
 Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr His Asn Val Gly Ile
 740 745 750
 Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala
 755 760 765
 Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser
 770 775 780
 Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val
 785 790 795 800
 Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly
 805 810 815
 Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ala Phe Lys

ES 2 595 579 T3

	820		825		830										
Phe	Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly
		835					840					845			
Asn	Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Glu	Phe
	850					855					860				
Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro
865						870				875					880
Asp	Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Val	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	Lys	Ala
				885					890					895	
Leu	Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Gly	Gln	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val
			900					905					910		
Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Ala	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	His	Gln
		915					920					925			
Asp	Pro	Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Arg	Pro	Ala	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Ile
	930					935					940				
Ser	Glu	Leu	Met	Ile	His	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Ser	Val	His	Phe	Glu
945					950					955					960
Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Gln	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	Thr	Ala
				965					970					975	
Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser	Gly				
			980					985							

<210> 44

<211> 1369

5 <212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1369)

10 <223> preproSorCS1

<400> 44

Met	Arg	Ala	Gln	Val	Phe	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys
1				5					10					15	
His	Thr	Asp	Gly	Ile	Pro	Thr	Val	Pro	Ser	Ile	Asn	Val	Ile	Pro	Glu
			20					25					30		
Arg	Ser	Lys	Glu	Leu	Leu	Val	Pro	Arg	Gly	Arg	Val	Leu	Trp	Leu	Leu

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

ES 2 595 579 T3

Asp Gly Gly Gln Gln Gly Pro Gly Thr Gly Ala Arg Asp Pro Asp Lys
 305 310 315 320
 Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe
 325 330 335
 Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met Val His Trp Ser
 340 345 350
 Gly His Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr
 355 360 365
 Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr
 370 375 380
 Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile
 385 390 395 400
 Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu
 405 410 415
 Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu
 420 425 430
 Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu
 435 440 445
 Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala Tyr Ser Gln Asp
 450 455 460
 Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Ala Glu Phe Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile
 465 470 475 480
 Gln Glu Ala Val Val Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser Val Leu Gly Ser
 485 490 495
 Asn Lys Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Arg Thr Val Asp Gly
 500 505 510
 His Ser Ile Tyr Leu Thr Cys Arg Met Gln Asn Cys Thr Glu Ala Asn
 515 520 525
 Arg Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp Pro Asp Ser Leu Ile Val
 530 535 540
 Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly Gly Arg Pro His
 545 550 555 560

ES 2 595 579 T3

Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Pro Phe Ala Gln Met Lys Leu Pro
 565 570 575
 Lys Tyr Ala Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser Thr Asp Glu Asn
 580 585 590
 Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn
 595 600 605
 Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu
 610 615 620
 Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Val Met Ile Asp Leu
 625 630 635 640
 Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile
 645 650 655
 Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp
 660 665 670
 Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg Gly Asp Pro Val His
 675 680 685
 Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu Lys Val Ser Glu
 690 695 700
 Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser
 705 710 715 720
 Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp
 725 730 735
 Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile
 740 745 750
 Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu
 755 760 765
 Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser
 770 775 780
 Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro
 785 790 795 800
 Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile
 805 810 815

Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val
820 825 830

Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp
835 840 845

Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly
850 855 860

Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln
865 870 875 880

Gly Thr Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu
885 890 895

Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Ser Ser Gly Gln
900 905 910

Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys
915 920 925

Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val
930 935 940

Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro
945 950 955 960

Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala
965 970 975

Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr Leu Met Val
980 985 990

Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe
995 1000 1005

Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser Ser Met Glu
1010 1015 1020

Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg Val
1025 1030 1035

Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val Leu
1040 1045 1050

Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
1055 1060 1065

Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val

ES 2 595 579 T3

1070		1075		1080
Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr	1085	1090		1095
Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser	1100	1105		1110
Phe Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val	1115	1120		1125
Ser Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val	1130	1135		1140
Tyr Glu Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu	1145	1150		1155
Asp Asp Tyr Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser	1160	1165		1170
Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser	1175	1180		1185
Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala	1190	1195		1200
Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp Gly Ala Arg Glu Asn Lys	1205	1210		1215
Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His	1220	1225		1230
Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val	1235	1240		1245
Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala Ala Pro Leu Val	1250	1255		1260
Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser Ala Met Leu Met Leu Leu	1265	1270		1275
Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe	1280	1285		1290
Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala Gln Met Gln Asn	1295	1300		1305
Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro Val Ser His Thr Glu Ser	1310	1315		1320

Arg Pro Thr Ala Pro His Pro Asp Leu Arg Arg Pro Gly Gln Leu
1325 1330 1335

Val Asp Glu Lys Val Glu Ser His Leu Leu Gly Ser Ile Ser Ile
1340 1345 1350

Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro Thr Tyr Val Asn
1355 1360 1365

Val

- <210> 45
- 5 <211> 1165
- <212> PRT
- <213> Rattus norvegicus
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- 10 <222> (1)..(1165)
- <223> proSorCS1
- <400> 45

Ser Leu Ser Cys Cys Pro Pro Gln His Pro Ser Ser Thr Pro Arg Trp
1 5 10 15

Thr Leu Thr Pro Arg Gly Phe Ser Tyr Pro Gly Pro Leu Gly Arg Ala
20 25 30

Pro Ala Thr Pro Pro Pro Leu Phe Met Arg Pro Leu Phe Ala Val Ala
35 40 45

Pro Gly Asp Arg Ala Leu Phe Leu Glu Arg Ala Gly Gly Ser Arg Val
50 55 60

Ser Val Ala Thr Ala Ser Arg Ser Gly Arg Arg Arg Arg Ser Gly Met
65 70 75 80

Asp Pro Glu Lys Thr Glu Pro Gly Glu Gly Thr Ser Arg Ser Arg Arg
85 90 95

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

Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu Arg Leu Thr
115 120 125

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
130 135 140

ES 2 595 579 T3

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

Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
 405 410 415
 Leu Ala Leu Glu Asn Val Gln Ser Ser Arg Gly Pro Glu Gly Asn Val
 420 425 430
 Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala
 435 440 445
 Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
 450 455 460
 Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp Leu Arg Gly
 465 470 475 480
 Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
 485 490 495
 Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala Ser Arg Asp
 500 505 510
 Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly Ser Glu Leu
 515 520 525
 Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr
 530 535 540
 Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr Leu Asp Gln
 545 550 555 560
 Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His
 565 570 575
 Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe
 580 585 590
 Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu Pro Gly Glu
 595 600 605
 Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu
 610 615 620
 Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys
 625 630 635 640
 Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala
 645 650 655

Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys Ser Glu Arg
 660 665 670

Lys Cys Met Gln Gly Thr Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser Glu Pro Cys
 675 680 685

Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 690 695 700

Ser Ser Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro Ser Ser Leu
 705 710 715 720

Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr
 725 730 735

Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 740 745 750

Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu Arg
 755 760 765

Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 770 775 780

Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg Thr Leu Ile
 785 790 795 800

Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val Asn Leu Ser
 805 810 815

Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 820 825 830

Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp Ser Ala Val
 835 840 845

Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 850 855 860

Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
 865 870 875 880

Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Tyr Gly Asn
 885 890 895

Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser Phe Lys Phe
 900 905 910

Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn

ES 2 595 579 T3

915	920	925
Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Glu Phe Arg 930 935 940		
Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp 945 950 955 960		
Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys Lys Ser Leu 965 970 975		
Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val Ala Val Leu 980 985 990		
Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro Tyr Gln Asp 995 1000 1005		
Gly Ala Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu Gln Ile 1010 1015 1020		
Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His Phe 1025 1030 1035		
Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu 1040 1045 1050		
Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly Ser 1055 1060 1065		
Ala Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val 1070 1075 1080		
Phe Val Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val 1085 1090 1095		
Tyr Ala Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro 1100 1105 1110		
Val Ser His Thr Glu Ser Arg Pro Thr Ala Pro His Pro Asp Leu 1115 1120 1125		
Arg Arg Pro Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser His Leu 1130 1135 1140		
Leu Gly Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu 1145 1150 1155		
Ile Pro Thr Tyr Val Asn Val 1160 1165		

<210> 46
 <211> 1088
 <212> PRT
 5 <213> Rattus norvegicus
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1088)
 <223> SorCS1 maduro
 10 <400> 46

```

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

Ser Arg Arg Asp Met Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Gly Pro Gly Thr
          20              25              30

Gly Ala Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
          35              40              45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
 50              55              60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser
          85              90              95

Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp
          100              105              110

Lys Val Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr
          115              120              125

Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Ile Glu Ser Ser
          130              135              140

Leu Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu
145              150              155              160

Asn Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp
          165              170              175

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

Gly Arg Arg Trp Gln Leu Ile Gln Glu Ala Val Val Pro Asn Arg Phe
          195              200              205
  
```

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

ES 2 595 579 T3

Gly	Asn	Thr	Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Ile	Leu	Tyr	465	470	475	480
Leu	Asp	Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Met	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	485	490	495	
Ile	Arg	His	Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Ser	Trp	Ser	Lys	500	505	510	
Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Val	Leu	Gly	Glu	515	520	525	
Pro	Gly	Glu	Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	530	535	540	
Arg	Ser	Glu	Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	545	550	555	560
Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Arg	Pro	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	565	570	575	
Gly	Glu	Ala	Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Lys	Lys	Arg	Lys	580	585	590	
Ser	Glu	Arg	Lys	Cys	Met	Gln	Gly	Thr	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Ser	595	600	605	
Glu	Pro	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Ala	Asp	Phe	Asp	Cys	Asp	Tyr	Gly	Tyr	610	615	620	
Glu	Arg	His	Ser	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Ala	Phe	Trp	Phe	Asn	Pro	625	630	635	640
Ser	Ser	Leu	Ser	Lys	Asp	Cys	Ser	Leu	Gly	Gln	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ser	645	650	655	
Thr	Gly	Tyr	Arg	Lys	Val	Val	Ser	Asn	Asn	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Arg	660	665	670	
Glu	Gln	Tyr	Thr	Ala	Lys	Pro	Gln	Lys	Cys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	675	680	685	
Gly	Leu	Arg	Ile	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Gln	Gly	690	695	700	
His	Asn	Val	Thr	Leu	Met	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Gly	Asp	Val	Gln	Arg	705	710	715	720

Thr	Leu	Ile	Gln	Val	Asp	Phe	Gly	Asp	Gly	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Val	725	730	735
Asn	Leu	Ser	Ser	Met	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	His	Val	Tyr	Gln	Asn	Val	740	745	750
Gly	Ile	Phe	Arg	Val	Thr	Val	Gln	Val	Asp	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	755	760	765
Ser	Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	770	775	780
Leu	Ser	Leu	Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	785	790	795
Ala	Val	Leu	Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	805	810	815
Tyr	Gly	Asn	Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	820	825	830
Phe	Lys	Phe	Thr	Ser	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	835	840	845
Ala	Gly	Asn	Ala	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	850	855	860
Glu	Phe	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	865	870	875
Asn	Pro	Asp	Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Lys	885	890	895
Lys	Ser	Leu	Val	Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Val	900	905	910
Ala	Val	Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Thr	Ala	Ala	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	915	920	925
Tyr	Gln	Asp	Gly	Ala	Arg	Glu	Asn	Lys	Arg	Ser	Pro	Glu	Asp	Leu	Glu	930	935	940
Gln	Ile	Ser	Glu	Val	Leu	Ile	His	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Leu	Val	His	945	950	955
Phe	Glu	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Gln	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	965	970	975
Thr	Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Thr	His	Ser	Gly	Ser	Ala			

ES 2 595 579 T3

```

          980          985          990
Met Leu Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val
    995          1000          1005

Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Ile Asn Val Tyr Ala
    1010          1015          1020

Gln Met Gln Asn Glu Lys Glu Gln Glu Leu Ile Asn Pro Val Ser
    1025          1030          1035

His Thr Glu Ser Arg Pro Thr Ala Pro His Pro Asp Leu Arg Arg
    1040          1045          1050

Pro Gly Gln Leu Val Asp Glu Lys Val Glu Ser His Leu Leu Gly
    1055          1060          1065

Ser Ile Ser Ile Val Ala Glu Asn Gln Ser Thr Lys Glu Ile Pro
    1070          1075          1080

Thr Tyr Val Asn Val
    1085

```

```

<210> 47
<211> 990
5 <212> PRT
  <213> Rattus norvegicus
  <220>
  <221> MISC_FEATURE
  <222> (1)..(990)
10 <223> SorCS1 soluble
   <400> 47

```

```

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

Ser Arg Arg Asp Met Leu Arg Asp Gly Gly Gln Gln Gly Pro Gly Thr
    20          25          30

Gly Ala Arg Asp Pro Asp Lys Ala Thr Arg Phe Arg Met Glu Glu Leu
    35          40          45

Arg Leu Thr Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn
    50          55          60

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

Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser

```

85										90					95				
Leu	Trp	Arg	Ser	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Leu	Asn	Asp				
			100					105						110					
Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Thr	Ile	Leu	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Val	Cys	Pro	Thr				
		115					120						125						
Asn	Lys	Arg	Lys	Ile	Met	Leu	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu	Ile	Glu	Ser	Ser				
		130					135						140						
Leu	Leu	Ile	Ser	Ser	Asp	Glu	Gly	Ala	Thr	Tyr	Gln	Lys	Tyr	Arg	Leu				
145							150						155		160				
Asn	Phe	Tyr	Ile	Gln	Ser	Leu	Leu	Phe	His	Pro	Lys	Gln	Glu	Asp	Trp				
			165							170						175			
Ile	Leu	Ala	Tyr	Ser	Gln	Asp	Gln	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ser	Ala	Glu	Phe				
		180							185						190				
Gly	Arg	Arg	Trp	Gln	Leu	Ile	Gln	Glu	Ala	Val	Val	Pro	Asn	Arg	Phe				
		195					200						205						
Tyr	Trp	Ser	Val	Leu	Gly	Ser	Asn	Lys	Glu	Pro	Asp	Leu	Val	His	Leu				
		210					215						220						
Glu	Ala	Arg	Thr	Val	Asp	Gly	His	Ser	Ile	Tyr	Leu	Thr	Cys	Arg	Met				
225							230						235		240				
Gln	Asn	Cys	Thr	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile				
		245							250						255				
Asp	Pro	Asp	Ser	Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu				
		260							265						270				
Thr	Ser	Gly	Gly	Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Asn	Pro				
		275					280						285						
Phe	Ala	Gln	Met	Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His				
		290					295						300						
Val	Ile	Ser	Thr	Asp	Glu	Asn	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp				
305							310						315		320				
Asn	Gln	Asn	Asp	Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val				
		325							330						335				
Tyr	Phe	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Gln	Ser	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu				
		340					345						350						

ES 2 595 579 T3

Gly Asn Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val Ala Gly Ile Lys Gly Met
 355 360 365
 Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr
 370 375 380
 Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln Ala Pro Asp Ala Asp
 385 390 395 400
 Leu Arg Gly Asp Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His
 405 410 415
 Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Ile Ile Ala
 420 425 430
 Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val Ala Ser Gly Asn Ile Gly
 435 440 445
 Ser Glu Leu Ser Asp Ser Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala
 450 455 460
 Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Ile Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Met Lys His Thr Ser Leu Pro
 485 490 495
 Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Arg Ser Trp Ser Lys
 500 505 510
 Tyr Ser Phe Thr Ser Ile Pro Leu Phe Val Asp Gly Val Leu Gly Glu
 515 520 525
 Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His
 530 535 540
 Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp
 545 550 555 560
 Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Arg Pro Trp Gln Leu His Ser Gln
 565 570 575
 Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Lys Lys Arg Lys
 580 585 590
 Ser Glu Arg Lys Cys Met Gln Gly Thr Tyr Ala Gly Ala Met Glu Ser
 595 600 605

Glu Pro Cys Val Cys Thr Glu Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr
 610 615 620

Glu Arg His Ser Ser Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Phe Asn Pro
 625 630 635 640

Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser
 645 650 655

Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg
 660 665 670

Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Lys Cys Pro Gly Lys Ala Pro Arg
 675 680 685

Gly Leu Arg Ile Val Thr Ala Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly
 690 695 700

His Asn Val Thr Leu Met Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Val Gln Arg
 705 710 715 720

Thr Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Ile Ala Val Ser Tyr Val
 725 730 735

Asn Leu Ser Ser Met Glu Asp Gly Ile Lys His Val Tyr Gln Asn Val
 740 745 750

Gly Ile Phe Arg Val Thr Val Gln Val Asp Asn Ser Leu Gly Ser Asp
 755 760 765

Ser Ala Val Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His
 770 775 780

Leu Ser Leu Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr
 785 790 795 800

Ala Val Leu Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp
 805 810 815

Tyr Gly Asn Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Ser
 820 825 830

Phe Lys Phe Thr Ser Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser
 835 840 845

Ala Gly Asn Ala Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu
 850 855 860

ES 2 595 579 T3

Glu Phe Arg Ser Leu Arg Leu Ala Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr
865 870 875 880

Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Ile Lys
885 890 895

Lys Ser Leu Val Glu Ala Thr Gly Ile Pro Ser Gln His Ile Leu Val
900 905 910

Ala Val Leu Pro Gly Leu Pro Thr Ala Ala Glu Leu Phe Val Leu Pro
915 920 925

Tyr Gln Asp Gly Ala Arg Glu Asn Lys Arg Ser Pro Glu Asp Leu Glu
930 935 940

Gln Ile Ser Glu Val Leu Ile His Lys Leu Asn Gln Asn Leu Val His
945 950 955 960

Phe Glu Leu Lys Pro Gly Val Gln Val Leu Val His Ala Ala His Leu
965 970 975

Thr Ala Ala Pro Leu Val Asp Leu Thr Pro Thr His Ser Gly
980 985 990

<210> 48

<211> 1258

5 <212> PRT

<213> Gallus gallus

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1258)

10 <223> preproSorCS1

<400> 48

Met Glu Lys Val Ala Gly Trp Tyr Pro Ala Trp His Val Ala Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Trp Thr Trp Leu Phe Leu Phe Thr Phe Gly Phe Thr Gly Ala Glu
20 25 30

Ile Thr Cys Arg Ser Cys His Ser Gln Val Asn Pro Gln Gln Gln His
35 40 45

Pro Gln Gln Gly Leu Pro Met His Leu Lys Thr Asp Arg Gly Glu Lys
50 55 60

Glu Arg Trp Arg Ile Pro Gly Glu Gln Gly Gly Glu Arg Gly Arg Gly
65 70 75 80

Ala Gly Met Asp Thr Glu Asp Ala Glu Leu Gln Ala Pro Phe Asp Pro
85 90 95

Ala Leu Ala Gly Thr Lys Phe Ser Gly Trp Glu Thr Arg Ser Trp Ala
100 105 110

Ser Glu Pro Glu Lys Ala Pro Gly Asp Ser Arg Pro Gly Ala Ala Ala
115 120 125

Ala Pro Thr Gly Glu Tyr Pro Gln Arg Gly Gln Ala Gly Gly Arg Arg
130 135 140

Asn Ser Ala Arg Arg Arg Arg Gly Arg Ser Pro Arg Gly Thr Ala Gly
145 150 155 160

Pro Gly Gly Ala Ala Gly Arg Glu Pro Gly Gly Ser Gly Ala Ala Arg
165 170 175

Phe Gly Leu Glu Glu Leu Arg Leu Gly Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr
180 185 190

Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met Val His Trp Ser Gly Gln Asn
195 200 205

Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly
210 215 220

Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr
225 230 235 240

Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Ile Gly Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr
245 250 255

Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp
260 265 270

Pro Glu Val Glu Ser Ser Leu Leu Ile Ser Thr Asp Glu Gly Ala Thr
275 280 285

Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr Ile His Ser Leu Leu Phe His
290 295 300

Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu
305 310 315 320

Phe Ser Ser Val Glu Phe Gly Arg Arg Trp Leu Leu Leu His Glu Gly
325 330 335

Val Ala Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser Met Met Val Ser Gly Arg Glu

ES 2 595 579 T3

340	345	350
Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Lys Thr Val Asp Gly His Ala Gln 355 360 365		
Tyr Ile Thr Cys Lys Met Gln Asn Cys Ser Glu Ala Ser Gln Asn Lys 370 375 380		
Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp His Asn Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp 385 390 395 400		
Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val 405 410 415		
Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Thr Pro Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser 420 425 430		
Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser Thr Asp Glu Ser Gln Val Phe 435 440 445		
Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile 450 455 460		
Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr Leu Ala Leu Glu Asn Val Lys 465 470 475 480		
Ser Ser Gln Gly Leu Asp Gly Asn Val Met Ile Asp Leu Tyr Glu Val 485 490 495		
Ala Gly Ile Lys Gly Met Phe Leu Ala Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln 500 505 510		
Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Asn Leu Leu 515 520 525		
Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Lys Gly Asn Pro Val His Cys Leu Leu 530 535 540		
Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr 545 550 555 560		
Thr Ser Gly Asn Ile Ala Ser Arg Asp Thr Ala Pro Ser Ile Ile Val 565 570 575		
Ala Ser Gly Asn Ile Gly Pro Glu Leu Ser Asp Asn Asp Ile Ser Met 580 585 590		
Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu 595 600 605		

Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln Gly Gly Val Leu Val Ala Ile
 610 615 620

Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu
 625 630 635 640

Gly Lys Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr Ser Leu Pro Leu Phe Val
 645 650 655

Asp Gly Ile Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu Thr Leu Ile Met Thr Val
 660 665 670

Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Ile Asp
 675 680 685

Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala Glu Glu Asp Tyr Trp Thr
 690 695 700

Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg
 705 710 715 720

Ile Tyr Arg Lys Arg Lys Ser Glu Lys Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr
 725 730 735

Ala Gly Ala Met Thr Ser Glu Pro Cys Val Cys Thr Asp Ala Asp Phe
 740 745 750

Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Arg Asn Gly Gln Cys Leu Pro
 755 760 765

Ala Phe Trp Tyr Asn Pro Ser Ser Leu Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly
 770 775 780

Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Lys Val Val Ser Asn Asn
 785 790 795 800

Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr Ala Lys Pro Gln Gln Cys
 805 810 815

Pro Gly Lys Ala Pro Gln Gly Leu Arg Ile Ile Thr Ser Asp Gly Lys
 820 825 830

Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr Phe Leu Val Gln Leu Glu
 835 840 845

Glu Gly Asp Leu Gln Arg Ser Leu Ile Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly
 850 855 860

ES 2 595 579 T3

Thr	Ala	Val	Ser	Tyr	Ala	Asn	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Asp	Gly	Ile	Lys	865		870		875		880
His	Thr	Tyr	Gln	Asn	Val	Gly	Ile	Phe	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Val	Glu		885		890		895	
Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Asn	Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys		900		905		910	
Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu	Pro	Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn		915		920		925	
Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Val	Leu	Trp	Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr		930		935		940	
Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Phe	Gly	Asn	Asn	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	945		950		955		960
Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Thr	Phe	Thr	Phe	Ser	Val	Glu	Gly	Met	Asn	Thr		965		970		975	
Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn	Thr	Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys		980		985		990	
Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Gln	Phe	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Phe	Ser		995		1000		1005	
Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp	Ile	Pro	Glu	Trp	Arg	Arg		1010		1015		1020		
Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Val	Lys	Arg	Ala	Leu	Val	Glu	Ala	Thr	Gly		1025		1030		1035		
Ile	Ser	Ser	Lys	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Leu	Pro	Gly	Leu	Pro		1040		1045		1050		
Thr	Ser	Ala	Glu	Leu	Phe	Ile	Leu	Pro	Tyr	Gln	Asp	Ala	Thr	Gly		1055		1060		1065		
Gly	Asn	Lys	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Ile	Ser	Glu	Ile	Leu		1070		1075		1080		
Ile	Gln	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Phe	Val	His	Phe	Glu	Leu	Lys	Pro		1085		1090		1095		
Gly	Val	Arg	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	Thr	Ala	Ala	Pro		1100		1105		1110		

ES 2 595 579 T3

```

Leu Val  Asp Leu Thr Pro Ser  His Ser Gly Ser Ala  Met Leu Met
 1115                1120                1125

Leu Leu  Ser Val Val Phe Val  Gly Leu Ala Val Phe  Val Ile Tyr
 1130                1135                1140

Lys Phe  Lys Arg Lys Ile Pro  Gly Leu Asn Ile Tyr  Ala Gln Met
 1145                1150                1155

Gln Asn  Glu Lys Asp Gln Glu  Met Val Ser Pro Val  Ser Gln Arg
 1160                1165                1170

Glu Ser  Ile Pro Asn Val Pro  Gln Ser Glu Leu Met  Ser Pro Glu
 1175                1180                1185

Gln Leu  Val Asp Glu Lys Leu  Asp Val Gln Pro Ile  Glu Gln Pro
 1190                1195                1200

Gln Ala  Thr Val Gln Asn Pro  Arg Lys Gly Asn Ala  Ala Lys Val
 1205                1210                1215

Val Trp  Thr Glu Asp Phe Gln  Lys Ala Cys Gly Ser  Pro Arg Gly
 1220                1225                1230

Phe Lys  Pro Arg Pro Gly Ala  Glu Val Phe Pro Gln  Leu Leu Ser
 1235                1240                1245

Pro Arg  Ala Gln Lys Lys Ser  Leu Pro Met
 1250                1255

```

```

<210> 49
<211> 1200
5 <212> PRT
  <213> Gallus gallus
  <220>
  <221> MISC_FEATURE
  <222> (1)..(1200)
10 <223> proSorCS1
  <400> 49

```

```

Thr Asp Arg Gly Glu Lys Glu Arg Trp Arg Ile Pro Gly Glu Gln Gly
 1          5          10          15

Gly Glu Arg Gly Arg Gly Ala Gly Met Asp Thr Glu Asp Ala Glu Leu
          20          25          30

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

```

ES 2 595 579 T3

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

305		310		315		320									
Glu	Ala	Ser	Gln	Asn	Lys	Pro	Phe	Pro	Gly	Tyr	Ile	Asp	His	Asn	Ser
				325					330					335	
Leu	Ile	Val	Gln	Asp	Asp	Tyr	Val	Phe	Val	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly
			340					345					350		
Arg	Pro	His	Tyr	Tyr	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Asn	Ala	Phe	Thr	Pro	Ile
		355					360					365			
Lys	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ser	Leu	Pro	Lys	Asp	Met	His	Val	Ile	Ser	Thr
	370					375					380				
Asp	Glu	Ser	Gln	Val	Phe	Ala	Ala	Val	Gln	Glu	Trp	Asn	Gln	Asn	Asp
385					390					395					400
Thr	Tyr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Asp	Thr	Arg	Gly	Val	Tyr	Phe	Thr	Leu
			405						410					415	
Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Lys	Ser	Ser	Gln	Gly	Leu	Asp	Gly	Asn	Val	Met
			420					425					430		
Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala	Asn
	435						440					445			
Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys	Gly
	450					455					460				
Arg	Asp	Trp	Asn	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Gly	Asn
465					470					475					480
Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu	Lys
				485					490					495	
Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Asn	Ile	Ala	Ser	Arg	Asp	Thr
			500					505					510		
Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Pro	Glu	Leu	Ser
		515					520					525			
Asp	Asn	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr	Trp
	530					535					540				
Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Val	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln	Gly
545					550					555					560
Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ile	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His	Leu
				565					570					575	

ES 2 595 579 T3

Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe Thr
 580 585 590
 Ser Leu Pro Leu Phe Val Asp Gly Ile Leu Gly Glu Pro Gly Glu Glu
 595 600 605
 Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu Trp
 610 615 620
 Gln Leu Val Lys Ile Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys Ala
 625 630 635 640
 Glu Glu Asp Tyr Trp Thr Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala Cys
 645 650 655
 Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Arg Lys Arg Lys Ser Glu Lys Lys
 660 665 670
 Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Thr Ser Glu Pro Cys Val
 675 680 685
 Cys Thr Asp Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Arg
 690 695 700
 Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Tyr Asn Pro Ser Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg
 725 730 735
 Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr Thr
 740 745 750
 Ala Lys Pro Gln Gln Cys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Gly Leu Arg Ile
 755 760 765
 Ile Thr Ser Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val Thr
 770 775 780
 Phe Leu Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Leu Gln Arg Ser Leu Ile Gln
 785 790 795 800
 Val Asp Phe Gly Asp Gly Thr Ala Val Ser Tyr Ala Asn Leu Ser Ser
 805 810 815
 Thr Glu Asp Gly Ile Lys His Thr Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe Arg
 820 825 830

Val	Thr	Val	Leu	Val	Glu	Asn	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ala	Val	Leu			
						835							840				845
Tyr	Leu	His	Val	Thr	Cys	Pro	Leu	Glu	His	Val	His	Leu	Ser	Leu	Pro		
						850							855				860
Phe	Val	Thr	Thr	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Val	Leu	Trp		
						865							870				875
Pro	Ser	Gln	Val	Gly	Thr	Leu	Thr	Tyr	Val	Trp	Trp	Phe	Gly	Asn	Asn		
						885							890				895
Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Ile	Thr	Phe	Thr	Phe	Ser		
						900							905				910
Val	Glu	Gly	Met	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Ser	Ala	Gly	Asn	Thr		
						915							920				925
Ile	Leu	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	Val	Tyr	Glu	Gln	Phe	Arg	Ser		
						930							935				940
Leu	Arg	Leu	Ser	Phe	Ser	Pro	Asn	Leu	Asp	Asp	Tyr	Asn	Pro	Asp	Ile		
						945							950				955
Pro	Glu	Trp	Arg	Arg	Asp	Ile	Ser	Arg	Val	Val	Lys	Arg	Ala	Leu	Val		
						965							970				975
Glu	Ala	Thr	Gly	Ile	Ser	Ser	Lys	His	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Leu	Pro		
						980							985				990
Gly	Leu	Pro	Thr	Ser	Ala	Glu	Leu	Phe	Ile	Leu	Pro	Tyr	Gln	Asp	Ala		
						995							1000				1005
Thr	Gly	Gly	Asn	Lys	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Ile	Ser	Glu			
						1010							1015				1020
Ile	Leu	Ile	Gln	Lys	Leu	Asn	Gln	Asn	Phe	Val	His	Phe	Glu	Leu			
						1025							1030				1035
Lys	Pro	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Val	His	Ala	Ala	His	Leu	Thr	Ala			
						1040							1045				1050
Ala	Pro	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Pro	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Ala	Met			
						1055							1060				1065
Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Phe	Val	Gly	Leu	Ala	Val	Phe	Val			
						1070							1075				1080

ES 2 595 579 T3

```

Ile Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Gly Leu Asn Ile Tyr Ala
 1085                                1090                    1095

Gln Met Gln Asn Glu Lys Asp Gln Glu Met Val Ser Pro Val Ser
 1100                                1105                    1110

Gln Arg Glu Ser Ile Pro Asn Val Pro Gln Ser Glu Leu Met Ser
 1115                                1120                    1125

Pro Glu Gln Leu Val Asp Glu Lys Leu Asp Val Gln Pro Ile Glu
 1130                                1135                    1140

Gln Pro Gln Ala Thr Val Gln Asn Pro Arg Lys Gly Asn Ala Ala
 1145                                1150                    1155

Lys Val Val Trp Thr Glu Asp Phe Gln Lys Ala Cys Gly Ser Pro
 1160                                1165                    1170

Arg Gly Phe Lys Pro Arg Pro Gly Ala Glu Val Phe Pro Gln Leu
 1175                                1180                    1185

Leu Ser Pro Arg Ala Gln Lys Lys Ser Leu Pro Met
 1190                                1195                    1200

```

```

<210> 50
<211> 1121
5 <212> PRT
<213> Gallus gallus
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1121)
10 <223> SorCS1 maduro
<400> 50

```

```

Gly Gln Ala Gly Gly Arg Arg Asn Ser Ala Arg Arg Arg Arg Gly Arg
 1                                5                                10                    15

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

Gly Gly Ser Gly Ala Ala Arg Phe Gly Leu Glu Glu Leu Arg Leu Gly
 35                                40                    45

Ser Thr Thr Phe Ala Leu Thr Gly Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met
 50                                55                    60

Val His Trp Ser Gly Gln Asn Ser Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys
 65                                70                    75                    80

```


ES 2 595 579 T3

Leu Tyr Asp Tyr Asn Leu Gly Ser Ile Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg
 85 90 95
 Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr Glu Lys Leu Asn Asp Lys Ile Gly
 100 105 110
 Leu Lys Thr Ile Leu Ser Tyr Leu Tyr Val Cys Pro Thr Asn Lys Arg
 115 120 125
 Lys Ile Met Leu Leu Thr Asp Pro Glu Val Glu Ser Ser Leu Leu Ile
 130 135 140
 Ser Thr Asp Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Lys Tyr Arg Leu Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Ile His Ser Leu Leu Phe His Pro Lys Gln Glu Asp Trp Ile Leu Ala
 165 170 175
 Tyr Ser Gln Asp Gln Lys Leu Phe Ser Ser Val Glu Phe Gly Arg Arg
 180 185 190
 Trp Leu Leu Leu His Glu Gly Val Ala Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser
 195 200 205
 Met Met Val Ser Gly Arg Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Lys
 210 215 220
 Thr Val Asp Gly His Ala Gln Tyr Ile Thr Cys Lys Met Gln Asn Cys
 225 230 235 240
 Ser Glu Ala Ser Gln Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp His Asn
 245 250 255
 Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
 260 265 270
 Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Thr Pro
 275 280 285
 Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
 290 295 300
 Thr Asp Glu Ser Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
 305 310 315 320
 Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
 325 330 335
 Leu Ala Leu Glu Asn Val Lys Ser Ser Gln Gly Leu Asp Gly Asn Val

ES 2 595 579 T3

			340					345				350			
Met	Ile	Asp	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Gly	Ile	Lys	Gly	Met	Phe	Leu	Ala
		355					360					365			
Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Asn	Gln	Val	Lys	Thr	Phe	Ile	Thr	Tyr	Asn	Lys
	370					375					380				
Gly	Arg	Asp	Trp	Asn	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Lys	Gly
385					390					395					400
Asn	Pro	Val	His	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Cys	Ser	Leu	His	Leu	His	Leu
				405					410					415	
Lys	Val	Ser	Glu	Asn	Pro	Tyr	Thr	Ser	Gly	Asn	Ile	Ala	Ser	Arg	Asp
			420					425					430		
Thr	Ala	Pro	Ser	Ile	Ile	Val	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Gly	Pro	Glu	Leu
		435					440					445			
Ser	Asp	Asn	Asp	Ile	Ser	Met	Phe	Val	Ser	Ser	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr
	450					455					460				
Trp	Arg	Gln	Ile	Phe	Glu	Glu	Glu	His	Ser	Val	Leu	Tyr	Leu	Asp	Gln
465					470					475					480
Gly	Gly	Val	Leu	Val	Ala	Ile	Lys	His	Thr	Ser	Leu	Pro	Ile	Arg	His
				485					490					495	
Leu	Trp	Leu	Ser	Phe	Asp	Glu	Gly	Lys	Ser	Trp	Ser	Lys	Tyr	Ser	Phe
			500					505					510		
Thr	Ser	Leu	Pro	Leu	Phe	Val	Asp	Gly	Ile	Leu	Gly	Glu	Pro	Gly	Glu
		515					520					525			
Glu	Thr	Leu	Ile	Met	Thr	Val	Phe	Gly	His	Phe	Ser	His	Arg	Ser	Glu
	530					535					540				
Trp	Gln	Leu	Val	Lys	Ile	Asp	Tyr	Lys	Ser	Ile	Phe	Asp	Arg	Arg	Cys
545					550					555					560
Ala	Glu	Glu	Asp	Tyr	Trp	Thr	Trp	Gln	Leu	His	Ser	Gln	Gly	Glu	Ala
				565					570					575	
Cys	Ile	Met	Gly	Ala	Lys	Arg	Ile	Tyr	Arg	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Lys
			580					585					590		
Lys	Cys	Met	Gln	Gly	Lys	Tyr	Ala	Gly	Ala	Met	Thr	Ser	Glu	Pro	Cys
		595					600					605			

Val Cys Thr Asp Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His
 610 615 620
 Arg Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Tyr Asn Pro Ser Ser Leu
 625 630 635 640
 Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr
 645 650 655
 Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr
 660 665 670
 Thr Ala Lys Pro Gln Gln Cys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Gly Leu Arg
 675 680 685
 Ile Ile Thr Ser Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val
 690 695 700
 Thr Phe Leu Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Leu Gln Arg Ser Leu Ile
 705 710 715 720
 Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Thr Ala Val Ser Tyr Ala Asn Leu Ser
 725 730 735
 Ser Thr Glu Asp Gly Ile Lys His Thr Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
 740 745 750
 Arg Val Thr Val Leu Val Glu Asn Ser Leu Gly Ser Asp Asn Ala Val
 755 760 765
 Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
 770 775 780
 Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
 785 790 795 800
 Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Phe Gly Asn
 805 810 815
 Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Thr Phe Thr Phe
 820 825 830
 Ser Val Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
 835 840 845
 Thr Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Gln Phe Arg
 850 855 860

Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
 865 870 875 880

Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Val Lys Arg Ala Leu
 885 890 895

Val Glu Ala Thr Gly Ile Ser Ser Lys His Ile Leu Val Ala Val Leu
 900 905 910

Pro Gly Leu Pro Thr Ser Ala Glu Leu Phe Ile Leu Pro Tyr Gln Asp
 915 920 925

Ala Thr Gly Gly Asn Lys Arg Thr Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu
 930 935 940

Ile Leu Ile Gln Lys Leu Asn Gln Asn Phe Val His Phe Glu Leu Lys
 945 950 955 960

Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala Ala Pro
 965 970 975

Leu Val Asp Leu Thr Pro Ser His Ser Gly Ser Ala Met Leu Met Leu
 980 985 990

Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Val Ile Tyr Lys Phe
 995 1000 1005

Lys Arg Lys Ile Pro Gly Leu Asn Ile Tyr Ala Gln Met Gln Asn
 1010 1015 1020

Glu Lys Asp Gln Glu Met Val Ser Pro Val Ser Gln Arg Glu Ser
 1025 1030 1035

Ile Pro Asn Val Pro Gln Ser Glu Leu Met Ser Pro Glu Gln Leu
 1040 1045 1050

Val Asp Glu Lys Leu Asp Val Gln Pro Ile Glu Gln Pro Gln Ala
 1055 1060 1065

Thr Val Gln Asn Pro Arg Lys Gly Asn Ala Ala Lys Val Val Trp
 1070 1075 1080

Thr Glu Asp Phe Gln Lys Ala Cys Gly Ser Pro Arg Gly Phe Lys
 1085 1090 1095

Pro Arg Pro Gly Ala Glu Val Phe Pro Gln Leu Leu Ser Pro Arg
 1100 1105 1110

Ala Gln Lys Lys Ser Leu Pro Met
1115 1120

<210> 51
<211> 986
5 <212> PRT
<213> Gallus gallus
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(986)
10 <223> SorCS1 soluble
<400> 51

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

Trp Leu Leu Leu His Glu Gly Val Ala Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser
195 200 205

Met Met Val Ser Gly Arg Glu Pro Asp Leu Val His Leu Glu Ala Lys
210 215 220

Thr Val Asp Gly His Ala Gln Tyr Ile Thr Cys Lys Met Gln Asn Cys
225 230 235 240

Ser Glu Ala Ser Gln Asn Lys Pro Phe Pro Gly Tyr Ile Asp His Asn
245 250 255

Ser Leu Ile Val Gln Asp Asp Tyr Val Phe Val Gln Leu Thr Ser Gly
260 265 270

Gly Arg Pro His Tyr Tyr Val Ser Tyr Arg Arg Asn Ala Phe Thr Pro
275 280 285

Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Pro Lys Asp Met His Val Ile Ser
290 295 300

Thr Asp Glu Ser Gln Val Phe Ala Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn
305 310 315 320

Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser Asp Thr Arg Gly Val Tyr Phe Thr
325 330 335

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

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

Asn Lys Lys Ile Asp Asn Gln Val Lys Thr Phe Ile Thr Tyr Asn Lys
370 375 380

Gly Arg Asp Trp Asn Leu Leu Gln Ala Pro Asp Thr Asp Leu Lys Gly
385 390 395 400

Asn Pro Val His Cys Leu Leu Pro Tyr Cys Ser Leu His Leu His Leu
405 410 415

Lys Val Ser Glu Asn Pro Tyr Thr Ser Gly Asn Ile Ala Ser Arg Asp
420 425 430

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

Ser Asp Asn Asp Ile Ser Met Phe Val Ser Ser Asp Ala Gly Asn Thr

450		455		460
Trp Arg Gln Ile Phe Glu Glu Glu His Ser Val Leu Tyr Leu Asp Gln				
465		470		475 480
Gly Gly Val Leu Val Ala Ile Lys His Thr Ser Leu Pro Ile Arg His				
		485		490 495
Leu Trp Leu Ser Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp Ser Lys Tyr Ser Phe				
		500		505 510
Thr Ser Leu Pro Leu Phe Val Asp Gly Ile Leu Gly Glu Pro Gly Glu				
		515		520 525
Glu Thr Leu Ile Met Thr Val Phe Gly His Phe Ser His Arg Ser Glu				
		530		535 540
Trp Gln Leu Val Lys Ile Asp Tyr Lys Ser Ile Phe Asp Arg Arg Cys				
		545		550 555 560
Ala Glu Glu Asp Tyr Trp Thr Trp Gln Leu His Ser Gln Gly Glu Ala				
		565		570 575
Cys Ile Met Gly Ala Lys Arg Ile Tyr Arg Lys Arg Lys Ser Glu Lys				
		580		585 590
Lys Cys Met Gln Gly Lys Tyr Ala Gly Ala Met Thr Ser Glu Pro Cys				
		595		600 605
Val Cys Thr Asp Ala Asp Phe Asp Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His				
		610		615 620
Arg Asn Gly Gln Cys Leu Pro Ala Phe Trp Tyr Asn Pro Ser Ser Leu				
		625		630 635 640
Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr				
		645		650 655
Arg Lys Val Val Ser Asn Asn Cys Thr Asp Gly Val Arg Glu Gln Tyr				
		660		665 670
Thr Ala Lys Pro Gln Gln Cys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Gly Leu Arg				
		675		680 685
Ile Ile Thr Ser Asp Gly Lys Leu Thr Ala Glu Gln Gly His Asn Val				
		690		695 700
Thr Phe Leu Val Gln Leu Glu Glu Gly Asp Leu Gln Arg Ser Leu Ile				
		705		710 715 720

Gln Val Asp Phe Gly Asp Gly Thr Ala Val Ser Tyr Ala Asn Leu Ser
725 730 735

Ser Thr Glu Asp Gly Ile Lys His Thr Tyr Gln Asn Val Gly Ile Phe
740 745 750

Arg Val Thr Val Leu Val Glu Asn Ser Leu Gly Ser Asp Asn Ala Val
755 760 765

Leu Tyr Leu His Val Thr Cys Pro Leu Glu His Val His Leu Ser Leu
770 775 780

Pro Phe Val Thr Thr Lys Asn Lys Glu Val Asn Ala Thr Ala Val Leu
785 790 795 800

Trp Pro Ser Gln Val Gly Thr Leu Thr Tyr Val Trp Trp Phe Gly Asn
805 810 815

Asn Thr Glu Pro Leu Ile Thr Leu Glu Gly Ser Ile Thr Phe Thr Phe
820 825 830

Ser Val Glu Gly Met Asn Thr Ile Thr Val Gln Val Ser Ala Gly Asn
835 840 845

Thr Ile Leu Gln Asp Thr Lys Thr Ile Ala Val Tyr Glu Gln Phe Arg
850 855 860

Ser Leu Arg Leu Ser Phe Ser Pro Asn Leu Asp Asp Tyr Asn Pro Asp
865 870 875 880

Ile Pro Glu Trp Arg Arg Asp Ile Ser Arg Val Val Lys Arg Ala Leu
885 890 895

Val Glu Ala Thr Gly Ile Ser Ser Lys His Ile Leu Val Ala Val Leu
900 905 910

Pro Gly Leu Pro Thr Ser Ala Glu Leu Phe Ile Leu Pro Tyr Gln Asp
915 920 925

Ala Thr Gly Gly Asn Lys Arg Thr Glu Asp Leu Glu Gln Ile Ser Glu
930 935 940

Ile Leu Ile Gln Lys Leu Asn Gln Asn Phe Val His Phe Glu Leu Lys
945 950 955 960

Pro Gly Val Arg Val Leu Val His Ala Ala His Leu Thr Ala Ala Pro
965 970 975

Leu Val Asp Leu Thr Pro Ser His Ser Gly
980 985

<210> 52
<211> 831
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(831)
10 <223> preproSortilin
<400> 52

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

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

ES 2 595 579 T3

Asp Ala Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala
 450 455 460
 Ser Tyr Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser
 465 470 475 480
 Glu Pro Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp
 485 490 495
 Ala Ile Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly
 500 505 510
 Tyr Ser Trp Thr Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu
 515 520 525
 Asp Ser Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Ser Arg Pro Ile
 530 535 540
 Asn Val Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Thr Tyr
 545 550 555 560
 Thr Phe Thr Arg Asp Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro
 565 570 575
 Gly Ala Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe
 580 585 590
 Leu Thr Ser Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu
 595 600 605
 Glu Arg Asn Cys Glu Glu Lys Asp Tyr Thr Ile Trp Leu Ala His Ser
 610 615 620
 Thr Asp Pro Glu Asp Tyr Glu Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu
 625 630 635 640
 Gln Phe Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp
 645 650 655
 Tyr Val Val Thr Lys Gln Pro Ser Ile Cys Leu Cys Ser Leu Glu Asp
 660 665 670
 Phe Leu Cys Asp Phe Gly Tyr Tyr Arg Pro Glu Asn Asp Ser Lys Cys
 675 680 685
 Val Glu Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Asp Leu Glu Phe Cys Leu Tyr
 690 695 700
 Gly Arg Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly

ES 2 595 579 T3

```

705                      710                      715                      720

Asp Lys Cys Gln Gly Gly Val Asn Pro Val Arg Glu Val Lys Asp Leu
              725                      730                      735

Lys Lys Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Ser Pro Glu Lys Gln Asn Ser
              740                      745                      750

Lys Ser Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu
              755                      760                      765

Val Thr Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly
              770                      775                      780

Gly Arg Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu
785                      790                      795                      800

Ala Asn Gly Val Asp Gly Val Asp Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Thr
              805                      810                      815

Asn Lys Ser Gly Tyr His Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
              820                      825                      830

```

<210> 53

<211> 2214

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2214)

10 <223> preproSorLA

<400> 53

```

Met Ala Thr Arg Ser Ser Arg Arg Glu Ser Arg Leu Pro Phe Leu Phe
1              5              10              15

Thr Leu Val Ala Leu Leu Pro Pro Gly Ala Leu Cys Glu Val Trp Thr
              20              25              30

Gln Arg Leu His Gly Gly Ser Ala Pro Leu Pro Gln Asp Arg Gly Phe
              35              40              45

Leu Val Val Gln Gly Asp Pro Arg Glu Leu Arg Leu Trp Ala Arg Gly
              50              55              60

Asp Ala Arg Gly Ala Ser Arg Ala Asp Glu Lys Pro Leu Arg Arg Lys
65              70              75              80

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

```

				85				90				95			
Ser	Leu	Asn	Asp	Ser	His	Asn	Gln	Met	Val	Val	His	Trp	Ala	Gly	Glu
100								105					110		
Lys	Ser	Asn	Val	Ile	Val	Ala	Leu	Ala	Arg	Asp	Ser	Leu	Ala	Leu	Ala
115				120								125			
Arg	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Val	Tyr	Val	Ser	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Lys	Ser
130				135								140			
Phe	Lys	Lys	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Asn	Phe	Gly	Leu	Gly	Asn	Arg	Ser
145				150				155				160			
Glu	Ala	Val	Ile	Ala	Gln	Phe	Tyr	His	Ser	Pro	Ala	Asp	Asn	Lys	Arg
				165				170				175			
Tyr	Ile	Phe	Ala	Asp	Ala	Tyr	Ala	Gln	Tyr	Leu	Trp	Ile	Thr	Phe	Asp
180								185				190			
Phe	Cys	Asn	Thr	Leu	Gln	Gly	Phe	Ser	Ile	Pro	Phe	Arg	Ala	Ala	Asp
195				200								205			
Leu	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Ala	Ser	Asn	Leu	Leu	Leu	Gly	Phe	Asp	Arg
210				215								220			
Ser	His	Pro	Asn	Lys	Gln	Leu	Trp	Lys	Ser	Asp	Asp	Phe	Gly	Gln	Thr
225				230				235				240			
Trp	Ile	Met	Ile	Gln	Glu	His	Val	Lys	Ser	Phe	Ser	Trp	Gly	Ile	Asp
				245				250				255			
Pro	Tyr	Asp	Lys	Pro	Asn	Thr	Ile	Tyr	Ile	Glu	Arg	His	Glu	Pro	Ser
260								265				270			
Gly	Tyr	Ser	Thr	Val	Phe	Arg	Ser	Thr	Asp	Phe	Phe	Gln	Ser	Arg	Glu
275				280								285			
Asn	Gln	Glu	Val	Ile	Leu	Glu	Glu	Val	Arg	Asp	Phe	Gln	Leu	Arg	Asp
290				295				300							
Lys	Tyr	Met	Phe	Ala	Thr	Lys	Val	Val	His	Leu	Leu	Gly	Ser	Glu	Gln
305				310				315				320			
Gln	Ser	Ser	Val	Gln	Leu	Trp	Val	Ser	Phe	Gly	Arg	Lys	Pro	Met	Arg
				325				330				335			
Ala	Ala	Gln	Phe	Val	Thr	Arg	His	Pro	Ile	Asn	Glu	Tyr	Tyr	Ile	Ala
340				345								350			

Asp	Ala	Ser	Glu	Asp	Gln	Val	Phe	Val	Cys	Val	Ser	His	Ser	Asn	Asn	
	355						360					365				
Arg	Thr	Asn	Leu	Tyr	Ile	Ser	Glu	Ala	Glu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Leu	
	370					375					380					
Ser	Leu	Glu	Asn	Val	Leu	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Gly	Gly	Ala	Gly	Ser	Asp	
385					390					395					400	
Thr	Leu	Val	Arg	Tyr	Phe	Ala	Asn	Glu	Pro	Phe	Ala	Asp	Phe	His	Arg	
			405						410					415		
Val	Glu	Gly	Leu	Gln	Gly	Val	Tyr	Ile	Ala	Thr	Leu	Ile	Asn	Gly	Ser	
			420					425					430			
Met	Asn	Glu	Glu	Asn	Met	Arg	Ser	Val	Ile	Thr	Phe	Asp	Lys	Gly	Gly	
		435					440					445				
Thr	Trp	Glu	Phe	Leu	Gln	Ala	Pro	Ala	Phe	Thr	Gly	Tyr	Gly	Glu	Lys	
	450					455					460					
Ile	Asn	Cys	Glu	Leu	Ser	Gln	Gly	Cys	Ser	Leu	His	Leu	Ala	Gln	Arg	
465					470					475					480	
Leu	Ser	Gln	Leu	Leu	Asn	Leu	Gln	Leu	Arg	Arg	Met	Pro	Ile	Leu	Ser	
				485					490					495		
Lys	Glu	Ser	Ala	Pro	Gly	Leu	Ile	Ile	Ala	Thr	Gly	Ser	Val	Gly	Lys	
			500					505					510			
Asn	Leu	Ala	Ser	Lys	Thr	Asn	Val	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Ala	Gly	Ala	
		515					520					525				
Arg	Trp	Arg	Glu	Ala	Leu	Pro	Gly	Pro	His	Tyr	Tyr	Thr	Trp	Gly	Asp	
	530					535					540					
His	Gly	Gly	Ile	Ile	Thr	Ala	Ile	Ala	Gln	Gly	Met	Glu	Thr	Asn	Glu	
545					550					555					560	
Leu	Lys	Tyr	Ser	Thr	Asn	Glu	Gly	Glu	Thr	Trp	Lys	Thr	Phe	Ile	Phe	
				565					570					575		
Ser	Glu	Lys	Pro	Val	Phe	Val	Tyr	Gly	Leu	Leu	Thr	Glu	Pro	Gly	Glu	
			580					585					590			
Lys	Ser	Thr	Val	Phe	Thr	Ile	Phe	Gly	Ser	Asn	Lys	Glu	Asn	Val	His	
		595					600					605				

ES 2 595 579 T3

Ser Trp Leu Ile Leu Gln Val Asn Ala Thr Asp Ala Leu Gly Val Pro
 610 615 620
 Cys Thr Glu Asn Asp Tyr Lys Leu Trp Ser Pro Ser Asp Glu Arg Gly
 625 630 635 640
 Asn Glu Cys Leu Leu Gly His Lys Thr Val Phe Lys Arg Arg Thr Pro
 645 650 655
 His Ala Thr Cys Phe Asn Gly Glu Asp Phe Asp Arg Pro Val Val Val
 660 665 670
 Ser Asn Cys Ser Cys Thr Arg Glu Asp Tyr Glu Cys Asp Phe Gly Phe
 675 680 685
 Lys Met Ser Glu Asp Leu Ser Leu Glu Val Cys Val Pro Asp Pro Glu
 690 695 700
 Phe Ser Gly Lys Ser Tyr Ser Pro Pro Val Pro Cys Pro Val Gly Ser
 705 710 715 720
 Thr Tyr Arg Arg Thr Arg Gly Tyr Arg Lys Ile Ser Gly Asp Thr Cys
 725 730 735
 Ser Gly Gly Asp Val Glu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Leu Val Pro Cys
 740 745 750
 Pro Leu Ala Glu Glu Asn Glu Phe Ile Leu Tyr Ala Val Arg Lys Ser
 755 760 765
 Ile Tyr Arg Tyr Asp Leu Ala Ser Gly Ala Thr Glu Gln Leu Pro Leu
 770 775 780
 Thr Gly Leu Arg Ala Ala Val Ala Leu Asp Phe Asp Tyr Glu His Asn
 785 790 795 800
 Cys Leu Tyr Trp Ser Asp Leu Ala Leu Asp Val Ile Gln Arg Leu Cys
 805 810 815
 Leu Asn Gly Ser Thr Gly Gln Glu Val Ile Ile Asn Ser Gly Leu Glu
 820 825 830
 Thr Val Glu Ala Leu Ala Phe Glu Pro Leu Ser Gln Leu Leu Tyr Trp
 835 840 845
 Val Asp Ala Gly Phe Lys Lys Ile Glu Val Ala Asn Pro Asp Gly Asp
 850 855 860

Phe	Arg	Leu	Thr	Ile	Val	Asn	Ser	Ser	Val	Leu	Asp	Arg	Pro	Arg	Ala	865	870	875	880
Leu	Val	Leu	Val	Pro	Gln	Glu	Gly	Val	Met	Phe	Trp	Thr	Asp	Trp	Gly	885	890	895	
Asp	Leu	Lys	Pro	Gly	Ile	Tyr	Arg	Ser	Asn	Met	Asp	Gly	Ser	Ala	Ala	900	905	910	
Tyr	His	Leu	Val	Ser	Glu	Asp	Val	Lys	Trp	Pro	Asn	Gly	Ile	Ser	Val	915	920	925	
Asp	Asp	Gln	Trp	Ile	Tyr	Trp	Thr	Asp	Ala	Tyr	Leu	Glu	Cys	Ile	Glu	930	935	940	
Arg	Ile	Thr	Phe	Ser	Gly	Gln	Gln	Arg	Ser	Val	Ile	Leu	Asp	Asn	Leu	945	950	955	960
Pro	His	Pro	Tyr	Ala	Ile	Ala	Val	Phe	Lys	Asn	Glu	Ile	Tyr	Trp	Asp	965	970	975	
Asp	Trp	Ser	Gln	Leu	Ser	Ile	Phe	Arg	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ser	Gly	Ser	980	985	990	
Gln	Met	Glu	Ile	Leu	Ala	Asn	Gln	Leu	Thr	Gly	Leu	Met	Asp	Met	Lys	995	1000	1005	
Ile	Phe	Tyr	Lys	Gly	Lys	Asn	Thr	Gly	Ser	Asn	Ala	Cys	Val	Pro		1010	1015	1020	
Arg	Pro	Cys	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Pro	Lys	Ala	Asn	Asn	Ser	Arg		1025	1030	1035	
Ser	Cys	Arg	Cys	Pro	Glu	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Leu	Pro	Ser		1040	1045	1050	
Gly	Asp	Leu	Met	Cys	Asp	Cys	Pro	Gln	Gly	Tyr	Gln	Leu	Lys	Asn		1055	1060	1065	
Asn	Thr	Cys	Val	Lys	Glu	Glu	Asn	Thr	Cys	Leu	Arg	Asn	Gln	Tyr		1070	1075	1080	
Arg	Cys	Ser	Asn	Gly	Asn	Cys	Ile	Asn	Ser	Ile	Trp	Trp	Cys	Asp		1085	1090	1095	
Phe	Asp	Asn	Asp	Cys	Gly	Asp	Met	Ser	Asp	Glu	Arg	Asn	Cys	Pro		1100	1105	1110	
Thr	Thr	Ile	Cys	Asp	Leu	Asp	Thr	Gln	Phe	Arg	Cys	Gln	Glu	Ser					

ES 2 595 579 T3

1115		1120		1125
Gly Thr 1130	Cys Ile Pro Leu Ser 1135	Tyr Lys Cys Asp 1140	Leu Glu Asp Asp	
Cys Gly 1145	Asp Asn Ser Asp Glu 1150	Ser His Cys Glu Met 1155	His Gln Cys	
Arg Ser 1160	Asp Glu Tyr Asn Cys 1165	Ser Ser Gly Met Cys 1170	Ile Arg Ser	
Ser Trp 1175	Val Cys Asp Gly Asp 1180	Asn Asp Cys Arg Asp 1185	Trp Ser Asp	
Glu Ala 1190	Asn Cys Thr Ala Ile 1195	Tyr His Thr Cys Glu 1200	Ala Ser Asn	
Phe Gln 1205	Cys Arg Asn Gly His 1210	Cys Ile Pro Gln Arg 1215	Trp Ala Cys	
Asp Gly 1220	Asp Thr Asp Cys Gln 1225	Asp Gly Ser Asp Glu 1230	Asp Pro Val	
Asn Cys 1235	Glu Lys Lys Cys Asn 1240	Gly Phe Arg Cys Pro 1245	Asn Gly Thr	
Cys Ile 1250	Pro Ser Ser Lys His 1255	Cys Asp Gly Leu Arg 1260	Asp Cys Ser	
Asp Gly 1265	Ser Asp Glu Gln His 1270	Cys Glu Pro Leu Cys 1275	Thr His Phe	
Met Asp 1280	Phe Val Cys Lys Asn 1285	Arg Gln Gln Cys Leu 1290	Phe His Ser	
Met Val 1295	Cys Asp Gly Ile Ile 1300	Gln Cys Arg Asp Gly 1305	Ser Asp Glu	
Asp Ala 1310	Ala Phe Ala Gly Cys 1315	Ser Gln Asp Pro Glu 1320	Phe His Lys	
Val Cys 1325	Asp Glu Phe Gly Phe 1330	Gln Cys Gln Asn Gly 1335	Val Cys Ile	
Ser Leu 1340	Ile Trp Lys Cys Asp 1345	Gly Met Asp Asp Cys 1350	Gly Asp Tyr	
Ser Asp 1355	Glu Ala Asn Cys Glu 1360	Asn Pro Thr Glu Ala 1365	Pro Asn Cys	

Ser	Arg	Tyr	Phe	Gln	Phe	Arg	Cys	Glu	Asn	Gly	His	Cys	Ile	Pro
1370						1375					1380			
Asn	Arg	Trp	Lys	Cys	Asp	Arg	Glu	Asn	Asp	Cys	Gly	Asp	Trp	Ser
1385						1390					1395			
Asp	Glu	Lys	Asp	Cys	Gly	Asp	Ser	His	Ile	Leu	Pro	Phe	Ser	Thr
1400						1405					1410			
Pro	Gly	Pro	Ser	Thr	Cys	Leu	Pro	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Cys	Ser	Ser
1415						1420					1425			
Gly	Thr	Cys	Val	Met	Asp	Thr	Trp	Val	Cys	Asp	Gly	Tyr	Arg	Asp
1430						1435					1440			
Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Asp	Glu	Glu	Ala	Cys	Pro	Leu	Leu	Ala	Asn
1445						1450					1455			
Val	Thr	Ala	Ala	Ser	Thr	Pro	Thr	Gln	Leu	Gly	Arg	Cys	Asp	Arg
1460						1465					1470			
Phe	Glu	Phe	Glu	Cys	His	Gln	Pro	Lys	Thr	Cys	Ile	Pro	Asn	Trp
1475						1480					1485			
Lys	Arg	Cys	Asp	Gly	His	Gln	Asp	Cys	Gln	Asp	Gly	Arg	Asp	Glu
1490						1495					1500			
Ala	Asn	Cys	Pro	Thr	His	Ser	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Ser	Arg	Glu
1505						1510					1515			
Phe	Gln	Cys	Glu	Asp	Gly	Glu	Ala	Cys	Ile	Val	Leu	Ser	Glu	Arg
1520						1525					1530			
Cys	Asp	Gly	Phe	Leu	Asp	Cys	Ser	Asp	Glu	Ser	Asp	Glu	Lys	Ala
1535						1540					1545			
Cys	Ser	Asp	Glu	Leu	Thr	Val	Tyr	Lys	Val	Gln	Asn	Leu	Gln	Trp
1550						1555					1560			
Thr	Ala	Asp	Phe	Ser	Gly	Asp	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Met	Arg	Pro
1565						1570					1575			
Lys	Lys	Met	Pro	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Tyr	Asn	Val	Tyr	Tyr	Arg
1580						1585					1590			
Val	Val	Gly	Glu	Ser	Ile	Trp	Lys	Thr	Leu	Glu	Thr	His	Ser	Asn
1595						1600					1605			

Lys Thr	Asn Thr Val	Leu Lys	Val Leu Lys Pro	Asp Thr Thr Tyr
1610		1615		1620
Gln Val	Lys Val Gln Val	Gln Cys Leu Ser Lys	Ala His Asn Thr	
1625		1630	1635	
Asn Asp	Phe Val Thr Leu	Arg Thr Pro Glu Gly	Leu Pro Asp Ala	
1640		1645	1650	
Pro Arg	Asn Leu Gln Leu	Ser Leu Pro Arg Glu	Ala Glu Gly Val	
1655		1660	1665	
Ile Val	Gly His Trp Ala	Pro Pro Ile His Thr	His Gly Leu Ile	
1670		1675	1680	
Arg Glu	Tyr Ile Val Glu	Tyr Ser Arg Ser Gly	Ser Lys Met Trp	
1685		1690	1695	
Ala Ser	Gln Arg Ala Ala	Ser Asn Phe Thr Glu	Ile Lys Asn Leu	
1700		1705	1710	
Leu Val	Asn Thr Leu Tyr	Thr Val Arg Val Ala	Ala Val Thr Ser	
1715		1720	1725	
Arg Gly	Ile Gly Asn Trp	Ser Asp Ser Lys Ser	Ile Thr Thr Ile	
1730		1735	1740	
Lys Gly	Lys Val Ile Pro	Pro Pro Asp Ile His	Ile Asp Ser Tyr	
1745		1750	1755	
Gly Glu	Asn Tyr Leu Ser	Phe Thr Leu Thr Met	Glu Ser Asp Ile	
1760		1765	1770	
Lys Val	Asn Gly Tyr Val	Val Asn Leu Phe Trp	Ala Phe Asp Thr	
1775		1780	1785	
His Lys	Gln Glu Arg Arg	Thr Leu Asn Phe Arg	Gly Ser Ile Leu	
1790		1795	1800	
Ser His	Lys Val Gly Asn	Leu Thr Ala His Thr	Ser Tyr Glu Ile	
1805		1810	1815	
Ser Ala	Trp Ala Lys Thr	Asp Leu Gly Asp Ser	Pro Leu Ala Phe	
1820		1825	1830	
Glu His	Val Met Thr Arg	Gly Val Arg Pro Pro	Ala Pro Ser Leu	
1835		1840	1845	

ES 2 595 579 T3

Lys 1850	Ala	Lys 1850	Ala	Ile	Asn 1855	Gln 1855	Thr 1855	Ala	Val	Glu 1860	Cys 1860	Thr 1860	Trp	Thr
Gly 1865	Pro	Arg	Asn	Val	Val	Tyr 1870	Gly 1870	Ile	Phe	Tyr 1875	Ala 1875	Thr 1875	Ser	Phe
Leu 1880	Asp	Leu	Tyr	Arg	Asn 1885	Pro 1885	Lys 1885	Ser	Leu	Thr 1890	Thr 1890	Ser 1890	Leu	His
Asn 1895	Lys 1895	Thr	Val	Ile	Val	Ser 1900	Lys 1900	Asp	Glu	Gln 1905	Tyr 1905	Leu 1905	Phe	Leu
Val 1910	Arg	Val	Val	Val	Pro	Tyr 1915	Gln 1915	Gly	Pro	Ser 1920	Ser 1920	Asp 1920	Tyr	Val
Val 1925	Val	Lys	Met	Ile	Pro	Asp 1930	Ser 1930	Arg	Leu	Pro 1935	Pro 1935	Arg 1935	His	Leu
His 1940	Val	Val	His	Thr	Gly	Lys 1945	Thr 1945	Ser	Val	Val 1950	Ile 1950	Lys 1950	Trp	Glu
Ser 1955	Pro	Tyr	Asp	Ser	Pro	Asp 1960	Gln 1960	Asp	Leu	Leu 1965	Tyr 1965	Ala 1965	Ile	Ala
Val 1970	Lys	Asp	Leu	Ile	Arg	Lys 1975	Thr 1975	Asp	Arg	Ser 1980	Tyr 1980	Lys 1980	Val	Lys
Ser 1985	Arg	Asn	Ser	Thr	Val	Glu 1990	Tyr 1990	Thr	Leu	Asn 1995	Lys 1995	Leu 1995	Glu	Pro
Gly 2000	Gly	Lys	Tyr	His	Ile	Ile 2005	Val 2005	Gln	Leu	Gly 2010	Asn 2010	Met 2010	Ser	Lys
Asp 2015	Ser	Ser	Ile	Lys	Ile	Thr 2020	Thr 2020	Val	Ser	Leu 2025	Ser 2025	Ala 2025	Pro	Asp
Ala 2030	Leu	Lys	Ile	Ile	Thr	Glu 2035	Asn 2035	Asp	His	Val 2040	Leu 2040	Leu 2040	Phe	Trp
Lys 2045	Ser	Leu	Ala	Leu	Lys	Glu 2050	Lys 2050	His	Phe	Asn 2055	Glu 2055	Ser 2055	Arg	Gly
Tyr 2060	Glu	Ile	His	Met	Phe	Asp 2065	Ser 2065	Ala	Met	Asn 2070	Ile 2070	Thr 2070	Ala	Tyr
Leu 2075	Gly	Asn	Thr	Thr	Asp	Asn 2080	Phe 2080	Phe	Lys	Ile 2085	Ser 2085	Asn 2085	Leu	Lys
Met	Gly	His	Asn	Tyr	Thr	Phe	Thr	Val	Gln	Ala	Arg	Cys	Leu	Phe

ES 2 595 579 T3

2090	2095	2100
Gly Asn Gln Ile Cys Gly Glu Pro Ala Ile Leu Leu Tyr Asp Glu	2105	2110
Leu Gly Ser Gly Ala Asp Ala Ser Ala Thr Gln Ala Ala Arg Ser	2120	2130
Thr Asp Val Ala Ala Val Val Val Pro Ile Leu Phe Leu Ile Leu	2135	2140
Leu Ser Leu Gly Val Gly Phe Ala Ile Leu Tyr Thr Lys His Arg	2150	2160
Arg Leu Gln Ser Ser Phe Thr Ala Phe Ala Asn Ser His Tyr Ser	2165	2175
Ser Arg Leu Gly Ser Ala Ile Phe Ser Ser Gly Asp Asp Leu Gly	2180	2190
Glu Asp Asp Glu Asp Ala Pro Met Ile Thr Gly Phe Ser Asp Asp	2195	2205
Val Pro Met Val Ile Ala	2210	

- <210> 54
- 5 <211> 1159
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- 10 <222> (1)..(1159)
- <223> preproSorCS2
- <400> 54

Met Ala His Arg Gly Pro Ser Arg Ala Ser Lys Gly Pro Gly Pro Thr	1	5	10	15
Ala Arg Ala Pro Ser Pro Gly Ala Pro Pro Pro Pro Arg Ser Pro Arg	20	25	30	
Ser Arg Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gly Ala	35	40	45	
Ala Gly Arg Ser Pro Glu Pro Gly Arg Leu Gly Pro His Ala Gln Leu	50	55	60	
Thr Arg Val Pro Arg Ser Pro Pro Ala Gly Arg Ala Glu Pro Gly Gly				

ES 2 595 579 T3

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

ES 2 595 579 T3

Pro Phe Ala Gly Pro Ile Asp His Gly Ser Leu Thr Val Gln Asp Asp
 340 345 350
 Tyr Ile Phe Phe Lys Ala Thr Ser Ala Asn Gln Thr Lys Tyr Tyr Val
 355 360 365
 Ser Tyr Arg Arg Asn Glu Phe Val Leu Met Lys Leu Pro Lys Tyr Ala
 370 375 380
 Leu Pro Lys Asp Leu Gln Ile Ile Ser Thr Asp Glu Ser Gln Val Phe
 385 390 395 400
 Val Ala Val Gln Glu Trp Tyr Gln Met Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Gln
 405 410 415
 Ser Asp Pro Arg Gly Val Arg Tyr Ala Leu Val Leu Gln Asp Val Arg
 420 425 430
 Ser Ser Arg Gln Ala Glu Glu Ser Val Leu Ile Asp Ile Leu Glu Val
 435 440 445
 Arg Gly Val Lys Gly Val Phe Leu Ala Asn Gln Lys Ile Asp Gly Lys
 450 455 460
 Val Met Thr Leu Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Asp Tyr Leu
 465 470 475 480
 Arg Pro Pro Ser Met Asp Met Asn Gly Lys Pro Thr Asn Cys Lys Pro
 485 490 495
 Pro Asp Cys His Leu His Leu His Leu Arg Trp Ala Asp Asn Pro Tyr
 500 505 510
 Val Ser Gly Thr Val His Thr Lys Asp Thr Ala Pro Gly Leu Ile Met
 515 520 525
 Gly Ala Gly Asn Leu Gly Ser Gln Leu Val Glu Tyr Lys Glu Glu Met
 530 535 540
 Tyr Ile Thr Ser Asp Cys Gly His Thr Trp Arg Gln Val Phe Glu Glu
 545 550 555 560
 Glu His His Ile Leu Tyr Leu Asp His Gly Gly Val Ile Val Ala Ile
 565 570 575
 Lys Asp Thr Ser Ile Pro Leu Lys Ile Leu Lys Phe Ser Val Asp Glu
 580 585 590

Gly Leu Thr Trp Ser Thr His Asn Phe Thr Ser Thr Ser Val Phe Val
 595 600 605

Asp Gly Leu Leu Ser Glu Pro Gly Asp Glu Thr Leu Val Met Thr Val
 610 615 620

Phe Gly His Ile Ser Phe Arg Ser Asp Trp Glu Leu Val Lys Val Asp
 625 630 635 640

Phe Arg Pro Ser Phe Ser Arg Gln Cys Gly Glu Glu Asp Tyr Ser Ser
 645 650 655

Trp Glu Leu Ser Asn Leu Gln Gly Asp Arg Cys Ile Met Gly Gln Gln
 660 665 670

Arg Ser Phe Arg Lys Arg Lys Ser Thr Ser Trp Cys Ile Lys Gly Arg
 675 680 685

Ser Phe Thr Ser Ala Leu Thr Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Asp Ser
 690 695 700

Asp Phe Leu Cys Asp Tyr Gly Phe Glu Arg Ser Pro Ser Ser Glu Ser
 705 710 715 720

Ser Thr Asn Lys Cys Ser Ala Asn Phe Trp Phe Asn Pro Leu Ser Pro
 725 730 735

Pro Asp Asp Cys Ala Leu Gly Gln Thr Tyr Thr Ser Ser Leu Gly Tyr
 740 745 750

Arg Lys Val Val Ser Asn Val Cys Glu Gly Gly Val Asp Met Gln Gln
 755 760 765

Ser Gln Val Gln Leu Gln Cys Pro Leu Thr Pro Pro Arg Gly Leu Gln
 770 775 780

Val Ser Ile Gln Gly Glu Ala Val Ala Val Arg Pro Gly Glu Asp Val
 785 790 795 800

Leu Phe Val Val Arg Gln Glu Gln Gly Asp Val Leu Thr Thr Lys Tyr
 805 810 815

Gln Val Asp Leu Gly Asp Gly Phe Lys Ala Met Tyr Val Asn Leu Thr
 820 825 830

Leu Thr Gly Glu Pro Ile Arg His Arg Tyr Glu Ser Pro Gly Ile Tyr
 835 840 845

Arg Val Ser Val Arg Ala Glu Asn Thr Ala Gly His Asp Glu Ala Val
 850 855 860

Leu Phe Val Gln Val Asn Ser Pro Leu Gln Ala Leu Tyr Leu Glu Val
 865 870 875 880

Val Pro Val Ile Gly Leu Asn Gln Glu Val Asn Leu Thr Ala Val Leu
 885 890 895

Leu Pro Leu Asn Pro Asn Leu Thr Val Phe Tyr Trp Trp Ile Gly His
 900 905 910

Ser Leu Gln Pro Leu Leu Ser Leu Asp Asn Ser Val Thr Thr Arg Phe
 915 920 925

Ser Asp Thr Gly Asp Val Arg Val Thr Val Gln Ala Ala Cys Gly Asn
 930 935 940

Ser Val Leu Gln Asp Ser Arg Val Leu Arg Val Leu Asp Gln Phe Gln
 945 950 955 960

Val Met Pro Leu Gln Phe Ser Lys Glu Leu Asp Ala Tyr Asn Pro Asn
 965 970 975

Thr Pro Glu Trp Arg Glu Asp Val Gly Leu Val Val Thr Arg Leu Leu
 980 985 990

Ser Lys Glu Thr Ser Val Pro Gln Glu Leu Leu Val Thr Val Val Lys
 995 1000 1005

Pro Gly Leu Pro Thr Leu Ala Asp Leu Tyr Val Leu Leu Pro Pro
 1010 1015 1020

Pro Arg Pro Thr Arg Lys Arg Ser Leu Ser Ser Asp Lys Arg Leu
 1025 1030 1035

Ala Ala Ile Gln Gln Val Leu Asn Ala Gln Lys Ile Ser Phe Leu
 1040 1045 1050

Leu Arg Gly Gly Val Arg Val Leu Val Ala Leu Arg Asp Thr Gly
 1055 1060 1065

Thr Gly Ala Glu Gln Leu Gly Gly Gly Gly Tyr Trp Ala Val
 1070 1075 1080

Val Val Leu Phe Val Ile Gly Leu Phe Ala Ala Gly Ala Phe Ile
 1085 1090 1095

Leu Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Arg Pro Gly Arg Thr Val Tyr Ala

1100		1105		1110
Gln Met	His Asn Glu Lys	Glu	Gln Glu Met Thr	Ser Pro Val Ser
1115		1120		1125
His Ser	Glu Asp Val Gln Gly	Ala Val Gln Gly	Asn	His Ser Gly
1130		1135		1140
Val Val	Leu Ser Ile Asn Ser	Arg Glu Met His	Ser	Tyr Leu Val
1145		1150		1155

Ser

<210> 55
 <211> 1222
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1222)
 10 <223> preproSorCS3
 <400> 55

Met	Glu	Ala	Ala	Arg	Thr	Glu	Arg	Pro	Ala	Gly	Arg	Pro	Gly	Ala	Pro
1				5					10					15	
Leu	Val	Arg	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Thr	Trp	Val	Leu	Ala	Gly
			20					25					30		
Ala	Glu	Ile	Thr	Trp	Asp	Ala	Thr	Gly	Gly	Pro	Gly	Arg	Pro	Ala	Ala
		35					40					45			
Pro	Ala	Ser	Arg	Pro	Pro	Ala	Leu	Ser	Pro	Leu	Ser	Pro	Arg	Ala	Val
	50					55				60					
Ala	Ser	Gln	Trp	Pro	Glu	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Arg	Arg	Ala	Ala	Val
65					70				75					80	
Leu	Gly	Arg	Arg	Ala	Gly	Pro	Glu	Leu	Leu	Pro	Gln	Gln	Gly	Gly	Gly
				85					90					95	
Arg	Gly	Gly	Glu	Met	Gln	Val	Glu	Ala	Gly	Gly	Thr	Ser	Pro	Ala	Gly
			100					105					110		
Glu	Arg	Arg	Gly	Arg	Gly	Ile	Pro	Ala	Pro	Ala	Lys	Leu	Gly	Gly	Ala
		115					120					125			
Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Pro	Pro	Ile	Thr	Gln	Glu	Arg	Gly	Asp

ES 2 595 579 T3

130		135		140
Ala Trp Ala Thr Ala Pro Ala Asp Gly Ser Arg Gly Ser Arg Pro Leu				
145		150		155
Ala Lys Gly Ser Arg Glu Glu Val Lys Ala Pro Arg Ala Gly Gly Ser				
		165		170
				175
Ala Ala Glu Asp Leu Arg Leu Pro Ser Thr Ser Phe Ala Leu Thr Gly				
		180		185
				190
Asp Ser Ala His Asn Gln Ala Met Val His Trp Ser Gly His Asn Ser				
		195		200
				205
Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Asp Phe Asn Leu Gly Ser				
		210		215
				220
Val Thr Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ser Thr Asp Tyr Gly Thr Thr Tyr				
		225		230
				235
Glu Lys Leu Asn Asp Lys Val Gly Leu Lys Thr Val Leu Ser Tyr Leu				
		245		250
				255
Tyr Val Asn Pro Thr Asn Lys Arg Lys Ile Met Leu Leu Ser Asp Pro				
		260		265
				270
Glu Met Glu Ser Ser Ile Leu Ile Ser Ser Asp Glu Gly Ala Thr Tyr				
		275		280
				285
Gln Lys Tyr Arg Leu Thr Phe Tyr Ile Gln Ser Leu Leu Phe His Pro				
		290		295
				300
Lys Gln Glu Asp Trp Val Leu Ala Tyr Ser Leu Asp Gln Lys Leu Tyr				
		305		310
				315
Ser Ser Met Asp Phe Gly Arg Arg Trp Gln Leu Met His Glu Arg Ile				
		325		330
				335
Thr Pro Asn Arg Phe Tyr Trp Ser Val Ala Gly Leu Asp Lys Glu Ala				
		340		345
				350
Asp Leu Val His Met Glu Val Arg Thr Thr Asp Gly Tyr Ala His Tyr				
		355		360
				365
Leu Thr Cys Arg Ile Gln Glu Cys Ala Glu Thr Thr Arg Ser Gly Pro				
		370		375
				380
Phe Ala Arg Ser Ile Asp Ile Ser Ser Leu Val Val Gln Asp Glu Tyr				
		385		390
				395
				400

Ile Phe Ile Gln Val Thr Thr Ser Gly Arg Ala Ser Tyr Tyr Val Ser
 405 410 415

Tyr Arg Arg Glu Ala Phe Ala Gln Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
 420 425 430

Pro Lys Asp Met His Ile Ile Ser Thr Asp Glu Asn Gln Val Phe Ala
 435 440 445

Ala Val Gln Glu Trp Asn Gln Asn Asp Thr Tyr Asn Leu Tyr Ile Ser
 450 455 460

Asp Thr Arg Gly Ile Tyr Phe Thr Leu Ala Met Glu Asn Ile Lys Ser
 465 470 475 480

Ser Arg Gly Leu Met Gly Asn Ile Ile Ile Glu Leu Tyr Glu Val Ala
 485 490 495

Gly Ile Lys Gly Ile Phe Leu Ala Asn Lys Lys Val Asp Asp Gln Val
 500 505 510

Lys Thr Tyr Ile Thr Tyr Asn Lys Gly Arg Asp Trp Arg Leu Leu Gln
 515 520 525

Ala Pro Asp Val Asp Leu Arg Gly Ser Pro Val His Cys Leu Leu Pro
 530 535 540

Phe Cys Ser Leu His Leu His Leu Gln Leu Ser Glu Asn Pro Tyr Ser
 545 550 555 560

Ser Gly Arg Ile Ser Ser Lys Glu Thr Ala Pro Gly Leu Val Val Ala
 565 570 575

Thr Gly Asn Ile Gly Pro Glu Leu Ser Tyr Thr Asp Ile Gly Val Phe
 580 585 590

Ile Ser Ser Asp Gly Gly Asn Thr Trp Arg Gln Ile Phe Asp Glu Glu
 595 600 605

Tyr Asn Val Trp Phe Leu Asp Trp Gly Gly Ala Leu Val Ala Met Lys
 610 615 620

His Thr Pro Leu Pro Val Arg His Leu Trp Val Ser Phe Asp Glu Gly
 625 630 635 640

His Ser Trp Asp Lys Tyr Gly Phe Thr Ser Val Pro Leu Phe Val Asp
 645 650 655

Gly Ala Leu Val Glu Ala Gly Met Glu Thr His Ile Met Thr Val Phe
 660 665 670

Gly His Phe Ser Leu Arg Ser Glu Trp Gln Leu Val Lys Val Asp Tyr
 675 680 685

Lys Ser Ile Phe Ser Arg His Cys Thr Lys Glu Asp Tyr Gln Thr Trp
 690 695 700

His Leu Leu Asn Gln Gly Glu Pro Cys Val Met Gly Glu Arg Lys Ile
 705 710 715 720

Phe Lys Lys Arg Lys Pro Gly Ala Gln Cys Ala Leu Gly Arg Asp His
 725 730 735

Ser Gly Ser Val Val Ser Glu Pro Cys Val Cys Ala Asn Trp Asp Phe
 740 745 750

Glu Cys Asp Tyr Gly Tyr Glu Arg His Gly Glu Ser Gln Cys Val Pro
 755 760 765

Ala Phe Trp Tyr Asn Pro Ala Ser Pro Ser Lys Asp Cys Ser Leu Gly
 770 775 780

Gln Ser Tyr Leu Asn Ser Thr Gly Tyr Arg Arg Ile Val Ser Asn Asn
 785 790 795 800

Cys Thr Asp Gly Leu Arg Glu Lys Tyr Thr Ala Lys Ala Gln Met Cys
 805 810 815

Pro Gly Lys Ala Pro Arg Gly Leu His Val Val Thr Thr Asp Gly Arg
 820 825 830

Leu Val Ala Glu Gln Gly His Asn Ala Thr Phe Ile Ile Leu Met Glu
 835 840 845

Glu Gly Asp Leu Gln Arg Thr Asn Ile Gln Leu Asp Phe Gly Asp Gly
 850 855 860

Ile Ala Val Ser Tyr Ala Asn Phe Ser Pro Ile Glu Asp Gly Ile Lys
 865 870 875 880

His Val Tyr Lys Ser Ala Gly Ile Phe Gln Val Thr Ala Tyr Ala Glu
 885 890 895

Asn Asn Leu Gly Ser Asp Thr Ala Val Leu Phe Leu His Val Val Cys
 900 905 910

Pro Val Glu His Val His Leu Arg Val Pro Phe Val Ala Ile Arg Asn
 915 920 925

Lys Glu Val Asn Ile Ser Ala Val Val Trp Pro Ser Gln Leu Gly Thr
 930 935 940

Leu Thr Tyr Phe Trp Trp Phe Gly Asn Ser Thr Lys Pro Leu Ile Thr
 945 950 955 960

Leu Asp Ser Ser Ile Ser Phe Thr Phe Leu Ala Glu Gly Thr Asp Thr
 965 970 975

Ile Thr Val Gln Val Ala Ala Gly Asn Ala Leu Ile Gln Asp Thr Lys
 980 985 990

Glu Ile Ala Val His Glu Tyr Phe Gln Ser Gln Leu Leu Ser Phe Ser
 995 1000 1005

Pro Asn Leu Asp Tyr His Asn Pro Asp Ile Pro Glu Trp Arg Lys
 1010 1015 1020

Asp Ile Gly Asn Val Ile Lys Arg Ala Leu Val Lys Val Thr Ser
 1025 1030 1035

Val Pro Glu Asp Gln Ile Leu Ile Ala Val Phe Pro Gly Leu Pro
 1040 1045 1050

Thr Ser Ala Glu Leu Phe Ile Leu Pro Pro Lys Asn Leu Thr Glu
 1055 1060 1065

Arg Arg Lys Gly Asn Glu Gly Asp Leu Glu Gln Ile Val Glu Thr
 1070 1075 1080

Leu Phe Asn Ala Leu Asn Gln Asn Leu Val Gln Phe Glu Leu Lys
 1085 1090 1095

Pro Gly Val Gln Val Ile Val Tyr Val Thr Gln Leu Thr Leu Ala
 1100 1105 1110

Pro Leu Val Asp Ser Ser Ala Gly His Ser Ser Ser Ala Met Leu
 1115 1120 1125

Met Leu Leu Ser Val Val Phe Val Gly Leu Ala Val Phe Leu Ile
 1130 1135 1140

Tyr Lys Phe Lys Arg Lys Ile Pro Trp Ile Asn Ile Tyr Ala Gln
 1145 1150 1155

Val Gln His Asp Lys Glu Gln Glu Met Ile Gly Ser Val Ser Gln

1160 1165 1170

Ser Glu Asn Ala Pro Lys Ile Thr Leu Ser Asp Phe Thr Glu Pro
1175 1180 1185

Glu Glu Leu Leu Asp Lys Glu Leu Asp Thr Arg Val Ile Gly Gly
1190 1195 1200

Ile Ala Thr Ile Ala Asn Ser Glu Ser Thr Lys Glu Ile Pro Asn
1205 1210 1215

Cys Thr Ser Val
1220

<210> 56
<211> 1382
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
Receptor de Insulina Humano
<400> 56

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

Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr Pro Gly
20 25 30

Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr Arg Leu His
35 40 45

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

Met Phe Lys Thr Arg Pro Glu Asp Phe Arg Asp Leu Ser Phe Pro Lys
65 70 75 80

Leu Ile Met Ile Thr Asp Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Tyr Gly Leu
85 90 95

Glu Ser Leu Lys Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Ser
100 105 110

Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Val His Leu
115 120 125

Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val
130 135 140

Arg Ile Glu Lys Asn Asn Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp
145 150 155 160

Ser Arg Ile Leu Asp Ser Val Glu Asp Asn Tyr Ile Val Leu Asn Lys
165 170 175

Asp Asp Asn Glu Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly
180 185 190

Lys Thr Asn Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg
195 200 205

Cys Trp Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys
210 215 220

Ser His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu
225 230 235 240

Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys Arg
245 250 255

Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro Pro Tyr
260 265 270

Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe Cys Gln Asp
275 280 285

Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly Cys His Gln Tyr
290 295 300

Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys Pro Ser Gly Tyr Thr
305 310 315 320

Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro Cys Leu Gly Pro Cys Pro
325 330 335

Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr
340 345 350

Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile
355 360 365

Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn
370 375 380

Leu Gly Leu Ile Glu Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser
385 390 395 400

Tyr Ala Leu Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg
405 410 415

Gly Glu Thr Leu Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn
420 425 430

Gln Asn Leu Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Ile
435 440 445

Thr Gln Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser
450 455 460

Glu Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu
465 470 475 480

Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Gln Ala Ser Cys Glu
485 490 495

Asn Glu Leu Leu Lys Phe Ser Tyr Ile Arg Thr Ser Phe Asp Lys Ile
500 505 510

Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr Trp Pro Pro Asp Phe Arg Asp Leu Leu
515 520 525

Gly Phe Met Leu Phe Tyr Lys Glu Ala Pro Tyr Gln Asn Val Thr Glu
530 535 540

Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser Trp Thr Val Val Asp
545 550 555 560

Ile Asp Pro Pro Leu Arg Ser Asn Asp Pro Lys Ser Gln Asn His Pro
565 570 575

Gly Trp Leu Met Arg Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe
580 585 590

Val Lys Thr Leu Val Thr Phe Ser Asp Glu Arg Arg Thr Tyr Gly Ala
595 600 605

Lys Ser Asp Ile Ile Tyr Val Gln Thr Asp Ala Thr Asn Pro Ser Val
610 615 620

Pro Leu Asp Pro Ile Ser Val Ser Asn Ser Ser Ser Gln Ile Ile Leu
625 630 635 640

Lys Trp Lys Pro Pro Ser Asp Pro Asn Gly Asn Ile Thr His Tyr Leu
645 650 655

Val Phe Trp Glu Arg Gln Ala Glu Asp Ser Glu Leu Phe Glu Leu Asp
660 665 670

ES 2 595 579 T3

Tyr Cys Leu Lys Gly Leu Lys Leu Pro Ser Arg Thr Trp Ser Pro Pro
 675 680 685
 Phe Glu Ser Glu Asp Ser Gln Lys His Asn Gln Ser Glu Tyr Glu Asp
 690 695 700
 Ser Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile Leu
 705 710 715 720
 Lys Glu Leu Glu Glu Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu
 725 730 735
 His Asn Val Val Phe Val Pro Arg Lys Thr Ser Ser Gly Thr Gly Ala
 740 745 750
 Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
 755 760 765
 Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe Pro Asn Thr Ser
 770 775 780
 Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Pro Phe Glu Lys
 785 790 795 800
 Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg His Phe Thr
 805 810 815
 Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu
 820 825 830
 Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala
 835 840 845
 Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly Pro Val Thr His Glu Ile Phe Glu Asn
 850 855 860
 Asn Val Val His Leu Met Trp Gln Glu Pro Lys Glu Pro Asn Gly Leu
 865 870 875 880
 Ile Val Leu Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Arg Tyr Gly Asp Glu Glu Leu
 885 890 895
 His Leu Cys Val Ser Arg Lys His Phe Ala Leu Glu Arg Gly Cys Arg
 900 905 910
 Leu Arg Gly Leu Ser Pro Gly Asn Tyr Ser Val Arg Ile Arg Ala Thr
 915 920 925
 Ser Leu Ala Gly Asn Gly Ser Trp Thr Glu Pro Thr Tyr Phe Tyr Val

930	935	940
Thr Asp Tyr Leu Asp Val Pro Ser Asn Ile Ala Lys Ile Ile Ile Gly 945 950 955 960		
Pro Leu Ile Phe Val Phe Leu Phe Ser Val Val Ile Gly Ser Ile Tyr 965 970 975		
Leu Phe Leu Arg Lys Arg Gln Pro Asp Gly Pro Leu Gly Pro Leu Tyr 980 985 990		
Ala Ser Ser Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Ala Ser Asp Val Phe Pro Cys 995 1000 1005		
Ser Val Tyr Val Pro Asp Glu Trp Glu Val Ser Arg Glu Lys Ile 1010 1015 1020		
Thr Leu Leu Arg Glu Leu Gly Gln Gly Ser Phe Gly Met Val Tyr 1025 1030 1035		
Glu Gly Asn Ala Arg Asp Ile Ile Lys Gly Glu Ala Glu Thr Arg 1040 1045 1050		
Val Ala Val Lys Thr Val Asn Glu Ser Ala Ser Leu Arg Glu Arg 1055 1060 1065		
Ile Glu Phe Leu Asn Glu Ala Ser Val Met Lys Gly Phe Thr Cys 1070 1075 1080		
His His Val Val Arg Leu Leu Gly Val Val Ser Lys Gly Gln Pro 1085 1090 1095		
Thr Leu Val Val Met Glu Leu Met Ala His Gly Asp Leu Lys Ser 1100 1105 1110		
Tyr Leu Arg Ser Leu Arg Pro Glu Ala Glu Asn Asn Pro Gly Arg 1115 1120 1125		
Pro Pro Pro Thr Leu Gln Glu Met Ile Gln Met Ala Ala Glu Ile 1130 1135 1140		
Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu Asn Ala Lys Lys Phe Val His Arg 1145 1150 1155		
Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Val Ala His Asp Phe Thr Val 1160 1165 1170		
Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Thr Arg Asp Ile Tyr Glu Thr Asp 1175 1180 1185		

Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gly	Gly	Lys	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Arg	Trp	Met
1190						1195					1200			
Ala	Pro	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Ser	Ser	Asp
1205						1210					1215			
Met	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Val	Leu	Trp	Glu	Ile	Thr	Ser	Leu	Ala
1220						1225					1230			
Glu	Gln	Pro	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Asn	Glu	Gln	Val	Leu	Lys	Phe
1235						1240					1245			
Val	Met	Asp	Gly	Gly	Tyr	Leu	Asp	Gln	Pro	Asp	Asn	Cys	Pro	Glu
1250						1255					1260			
Arg	Val	Thr	Asp	Leu	Met	Arg	Met	Cys	Trp	Gln	Phe	Asn	Pro	Lys
1265						1270					1275			
Met	Arg	Pro	Thr	Phe	Leu	Glu	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Lys	Asp	Asp
1280						1285					1290			
Leu	His	Pro	Ser	Phe	Pro	Glu	Val	Ser	Phe	Phe	His	Ser	Glu	Glu
1295						1300					1305			
Asn	Lys	Ala	Pro	Glu	Ser	Glu	Glu	Leu	Glu	Met	Glu	Phe	Glu	Asp
1310						1315					1320			
Met	Glu	Asn	Val	Pro	Leu	Asp	Arg	Ser	Ser	His	Cys	Gln	Arg	Glu
1325						1330					1335			
Glu	Ala	Gly	Gly	Arg	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	Leu	Gly	Phe	Lys	Arg
1340						1345					1350			
Ser	Tyr	Glu	Glu	His	Ile	Pro	Tyr	Thr	His	Met	Asn	Gly	Gly	Lys
1355						1360					1365			
Lys	Asn	Gly	Arg	Ile	Leu	Thr	Leu	Pro	Arg	Ser	Asn	Pro	Ser	
1370						1375					1380			

REIVINDICACIONES

1. Un agente tipo SorCS1 para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina y/o una enfermedad relacionada con la resistencia a la insulina en un individuo, donde dicho agente se selecciona del grupo que consiste en:
 - a) un polipéptido SorCS1 soluble aislado seleccionado del grupo que consiste en
 - i) una secuencia aminoacídica que consiste en las SEQ ID NO: 5, 10, 15, 21, 27 y 33;
 - ii) una variante de secuencia biológicamente activa o una variante alélica de origen natural de la secuencia aminoacídica de
 - i) donde la variante tiene al menos el 70 % de identidad de secuencia con respecto a dicha SEQ ID NO. 5, 10, 15, 21, 27 o 33; o
 - iii) un fragmento biológicamente activo que comprende una secuencia aminoacídica seleccionada del grupo que
- SEQ ID NO: 1 aa 103-124, SEQ ID NO: 1 aa 125-143, SEQ ID NO: 1 aa 144-162, SEQ ID NO: 1 aa 197-218, SEQ ID NO: 1 aa 391-409, SEQ ID NO: 1 aa 661-684, y la SEQ ID NO: 1 aa 763-783, SEQ ID NO: 1 aa 859-876, o una variante de dicho fragmento, donde la variante tiene al menos el 70 % de identidad de secuencia con respecto a dicha SEQ ID NO: 1 aa 103-124, SEQ ID NO: 1 aa 125-143, SEQ ID NO: 1 aa 144-162, SEQ ID NO: 1 aa 197-218, SEQ ID NO: 1 aa 391-409, SEQ ID NO: 1 aa 661-684, y la SEQ ID NO: 1 aa 763-783, SEQ ID NO: 1 aa 859-876;
- donde dicho polipéptido SorCS1 soluble aislado es capaz de unirse al receptor de insulina en un sitio de unión a SorCS1 y que es capaz de sensibilizar un receptor de insulina, y
- donde la actividad biológica es la sensibilización de un receptor de insulina,
 - b) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido como se define en a);
 - c) un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico como se define en b),
 - d) una célula huésped aislada transformada o transducida con el ácido nucleico de b) o el vector de c).
2. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho agente es un polipéptido, donde el polipéptido es capaz de formar un dímero de dicho polipéptido unido a través de al menos un puente de cistina intermolecular.
3. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cualquier aminoácido especificado en la secuencia seleccionada se altera para proporcionar una sustitución conservativa.
4. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho agente es un polipéptido, donde el polipéptido tiene al menos el 75 %, preferiblemente al menos el 80 %, más preferiblemente al menos el 85 %, más preferiblemente al menos el 90 %, más preferiblemente al menos el 95 %, más preferiblemente al menos el 98 %, mucho más preferiblemente al menos el 99 % de identidad de secuencia con respecto a una proteína que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5, 10, 15, 21, 27 y 33.
5. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho agente es un polipéptido, donde el polipéptido está glicosilado.
6. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho agente es un polipéptido que comprende adicionalmente una etiqueta de afinidad, tal como una etiqueta polyhis, una etiqueta GST, una etiqueta HA, una etiqueta Flag, una etiqueta C-myc, una etiqueta HSV, una etiqueta V5, una etiqueta de proteína de unión a maltosa, una etiqueta del dominio de unión a celulosa.
7. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el vector comprende un promotor unido operativamente a la molécula de ácido nucleico, donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en: CMV, UbiC humano, RSV, promotor Tet regulable, Mo-MLV-LTR, Mx1, EF-1alfa, PDGF beta y CaMK II.
8. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y 7, donde el vector se selecciona del grupo que consiste en vectores obtenidos a partir de la familia Retroviridae, incluyendo lentivirus, HIV, SIV, FIV, EAIV, CIV; alfavirus, adenovirus, virus adeno asociados, baculovirus, HSV, coronavirus, virus del papiloma bovino, Mo-MLV, preferiblemente virus adeno asociados.

9. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la célula se selecciona entre:

5 Saccharomyces cerevisiae, E. coli, Aspergillus y células de insecto Sf9, y células mamíferas, tales como células humana, felinas, porcinas, de simio, caninas, murinas y de rata, incluyendo células musculares, hepatocitos, adipocitos y células del páncreas, tales como células α , células β , células δ ; células CHO, CHO-K1, HEI193T, HEK293, COS, HiB5, RN33b y BHK.

10. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la
10 enfermedad asociada a la resistencia a la insulina selecciona del grupo que consiste en síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, obesidad, obesidad central, síndrome del ovario poliquístico, microalbuminuria, hipercoagulabilidad e hipertensión, y cualquier
15 combinación de las mismas.

11. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho
agente es capaz de unirse al receptor de insulina en un sitio de unión a SorCS1 y que es capaz de sensibilizar el
receptor de insulina.

20 12. Un método para detectar la capacidad del agente SorCS1 de la reivindicación 1 de reducir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo dicho método las etapas de:

- a) proporcionar un primer y un segundo ratón transgénico en el que los genes SorCS1 del receptor del dominio Vps10p endógeno se han alterado para suprimir la expresión de un receptor SorCS1 funcional, y donde dicho ratón
25 muestra una respuesta reducida a la insulina con respecto a un ratón de control no transgénico;
- b) administrar a dicho primer ratón transgénico el agente candidato, y
- c) administrar a dicho segundo ratón transgénico una solución fisiológica, y
- d) tomar muestras de sangre del ratón de b) y c) respectivamente, en intervalos de tiempo predeterminados, tal como en 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 2 y 4 horas, posteriores a la administración de dicho agente, y
30 e) comparar los niveles de glucosa en sangre en las muestras de d); donde una reducción en el nivel de glucosa en sangre de dicho primer ratón transgénico al que se administró dicho agente candidato con respecto a dicho segundo ratón transgénico al que no se administró dicho agente candidato indica que el agente candidato reduce los niveles de glucosa en sangre.

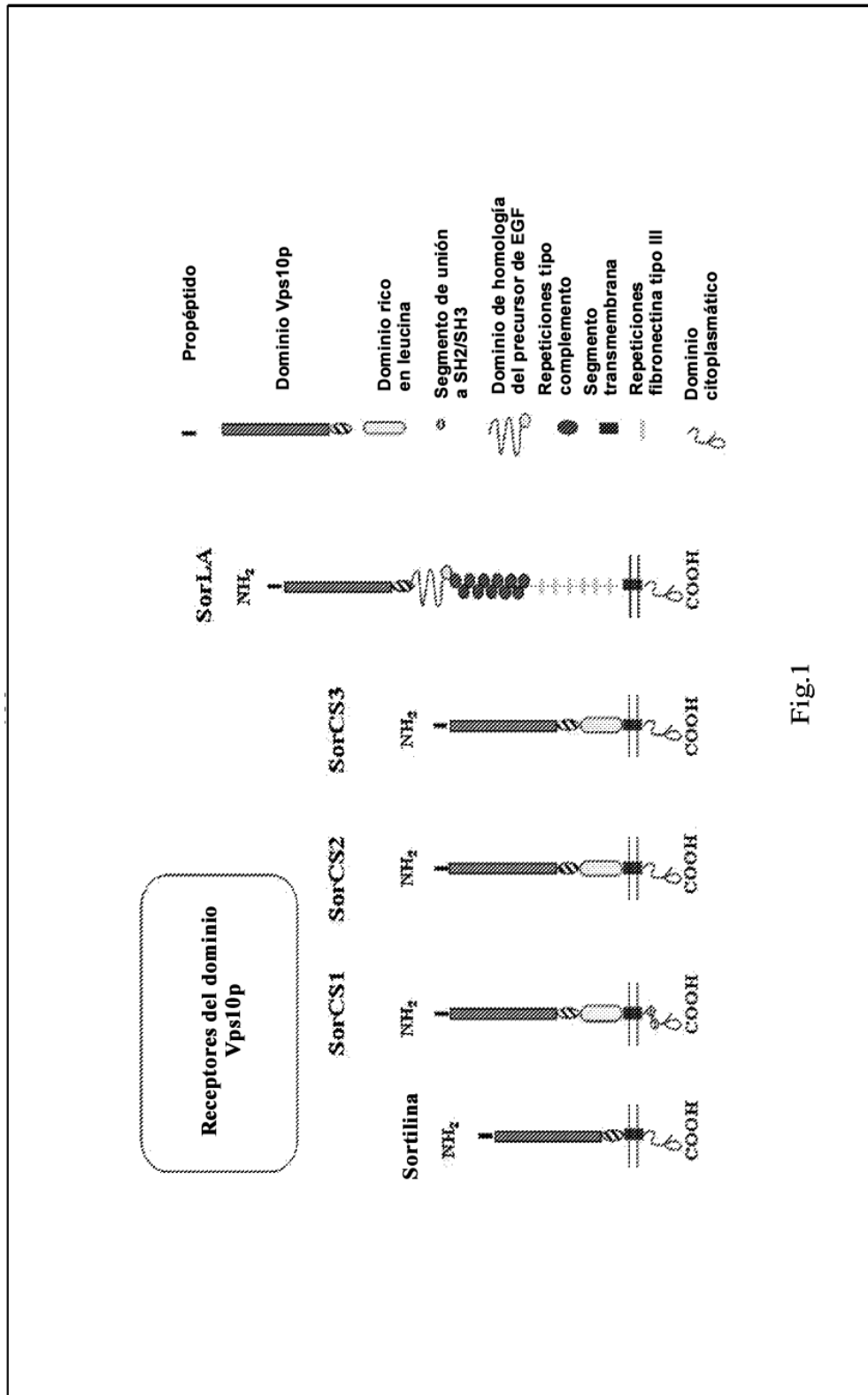


Fig.1

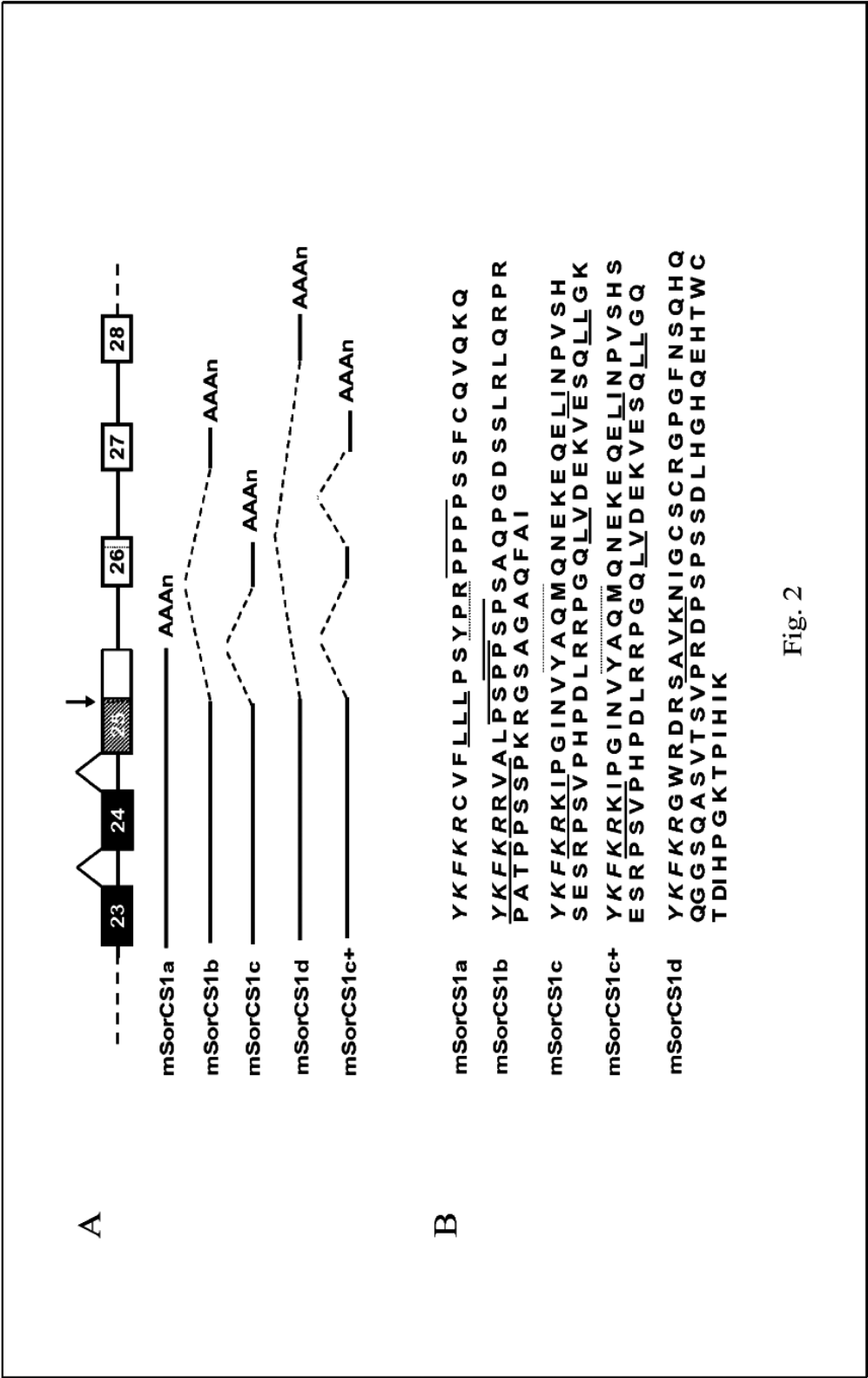


Fig. 2

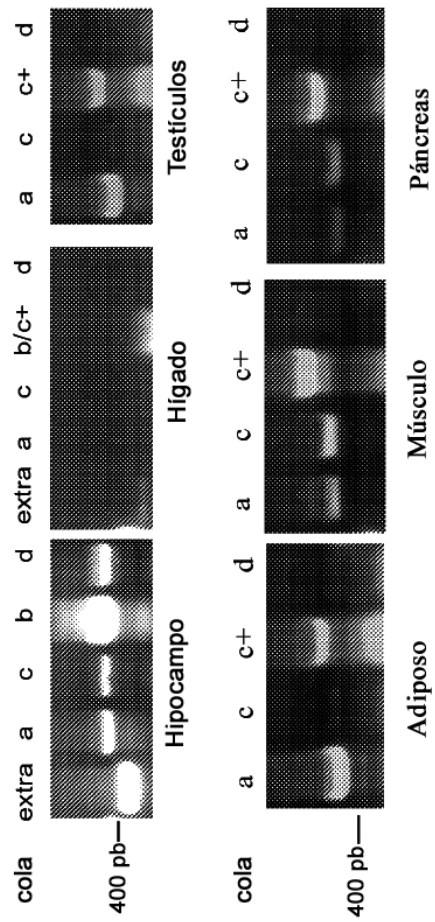


Fig. 3

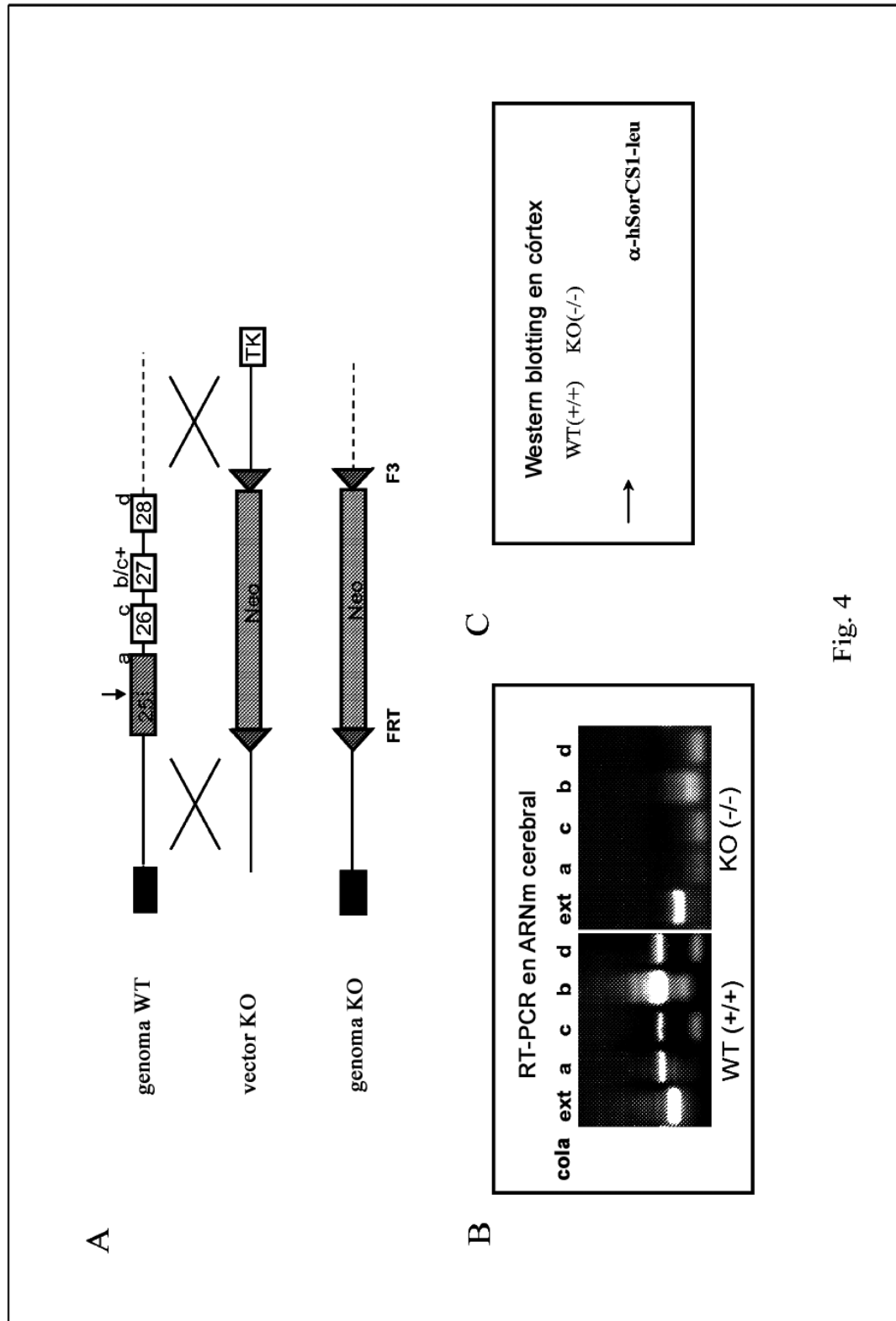


Fig. 4

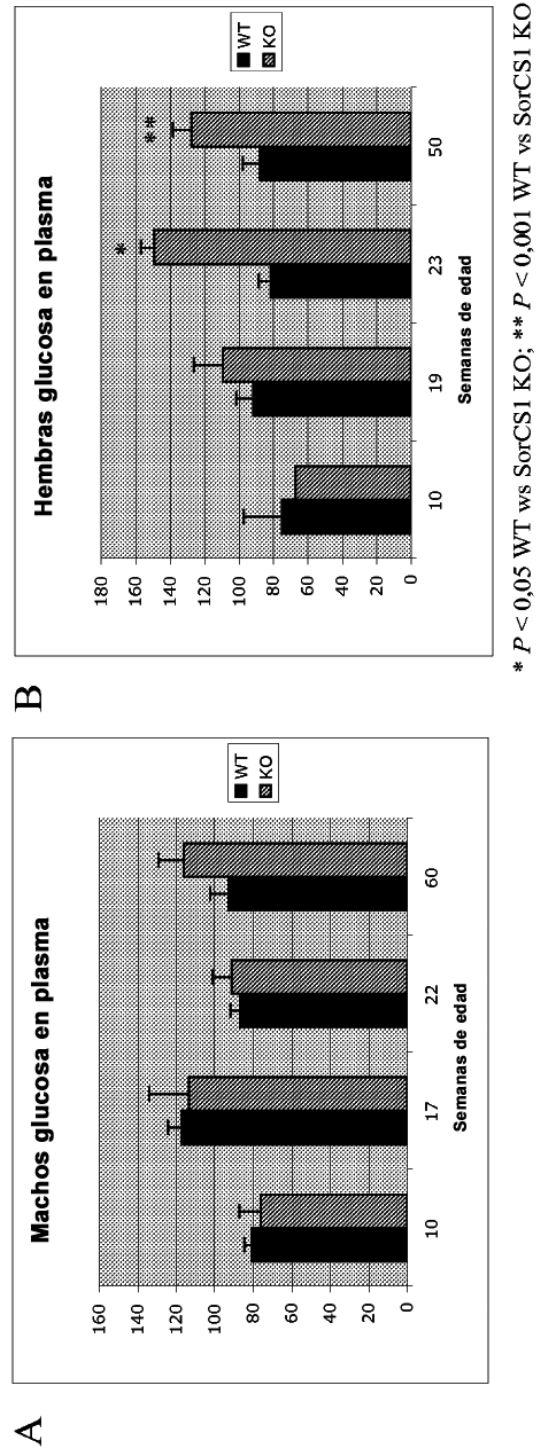
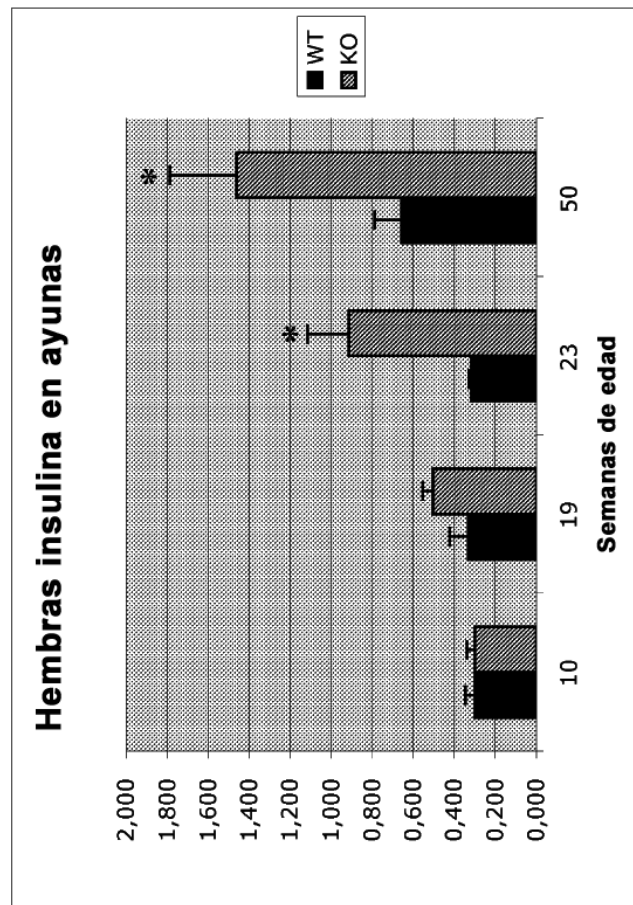


Fig. 5



* $P < 0,05$ wt vs SorCS1 KO

Fig. 6

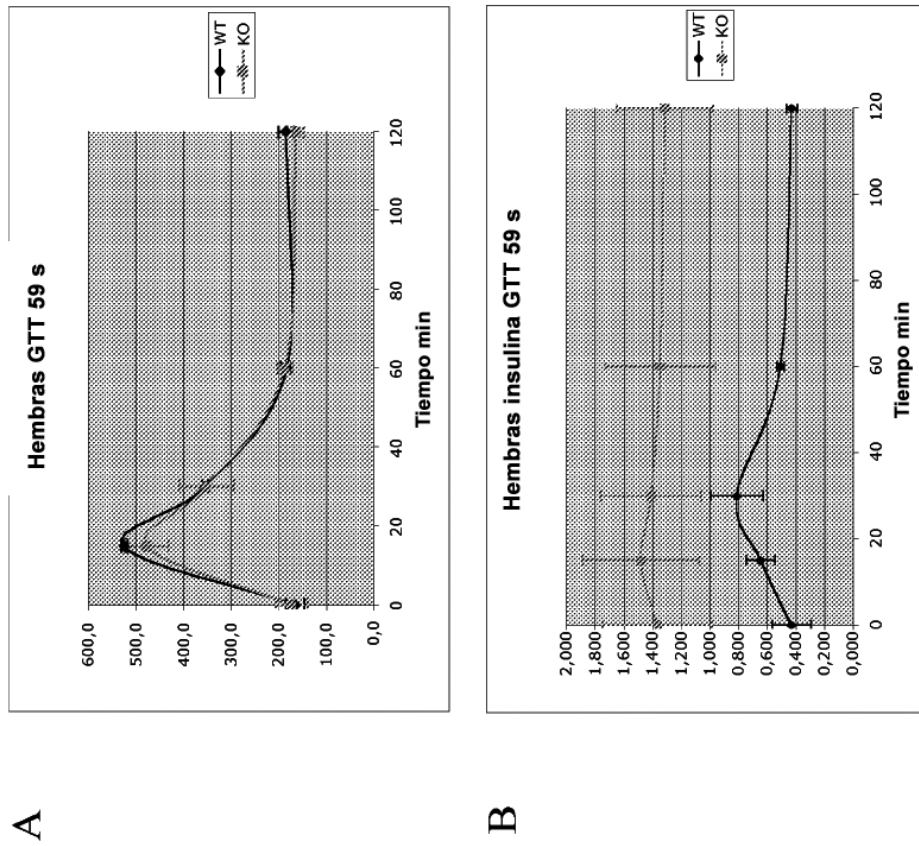


Fig. 7

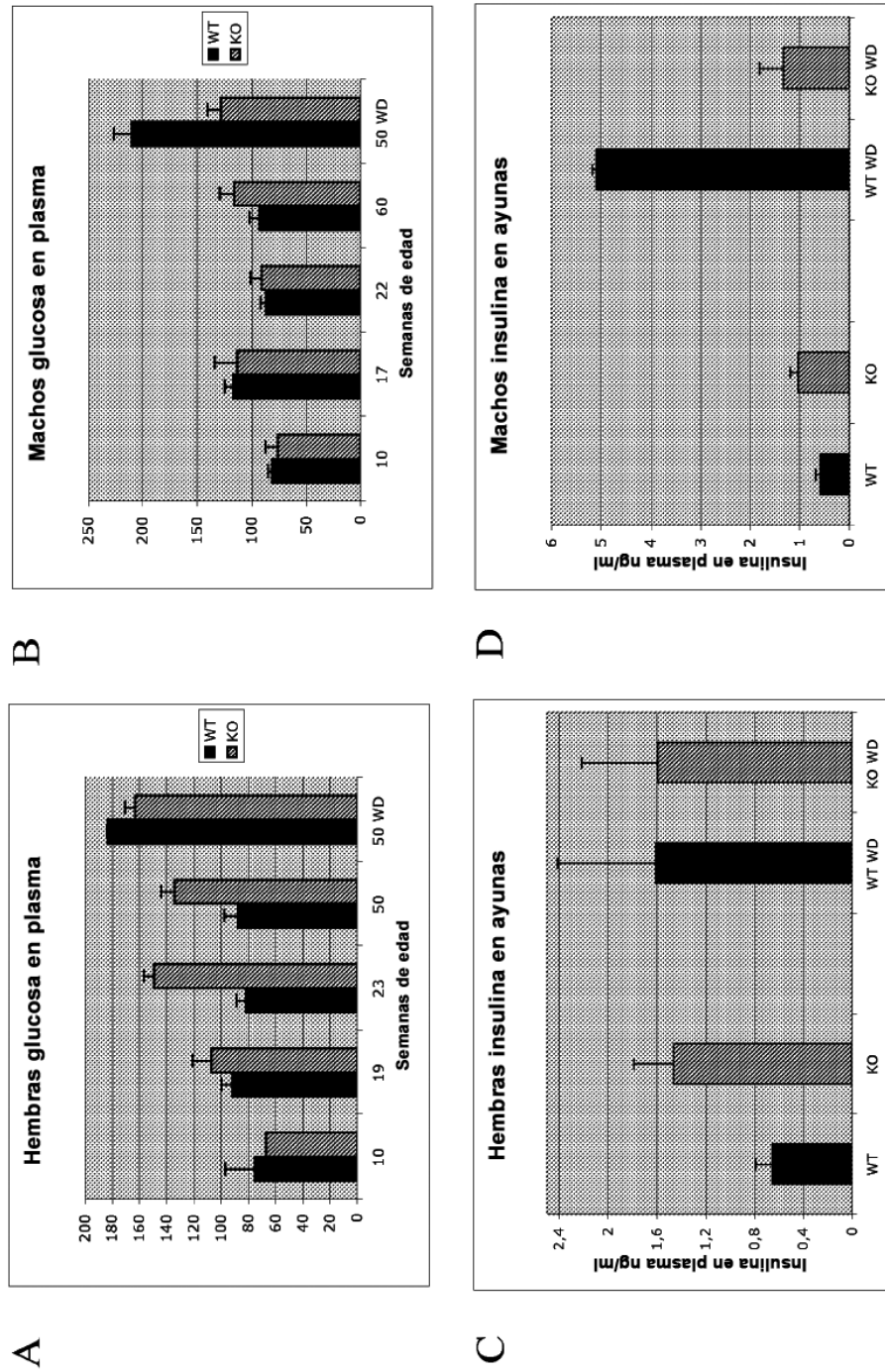


Fig. 8

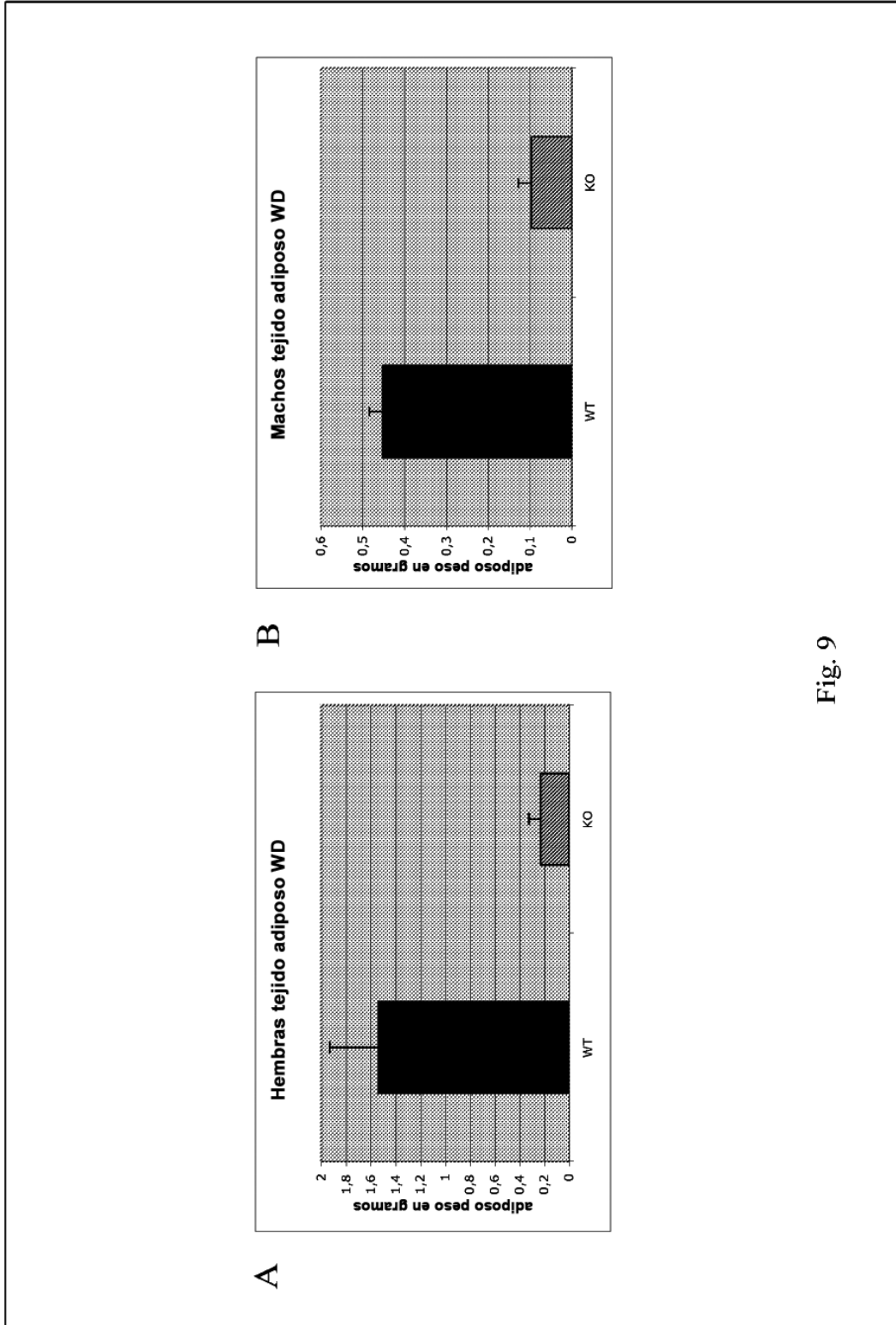
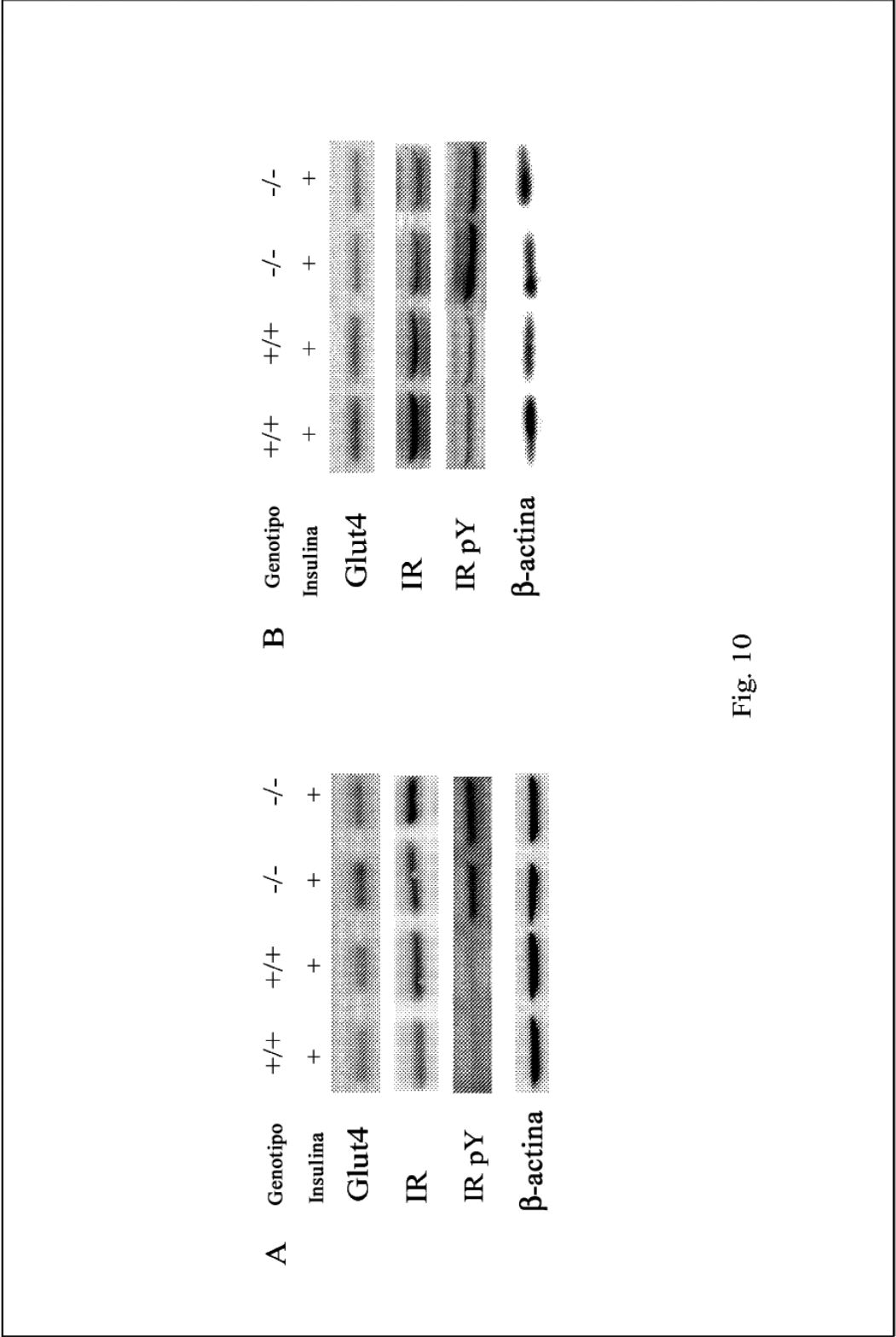


Fig. 9



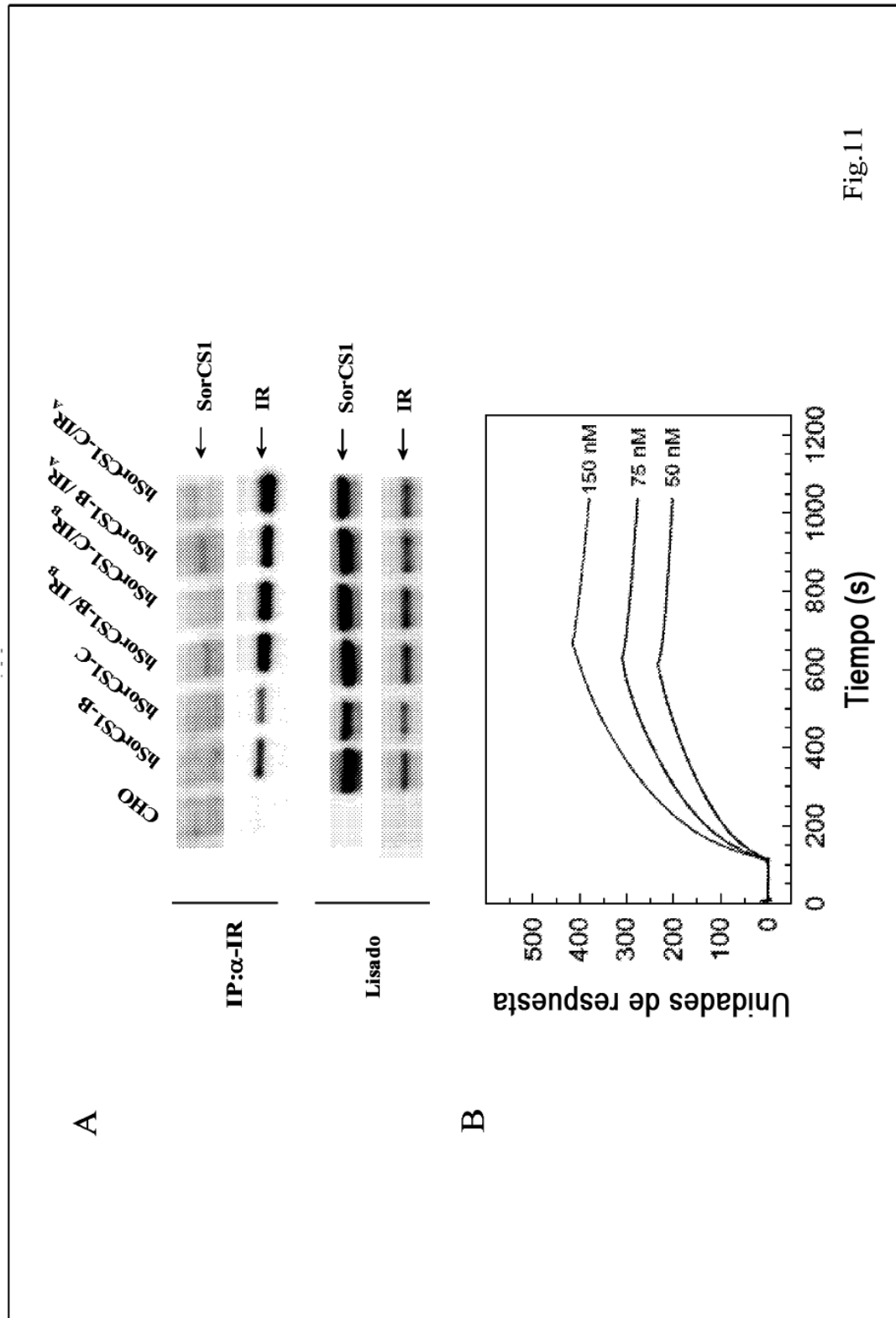


Fig.11

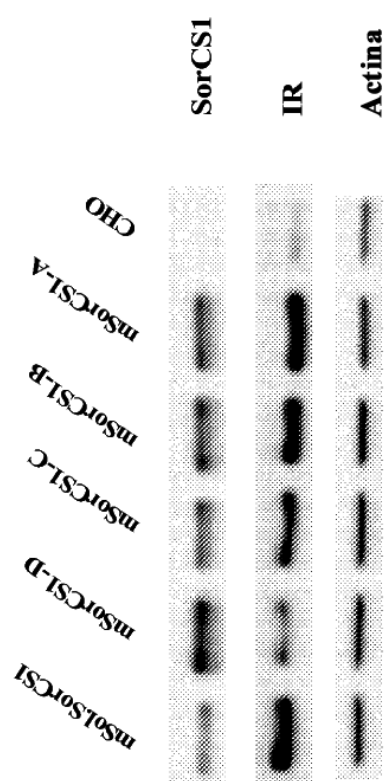


Fig.12

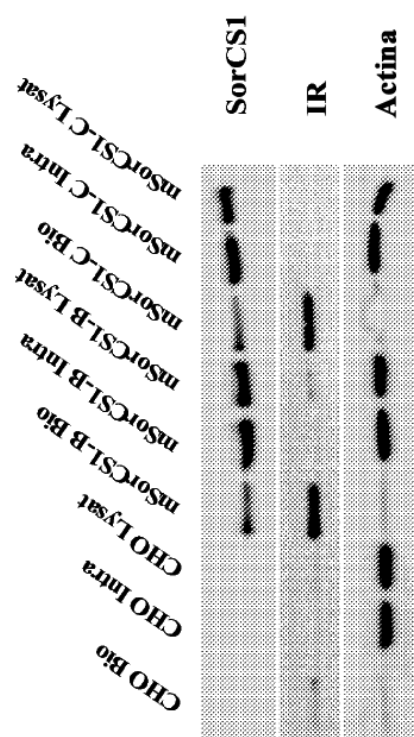


Fig. 13

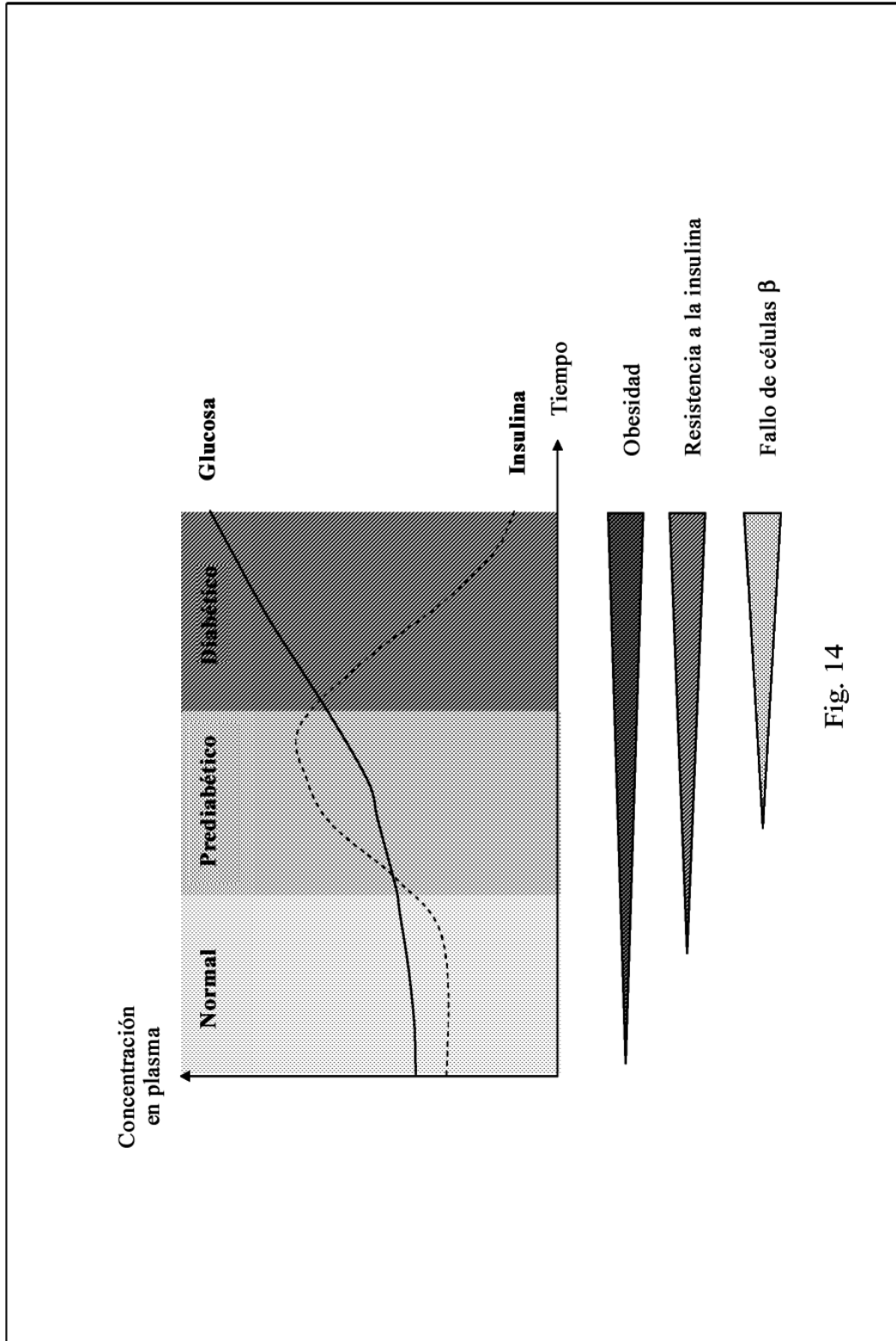


Fig. 14

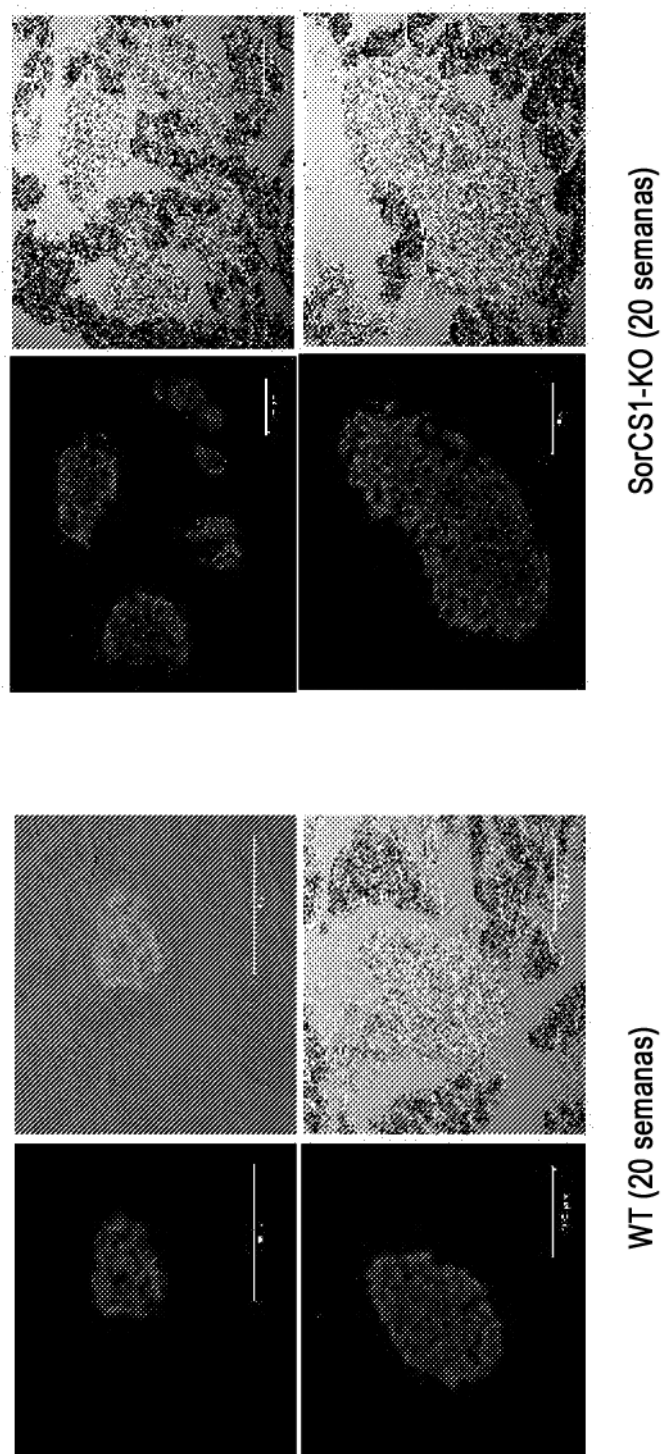


Fig.15

Alineamiento de la proteína SorCS1 de diferentes especies

Secuencia 1: gi 61743975 ref NP_001013049.1	1198 aa	Humano (homo sapiens)
Secuencia 2: gi 114632730 ref XP_508026.2	1361 aa	Chimpancé (Pan troglodytes)
Secuencia 3: gi 119917739 ref XP_001253082.	1196 aa	Vaca (Bos Taurus)
Secuencia 4: gi 12025518 ref NP_067352.1	1167 aa	Ratón (Mus musculus)
Secuencia 5: gi 109460253 ref XP_220080.4	1369 aa	Rata (Rattus norvegicus)
Secuencia 6: gi 73998824 ref XP_535010.2	997 aa	Perro(Cains lupus familiaris)
Secuencia 7: gi 118093020 ref XP_421750.2	1258 aa	Pollo (Gallus gallus)

Humano (homo sapiens)		-----
Chimpancé (Pan troglodytes)		-----MTGRFPFRNRKLPTRHPLEPGVDPRGQGARTQWDRPRRG 42
Vaca (Bos taurus)		-----
Ratón (Mus musculus)		-----
Rata (Rattus norvegicus)		MRAQVTLQQSLSEKKHTDGIPTVPSINVIPERSKELLVPRGRVLLAG 50
Perro(Cains lupus familiaris)		-----
Pollo (Gallus gallus)		-----

Humano (homo sapiens)		-----
Chimpancé (Pan troglodytes)		RRVGGERRGEAAAAPARPGSRRRRLQRPETRARARSASDFSSAPPPRG 92
Vaca (Bos taurus)		-----
Ratón (Mus musculus)		-----
Rata (Rattus norvegicus)		TLRSIGRVGDSTARARLPVHSAARRDAAFGALAEPPALPPASPRRRRW 100
Perro(Cains lupus familiaris)		-----
Pollo (Gallus gallus)		-----

Humano (homo sapiens)		-----
Chimpancé (Pan troglodytes)		GGSLRPDPRSAQAPGRAATCEAPPPPAFTAALQGNWGPERRPPTAAS 142
Vaca (Bos taurus)		-----
Ratón (Mus musculus)		-----
Rata (Rattus norvegicus)		LAAPSQPARSSQAPGRAAGTCAPPPRAPPPPNLDGVVLSAHPAAVSP 150
Perro(Cains lupus familiaris)		-----
Pollo (Gallus gallus)		-----MEKV 4

Fig. 16

Humano (homo sapiens)	-----MGKVGAGGGSQARLSALLAGAGLLILCAP 29
Chimpancé (Pan troglodytes)	AELRAATFVLGPLSLFAPAMGKVGAGGGSQARLSALLAGAGLLVLCAP 192
Vaca (Bos taurus)	-----MGKVGAGGVSPAGLSALLAGAGLLVLCAP 29
Ratón (Mus musculus)	-----MGKVGAGDGSSAGLSALLAGAGLLMLLAP 29
Rata (Rattus norvegicus)	VPRSAACLRFGTSPSLLSAPEMGKVGAGDGSSAALSALLTGAGLLMLLAP 200
Perro (Canis lupus familiaris)	-----
Pollo (Gallus gallus)	AGWYPAWHVALLYTWLFLFTFGFTGAEITCRSCHSQVNPOQHPQOGLP 54
Humano (homo sapiens)	GVCGGSCCPSPPHPSAPRSASTPRGFHQGRPGRAPATPLPLVVRPLFS 79
Chimpancé (Pan troglodytes)	GVCGGSCCPSPPHPSAPRSASTPRGFHQGRPGRAPATPLPLVVRPLFS 242
Vaca (Bos taurus)	GSCGGSCCPSPPHPSAPRWAPTGGGLPHQGRPGRAPATPLPLVVRPLFA 79
Ratón (Mus musculus)	GVCSLSLSCCPSPPHPSSTPRRTLTGPFHPGPGPLGRAPATPPPLFMRLFA 79
Rata (Rattus norvegicus)	GICSLSLSCCPSPPHPSSTPRWTLTPRGFSYPGPLGRAPATPPPLFMRLFA 250
Perro (Canis lupus familiaris)	-----
Pollo (Gallus gallus)	MHLKTRGEKERWRIPGEQGGGERGAGMDTEDAELOQAPFDPALACTKFS 104
Humano (homo sapiens)	-VAPGDRALSILERARGTGASMAVAARSRR-RRSGADQEKAEERGEASRS 127
Chimpancé (Pan troglodytes)	-VAPGDRALSILERARGTGASMAVAARSRR-RRSGADQEKAEERGEASRS 290
Vaca (Bos taurus)	-VAPGDRALSILERAPGTGASVAVAPRSGRK-RRSGEDQEKAEERGEASRS 127
Ratón (Mus musculus)	-VAPGDRALFLERAGGSRVSVATAARSRR-RRSGTEPEKIEPGEASRS 127
Rata (Rattus norvegicus)	-VAPGDRALFLERAGGSRVSVATAARSRR-RRSGMDPEKTEPGEASRS 298
Perro (Canis lupus familiaris)	-----
Pollo (Gallus gallus)	GWETRWSASEPEKAPGDSRPGAAAFTGEYPQAGGGRNSARRRGRS 154
Humano (homo sapiens)	PRGVLRDGGQQEPGTRERDPDKATFRMEELRLTSTFTALTGDSAHNQAM 177
Chimpancé (Pan troglodytes)	PRGVLRDGGQQEPGTLERDPDKATFRMEELRLTSTFTALTGDSAHNQAM 340
Vaca (Bos taurus)	PRGVLRDGGQQEPGTLERDPDKATFRMEELRLTSTFTALTGDSAHNQAM 177
Ratón (Mus musculus)	RRDMLDGGQQGLGTGARDPGKATFRMEELRLTSTFTALTGDSAHNQAM 177
Rata (Rattus norvegicus)	RRDMLDGGQQGPGTGARDPGKATFRMEELRLTSTFTALTGDSAHNQAM 348
Perro (Canis lupus familiaris)	-----MRKVS-----EIM 8
Pollo (Gallus gallus)	PRGTAGPFGAAG---REFGGGAARFGLEELRLGLSTFTALTGDSAHNQAM 201
	::: * : *

Fig. 16, continuación

```

Humano (homo sapiens)          VHSGHNSVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 227
Chimpancé (Pan troglodytes)    VHSGHNSVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 390
Vaca (Bos taurus)              VHSGHNSVILILTKLFEDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 227
Ratón (Mus musculus)           VHSGHNSVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 227
Rata (Rattus norvegicus)       VHSGHNSVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 398
Perro (Cains lupus familiaris) VLRSH--SVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 56
Pollo (Gallus gallus)          VHSGQNSVILILTKLYDYNLGSITSSLRSTDYGTTEKLNKVGK 251
* * : *****
*****

Humano (homo sapiens)          TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 277
Chimpancé (Pan troglodytes)    TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 440
Vaca (Bos taurus)              TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 277
Ratón (Mus musculus)           TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 277
Rata (Rattus norvegicus)       TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 448
Perro (Cains lupus familiaris) TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 106
Pollo (Gallus gallus)          TILSYLVCPNKRKIMLLTDPETSSLLISSDEGATYQYRLNFIQSL 301
*****
*****

Humano (homo sapiens)          LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 327
Chimpancé (Pan troglodytes)    LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 490
Vaca (Bos taurus)              LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 327
Ratón (Mus musculus)           LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 327
Rata (Rattus norvegicus)       LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 498
Perro (Cains lupus familiaris) LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSAEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 156
Pollo (Gallus gallus)          LFHPKQEDWILAYSQDQKLYSSVEFGRRWQLIOEGVVENRFYWSVMGSK 351
*****
*****

Humano (homo sapiens)          EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNQFPFGYIDPDSLIVQDHY 377
Chimpancé (Pan troglodytes)    EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNQFPFGYIDPDSLIVQDHY 540
Vaca (Bos taurus)              EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNKFPFGYIDPDSLIVQDHY 377
Ratón (Mus musculus)           EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNKFPFGYIDPDSLIVQDHY 377
Rata (Rattus norvegicus)       EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNKFPFGYIDPDSLIVQDHY 548
Perro (Cains lupus familiaris) EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNKFPFGYIDPDSLIVQDHY 206
Pollo (Gallus gallus)          EPDLVHLEARTVDGHSYILTCRMQNCTEARNKFPFGYIDPDSLIVQDHY 401
*****
*****

```

Fig. 16, continuación

Humano (homo sapiens) VEVQLTSGRPHYYVSRNAFAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 427
 Chimpancé (Pan troglodytes) VEVQLTSGRPHYYVSRNAFAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 590
 Vaca (Bos taurus) VEVQLTSGRPHYYVSRNAFAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 427
 Ratón (Mus musculus) VEVQLTSGRPHYYVSRNPFPAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 427
 Rata (Rattus norvegicus) VEVQLTSGRPHYYVSRNPFPAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 598
 Perro (Cains lupus familiaris) VEVQLTSGRPHYYVSRNAFAQMKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 256
 Pollo (Gallus gallus) VEVQLTSGRPHYYVSRNAFTPIKLPKALPKDMHVISTDENQVFAAV 451
 ***** *: ***** ***** *****
 Humano (homo sapiens) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 477
 Chimpancé (Pan troglodytes) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 640
 Vaca (Bos taurus) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 477
 Ratón (Mus musculus) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 477
 Rata (Rattus norvegicus) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 648
 Perro (Cains lupus familiaris) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 306
 Pollo (Gallus gallus) QEWNQNTNLYISDTRGVYFTLALENVQSSRGPEGNIMIDLYEVAGIKG 501
 ***** *: ***** ***** *****
 Humano (homo sapiens) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDTRLRGDPVHCLLPYCSLHL 527
 Chimpancé (Pan troglodytes) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDTRLRGDPVHCLLPYCSLHL 690
 Vaca (Bos taurus) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDTRLRGDPVHCLLPYCSLHL 527
 Ratón (Mus musculus) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDADLRGDPVHCLLPYCSLHL 527
 Rata (Rattus norvegicus) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDADLRGDPVHCLLPYCSLHL 698
 Perro (Cains lupus familiaris) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDTRLRGDPVHCLLPYCSLHL 356
 Pollo (Gallus gallus) MFLANKKIDNQVKTFTYNNKGRDWRLLQAPDTRLRGDPVHCLLPYCSLHL 551
 ***** *: ***** ***** *****
 Humano (homo sapiens) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 577
 Chimpancé (Pan troglodytes) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 740
 Vaca (Bos taurus) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 577
 Ratón (Mus musculus) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 577
 Rata (Rattus norvegicus) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 748
 Perro (Cains lupus familiaris) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 406
 Pollo (Gallus gallus) HLKVSSENPYTSGLIASKDTAPSIIVASGNIGSELSDDTDSMFVSSDAGNT 601
 ***** *: ***** ***** *****

Fig. 16, continuación

Fig. 16, continuación

```

Humano (homo sapiens)          TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 827
Chimpancé (Pan troglodytes)    TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 990
Vaca (Bos taurus)              TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 825
Ratón (Mus musculus)          TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 826
Rata (Rattus norvegicus)       TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 998
Perro (Cains lupus familiaris) TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 656
Pollo (Gallus gallus)         TDGVRQYTAQPKQCPGKAPRGLRIVTADGKLTAEQGHNVTLMVQLEEGD 851
*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:
Humano (homo sapiens)          VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 877
Chimpancé (Pan troglodytes)    VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 1040
Vaca (Bos taurus)              VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 875
Ratón (Mus musculus)          VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 876
Rata (Rattus norvegicus)       VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 1048
Perro (Cains lupus familiaris) VQRTLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 706
Pollo (Gallus gallus)         IQRSLIQVDFDGDGIAVSYNLSSMEDGKIHVYQNVGIFRVTVQVDNSLGS 901
*****:*****:*****:*****:*****:*****:
Humano (homo sapiens)          DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 927
Chimpancé (Pan troglodytes)    DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 1090
Vaca (Bos taurus)              DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 925
Ratón (Mus musculus)          DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 926
Rata (Rattus norvegicus)       DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 1098
Perro (Cains lupus familiaris) DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 756
Pollo (Gallus gallus)         DSAVLYLHVTCPLHVLHSLPFTTKNKEVNATAVLWPSQVGTILTYVWNY 951
*****:*****:*****:*****:*****:*****:
Humano (homo sapiens)          GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 977
Chimpancé (Pan troglodytes)    GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 1140
Vaca (Bos taurus)              GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 975
Ratón (Mus musculus)          GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 976
Rata (Rattus norvegicus)       GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 1148
Perro (Cains lupus familiaris) GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 806
Pollo (Gallus gallus)         GNTEPLITLLEGSISFRFTSEGMENTITVQVSAGNAILQDTKTIAVYEEFR 1001
*****:*****:*****:*****:*****:*****:

```

Fig. 16, continuación

Humano (homo sapiens)	SRLSFSFNLDNDYNPDIPEWRDDIGRVIKKSILVEATGVPQGHILVAVLPG	1021
Chimpancé (Pan troglodytes)	SRLSFSFNLDNDYNPDIPEWRDDIGRVIKKSILVEATGVPQGHILVAVLPG	1190
Vaca (Bos taurus)	SRLSFSFNLDNDYNPDIPEWRDDVSRVKKALVEATGVPQGHILVAVLPG	1025
Ratón (Mus musculus)	SRLAFSPNLDNDYNPDIPEWRDDISRVIKKSILVEATGPSQHILVAVLPG	1026
Rata (Rattus norvegicus)	SRLAFSPNLDNDYNPDIPEWRDDISRVIKKSILVEATGPSQHILVAVLPG	1198
Perro (Canis lupus familiaris)	SRLSFSFNLDNDYNPDIPEWRDDISRVIKKSILVEATGVPQGHILVAVLPG	856
Pollo (Gallus gallus)	SRLSFSFNLDNDYNPDIPEWRDDISRVVKRALVEATGISSKHILVAVLPG	1051
	::**::***::*****::***::*****::***::*****::***::*****::	
Humano (homo sapiens)	LPTTAELFVLFPYODPAGENKRSTDLEQISELLIHTLNQNSVHFELKPGV	1077
Chimpancé (Pan troglodytes)	LPTTAELFVLFPYODPAGENKRSTDLEQISELLIHTLNQNSVHFELKPGV	1240
Vaca (Bos taurus)	LPTAAELFVLPHQDPTGENKRPAEDLEQISELMIHKLQNLSVHFELKPGV	1075
Ratón (Mus musculus)	LPTAAELFVLPHYQDGTRENRKSPEDLEQISEVLIIHKLNQNLVHFELKPGV	1076
Rata (Rattus norvegicus)	LPTAAELFVLPHYQDGTRENRKSPEDLEQISEVLIIHKLNQNLVHFELKPGV	1248
Perro (Canis lupus familiaris)	LPTAELFVLPHYQDPTGENKRSAEDLEQISELLIHKLNQNSVHFELKPGV	906
Pollo (Gallus gallus)	LPTSaelFILPYQDATGGNKRTEDLEQISELIIQKLNQNFVHFELKPGV	1100
	::**::***::***::*****::***::***::*****::***::*****::	
Humano (homo sapiens)	RVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRKIP	1127
Chimpancé (Pan troglodytes)	RVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRKIP	1290
Vaca (Bos taurus)	QVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRKIP	1125
Ratón (Mus musculus)	QVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRRVA	1126
Rata (Rattus norvegicus)	QVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRKIP	1298
Perro (Canis lupus familiaris)	QVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRRVA	956
Pollo (Gallus gallus)	RVLVHAHLTAAPLVDLTPTHSSGAMIMLLSVVFVGLAVFIYKFKRKIP	1150
	::*****::*****::*****::*****::*****::*****::*****::	
Humano (homo sapiens)	GINVYAQMONEKEQEMISPVSHESRPNVPQTELRRPQLIDEKVESQLI	1177
Chimpancé (Pan troglodytes)	GINVYAQMONEKEQEMISPVSHESRPSVPQTELRPPQGLIDEKVESQLI	1340
Vaca (Bos taurus)	GINVYAQMONEKEQEMWSRVSHESPYPVPQTELRPPQGLIDEKVESQLI	1175
Ratón (Mus musculus)	LPSPPSPAQPGDSSLR----LQRPRPATPPSPPKRGSGAQFAI-----	1167
Rata (Rattus norvegicus)	GINVYAQMONEKEQELINPVSHTESRPATPHEDLRPPQGLVDKEVESHLI	1348
Perro (Canis lupus familiaris)	LPSPPSPSTQPGDSSLR----LQARHATPPSTPKRGSGAQFAI-----	997
Pollo (Gallus gallus)	GLNIYAQMONEKDEQEMWSVPVSQRSIPNVPOSELMSPSEQVLDEKLDVQPI	1200

Fig. 16, continuación

Humano (homo sapiens)	GSISIVAENQSTKEIPTVNV	-----	1198
Chimpancé (Pan troglodytes)	GSISIVAENQSTKEIPTVNV	-----	1361
Vaca (Bos taurus)	GSISIVAENQSTKEIPTVNV	-----	1196
Ratón (Mus musculus)	-----	-----	
Rata (Rattus norvegicus)	GSISIVAENQSTKEIPTVNV	-----	1369
Perro (Canis lupus familiaris)	-----	-----	
Pollo (Gallus gallus)	EQPQATVQNPGRKGNAKVWTTEDFQKACGSPRGFKPRPQAEVFPQLLSPR	-----	1250
Humano (homo sapiens)	-----		
Chimpancé (Pan troglodytes)	-----		
Vaca (Bos taurus)	-----		
Ratón (Mus musculus)	-----		
Rata (Rattus norvegicus)	-----		
Perro (Canis lupus familiaris)	-----		
Pollo (Gallus gallus)	AQKKSLEPM		1258

Fig. 16, continuación

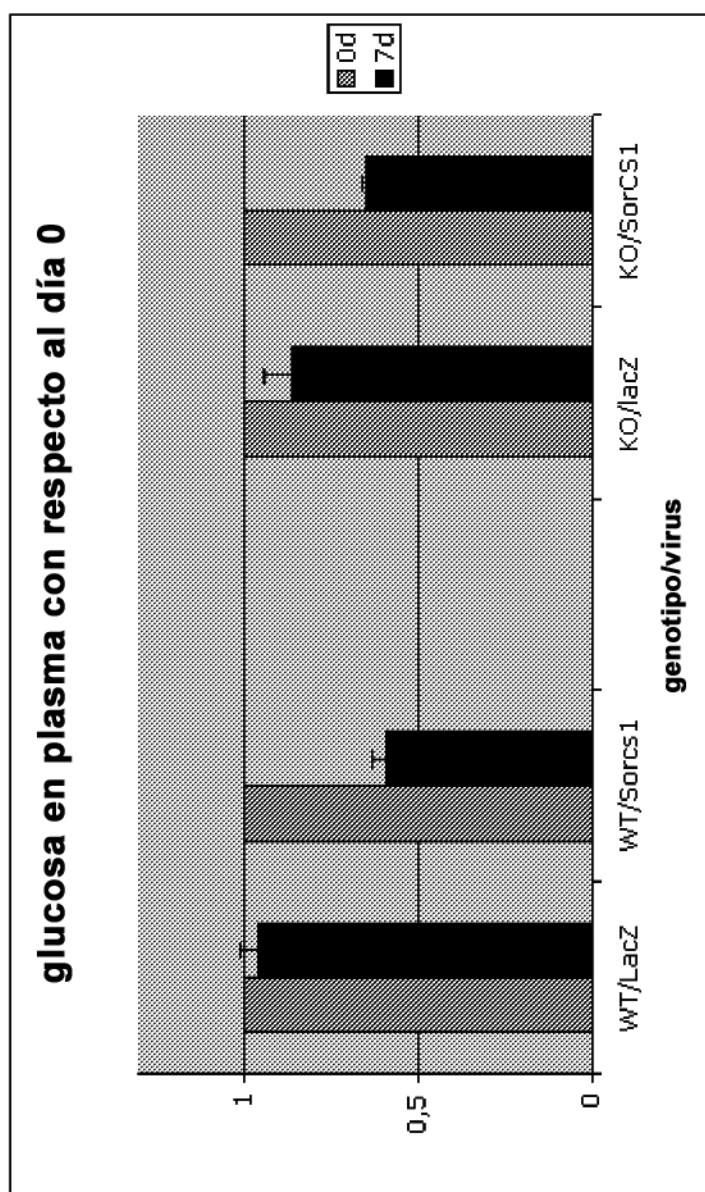


Fig. 17

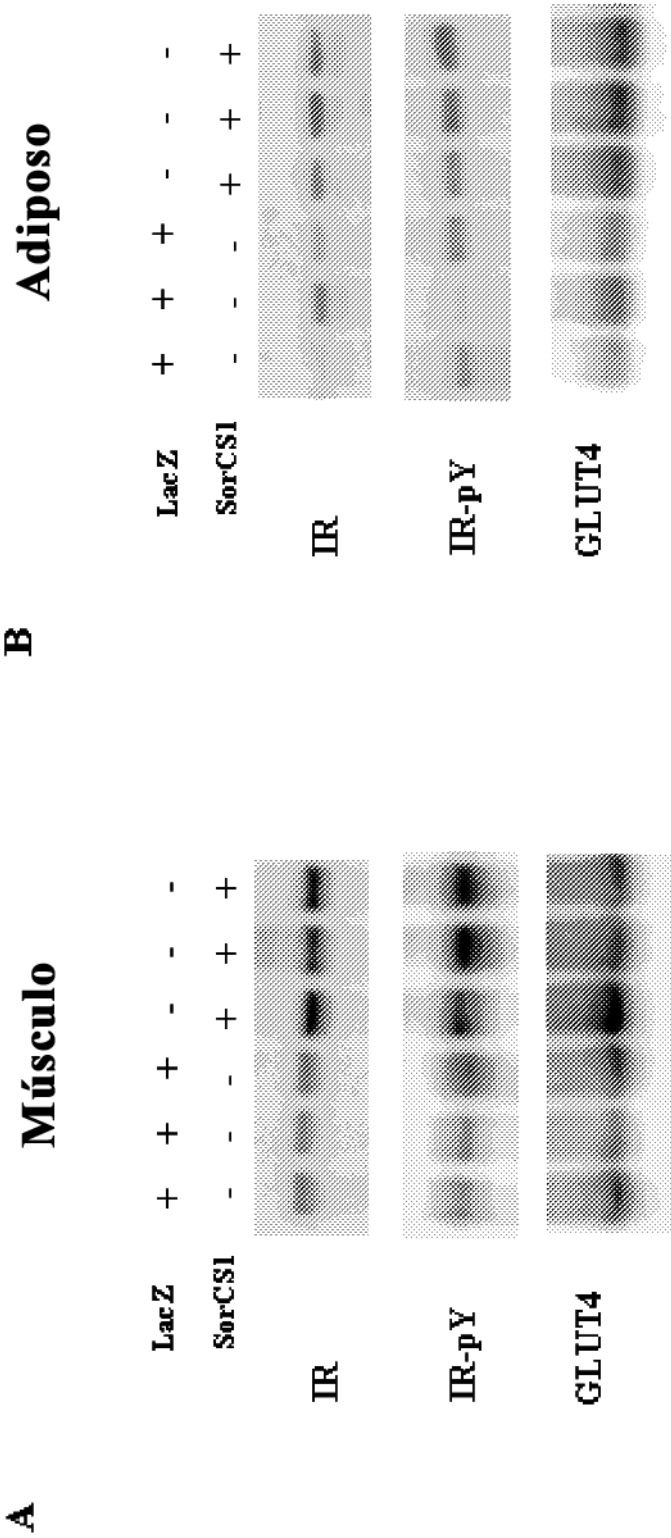


Fig. 18

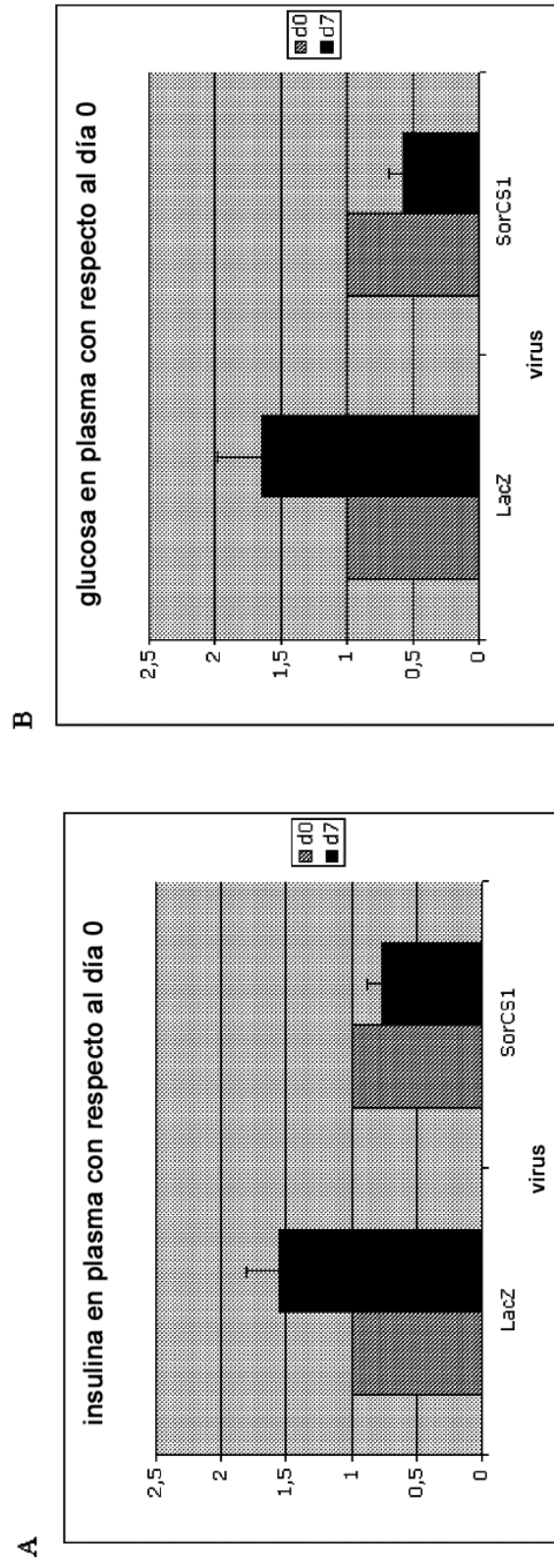


Fig. 19

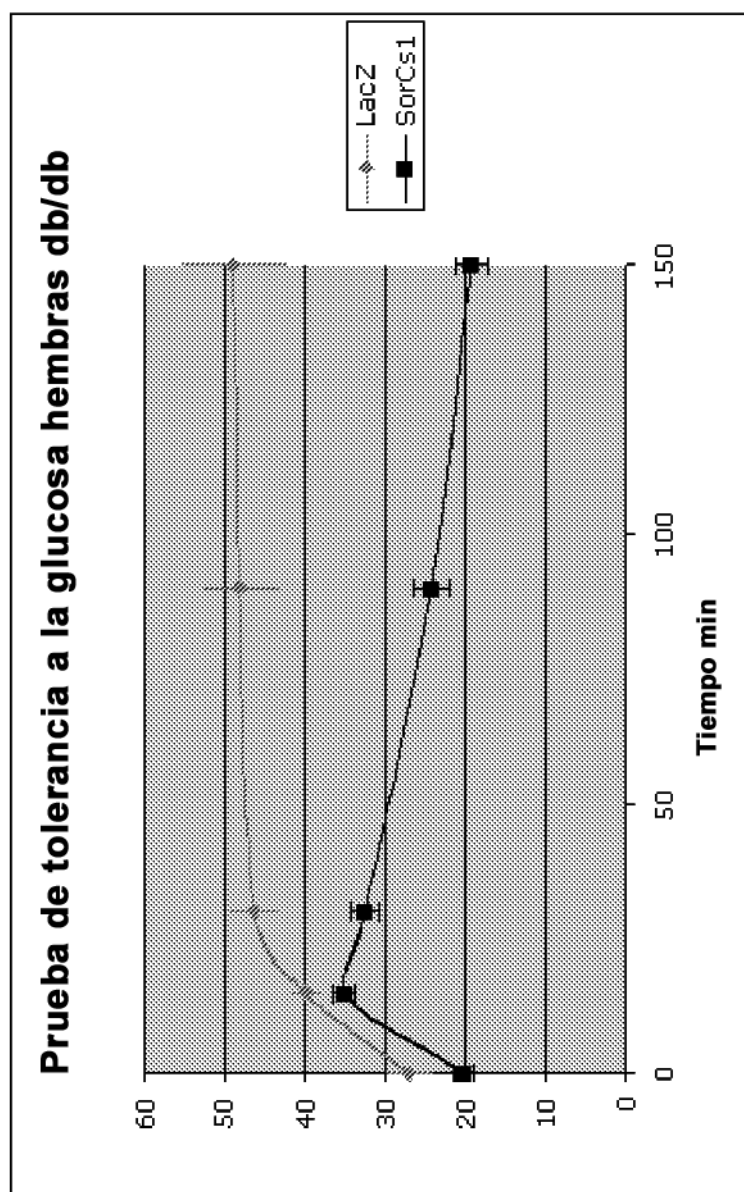


Fig. 20

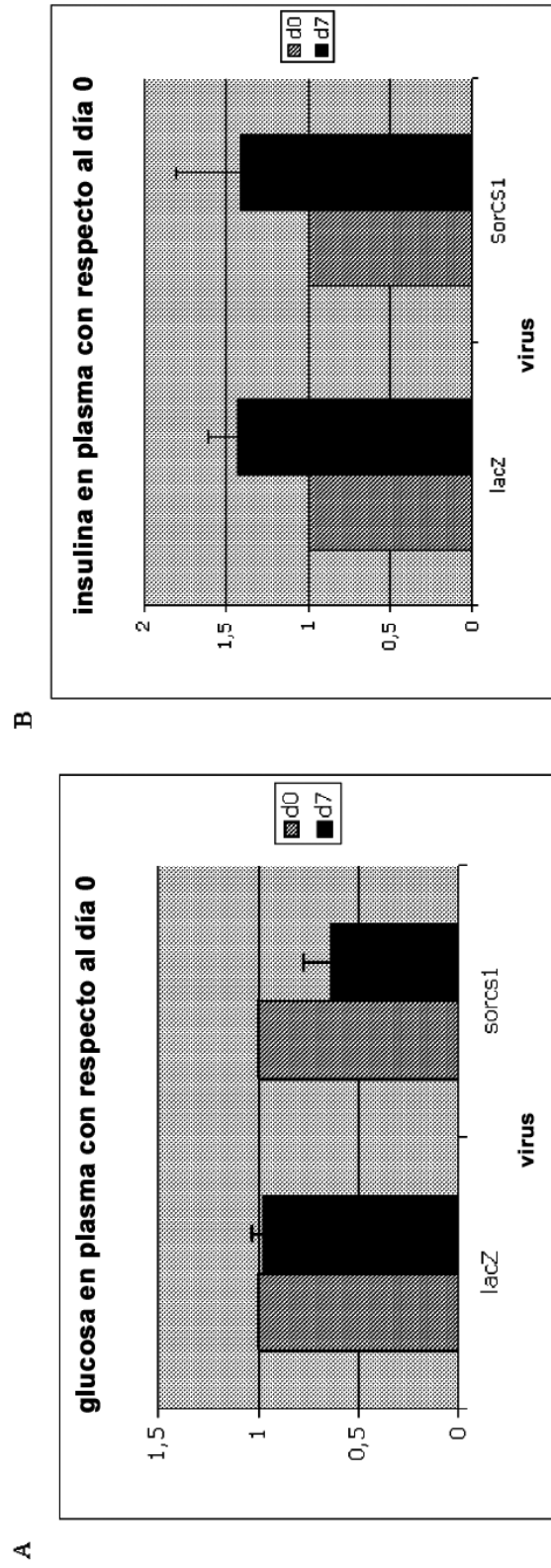


Fig. 21

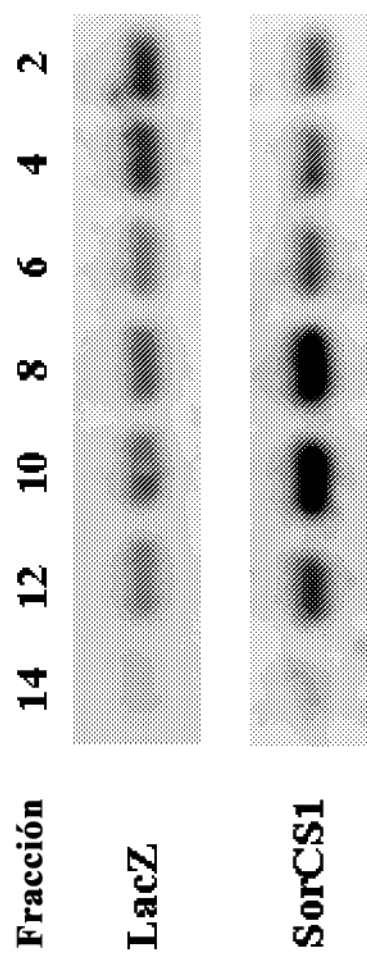


Fig. 22

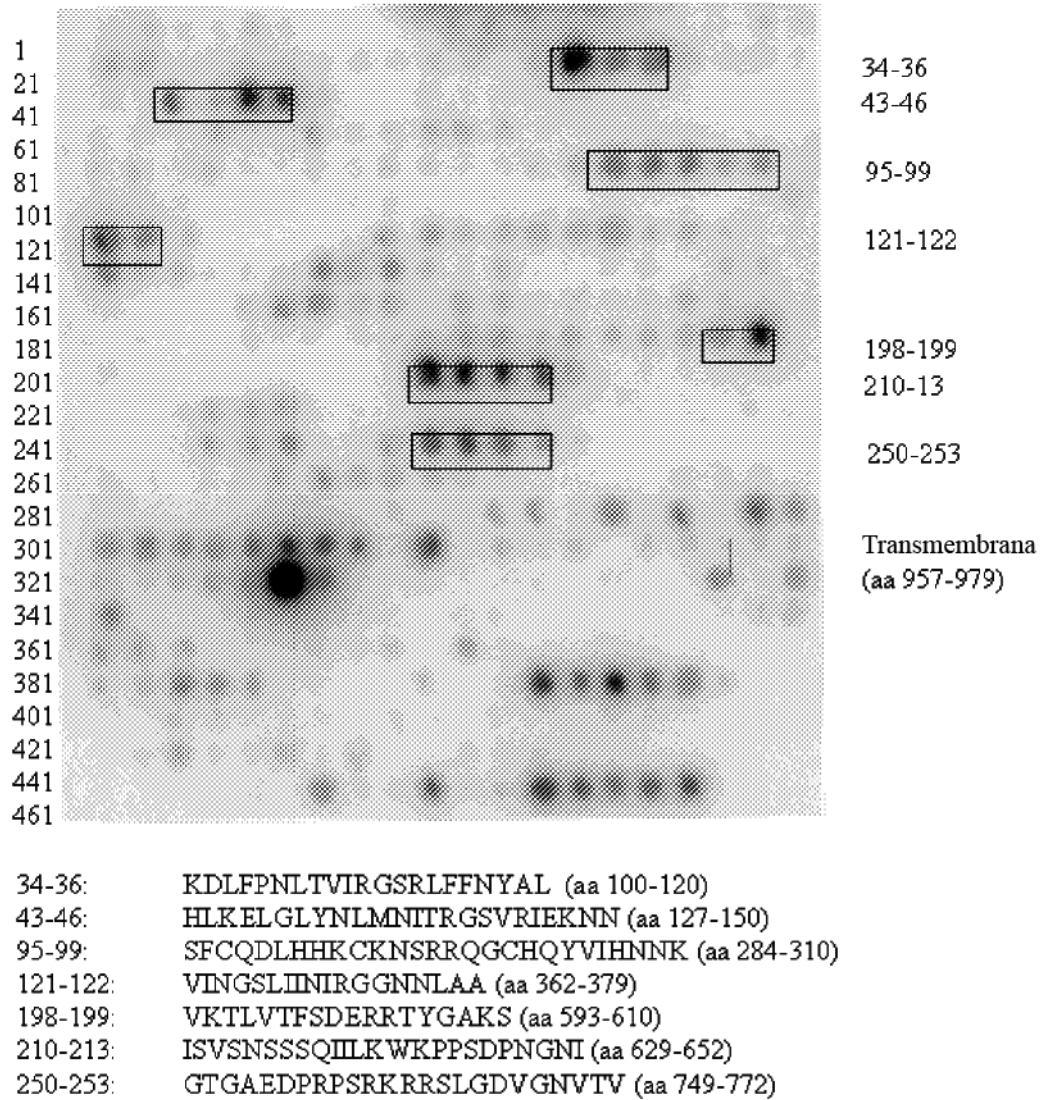


Fig. 23A

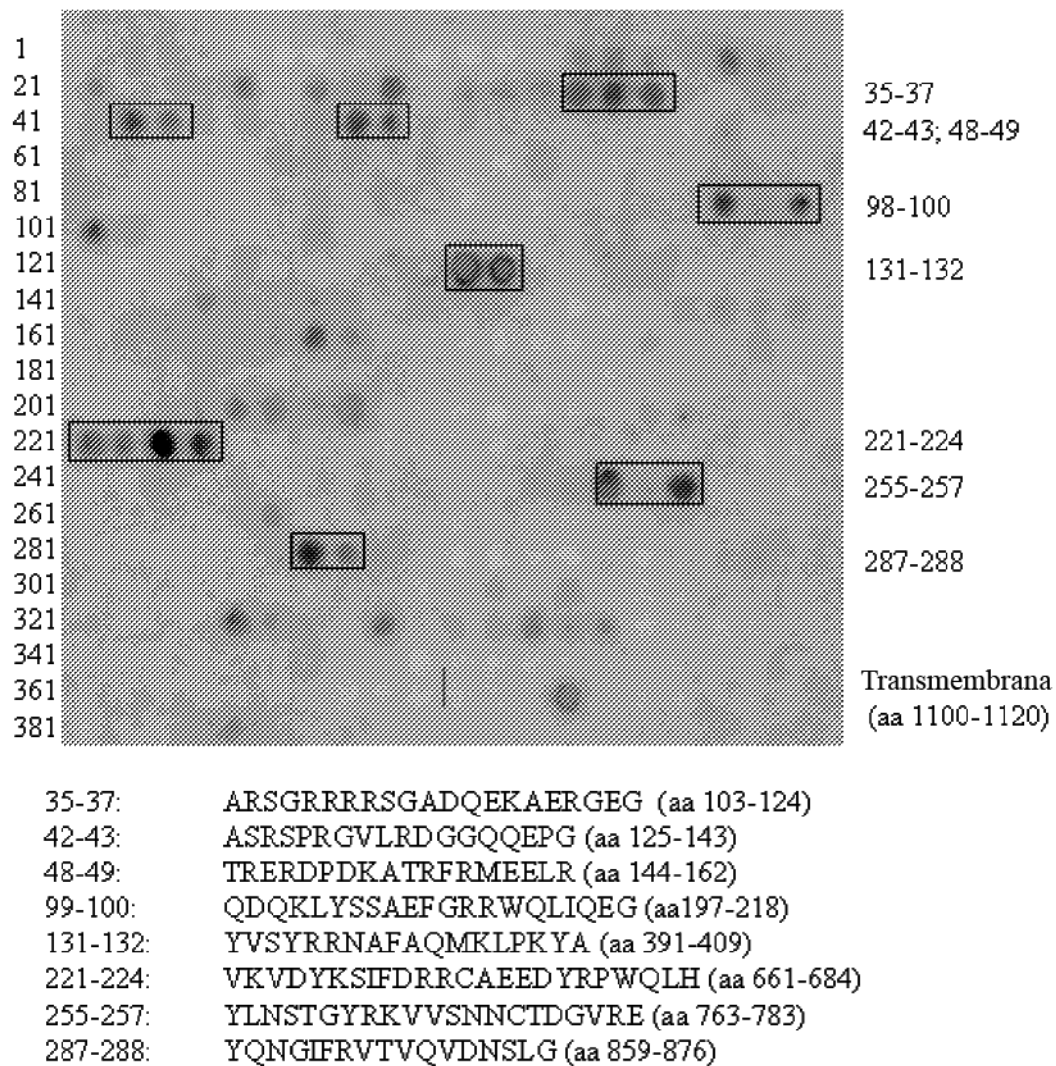
IR-his humano en hSorCS1

Fig. 23B

Señalización de insulina
(tejido adiposo SorCS1 KO><tipo silvestre)

Gen	Regulación en veces	valor p
Aebp1 (proteína de unión a AE 1)	-5,93	0,406
Dok1 (proteína de acoplamiento 1)	7,24	0,188
Igf1r (receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1)	3,30	0,00008
Irs2 (sustrato del receptor de insulina 2)	-2,95	0,100
Pik3cb (fosfonio sitio de-3-cinasa, catalítico, beta polipéptido)	-5,65	0,196
Ucp1 (proteína de desacoplamiento 1)	-25,35	0,085

Gen	Función
Aebp1	Un represor transcripcional con actividad carboxipeptidasa. Se une el promotor del gen adiposo P2.
Dok1	Un miembro de la familia IRS. Funciona como una proteína estructural que recluta moléculas de señalización (ras-GTP, Nck)
Igf1r	Se une a IFG1 con alta afinidad. Tiene actividad tirosina cinasa. Tiene una función crítica en los eventos de transformación.
Irs2	Una molécula de señalización citoplasmática que media los efectos de la insulina, el factor de crecimiento tipo insulina 1, y otras citocinas actuando como un adaptador molecular entre diversas tirosina cinasas del receptor y efectos aguas abajo.
Pik3cb	PI3K fosforila el anillo inositol en los lípidos de inositol. Es un participante en las rutas de señalización que regulan el crecimiento celular
Ucp1	Tiene una función en la producción por fosforilación oxidativa de desacoplamiento de la cadena respiratoria

Fig. 24A

**Señalización de lipoproteína y metabolismo de colesterol
(tejido adiposo SorCS1 KO <tipo silvestre>)**

Gen	Regulación en veces	valor p
Akr1d1 (aldo-ceto reductasa familia 1, miembro D1)	8,06	0,042
Colec12 (miembro sub-familia colección 12)	3,12	0,046
Dhcr7 (7-desidrocolesterol reductasa)	3,82	0,040
Hmgcs2 (3-hidroxi-3-metilglutarilo-CoenzimaA sintasa 2)	6,01	0,013
Lcat (Lecitina colesterol aciltransferasa)	3,37	0,008
Ldlr (receptor de proteínas de baja densidad)	3,44	0,014
Mvd (Mevalonato (disfosfo)descarboxilasa)	3,48	0,039
Nr1h4 (subfamilia del receptor nuclear 1, grupo H, miembro 4)	3,49	0,041
Ostpl5 (Proteína de unión a oxisterol tipo 5)	3,61	0,048
Prkg2 (Proteína cinasa, AMP-activada, gamma 2 no catalítica)	5,27	0,007
Soat1 (Esterol O-aciltransferasa 1)	11,75	0,020
Vldlr (receptor de lipoproteína de densidad muy baja)	4,53	0,018

Gen	Función
Akr1d1	Catálisis de la 5-beta-reducción de intermediarios de ácido biliar y hormonas esteroideas
Colec12	Un receptor de material trampa que se une a antígenos de carbohidrato en microorganismos y fosfolípidos oxidados de células dañadas oxidativamente y apoptóticas
Dhcr7	Una penúltima enzima de la biosíntesis de colesterol que convierte 7-desidro colesterol en colesterol
Hmgcs2	Media la primera reacción en cetogénesis, una ruta metabólica que proporciona energía derivada de lípidos durante la privación de carbohidratos
Lcat	Una enzima que esterifica colesterol extracelular. La esterificación del colesterol se requiere para el transporte del colesterol.
Ldlr	Una proteína de superficie celular implicada en la endocitosis mediada por receptor de ligandos específicos, por ejemplo LDL
Mvd	Cataliza la conversión de pirofosfato de valonato en pirofosfato de isopentilo - una de las etapas tempranas en la biosíntesis de colesterol
Nr1h4	Regula la expresión de diversas proteínas de transporte y enzimas biosintéticas cruciales para el mantenimiento fisiológico del colesterol y la homeostasis del ácido biliar
Ostpl5	Un receptor lipídico intracelular - un miembro de la familia de proteína de unión a oxisterol.
Prkg2	Subunidad de AMPK, una importante enzima de detección de energía que controla el estado de la energía celular y funciona inactivando enzimas claves implicadas en la regulación de la biosíntesis de novo de ácido graso y colesterol
Soat1	Forma ésteres de colesterol a partir de colesterol. La acumulación de ésteres de colesterol como gotas lipídicas citoplasmáticas es una función característica de las fases tempranas de las placas ateroscleróticas
Vldlr	Media la captación de colesterol posible en colaboración con ldl

Fig. 24B