

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 416**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/47** (2006.01)  
**A61K 8/64** (2006.01)  
**C12N 15/12** (2006.01)  
**A61K 38/17** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 19/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2010 PCT/US2010/057592**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11063320**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010 E 10832312 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2504357**

54 Título: **Polipéptidos de filagrina recombinantes para la importación a células**

30 Prioridad:

**23.11.2009 US 263604 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2017**

73 Titular/es:

**RESEARCH DEVELOPMENT FOUNDATION  
(100.0%)  
402 North Division Street  
Carson City, NV 89703, US**

72 Inventor/es:

**STOUT, TIMOTHY, J.;  
APPUKUTTAN, BINOY y  
MCFARLAND, TREVOR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 416 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

Polipéptidos de filagrina recombinantes para la importación a células

### Antecedentes de la invención

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. n.º de serie 61/263,604, presentada el 23 de noviembre, 2009.

### 1. Campo de la invención

10 La presente invención se refiere, en general, a los campos de la química de proteínas, el transporte intracelular de proteínas, el cuidado de la piel y el tratamiento y la prevención de enfermedades de la piel. Más en concreto, se refiere a procedimientos, composiciones y kits que emplean polipéptidos de filagrina recombinantes que incluyen una secuencia señal de importación a células unida o ácidos nucleicos que codifican un polipéptido de filagrina con una secuencia señal de importación a células unida.

### 2. Descripción de la técnica relacionada

15 Las enfermedades de la piel son una causa habitual de morbilidad en EE. UU. Por ejemplo, la ictiosis vulgar y la dermatitis atópica tienen una incidencia combinada de 1 en 250. Son los trastornos de queratinización más habituales. Estas enfermedades se caracterizan por hiperlinealidad, queratosis pilosa y piel irritada, escamosa y a menudo inflamada. La ictiosis vulgar y la dermatitis atópica también están asociadas con uno de los trastornos relacionados con un solo gen más comunes en el ser humano, el trastorno del gen de filagrina (FLG).

20 El FLG es un gen de 3 exones localizado en el complejo de diferenciación epidérmico ("Epidermal Differentiation Complex", EDC) en el cromosoma 1q21. En pacientes sanos, el gen FLG codifica la proteína de (pro)filagrina, una proteína fundamental para la queratinización y la escamificación de células epiteliales, la formación de la barrera epidérmica y la hidratación apropiadas. Sin embargo, en casi 50% de los pacientes con estas enfermedades, está presente una de dos mutaciones sin sentido en el exón 3 (R501X y 2282del4) (Hoffjan, 2007). Estas mutaciones impiden que la poliproteína de profilagrina pueda romperse proteolíticamente para producir la proteína FLG activa. La proteína de FLG se expresa en el citoplasma de células epiteliales; está ausente del núcleo *in vivo*. También se ha demostrado una correlación entre el número de repeticiones en la filagrina y la predisposición a una piel seca (véase la solicitud de patente de EE. UU. n.º de publicación 2003/0124553). La administración de un polipéptido que comprende profilagrina se ha propuesto como tratamiento para la piel seca (solicitud de patente de EE. UU. n.º de publicación 2003/0124553).

30 A pesar de la información disponible con respecto a FLG y su papel en las enfermedades de la piel, son necesarios unos procedimientos más eficaces para tratar las enfermedades o los trastornos de la piel.

Sandilands y col., Journal of Cell Science, vol. 122, n.º 9, 22 de abril, 2009, pp. 1285-1294 divulgan el uso de la filagrina en terapia.

35 El uso de péptidos de captación celular para transportar proteínas de fusión terapéuticas a la epidermis de la piel se divulga en el documento WO 03/078470; documento US 2004/186045; Zorko y col., Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 57, n.º 4, 28 de febrero, 2005, pp. 529-545; y Mae y col., Current Opinion in Pharmacology, vol. 6, n.º 5, 1 de octubre 2006, pp. 509-514.

### Sumario de la invención

40 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la captación de un polipéptido de filagrina hacia el interior de una célula puede ser sorprendente y eficazmente potenciada por la unión al polipéptido de filagrina de una secuencia de importación a células. La secuencia de importación a células, por ejemplo, puede ser una secuencia que comprende un motivo de dos a quince aminoácidos, en el que el motivo incluye al menos un resto arginina y al menos un resto metionina. Las composiciones que incluyen los polipéptidos de la presente invención poseen una mayor eficacia terapéutica, comparado con polipéptidos que no incluyen la secuencia señal de importación a células.

45 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un polipéptido recombinante que incluye (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina; y (b) una secuencia señal de importación a células que incluye un motivo de dos a quince aminoácidos, en el que el motivo incluye al menos un resto arginina y al menos un resto metionina. La secuencia de aminoácidos de filagrina puede incluir cualquier número de aminoácidos de una proteína de filagrina nativa. En algunas realizaciones, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de filagrina incluye 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 150, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 o más aminoácidos consecutivos de cualquiera de las secuencias de aminoácidos expuestas

- 5 en la siguiente tabla 2, o cualquier intervalo de aminoácidos que se deriva de estas, con la condición de que la secuencia de aminoácidos de filagrina, cuando se conjuga con una secuencia señal de importación a células, conserve al menos parte de la función de una secuencia de aminoácidos de filagrina nativa conjugada con la misma secuencia de importación a células. Las funciones no limitantes de una secuencia de aminoácidos de filagrina nativa incluyen la reducción de la exfoliación de la piel, la reducción del enrojecimiento de la piel, la reducción del picor en la piel, la reducción de la formación de costras en la piel, la reducción de la sequedad de la piel, la reducción de la formación de escamas en la piel, la reducción de la inflamación de la piel, la reducción del agrietamiento de la piel, la reducción de la formación de ampollas en la piel, la reducción de la formación de cicatrices en la piel, la reducción de la exudación de la piel y la reducción del sangrado de la piel.
- 10 En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de filagrina incluye cualquiera de las secuencias de aminoácidos expuestas en la tabla 2. En realizaciones concretas, la secuencia de aminoácidos de filagrina incluye SEQ ID NO:1.
- 15 En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de filagrina presenta al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de una filagrina nativa, o cualquier intervalo de porcentaje de identidad de secuencia que se deriva de estos. Los ejemplos de secuencias de filagrina se exponen en la siguiente tabla 2. En realizaciones concretas, la secuencia de aminoácidos de filagrina presenta al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:1. La "identidad de secuencia" se define como el porcentaje de restos aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos aminoácidos en las correspondientes posiciones en una secuencia de polipéptido nativa, después de alinear las secuencias y de introducir huecos si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia y sin considerar las sustituciones conservativas como parte de la identidad de secuencia. Los valores del porcentaje de identidad de secuencia pueden ser generados por el software NCBI BLAST2.0 de Altschul y col. (1997). Los parámetros se ajustan a los valores por defecto, con la excepción de la penalización por desapareamiento, que se ajusta a -1.
- 20 Con respecto a la secuencia de importación a células, en algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos incluye un resto arginina unido covalentemente a un resto metionina. En algunas realizaciones, el resto arginina y el resto metionina están separados por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 restos aminoácidos intermedios. En una realización concreta, la secuencia de importación a células comprende SEQ ID NO:23.
- 25 En algunas realizaciones, el polipéptido incluye un conector entre la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia de aminoácidos de importación a células. El conector puede ser cualquier conector conocido por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos no limitantes de conectores se analizan en la siguiente memoria descriptiva.
- 30 En algunas realizaciones, el polipéptido incluye SEQ ID NO:21 o SEQ ID NO:22. En una realización concreta, el polipéptido es SEQ ID NO:21.
- 35 El polipéptido puede definirse también como una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia de aminoácidos de importación a células. La secuencia de aminoácidos de filagrina puede estar unida al N-terminal de la secuencia señal de importación a células o puede estar unida al C-terminal de la secuencia señal de importación a células.
- 40 Otras realizaciones de la presente invención incluyen un ácido nucleico que incluye una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido quimérico según se expuso anteriormente. Otras realizaciones incluyen un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de filagrina. La secuencia de aminoácidos de filagrina es cualquier secuencia de aminoácidos de filagrina expuesta en el presente documento. En algunas realizaciones, el ácido nucleico está incluido en un vector vírico. Los ejemplos no limitantes de vectores víricos incluyen vectores lentivíricos, vectores víricos adenoasociados, y vectores adenovíricos.
- 45 Otras realizaciones de la presente invención se refieren a una composición para su uso en el cuidado de la piel que incluye una cantidad eficaz de un polipéptido que incluye una secuencia de aminoácidos de filagrina y una secuencia señal de importación a células, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la presente invención tal como se expuso anteriormente. El polipéptido puede ser cualquiera de las quimeras de polipéptidos mencionadas anteriormente. El ácido nucleico puede ser cualquiera de los ácidos nucleicos mencionados anteriormente.
- 50 En algunas realizaciones, la composición incluye además un componente lipídico. El componente lipídico puede tener una carga neta neutra. Puede incluir solo lípidos neutros o puede incluir opcionalmente lípidos catiónicos y aniónicos, de modo que la carga neta de los lípidos en el componente lipídico sea neutra.
- 55

El componente lipídico puede incluir un lípido neutro. Por ejemplo, el lípido neutro puede ser un fosfolípido neutro. Los ejemplos no limitantes de fosfolípidos neutros incluyen fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina. Otros ejemplos de fosfolípidos neutros incluyen 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DOPC), fosfatidilcolina de huevo ("egg phosphatidylcholine", EPC), dilauriloilfosfatidilcolina ("DLPC"), dimiristoilfosfatidilcolina ("DMPC"), 5 dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC"), diestearoilfosfatidilcolina ("DSPC"), 1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("MPPC"), 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina ("PMPC"), 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina ("PSPC"), 1-estearoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("SPPC"), dimiristilfosfatidilcolina ("DMPC"), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina ("DAPC"), 1,2-diarquidoil-sn-glicero-3-fosfocolina ("DBPC"), 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina ("DEPC"), palmitoiloleoilfosfatidilcolina ("POPC"), lisofosfatidilcolina, dilinoleoilfosfatidilcolina 10 diestearoilfosfatidiletanolamina ("DSPE"), dimiristoilfosfatidiletanolamina ("DMPE"), dipalmitoilfosfatidiletanolamina ("DPPE"), palmitoiloleoil fosfatidiletanolamina ("POPE"), y lisofosfatidiletanolamina.

El componente lipídico puede incluir un lípido cargado negativamente. Por ejemplo, el lípido cargado negativamente puede ser un fosfolípido cargado negativamente. Los ejemplos no limitantes de fosfolípidos cargados negativamente incluyen fosfatidilserina y fosfatidilglicerol. Otros ejemplos incluyen 15 dimiristoilfosfatidilserina ("DMPS"), dipalmitoilfosfatidilserina ("DPPS"), fosfatidilserina cerebral ("BPS"), dilauriloilfosfatidilglicerol ("DLPG"), dimiristoilfosfatidilglicerol ("DMPG"), dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG"), diestearoilfosfatidilglicerol ("DSPG"), y dioleoilfosfatidilglicerol ("DOPG").

El componente lipídico puede incluir opcionalmente colesterol de polietilenglicol (PEG).

Otros posibles componentes lipídicos incluyen lípidos catiónicos. Los ejemplos no limitantes de lípidos catiónicos incluyen 1,2-dioleil-3-trimetilamoniopropano (DOTAP), 1,2-dioleil-3-dimetilamoniopropano (DODAP), bromuro de dimetildiocetadecilamono (DDAB), cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), y DC-colesterol.

El componente lipídico puede incluir un único tipo de lípido o puede incluir dos o más tipos diferentes de lípidos. En algunas realizaciones, la composición incluye liposomas. Los liposomas se analizan en detalle en otro punto de 25 esta memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, la composición es una disolución, una emulsión, una crema, una loción, un gel o un ungüento. La emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

La composición puede incluir cualquier cantidad de polipéptido quimérico o de ácido nucleico que codifica un polipéptido quimérico según se expone en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la 30 composición incluye del 0,001% al 5,0% en peso de polipéptido.

La presente invención también se refiere, en general, a procedimientos para transportar un polipéptido de filagrina hacia el interior de una célula, que comprenden poner en contacto una célula con cualquiera de los polipéptidos quiméricos mencionados anteriormente, con lo que el polipéptido de filagrina se transporta hacia el interior de la célula. La célula puede ser cualquier tipo de célula. En realizaciones concretas, la célula es una célula de la piel. 35 Por ejemplo, la célula de la piel puede ser una célula basal, una célula escamosa, un melanocito o un queratinocito.

También se describen procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad de la piel o un trastorno de la piel en un sujeto, que implican administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye (a) un polipéptido quimérico recombinante según se expuso anteriormente, o (b) un ácido nucleico que codifica cualquiera 40 de los polipéptidos quiméricos mencionados anteriormente. El sujeto puede ser cualquier sujeto, pero, en realizaciones concretas, el sujeto es un mamífero. Los ejemplos no limitantes de mamíferos incluyen ratones, ratas, conejos, gatos, perros, ovejas, cabras, cerdos, caballos, vacas, primates y seres humanos. En realizaciones concretas, el sujeto es un ser humano. Por ejemplo, el ser humano puede padecer una enfermedad o un trastorno de la piel, o estar en riesgo de desarrollarlos. En algunas realizaciones, el ser humano es un paciente con una 45 enfermedad de la piel. Los ejemplos no limitantes de enfermedades de la piel se exponen en otro punto de esta memoria descriptiva. En realizaciones concretas, la enfermedad de la piel es la ictiosis vulgar o la dermatitis atópica.

La composición puede administrarse al sujeto empleando cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica. En realizaciones concretas, la administración implica aplicar por vía tópica la composición a una superficie 50 de la piel del sujeto. La superficie de la piel puede ser una superficie mucósica, o puede ser una superficie de la piel que no incluya mucosas. La mucosa puede incluir la mucosa oral, la mucosa vaginal, la mucosa cervical o la mucosa anal.

Las composiciones expuestas en el presente documento pueden incluir opcionalmente uno o más agentes adicionales que pueden aplicarse al tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno de la piel en un

sujeto. Los ejemplos no limitantes de agentes adicionales incluyen un hidratante, un agente exfoliante, un agente antiinflamatorio o un agente antimicrobiano. En otro punto de esta memoria descriptiva se detallan otros. En algunas realizaciones, la composición incluye un componente lipídico, que incluye cualquiera de los componentes lipídicos expuestos anteriormente. La composición puede incluir opcionalmente liposomas.

5 La composición puede formularse de cualquier manera conocida por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la composición es una disolución, una emulsión, una crema, una loción, un gel o un ungüento. La emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. La composición puede incluir cualquier cantidad de uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, la composición puede incluir de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,0% en peso de polipéptido quimérico u otro ingrediente.

10 Otros aspectos de la presente invención se refieren a kits. El kit puede incluir un recipiente sellado que incluye un polipéptido recombinante, según se indicó anteriormente, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido quimérico, según se expuso anteriormente. El recipiente sellado puede ser cualquier tipo de recipiente sellado. Los ejemplos no limitantes de recipientes sellados incluyen un vial, una botella, un dispensador o un paquete. El kit puede incluir opcionalmente un aplicador. El kit puede incluir un recipiente sellado que incluye cualquiera de las composiciones expuestas en el presente documento.

15 Se contempla específicamente que cualquier limitación analizada con respecto a una realización de la invención pueda aplicarse a cualquier otra realización de la invención. Además, cualquier composición de la invención puede utilizarse en cualquier procedimiento de la invención, y cualquier procedimiento de la invención puede utilizarse para producir o para utilizar cualquier composición de la invención.

20 El uso del término "o" en las reivindicaciones se emplea para indicar "y/o", a menos que se indique explícitamente que se refiera solo a la alternativa o que la alternativa sea mutuamente excluyente, aunque la memoria descriptiva apoya una definición que se refiere solo a alternativas e "y/o."

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se emplea para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo y/o el procedimiento que se está empleando para determinar el valor.

25 Tal como se emplea en la memoria descriptiva, "un" o "una" pueden significar uno o más, a menos que se indique claramente lo contrario. Tal como se emplea en la memoria descriptiva en las reivindicaciones, cuando se emplean junto con la palabra "comprende," los términos "un" o "una" pueden significar uno o más de uno. Tal como se emplea en la memoria descriptiva, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

30 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, tan solo se ofrecen como ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

### **Descripción de ejemplos de realizaciones**

35 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la eficacia terapéutica de la filagrina, como agente para tratar o prevenir enfermedades de la piel, puede mejorar significativamente uniendo una secuencia señal de importación a células al polipéptido de filagrina. La secuencia de importación a células puede incluir, por ejemplo, un motivo de dos a quince aminoácidos que incluye al menos un resto arginina y al menos un resto metionina. Estos polipéptidos y los ácidos nucleicos que codifican estos polipéptidos tienen aplicación en el tratamiento o la prevención de una amplia diversidad de trastornos, que incluyen enfermedades o trastornos de la piel asociados con una queratinización anómala o una diferenciación epidérmica anómala.

### **A. Polipéptidos**

#### **1. Polipéptidos en general**

45 La presente invención se refiere a polipéptidos que incluyen una secuencia de aminoácidos de filagrina y una secuencia señal de importación a células. Tal como se emplea en el presente documento, un "polipéptido" se define en general en el presente documento como una secuencia peptídica de aproximadamente 2 a aproximadamente 10.000 o más restos aminoácidos.

50 El término "aminoácido" no solo incluye los 20 aminoácidos habituales en proteínas sintetizadas de modo natural, sino que también incluye cualquier aminoácido modificado, poco habitual o sintético. Los expertos en la técnica están familiarizados con los aminoácidos modificados, poco habituales o sintéticos. Los ejemplos de aminoácidos modificados y poco habituales se muestran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1 - Aminoácidos modificados y poco habituales

Abrev.	Aminoácido	Abrev.	Aminoácido
Aad	ácido 2-aminoadípico	EtAsn	N-etilasparagina
Baad	ácido 3-aminoadípico	Hyl	hidroxilisina
Bala	$\beta$ -alanina, ácido $\beta$ -aminopropiónico	AHyl	alo-hidroxilisina
Abu	ácido 2-aminobutírico	3Hyp	3-hidroxiprolina
4Abu	ácido 4-aminobutírico, ácido piperidínico	4Hyp	4-hidroxiprolina
Acp	ácido 6-aminocaproico	Ide	isodesmosina
Ahe	ácido 2-aminoheptanoico	Alle	alo-isoleucina
Aib	ácido 2-aminoisobutírico	MeGly	N-metilglicina, sarcosina
Baib	ácido 3-aminoisobutírico	Melle	N-metilisoleucina
Apm	ácido 2-aminopimélico	MeLys	6-N-metil-lisina
Dbu	ácido 2,4-diaminobutírico	MeVal	N-metilvalina
Des	desmosina	Nva	norvalina
Dpm	ácido 2,2'-diaminopimélico	Nle	norleucina
Dpr	ácido 2,3-diaminopropiónico	Orn	ornitina
EtGly	N-etilglicina		

Los polipéptidos que se incluyen en los procedimientos expuestos en el presente documento son quiméricos porque comprenden una secuencia de aminoácidos de filagrina y una secuencia señal de importación a células.

5 Los polipéptidos expuestos en el presente documento pueden comprender una o más secuencias señal de importación a células, que pueden o no ser idénticas. De modo similar, los polipéptidos expuestos en el presente documento pueden comprender una o más secuencias de aminoácidos de filagrina, que pueden o no ser idénticas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido es un polipéptido de fusión que incluye una secuencia de aminoácidos de filagrina unida en el N- o C-terminal a una secuencia señal de importación a células.

10 En otras realizaciones, el polipéptido comprende un conector interpuesto entre la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia señal de importación a células. Los conectores se analizan con más detalle en la memoria descriptiva a continuación.

Además, los polipéptidos expuestos en la presente pueden comprender una secuencia de cualquier número de restos aminoácidos adicionales en el N- o C-terminal de la secuencia de aminoácidos que incluye la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia señal de importación a células. Por ejemplo, puede haber una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10.000 o más restos aminoácidos en el N-terminal, en el C-terminal, o en ambos N-terminal y C-terminal de la secuencia de aminoácidos que incluye la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia señal de importación a células.

15

El polipéptido puede incluir la adición de un dominio inmunológicamente activo, tal como un epitopo de anticuerpo u otro marcador, para facilitar la búsqueda o la purificación del polipéptido. El uso de 6xHis y GST (glutación S transferasa) como marcadores es muy conocido. La inclusión de un sitio de ruptura en la zona de unión de la fusión, o cerca de esta, facilita la retirada del polipéptido superfluo después de la purificación. Otras secuencias de aminoácidos que pueden incluirse en el polipéptido incluyen dominios funcionales, tales como sitios activos de enzimas, tales como una hidrolasa, dominios de glicosilación, señales de transporte dirigido celular o regiones transmembrana. El polipéptido puede incluir además uno o más restos de transporte a tejidos adicionales.

20

25

Los polipéptidos de la presente invención pueden poseer deleciones y/o sustituciones de aminoácidos con relación a la secuencia nativa; por tanto, se contemplan las secuencias con una deleción, las secuencias con una sustitución y las secuencias con una deleción y una sustitución para su inclusión en los polipéptidos de la presente

invención. En algunas realizaciones, estos polipéptidos pueden incluir además inserciones o aminoácidos añadidos, tales como conectores.

5 Los variantes de sustitución o de reemplazo generalmente contienen un intercambio de un aminoácido por otro en uno o más sitios dentro de la proteína, y pueden diseñarse para modular una o más propiedades del polipéptido, en particular para aumentar su eficacia o su especificidad. Las sustituciones de este tipo preferentemente son conservativas, es decir, un aminoácido se reemplaza por otro de forma y carga similares. Las sustituciones conservativas son muy conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, los cambios de: alanina a serina; arginina a lisina; asparagina a glutamina o histidina; aspartato a glutamato; cisteína a serina; glutamina a asparagina; glutamato a aspartato; glicina a prolina; histidina a asparagina o glutamina; isoleucina a leucina o valina; leucina a valina o isoleucina; lisina a arginina; metionina a leucina o isoleucina; fenilalanina a tirosina, leucina o metionina; serina a treonina; treonina a serina; triptófano o tirosina; tirosina a triptófano o fenilalanina; y valina a isoleucina o leucina.

Además de una deleción o sustitución, los polipéptidos pueden poseer una inserción de uno o más restos. Esto puede incluir la adición de uno o más restos aminoácidos.

15 La expresión "equivalente biológicamente funcional" se entiende en la técnica y se define con detalle a continuación en el presente documento. Por consiguiente, se incluyen las secuencias que tienen entre aproximadamente 70% y aproximadamente 80%, o entre aproximadamente 81% y aproximadamente 90%, o incluso entre aproximadamente 91% y aproximadamente 99% aminoácidos idénticos o funcionalmente equivalentes a los aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la filagrina nativa o la secuencia señal de importación a células, con la condición de que se mantenga la actividad biológica de la secuencia nativa.

Por tanto, la secuencia de aminoácidos de filagrina puede ser un equivalente biológicamente funcional al homólogo nativo. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de filagrina puede ser funcionalmente equivalente en términos de la capacidad para mantener la salud epidérmica. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de filagrina pueden tener una actividad biológica mayor que sus homólogos nativos.

25 A continuación se ofrece un análisis basado en el cambio de los aminoácidos de un polipéptido para crear un equivalente, o incluso una molécula de segunda generación mejorada. Por ejemplo, ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos en un polipéptido sin una pérdida apreciable de función, tal como la capacidad para interactuar con una célula endotelial de un vaso sanguíneo. Puesto que la capacidad interactiva y la naturaleza de un polipéptido definen la actividad funcional biológica del polipéptido, pueden realizarse ciertas sustituciones de aminoácidos en una secuencia polipeptídica y producir, no obstante, un polipéptido con propiedades similares.

Al hacer dichos cambios, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. La importancia del índice hidropático de los aminoácidos para conferir una función biológica interactiva a una proteína se entiende en general en la técnica (Kyte y Doolittle, 1982). Se acepta que el carácter hidropático relativo de los aminoácidos contribuye a la estructura secundaria de la proteína resultante, que, a su vez, define la interacción de la proteína con otras moléculas, por ejemplo, enzimas, sustratos, receptores, ADN, anticuerpos, antígenos y similares.

También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede realizarse de modo eficaz basándose en la hidrofiliidad. La patente de EE. UU. 4.554.101 indica que la mayor hidrofiliidad promedio local de una proteína, gobernada por la hidrofiliidad de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con una propiedad biológica de la proteína. Tal como se detalla en la patente de EE. UU. 4.554.101, se han asignado los siguientes valores de hidrofiliidad a los restos aminoácidos: 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).

45 Se entiende que un aminoácido puede ser sustituido por otro que tenga un valor de hidrofiliidad similar y aún obtener una proteína biológicamente equivalente e inmunológicamente equivalente. Cuando se realizan estos cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofiliidad estén dentro de ± 2, se prefieren en particular los que estén dentro de ± 1, y aún se prefieren más en particular los que estén dentro de ± 0,5.

50 Tal como se resumió anteriormente, las sustituciones de aminoácidos están basadas en general en la similitud relativa de los sustituyentes de cadena lateral de los aminoácidos, por ejemplo, su hidrofobicidad, hidrofiliidad, carga, tamaño y similares. Los ejemplos de sustituciones que toman en cuenta las diversas características anteriores son muy conocidos 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.

## 2. Secuencias de aminoácidos de filagrina

Las secuencias de aminoácidos de filagrina contempladas para su inclusión en los polipéptidos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención pueden obtenerse a partir de cualquier fuente. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de filagrina puede obtenerse de una fuente natural o puede sintetizarse de modo químico. La secuencia de aminoácidos de filagrina puede proceder de cualquier especie. Por ejemplo, puede ser una secuencia de aminoácidos de filagrina de mamífero. Los ejemplos no limitantes incluyen una secuencia de aminoácidos de ratón, rata, conejo, cabra, oveja, caballo, vaca, perro, gato, primate o ser humano. En realizaciones preferidas, la secuencia de aminoácidos de filagrina es una secuencia de aminoácidos humana. Se exponen ejemplos no limitantes de proteínas de filagrina en la tabla 2.

Tabla 2 - Ejemplos de secuencias de proteínas de filagrina

Secuencia	n.º de registro de GenBank	SEQ ID NO:
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>		1
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	NP_002007.2	2
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	AAA52454	3
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	CAI19595	4
Filagrina, <i>Homo sapiens</i>	P20930	5
Filagrina, <i>Mus musculus</i>		6
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAM23016	7
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA75559	8
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA37626	9
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	AAA37625	10
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	XP_485270	11
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	P11088	12
Filagrina, <i>Mus musculus</i>	EDL00668.1	13
Filagrina, <i>Rattus norvegicus</i>	EDL87862	14
Filagrina, <i>Pan troglodytes</i>	XP_001134714	15
Filagrina, <i>Pan troglodytes</i>	XP_513808	16
Filagrina, <i>Bos taurus</i>	XP_001255583	17
Filagrina, <i>Macaca mulatta</i>	XP_001101725.1	18
Filagrina, <i>Macaca mulatta</i>	XP_001109011.1	19

## 3. Secuencias señal de importación a células

Se contempla cualquier secuencia señal de importación a células que facilite la entrada de la secuencia de aminoácidos de filagrina hacia el interior de una célula como secuencia señal de importación a células de la presente invención. En algunas realizaciones, la secuencia señal incluye un motivo de dos a quince aminoácidos, en el que el motivo incluye al menos un resto aminoácido de arginina y al menos un resto aminoácido de metionina. El resto aminoácido de arginina y el resto aminoácido de metionina pueden ser restos consecutivos dentro del motivo o pueden estar separados por uno o más aminoácidos intermedios. En algunas realizaciones de los polipéptidos recombinantes de la presente invención, el polipéptido incluye más de un motivo de dos a quince aminoácidos, en el que cada motivo incluye al menos un resto aminoácido de arginina y al menos un resto aminoácido de metionina. Los motivos pueden incluir secuencias de aminoácidos idénticas o pueden tener secuencias de aminoácidos diferentes. Los motivos de repetición ricos en metionina/arginina se analizan en Datar

y col. (1993). Se exponen ejemplos no limitantes de proteínas de filagrina en la tabla 3.

Tabla 3 - Ejemplos de secuencias señal de importación a células

Secuencia	SEQ ID NO:
RMRRMRRMRR	23
RGRRGRRGRR	24
RRRRRRRRRR	25
RARRARRARR	26
RTRRTRRTRR	27
RSRRSRRSRR	28
RVRRVRRVRR	29
RKRRKRRKRR	30
RRRRRRR	31
RRRRRRRR	32
RRRRRRRRR	33
RRRRRRRRRR	34
RRRRRRRRRRR	35
RRRRRRRRRRRR	36
RRRRRRRRRRRRR	37
RRRRRRRRRRRRRR	38

#### 4. Procedimientos de síntesis de polipéptidos

- 5 En ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido es codificado por una única secuencia de ácido nucleico recombinante empleando técnicas recombinantes. En otras realizaciones, la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia señal de importación a células son codificadas por secuencias de ácidos nucleicos distintas y después se unen mediante conjugación química. En otras realizaciones, el polipéptido se ha sintetizado *de novo*.

##### a. Técnicas recombinantes

- 10 En ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido quimérico es codificado por un único polinucleótido recombinante empleando técnicas recombinantes muy conocidas por los expertos en la técnica. El polinucleótido puede incluir una secuencia de ácidos nucleicos adicionales que dirigen la expresión del polipéptido quimérico en células hospedantes apropiadas.

- 15 Debido a la degeneración inherente del código genético, pueden emplearse otras secuencias de ADN que codifiquen sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos, o una secuencia funcionalmente equivalente, en la práctica de la invención para la clonación y la expresión de la proteína quimérica. Estas secuencias de ADN incluyen las secuencias capaces de hibridarse con las secuencias quiméricas o sus secuencias complementarias bajo condiciones rigurosas. En una realización, la expresión "condiciones rigurosas", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a las condiciones de hibridación que (1) emplean una baja fuerza iónica y una alta temperatura para el lavado, por ejemplo, NaCl 0,015 M/citrato de sodio 0,0015 M/SDS al 0,1% a 50 °C; (2) durante la hibridación, emplean un agente desnaturizante, tal como formamida, por ejemplo, formamida al 50% (en vol/vol) con un tampón de albúmina de suero bovina al 0,1%/Ficoll al 0,1%/polivinilpirrolidona al 0,1%/fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5 con NaCl 750 mM, citrato de sodio 75 mM a 42 °C; o (3) emplean formamida al 50%, 5x SSC (NaCl 0,75 M, pirofosfato de sodio 0,075 M, 5x disolución de Denhardt, ADN de esperma de salmón sonicado (50 µg/ml), SDS al 0,1% y sulfato de dextrano al 10% a 42 °C, con lavados a 42 °C en 0,2x SSC y SDS al 0,1%.
- 25

Las secuencias de ADN alteradas que pueden emplearse según la invención incluyen deleciones, adiciones o sustituciones de diferentes restos nucleotídicos que producen una secuencia que codifica el mismo polinucleótido u otro funcionalmente equivalente. El polinucleótido puede contener deleciones, adiciones o sustituciones de restos aminoácidos dentro de una secuencia quimérica, que producen un cambio silencioso produciendo así un polinucleótido quimérico funcionalmente equivalente. Estas sustituciones de aminoácidos pueden realizarse basándose en similitudes en la polaridad, la carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los restos implicados, tal como se analizó anteriormente.

Las secuencias de ADN de la invención pueden modificarse para alterar una secuencia codificadora quimérica por una diversidad de razones, que incluyen, pero no se limitan a alteraciones que pueden modificar el procesamiento y la expresión del producto génico. Por ejemplo, pueden introducirse mutaciones empleando técnicas muy conocidas en la técnica, por ejemplo, la mutagénesis específica dirigida a sitio, insertar nuevos sitios de restricción, alterar los patrones de glicosilación, fosforilación, etc.

Para expresar un polipéptido quimérico biológicamente activo, la secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido quimérico, o un equivalente funcional, se inserta en un vector de expresión apropiado, es decir, un vector que contenga los elementos necesarios para la transcripción y la traducción de la secuencia codificadora insertada. Los productos del gen quimérico, así como las células hospedantes o las líneas celulares transfectadas o transformadas con los vectores de expresión quiméricos recombinantes, pueden emplearse para una diversidad de fines. Estos incluyen, pero no se limitan a la generación de anticuerpos (concretamente, monoclonales o policlonales) que se unen a epitopos de las proteínas para facilitar su purificación.

Pueden emplearse procedimientos que son muy conocidos por los expertos en la técnica para construir vectores de expresión que contengan secuencias codificadoras quiméricas y señales de control transcripcional/traduccionales adecuadas. Estos procedimientos incluyen técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas y la recombinación/recombinación genética *in vivo*. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook y col., 2001.

Puede utilizarse una diversidad de sistemas de vector de expresión/hospedante para expresar la secuencia codificadora del polipéptido quimérico. Estos incluyen, pero no se limitan a microorganismos, tales como bacterias transformadas con vectores de expresión de ADN de bacteriófago recombinante, ADN plasmídico o ADN cosmídico que contienen la secuencia codificadora de la proteína quimérica; levaduras transformadas con vectores de expresión de levaduras recombinantes que contienen la secuencia codificadora de la proteína quimérica; sistemas de células de insecto infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen la secuencia codificadora de la proteína quimérica; sistemas de células vegetales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformadas con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido de Ti) que contienen la secuencia codificadora de la proteína quimérica; o sistemas de células animales. Debe advertirse que puesto que la mayoría de las proteínas inductoras de la apoptosis provocan la muerte celular programada en células de mamífero, se prefiere que la proteína quimérica de la invención se exprese en células procariotas o de eucariotas inferiores. La sección 6 ilustra que IL2-Bax puede expresarse con eficacia en *E. coli*.

Los elementos de expresión de cada sistema varían en su potencia y especificidades. Dependiendo del sistema de hospedante/vector utilizado, puede emplearse cualquiera de una serie de elementos de la transcripción y la traducción adecuados, que incluyen promotores constitutivos e inducibles, en el vector de expresión. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, pueden emplearse promotores inducibles, tales como pL del bacteriófago  $\lambda$ , plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac; promotor de citomegalovirus) y similares; cuando se clona en sistemas de células de insecto, pueden utilizarse promotores, tales como el promotor de polihedrina de baculovirus; cuando se clona en sistemas de células vegetales, pueden utilizarse promotores derivados del genoma de células vegetales (por ejemplo, promotores de choque térmico; el promotor para la subunidad pequeña de RUBISCO; el promotor para la proteína de unión a clorofila  $\alpha/\beta$ ) o de virus de plantas (por ejemplo, el promotor de 35S de ARN de CaMV; el promotor de proteína de la envuelta de TMV); cuando se clona en sistemas de células de mamífero, pueden utilizarse promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, el promotor de metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor 7.5K de virus de vaccinia); cuando se generan líneas celulares que contienen múltiples copias de ADN quimérico, pueden emplearse vectores basados en SV40, BPV y EBV con un marcador seleccionable apropiado.

En sistemas bacterianos, puede seleccionarse de forma ventajosa una serie de vectores de expresión dependiendo del uso previsto para el polipéptido quimérico expresado. Por ejemplo, cuando sea necesario producir grandes cantidades de polipéptido quimérico, pueden resultar deseables vectores que dirijan la expresión de niveles elevados de los productos de proteínas que puedan purificarse con facilidad. Estos vectores incluyen, pero no se limitan al vector de expresión de *E. coli* pUR278 (Ruther y col., 1983), en el que la secuencia que codifica la

proteína quimérica puede acoplarse al vector dentro de marco con la región codificadora de *lacZ* de modo que se produce una proteína híbrida AS-*lacZ*; vectores pIN (Van Heeke y Schuster, 1989); y similares.

Un sistema de expresión alternativo que puede emplearse para expresar un polipéptido quimérico es un sistema de insecto. En este sistema se emplea el virus de la polihedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes extraños. El virus crece en células de *Spodoptera frugiperda*. La secuencia codificadora de la proteína quimérica puede clonarse en regiones no fundamentales (por ejemplo, el gen de polihedrina) del virus y colocarse bajo el control del promotor de AcNPV (por ejemplo, el promotor de polihedrina). La inserción correcta de la secuencia que codifica el polipéptido quimérico hará que el gen de polihedrina se inactive y se produzcan virus recombinantes no ocluidos (es decir, virus que carecen de la envuelta proteica codificada por el gen de polihedrina). Entonces, estos virus recombinantes se emplean para infectar células de *Spodoptera frugiperda* en las que el gen insertado se expresa (por ejemplo, véase Smith y col., 1983; patente de EE. UU. n.º 4.215.051).

También pueden ser necesarias secuencias de inicio específicas para lograr una traducción eficaz de las secuencias codificadoras de la proteína quimérica insertadas. Estas señales incluyen el codón de inicio ATG y las secuencias adyacentes. En los casos en que el gen quimérico completo, incluyendo su propio codón de inicio y secuencias adyacentes, se inserta en el vector de expresión adecuado, puede que no sean necesarias más señales de control de la traducción. Sin embargo, en los casos en que la secuencia codificadora de la proteína quimérica no incluye su propio codón de inicio, deben proporcionarse señales de control de la traducción exógenas que incluyan el codón de inicio ATG. Además, el codón de inicio debe encontrarse en fase con el marco de lectura de la secuencia codificadora de la proteína quimérica para asegurar la traducción de la inserción completa. Estas señales de control traduccional y codones de inicio exógenos pueden tener una diversidad de orígenes, tanto naturales como sintéticos. La eficacia de la expresión puede potenciarse mediante la inclusión de elementos potenciadores de la transcripción, terminadores de la transcripción, etc., apropiados (véase Bittner y col., 1987).

Además, puede elegirse una cepa de célula hospedante que module la expresión de las secuencias insertadas o que modifique y procese el producto génico de la manera específica deseada. Estas modificaciones (por ejemplo, glicosilación) y procesamiento (por ejemplo, ruptura) de los productos de proteína pueden ser importantes para la función de la proteína. La presencia de sitios de N-glicosilación consenso en una proteína quimérica puede requerir una modificación apropiada para conseguir una función óptima de la proteína quimérica. Diferentes células hospedantes tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento y la modificación postraduccional de proteínas. Pueden elegirse líneas celulares o sistemas de hospedante apropiados para asegurar la correcta modificación y procesamiento de la proteína quimérica. Para este fin, pueden emplearse células hospedantes eucariotas que poseen la maquinaria celular para el procesamiento adecuado de la transcripción primaria, la glicosilación y la fosforilación de la proteína quimérica. Estas células hospedantes de mamífero incluyen, pero no se limitan a CHO, VERO, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, W138, y similares.

Para la producción de alto rendimiento a largo plazo de polipéptidos quiméricos recombinantes, se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, pueden modificarse líneas celulares que expresan de modo estable el polipéptido quimérico. En lugar de emplear vectores de expresión que contengan orígenes de la replicación víricos, pueden transformarse células hospedantes con una secuencia codificadora quimérica controlada por elementos de control de la expresión apropiados (por ejemplo, secuencias de promotores, de potenciadores, terminadores de la transcripción, sitios de poliadenilación, etc.) y un marcador seleccionable. Tras la introducción del ADN extraño, las células modificadas pueden dejarse crecer durante 1-2 días en un medio enriquecido y después cambiarlas a un medio selectivo. El marcador seleccionable en el plásmido recombinante confiere resistencia a la selección y permite que las células integren el plásmido de forma estable en sus cromosomas y que crezcan formando focos que, a su vez, pueden clonarse y expandirse en líneas celulares.

Pueden emplearse una serie de sistemas de selección que incluyen, pero no se limitan a los genes de timidina quinasa del virus del herpes simplex (Wigler y col., 1977), hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (Szybalski y Szybalski, 1962) y adenina fosforribosiltransferasa (Lowy y col., 1980) en células tk-, hgprt- o aprt-, respectivamente. Además, puede emplearse la resistencia a antimetabolitos como base para la selección del gen *dhfr*, que confiere resistencia al metotrexato (Wigler y col., 1980; O'Hare y col., 1981); *gpt*, que confiere resistencia al ácido micofenólico (Mulligan y Berg, 1981); *neo*, que confiere resistencia al aminoglicósido G-418 (Colbere-Garapin y col., 1981); e *hydro*, que confiere resistencia a la higromicina (Santerre y col., 1984). Se han descrito otros genes seleccionables, concretamente *trpB*, que permite a las células utilizar el indol en lugar del triptófano; *hisD*, que permite a las células utilizar el histinol en lugar de la histidina (Hartman y Mulligan, 1988); y *ODC* (ornitina descarboxilasa) que confiere resistencia al inhibidor de la ornitina descarboxilasa, 2-(difluorometil)-DL-ornitina, DFMO (véase McConlogue, 1986).

#### **b. Síntesis de novo**

En una realización alternativa de la invención, el polipéptido quimérico puede sintetizarse *de novo* por completo o en parte, empleando procedimientos químicos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Caruthers y col., 1980; Crea y Horn, 1980; y Chow y Kempe, 1981). Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos componentes pueden sintetizarse mediante técnicas en fase sólida, escindirse de la resina y purificarse mediante una cromatografía líquida de alta resolución preparativa, seguido de un enlace químico para formar una proteína quimérica (por ejemplo, véase Creighton, 1983). La composición de los péptidos sintéticos puede confirmarse por medio del análisis o secuenciación de los aminoácidos (por ejemplo, el procedimiento de degradación de Edman; véase Creighton, 1983).

Las técnicas de síntesis de polipéptidos son muy conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Bodanszky y col., 1976). Estos procedimientos sintéticos implican la adición secuencial de uno o más restos aminoácidos o restos aminoácidos protegidos adecuados a una cadena peptídica en crecimiento. Normalmente, el grupo amino o carboxilo del primer resto aminoácido se protege por medio de un grupo protector adecuado que se puede retirar selectivamente. Se emplea un grupo protector que se puede retirar selectivamente diferente para aminoácidos que contienen un grupo lateral reactivo, tal como lisina.

Empleando la síntesis en fase sólida como ejemplo, el aminoácido protegido o derivatizado se une a un soporte sólido inerte a través de su grupo carboxilo o amino desprotegido. El grupo protector del grupo amino o carboxilo entonces se retira selectivamente y se mezcla el siguiente aminoácido en la secuencia que tiene el grupo complementario (amino o carboxilo) protegido de modo adecuado y se hace reaccionar con el resto que ya está unido al soporte sólido. El grupo protector del grupo amino o carboxilo entonces se retira de este resto aminoácido recién añadido y después se añade el siguiente aminoácido (protegido de modo adecuado), etc. Después de que todos los aminoácidos deseados hayan sido unidos en la secuencia apropiada, cualquier grupo protector de grupo lateral y terminal remanente (y el soporte sólido) se retira secuencialmente o al mismo tiempo, para proporcionar el péptido final. Estos restos de grupos protectores pueden utilizarse en el desarrollo de la síntesis, pero se retiran antes de que los péptidos se empleen. Pueden ser necesarias otras reacciones, tal como se describe en otro punto en el presente documento, para formar enlaces intramoleculares para restringir la conformación.

### c. Conectores

Como alternativa, los dos restos del polipéptido quimérico producido mediante procedimientos sintéticos o recombinantes pueden conjugarse por medio de conectores según procedimientos muy conocidos en la técnica (Brinkmann y Pastan, 1994). Tal como se emplea en el presente documento, un "conector" es un producto químico o péptido o polipéptido que une una secuencia de aminoácidos de transporte endotelial con una secuencia de aminoácidos citotóxica.

Las dos secuencias codificadoras pueden condensarse directamente sin ningún conector o empleando un policonector flexible, tal como un conector compuesto del pentámero Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:19) repetido de 1 a 3 veces. Este conector se ha empleado para construir anticuerpos monocatenarios (Fv<sub>mc</sub>) insertándose entre V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> (Bird y col., 1988; Huston y col., 1988). El conector se diseña para permitir la interacción correcta entre dos láminas beta que forman la región variable del anticuerpo monocatenario. Otros conectores que pueden utilizarse incluyen Glu-Gly-Lys-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Glu-Ser-Lys-Val-Asp (SEQ ID NO:20) (Chaudhary y col., 1990) y Lys-Glu-Ser-Gly-SerVal-Ser-Ser-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Phe-Arg-Ser-Leu-Asp (SEQ ID NO:21) (Bird y col., 1988).

También pueden unirse múltiples péptidos o polipéptidos a través de un enlace que puede romperse de modo biológico, tal como una secuencia de aminoácidos o conector de ruptura selectiva. Por ejemplo, se contemplan conectores peptídicos que incluyen un sitio de ruptura para una enzima preferentemente localizada o activa dentro de un entorno tumoral. Los ejemplos de formas de dichos conectores peptídicos son los que son rotos por uroquinasa, plasmina, trombina, factor IXa, factor Xa, o una metaloproteinasa, tal como colagenasa, gelatinasa o estromelisina. Como alternativa, los polipéptidos pueden unirse a un adyuvante. Como directriz general, puede considerarse que cualquier conector conocido por los expertos en la técnica se contempla para su uso como conector en la presente invención.

Se contempla que pueden aplicarse entrecruzadores a las moléculas polipeptídicas de la presente invención. Los reactivos entrecruzadores se emplean para formar puentes moleculares que enlazan grupos funcionales de dos moléculas diferentes, por ejemplo, un agente estabilizante y coagulante. Para enlazar dos polipéptidos diferentes de modo discontinuo, pueden emplearse entrecruzadores heterobifuncionales que eliminan la formación de homopolímeros no deseada. Los reactivos de entrecruzamiento bifuncionales se han empleado mucho para una diversidad de fines, que incluyen la preparación de matrices de afinidad, la modificación y la estabilización de diversas estructuras, la identificación de sitios de unión y los estudios estructurales. En el contexto de la invención, este entrecruzador puede utilizarse para estabilizar el polipéptido o para hacer que sea más útil como producto terapéutico, por ejemplo, mejorando la capacidad de transporte dirigido del polipéptido o su eficacia global. Los

entrecruzadores también pueden romperse, tales como los disulfuros, los conectores sensibles a ácidos y otros. Los reactivos homobifuncionales que portan dos grupos funcionales idénticos han demostrado ser muy eficaces para inducir el entrecruzamiento entre macromoléculas idénticas y diferentes, o subunidades de una macromolécula, y para la unión de polipéptidos a sitios de unión específicos sobre compañeros de unión. Los reactivos heterobifuncionales contienen dos grupos funcionales diferentes. Aprovechando las diferentes reactividades de los dos grupos funcionales diferentes, el entrecruzamiento puede controlarse de modo selectivo y secuencial. Los reactivos de entrecruzamiento bifuncionales pueden dividirse según la especificidad de sus grupos funcionales, por ejemplo, grupos específicos de amino, sulfhidrilo, guanidino, indol, carboxilo. De estos, los reactivos dirigidos a grupos amino libre se han convertido en especialmente populares por su disponibilidad comercial, facilidad de síntesis y las condiciones de reacción suaves que pueden aplicarse. La mayoría de los reactivos de entrecruzamiento heterobifuncionales contienen un grupo reactivo a amina primaria y un grupo reactivo a tiol.

En otro ejemplo, se describen reactivos de entrecruzamiento heterobifuncionales y procedimientos para la utilización de los reactivos de entrecruzamiento (patente de EE. UU. 5.889.155). Los reactivos entrecruzadores mezclan un resto hidrazida nucleófilo con un resto maleimido electrófilo, que permiten el acoplamiento, por ejemplo, de aldehídos a tioles libres. El reactivo entrecruzador puede modificarse para que entrecruce diversos grupos funcionales y, por tanto, es útil para entrecruzar polipéptidos y azúcares. En los casos en que un polipéptido concreto, tal como gelonina, no contenga en su secuencia nativa un resto adecuado para un reactivo entrecruzador concreto, pueden realizarse cambios en aminoácidos conservativos, genéticos o sintéticos en la secuencia primaria. La tabla 4 detalla ciertos ejemplos de entrecruzadores heterobifuncionales considerados útiles en la presente invención.

Tabla 4 - Entrecruzadores heterobifuncionales

Conector	Reactivo hacia	Ventajas y aplicaciones	Longitud del brazo espaciador después del entrecruzamiento
SMPT	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Mayor estabilidad	11,2 A
SPDP	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Tiolación - Reticulación que puede romperse	6,8 A
LC-SPDP	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Brazo espaciador extendido	15,6 A
Sulfo-LC-SPDP	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Brazo espaciador extendido - Hidrosoluble	15,6 A
SMCC	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Grupo reactivo a maleimida estable - Conjugación de enzima-anticuerpo - Conjugación de hapteno-proteína vehículo	11,6 A
Sulfo-SMCC	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Grupo reactivo a maleimida estable - Hidrosoluble - Conjugación de enzima-anticuerpo	11,6 A
MBS	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Conjugación de enzima-anticuerpo - Conjugación de hapteno-proteína vehículo	9,9 A
Sulfo-MBS	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Hidrosoluble	9,9 A
SIAB	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Conjugación de enzima-anticuerpo	10,6 A
Sulfo-SIAB	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Hidrosoluble	10,6 A
SMPB	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Brazo espaciador extendido - Conjugación de enzima-anticuerpo	14,5 A
Sulfo-SMPB	Aminas primarias Sulfhidrilos	- Brazo espaciador extendido - Hidrosoluble	14,5 A
EDC/Sulfo-NHS	Aminas primarias Grupos carboxilo	- Conjugación de hapteno-vehículo	0
ABH	Carbohidratos No selectivo	- Reacciona con grupos azúcar	11,9 A

#### d. Purificación de proteínas

En ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido se ha purificado. En general, "purificado" se refiere a una composición de polipéptidos que se ha sometido a un fraccionamiento para retirar diversos otros componentes y cuya composición conserva sustancialmente su actividad biológica expresada. Cuando se emplea la expresión "sustancialmente purificado", esta denominación se refiere a una composición en la que el polipéptido o péptido forma el componente principal de la composición, por ejemplo, constituye de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,9% o más de las proteínas en la composición.

Los expertos en la técnica conocerán diversos procedimientos para cuantificar el grado de purificación del polipéptido a la luz de la presente memoria descriptiva. Los ejemplos de técnicas incluyen cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía de intercambio iónico, electroforesis en gel, cromatografía de afinidad y similares. Las condiciones reales empleadas para purificar un polipéptido concreto dependerán, en parte, de factores tales como la carga neta, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad, etc., y serán evidentes para los expertos en la técnica.

Para la purificación con cromatografía de afinidad, puede emplearse cualquier anticuerpo que se una específicamente al polipéptido. Para la producción de anticuerpos, diversos animales hospedantes, que incluyen, pero no se limitan a conejos, ratones, ratas, etc., pueden inmunizarse mediante una inyección de una proteína quimérica o uno de sus fragmentos. La proteína puede estar unida a un vehículo adecuado, tal como albúmina de suero bovina (BSA), por medio de un grupo funcional de la cadena lateral o conectores unidos a un grupo funcional de la cadena lateral. Pueden emplearse diversos adyuvantes para aumentar la respuesta inmunológica, dependiendo de la especie hospedante, que incluyen, pero no se limitan a adyuvante de Freund (completo e incompleto), geles minerales, tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas, tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones de aceite, hemocianina de lapa, dinitrofenol, y adyuvantes humanos potencialmente útiles tales como BCG (bacillo de Calmetter-Guerin) y *Corynebacterium parvum*.

Pueden prepararse anticuerpos monoclonales contra un polipéptido quimérico empleando cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpos mediante líneas celulares continuas en cultivo. Estas incluyen, pero no se limitan a la técnica del hibridoma, descrita originariamente por Kohler y Milstein (1975), la técnica del hibridoma de células B humanas (Cote y col., 1983), y la técnica del EBV-hibridoma (Cole y col., 1985). Además, pueden emplearse las técnicas desarrolladas para la producción de "anticuerpos quiméricos" (Morrison y col., 1984; Neuberger y col., 1984; Takeda y col., 1985) cortando y empalmado los genes de una molécula de anticuerpo de ratón con la especificidad de antígeno apropiada, junto con genes de una molécula de anticuerpo humano de actividad biológica apropiada. Como alternativa, pueden adaptarse las técnicas descritas para la producción de anticuerpos monocatenarios (patentes de EE. UU. n.º 4.946.778) para producir anticuerpos monocatenarios específicos de una proteína quimérica para la purificación y la detección de proteínas quiméricas.

## B. Ácidos nucleicos

La presente invención incluye ácidos nucleicos que incluyen una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido recombinante de la presente invención.

La expresión "ácido nucleico" es muy conocida en la técnica. Un "ácido nucleico", tal como se emplea en el presente documento, se refiere en general a una molécula (concretamente, una hebra) de ADN, ARN o uno de sus derivados o análogos, que comprende una nucleobase. Una nucleobase incluye, por ejemplo, una base de purina o pirimidina natural que se encuentra en el ADN (por ejemplo, una adenina "A", una guanina "G", una timina "T" o una citosina "C") o en el ARN (por ejemplo, una A, una G, un uracilo "U" o una C). La expresión "ácido nucleico" incluye los términos "oligonucleótido" y "polinucleótido", cada uno un subgénero de la expresión "ácido nucleico". El término "oligonucleótido" se refiere a una molécula con una longitud de entre 3 y aproximadamente 100 nucleobases. El término "polinucleótido" se refiere al menos a una molécula con una longitud mayor que aproximadamente 100 nucleobases.

Estas definiciones se refieren a una molécula de ácido nucleico monocatenaria o bicatenaria. Los ácidos nucleicos bicatenarios se forman mediante una unión totalmente complementaria aunque, en algunas realizaciones, un ácido nucleico bicatenario puede formarse mediante una unión parcial o sustancialmente complementaria. Así, un ácido nucleico puede incluir una molécula bicatenaria que comprende una o más hebras complementarias o "complementos" de una secuencia concreta, que generalmente comprende una molécula. Tal como se emplea en el presente documento, un ácido nucleico monocatenario puede indicarse con el sufijo "mc" y un ácido nucleico bicatenario con el sufijo "bc".

### 1. Nucleobases

Tal como se emplea en el presente documento, una "nucleobase" se refiere a una base heterocíclica, tal como, por ejemplo, una nucleobase natural (es decir, una A, T, G, C o un U) que se encuentra en al menos un ácido nucleico natural (es decir, ADN y ARN) y los derivados y análogos naturales o no naturales de dicha nucleobase. Una nucleobase en general puede formar uno o más enlaces de hidrógeno con al menos una nucleobase natural

("asociarse" o "hibridarse"), de modo que puede sustituir al apareamiento de nucleobases natural (por ejemplo, un enlace de hidrógeno entre A y T, G y C, y A y U).

Las nucleobases de "purina" y/o "pirimidina" incluyen nucleobases de purina y/o pirimidina naturales y también sus derivados y análogos, que incluyen, pero no se limitan a una purina o pirimidina sustituida con uno o más de un resto alquilo, carboxialquilo, amino, hidroxilo, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo, o yodo), tiol o alquiltiol. Los restos alquilo preferidos (por ejemplo, alquilo, carboxialquilo, etc.) comprenden de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Una nucleobase puede estar comprendida en un nucleósido o un nucleótido, empleando cualquier procedimiento de síntesis química o natural descrito en el presente documento o conocido por los expertos en la técnica.

## 2. Nucleósidos

Tal como se emplea en el presente documento, el término "nucleósido" se refiere a una unidad química individual que comprende una nucleobase unida covalentemente a un resto conector de nucleobase. Un ejemplo no limitante de un "resto conector de nucleobase" es un azúcar que comprende 5 átomos de carbono (es decir, un "azúcar de 5 carbonos") que incluye, pero no se limita a una desoxirribosa, una ribosa, una arabinosa, o un derivado o análogo de un azúcar de 5 carbonos. Los ejemplos no limitantes de un derivado o análogo de un azúcar de 5 carbonos incluyen una 2'-fluoro-2'-desoxirribosa o un azúcar carbocíclico en el que un carbono es sustituido por un átomo de oxígeno en el anillo de azúcar.

En la técnica se conocen diferentes tipos de uniones covalentes de una nucleobase a un resto conector de nucleobase. Como ejemplo no limitante, un nucleósido que comprende una purina (es decir, A o G) o una nucleobase de 7-desazapurina generalmente enlaza covalentemente la posición 9 de una purina o una 7-desazapurina con la posición 1' de un azúcar de 5 carbonos. En otro ejemplo no limitante, un nucleósido que comprende una nucleobase de pirimidina (es decir, C, T o U) generalmente enlaza covalentemente la posición 1 de una pirimidina con la posición 1' de un azúcar de 5 carbonos (Kornberg y Baker, 1992).

## 3. Nucleótidos

Tal como se emplea en el presente documento, el término "nucleótido" se refiere a un nucleósido que comprende además un "resto de esqueleto". Un resto de esqueleto generalmente enlaza covalentemente un nucleótido con otra molécula que comprende un nucleótido, o con otro nucleótido para formar un ácido nucleico. El "resto de esqueleto" en nucleótidos naturales generalmente comprende un resto fósforo, que está unido covalentemente al azúcar de 5 carbonos. La unión del resto de esqueleto generalmente se produce en la posición 3' o 5' del azúcar de 5 carbonos. Sin embargo, en la técnica se conocen otros tipos de uniones, en particular cuando un nucleótido comprende derivados o análogos de un resto fósforo o azúcar de 5 carbonos natural.

## 4. Análogos de ácidos nucleicos

Un ácido nucleico puede comprender, o estar compuesto enteramente por un derivado o análogo de una nucleobase, un resto conector de nucleobase y/o un resto de esqueleto que puede estar presente en un ácido nucleico natural. Tal como se emplea en el presente documento, un "derivado" se refiere a una forma químicamente modificada o alterada de una molécula natural, mientras que los términos "mimético" o "análogo" se refieren a una molécula que puede o no parecerse estructuralmente a un resto o molécula natural, pero que posee funciones similares. Tal como se emplea en el presente documento, un "resto" se refiere en general a un componente químico o molecular más pequeño de una estructura química o molecular más grande. Los análogos o derivados de nucleobases, nucleósidos y nucleótidos son muy conocidos en la técnica y han sido descritos (véase, por ejemplo, Scheit, 1980).

Otros ejemplos no limitantes de nucleótidos, nucleótidos o ácidos nucleicos que comprenden derivados o análogos de azúcares de 5 carbonos y/o restos de esqueleto incluyen los incluidos en la patente de EE. UU. 5.681.947, que describe oligonucleótidos que comprenden derivados de purina que forman triples hélices con ADNbc y/o evitan la expresión de ADNbc; las patentes de EE. UU. 5.652.099 y 5.763.167, que describen ácidos nucleicos que incorporan análogos fluorescentes de nucleósidos encontrados en el ADN o ARN, en particular para su uso como sondas de ácidos nucleicos fluorescentes; la patente de EE. UU. 5.614.617, que describe análogos de oligonucleótidos con sustituciones en los anillos de pirimidina que poseen una mayor estabilidad frente a nucleasas; las patentes de EE. UU. 5.670.663, 5.872.232 y 5.859.221, que describen análogos de oligonucleótidos con azúcares de 5 carbonos modificados (concretamente, restos 2'-desoxifuranosilo modificados) empleados en la detección de ácidos nucleicos; la patente de EE. UU. 5.446.137, que describe oligonucleótidos que comprenden al menos un resto azúcar de 5 carbonos sustituido en la posición 4' con un sustituyente distinto del hidrógeno, que pueden utilizarse en ensayo de hibridación; la patente de EE. UU. 5.886.165, que describe oligonucleótidos con desoxirribonucleótidos con enlaces internucleotídicos 3'-5' y ribonucleótidos con enlaces internucleotídicos 2'-5'; la

patente de EE. UU. 5.714.606, que describe un enlace internucleotídico modificado, en el que un oxígeno en la posición 3' del enlace internucleotídico se reemplaza por un carbono para potenciar la resistencia a nucleasas de los ácidos nucleicos; la patente de EE. UU. 5.672.697, que describe oligonucleótidos que contienen uno o más enlaces internucleotídicos metilfosfonato 5' que potencian la resistencia a nucleasas; las patentes de EE. UU. 5.466.786 y 5.792.847, que describen el enlace de un resto sustituyente que puede comprender un fármaco o un marcador con el carbono 2' de un oligonucleótido para proporcionar una mayor estabilidad frente a nucleasas y mayor capacidad para transportar fármacos o restos de detección; la patente de EE. UU. 5.223.618, que describe análogos de oligonucleótidos con un enlace de esqueleto de 2 o 3 carbonos que une la posición 4' y la posición 3' del resto azúcar de 5 carbonos adyacente para potenciar la captación celular, la resistencia a nucleasas y la hibridación de un ARN diana; la patente de EE. UU. 5.470.967, que describe oligonucleótidos que comprenden al menos un enlace internucleotídico sulfamato o sulfamida que son útiles como sondas de hibridación de ácidos nucleicos; las patentes de EE. UU. 5.378.825, 5.777.092, 5.623.070, 5.610.289 y 5.602.240, que describen oligonucleótidos con un resto conector de tres o cuatro átomos que reemplaza al resto de esqueleto de fosfodiéster, empleado para mejorar la resistencia a nucleasas, la captación celular y la regulación de la expresión del ARN; la patente de EE. UU. 5.858.988, que describe un agente de transporte hidrófobo unido a la posición 2'-O de oligonucleótidos para potenciar su permeabilidad de membrana y su estabilidad; la patente de EE. UU. 5.214.136, que describe oligonucleótidos conjugados con antraquinona en el extremo 5' terminal que poseen una hibridación potenciada al ADN o ARN, y una mayor estabilidad frente a nucleasas; la patente de EE. UU. 5.700.922, que describe quimeras de ANP-ADN-ANP, en las que el ADN comprende nucleótidos de 2'-desoxi-eritro-pentofuranosilo para una mayor resistencia a nucleasas, afinidad de unión y capacidad para activar la ARNasa H; y la patente de EE. UU. 5.708.154, que describe un ARN unido a un ADN para formar un híbrido de ADN-ARN.

### 5. Ácidos nucleicos de poliéter

En ciertas realizaciones, se contempla que un ácido nucleico que comprende un derivado o análogo de un nucleósido o nucleótido pueda utilizarse en los procedimientos y las composiciones de la invención. Un ejemplo no limitante es un "ácido nucleico de poliéter", descrito en la patente de EE. UU. 5.908.845. En un ácido nucleico de poliéter, una o más nucleobases están unidas a átomos de carbono quirales en un esqueleto de poliéter.

### 6. Preparación de ácidos nucleicos

Puede fabricarse un ácido nucleico mediante cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, tal como síntesis química, producción enzimática o producción biológica. Los ejemplos no limitantes de un ácido nucleico sintético (por ejemplo, un oligonucleótido sintético) incluyen un ácido nucleico fabricado mediante una síntesis química *in vitro* empleando la química de fosfotriéster, fosfita o fosforamidita, y técnicas en fase sólida, tales como las descritas en el documento EP 266.032, o mediante intermedios de desoxinucleósido H-fosfonato, según se describe en Froehler y col., 1986, y la patente de EE. UU. 5.705.629. En los procedimientos de la presente invención, pueden utilizarse uno o más oligonucleótidos. Se han divulgado diversos mecanismos diferentes de síntesis de oligonucleótidos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. 4.659.774, 4.816.571, 5.141.813, 5.264.566, 4.959.463, 5.428.148, 5.554.744, 5.574.146, 5.602.244.

Un ejemplo no limitante de un ácido nucleico producido de modo enzimático incluye un ácido nucleico producido por enzimas en reacciones de amplificación, tales como PCR™ (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. 4.683.202 y la patente de EE. UU. 4.682.195) o la síntesis de un oligonucleótido descrito en la patente de EE. UU. 5.645.897, que se incorpora en el presente documento por referencia. Un ejemplo no limitante de un ácido nucleico producido de modo biológico incluye un ácido nucleico producido (concretamente, replicado) en una célula viva, tal como un vector de ADN recombinante replicado en bacterias (véase, por ejemplo, Sambrook y col., 2001, que se incorpora en el presente documento por referencia).

### 7. Purificación de ácidos nucleicos

Un ácido nucleico puede purificarse en geles de poliacrilamida, gradientes de centrifugación de cloruro de cesio o mediante cualquier otro medio conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook y col., 2001).

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un ácido nucleico que es un ácido nucleico aislado. Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "ácido nucleico aislado" se refiere a una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ARN o ADN) que se ha aislado, o de otra forma se ha retirado de la mayor parte de los ácidos nucleicos genómicos y transcritos totales de una o más células. En ciertas realizaciones, un "ácido nucleico aislado" se refiere a un ácido nucleico que se ha aislado, o de otra forma se ha retirado de la mayor parte de los componentes celulares o componentes de una reacción *in vitro*, tales como, por ejemplo, macromoléculas, tales como lípidos o proteínas, moléculas biológicas pequeñas y similares.

## C. Preparaciones de lípidos

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones que contienen polipéptidos o ácidos nucleicos que incluyen un componente lipídico. Un componente lipídico puede incluir un único tipo de lípido o puede incluir más de un tipo de lípido.

- 5 Los lípidos son sustancias grasas que pueden ser naturales o pueden ser lípidos sintéticos. Por ejemplo, los lípidos incluyen las gotas de grasa que aparecen en el citoplasma en la naturaleza, así como la clase de compuestos que son muy conocidos por los expertos en la técnica que contienen hidrocarburos alifáticos de cadena larga y sus derivados, tales como ácidos grasos, alcoholes, aminas, aminoalcoholes y aldehídos.

10 Algunas de las realizaciones de las composiciones de la presente invención incluyen liposomas. Un "liposoma" es un término genérico que incluye una diversidad de vehículos de lípidos unilaminares, multilaminares y multivesiculares formados por la generación de agregados o bicapas lipídicas cerradas. Los liposomas pueden caracterizarse como que presentan estructuras vesiculares con una membrana de bicapa de fosfolípidos y un medio interno acuoso. Los liposomas multilaminares tienen múltiples capas lipídicas separadas por un medio acuoso. Se forman de manera espontánea cuando los fosfolípidos se suspenden en un exceso de una disolución acuosa. Los componentes lipídicos sufren una autorredistribución antes de la formación de las estructuras cerradas y atrapan agua y los solutos disueltos entre las bicapas lipídicas (Ghosh y Bachhawat, 1991). Sin embargo, la presente invención también incluye composiciones que tengan diferentes estructuras en disolución que la estructura vesicular normal. Por ejemplo, los lípidos pueden asumir una estructura micelar o simplemente existir como agregados no uniformes de moléculas de lípidos. También se contemplan los complejos de lipofectamina-ácido nucleico.

### 1. Liposomas neutros

La "composición de lípidos o liposomas neutros" o la "composición de lípidos o liposomas no cargados", tal como se emplean en el presente documento, se definen como composiciones de lípidos o liposomas que contienen uno o más lípidos que producen una carga neta fundamentalmente neutra (sustancialmente no cargados). "Fundamentalmente neutra" o "fundamentalmente no cargados" significa que pocos lípidos, o ninguno, dentro de una población concreta (por ejemplo, una población de liposomas) incluyen una carga que no es cancelada por una carga opuesta de otro componente (por ejemplo, menos del 10% de los componentes incluyen una carga no cancelada, más preferentemente menos del 5% y lo más preferentemente menos del 1%). En ciertas realizaciones de la presente invención, puede prepararse una composición en la que el componente lipídico de la composición es fundamentalmente neutro pero no está en forma de liposomas.

En ciertas realizaciones, las composiciones de lípidos o liposomas neutros pueden incluir en su mayor parte lípidos y/ fosfolípidos que son, en sí mismos, neutros. En ciertas realizaciones, pueden incorporarse lípidos anfipáticos en las composiciones de lípidos o liposomas neutros, o emplearse para generarlas. Por ejemplo, puede generarse un liposoma neutro combinando lípidos cargados positiva y negativamente de modo que sus cargas se cancelen sustancialmente entre sí. Para dicho liposoma, están presentes pocos lípidos cargados, o ninguno, cuya carga no sea cancelada por un lípido de carga opuesta (por ejemplo, menos del 10% de los lípidos cargados tienen una carga que no es cancelada, más preferentemente menos del 5% y lo más preferentemente menos del 1%). También se reconoce que la anterior estrategia puede utilizarse para generar una composición de lípidos neutros, en la que el componente lipídico de la composición no está en forma de liposomas.

### 2. Fosfolípidos

Las composiciones que contienen lípidos de la presente invención pueden comprender fosfolípidos. En ciertas realizaciones, puede utilizarse un único tipo de fosfolípido para la creación de composiciones de lípidos, tales como liposomas (por ejemplo, DOPC empleado para generar liposomas neutros). En otras realizaciones, puede emplearse más de un tipo de fosfolípido.

45 Los fosfolípidos incluyen glicerofosfolípidos y ciertos esfingolípidos. Los fosfolípidos incluyen, pero no se limitan a dioleoilfosfatidilcolina ("DOPC"), fosfatidilcolina de huevo ("EPC"), dilauriloilfosfatidilcolina ("DLPC"), dimiristoilfosfatidilcolina ("DMPC"), dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC"), diestearoilfosfatidilcolina ("DSPC"), 1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("MPPC"), 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina ("PMPC"), 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina ("PSPC"), 1-estearoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("SPPC"), dilauriloilfosfatidilglicerol ("DLPG"), dimiristoilfosfatidilglicerol ("DMPG"), dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG"), diestearoilfosfatidilglicerol ("DSPG"), diestearoilesfingomielina ("DSSP"), diestearoilfosfatidiletanolamina ("DSPE"), dioleoilfosfatidilglicerol ("DOPG"), ácido dimiristoilfosfatídico ("DMPA"), ácido dipalmitoilfosfatídico ("DPPA"), dimiristoilfosfatidiletanolamina ("DMPE"), dipalmitoilfosfatidiletanolamina ("DPPE"), dimiristoilfosfatidilserina ("DMPS"), dipalmitoilfosfatidilserina ("DPPS"), fosfatidilserina cerebral ("BPS"), esfingomielina cerebral ("BSP"), dipalmitoilesfingomielina ("DPSP"), dimiristilfosfatidilcolina ("DMPC"), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina

("DAPC"), 1,2-diarquidoil-sn-glicero-3-fosfolina ("DBPC"), 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfolina ("DEPC"), dioleoilfosfatidiletanolamina ("DOPE"), palmitoileoilfosfatidilcolina ("POPC"), palmitoileoilfosfatidiletanolamina ("POPE"), lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, y dilinoleoilfosfatidilcolina.

5 Los fosfolípidos incluyen, por ejemplo, fosfatidilcolinas, fosfatidilgliceroles y fosfatidiletanolaminas; debido a que las fosfatidiletanolaminas y las fosfatidilcolinas no están cargadas bajo condiciones fisiológicas (es decir, a aproximadamente pH 7), estos compuestos pueden ser particularmente útiles para generar liposomas neutros. En ciertas realizaciones, se emplea el fosfolípido DOPC para producir composiciones de lípidos o liposomas no cargados. En ciertas realizaciones, también puede emplearse un lípido que no sea un fosfolípido (por ejemplo, un colesterol).

10 Los fosfolípidos pueden proceder de fuentes naturales o sintéticas. Sin embargo, los fosfolípidos procedentes de fuentes naturales, tales como fosfatidilcolina de huevo o de soja, ácido fosfatídico cerebral, fosfatidilinositol cerebral o vegetal, cardiolipina cardíaca y fosfatidiletanolamina bacteriana o vegetal, no se emplean en ciertas realizaciones como fosfatida principal (es decir, que constituye 50% o más de la composición de fosfatidas totales), porque esto puede provocar inestabilidad y pérdidas por filtración de los liposomas resultantes.

### 15 3. Producción de liposomas

Las composiciones de lípidos y liposomas de la presente invención pueden fabricarse por medio de diferentes procedimientos. Por ejemplo, un nucleótido (por ejemplo, ARN<sub>mc</sub>) puede encapsularse en un liposoma neutro empleando un procedimiento que emplea etanol y calcio (Bailey y Sullivan, 2000). El tamaño de los liposomas varía dependiendo del procedimiento de síntesis. Un liposoma suspendido en una disolución acuosa en general 20 tiene la forma de una vesícula esférica, y puede tener una o más capas concéntricas de moléculas de bicapa lipídica. Cada capa consiste en una disposición en paralelo de moléculas representadas por la fórmula XY, en la que X es un resto hidrofílico e Y es un resto hidrofóbico. En una suspensión acuosa, las capas concéntricas se disponen de tal modo que los restos hidrofílicos tienden a permanecer en contacto con la fase acuosa, y las regiones hidrofóbicas tienden a autoasociarse. Por ejemplo, cuando están presentes fases acuosas dentro y fuera 25 del liposoma, las moléculas lipídicas pueden formar una bicapa, conocida como lamela, con la disposición XY-YX. Se forman agregados de lípidos cuando las partes hidrofílicas e hidrofóbicas de más de una molécula de lípido se asocian entre sí. El tamaño y la forma de estos agregados dependerá de muchas variables diferentes, tales como la naturaleza del disolvente y la presencia de otros compuestos en la disolución.

30 Los lípidos adecuados para su uso según la presente invención pueden obtenerse de fuentes comerciales. Por ejemplo, la dimiristilfosfatidilcolina ("DMPC") puede obtenerse en Sigma Chemical Co., el fosfato de dicetilo ("DCP") puede obtenerse en K & K Laboratories (Plainview, N.Y.); el colesterol ("Chol") puede obtenerse de Calbiochem-Behring; el dimiristilfosfatidilglicerol ("DMPG") y otros lípidos pueden obtenerse de Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, Ala.). Las disoluciones madre de los lípidos en cloroformo o cloroformo/metanol pueden conservarse a aproximadamente -20 °C. El cloroformo puede emplearse como único disolvente, puesto que se 35 evapora con más facilidad que el metanol.

Los liposomas dentro del alcance de la presente invención pueden prepararse según técnicas de laboratorio conocidas. En ciertas realizaciones, los liposomas se preparan mezclando lípidos liposómicos en un disolvente en un recipiente (por ejemplo, un matraz de vidrio con forma de pera). El recipiente generalmente tendrá un volumen diez veces mayor que el volumen de la suspensión prevista de liposomas. Empleando un evaporador rotatorio, el 40 disolvente puede retirarse a aproximadamente 40 °C a presión negativa. El disolvente puede retirarse dentro de aproximadamente 5 minutos a 2 horas, dependiendo del volumen deseado de los liposomas. La composición puede secarse aún más en un secador al vacío. Los lípidos secados pueden hidratarse a aproximadamente 25-50 mM de fosfolípidos en agua apirógena estéril mediante agitación hasta que toda la película lipídica se haya resuspendido. Los liposomas acuosos entonces pueden separarse en partes alícuotas, colocarse cada una en un 45 vial, liofilizarse y sellarse al vacío. Los liposomas también pueden prepararse según otros procedimientos de laboratorio conocidos.

## D. Composiciones

### 1. Combinaciones y cantidades de ingredientes

Se contempla que las composiciones de la presente invención puedan incluir una serie de combinaciones de los 50 polipéptidos y ácidos nucleicos divulgados a través de esta memoria descriptiva. Además, las composiciones pueden incluir cualquier número de combinaciones de ingredientes adicionales descritos a través de esta memoria descriptiva. Las concentraciones de los polipéptidos, ácidos nucleicos e ingredientes adicionales pueden variar. En realizaciones no limitantes, por ejemplo, las composiciones pueden incluir, en su forma final, por ejemplo al menos 55 0,0001%, 0,0002%, 0,0003%, 0,0004%, 0,0005%, 0,0006%, 0,0007%, 0,0008%, 0,0009%, 0,0010%, 0,0011%, 0,0012%, 0,0013%, 0,0014%, 0,0015%, 0,0016%, 0,0017%, 0,0018%, 0,0019%, 0,0020%,

0,0021%, 0,0022%, 0,0023%, 0,0024%, 0,0025%, 0,0026%, 0,0027%, 0,0028%, 0,0029%, 0,0030%, 0,0031%,  
 0,0032%, 0,0033%, 0,0034%, 0,0035%, 0,0036%, 0,0037%, 0,0038%, 0,0039%, 0,0040%, 0,0041%, 0,0042%,  
 0,0043%, 0,0044%, 0,0045%, 0,0046%, 0,0047%, 0,0048%, 0,0049%, 0,0050%, 0,0051%, 0,0052%, 0,0053%,  
 0,0054%, 0,0055%, 0,0056%, 0,0057%, 0,0058%, 0,0059%, 0,0060%, 0,0061%, 0,0062%, 0,0063%, 0,0064%,  
 5 0,0065%, 0,0066%, 0,0067%, 0,0068%, 0,0069%, 0,0070%, 0,0071%, 0,0072%, 0,0073%, 0,0074%, 0,0075%,  
 0,0076%, 0,0077%, 0,0078%, 0,0079%, 0,0080%, 0,0081%, 0,0082%, 0,0083%, 0,0084%, 0,0085%, 0,0086%,  
 0,0087%, 0,0088%, 0,0089%, 0,0090%, 0,0091%, 0,0092%, 0,0093%, 0,0094%, 0,0095%, 0,0096%, 0,0097%,  
 0,0098%, 0,0099%, 0,0100%, 0,0200%, 0,0250%, 0,0275%, 0,0300%, 0,0325%, 0,0350%, 0,0375%, 0,0400%,  
 0,0425%, 0,0450%, 0,0475%, 0,0500%, 0,0525%, 0,0550%, 0,0575%, 0,0600%, 0,0625%, 0,0650%, 0,0675%,  
 10 0,0700%, 0,0725%, 0,0750%, 0,0775%, 0,0800%, 0,0825%, 0,0850%, 0,0875%, 0,0900%, 0,0925%, 0,0950%,  
 0,0975%, 0,1000%, 0,1250%, 0,1500%, 0,1750%, 0,2000%, 0,2250%, 0,2500%, 0,2750%, 0,3000%, 0,3250%,  
 0,3500%, 0,3750%, 0,4000%, 0,4250%, 0,4500%, 0,4750%, 0,5000%, 0,5250%, 0,550%, 0,5750%, 0,6000%,  
 0,6250%, 0,6500%, 0,6750%, 0,7000%, 0,7250%, 0,7500%, 0,7750%, 0,8000%, 0,8250%, 0,8500%, 0,8750%,  
 0,9000%, 0,9250%, 0,9500%, 0,9750%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%,  
 15 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%,  
 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%,  
 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%,  
 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%,  
 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%,  
 20 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 65%,  
 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% o más, o cualquier intervalo o número entero derivables de estos, de al  
 menos uno de los polipéptidos, ácidos nucleicos u otros ingredientes. En aspectos no limitantes, el porcentaje de  
 dichos ingredientes puede calcularse en peso o volumen del peso total de las composiciones. Las concentraciones  
 pueden variar dependiendo del efecto deseado de la composición o del producto en que se incorporan las  
 25 composiciones.

## 2. Vehículos de las composiciones

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en todo tipo de vehículos. Los ejemplos no  
 limitantes de vehículos adecuados incluyen emulsiones (por ejemplo, emulsiones de agua en aceite, de agua en  
 30 aceite en agua, de aceite en agua, de aceite en agua en aceite, de aceite en agua en silicona), cremas, lociones,  
 disoluciones (acuosas e hidroalcohólicas), bases anhidras (tales como barras de labios, polvos), geles y ungüentos  
 u otros procedimientos o cualquier combinación de los anteriores, tal como sabrán los expertos en la técnica. Las  
 variaciones y otros vehículos apropiados serán evidentes para los expertos en la técnica y serán apropiados para  
 su uso en la presente invención. En ciertos aspectos, las concentraciones y las combinaciones de los ingredientes  
 pueden seleccionarse de tal forma que las combinaciones sean químicamente compatibles y no formen complejos  
 35 que precipiten del producto terminado. También se contempla que los polipéptidos y polinucleótidos de la presente  
 invención y otros ingredientes identificados a lo largo de esta memoria descriptiva puedan encapsularse para el  
 transporte a un área diana, tal como la piel. Los ejemplos no limitantes de técnicas de encapsulación incluyen el  
 uso de liposomas, vesículas y/o nanopartículas (por ejemplo, partículas coloidales biodegradables y no  
 biodegradables que comprenden materiales poliméricos en los que las que el ingrediente se atrapa, se encapsula  
 40 y/o se absorbe, cuyos ejemplos incluyen nanoesferas, nanocápsulas y liposomas) que pueden emplearse como  
 vehículo de transporte para transportar dichos ingredientes a la piel (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º  
 6.387.398; la patente de EE. UU. n.º 6.203.802; la patente de EE. UU. n.º 5.411.744).

También se contemplan composiciones farmacéuticamente aceptables o farmacológicamente aceptables. Las  
 expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" incluyen composiciones que no  
 45 producen una reacción alérgica o adversa similar cuando se administran a un ser humano. Generalmente, estas  
 composiciones se preparan como composiciones tópicas, disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas  
 adecuadas para la disolución o la suspensión en líquidos antes del uso. Las vías de administración pueden variar  
 según la localización y la naturaleza del trastorno que se va a tratar, e incluyen, por ejemplo, la formulación y  
 administración tópica, por inhalación, intradérmica, transdérmica, parenteral, intravenosa, intramuscular,  
 50 intranasal, subcutánea, percutánea, intratraqueal, intraperitoneal, intratumoral, por perfusión, lavado, inyección  
 directa y oral.

## 3. Productos

Las composiciones de la presente invención pueden incorporarse en productos. Los ejemplos no limitantes de  
 productos incluyen productos para el cuidado de la piel, productos cosméticos, productos con una base  
 55 alimentaria, productos farmacéuticos, etc. Solo como ejemplo, los productos para el cuidado de la piel no  
 limitantes incluyen productos protectores solares, productos para el bronceado de la piel sin sol, productos para el  
 cabello, productos para las uñas, cremas hidratantes, lociones hidratantes, cremas y lociones beneficiosas para la  
 piel, suavizantes, lociones de día, geles, ungüentos, barras de labios u otros productos o aplicaciones conocidos

para el cuidado de la piel. Además, los productos cosméticos pueden formularse como productos sin aclarado o con aclarado.

#### 4. Ingredientes adicionales

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente ingredientes adicionales. Los ejemplos no limitantes de ingredientes adicionales incluyen ingredientes farmacéuticos e ingredientes cosméticos (activos y no activos).

##### a. Ingredientes farmacéuticos

También se contemplan ingredientes farmacéuticos como útiles con las composiciones de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de ingredientes farmacéuticos incluyen analgésicos, anestésicos, antihistaminas, agentes antiinflamatorios que incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antimicrobianos, principios activos anticáncer, escabicidas, pediculicidas, antineoplásicos, antitranspirantes, antipruríticos, agentes antipsoriáticos, agentes antiseborreicos, proteínas y péptidos biológicamente activos, agentes para el tratamiento de quemaduras, agentes cauterizantes, agentes de despigmentación, depilatorios, agentes para el tratamiento del sarpullido producido por pañales, enzimas, estimulantes del crecimiento capilar, retardantes del crecimiento capilar, que incluyen DFMO y sus sales y análogos, hemostáticos, queratolíticos, agentes para el tratamiento aftas dolorosas, agentes para el tratamiento del herpes labial, agentes de tratamiento dental y periodontal, agentes fotosensibilizantes, agentes de barrera/protectores de la piel, esteroides, que incluyen hormonas y corticosteroides, agentes para el tratamiento de quemaduras solares, pantallas solares, principios activos transdérmicos, principios activos nasales, principios activos vaginales, agentes para el tratamiento de verrugas, agentes para el tratamiento de heridas, agentes para la curación de heridas, etc.

Otros agentes farmacéuticos contemplados para su inclusión en las composiciones de la presente invención incluyen agentes que pueden aplicarse para el tratamiento de la ictiosis vulgar y la dermatitis atópica. Los ejemplos incluyen alfa-hidroxiácidos, tales como ácido láctico y glicólico, retinoides, otros derivados de la vitamina A, inhibidores de calcineurina, ciclosporina, gamma-1b interferón o un corticosteroide tópico u oral.

##### b. Ingredientes cosméticos

The CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (2004) describe una amplia diversidad de ingredientes cosméticos no limitantes que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención. Los ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen: fragancias (artificiales y naturales), tintes e ingredientes coloreados (por ejemplo, Blue 1, Blue 1 Lake, Red 40, dióxido de titanio, azul D&C n.º 4, verde D&C n.º 5, naranja D&C n.º 4, rojo D&C n.º 17, rojo D&C n.º 33, violeta D&C n.º 2, amarillo D&C n.º 10, y amarillo D&C n.º 11), adsorbentes, emulgentes, estabilizantes, lubricantes, disolventes, hidratantes (que incluyen, por ejemplo, emolientes, humectantes, formadores de película, agentes oclusivos y agentes que afectan a los mecanismo de hidratación naturales de la piel), agentes exfoliantes, repelentes del agua, absorbentes de UV (absorbentes físicos y químicos, tales como ácido para-aminobenzoico ("PABA") y los correspondientes derivados de PABA, dióxido de titanio, óxido de cinc, etc.), aceites esenciales, vitaminas (por ejemplo, A, B, C, D, E, y K), metales traza (por ejemplo, cinc, calcio y selenio), antiirritantes (por ejemplo, esteroides y antiinflamatorios no esteroideos), extractos botánicos (por ejemplo, aloe vera, camomila, extracto de pepino, ginkgo biloba, ginseng, y romero), agentes antimicrobianos, antioxidantes (por ejemplo, BHT y tocoferol), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA disodio y EDTA tetrasodio), conservantes (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), ajustadores del pH (por ejemplo, hidróxido de sodio y ácido cítrico), absorbentes (por ejemplo, almidón octenilsuccinato de aluminio, caolín, almidón de maíz, almidón de avena, ciclodextrina, talco y zeolita), agentes para aclarar y blanquear la piel (por ejemplo, hidroquinona y lactato de niacinamida), humectantes (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, sorbitol, urea, y manitol), exfoliantes (por ejemplo, alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos, tales como ácido láctico, ácido glicólico y ácido salicílico; y sus sales), agentes impermeabilizantes (por ejemplo, hidroxiestearato de magnesio/aluminio), agentes acondicionadores de la piel (por ejemplo, extractos de aloe, alantoína, bisabolol, ceramidas, dimeticona, ácido hialurónico y glicirrizato de dipotasio), agentes espesantes (por ejemplo, sustancias que pueden aumentar la viscosidad de una composición, tales como polímeros de ácidos carboxílicos, polímeros de poliacrilato reticulados, polímeros de poliacrilamida, polisacáridos y gomas) y compuestos que contienen silicona (por ejemplo, aceites de silicona y poliorganosiloxanos).

#### E. Enfermedades que se van a tratar o prevenir

Las enfermedades o los trastornos contemplados para el tratamiento o la prevención empleando los polinucleótidos y los polipéptidos de la presente invención incluyen cualquier enfermedad o trastorno del cual se sabe o se sospecha que un aumento en la filagrina intracelular sería beneficioso. Los ejemplos no limitantes de dichas enfermedades incluyen enfermedades o trastornos de la piel. La enfermedad o el trastorno puede ser piel

seca, piel que se exfolia, piel que se descama, piel inflamada, piel agrietada, piel cuarteada, acné, callos, helomas, aftas dolorosas, carbuncos, celulitis, herpes labial, caspa, dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, costra láctea, dermatitis numular, dermatitis por estasis, dermatitis perioral, dermatitis herpetiforme, epidermolisis bullosa, eritrasma, erisipelas, foliculitis, infección por herpes, impétigo, ictiosis, hiperhidrosis, prurito inguinal, queloides, queratoacantoma, queratosis actínica, queratosis pilar, queratosis seborreica, hiperqueratosis, liquen plano, pénfigo, fotosensibilidad, pitiriasis rosa, psoriasis, rosácea, sarna, escleroderma, quite sebáceo, herpes zoster, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosa y verrugas.

**F. Kits**

También se contemplan kits para su uso en ciertos aspectos de la presente invención. Por ejemplo, un polipéptido o un ácido nucleico de la presente invención puede incluirse en un kit. Un kit puede incluir un recipiente sellado. Los ejemplos no limitantes de recipientes incluyen una botella, un tubo metálico, un tubo laminado, un tubo de plástico, un dispensador, un recipiente presurizado, un recipiente de barrera, un paquete, un compartimento, un recipiente de barra de labios, un recipiente compacto, bandejas cosméticas que pueden contener composiciones cosméticas u otros tipos de recipientes, tales como recipientes de plástico moldeado por inyección o soplado que contienen las dispersiones o las composiciones o las botellas, dispensadores o paquetes deseados. Otros ejemplos de recipientes incluyen viales o botellas de vidrio o plástico. El kit y/o el recipiente puede incluir indicaciones sobre su superficie. Las indicaciones, por ejemplo, pueden ser una palabra, una frase, una abreviatura, un dibujo o un símbolo.

Los recipientes pueden dispensar una cantidad predeterminada de una composición de la presente invención. En otras realizaciones, el recipiente puede ser apretado (por ejemplo, un tubo de metal, laminado o de plástico) para que dispense una cantidad deseada de la composición. La composición puede dispensarse en forma de un pulverizado, un aerosol, un líquido, un fluido o un semisólido. Los recipientes pueden contar con mecanismos de pulverización, bombeado o apretado. Un kit también puede incluir instrucciones para emplear el kit y/o las composiciones. Las instrucciones pueden incluir una explicación acerca de cómo aplicar, administrar, usar y mantener las composiciones.

**G. Tratamientos en combinación**

Para aumentar la eficacia del polipéptido de la presente invención, o la construcción de expresión que lo codifica, puede resultar deseable combinar estas composiciones con otros agentes eficaces para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en los que un péptido de filagrina puede ser beneficioso. Por ejemplo, los polipéptidos químicos de la presente invención pueden administrarse junto con otro tratamiento de una enfermedad de la piel, tal como la dermatitis atópica o la ictiosis vulgar. Los ejemplos no limitantes de estas enfermedades o trastornos se han expuesto anteriormente.

La terapia puede preceder o seguir al tratamiento con el otro agente en intervalos que varían de minutos a semanas. Las terapias pueden administrarse al mismo tiempo. En realizaciones en las que la segunda terapia se aplica por separado, en general se asegurará de que no pase un tiempo significativo entre el momento de cada administración, de modo que las dos terapias aún sean capaces de ejercer un efecto ventajosamente combinado sobre la célula. En estos casos, se contempla que puedan administrarse ambas terapias dentro de aproximadamente 12-24 h entre cada una y, más preferentemente, dentro de aproximadamente 6-12 h entre cada una. En algunas situaciones, puede resultar deseable extender significativamente el periodo de tiempo para el tratamiento, dejando que transcurra un periodo de tiempo de varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8) entre las respectivas administraciones.

Pueden emplearse diversas combinaciones, en las que el polipéptido o polinucleótido de la presente invención sería "A" y el segundo agente sería "B":

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B B/A/B B/B/A B/B/A A/A/B A/B/A B/B/A B/A/B A/A/B A/A/A B/A/A/B A/A/A B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

La administración de las composiciones y agentes terapéuticos de la presente invención a un sujeto seguirá los protocolos generales para la administración de agentes terapéuticos, tomando en cuenta la toxicidad, si existe. Se prevé que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario. También se contempla que puedan aplicarse diversas terapias convencionales en combinación con los polipéptidos y los polinucleótidos de la presente invención. Los ejemplos no limitantes incluyen los agentes farmacéuticos expuestos anteriormente. Otros ejemplos incluyen procedimientos, tales como la dermoabrasión, la terapia con láser, el rejuvenecimiento con láser, el tratamiento con rayos ultravioleta y el injerto de piel.

**H. Ejemplos**

**Ejemplo 1**

**Tratamiento de la piel de ratón con filagrina recombinante**

Se aisló la proteína de FLG y se crearon varios péptidos de FLG, que consisten en regiones de repetición parciales o completas. Estas proteínas se modificaron para que contuvieran una señal de importación a células (formada por repeticiones de arginina y metionina, el marcador "RMR"), lo cual se ha empleado con éxito para dirigir la internalización de proteínas por células. Las proteínas que se sintetizaron incluyen (1) FLG humana con el marcador RMR; (2) FLG de ratón con el marcador RMR; y (3) FLG de ratón sin el marcador RMR.

Se realizaron múltiples experimentos de inmunohistoquímica ("immunohistochemistry", IHC) para determinar si la FLG con el marcador RMR puede ser captada por células HEK 293, una línea celular derivada de células de riñón embrionario. En estos experimentos, la proteína de FLG de ratón, con y sin la señal de importación de RMR, se aplicó a células HEK 293 a diversas concentraciones a lo largo de diversos momentos. Las proteínas de FLG después se tiñeron con un tinte de fluorescencia FITC y se fotografiaron bajo un microscopio confocal Olympus IX81. Los experimentos de tinción preliminares demostraron que FLG con el marcador RMR se internaliza en células HEK 293 en mayor grado que la FLG sin el marcador. En particular, MuFLG con RMR demostró entrar en la célula a una tasa mayor que MuFLG sin RMR después de 4,5 horas, lo cual fue observado y documentado mediante la formación de imágenes empleando una cámara Olympus IX81 a 40X. Aunque la FLG sin RMR sí es captada por las células hasta cierto grado, probablemente debido a la importación pasiva, se descubrió una mayor fluorescencia con el marcador RMR que sin él. La tinción inmunohistoquímica demostró que aunque la FLG más RMR se internaliza, esta permanece en el citoplasma. Las células HEK 293 teñidas con tinte FITC (verde para la FLG) y DAPI (azul para el núcleo) demostraron que FLG+RMR entra en la célula pero está ausente del núcleo después de una hora, documentando así la robusta internalización de FLG-RMR y su localización en el citoplasma. Merece la pena advertir que la proteína de FLG activa (RMR) se expresa en el citoplasma, pero está ausente del núcleo *in vivo*.

Se están realizando más estudios para estudiar las proteínas en líneas celulares de queratinocitos de ratón y humanos. Las líneas celulares que se están preparando incluyen epidermis humana reconstruida ("reconstructed human epidermis", RHE), un polímero de queratinocitos derivado de ser humano, y queratinocitos CL-177 de ratón. Mediante técnicas, tales como la inmunotransferencia de proteínas y la inmunohistoquímica, se determina la cantidad y la localización de la FLG. Para certificar que la importación y la expresión de FLG pueden duplicarse *in vivo*, es necesario el ensayo de estas proteínas en ratones.

Hasta la fecha, la proteína de FLG-RMR, mezclada con una disolución vehículo (en este caso, crema ABSORBASE), se ensayó en un modelo de ratón de cola escamosa ("flaky tail", ft), un modelo de ratón que carece de la profilagrina normal de alto peso molecular y en el que las proteínas de filagrina cortadas producen una piel seca y escamosa. Los experimentos iniciales ensayaron la eficacia del transporte y la importación de los péptidos de FLG-RMR producidos en ratones C57B1 normales y con cola escamosa. Se afeitó el pelo del lateral de cada ratón y se aplicó la proteína de FLGRMR con una crema vehículo. Veinticuatro horas después de la aplicación de la mezcla de proteína-crema vehículo, se realizó una biopsia de la piel tratada y se analizó para determinar los cambios en el fenotipo de la capa dérmica y la presencia de la proteína de FLG-RMR. Secciones congeladas de la piel tratada indicaron la existencia de diferentes evidentes entre la piel tratada y no tratada con la proteína de FLG-RMR comparadas con el control.

Experimentos futuros incluirán el ensayo de otras disoluciones vehículo y diversas concentraciones de FLG-RMR en múltiples momentos para determinar las condiciones óptimas y se realizará un ensayo experimental. En este ensayo, los ratones con cola escamosa se dividirán en cuatro cohortes: (1) vehículo con proteína de FLG y marcador RMR; (2) vehículo con proteína de FLG sin marcador RMR; (3) solo vehículo; (4) vehículo con proteína desnaturalizada y marcador RMR. Habrá cinco ratones por cohorte y los respectivos tratamientos se aplicarán a la cola, a un área afeitada de la piel y a un área no afeitada de la piel después de que los ratones hayan alcanzado P60-P90. En diversos momentos después de haber aplicado el tratamiento, los ratones recibirán eutanasia y se tomarán biopsias de troquelados dérmicos de cada ratón. Se realizarán experimentos de inmunotransferencia para determinar la cantidad de proteína captada. Demostrando que la proteína de FLG puede ser transportada mediante un vehículo portador en un modelo de ratón, se pueden contemplar ensayos clínicos en seres humanos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> STOUT, J. TIMOTHY

<120> POLIPÉPTIDOS DE FILAGRINA RECOMBINANTES PARA LA IMPORTACIÓN A CÉLULAS

<130> CLFR.P0333WO

ES 2 645 416 T3

<140> DESCONOCIDO  
 <141> 22-11-2010  
 5 <150> 61/263.604  
 <151> 23-11-2009  
 <160> 38  
 10 <170> PatentIn versión 3.5  
 <210> 1  
 <211> 344  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 1

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

ES 2 645 416 T3

Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu Gly His Ser Glu  
 165 170 175

Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His Tyr Gly Ser  
 180 185 190

Ala Arg Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln  
 195 200 205

Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser  
 210 215 220

Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser  
 225 230 235 240

Gln Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His  
 245 250 255

Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asp Ser Gly Thr Gly Arg Arg Gln  
 260 265 270

Asp Ser Ser Val Val Gly Asp Ser Gly Asn Arg Gly Ser Ser Gly Ser  
 275 280 285

Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr Gln Ser  
 290 295 300

Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln Glu  
 305 310 315 320

Ser Thr Arg Gly Gln Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe  
 325 330 335

Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln  
 340

<210> 2  
 <211> 4061  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 2

5

ES 2 645 416 T3

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

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

ES 2 645 416 T3

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp  
 50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys  
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile  
 85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp  
 100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu  
 115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro  
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu  
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn  
 165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg  
 180 185 190

Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu  
 195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr  
 210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln  
 225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile  
 245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn  
 260 265 270

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

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

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln  
565 570 575

Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
580 585 590

Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser  
595 600 605

Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp  
610 615 620

Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
625 630 635 640

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
645 650 655

Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
660 665 670

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser  
675 680 685

Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala  
690 695 700

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
705 710 715 720

Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp  
725 730 735

Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly  
740 745 750

His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala  
755 760 765

Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly  
770 775 780

Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His  
785 790 795 800

Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val  
805 810 815

Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser



ES 2 645 416 T3

Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser  
1085 1090 1095

His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Trp Ser Gly Gly Arg Ser Gly Arg  
1100 1105 1110

Ser Gly Ser Phe Ile Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu  
1115 1120 1125

Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly Arg Arg Gln Gly  
1130 1135 1140

Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser  
1145 1150 1155

Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Ala His Pro Gly Ser Arg Arg  
1160 1165 1170

Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser  
1175 1180 1185

Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg  
1190 1195 1200

Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg  
1205 1210 1215

Gln Thr Arg Lys Asp Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser  
1220 1225 1230

Gly Ser Arg His His Glu Ala Ala Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg  
1235 1240 1245

His Ser Gln Val Gly Gln Glu Gln Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ser  
1250 1255 1260

Arg His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Arg  
1265 1270 1275

His Ser Asp Asp Ser Glu Arg Leu Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn  
1280 1285 1290

His His Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His  
1295 1300 1305

Pro Gly Phe His Gln Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala  
1310 1315 1320

ES 2 645 416 T3

Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Thr Glu Ser Ser Ser  
 1325 1330 1335  
 His Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro  
 1340 1345 1350  
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
 1355 1360 1365  
 Arg His Ser Gly Ile Gly His Arg Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg  
 1370 1375 1380  
 Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Val Thr Asn Ser  
 1385 1390 1395  
 Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His  
 1400 1405 1410  
 Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg  
 1415 1420 1425  
 Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Arg Ser Phe Leu Tyr  
 1430 1435 1440  
 Gln Val Ser Ser His Glu Gln Ser Glu Ser Thr His Gly Gln Thr  
 1445 1450 1455  
 Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala  
 1460 1465 1470  
 Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr  
 1475 1480 1485  
 Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser  
 1490 1495 1500  
 Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Tyr His  
 1505 1510 1515  
 His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly  
 1520 1525 1530  
 Gln Ser Gly Pro Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu  
 1535 1540 1545  
 Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu  
 1550 1555 1560

ES 2 645 416 T3

Pro Ser Thr Arg Ala Gly Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln  
 1565 1570 1575  
  
 Gly Glu Ser Ala Gly Ser Lys Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser  
 1580 1585 1590  
  
 Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu  
 1595 1600 1605  
  
 Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His Tyr Gly Ser Ala Arg  
 1610 1615 1620  
  
 Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln Glu  
 1625 1630 1635  
  
 Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser  
 1640 1645 1650  
  
 Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser  
 1655 1660 1665  
  
 Ser Gln Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser  
 1670 1675 1680  
  
 Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asp Ser Gly Thr Gly  
 1685 1690 1695  
  
 Arg Arg Gln Asp Ser Ser Val Val Gly Asp Ser Gly Asn Arg Gly  
 1700 1705 1710  
  
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu  
 1715 1720 1725  
  
 Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His  
 1730 1735 1740  
  
 Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Gln Ser Gly Glu Arg  
 1745 1750 1755  
  
 Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu  
 1760 1765 1770  
  
 Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly  
 1775 1780 1785  
  
 Arg Gln Arg Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His  
 1790 1795 1800  
  
 Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly

ES 2 645 416 T3

1805						1810									1815
Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val	
1820						1825					1830				
Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	
1835						1840					1845				
Gln	Glu	Arg	Ser	Asp	Val	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	
1850						1855					1860				
Val	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	
1865						1870					1875				
Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Asp	
1880						1885					1890				
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	
1895						1900					1905				
Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	
1910						1915					1920				
Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	
1925						1930					1935				
Ser	Arg	Asn	His	Leu	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	
1940						1945					1950				
Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	
1955						1960					1965				
His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Glu	
1970						1975					1980				
Ser	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	
1985						1990					1995				
Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Leu	Gln	Ser	
2000						2005					2010				
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	
2015						2020					2025				
Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Gln	
2030						2035					2040				
Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	
2045						2050					2055				

ES 2 645 416 T3

Val Ser Ala Gln Gly Lys Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys  
 2060 2065 2070

Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Gly  
 2075 2080 2085

Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Thr  
 2090 2095 2100

His Gly Gln Ser Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His  
 2105 2110 2115

Tyr Asp Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu  
 2120 2125 2130

Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Pro Ser Arg Gly Gly  
 2135 2140 2145

Arg Gln Gly Ser His Gln Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His  
 2150 2155 2160

Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp  
 2165 2170 2175

Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Lys Thr  
 2180 2185 2190

Tyr Asp Lys Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser  
 2195 2200 2205

His His His Glu Ala Ser Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg His Ser  
 2210 2215 2220

Leu Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Pro  
 2225 2230 2235

Arg Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser  
 2240 2245 2250

Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His  
 2255 2260 2265

Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg  
 2270 2275 2280

Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Glu Ser  
 2285 2290 2295

ES 2 645 416 T3

Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala Glu Asn Ser Ser Gly Gly  
 2300 2305 2310

Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu  
 2315 2320 2325

Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His  
 2330 2335 2340

Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser  
 2345 2350 2355

Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly  
 2360 2365 2370

His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln  
 2375 2380 2385

Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg  
 2390 2395 2400

Ser Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val  
 2405 2410 2415

Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Thr  
 2420 2425 2430

Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Lys Gln Ala Arg Asp  
 2435 2440 2445

Ser Ser Arg His Ser Thr Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His  
 2450 2455 2460

Gly His Pro Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr  
 2465 2470 2475

Glu Gln Leu Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser  
 2480 2485 2490

His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly His Ser  
 2495 2500 2505

Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser  
 2510 2515 2520

Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
 2525 2530 2535

ES 2 645 416 T3

Ser Arg Ala Asp Ser Ser Gly His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln  
2540 2545 2550

Ser Glu Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Trp Gly Ser Ser Phe Ser  
2555 2560 2565

Gln Asp Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp  
2570 2575 2580

Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln  
2585 2590 2595

Leu Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg  
2600 2605 2610

Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr  
2615 2620 2625

Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His  
2630 2635 2640

Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His  
2645 2650 2655

Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly  
2660 2665 2670

Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser  
2675 2680 2685

Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp  
2690 2695 2700

Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln  
2705 2710 2715

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly  
2720 2725 2730

His Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser  
2735 2740 2745

Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln  
2750 2755 2760

Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala  
2765 2770 2775

Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser

ES 2 645 416 T3

2780						2785						2790			
Arg Gly	Gly Arg	Gln Gly	Tyr	His His	Glu His	Ser	Val Asp	Ser							
2795			2800			2805									
Ser Gly	His Ser	Gly Ser	His	His Ser	His Thr	Thr	Ser Gln	Gly							
2810			2815			2820									
Arg Ser	Asp Ala	Ser Arg	Gly	Gln Ser	Gly Ser	Arg	Ser Ala	Ser							
2825			2830			2835									
Arg Thr	Thr Arg	Asn Glu	Glu	Gln Ser	Gly Asp	Gly	Ser Arg	His							
2840			2845			2850									
Ser Gly	Ser Arg	His His	Glu	Ala Ser	Thr His	Ala	Asp Ile	Ser							
2855			2860			2865									
Arg His	Ser Gln	Ala Val	Gln	Gly Gln	Ser Glu	Gly	Ser Arg	Arg							
2870			2875			2880									
Ser Arg	Arg Gln	Gly Ser	Ser	Val Ser	Gln Asp	Ser	Asp Ser	Glu							
2885			2890			2895									
Gly His	Ser Glu	Asp Ser	Glu	Arg Trp	Ser Gly	Ser	Ala Ser	Arg							
2900			2905			2910									
Asn His	His Gly	Ser Ala	Gln	Glu Gln	Leu Arg	Asp	Gly Ser	Arg							
2915			2920			2925									
His Pro	Arg Ser	His Gln	Glu	Asp Arg	Ala Gly	His	Gly His	Ser							
2930			2935			2940									
Ala Asp	Ser Ser	Arg Gln	Ser	Gly Thr	Arg His	Thr	Gln Thr	Ser							
2945			2950			2955									
Ser Gly	Gly Gln	Ala Ala	Ser	Ser His	Glu Gln	Ala	Arg Ser	Ser							
2960			2965			2970									
Ala Gly	Glu Arg	His Gly	Ser	His His	Gln Gln	Ser	Ala Asp	Ser							
2975			2980			2985									
Ser Arg	His Ser	Gly Ile	Gly	His Gly	Gln Ala	Ser	Ser Ala	Val							
2990			2995			3000									
Arg Asp	Ser Gly	His Arg	Gly	Tyr Ser	Gly Ser	Gln	Ala Ser	Asp							
3005			3010			3015									
Asn Glu	Gly His	Ser Glu	Asp	Ser Asp	Thr Gln	Ser	Val Ser	Ala							
3020			3025			3030									

ES 2 645 416 T3

His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala  
 3035 3040 3045

Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly His Ser Gly Ser Phe Leu  
 3050 3055 3060

Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp  
 3065 3070 3075

Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln  
 3080 3085 3090

Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Tyr Gly Gln Asp  
 3095 3100 3105

Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly  
 3110 3115 3120

Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser  
 3125 3130 3135

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg  
 3140 3145 3150

Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr Arg Asn Glu  
 3155 3160 3165

Glu Gln Ser Gly Asp Ser Ser Arg His Ser Val Ser Arg His His  
 3170 3175 3180

Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala Val  
 3185 3190 3195

Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg Gln Gly Ser  
 3200 3205 3210

Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser  
 3215 3220 3225

Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Val  
 3230 3235 3240

Gln Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His  
 3245 3250 3255

Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Arg Ser Arg Gln  
 3260 3265 3270

ES 2 645 416 T3

Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala  
 3275 3280 3285  
  
 Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly  
 3290 3295 3300  
  
 Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile  
 3305 3310 3315  
  
 Pro Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Arg His Trp  
 3320 3325 3330  
  
 Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu  
 3335 3340 3345  
  
 Glu Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala Gly Pro  
 3350 3355 3360  
  
 His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly Gly  
 3365 3370 3375  
  
 Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His  
 3380 3385 3390  
  
 Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly  
 3395 3400 3405  
  
 Arg Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg  
 3410 3415 3420  
  
 His Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro  
 3425 3430 3435  
  
 Gly Ser Ser Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Ser  
 3440 3445 3450  
  
 Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr  
 3455 3460 3465  
  
 Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg  
 3470 3475 3480  
  
 Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly  
 3485 3490 3495  
  
 Ser Arg His Ser Trp Ser His His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala  
 3500 3505 3510

ES 2 645 416 T3

Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Gln Ser Ala Gly  
 3515 3520 3525  
 Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser  
 3530 3535 3540  
 Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
 3545 3550 3555  
 Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp  
 3560 3565 3570  
 Gly Ser Arg His Pro Thr Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His  
 3575 3580 3585  
 Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala  
 3590 3595 3600  
 Glu Asn Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala  
 3605 3610 3615  
 Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser  
 3620 3625 3630  
 Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser  
 3635 3640 3645  
 Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln  
 3650 3655 3660  
 Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser  
 3665 3670 3675  
 Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln  
 3680 3685 3690  
 Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly  
 3695 3700 3705  
 Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ala  
 3710 3715 3720  
 His Gly Arg Ala Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg  
 3725 3730 3735  
 His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu  
 3740 3745 3750  
 Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Arg Arg Gly Gly

ES 2 645 416 T3

3755							3760							3765
Arg	Gln	Gly	Ser	Tyr	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His
3770						3775					3780			
Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp
3785						3790					3795			
Ala	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Glu	Thr
3800						3805					3810			
Arg	Asn	Glu	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser
3815						3820					3825			
Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser
3830						3835					3840			
Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg
3845						3850					3855			
Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Ala	Tyr	Pro
3860						3865					3870			
Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Arg	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His
3875						3880					3885			
Gly	Ser	Ser	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Gly
3890						3895					3900			
Ser	Ser	His	Arg	Asp	Thr	Ala	Ser	His	Val	Gln	Ser	Ser	Pro	Val
3905						3910					3915			
Gln	Ser	Asp	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Glu	His	Gly	His	Phe	Ser	Ser
3920						3925					3930			
Leu	Ser	Gln	Asp	Ser	Ala	Tyr	His	Ser	Gly	Ile	Gln	Ser	Arg	Gly
3935						3940					3945			
Ser	Pro	His	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	His	Tyr	Gln	Ser	Glu	Gly	Thr
3950						3955					3960			
Glu	Arg	Gln	Lys	Gly	Gln	Ser	Gly	Leu	Val	Trp	Arg	His	Gly	Ser
3965						3970					3975			
Tyr	Gly	Ser	Ala	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Glu	Ser	Gly	Phe	Arg	His
3980						3985					3990			
Ser	Gln	His	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Asn	Ser	Asn	Pro	Val	Val	Phe
3995						4000					4005			

ES 2 645 416 T3

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp  
 4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu  
 4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln  
 4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
 4055 4060

<210> 3  
 <211> 416  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 3

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

Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr  
 20 25 30

His Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly  
 35 40 45

Gly Arg Gln Gly Ser His His Gln Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His  
 50 55 60

Ser Thr Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His Arg Gly Ser  
 65 70 75 80

Ser Ser Gly Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Leu Val Asp Arg  
 85 90 95

Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg  
 100 105 110

Ser Asp Ala Ser His Gly His Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln  
 115 120 125

Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser  
 130 135 140

Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Gly His Ser Gln  
 145 150 155 160

ES 2 645 416 T3

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

<210> 4  
<211> 4061  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

ES 2 645 416 T3

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

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp  
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile  
85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp  
100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu  
115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro  
130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu  
145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn  
165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg  
180 185 190

Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu  
195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr  
210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln  
225 230 235 240

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly  
 500 505 510  
 Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln  
 515 520 525  
 Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser  
 530 535 540  
 His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly  
 545 550 555 560  
 Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln  
 565 570 575  
 Ser Gly Asp Gly Thr Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
 580 585 590  
 Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser  
 595 600 605  
 Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp  
 610 615 620  
 Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
 625 630 635 640  
 Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
 645 650 655  
 Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
 660 665 670  
 Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser  
 675 680 685  
 Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala  
 690 695 700  
 Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
 705 710 715 720  
 Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp  
 725 730 735  
 Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly  
 740 745 750  
 His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala

ES 2 645 416 T3

755		760		765											
Gly	His	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly
	770					775					780				
Glu	Arg	Ser	Arg	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
785					790					795					800
Lys	Gln	Ser	Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Val
				805					810					815	
Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Asn	Ser	Arg	His	Ser
			820					825					830		
Ala	Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser
		835					840					845			
Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser
	850					855						860			
Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser
865					870					875					880
Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Thr	Thr
				885					890					895	
Arg	Asn	Glu	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg
			900					905					910		
His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	His	Ala	Asp	Ile	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ala
		915					920					925			
Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Thr	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser
	930					935					940				
Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu
945					950					955					960
Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu
				965					970					975	
Gln	Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Arg	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg
			980					985					990		
Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Pro
		995					1000						1005		
His	Ala	Glu	Thr	Ser	Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	
1010						1015						1020			

ES 2 645 416 T3

Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln  
1025 1030 1035

Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Pro Arg Arg Gln  
1040 1045 1050

Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser Ser Gly  
1055 1060 1065

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr  
1070 1075 1080

Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser  
1085 1090 1095

His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Trp Ser Gly Gly Arg Ser Gly Arg  
1100 1105 1110

Ser Gly Ser Phe Ile Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu  
1115 1120 1125

Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly Arg Arg Gln Gly  
1130 1135 1140

Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser  
1145 1150 1155

Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Ala His Pro Gly Ser Arg Arg  
1160 1165 1170

Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser  
1175 1180 1185

Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg  
1190 1195 1200

Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg  
1205 1210 1215

Gln Thr Arg Lys Asp Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser  
1220 1225 1230

Gly Ser Arg His His Glu Ala Ala Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg  
1235 1240 1245

His Ser Gln Val Gly Gln Glu Gln Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ser  
1250 1255 1260

ES 2 645 416 T3

Arg His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Arg  
 1265 1270 1275

His Ser Asp Asp Ser Glu Arg Leu Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn  
 1280 1285 1290

His His Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His  
 1295 1300 1305

Pro Gly Phe His Gln Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala  
 1310 1315 1320

Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Thr Glu Ser Ser Ser  
 1325 1330 1335

His Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro  
 1340 1345 1350

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
 1355 1360 1365

Arg His Ser Gly Ile Gly His Arg Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg  
 1370 1375 1380

Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Val Thr Asn Ser  
 1385 1390 1395

Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His  
 1400 1405 1410

Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg  
 1415 1420 1425

Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Arg Ser Phe Leu Tyr  
 1430 1435 1440

Gln Val Ser Ser His Glu Gln Ser Glu Ser Thr His Gly Gln Thr  
 1445 1450 1455

Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala  
 1460 1465 1470

Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr  
 1475 1480 1485

Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser  
 1490 1495 1500

ES 2 645 416 T3

Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Tyr His  
 1505 1510 1515  
 His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly  
 1520 1525 1530  
 Gln Ser Gly Pro Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu  
 1535 1540 1545  
 Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu  
 1550 1555 1560  
 Pro Ser Thr Arg Ala Gly Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln  
 1565 1570 1575  
 Gly Glu Ser Ala Gly Ser Lys Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser  
 1580 1585 1590  
 Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu  
 1595 1600 1605  
 Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His Tyr Gly Ser Ala Arg  
 1610 1615 1620  
 Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln Glu  
 1625 1630 1635  
 Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser  
 1640 1645 1650  
 Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser  
 1655 1660 1665  
 Ser Gln Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser  
 1670 1675 1680  
 Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asp Ser Gly Thr Gly  
 1685 1690 1695  
 Arg Arg Gln Asp Ser Ser Val Val Gly Asp Ser Gly Asn Arg Gly  
 1700 1705 1710  
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu  
 1715 1720 1725  
 Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His  
 1730 1735 1740  
 Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Gln Ser Gly Glu Arg

ES 2 645 416 T3

1745						1750									1755
Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	
1760						1765					1770				
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	
1775						1780					1785				
Arg	Gln	Arg	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	
1790						1795					1800				
Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	
1805						1810					1815				
Ser	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser	Val	
1820						1825					1830				
Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	
1835						1840					1845				
Gln	Glu	Arg	Ser	Asp	Val	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	
1850						1855					1860				
Val	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Glu	Lys	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	
1865						1870					1875				
Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Asp	
1880						1885					1890				
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	
1895						1900					1905				
Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	
1910						1915					1920				
Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	
1925						1930					1935				
Ser	Arg	Asn	His	Leu	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	
1940						1945					1950				
Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	
1955						1960					1965				
His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Glu	
1970						1975					1980				
Ser	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	
1985						1990					1995				

ES 2 645 416 T3

Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Leu Gln Ser  
 2000 2005 2010

Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser  
 2015 2020 2025

Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln  
 2030 2035 2040

Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser  
 2045 2050 2055

Val Ser Ala Gln Gly Lys Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys  
 2060 2065 2070

Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Gly  
 2075 2080 2085

Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Thr  
 2090 2095 2100

His Gly Gln Ser Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His  
 2105 2110 2115

Tyr Asp Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu  
 2120 2125 2130

Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Pro Ser Arg Gly Gly  
 2135 2140 2145

Arg Gln Gly Ser His Gln Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His  
 2150 2155 2160

Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp  
 2165 2170 2175

Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Lys Thr  
 2180 2185 2190

Tyr Asp Lys Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser  
 2195 2200 2205

His His His Glu Ala Ser Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg His Ser  
 2210 2215 2220

Leu Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Pro  
 2225 2230 2235

ES 2 645 416 T3

Arg Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser  
 2240 2245 2250

Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His  
 2255 2260 2265

Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg  
 2270 2275 2280

Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Glu Ser  
 2285 2290 2295

Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala Glu Asn Ser Ser Gly Gly  
 2300 2305 2310

Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu  
 2315 2320 2325

Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His  
 2330 2335 2340

Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser  
 2345 2350 2355

Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly  
 2360 2365 2370

His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln  
 2375 2380 2385

Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg  
 2390 2395 2400

Ser Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val  
 2405 2410 2415

Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Thr  
 2420 2425 2430

Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Lys Gln Ala Arg Asp  
 2435 2440 2445

Ser Ser Arg His Ser Thr Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His  
 2450 2455 2460

Gly His Pro Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr  
 2465 2470 2475

ES 2 645 416 T3

Glu Gln Leu Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser  
 2480 2485 2490  
  
 His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly His Ser  
 2495 2500 2505  
  
 Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser  
 2510 2515 2520  
  
 Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
 2525 2530 2535  
  
 Ser Arg Ala Asp Ser Ser Gly His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln  
 2540 2545 2550  
  
 Ser Glu Gly Pro Arg Thr Ser Arg Asn Trp Gly Ser Ser Phe Ser  
 2555 2560 2565  
  
 Gln Asp Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp  
 2570 2575 2580  
  
 Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln  
 2585 2590 2595  
  
 Leu Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg  
 2600 2605 2610  
  
 Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr  
 2615 2620 2625  
  
 Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His  
 2630 2635 2640  
  
 Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His  
 2645 2650 2655  
  
 Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly  
 2660 2665 2670  
  
 Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser  
 2675 2680 2685  
  
 Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp  
 2690 2695 2700  
  
 Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln  
 2705 2710 2715  
  
 Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly

ES 2 645 416 T3

2720						2725						2730			
His	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	
2735						2740					2745				
Glu	Ser	Ser	His	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Gln	
2750						2755					2760				
Gly	Ser	Arg	His	Glu	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	
2765						2770					2775				
Ser	Gln	Asp	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	
2780						2785					2790				
Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Tyr	His	His	Glu	His	Ser	Val	Asp	Ser	
2795						2800					2805				
Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	
2810						2815					2820				
Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	
2825						2830					2835				
Arg	Thr	Thr	Arg	Asn	Glu	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	
2840						2845					2850				
Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	His	Ala	Asp	Ile	Ser	
2855						2860					2865				
Arg	His	Ser	Gln	Ala	Val	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Ser	Arg	Arg	
2870						2875					2880				
Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	
2885						2890					2895				
Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	
2900						2905					2910				
Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Leu	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	
2915						2920					2925				
His	Pro	Arg	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	
2930						2935					2940				
Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Gln	Thr	Ser	
2945						2950					2955				
Ser	Gly	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	
2960						2965					2970				

ES 2 645 416 T3

Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser  
 2975 2980 2985

Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val  
 2990 2995 3000

Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp  
 3005 3010 3015

Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala  
 3020 3025 3030

His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala  
 3035 3040 3045

Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly His Ser Gly Ser Phe Leu  
 3050 3055 3060

Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp  
 3065 3070 3075

Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln  
 3080 3085 3090

Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Tyr Gly Gln Asp  
 3095 3100 3105

Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly  
 3110 3115 3120

Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser  
 3125 3130 3135

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg  
 3140 3145 3150

Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr Arg Asn Glu  
 3155 3160 3165

Glu Gln Ser Gly Asp Ser Ser Arg His Ser Val Ser Arg His His  
 3170 3175 3180

Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala Val  
 3185 3190 3195

Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg Gln Gly Ser  
 3200 3205 3210

ES 2 645 416 T3

Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser  
 3215 3220 3225

Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Val  
 3230 3235 3240

Gln Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His  
 3245 3250 3255

Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Arg Ser Arg Gln  
 3260 3265 3270

Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala  
 3275 3280 3285

Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly  
 3290 3295 3300

Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile  
 3305 3310 3315

Pro Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Arg His Trp  
 3320 3325 3330

Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu  
 3335 3340 3345

Glu Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala Gly Pro  
 3350 3355 3360

His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly Gly  
 3365 3370 3375

Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His  
 3380 3385 3390

Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly  
 3395 3400 3405

Arg Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg  
 3410 3415 3420

His Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro  
 3425 3430 3435

Gly Ser Ser Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Ser  
 3440 3445 3450

ES 2 645 416 T3

Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr  
3455 3460 3465

Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg  
3470 3475 3480

Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly  
3485 3490 3495

Ser Arg His Ser Trp Ser His His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala  
3500 3505 3510

Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Gln Ser Ala Gly  
3515 3520 3525

Pro Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser  
3530 3535 3540

Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
3545 3550 3555

Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp  
3560 3565 3570

Gly Ser Arg His Pro Thr Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His  
3575 3580 3585

Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala  
3590 3595 3600

Glu Asn Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala  
3605 3610 3615

Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser  
3620 3625 3630

Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser  
3635 3640 3645

Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln  
3650 3655 3660

Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser  
3665 3670 3675

Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln  
3680 3685 3690

Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly

ES 2 645 416 T3

3695						3700								3705
Ser Phe	Leu Tyr	Gln Val	Ser Thr	His Glu	Gln Ser	Glu Ser	Gln Ala							
3710					3715					3720				
His Gly	Arg Ala	Gly Pro	Ser Thr	Gly Gly	Arg Gln	Gly Ser	Arg							
3725				3730						3735				
His Glu	Gln Ala	Arg Asp	Ser Ser	Arg His	Ser Ala	Ser Gln	Glu							
3740				3745						3750				
Gly Gln	Asp Thr	Ile Arg	Gly His	Pro Gly	Ser Arg	Arg Gly	Gly							
3755				3760						3765				
Arg Gln	Gly Ser	Tyr His	Glu Gln	Ser Val	Asp Arg	Ser Gly	His							
3770				3775						3780				
Ser Gly	Ser His	His Ser	His Thr	Thr Ser	Gln Gly	Arg Ser	Asp							
3785				3790						3795				
Ala Ser	His Gly	Gln Ser	Gly Ser	Arg Ser	Ala Ser	Arg Glu	Thr							
3800				3805						3810				
Arg Asn	Glu Glu	Gln Ser	Gly Asp	Gly Ser	Arg His	Ser Gly	Ser							
3815				3820						3825				
Arg His	His Glu	Ala Ser	Thr Gln	Ala Asp	Ser Ser	Arg His	Ser							
3830				3835						3840				
Gln Ser	Gly Gln	Gly Glu	Ser Ala	Gly Ser	Arg Arg	Ser Arg	Arg							
3845				3850						3855				
Gln Gly	Ser Ser	Val Ser	Gln Asp	Ser Asp	Ser Glu	Ala Tyr	Pro							
3860				3865						3870				
Glu Asp	Ser Glu	Arg Arg	Ser Glu	Ser Ala	Ser Arg	Asn His	His							
3875				3880						3885				
Gly Ser	Ser Arg	Glu Gln	Ser Arg	Asp Gly	Ser Arg	His Pro	Gly							
3890				3895						3900				
Ser Ser	His Arg	Asp Thr	Ala Ser	His Val	Gln Ser	Ser Pro	Val							
3905				3910						3915				
Gln Ser	Asp Ser	Ser Thr	Ala Lys	Glu His	Gly His	Phe Ser	Ser							
3920				3925						3930				
Leu Ser	Gln Asp	Ser Ala	Tyr His	Ser Gly	Ile Gln	Ser Arg	Gly							
3935				3940						3945				

ES 2 645 416 T3

Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr  
 3950 3955 3960

Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser  
 3965 3970 3975

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His  
 3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe  
 3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp  
 4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu  
 4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln  
 4040 4045 4050

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
 4055 4060

<210> 5  
 <211> 4061  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 5

5

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

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu  
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro  
 35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp  
 50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys  
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile  
 85 90 95

ES 2 645 416 T3

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp  
 100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu  
 115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro  
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu  
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn  
 165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg  
 180 185 190

Leu Gly Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu  
 195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Val Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr  
 210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln  
 225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile  
 245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Gly Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn  
 260 265 270

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

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

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn  
 305 310 315 320

His His Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro  
 325 330 335

Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser  
 340 345 350

Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln



ES 2 645 416 T3

Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
625 630 635 640

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
645 650 655

Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
660 665 670

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Lys Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Asn Ser  
675 680 685

Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala  
690 695 700

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Leu Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
705 710 715 720

Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp  
725 730 735

Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Thr Asp Ser Glu Gly  
740 745 750

His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala  
755 760 765

Gly His His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly  
770 775 780

Glu Arg Ser Arg Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His  
785 790 795 800

Lys Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Gly Val  
805 810 815

Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Asn Ser Arg His Ser  
820 825 830

Ala Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser  
835 840 845

Arg Arg Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser  
850 855 860

Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser  
865 870 875 880

ES 2 645 416 T3

Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr  
 885 890 895  
 Arg Asn Glu Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg  
 900 905 910  
 His His Glu Ala Ser Ser His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala  
 915 920 925  
 Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser  
 930 935 940  
 Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu  
 945 950 955 960  
 Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu  
 965 970 975  
 Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg  
 980 985 990  
 Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Pro  
 995 1000 1005  
 His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu  
 1010 1015 1020  
 Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln  
 1025 1030 1035  
 Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Pro Arg Arg Gln  
 1040 1045 1050  
 Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser Ser Gly  
 1055 1060 1065  
 Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr  
 1070 1075 1080  
 Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser  
 1085 1090 1095  
 His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Trp Ser Gly Gly Arg Ser Gly Arg  
 1100 1105 1110  
 Ser Gly Ser Phe Ile Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu  
 1115 1120 1125

ES 2 645 416 T3

Ser Ala His Gly Arg Thr Arg Thr Ser Thr Gly Arg Arg Gln Gly  
 1130 1135 1140

Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser  
 1145 1150 1155

Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Ala His Pro Gly Ser Arg Arg  
 1160 1165 1170

Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser  
 1175 1180 1185

Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg  
 1190 1195 1200

Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg  
 1205 1210 1215

Gln Thr Arg Lys Asp Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser  
 1220 1225 1230

Gly Ser Arg His His Glu Ala Ala Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg  
 1235 1240 1245

His Ser Gln Val Gly Gln Glu Gln Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ser  
 1250 1255 1260

Arg His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Arg  
 1265 1270 1275

His Ser Asp Asp Ser Glu Arg Leu Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn  
 1280 1285 1290

His His Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His  
 1295 1300 1305

Pro Gly Phe His Gln Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala  
 1310 1315 1320

Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Thr Glu Ser Ser Ser  
 1325 1330 1335

His Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro  
 1340 1345 1350

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser  
 1355 1360 1365

Arg His Ser Gly Ile Gly His Arg Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg



ES 2 645 416 T3

Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln Glu  
 1625 1630 1635  
 Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser  
 1640 1645 1650  
 Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser  
 1655 1660 1665  
 Ser Gln Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser  
 1670 1675 1680  
 Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asp Ser Gly Thr Gly  
 1685 1690 1695  
 Arg Arg Gln Asp Ser Ser Val Val Gly Asp Ser Gly Asn Arg Gly  
 1700 1705 1710  
 Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu  
 1715 1720 1725  
 Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His  
 1730 1735 1740  
 Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Gln Ser Gly Glu Arg  
 1745 1750 1755  
 Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu  
 1760 1765 1770  
 Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly  
 1775 1780 1785  
 Arg Gln Arg Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His  
 1790 1795 1800  
 Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly  
 1805 1810 1815  
 Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Ser Val  
 1820 1825 1830  
 Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser  
 1835 1840 1845  
 Gln Glu Arg Ser Asp Val Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser  
 1850 1855 1860

ES 2 645 416 T3

Val Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Lys Gln Ser Gly Asp Gly Ser  
1865 1870 1875

Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp  
1880 1885 1890

Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro  
1895 1900 1905

Arg Thr Ser Arg Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp  
1910 1915 1920

Ser Gln Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala  
1925 1930 1935

Ser Arg Asn His Leu Gly Ser Ala Trp Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
1940 1945 1950

Ser Arg His Pro Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly  
1955 1960 1965

His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu  
1970 1975 1980

Ser Ser Ser Arg Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg  
1985 1990 1995

Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Leu Gln Ser  
2000 2005 2010

Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser  
2015 2020 2025

Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln  
2030 2035 2040

Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser  
2045 2050 2055

Val Ser Ala Gln Gly Lys Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Lys  
2060 2065 2070

Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu Ser Ser Gly Arg Ser Gly  
2075 2080 2085

Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Thr  
2090 2095 2100

ES 2 645 416 T3

His Gly Gln Ser Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His  
 2105 2110 2115  
 Tyr Asp Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu  
 2120 2125 2130  
 Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Pro Ser Arg Gly Gly  
 2135 2140 2145  
 Arg Gln Gly Ser His Gln Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His  
 2150 2155 2160  
 Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp  
 2165 2170 2175  
 Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Lys Thr  
 2180 2185 2190  
 Tyr Asp Lys Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser  
 2195 2200 2205  
 His His His Glu Ala Ser Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg His Ser  
 2210 2215 2220  
 Leu Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg Pro  
 2225 2230 2235  
 Arg Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser  
 2240 2245 2250  
 Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His  
 2255 2260 2265  
 Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg  
 2270 2275 2280  
 Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Glu Ser  
 2285 2290 2295  
 Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala Glu Asn Ser Ser Gly Gly  
 2300 2305 2310  
 Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu  
 2315 2320 2325  
 Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His  
 2330 2335 2340  
 Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser

ES 2 645 416 T3

2345							2350								2355
Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	
2360						2365					2370				
His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	His	Gly	Gln	
2375						2380					2385				
Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	
2390						2395					2400				
Ser	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	
2405						2410					2415				
Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr	
2420						2425					2430				
Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	Gln	Ala	Arg	Asp	
2435						2440					2445				
Ser	Ser	Arg	His	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	His	
2450						2455					2460				
Gly	His	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	
2465						2470					2475				
Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	
2480						2485					2490				
His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	His	Gly	His	Ser	
2495						2500					2505				
Gly	Ser	Arg	Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	
2510						2515					2520				
Gly	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ser	Arg	His	His	Glu	Ala	Ser	
2525						2530					2535				
Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Gly	His	Ser	Gln	Val	Gly	Gln	Gly	Gln	
2540						2545					2550				
Ser	Glu	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Trp	Gly	Ser	Ser	Phe	Ser	
2555						2560					2565				
Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	
2570						2575					2580				
Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	
2585						2590					2595				

ES 2 645 416 T3

Leu Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg  
 2600 2605 2610

Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr  
 2615 2620 2625

Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His  
 2630 2635 2640

Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His  
 2645 2650 2655

Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly  
 2660 2665 2670

Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser  
 2675 2680 2685

Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp  
 2690 2695 2700

Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln  
 2705 2710 2715

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly  
 2720 2725 2730

His Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser  
 2735 2740 2745

Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln  
 2750 2755 2760

Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala  
 2765 2770 2775

Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser  
 2780 2785 2790

Arg Gly Gly Arg Gln Gly Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser  
 2795 2800 2805

Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly  
 2810 2815 2820

Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser  
 2825 2830 2835

ES 2 645 416 T3

Arg Thr Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His  
 2840 2845 2850  
  
 Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser  
 2855 2860 2865  
  
 Arg His Ser Gln Ala Val Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg  
 2870 2875 2880  
  
 Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu  
 2885 2890 2895  
  
 Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg  
 2900 2905 2910  
  
 Asn His His Gly Ser Ala Gln Glu Gln Leu Arg Asp Gly Ser Arg  
 2915 2920 2925  
  
 His Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser  
 2930 2935 2940  
  
 Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser  
 2945 2950 2955  
  
 Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser  
 2960 2965 2970  
  
 Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser  
 2975 2980 2985  
  
 Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val  
 2990 2995 3000  
  
 Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp  
 3005 3010 3015  
  
 Asn Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala  
 3020 3025 3030  
  
 His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala  
 3035 3040 3045  
  
 Arg Gly Arg Ser Gly Glu Thr Ser Gly His Ser Gly Ser Phe Leu  
 3050 3055 3060  
  
 Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp  
 3065 3070 3075

ES 2 645 416 T3

Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln  
3080 3085 3090

Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Tyr Gly Gln Asp  
3095 3100 3105

Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly  
3110 3115 3120

Tyr His His Glu His Ser Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser  
3125 3130 3135

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg  
3140 3145 3150

Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr Arg Asn Glu  
3155 3160 3165

Glu Gln Ser Gly Asp Ser Ser Arg His Ser Val Ser Arg His His  
3170 3175 3180

Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala Val  
3185 3190 3195

Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg Gln Gly Ser  
3200 3205 3210

Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser  
3215 3220 3225

Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Val  
3230 3235 3240

Gln Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His  
3245 3250 3255

Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Arg Ser Arg Gln  
3260 3265 3270

Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala  
3275 3280 3285

Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly  
3290 3295 3300

Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile  
3305 3310 3315

Pro Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Arg His Trp

ES 2 645 416 T3

3320							3325							3330
Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu
3335						3340					3345			
Glu	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro
3350						3355					3360			
His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Gly	Gly
3365						3370					3375			
Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His
3380						3385					3390			
Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Arg	Thr	Ser	Thr	Gly
3395						3400					3405			
Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg
3410						3415					3420			
His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	His	Pro
3425						3430					3435			
Gly	Ser	Ser	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	Tyr	Glu	Gln	Ser
3440						3445					3450			
Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	Thr	Thr
3455						3460					3465			
Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Ser	Arg
3470						3475					3480			
Ser	Ala	Ser	Arg	Gln	Thr	Arg	Asn	Asp	Glu	Gln	Ser	Gly	Asp	Gly
3485						3490					3495			
Ser	Arg	His	Ser	Trp	Ser	His	His	His	Glu	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala
3500						3505					3510			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly
3515						3520					3525			
Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser
3530						3535					3540			
Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser
3545						3550					3555			
Ala	Ser	Arg	Asn	His	Arg	Gly	Ser	Ala	Gln	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp
3560						3565					3570			

ES 2 645 416 T3

Gly Ser Arg His Pro Thr Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His  
 3575 3580 3585

Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala  
 3590 3595 3600

Glu Asn Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Ala  
 3605 3610 3615

Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser  
 3620 3625 3630

Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser  
 3635 3640 3645

Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln  
 3650 3655 3660

Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser  
 3665 3670 3675

Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln  
 3680 3685 3690

Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Ala Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly  
 3695 3700 3705

Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ala  
 3710 3715 3720

His Gly Arg Ala Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg  
 3725 3730 3735

His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu  
 3740 3745 3750

Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Arg Arg Gly Gly  
 3755 3760 3765

Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His  
 3770 3775 3780

Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp  
 3785 3790 3795

Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Glu Thr  
 3800 3805 3810

ES 2 645 416 T3

Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser  
 3815 3820 3825

Arg His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser  
 3830 3835 3840

Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg  
 3845 3850 3855

Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala Tyr Pro  
 3860 3865 3870

Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His His  
 3875 3880 3885

Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly  
 3890 3895 3900

Ser Ser His Arg Asp Thr Ala Ser His Val Gln Ser Ser Pro Val  
 3905 3910 3915

Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala Lys Glu His Gly His Phe Ser Ser  
 3920 3925 3930

Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr His Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly  
 3935 3940 3945

Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr  
 3950 3955 3960

Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser  
 3965 3970 3975

Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His  
 3980 3985 3990

Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe  
 3995 4000 4005

Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp  
 4010 4015 4020

His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu  
 4025 4030 4035

Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln  
 4040 4045 4050

ES 2 645 416 T3

Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
4055 4060

5  
<210> 6  
<211> 269  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 6

ES 2 645 416 T3

Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser  
1 5 10 15

Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg  
20 25 30

Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly  
35 40 45

His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln  
50 55 60

Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His  
65 70 75 80

Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser  
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser  
100 105 110

Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Asn Pro Ser Gln Ser Ser Asp  
115 120 125

Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser  
130 135 140

Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln  
145 150 155 160

Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly  
165 170 175

Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly  
180 185 190

Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg  
195 200 205

Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe  
210 215 220

ES 2 645 416 T3

Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln  
225 230 235 240

Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr  
245 250 255

Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln  
260 265

<210> 7

<211> 554

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 7

5

ES 2 645 416 T3

Met Ser Ala Leu Leu Glu Ser Ile Thr Ser Met Ile Glu Ile Phe Gln  
1 5 10 15

Gln Tyr Ser Thr Ser Asp Lys Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Gly Gln Leu Gln Ala Val Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

Asp Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met Gln Met Leu Asp Val Asp  
50 55 60

His Asp Asp Lys Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Leu Leu Leu Val Leu Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Lys Ala Tyr Tyr Glu Ala Ser Lys Asn Glu Ser Phe Gln Thr  
85 90 95

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

Glu Gly Glu Glu Gly Asn Glu Gln Asn Leu Arg Arg Arg His Gly Gly  
115 120 125

Thr Asp Gly Lys Arg Lys Ser Asp Arg Thr Arg Ser Pro Asn Gly Lys  
130 135 140

Arg Gly Lys Arg Gln Glu Ser Arg Cys Arg Ser Glu Gly Lys Asp Lys  
145 150 155 160

His Arg Arg Glu Pro Glu Lys His Arg His Gln Gln Asp Ser Lys Arg  
165 170 175

ES 2 645 416 T3

Lys Gln Arg His Gly Ser Gly Ser Thr Glu Arg Lys Asp Asn Arg Asn  
 180 185 190

Lys Lys Asn Arg Gln Ser Lys Glu Arg Asn Tyr Asp Glu Ile Tyr Asp  
 195 200 205

Asn Gly Lys Tyr Asn Glu Asp Trp Glu Ala Ser Tyr Asn Asn Cys Tyr  
 210 215 220

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

Pro Arg Ala Asp Ser Gln Lys Glu Pro Gln Ser Phe His Gly Gln Ala  
 245 250 255

Asp Asn Ser Asp Ser Glu Gly Gly Arg Gln Gln Ser His Ser Lys Pro  
 260 265 270

Ser Pro Val Arg Ala Asp Gln Arg Arg Ser Arg Ala Gly Gln Ala Gly  
 275 280 285

Ser Ser Lys Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser  
 290 295 300

Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln  
 305 310 315 320

Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln  
 325 330 335

Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly  
 340 345 350

Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala  
 355 360 365

Ala Asp Ala Ser Arg Arg Thr Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ala Ser Ala  
 370 375 380

Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser  
 385 390 395 400

Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser  
 405 410 415

Asp Ser Glu Gly Gln Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala  
 420 425 430

His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg



ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

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

<210> 9  
 <211> 250  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 9

ES 2 645 416 T3

Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Leu Gln Gly

ES 2 645 416 T3

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

<210> 10  
<211> 255  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

5

<400> 10

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

<210> 11  
 <211> 3541  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 11

```

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

Ile Cys Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln
 20           25           30

Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln
 35           40           45

Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser
 50           55           60

Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly
 65           70           75           80

Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu
 85           90           95

Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Arg Tyr Tyr Tyr Glu Gln
 100          105          110

Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Gly His Gln
 115          120          125

His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro
 130          135          140

Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly
 145          150          155          160

Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn
 165          170          175

Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser
 180          185          190

Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly
 195          200          205

Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln
 210          215          220
    
```

ES 2 645 416 T3

Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg  
 225 230 235 240

Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser  
 245 250 255

Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg  
 260 265 270

Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly  
 275 280 285

Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Ile Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln  
 290 295 300

Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His  
 305 310 315 320

Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Glu  
 325 330 335

Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser  
 340 345 350

Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln  
 355 360 365

His Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly Thr Gln His Gln  
 370 375 380

His Glu His Gln Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser  
 385 390 395 400

Gly Arg Gly His Gln Gly Thr His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala  
 405 410 415

Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala  
 420 425 430

Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln  
 435 440 445

Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg  
 450 455 460

Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val  
 465 470 475 480

ES 2 645 416 T3

Gln Val Glu Gly Arg Arg Arg Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala  
 485 490 495

Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu  
 500 505 510

Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser  
 515 520 525

Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly  
 530 535 540

Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala  
 545 550 555 560

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly  
 565 570 575

Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser  
 580 585 590

Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
 595 600 605

Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Gly His  
 610 615 620

Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His  
 625 630 635 640

Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly  
 645 650 655

His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg  
 660 665 670

Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro  
 675 680 685

Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp  
 690 695 700

Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser  
 705 710 715 720

Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu  
 725 730 735

ES 2 645 416 T3

Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser  
740 745 750

Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp  
755 760 765

Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly  
770 775 780

Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala  
785 790 795 800

Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser  
805 810 815

Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg  
820 825 830

Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln  
835 840 845

His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser  
850 855 860

Asp Ser Gln His Gln His Gly Pro Pro Ala Arg Thr Ala Thr Gln Gln  
865 870 875 880

Gln Phe Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg  
885 890 895

Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg  
900 905 910

His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly  
915 920 925

Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp  
930 935 940

Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His  
945 950 955 960

Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn  
965 970 975

Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala  
980 985 990

Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly

ES 2 645 416 T3

995				1000				1005						
Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln
1010						1015					1020			
Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val
1025						1030					1035			
Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser
1040						1045					1050			
Glu	Gly	Gln	Ala	Val	Gly	Ala	His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln
1055						1060					1065			
Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe
1070						1075					1080			
Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu
1085						1090					1095			
Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg
1100						1105					1110			
Gly	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro
1115						1120					1125			
Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	Gln	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln
1130						1135					1140			
Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly
1145						1150					1155			
Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro
1160						1165					1170			
Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro
1175						1180					1185			
Asp	Ala	Ser	Gly	Arg	Ser	Ser	Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln
1190						1195					1200			
Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val
1205						1210					1215			
Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg
1220						1225					1230			
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly
1235						1240					1245			

ES 2 645 416 T3

Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly  
1250 1255 1260

Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln  
1265 1270 1275

Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val  
1280 1285 1290

Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser  
1295 1300 1305

Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln  
1310 1315 1320

Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr  
1325 1330 1335

Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His  
1340 1345 1350

Gln His Ser His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln  
1355 1360 1365

His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg  
1370 1375 1380

Gln Gln Gln Phe Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu  
1385 1390 1395

Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His  
1400 1405 1410

Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg  
1415 1420 1425

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg  
1430 1435 1440

Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln  
1445 1450 1455

Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg  
1460 1465 1470

Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser  
1475 1480 1485

ES 2 645 416 T3

Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp  
1490 1495 1500

Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln  
1505 1510 1515

Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser  
1520 1525 1530

Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala  
1535 1540 1545

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val  
1550 1555 1560

Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg  
1565 1570 1575

Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr  
1580 1585 1590

Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His  
1595 1600 1605

Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln  
1610 1615 1620

His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg  
1625 1630 1635

Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu  
1640 1645 1650

Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His  
1655 1660 1665

Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg  
1670 1675 1680

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg  
1685 1690 1695

Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln  
1700 1705 1710

Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg  
1715 1720 1725

ES 2 645 416 T3

Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser  
 1730 1735 1740

Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp  
 1745 1750 1755

Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln  
 1760 1765 1770

Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser  
 1775 1780 1785

Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala  
 1790 1795 1800

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val  
 1805 1810 1815

Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg  
 1820 1825 1830

Ser Ser Arg Ser Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu  
 1835 1840 1845

His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Ser His Gln  
 1850 1855 1860

His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Gln His  
 1865 1870 1875

Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser  
 1880 1885 1890

Gly Arg Gly Asn Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser  
 1895 1900 1905

Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His  
 1910 1915 1920

Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly  
 1925 1930 1935

Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg  
 1940 1945 1950

Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser His  
 1955 1960 1965

Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser

ES 2 645 416 T3

1970	1975	1980
Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly 1985	Gly 1990	Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln 1995
Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu 2000	Ala Ala Asp Ala 2005	Ser Arg Arg Ser 2010
Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala 2015	Ser Ala Gln Gly 2020	Arg Ala Gly Ser 2025
Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg 2030	Val Gly Ser Ser 2035	Ala Asp Arg Gln 2040
Gly Arg Arg Gly Val Ser 2045	Glu Ser Gln Ala Ser 2050	Asp Ser Glu Gly 2055
His Ser Asp Phe Ser Glu 2060	Gly Gln Ala Val Gly 2065	Ala His Arg Gln 2070
Ser Gly Ala Gly Gln Arg 2075	His Glu Gln Arg Ser 2080	Ser Arg Gly Gln 2085
His Gly Ser Gly Phe Tyr 2090	Pro Val Tyr Tyr Tyr 2095	Tyr Tyr Glu Gln Glu 2100
His Ser Glu Glu Glu Ser 2105	Asp Ser Gln His Gln 2110	His Gly His Gln 2115
His Glu Gln Gln Arg Gly 2120	His Gln His Gln His 2125	Gln His Gln His 2130
Glu His Glu Gln Pro Glu 2135	Ser Gly His Arg Gln 2140	Gln Gln Ser Ser 2145
Gly Arg Gly His Gln Gly 2150	Ala His Gln Glu Gln 2155	Gly Arg Asp Ser 2160
Ala Arg Ser Arg Gly Ser 2165	Asn Gln Gly His Ser 2170	Ser Ser Ser Arg His 2175
Gln Ala Asp Ser Pro Arg 2180	Val Ser Ala Arg Ser 2185	Gly Ser Gly Gly 2190
Arg Gly Gln Ser Pro Asp 2195	Ala Ser Gly Arg Ser 2200	Ser Ser Asn Arg Arg 2205
Asp Arg Ser Arg Gln Pro 2210	Ser Pro Ser Gln Ser 2215	Ser Ser Asp Ser Gln 2220

ES 2 645 416 T3

Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser  
 2225 2230 2235

Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln  
 2240 2245 2250

Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser  
 2255 2260 2265

Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser  
 2270 2275 2280

Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln  
 2285 2290 2295

Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly  
 2300 2305 2310

His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln  
 2315 2320 2325

Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln  
 2330 2335 2340

His Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu  
 2345 2350 2355

His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His Gly His Gln  
 2360 2365 2370

His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His  
 2375 2380 2385

Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg  
 2390 2395 2400

Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg  
 2405 2410 2415

Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala  
 2420 2425 2430

Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly  
 2435 2440 2445

Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg  
 2450 2455 2460

ES 2 645 416 T3

Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His  
 2465 2470 2475  
  
 Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala  
 2480 2485 2490  
  
 Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala  
 2495 2500 2505  
  
 Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala  
 2510 2515 2520  
  
 Leu Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly  
 2525 2530 2535  
  
 Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg  
 2540 2545 2550  
  
 Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser  
 2555 2560 2565  
  
 Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly  
 2570 2575 2580  
  
 Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly  
 2585 2590 2595  
  
 Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp  
 2600 2605 2610  
  
 Ser Gln His Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His  
 2615 2620 2625  
  
 Gln His Gln His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser  
 2630 2635 2640  
  
 Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala  
 2645 2650 2655  
  
 His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn  
 2660 2665 2670  
  
 Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val  
 2675 2680 2685  
  
 Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala  
 2690 2695 2700

ES 2 645 416 T3

Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser  
 2705 2710 2715

Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val  
 2720 2725 2730

Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly  
 2735 2740 2745

Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu  
 2750 2755 2760

Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala  
 2765 2770 2775

Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg  
 2780 2785 2790

Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Gly  
 2795 2800 2805

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly  
 2810 2815 2820

Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His  
 2825 2830 2835

Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr  
 2840 2845 2850

Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln His  
 2855 2860 2865

Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln  
 2870 2875 2880

His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln  
 2885 2890 2895

Gln Phe Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly  
 2900 2905 2910

Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser  
 2915 2920 2925

Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly  
 2930 2935 2940

Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser

ES 2 645 416 T3

2945						2950						2955			
Asn	Arg	Arg	Asp	Arg	Pro	Arg	Gln	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	
2960						2965						2970			
Asp	Ser	Gln	Val	His	Ser	Gly	Val	Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Arg	Gly	
2975						2980					2985				
Gln	Ser	Ser	Ser	Ala	Asn	Arg	Arg	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	
2990						2995					3000				
Gly	Val	Gln	Gly	Ala	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Ser	
3005						3010					3015				
Arg	Arg	Ser	Gly	Ala	Arg	Gln	Gly	Gln	Ala	Ser	Ala	Gln	Gly	Arg	
3020						3025					3030				
Ala	Gly	Ser	Gln	Gly	Gln	Ala	Gln	Gly	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	
3035						3040					3045				
Asp	Arg	Gln	Gly	Arg	Arg	Gly	Val	Ser	Glu	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	
3050						3055					3060				
Ser	Glu	Gly	His	Ser	Asp	Phe	Ser	Glu	Gly	Gln	Ala	Val	Gly	Ala	
3065						3070					3075				
His	Arg	Gln	Ser	Gly	Ala	Gly	Gln	Arg	His	Glu	Gln	Arg	Ser	Ser	
3080						3085					3090				
Arg	Gly	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	
3095						3100					3105				
Glu	Gln	Glu	His	Ser	Glu	Glu	Glu	Ser	Asp	Ser	Gln	His	Gln	His	
3110						3115					3120				
Gly	His	Gln	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Gly	His	Gln	His	Gln	His	Gln	
3125						3130					3135				
His	Gln	His	Glu	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Gly	His	Arg	Gln	Gln	
3140						3145					3150				
Gln	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Ala	His	Gln	Glu	Gln	Gly	
3155						3160					3165				
Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Gly	Ser	Asn	Gln	Gly	His	Ser	Ser	
3170						3175					3180				
Ser	Arg	His	Gln	Ala	Asp	Ser	Pro	Arg	Val	Ser	Ala	Arg	Ser	Gly	
3185						3190					3195				

ES 2 645 416 T3

Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser  
3200 3205 3210

Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser  
3215 3220 3225

Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly  
3230 3235 3240

Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser  
3245 3250 3255

Gly Val Gln Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser  
3260 3265 3270

Arg Arg Ser Gly Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg  
3275 3280 3285

Ala Gly Ser Gln Gly Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala  
3290 3295 3300

Asp Arg Gln Gly Arg Arg Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp  
3305 3310 3315

Ser Glu Gly His Ser Asp Phe Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala  
3320 3325 3330

His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln Arg His Glu Gln Arg Ser Ser  
3335 3340 3345

Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser  
3350 3355 3360

Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gln Gln Gly His Gln His Glu  
3365 3370 3375

Gln Gln Arg Gly His Gln His Gln His Gln His Gln His Glu His  
3380 3385 3390

Glu Gln Pro Glu Ser Gly His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg  
3395 3400 3405

Gly His Gln Gly Ala His Gln Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg  
3410 3415 3420

Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His Ser Ser Ser Arg His Gln Ala  
3425 3430 3435

ES 2 645 416 T3

Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly  
 3440 3445 3450  
  
 Gln Ser Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg  
 3455 3460 3465  
  
 Pro Arg Gln Pro Ser Ala Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His  
 3470 3475 3480  
  
 Ser Gly Val Gln Val Glu Ala Gln Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala  
 3485 3490 3495  
  
 Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln Ser Ala  
 3500 3505 3510  
  
 Ala Ala Ser Gly Gln Gly Gly Tyr Glu Ser Ile Phe Thr Ala Lys  
 3515 3520 3525  
  
 His Leu Asp Phe Asn Gln Ser His Ser Tyr Tyr Tyr Tyr  
 3530 3535 3540

5

<210> 12  
 <211> 336  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 <400> 12

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

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

<210> 13  
 <211> 357  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 13



ES 2 645 416 T3

Gln Tyr Ser Thr Ser Asp Lys Glu Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Gly Gln Leu Gln Ala Val Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

Asp Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met Gln Met Leu Asp Val Asp  
50 55 60

His Asp Asp Lys Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Leu Leu Leu Val Leu Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Lys Ala Tyr Tyr Glu Ala Ser Lys Asn Glu Ser Phe Gln Thr  
85 90 95

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

Glu Gly Glu Glu Gly Asn Lys Gln Asn Leu Arg Arg Arg His Gly Gly  
115 120 125

Thr Asp Gly Lys Arg Lys Ser Asp Arg Thr Arg Ser Pro Asn Gly Lys  
130 135 140

Arg Gly Lys Arg Gln Glu Ser Arg Cys Arg Ser Glu Gly Lys Asp Lys  
145 150 155 160

His Arg Arg Glu Pro Glu Lys His Arg His Gln Gln Asp Ser Lys Arg  
165 170 175

Lys Gln Arg His Gly Ser Gly Ser Thr Glu Arg Lys Asp Asn Arg Asn  
180 185 190

Lys Lys Asn Arg Gln Ser Lys Glu Arg Asn Tyr Asp Glu Ile Tyr Asp  
195 200 205

Asn Gly Lys Tyr Asn Glu Asp Trp Glu Ala Ser Tyr Asn Asn Cys Tyr  
210 215 220

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

Pro Arg Ala Asp Ser Gln Lys Glu Pro Gln Ser Ser His Gly Gln Ala  
245 250 255

Asp Asn Ser Asp Ser Glu Gly Gly Arg Gln Gln Ser His Ser Lys Pro  
260 265 270

ES 2 645 416 T3

Ser Pro Val Arg Ala Asp Gln Arg Arg Ser Arg Ala Gly Gln Ala Gly  
275 280 285

Ser Ser Lys Val Ser Ala Arg Ser Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser  
290 295 300

Pro Asp Gly Ser Gly Arg Ser Ser Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln  
305 310 315 320

Pro Ser Pro Ser Gln Ser Ser Asp Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln  
325 330 335

Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly  
340 345 350

Ser Ser Ser Gly Ser  
355

<210> 14  
<211> 366  
<212> PRT  
<213> *Rattus norvegicus*

5

<400> 14

ES 2 645 416 T3

Met Ser Thr Leu Leu Glu Ser Ile Thr Ser Met Ile Asp Ile Phe Gln  
 1 5 10 15

Gln Tyr Ser Asn Asn Asp Lys Glu Glu Thr Leu Ser Lys Glu Glu  
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Gly Glu Leu Gln Ala Val Leu Lys Asn Pro  
 35 40 45

Asn Asp Gln Asp Ile Ala Glu Val Phe Met Gln Met Leu Asp Val Asp  
 50 55 60

His Asp Asp Lys Ile Asp Phe Thr Glu Tyr Leu Leu Met Val Leu Lys  
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Thr Ser Lys Lys Arg Arg Ser Gln Thr  
 85 90 95

Lys Glu Ser Gly Lys Arg Asn Glu His Asp Tyr Lys Gly Tyr Glu Glu  
 100 105 110

Arg Arg Glu Lys Val Gln Arg Arg His Arg Arg Arg Asn Ser Gly Thr  
 115 120 125

Asp Gly Lys Gln Glu Asn Glu Arg Ser Lys Ser Pro Arg Gly Arg Gly  
 130 135 140

ES 2 645 416 T3

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

Arg Asn Ser Asp Thr Glu Asn Lys Arg His His His Gly Ser Asn Arg  
 165 170 175

Arg Gln Arg Arg Gly Ser Asn Ser Ser Asp Arg Lys Glu Thr Arg Ser  
 180 185 190

Lys Lys His Arg Glu Val Lys Glu Arg Asn Ala Gly Ile Tyr Asn Asp  
 195 200 205

Gly Lys Asp Gly Gln Asp Trp Glu Val Asn Tyr Glu Asn Cys Tyr Tyr  
 210 215 220

Lys Thr Glu Glu Ser Asn Arg Glu Gln Arg Glu Gly Arg Asn His Lys  
 225 230 235 240

Thr Lys Glu Ser His Ser Glu Ser Glu Ala Ser Gly Gly Gln Ala Gly  
 245 250 255

Arg Arg Gly Thr Ala Ala Thr Arg His Thr Ser Arg Pro Glu Gln Ser  
 260 265 270

Pro Asp Thr Ala Gly Arg Thr Gly Ser Ser Arg Gly Gln Gln Ser Ala  
 275 280 285

Gln Arg His Ala Asp Ser Thr Pro Gly Ser Thr Arg Thr Gly Ser Arg  
 290 295 300

Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Gly Gln Gln Ser Pro Asp Arg Ala Arg  
 305 310 315 320

His Ile Glu Ser Arg Arg Gly Arg Thr Arg Glu Ala Ser Ala Ser Gln  
 325 330 335

Ser Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Ala His Ala Gly Ile Gly Gln  
 340 345 350

Gly Gln Thr Ser Thr Thr His Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser  
 355 360 365

<210> 15  
 <211> 3088  
 <212> PRT  
 <213> *Pan troglodytes*  
 <400> 15

ES 2 645 416 T3

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

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp  
50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys  
65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile  
85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp  
100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu  
115 120 125

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro  
130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu  
145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn  
165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Gln Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg  
180 185 190

Leu Glu Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu  
195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Gly Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr  
210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln  
225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Asn Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile  
245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Asp Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn



ES 2 645 416 T3

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser  
530 535 540

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly  
545 550 555 560

Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln  
565 570 575

Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
580 585 590

Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser  
595 600 605

Ser Gly Pro Arg Thr Ser Ser His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp  
610 615 620

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
625 630 635 640

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
645 650 655

Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
660 665 670

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Ser Ser  
675 680 685

Ser Arg Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro  
690 695 700

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg  
705 710 715 720

His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser  
725 730 735

Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ile Asp Ser Glu Gly His  
740 745 750

Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ser His Gly Gln Ala Gly  
755 760 765

Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu  
770 775 780

ES 2 645 416 T3

Ser Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Ser His Glu  
785 790 795 800

Gln Ser Glu Ser Thr Tyr Gly Gln Thr Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg  
805 810 815

Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala  
820 825 830

Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg  
835 840 845

Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly  
850 855 860

His Ser Gly Tyr His His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asp  
865 870 875 880

Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Pro Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg  
885 890 895

Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His  
900 905 910

His Glu Pro Ser Thr Arg Ala Ser Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly  
915 920 925

Gln Gly Glu Ser Ala Val Ser Lys Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser  
930 935 940

Val Ser Gln Asp Arg Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg  
945 950 955 960

Gln Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn His Tyr Gly Ser Ala Arg Glu Gln  
965 970 975

Ser Arg His Gly Ser Arg Asn Pro Arg Ser His Gln Glu Asp Arg Ala  
980 985 990

Ser His Gly His Ser Ala Glu Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His  
995 1000 1005

Ala Glu Thr Ser Ser His Gly Gln Ala Ala Ser Ser Gln Glu Gln  
1010 1015 1020

Ala Arg Ser Ser Arg Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln  
1025 1030 1035

ES 2 645 416 T3

Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asp Ser Gly Thr Gly Gly Arg Gln Ala  
 1040 1045 1050

Ser Ser Val Val Gly Asp Ser Gly Asn Arg Gly Ser Ser Gly Ser  
 1055 1060 1065

Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln  
 1070 1075 1080

Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro Arg Gln Gln Ser His  
 1085 1090 1095

Gln Glu Ser Thr Arg Gly Gln Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg Ser  
 1100 1105 1110

Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser  
 1115 1120 1125

Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Arg Ser  
 1130 1135 1140

Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln  
 1145 1150 1155

Glu Ser Gln Asp Ile Ile His Ala His Pro Gly Ser Ser Arg Gly  
 1160 1165 1170

Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly  
 1175 1180 1185

His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Glu Arg Ser  
 1190 1195 1200

Asn Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln  
 1205 1210 1215

Thr Arg Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly  
 1220 1225 1230

Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Arg His  
 1235 1240 1245

Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Ser Gly Pro Arg Thr Ser Arg  
 1250 1255 1260

Asn Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Gln Gly His  
 1265 1270 1275

Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His

ES 2 645 416 T3

1280						1285								1290
His	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro
1295						1300					1305			
Gly	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp
1310						1315					1320			
Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser	Arg
1325						1330					1335			
Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	His	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly
1340						1345					1350			
Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg
1355						1360					1365			
His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp
1370						1375					1380			
Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu
1385						1390					1395			
Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Leu	Ser	Ala	His	Gly
1400						1405					1410			
Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly
1415						1420					1425			
Arg	Ser	Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln
1430						1435					1440			
Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly
1445						1450					1455			
Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Lys	Arg	Ser	Leu	His	Glu	Gln	Ala	Arg
1460						1465					1470			
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Val	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile
1475						1480					1485			
His	Gly	His	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His
1490						1495					1500			
Tyr	Glu	Gln	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His
1505						1510					1515			
Ser	His	Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Tyr	His	Gly	Gln
1520						1525					1530			

ES 2 645 416 T3

Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr His Asn Asp Glu Gln  
1535 1540 1545

Ser Gly Asp Gly Phe Arg His Ser Gly Ser His His His Glu Ala  
1550 1555 1560

Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly  
1565 1570 1575

Gln Ser Glu Gly Pro Arg Thr Ser Arg His Arg Glu Ser Ser Val  
1580 1585 1590

Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg  
1595 1600 1605

Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu  
1610 1615 1620

Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp  
1625 1630 1635

Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly  
1640 1645 1650

Thr Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser  
1655 1660 1665

His Glu Gln Gly Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser Arg  
1670 1675 1680

His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His  
1685 1690 1695

Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr  
1700 1705 1710

Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser  
1715 1720 1725

Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Ser His Gln  
1730 1735 1740

Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser  
1745 1750 1755

Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln  
1760 1765 1770

ES 2 645 416 T3

Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly Pro Ser Thr Arg Gly Arg  
1775 1780 1785

Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Gln Asp Ser Ser Arg His Ser  
1790 1795 1800

Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Pro  
1805 1810 1815

Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Tyr His His Glu Gln Ser Val Asp  
1820 1825 1830

Ser Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Ile Thr Ser Gln  
1835 1840 1845

Gly Ser Ser His Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala  
1850 1855 1860

Ser Arg Thr Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Val Asp Gly Ser Arg  
1865 1870 1875

His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Thr His Ala Asp Ile  
1880 1885 1890

Ser Arg His Ser Gln Ala Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg  
1895 1900 1905

Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser  
1910 1915 1920

Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser  
1925 1930 1935

Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser  
1940 1945 1950

Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
1955 1960 1965

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala Glu Thr  
1970 1975 1980

Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser Arg Glu Gln Ala Arg Ser  
1985 1990 1995

Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp  
2000 2005 2010

ES 2 645 416 T3

Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Arg Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala  
 2015 2020 2025

Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser  
 2030 2035 2040

Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser  
 2045 2050 2055

Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser  
 2060 2065 2070

Ala Arg Asp Arg Ser Gly Gly Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe  
 2075 2080 2085

Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Thr His Gly  
 2090 2095 2100

Gln Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu  
 2105 2110 2115

Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln  
 2120 2125 2130

Asp Thr Ile His Ala His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln  
 2135 2140 2145

Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Thr Ser Gly His Ser Gly  
 2150 2155 2160

Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser  
 2165 2170 2175

His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn  
 2180 2185 2190

Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser His His  
 2195 2200 2205

His Glu Ala Phe Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Ser  
 2210 2215 2220

Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg Gln Gly  
 2225 2230 2235

Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Gln Gly His Ser Glu Asp  
 2240 2245 2250

Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn Gln His Gly Ser

ES 2 645 416 T3

2255						2260						2265			
Ala	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	
2270						2275					2280				
Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	
2285						2290					2295				
Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Glu	Ser	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	
2300						2305					2310				
Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	
2315						2320					2325				
Gly	Ser	Arg	His	Gln	Leu	Gln	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	
2330						2335					2340				
Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	
2345						2350					2355				
His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	Ile	Asp	Ser	Glu	Gly	His	
2360						2365					2370				
Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ala	Gln	Gly	Gln	Ala	
2375						2380					2385				
Gly	Pro	His	Gln	Arg	Ser	His	Lys	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	
2390						2395					2400				
Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	
2405						2410					2415				
Thr	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Thr	His	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	
2420						2425					2430				
Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	
2435						2440					2445				
Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	Gln	Asp	Thr	Ile	Arg	Gly	
2450						2455					2460				
His	Pro	Gly	Pro	Ser	Arg	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Lys	
2465						2470					2475				
Gln	Ser	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	His	Ser	Gly	Ser	His	His	Ser	His	
2480						2485					2490				
Thr	Thr	Ser	Gln	Gly	Arg	Ser	Asp	Ala	Ser	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	
2495						2500					2505				

ES 2 645 416 T3

Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr His Asp Lys Glu Gln Ser Gly  
 2510 2515 2520

Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser Ser  
 2525 2530 2535

Trp Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Ala Gly Gln Gly Gln Ser  
 2540 2545 2550

Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Phe Ser Gln  
 2555 2560 2565

Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser  
 2570 2575 2580

Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu Gln Ser  
 2585 2590 2595

Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala  
 2600 2605 2610

Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His  
 2615 2620 2625

His Ala Gln Asn Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Phe His Glu  
 2630 2635 2640

Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln  
 2645 2650 2655

Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln  
 2660 2665 2670

Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Arg Gly Ser Ser Gly  
 2675 2680 2685

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr  
 2690 2695 2700

Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala Gly Pro His Gln Gln Ser  
 2705 2710 2715

His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser Ala Glu Arg Ser Gly Arg  
 2720 2725 2730

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu  
 2735 2740 2745

ES 2 645 416 T3

Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly  
 2750 2755 2760

Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser  
 2765 2770 2775

Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His Pro Gly Ser Arg Arg  
 2780 2785 2790

Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser  
 2795 2800 2805

Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg  
 2810 2815 2820

Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg  
 2825 2830 2835

Gln Thr Arg Asn Glu Gln Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser  
 2840 2845 2850

Gly Ser Ser His His Glu Ala Ser Thr Gln Ala Asp Ser Ser Arg  
 2855 2860 2865

His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser Ala Gly Ser Arg Arg Ser  
 2870 2875 2880

Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Ala  
 2885 2890 2895

Tyr Pro Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn  
 2900 2905 2910

Arg His Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His  
 2915 2920 2925

Pro Gly Ser Ser His Arg Asp Thr Thr Arg His Val Gln Ser Ser  
 2930 2935 2940

Pro Val Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala Lys Glu His Gly His Phe  
 2945 2950 2955

Ser Ser Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr Arg Ser Gly Ile Gln Ser  
 2960 2965 2970

Arg Gly Ser Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr His Tyr Gln Ser Glu  
 2975 2980 2985

ES 2 645 416 T3

Gly Thr Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp Arg His  
 2990 2995 3000

Gly Ser Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser Gly Phe  
 3005 3010 3015

Arg His Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn Pro Val  
 3020 3025 3030

Val Phe Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys Lys Ala Ser Ala Phe Gly  
 3035 3040 3045

Lys Asp His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr Tyr Ile Asn Lys Asp Pro  
 3050 3055 3060

Gly Leu Cys Gly His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu Gly Phe  
 3065 3070 3075

Ser Gln Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
 3080 3085

- <210> 16
- <211> 2764
- <212> PRT
- <213> *Pan troglodytes*
- <400> 16

5

ES 2 645 416 T3

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

Gln Tyr Ser Lys Lys Asp Lys Asn Thr Asp Thr Leu Ser Lys Lys Glu  
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe Arg Gln Ile Leu Lys Asn Pro  
 35 40 45

Asp Asp Pro Asp Met Val Asp Val Phe Met Asp His Leu Asp Ile Asp  
 50 55 60

His Asn Lys Lys Ile Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Val Phe Lys  
 65 70 75 80

Leu Ala Gln Ala Tyr Tyr Glu Ser Thr Arg Lys Glu Asn Leu Pro Ile  
 85 90 95

Ser Gly His Lys His Arg Lys His Ser His His Asp Lys His Glu Asp  
 100 105 110

Asn Lys Gln Glu Glu Asn Lys Glu Asn Arg Lys Arg Pro Ser Ser Leu  
 115 120 125

ES 2 645 416 T3

Glu Arg Arg Asn Asn Arg Lys Gly Asn Lys Gly Arg Ser Lys Ser Pro  
 130 135 140

Arg Glu Thr Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Ser Glu Lys Lys Glu  
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr His Arg Glu Glu Glu Tyr Gly Lys Asn  
 165 170 175

His His Asn Ser Ser Lys Lys Gln Lys Asn Lys Thr Glu Asn Thr Arg  
 180 185 190

Leu Glu Asp Asn Arg Lys Arg Leu Ser Glu Arg Leu Glu Glu Lys Glu  
 195 200 205

Asp Asn Glu Glu Gly Gly Tyr Asp Tyr Glu Asn Thr Gly Arg Met Thr  
 210 215 220

Gln Lys Trp Ile Gln Ser Gly His Ile Ala Thr Tyr Tyr Thr Ile Gln  
 225 230 235 240

Asp Glu Ala Tyr Asp Thr Thr Asp Asn Leu Leu Glu Glu Asn Lys Ile  
 245 250 255

Tyr Glu Arg Ser Arg Ser Ser Asp Asp Lys Ser Ser Ser Gln Val Asn  
 260 265 270

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

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

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg His Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn  
 305 310 315 320

His Pro Gly Ser Ala Arg Gln Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro  
 325 330 335

Arg Ser His Asp Glu Asp Arg Ala Ser His Gly His Ser Ala Asp Ser  
 340 345 350

Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Ala Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln  
 355 360 365

Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His  
 370 375 380

ES 2 645 416 T3

Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Thr  
385 390 395 400

Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly Pro Arg Gly  
405 410 415

Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asn Ser  
420 425 430

Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Lys Ala Gly Pro Arg Gln Gln  
435 440 445

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly His  
450 455 460

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Asp Ser  
465 470 475 480

Ala His Gly Arg Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser His  
485 490 495

His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly  
500 505 510

Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg Gly Gly Arg Gln  
515 520 525

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asn Arg Ser Gly His Ser Gly Ser  
530 535 540

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly  
545 550 555 560

Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Glu Gln  
565 570 575

Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala Ser  
580 585 590

Ser Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser  
595 600 605

Ser Gly Pro Arg Thr Ser Ser His Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp  
610 615 620

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser  
625 630 635 640

ES 2 645 416 T3

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly  
645 650 655

Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His  
660 665 670

Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Ser Ser  
675 680 685

Ser Arg Gly Gln Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro  
690 695 700

Gly Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg  
705 710 715 720

His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser  
725 730 735

Gly His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ile Asp Ser Glu Gly His  
740 745 750

Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ser His Gly Gln Ala Gly  
755 760 765

Pro His Gln Gln Ser His Lys Glu Ser Ala Arg Gly Gln Ser Gly Glu  
770 775 780

Ser Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Ser His Glu  
785 790 795 800

Gln Ser Glu Ser Thr Tyr Gly Gln Thr Ala Pro Ser Thr Gly Gly Arg  
805 810 815

Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asn Ser Ser Arg His Ser Ala  
820 825 830

Ser Gln Asp Gly Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Ser Ser Arg  
835 840 845

Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly  
850 855 860

His Ser Gly Tyr His His Ser His Thr Thr Pro Gln Gly Arg Ser Asn  
865 870 875 880

Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg  
885 890 895

Asn Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His

ES 2 645 416 T3

			900						905						910
His	Glu	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gln	Val	Gly
		915					920					925			
Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Gly	Pro	Arg	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Gly	Ser	Ser
	930					935					940				
Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg
945					950					955					960
Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Ala	Trp	Glu	Gln
				965					970					975	
Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala
			980					985					990		
Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	His	His
		995					1000					1005			
Thr	Glu	Ser	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	His	
	1010					1015						1020			
Ala	Arg	Ser	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	His	His	Gln	Gln	
	1025					1030					1035				
Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	
	1040					1045					1050				
Ser	Ser	Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	
	1055					1060					1065				
Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	
	1070					1075					1080				
Ser	Leu	Ser	Ala	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Gln	Ser	His	
	1085					1090					1095				
Gln	Glu	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ala	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	
	1100					1105					1110				
Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser	
	1115					1120					1125				
Ala	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Thr	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Lys	Arg	Ser	
	1130					1135					1140				
Leu	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Val	Ser	Gln	
	1145					1150					1155				

ES 2 645 416 T3

Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His Ala Gly Ser Ser Ser Gly  
 1160 1165 1170  
 Gly Arg Gln Gly Ser His Tyr Glu Gln Leu Val Asp Arg Ser Gly  
 1175 1180 1185  
 His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser  
 1190 1195 1200  
 Asp Ala Tyr His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln  
 1205 1210 1215  
 Thr His Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly Phe Arg His Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ser His His His Glu Ala Ser Ser Arg Ala Asp Ser Ser Arg His  
 1235 1240 1245  
 Ser Gln Val Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Pro Arg Thr Ser Arg  
 1250 1255 1260  
 His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His  
 1265 1270 1275  
 Ser Glu Asp Ser Glu Arg Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His  
 1280 1285 1290  
 His Gly Ser Ala Arg Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro  
 1295 1300 1305  
 Arg Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp  
 1310 1315 1320  
 Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Gln Thr Ser Ser Gly  
 1325 1330 1335  
 Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Gly Arg Ser Ser Ala Gly  
 1340 1345 1350  
 Glu Arg His Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg  
 1355 1360 1365  
 His Ser Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp  
 1370 1375 1380  
 Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu  
 1385 1390 1395

ES 2 645 416 T3

Gly His Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly  
1400 1405 1410

Gln Ala Gly Ser His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly  
1415 1420 1425

Arg Ser Gly Glu Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln  
1430 1435 1440

Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ser His Gly Trp Thr Gly  
1445 1450 1455

Pro Ser Thr Arg Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Gln  
1460 1465 1470

Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile  
1475 1480 1485

Arg Gly His Pro Gly Pro Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Tyr His  
1490 1495 1500

His Glu Gln Ser Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser His His  
1505 1510 1515

Ser His Ile Thr Ser Gln Gly Ser Ser His Ala Ser His Gly Gln  
1520 1525 1530

Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Thr Thr Arg Asn Asp Glu Gln  
1535 1540 1545

Ser Val Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ala  
1550 1555 1560

Ser Thr His Ala Asp Ile Ser Arg His Ser Gln Ala Gly Gln Gly  
1565 1570 1575

Gln Ser Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val  
1580 1585 1590

Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg  
1595 1600 1605

Trp Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly Ser Ala Gln Glu  
1610 1615 1620

Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser His His Glu Asp  
1625 1630 1635

ES 2 645 416 T3

Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly  
 1640 1645 1650

Thr His His Ala Glu Thr Ser Ser Gly Gly Gln Ala Ala Ser Ser  
 1655 1660 1665

Arg Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His Gly Ser Arg  
 1670 1675 1680

His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Ile Arg Arg  
 1685 1690 1695

Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly His Trp Gly Ser  
 1700 1705 1710

Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Glu Ser  
 1715 1720 1725

Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Asp Gly Pro His Gln  
 1730 1735 1740

Gln Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Asp Arg Ser Gly Gly Arg Ser  
 1745 1750 1755

Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln  
 1760 1765 1770

Ser Glu Ser Thr His Gly Gln Thr Gly Thr Ser Thr Gly Gly Arg  
 1775 1780 1785

Gln Gly Ser His His Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser  
 1790 1795 1800

Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Ala His Pro Gly Ser  
 1805 1810 1815

Ser Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp  
 1820 1825 1830

Thr Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln  
 1835 1840 1845

Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala  
 1850 1855 1860

Ser Arg Gln Thr Arg Asn Asp Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg  
 1865 1870 1875

His Ser Gly Ser His His His Glu Ala Phe Thr Gln Ala Asp Ser

ES 2 645 416 T3

1880						1885						1890			
Ser	Arg	His	Ser	Gln	Ser	Gly	Gln	Gly	Glu	Ser	Ala	Gly	Ser	Arg	
1895						1900					1905				
Arg	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	
1910						1915					1920				
Gln	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg	Trp	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	
1925						1930					1935				
Arg	Asn	Gln	His	Gly	Ser	Ala	Arg	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	
1940						1945					1950				
Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	Gln	Glu	Asp	Arg	Ala	Gly	His	Gly	His	
1955						1960					1965				
Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	His	Thr	Glu	Ser	
1970						1975					1980				
Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Ala	Ser	Ser	His	Glu	Gln	Ala	Arg	Ser	
1985						1990					1995				
Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Leu	Gln	Ser	Ala	
2000						2005					2010				
Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Ser	Ser	
2015						2020					2025				
Ala	Val	Arg	Asp	Ser	Gly	His	Arg	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln	Ala	
2030						2035					2040				
Ile	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Asp	Thr	Gln	Ser	Val	
2045						2050					2055				
Ser	Ala	Gln	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Gln	Arg	Ser	His	Lys	Glu	
2060						2065					2070				
Ser	Ala	Arg	Gly	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	
2075						2080					2085				
Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Pro	Glu	Ser	Thr	His	
2090						2095					2100				
Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ser	Thr	Gly	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	
2105						2110					2115				
Asp	Gln	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	Gln	Glu	Gly	
2120						2125					2130				

ES 2 645 416 T3

Gln Asp Thr Ile Arg Gly His Pro Gly Pro Ser Arg Gly Gly Arg  
 2135 2140 2145

Gln Gly Ser His His Lys Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His Ser  
 2150 2155 2160

Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala  
 2165 2170 2175

Ser Arg Gly Gln Ser Gly Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr His  
 2180 2185 2190

Asp Lys Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg  
 2195 2200 2205

His His Glu Ala Ser Ser Trp Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln  
 2210 2215 2220

Ala Gly Gln Gly Gln Ser Glu Gly Ser Arg Thr Ser Arg Arg Gln  
 2225 2230 2235

Gly Ser Ser Phe Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu  
 2240 2245 2250

Asp Ser Glu Arg Arg Ser Gly Ser Ala Ser Arg Asn His Arg Gly  
 2255 2260 2265

Ser Ala Gln Glu Gln Ser Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Arg Ser  
 2270 2275 2280

His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser Ser  
 2285 2290 2295

Arg Gln Ser Gly Thr His His Ala Gln Asn Ser Ser Gly Gly Gln  
 2300 2305 2310

Ala Ala Ser Phe His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Ala Gly Glu Arg  
 2315 2320 2325

His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg His Ser  
 2330 2335 2340

Gly Ile Gly His Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Arg Asp Ser Gly  
 2345 2350 2355

His Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His  
 2360 2365 2370

ES 2 645 416 T3

Ser Glu Asp Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Ala His Gly Gln Ala  
 2375 2380 2385

Gly Pro His Gln Gln Ser His Gln Glu Ser Thr Arg Gly Arg Ser  
 2390 2395 2400

Ala Glu Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser  
 2405 2410 2415

Thr His Glu Gln Ser Glu Ser Ala His Gly Arg Thr Gly Pro Ser  
 2420 2425 2430

Thr Gly Gly Arg Gln Gly Ser Arg His Glu Gln Ala Arg Asp Ser  
 2435 2440 2445

Ser Arg His Ser Ala Ser Gln Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly  
 2450 2455 2460

His Pro Gly Ser Arg Arg Gly Gly Arg Gln Gly Ser Tyr His Glu  
 2465 2470 2475

Gln Ser Val Asp Arg Ser Gly His Ser Gly Ser His His Ser His  
 2480 2485 2490

Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser His Gly Gln Ser Gly  
 2495 2500 2505

Ser Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg Asn Glu Gln Gln Ser Gly  
 2510 2515 2520

Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Ser His His Glu Ala Ser Thr  
 2525 2530 2535

Gln Ala Asp Ser Ser Arg His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Glu Ser  
 2540 2545 2550

Ala Gly Ser Arg Arg Ser Arg Arg Gln Gly Ser Ser Val Ser Gln  
 2555 2560 2565

Asp Ser Asp Ser Glu Ala Tyr Pro Glu Asp Ser Glu Arg Arg Ser  
 2570 2575 2580

Glu Ser Ala Ser Arg Asn Arg His Gly Ser Ser Arg Glu Gln Ser  
 2585 2590 2595

Arg Asp Gly Ser Arg His Pro Gly Ser Ser His Arg Asp Thr Thr  
 2600 2605 2610

ES 2 645 416 T3

Arg His Val Gln Ser Ser Pro Val Gln Ser Asp Ser Ser Thr Ala  
 2615 2620 2625

Lys Glu His Gly His Phe Ser Ser Leu Ser Gln Asp Ser Ala Tyr  
 2630 2635 2640

Arg Ser Gly Ile Gln Ser Arg Gly Ser Pro His Ser Ser Ser Ser  
 2645 2650 2655

Tyr His Tyr Gln Ser Glu Gly Thr Glu Arg Gln Lys Gly Gln Ser  
 2660 2665 2670

Gly Leu Val Trp Arg His Gly Ser Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp  
 2675 2680 2685

Tyr Gly Glu Ser Gly Phe Arg His Ser Gln His Gly Ser Val Ser  
 2690 2695 2700

Tyr Asn Ser Asn Pro Val Val Phe Lys Glu Arg Ser Asp Ile Cys  
 2705 2710 2715

Lys Ala Ser Ala Phe Gly Lys Asp His Pro Arg Tyr Tyr Ala Thr  
 2720 2725 2730

Tyr Ile Asn Lys Asp Pro Gly Leu Cys Gly His Ser Ser Asp Ile  
 2735 2740 2745

Ser Lys Gln Leu Gly Phe Ser Gln Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr  
 2750 2755 2760

Glu

<210> 17  
 <211> 1656  
 <212> PRT  
 <213> *Bos taurus*  
 <400> 17

5

ES 2 645 416 T3

Met Ser Thr Leu Leu Glu Asn Ile Asn Asp Ile Ile Lys Ile Phe His  
1 5 10 15

Lys Tyr Ser Lys Thr Asp Lys Glu Thr Asp Thr Leu Ser Glu Lys Glu  
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Val Glu Val Glu Phe Arg Pro Ile Leu Lys Asn Pro  
35 40 45

Gly Asp Pro Asp Thr Ala Glu Val Phe Met Tyr Asn Leu Asp Arg Asp  
50 55 60

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Arg Asp Ser Ser  
 325 330 335

Arg His Ser Gly Thr Arg His Gly Gln Pro Ser Thr Gly Ser Gly Gly  
 340 345 350

Ser Arg His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly  
 355 360 365

His Ser Glu Asp Ser Gly Arg Gln Ser Val Thr Thr His Gly Arg Pro  
 370 375 380

Gly Ser Ser Ser Arg Asn Gln His Gly Ser Ser Gln Gly Gln Thr Gly  
 385 390 395 400

Asp Ser Ser Arg His Ser Glu Ser His Gln Gly Arg His Ser Asp Ser  
 405 410 415

Leu Gln Arg Arg Ser Gly Thr Ser Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His  
 420 425 430

His Glu Gln Ser Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Thr Gln Gln Gly  
 435 440 445

Gln Thr Ser Thr Gly Ser Gly Ser Ser Arg His Arg Asp Ser Ser Val  
 450 455 460

Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Gly Arg Gln  
 465 470 475 480

Ser Val Thr Thr His Gly Arg Pro Gly Ser Ser Ser Arg Asn Gln His  
 485 490 495

Gly Ser Ser His Gly Gln Thr Gly Asp Ser Ser Arg His Ser Glu Ser  
 500 505 510

His Gln Arg Ser His Ser Glu Ala Val His Glu Arg Ser Gly Ser Ser  
 515 520 525

Thr Gly Gln Arg Gln Arg Ser His His Glu Gln Ser Arg Asp Ser Ser  
 530 535 540

Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Ile Ser Ala Glu Ser Gly Asn  
 545 550 555 560

Gly Arg His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly  
 565 570 575

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

835	840	845																
Gly	Ser	Ser	Ser	Arg	Asn	Gln	His	Val	Ser	Ser	His	Gly	Gln	Ile	Gly			
850						855					860							
Asp	Ser	Ser	Ser	His	Ser	Glu	Thr	Asn	Gln	Gly	Ser	His	Asn	Glu	Arg			
865					870					875					880			
His	Thr	Arg	Asp	Ser	Gly	Arg	His	Ser	Glu	Thr	Thr	His	Gly	Arg	Leu			
				885					890					895				
Gly	Ser	Ser	Ser	Arg	Asn	Gln	His	Gly	Ser	Val	His	Gly	Gln	Thr	Arg			
			900					905					910					
Asp	Ser	Pro	Arg	His	Ser	Glu	Ser	His	Gln	Glu	Arg	His	Ser	Glu	Ser			
		915						920				925						
Val	His	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Gln	Arg	Gln	Glu	Ser	His			
	930						935					940						
His	Glu	Gln	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Gly	His	Gly			
945					950					955					960			
His	Thr	Ser	Ala	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Arg	His	Arg	Glu	Ser	Ser	Val			
				965					970					975				
Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln			
		980						985					990					
Asn	Val	Thr	Thr	His	Gly	Arg	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Arg	Asn	Gln	His			
		995					1000						1005					
Gly	Ser	Ser	Gln	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Ser	Ser	Arg	Tyr	Ser	Ala				
1010						1015					1020							
Tyr	His	Gln	Gly	Arg	His	Ser	Glu	Ser	Val	His	Glu	Arg	Ser	Ala				
1025						1030					1035							
Ser	Arg	Thr	Gly	Gln	Arg	Gln	Gly	Ser	His	His	Glu	Gln	Ser	Arg				
1040						1045					1050							
Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Gly	His	Gly	His	Ala	Ser	Ala				
1055						1060					1065							
Gly	Ser	Gly	Ile	Asn	Arg	His	Arg	Glu	Ser	Ser	Val	Ser	Gln	Ala				
1070						1075					1080							
Ser	Asp	Arg	Glu	Gly	His	Ala	Arg	Asp	Ser	Gly	Arg	Gln	Ser	Val				
1085						1090					1095							

ES 2 645 416 T3

Thr Thr His Gly Arg Pro Gly Ser Ser Ser Arg Asn Gln His Val  
1100 1105 1110

Ser Ser His Gly Gln Ile Gly Asp Ser Ser Ser His Ser Glu Thr  
1115 1120 1125

Asn Gln Gly Ser His Asn Glu Arg His Thr Arg Asp Ser Gly Arg  
1130 1135 1140

His Ser Glu Thr Thr His Gly Arg Leu Gly Ser Ser Ser Arg Asn  
1145 1150 1155

Gln His Gly Ser Val His Gly Gln Thr Arg Asp Ser Pro Arg His  
1160 1165 1170

Ser Glu Ser His Gln Glu Arg His Ser Glu Ser Val His Glu Arg  
1175 1180 1185

Ser Gly Ser Ser Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln  
1190 1195 1200

Ser Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Thr Arg His Gly Gln Thr  
1205 1210 1215

Ser Thr Val Ser Gly Gly Ser Arg His Arg Glu Pro Ser Val Ser  
1220 1225 1230

Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Gly Arg Gln  
1235 1240 1245

Ser Val Thr Thr His Gly Arg Pro Gly Ser Thr Ser Arg Asn Gln  
1250 1255 1260

His Gly Ser Val His Gly Gln Thr Arg Asp Ser Pro Arg His Ser  
1265 1270 1275

Glu Ser His Gln Glu Arg His Ser Glu Ser Val His Gln Arg Ser  
1280 1285 1290

Gly Ser Ser Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser  
1295 1300 1305

Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Gln Thr Ser  
1310 1315 1320

Ala Gly Ser Gly Ser Ser Arg His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln  
1325 1330 1335

ES 2 645 416 T3

Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Gly Arg Gln Asn  
1340 1345 1350

Val Thr Thr His Gly Arg Pro Gly Ser Ser Ser Arg Asn Gln His  
1355 1360 1365

Gly Ser Ser Gln Gly Gln Thr Gly Asp Ser Ser Arg Tyr Ser Ala  
1370 1375 1380

Ser His Gln Gly Arg His Ser Glu Ser Val His Glu Arg Ser Thr  
1385 1390 1395

Ser Arg Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Arg  
1400 1405 1410

Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr Gly His Gly His Ala Ser Ala  
1415 1420 1425

Gly Ser Gly Ile Asn Arg His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln Ala  
1430 1435 1440

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Gly Arg Gln Asn Val  
1445 1450 1455

Thr Thr His Gly Arg Pro Gly Ser Ser Ser Ser Asn Gln His Gly  
1460 1465 1470

Ser Ser His Gly Gln Thr Gly Asp Ser Ser Arg His Ser Glu Ser  
1475 1480 1485

His Gln Gly Ser His Gly Glu Ser Val His Gln Arg Ser Gly Ser  
1490 1495 1500

Ser Thr Gly Gln Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Arg Asp  
1505 1510 1515

Ser Ser Arg His Ser Gly Thr Gly His Gly Glu Thr Ser Thr Gly  
1520 1525 1530

Ser Gly Ser Ser Arg His Arg Glu Ser Ser Val Ser Gln Ser Ser  
1535 1540 1545

Asp Ser Lys Gly His Ser Arg Gly Ser Gly Asn Gln Thr Val Thr  
1550 1555 1560

Asn Gln Arg Met Ser Ala Phe Tyr Ser Arg Phe Gln Asn His Gly  
1565 1570 1575

ES 2 645 416 T3

Ala Gly Gln Val Trp Arg His Gly Ser Tyr Gly Ser Ser Asn Tyr  
 1580 1585 1590

Asp Tyr Gly Gln Leu Gly Thr Gly His Ser Pro Asp Glu Asn Phe  
 1595 1600 1605

Ser His Asp Ser Ser His Val Glu Lys Arg Asp Lys Pro Glu Tyr  
 1610 1615 1620

Arg Gly Glu Leu Met Arg Ser Asn Ile Thr Val Arg Asn Ile His  
 1625 1630 1635

Pro Gly Thr Tyr Gly His Ser Asn Tyr Ile Ser Lys Gln Leu Gly  
 1640 1645 1650

Phe Gly Gln  
 1655

- <210> 18
- <211> 1183
- <212> PRT
- <213> *Macaca mulatta*

5

<400> 18

ES 2 645 416 T3

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

ES 2 645 416 T3

Arg Glu Arg Gly Gly Lys Arg His Glu Ser Ser Phe Glu Lys Lys Glu  
 145 150 155 160

Arg Lys Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Glu Glu Glu Glu Tyr Gly Gln Asn  
 165 170 175

His His Lys Ser Ser Lys Lys Glu Lys Asn Lys Thr Glu Ile Thr Arg  
 180 185 190

Leu Glu His Glu Gly Lys Arg Ile Ser Glu Arg Pro Glu Lys Lys Glu  
 195 200 205

Glu Lys Glu Asp Gly Gln Phe Asp Tyr Glu Asn Ala Gly Arg Met Asp  
 210 215 220

Glu Lys Trp Thr Glu Ser Gly His Ile Ala Ile Tyr His Ala Ile Gln  
 225 230 235 240

Asp Glu Val Asp Asp Thr Thr Glu Asn Ile Leu Glu Glu Asn Arg Arg  
 245 250 255

Tyr Glu Thr Ser Arg Ser Pro His Asp Lys Ser Ser Leu Arg Val Asn  
 260 265 270

Arg Ser Pro Asn Ala Asn Thr Ser Gln Ile Pro Leu Val Glu Pro Arg  
 275 280 285

Arg Arg Thr Arg Gln Arg Ser Ser Val Ser Gln Asp Ser Asp Ser Glu  
 290 295 300

Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Gln Ser Glu Ser Ala Ser Arg Asn  
 305 310 315 320

His His Gly Ser Val Arg Glu Gln Ser Arg His Gly Ser Arg His Pro  
 325 330 335

Gly Ser His His Glu Asp Arg Ala Gly His Gly His Ser Ala Asp Ser  
 340 345 350

Ser Thr Gln Ser Gly Thr Arg His Thr Glu Thr Ser Ser Arg Gly Gln  
 355 360 365

Ala Val Ser Ser His Glu Gln Ala Arg Ser Ser Pro Gly Glu Arg His  
 370 375 380

Gly Ser Arg His Gln Gln Ser Ala Glu Ser Ser Arg His Ser Gly Ile  
 385 390 395 400

ES 2 645 416 T3

Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg Gly His Gln Gly  
 405 410 415

Pro Ser Gly Ser His Phe Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu His Ser  
 420 425 430

Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly His Gly Gln Ala Gly Pro His Pro His  
 435 440 445

Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Arg Glu Arg Ser Gly Arg  
 450 455 460

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Gln Val Ser Thr His Glu Gln Ser Glu Ser  
 465 470 475 480

Thr His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Gly Arg Gln Gly Ser Arg  
 485 490 495

Asn Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Ala Ser His Glu Val  
 500 505 510

Gln Asp Thr Val His Gly His His Gly Ser Ser Arg Gly Arg Arg Gln  
 515 520 525

Gly Ser His His Glu Gln Leu Val Asp Ser Ser Gly His Ser Gly Ser  
 530 535 540

His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp Ala Ser Arg Gly  
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Ala Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg His Glu Glu Gln  
 565 570 575

Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His His Glu Ser Ser  
 580 585 590

Asn Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ala Gln Ser Ser Gln Gly Gln Ser  
 595 600 605

Ala Gly Phe Arg Thr Ser Thr Arg Arg Gly Ser Ser Val Ser Gln Asp  
 610 615 620

Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Glu Asp Ser Glu Arg Gln Ser Glu Ser  
 625 630 635 640

Ala Ser Arg Asn His His Gly Ser Val Arg Glu Gln Ser Arg His Gly  
 645 650 655

ES 2 645 416 T3

Ser Gly His Ser Gly Ser His His Gln Asp Lys Val Gly His Arg Tyr  
660 665 670

Ser Gly Asp Ser Ser Arg Gln Ser Gly Thr His His Val Glu Thr Ser  
675 680 685

Ser His Gly Gln Ala Ala Ser Ser His Glu Gln Thr Arg Ser Ser Pro  
690 695 700

Gly Glu Arg His Gly Ser His His Gln Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg  
705 710 715 720

His Ser Gly Thr Gly Arg Gly Gln Ala Ser Ser Ala Val Ser Asp Arg  
725 730 735

Gly His Gln Gly Pro Ser Gly Ser His Phe Ser Asp Ser Glu Gly His  
740 745 750

Ser Glu His Ser Asp Thr Gln Ser Val Ser Gly Gln Gly Gln Ala Gly  
755 760 765

Arg His Pro His Ser His Gln Glu Ser Ala Arg Gly Arg Ser Gly Glu  
770 775 780

Arg Ser Gly Arg Ser Gly Ser Phe Val Tyr Gln Val Ser Thr His Glu  
785 790 795 800

Gln Ser Glu Ser Thr His Gly Arg Thr Gly Pro Ser Thr Gly Gly Arg  
805 810 815

Gln Gly Ser Arg Asn Glu Gln Ala Arg Asp Ser Ser Arg His Ser Val  
820 825 830

Ser His Glu Gly Gln Asp Thr Ile His Gly His His Gly Ser Ser Arg  
835 840 845

Gly Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser Val Asp Ser Ser Gly  
850 855 860

His Ser Gly Ser His His Ser His Thr Thr Ser Gln Gly Arg Ser Asp  
865 870 875 880

Ala Ser Arg Gly Glu Ser Gly Ala Arg Ser Ala Ser Arg Gln Thr Arg  
885 890 895

His Glu Glu Gln Ser Gly Asp Gly Ser Arg His Ser Gly Ser Arg His  
900 905 910

His Glu Ala Ser Asn Arg Ala Asp Ser Ser Arg His Ala Gln Ser Gly

ES 2 645 416 T3

915	920	925																			
Gln	Gly	Gln	Ser	Ala	Gly	Phe	Arg	Thr	Ser	Thr	Arg	Arg	Gly	Ser	Ser						
930						935					940										
Val	Ser	Gln	Asp	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	Asp	Ser	Glu	Arg						
945					950					955					960						
Gln	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Arg	Asn	His	His	Gly	Ser	Val	Arg	Glu	Gln						
				965				970						975							
Ser	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Pro	Gly	Ser	His	His	Glu	Asp	Arg	Ala						
			980					985					990								
Gly	His	Gly	His	Ser	Ala	Asp	Ser	Ser	Arg	Gln	Ser	Gly	Thr	Arg	Hi						
		995					1000					1005									
Thr	Glu	Thr	Ser	Ser	Arg	Gly	Gln	Ala	Val	Ser	Ser	His	Glu	Gln							
1010						1015					1020										
Ala	Arg	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	His	Gly	Ser	Arg	His	Gln	Gln							
1025						1030					1035										
Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Gly	Ile	Gly	Arg	Gly	Gln	Ala							
1040						1045					1050										
Ser	Ser	Ala	Val	Ser	Asp	Arg	Gly	His	Gln	Gly	Pro	Ser	Gly	Ser							
1055						1060					1065										
His	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Gly	His	Ser	Glu	His	Ser	Asp	Thr	Gln							
1070						1075					1080										
Ser	Val	Ser	Gly	His	Gly	Gln	Ala	Gly	Pro	His	Pro	His	Ser	His							
1085						1090					1095										
Gln	Glu	Ser	Ala	Arg	Gly	Arg	Ser	Gly	Glu	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser							
1100						1105					1110										
Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Gln	Val	Ser	Thr	His	Glu	Gln	Ser	Glu	Ser							
1115						1120					1125										
Thr	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Pro	Ser	Ser	Ala	Gly	Arg	Gln	Gly	Ser							
1130						1135					1140										
Arg	Asn	Glu	Gln	Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Arg	His	Ser	Ala	Ser	His							
1145						1150					1155										
Glu	Val	Gln	Asp	Thr	Val	His	Gly	His	His	Gly	Ser	Ser	Arg	Gly							
1160						1165					1170										

ES 2 645 416 T3

Gly Arg Gln Gly Ser His His Glu Gln Ser  
1175 1180

5  
<210> 19  
<211> 2265  
<212> PRT  
<213> *Macaca mulatta*  
  
<400> 19

ES 2 645 416 T3

Met Thr Asp Leu Leu Arg Ser Val Val Thr Val Ile Asp Val Phe Tyr  
 1 5 10 15

Lys Tyr Thr Lys Gln Asp Gly Glu Cys Gly Thr Leu Ser Lys Asp Glu  
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Phe His Pro Val Leu Lys Asn Pro  
 35 40 45

Asp Asp Pro Asp Thr Val Asp Val Ile Met His Met Leu Asp Arg Asp  
 50 55 60

His Asp Arg Arg Leu Asp Phe Thr Glu Phe Leu Leu Met Ile Phe Lys  
 65 70 75 80

Leu Thr Met Ala Cys Asn Lys Val Leu Ser Lys Glu Tyr Cys Lys Ala  
 85 90 95

Ser Gly Ser Lys Lys His Arg Arg Gly His Arg His Gln Glu Glu Glu  
 100 105 110

Ser Glu Thr Glu Glu Asp Glu Glu Asp Thr Pro Glu His Lys Ser Gly  
 115 120 125

Tyr Arg His Ser Ser Trp Ser Glu Gly Glu Glu His Gly Tyr Ser Ser  
 130 135 140

Gly His Ser Arg Gly Thr Val Lys Arg Arg His Gly Ser Asn Ser Arg  
 145 150 155 160

Arg Leu Gly Arg Gln Gly His Leu Ser Ser Ser Gly Asn Gln Glu Arg  
 165 170 175

Ser Gln Lys Arg Tyr His Arg Ser Ser Ser Gly His Ser Trp Ser Ser  
 180 185 190

Gly Lys Glu Arg His Gly Phe Ser Ser Gly Glu Leu Arg Glu Arg Ile  
 195 200 205

ES 2 645 416 T3

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



ES 2 645 416 T3

Ser Gly Ser Gly Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln His Glu Ser Arg Ser  
740 745 750

His Gln Ser Ser Tyr Gly Pro His Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser Ser  
755 760 765

Gly Tyr Gly Gln His Gly Ser Ser Ser Gly Gln Thr Ser Gly Phe Gly  
770 775 780

Gln Gln Gly Ser Ser Ser Ser Gln Tyr Ser Gly Phe Gly Gln His Gly  
785 790 795 800

Ser Gly Leu Gly Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Thr Gly Ser  
805 810 815

Gly Gln Phe Ser Gly Phe Gly Gln His Glu Ser Arg Ser His Gln Ser  
820 825 830

Ser Tyr Gly Gln His Gly Ser Gly Ser Ser Gln Ser Ser Gly Tyr Gly  
835 840 845

Gln His Gly Ser Ser Ser Gly His Thr Thr Gly Phe Gly Gln His Arg  
850 855 860

Ser Ser Ser Gly Gln Tyr Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Ser Gly Leu  
865 870 875 880

Gly Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Thr Gly Ser Gly Gln Ser  
885 890 895

Ser Gly Phe Gly Gln His Glu Ser Arg Ser His Gln Ser Ser Tyr Gly  
900 905 910

Gln His Gly Ser Gly Ser Ser Gln Ser Ser Ser Tyr Gly Gln His Gly  
915 920 925

Ser Ser Ser Gly Gln Thr Ser Gly Phe Gly Gln His Arg Ser Gly Ser  
930 935 940

Gly Gln Ser Ser Gly Phe Gly Gln Tyr Gly Leu Gly Ser Gly Gln Ser  
945 950 955 960

Ser Gly Phe Gly Gln His Gly Ser Gly Thr Gly Gln Ser Ser Gly Phe  
965 970 975

Ala Arg His Glu Tyr Arg Ser Gly Gln Ser Ser Tyr Gly Gln His Gly  
980 985 990

ES 2 645 416 T3

Thr Gly Ser Ser Gln Ser Ser Gly Cys Gly Gln Arg Glu Ser Gly Se  
 995 1000 1005

Gly Pro Thr Thr Gly Phe Gly Gln His Val Ser Gly Ser Asp Asn  
 1010 1015 1020

Phe Ser Ser Ser Gly Gln His Ile Ser Gly Ser Asp Gln Ser Thr  
 1025 1030 1035

Gly Phe Gly Gln Tyr Gly Ser Gly Ser Gly Gln Ser Thr Gly Leu  
 1040 1045 1050

Gly Gln Val Glu Ser Gln Gln Val Ala Ser Gly Ser Thr Val His  
 1055 1060 1065

Gly Arg Gln Glu Thr Thr His Gly Gln Thr Ile Asn Thr Ala Arg  
 1070 1075 1080

His Ser Gln Ser Gly Gln Gly Gln Ser Thr Gln Thr Gly Ser Arg  
 1085 1090 1095

Val Ser Arg Arg Arg Arg Ser Ser Gln Ser Glu Asn Ile Asp Ser  
 1100 1105 1110

Glu Val His Ser Arg Val Ser His Arg His Ser Glu His Ile Asp  
 1115 1120 1125

Thr Gln Val Gly Ser His Tyr Pro Glu Ser Gly Ser Thr Val His  
 1130 1135 1140

Arg Arg Gln Gly Thr Thr His Gly Gln Arg Gly Asp Thr Thr Arg  
 1145 1150 1155

His Ser His Ser Gly His Gly Gln Ser Thr Gln Thr Gly Ser Arg  
 1160 1165 1170

Thr Thr Gly Arg Gln Arg Phe Ser His Ser Asp Ala Thr Asp Ser  
 1175 1180 1185

Glu Val His Ser Gly Val Ser His Arg Pro His Ser Gln Glu His  
 1190 1195 1200

Thr His Gly Gln Asp Gly Ser Gln Leu Gly Glu Ser Gln Ser Thr  
 1205 1210 1215

Val His Glu Arg His Glu Thr Thr Tyr Gly Gln Thr Gly Asp Ala  
 1220 1225 1230

ES 2 645 416 T3

Thr Gly His Gly Tyr Ser Gly His Gly Gln Ser Thr Gln Ile Gly  
 1235 1240 1245  
 Ser Arg Thr Ser Gly Arg Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Ser Ser  
 1250 1255 1260  
 Asp Thr Glu Val His Ser Gly Gly Ser His Arg Pro His Ser Gln  
 1265 1270 1275  
 Glu Gln Thr His Gly Gln Ala Arg Ser Gln His Gly Glu Ser Arg  
 1280 1285 1290  
 Ser Thr Val His Glu Arg His Gly Thr Thr His Gly Gln Thr Gly  
 1295 1300 1305  
 Asp Thr Thr Arg Tyr Ala His Tyr His Asn Gly Gln Ser Ala Gln  
 1310 1315 1320  
 Arg Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Tyr  
 1325 1330 1335  
 Ser Asp Ser Glu Leu Tyr Ser Gly Gly Ser His Thr Tyr Ser Gly  
 1340 1345 1350  
 His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly Glu Ser Asp Ser  
 1355 1360 1365  
 Ile Val His Glu Arg Tyr Gly Thr Thr His Gly Gln Thr Gly Asp  
 1370 1375 1380  
 Thr Thr Arg His Ala His Tyr Ser His Gly Gln Ser Lys Gln Arg  
 1385 1390 1395  
 Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly His Ser Glu Tyr  
 1400 1405 1410  
 Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Gly Ser His Thr His Ser Gly  
 1415 1420 1425  
 His Thr His Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly  
 1430 1435 1440  
 Glu Ser Gly Ser Ser Gly His Gly Gly Gln Gly Thr Thr His Gly  
 1445 1450 1455  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Ala His Tyr Gly His Gly Gln  
 1460 1465 1470  
 Ser Thr Gln Arg Gly Ser Arg Thr Ala Gly Arg Arg Gly Ser Gly

ES 2 645 416 T3

1475						1480								1485
His Ser	Glu Tyr Ser Asp	Ser	Glu Gly His Ser	Gly	Val Ser His									
1490						1495								1500
Thr His	Ser Gly His Thr	His	Gly Gln Ala Gly	Ser	Gln His Gly									
1505						1510								1515
Glu Ser	Glu Ser Thr Val	His	Glu Arg Gln Gln	Thr	Thr His Gly									
1520						1525								1530
Gln Thr	Gly Asp Thr Thr	Arg	His Ala His Tyr	Gly	His Gly Gln									
1535						1540								1545
Ser Thr	Gln Thr Gly Ser	Arg	Thr Thr Gly Arg	Arg	Gly Ser Gly									
1550						1555								1560
His Ser	Glu Tyr Ser Asp	Ser	Glu Gly His Ser	Gly	Val Ser His									
1565						1570								1575
Thr His	Ser Gly His Thr	His	Gly Gln Ala Arg	Ser	Gln His Gly									
1580						1585								1590
Glu Ser	Gly Ser Ala Ile	His	Gly Arg Gln Gly	Thr	Ile His Gly									
1595						1600								1605
Gln Thr	Gly Asp Thr Thr	Arg	His Gly Gln Ser	Gly	His Gly Gln									
1610						1615								1620
Ser Thr	Gln Thr Gly Ser	Arg	Thr Thr Gly Arg	Arg	Gly Ser Gly									
1625						1630								1635
His Ser	Glu Tyr Ser Asp	Ser	Glu Gly His Ser	Gly	Gly Ser His									
1640						1645								1650
Thr His	Ser Gly His Thr	His	Gly Gln Ala Gly	Ser	Gln His Gly									
1655						1660								1665
Glu Ser	Gly Ser Thr Val	His	Gly Arg Gln Gly	Thr	Ile His Gly									
1670						1675								1680
Gln Thr	Gly Asp Thr Thr	Arg	His Gly Gln Ser	Gly	His Gly Gln									
1685						1690								1695
Ser Ile	Glu Thr Gly Ser	Arg	Thr Thr Gly Arg	Arg	Gly Ser Gly									
1700						1705								1710
His Ser	Glu Tyr Ser Asp	Ser	Glu Gly His Ser	Gly	Val Ser His									
1715						1720								1725

ES 2 645 416 T3

Thr His Ser Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly  
 1730 1735 1740  
 Glu Ser Glu Ser Thr Val His Glu Arg Gln Gln Thr Thr His Gly  
 1745 1750 1755  
 Gln Thr Gly Asp Ile Thr Glu His Gly His Ser Ser His Gly Gln  
 1760 1765 1770  
 Thr Thr Gln Thr Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly  
 1775 1780 1785  
 His Ser Glu Tyr Ser Asp Ser Glu Trp His Ser Gly Gly Ser His  
 1790 1795 1800  
 Thr His Ser Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Phe Gln His Gly  
 1805 1810 1815  
 Glu Ser Gly Ser Ala Val His Gly Arg Gln Gly Thr Ile His Gly  
 1820 1825 1830  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Gly Gln Ser Gly His Gly Glu  
 1835 1840 1845  
 Ser Ile Gln Thr Gly Ser Arg Thr Ile Gly Arg Arg Gly Ser Gly  
 1850 1855 1860  
 His Ser Glu Tyr Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Ile Ser His  
 1865 1870 1875  
 Thr His Ser Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly  
 1880 1885 1890  
 Glu Ser Gly Ser Ser Gly His Gly Arg Gln Gly Thr Ala His Gly  
 1895 1900 1905  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Ala His Tyr Asp His Gly Gln  
 1910 1915 1920  
 Ser Thr Gln Arg Gly Ser Arg Thr Ala Gly Arg Arg Gly Ser Gly  
 1925 1930 1935  
 His Ser Glu Tyr Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Gly Val Ser His  
 1940 1945 1950  
 Thr His Ser Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly  
 1955 1960 1965

ES 2 645 416 T3

Glu Ser Gly Ala Ala Val His Gly Arg Gln Gly Ile Ile His Gly  
 1970 1975 1980  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln  
 1985 1990 1995  
 Ser Thr Gln Arg Gly Ser Arg Thr Thr Gly Arg Arg Gly Ser Gly  
 2000 2005 2010  
 His Ser Glu Tyr Ser Asp Ser Val Gly His Ser Gly Val Ser His  
 2015 2020 2025  
 Thr His Ser Gly His Thr His Gly Leu Ala Gly Ser Gln His Gly  
 2030 2035 2040  
 Glu Ser Gly Ser Ser Gly His Gly Arg Gln Gly Thr Leu His Gly  
 2045 2050 2055  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Ala His Tyr Gly His Gly Gln  
 2060 2065 2070  
 Ser Thr Gln Arg Gly Ser Arg Thr Ala Gly Arg Arg Gly Ser Gly  
 2075 2080 2085  
 His Ser Glu Tyr Ser Asp Ser Glu Trp His Ser Gly Gly Ser His  
 2090 2095 2100  
 Thr His Ser Gly His Thr His Gly Gln Ala Gly Ser Gln His Gly  
 2105 2110 2115  
 Glu Ser Gly Ser Ala Val His Gly Arg Gln Gly Thr Ile His Gly  
 2120 2125 2130  
 Gln Thr Gly Asp Thr Thr Arg His Gly Gln Ser Gly His Gly Gln  
 2135 2140 2145  
 Ser Thr Gln Ile Gly Pro His Ser Ser Ser Ser Tyr Asn Tyr His  
 2150 2155 2160  
 Ser Glu Gly Thr Glu Arg Glu Arg Gly Gln Ser Gly Leu Val Trp  
 2165 2170 2175  
 Arg His Gly Ser Tyr Gly Ser Ala Asp Tyr Asp Tyr Gly Glu Ser  
 2180 2185 2190  
 Arg Phe Arg His Ser Gln His Gly Ser Val Ser Tyr Asn Ser Asn  
 2195 2200 2205

ES 2 645 416 T3

Pro Val Val Phe Lys Glu Arg Ser Asp Ile Arg Lys Ala Ser Ala  
 2210 2215 2220

Phe Gly Glu Asp His Pro Arg Tyr Tyr Ala Arg Tyr Val Asn Arg  
 2225 2230 2235

Gln Pro Gly Leu Tyr Arg His Ser Ser Asp Ile Ser Lys Gln Leu  
 2240 2245 2250

Gly Phe Ser Gln Ser Gln Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Glu  
 2255 2260 2265

5 <210> 20  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 20

Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Arg Arg  
 1 5 10

15 <210> 21  
 <211> 354  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 21





<210> 22  
<211> 279  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Péptido sintético

10

<400> 22

ES 2 645 416 T3

Gly Ser Gly Phe Tyr Pro Val Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Gln Glu His Ser  
1 5 10 15

Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln His Gly His Gln His Glu Gln Gln Arg  
20 25 30

Gly His Gln His Gln His Gln His Glu His Glu Gln Pro Glu Ser Gly  
35 40 45

His Arg Gln Gln Gln Ser Ser Gly Arg Gly His Gln Gly Ala His Gln  
50 55 60

Glu Gln Gly Arg Asp Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ser Asn Gln Gly His  
65 70 75 80

Ser Ser Ser Arg His Gln Ala Asp Ser Pro Arg Val Ser Ala Arg Ser  
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Arg Gly Gln Ser Pro Asp Ala Ser Gly Arg Ser Ser  
100 105 110

Asn Arg Arg Asp Arg Pro Arg Gln Pro Asn Pro Ser Gln Ser Ser Asp  
115 120 125

Ser Gln Val His Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Arg Arg Gly Gln Ser  
130 135 140

Ser Ser Ala Asn Arg Arg Ala Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gly Val Gln  
145 150 155 160

Gly Ala Ser Ala Gly Gly Leu Ala Ala Asp Ala Ser Arg Arg Ser Gly  
165 170 175

Ala Arg Gln Gly Gln Ala Ser Ala Gln Gly Arg Ala Gly Ser Gln Gly  
180 185 190

Gln Ala Gln Gly Arg Val Gly Ser Ser Ala Asp Arg Gln Gly Arg Arg  
195 200 205

Gly Val Ser Glu Ser Gln Ala Ser Asp Ser Glu Gly His Ser Asp Phe

ES 2 645 416 T3

210

215

220

Ser Glu Gly Gln Ala Val Gly Ala His Arg Gln Ser Gly Ala Gly Gln  
 225 230 235 240

Arg His Glu Gln Arg Ser Ser Arg Gly Gln His Gly Ser Gly Tyr Tyr  
 245 250 255

Tyr Glu Gln Glu His Ser Glu Glu Glu Ser Asp Ser Gln Arg Met Arg  
 260 265 270

Arg Met Arg Arg Met Arg Arg  
 275

5 <210> 23  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 23

Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Arg Arg  
 1 5 10

15 <210> 24  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 24

Arg Gly Arg Arg Gly Arg Arg Gly Arg Arg  
 1 5 10

25 <210> 25  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 25

Arg  
 1 5 10

<210> 26

ES 2 645 416 T3

<211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 26

10 **Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg**  
**1 5 10**

<210> 27  
<211> 10  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

20 <400> 27

**Arg Thr Arg Arg Thr Arg Arg Thr Arg Arg**  
**1 5 10**

<210> 28  
25 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
30 <223> Péptido sintético

<400> 28

**Arg Ser Arg Arg Ser Arg Arg Ser Arg Arg**  
**1 5 10**

35 <210> 29  
<211> 10  
<212> PRT  
40 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 29

45 **Arg Val Arg Arg Val Arg Arg Val Arg Arg**  
**1 5 10**

<210> 30  
50 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

55 <400> 30

ES 2 645 416 T3

**Arg Lys Arg Arg Lys Arg Arg Lys Arg Arg**  
1 5 10

5 <210> 31  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 31

**Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg**  
1 5

15 <210> 32  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 32

**Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg**  
1 5

25 <210> 33  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 33

**Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg**  
1 5

35 <210> 34  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 34

**Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg**  
1 5 10

50 <210> 35  
<211> 12

ES 2 645 416 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5  
<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 35

Arg  
1 5 10

10  
<210> 36  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15  
<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 36

Arg  
1 5 10

20  
<210> 37  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25  
<220>  
<223> Péptido sintético

30  
<400> 37

Arg  
1 5 10

35  
<210> 38  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40  
<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 38

Arg  
1 5 10 15

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un polipéptido recombinante que comprende (a) una secuencia de aminoácidos de filagrina; y (b) una secuencia señal de importación a células que comprende un motivo de dos a quince aminoácidos, en el que el motivo incluye al menos un resto arginina y al menos un resto metionina.
- 5 2. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que:
  - (a) la secuencia de aminoácidos de filagrina comprende SEQ ID NO:1,
  - (b) el motivo comprende la secuencia de aminoácidos de RM o MR,
  - (c) el motivo comprende SEQ ID NO:23, o
  - 10 (d) el polipéptido comprende SEQ ID NO:21 o SEQ ID NO:22, o preferentemente consiste en SEQ ID NO:21 o SEQ ID NO:22.
3. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que el polipéptido se define además como una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos de filagrina y la secuencia de aminoácidos de importación a células, o en el que la secuencia de aminoácidos de filagrina está unida al N- o C-terminal de la secuencia de señal de importación a células.
- 15 4. Una composición para su uso en el cuidado de la piel, que comprende una cantidad eficaz de un polipéptido según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. La composición de la reivindicación 4, comprendiendo la composición un componente lipídico, en particular un fosfolípido, o en la que la composición comprende del 0,001% al 5,0% en peso del polipéptido.
- 20 6. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición es una disolución, una crema, una loción, un gel, un ungüento o una emulsión, en particular una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.
7. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
8. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad de la piel o un trastorno de la piel de los cuales se sabe o se sospecha que un aumento en la filagrina intracelular sería beneficioso.
10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en la que el sujeto es un ser humano o en el que la enfermedad de la piel es la ictiosis vulgar o la dermatitis atópica.
- 30 11. La composición para el uso de la reivindicación 9, en la que la composición es para la aplicación tópica a una superficie de la piel de un sujeto, o en el que la composición comprende además al menos un agente adicional, en particular un hidratante, un agente exfoliante, un agente antiinflamatorio o un agente antimicrobiano.
12. Un kit que comprende un recipiente sellado que comprende un polipéptido recombinante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de la reivindicación 8.
- 35 13. El kit de la reivindicación 12, en el que el recipiente sellado es un vial, una botella, un dispensador o un paquete, o en el que el kit comprende además un aplicador.
14. El uso del polipéptido expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad de la piel o un trastorno de la piel de los cuales se sabe o se sospecha que un aumento en la filagrina intracelular sería beneficioso.