

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 338**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6809 (2008.01)

C07K 14/705 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2014 PCT/US2014/044770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14210585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2014 E 14745271 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3013978**

54 Título: **Procedimientos para identificar, aislar y utilizar receptores de odorantes y aromas**

30 Prioridad:

29.06.2013 US 201361841282 P

30.12.2013 US 201361921664 P

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

22.06.2020

73 Titular/es:

FIRMENICH SA (100.0%)

Rue de la Bergère 7

1242 Satigny, CH

72 Inventor/es:

PFISTER, PATRICK;

ROGERS, MATTHEW, E. y

PARRIS, KHALID, JEROD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 768 338 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

Procedimientos para identificar, aislar y utilizar receptores de odorantes y aromas

Campo

5 El campo técnico está dirigido a receptores de odorantes y aromas y a ensayos que pueden utilizarse para identificar compuestos odorantes y/o aromas y, más específicamente, a inhibidores o neutralizadores de compuestos de mal olor tales como el indol, o el escatol.

Antecedentes

10 El olfato es uno de los sistemas sensoriales humanos más complejos y peor comprendidos. Desde la activación de los receptores olfativos (OR) hasta la percepción, hay muchos pasos que aún requieren una investigación más profunda. Si pudiéramos entender cómo el código OR de odorantes específicos y de mezclas se traduce en la percepción, entonces podríamos explotar ese conocimiento para aportar un beneficio significativo en varias áreas. Estas áreas incluyen moduladores de olor como los neutralizadores del mal olor que bloquean la percepción de los olores desagradables, nuevos ingredientes de sabor y fragancia que reemplacen a los compuestos no biodegradables o tóxicos, y potenciadores de olor que limitarían nuestra dependencia de compuestos difíciles de obtener de fuentes naturales. El paradigma combinatorio del "código olfativo" se centra en la observación de que un solo OR puede activarse mediante múltiples odorantes, y por otro lado la mayoría de los odorantes son capaces de activar varios OR. En el genoma del ratón hay -1200 OR distintos. Los humanos, por el contrario, tienen -400. En ambos casos, el repertorio de OR se activa con muchos miles de odorantes en el mundo y es esta complejidad combinatoria la que permite el abanico de sensaciones olfativas que podemos percibir. Sin embargo, desde el 2010 se han identificado odorantes o ligandos solo para 82 OR de ratón (-77%) y 17 OR de humano (-44%) utilizando procedimientos tradicionales de identificación de odorantes activadores (*deorphanization*). Además, no se ha comprobado la relevancia fisiológica de la mayoría de los ligandos para los OR humanos, identificados fundamentalmente *in vitro*.

25 En la literatura se han descrito diferentes procedimientos de identificación de odorantes de activación de OR [por ejemplo, Touhara 2007 Deorphanizing vertebrate olfactory receptors: Recent advances in odorant-response assays Neurochem Int 51, 132-139 and Saito y col. (2009) Odor coding by a Mammalian receptor repertoire. Sci Signal 2, ra9 and Peterlin y col. (2014), The State of the Art of Odorant Receptor Deorphanization: a Report from the Orphanage, J Gen Physiol; 143(5): 527-42]. Muchos de estos procedimientos se basan exclusivamente en ensayos celulares en los que el OR se expresa en células no olfativas que son adecuadas para el cribado de alto rendimiento. Sin embargo, los OR a menudo quedan retenidos en el retículo endoplasmático de tales células heterólogas. Al fallar el desplazamiento hacia la superficie celular, los OR son por tanto incapaces de interactuar con el odorante [Min y col. (2004) Endoplasmic reticulum degradation impedes olfactory G-protein coupled receptor functional expression. BMC Cell Biol 5, 34]. Por tanto, un enfoque sistemático en el que de cientos a miles de líneas celulares diferentes, en el que cada línea celular posee una proteína OR única en la que puede evaluarse la actividad odorante, no es un enfoque adecuado para la decodificación completa de las interacciones combinatorias entre los odorantes y los OR ya que muchos o la mayoría de los receptores no funcionan correctamente en tales líneas celulares. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos procedimientos que puedan identificar de forma rápida y fiable el subconjunto relativamente pequeño de los OR, dentro de todo el abanico de OR que existen en un organismo, que se activan o se inhiben específicamente por uno o más odorantes. También existe la necesidad de un procedimiento que implique la identificación de OR a partir de las propias neuronas olfativas, en el que se presupone que los OR son completamente funcionales, evitando así los de sobra conocidos desafíos de los ensayos de OR en células no olfativas.

45 Los compuestos de mal olor tales como el indol, el escatol (3-metil-indol) y el p-cresol generan olores desagradables que surgen, por ejemplo, de las letrinas y otras fuentes del "baño" que contienen materia fecal. Por lo tanto, son convenientes neutralizadores del mal olor que enmascaran o reducen, por ejemplo, el olor humano de los compuestos. Hay una necesidad de identificar receptores de odorantes y, más particularmente, receptores de malos olores. También se han identificado receptores que se unen al indol y al escatol y se han descubierto y presentado los compuestos que se unen a esos receptores como moduladores potenciales del mal olor. Sin embargo, la rápida identificación del abanico completo de receptores que se unen a malos olores, particularmente receptores de indol o de escatol sigue siendo deseable debido a los numerosos OR que existen en los mamíferos. También se desean ensayos basados en nuevos receptores de mal olor para identificar nuevos compuestos potentes que se unen a estos receptores.

55 El documento WO 2012/169644 se refiere a un procedimiento para identificar un compuesto inhibidor del mal olor que comprende: añadir una sustancia de ensayo y una sustancia causante de mal olor a por lo menos un receptor olfativo seleccionado del grupo que consiste en OR5P3, OR2W1, OR5K1, OR8H1, y un polipéptido que tiene un 80 % o más de identidad en la secuencia de aminoácidos con respecto a uno cualquiera de los polipéptidos mencionados; medir la respuesta del receptor olfativo a la sustancia causante del mal olor; -identificar, basándose en la respuesta medida, la sustancia de prueba que puede suprimir la respuesta del receptor olfativo; y seleccionar, como un inhibidor de mal olor, la sustancia de prueba que puede suprimir la respuesta del receptor olfativo; en el que el mal olor es un olor a escatol o un olor a indol.

Sumario

La invención está definida por las reivindicaciones enmendadas.

En el presente documento se proporciona un procedimiento para identificar receptores olfativos que se activan por un compuesto odorante o por un aroma, que comprende:

- 5 a) disociar un epitelio olfativo aislado que contiene neuronas olfativas nativas en células individuales de una especie de mamífero no humano en la que cada neurona expresa un receptor olfativo;
- b) cargar las células olfativas con un tinte indicador que permita medir la actividad de unión a receptores de odorantes o aromas de los receptores olfativos;
- c) poner en contacto los receptores olfativos con compuestos odorantes o de aroma de forma secuencial;
- 10 d) medir los cambios en la actividad neuronal inducida por el odorante o aroma;
- e) aislar una o más neuronas olfativas que se activaron por un compuesto odorante o de aroma;
- f) amplificar el ARNm de los receptores olfativos aislados;
- g) secuenciar al menos una porción del transcriptoma del ARNm mediante secuenciación de nueva generación; y
- 15 h) determinar la identidad de un grupo de receptores olfativos seleccionados del grupo que consiste en receptores de odorante y aroma mediante la comparación de la secuencia del transcriptoma con una secuencia del genoma de referencia de la misma especie y de otras especies de vertebrados.

Además, en el presente documento se proporciona un procedimiento para identificar receptores olfativos que se activan por un compuesto de mal olor, que comprende:

- 20 a) disociar un epitelio olfativo aislado que contiene neuronas olfativas nativas en células individuales de una especie de mamífero no humano en la que cada neurona expresa un receptor olfativo;
- b) cargar las células olfativas con un tinte indicador que permita medir la actividad de unión a receptores de mal olor de los receptores olfativos;
- c) poner en contacto los receptores olfativos con compuestos de mal olor de forma secuencial;
- d) medir los cambios en la actividad neuronal inducida por odorante;
- 25 e) aislar una o más neuronas olfativas que se activaron por un compuesto de mal olor;
- f) amplificar el ARNm de los receptores olfativos aislados;
- g) secuenciar al menos una porción del transcriptoma del ARNm mediante secuenciación de nueva generación; y
- h) determinar la identidad de un grupo de receptores olfativos de mal olor comparando la secuencia del transcriptoma con una secuencia del genoma de referencia de la misma especie y de otras especies de vertebrados.
- 30

En el presente documento se proporciona, además, una secuencia aislada de ácido nucleico que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 85.

En el presente documento también se proporciona una secuencia de ácido nucleico aislada como se describe anteriormente que codifica un polipéptido que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86.

En el presente documento se proporciona además un polipéptido aislado que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86.

También se proporciona además una célula que está modificada de forma recombinante para expresar un polipéptido, descrito anteriormente.

Además se proporcionan ensayos para identificar compuestos que se unen a receptores de odorantes de indol y/o

escatol. En particular, en el presente documento se proporciona un procedimiento para identificar un compuesto que bloquea, inhibe, modula y/o mejora la actividad de un receptor olfativo que se activa por un compuesto seleccionado del grupo que consiste en indol y escatol, que comprende

- 5 a) poner en contacto el receptor, o una quimera o fragmento con un compuesto;
 b) ensayar si el compuesto tiene un efecto sobre la actividad del receptor; en el que el receptor es un polipéptido descrito anteriormente.

En una realización, la actividad del compuesto se determina comparando su unión con la del indol y/o el escatol. En otra realización, el receptor se pone en contacto con un compuesto en presencia de escatol y/o indol bajo condiciones que permiten la unión del compuesto junto con el escatol y/o el indol al receptor.

- 10 En una realización adicional, proporcionada en el presente documento, cuando se utiliza un ensayo funcional para medir la actividad de unión, el paso de medir una actividad de señalización de receptores proporcionados en el presente documento puede comprender la detección de un cambio en el nivel de un segundo mensajero. En otra realización, se proporciona la medición de una actividad de señalización en la que el paso de medir una actividad de señalización comprende la medición de la unión/acoplamiento o intercambio de nucleótidos de guanina, la actividad adenilato ciclasa, AMPc, la actividad proteína quinasa C, la actividad proteína quinasa A, la descomposición de fosfatidilinositol, diacilglicerol, inositol trifosfato, calcio intracelular, flujo de calcio, ácido araquidónico, la actividad MAP quinasa, la actividad tirosina quinasa, ensayo de melanóforos, un ensayo de inicialización de receptores o la expresión de genes reporteros. En una realización particular proporcionada en el presente documento, la medición de la actividad de señalización comprende utilizar un ensayo de fluorescencia o luminiscencia. Los ensayos de fluorescencia y luminiscencia pueden comprender el uso de fluoróforos sensibles a Ca²⁺ + incluyendo 00flu03Flu04 15 o Fura, (sondas moleculares); familia Ca3-kit (Molecular Device) y aequorina.

Descripción detallada de los dibujos

La **figura 1** muestra una visión general esquemática del procedimiento de identificación de odorantes activadores (*deorphanization*) de receptores de mal olor.

- 25 La **figura 2** muestra gráficos de imagenología de Ca²⁺ de 6 neuronas sensoriales olfativas independientes activadas específicamente tanto por indol como por escatol (50 μM de cada uno).

La **figura 3** muestra genes de receptores de mal olor identificados usando los procedimientos indicados en el presente documento.

- 30 Las **figuras 4A y 4B** muestran receptores de mal olor humanos y otros receptores de mal olor de ratones dentro de las familias Olfr740 (4A) y Olfr665 (4B) identificadas utilizando los procedimientos indicados en el presente documento.

Las **figuras 5A a 5E** muestran la actividad con indol y escatol de los OR de ratón Olfr743, Olfr746 y Olfr740 en células HEK293T.

- 35 Las **figuras 6A a 6J** muestran la actividad con indol y escatol de los receptores humanos OR52N2, OR11G2, OR5AC2, OR4C15, OR8S1, OR11H6 y OR11H4 y de los receptores de ratón Olfr665 y Olfr740 en células HEK293T.

La **figura 7** muestra la inhibición de la actividad del receptor de indol Olfr743 en células HEK293T de un compuesto de prueba.

Descripción detallada

- 40 Para las descripciones del presente documento y las reivindicaciones adjuntas, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. De forma similar, "comprende", "que comprende", "incluye", y "que incluye" son intercambiables y no pretenden ser limitativos.

- 45 Debe entenderse además que, cuando las descripciones de diversas realizaciones utilizan el término "que comprende", los expertos en la materia deben entender que, en algunos casos específicos, una realización puede describirse de forma alternativa utilizando el vocabulario "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Definiciones

Los siguientes términos tienen el significado que se les atribuye a menos que se especifique lo contrario.

- 50 "OR" se refiere a uno o más miembros de una familia de receptores acoplados a proteína G que se expresan en células olfativas. Las células receptoras olfativas también pueden identificarse basándose en la morfología o por la expresión de proteínas expresadas específicamente en las células olfativas. Los miembros de la familia de OR pueden tener la capacidad de actuar como receptores para la transducción olfativa.

OR de "indol" y/o "escatol" se refiere a un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G que se expresa en una célula olfativa, uniéndose y/o activándose dichos receptores por el indol y/o el escatol en un ensayo de unión o de actividad para identificar ligandos que se unen y/o activan GPCR. Tales ensayos se describen a continuación. Los receptores de indol y/o de escatol del presente documento incluirán fragmentos, variantes, que incluyen las sintéticas y las producidas de forma natural, y quimeras que responden o se unen al indol y/o al escatol.

Los ácidos nucleicos de "OR" codifican una familia de GPCR con siete regiones transmembrana que tienen "actividad de receptor acoplado a proteína G", por ejemplo, pueden unirse a proteínas G en respuesta a estímulos extracelulares y promover la producción de segundos mensajeros tales como IP₃, AMPc, GMPc y Ca²⁺ a través de la estimulación de enzimas tales como la fosfolipasa C y la adenilato ciclasa.

Los polipéptidos "OR" se consideran como tales si pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G de 7 dominios transmembrana codificados por un solo exón de ~1 kb de largo y exhiben motivos de aminoácidos específicos de receptores olfativos característicos. Los siete dominios se denominan dominios "transmembrana" o "TM" de TM I a TM VII conectados por tres dominios de "bucle celular interno" o "IC" de IC I a IC III, y tres dominios de "bucle celular externo" o "EC" de EC I a EC III. Los motivos se definen como, pero sin estar restringido a, el motivo MAYDRYVAIC que se superpone a TM III y IC II, el motivo FSTCSSH que se superpone a IC III y TM VI, el motivo PMLNPFYI en TM VII, así como tres restos de C conservados en EC II, y la presencia de restos de GN altamente conservados en TM I ((Zhang y Firestein (2002), The Olfactory Receptor Gene Superfamily of the Mouse. Nature Neuroscience: 5(2):124-33; Malnic y col., The Human Olfactory Receptor Gene Family: PNAS: 101(8):2584-9).).

La región del "dominio N terminal" comienza en el extremo N-terminal y se extiende a una región cercana al comienzo de la primera región transmembrana. El "dominio transmembrana", que comprende las siete "regiones transmembrana", se refiere al dominio de los polipéptidos OR que se encuentra dentro de la membrana plasmática, y también puede incluir los correspondientes bucles citoplasmáticos (intracelulares) y extracelulares. Las siete regiones transmembrana y los bucles extracelulares y citoplasmáticos pueden identificarse utilizando procedimientos estándar, como se describe en Kyte & Doolittle, J. Mol. Biol., 157:105-32 (1982), o en Stryer. La estructura general secundaria y terciaria de los dominios transmembranal, en particular de los siete dominios transmembrana de los receptores acoplados a proteína G tales como los receptores olfativos, son conocidas en la técnica. Por tanto, la secuencia de la estructura primaria puede diseñarse o predecirse basándose en secuencias de dominio transmembrana conocidas, como se describe en detalle a continuación. Estos dominios transmembrana son útiles para los ensayos de unión a ligando *in vitro*, tanto en fase soluble como en fase sólida.

La frase "ensayo funcional" en el contexto de los ensayos para probar compuestos que modulan la transducción olfativa mediada por miembros de la familia OR incluye la determinación de cualquier parámetro que esté indirecta o directamente bajo la influencia del receptor, por ejemplo, un parámetro funcional, efectos físicos y químicos. Esto incluye la unión de ligandos, cambios en el flujo de iones, potencial de la membrana, flujo de corriente, transcripción, unión de la proteína G, fosforilación o desfosforilación de GPCR, interacciones receptor-ligando en la transducción de señales, concentraciones de segundos mensajeros (por ejemplo, AMPc, GMPc, IP₃, o Ca²⁺ intracelular), *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* y también incluye otros efectos fisiológicos tales como aumentos o disminuciones de la liberación de neurotransmisores u hormonas. En el presente documento se incluyen ensayos funcionales para un compuesto que aumenta o disminuye un parámetro que está indirecta o directamente bajo la influencia de un miembro de la familia OR, por ejemplo, un parámetro funcional, efectos físicos y químicos. Tales ensayos funcionales o efectos pueden medirse por cualquier medio conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, cambios en las características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), hidrodinámica (por ejemplo, en la forma), propiedades cromatográficas, o propiedades de solubilidad, fijación de membranas, tintes sensibles al voltaje, corrientes de célula entera, descarga de radioisótopos, marcadores inducibles, expresión de genes OR de ovocito; expresión de OR en un cultivo celular; activación transcripcional de genes OR; ensayos de unión a ligando; voltaje, potencial de membrana y cambios en la conductancia; ensayos de flujo de iones; cambios en los segundos mensajeros intracelulares tales como el AMPc, el GMPc y el inositol trifosfato (IP₃); cambios en los niveles de calcio intracelular; liberación de neurotransmisores, y similares.

Los "inhibidores", "activadores", "neutralizadores" y "moduladores" de los genes o proteínas OR se utilizan indistintamente para referirse a moléculas inhibitoras, activadoras o moduladoras identificadas utilizando ensayos *ex vivo*, *in vitro* e *in vivo* para la transducción olfativa, por ejemplo, ligandos, agonistas, antagonistas, y sus homólogos y miméticos. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen, bloquean parcialmente o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la transducción olfativa, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, activan, facilitan, favorecen la activación, sensibilizan o regulan positivamente la transducción olfativa, por ejemplo, agonistas. Los moduladores incluyen compuestos que, por ejemplo, alteran la interacción de un receptor con: proteínas extracelulares que se unen a activadores o inhibidores (por ejemplo, proteínas de unión a odorantes, ebnerina y otros miembros de la familia de transportadores hidrófobos); proteínas G; quinasas (por ejemplo, homólogos de la rodopsina quinasa y de quinasas de receptores beta adrenérgicos que participan en la desactivación y desensibilización de un receptor); y arrestinas, que también desactivan y desensibilizan los receptores. Los moduladores pueden incluir versiones modificadas genéticamente de miembros de la familia de los OR, por ejemplo, con actividad alterada, así como ligandos producidos de forma natural y sintéticos, antagonistas, agonistas, moléculas químicas pequeñas y similares. Tales ensayos para inhibidores y activadores incluyen, por ejemplo, expresar

miembros de la familia OR en las células o en membranas celulares, aplicar supuestos compuestos moduladores, en presencia o ausencia de moléculas de sabor o fragancia, por ejemplo, sabores dulces o malos olores, y luego determinar los efectos funcionales sobre la transducción olfativa, como describe anteriormente. Para examinar el alcance de la modulación, se comparan muestras o ensayos que comprenden miembros de la familia de los OR que se tratan con un activador, inhibidor o modulador potencial con muestras control sin el inhibidor, activador o modulador. A las muestras control (no tratadas con moduladores) se les asigna un valor de actividad OR relativo del 100 %. La inhibición de un OR se logra cuando el valor de actividad OR relativo al control es de aproximadamente el 80 %, opcionalmente del 50 % o del 25-0 %. La activación de un OR se logra cuando el valor de actividad OR relativo al control es un 110 %, opcionalmente un 150 %, opcionalmente un 200-500 %, o un 1000-3000 % más alto.

Los términos "purificado", "sustancialmente purificado", y "aislado", como se usan en el presente documento, se refieren al estado de estar libre de otros compuestos distintos con los que el compuesto de la descripción está asociado normalmente en su estado natural, de forma que el objeto "purificado", "sustancialmente purificado", y "aislado" comprende al menos el 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 % o 20 % y, preferentemente, al menos el 50 % o 75 % de la masa, en peso, de una muestra determinada. En una realización preferida, estos términos se refieren al compuesto de la descripción que comprende al menos el 95 % de la masa, en peso, de una muestra determinada. Como se usa en el presente documento, los términos "purificado", "sustancialmente purificado", y "aislado", cuando se refieren a un ácido nucleico o a una proteína, de ácidos nucleicos o proteínas, también se refieren a un estado de purificación o concentración diferente al producido de forma natural en el cuerpo de un mamífero, especialmente en el cuerpo de un mamífero, especialmente en el cuerpo humano, incluyendo (1) la purificación de otras estructuras o compuestos asociados o (2) la asociación con estructuras o compuestos con los que normalmente no está asociado en el cuerpo de un mamífero, especialmente en el cuerpo humano, están dentro del significado de "aislado". El ácido nucleico o la proteína, o las clases de ácidos nucleicos o proteínas, descritos en el presente documento, pueden aislarse o asociarse de otra manera con estructuras o compuestos con los que normalmente no están asociados en la naturaleza, de acuerdo con una variedad de procedimientos y procesos conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado", cuando se refiere a un ácido nucleico o polipéptido, se refiere a un estado de purificación o concentración diferente al que se produce de forma natural en el cuerpo de un mamífero, especialmente en el cuerpo humano. Cualquier grado de purificación o concentración mayor que el que se produce de forma natural en el cuerpo, incluyendo (1) la purificación de otras estructuras o compuestos asociados que se producen de forma natural, o (2) la asociación con estructuras o compuestos con los cuales no está normalmente asociado en el cuerpo, está dentro del significado de "aislado" como se usa en el presente documento. Los ácidos nucleicos o polipéptidos descritos en el presente documento pueden aislarse o asociarse de otra manera con estructuras o compuestos con los cuales no están normalmente asociados en la naturaleza, de acuerdo con una variedad de procedimientos y procesos conocidos para los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, los términos "amplificar" y "amplificación" se refieren al uso de cualquier metodología de amplificación adecuada para generar o detectar un recombinante de un ácido nucleico expresado de forma natural, como se describe en detalle, a continuación. Por ejemplo, la descripción proporciona procedimientos y reactivos (por ejemplo, pares de cebadores de oligonucleótidos degenerados específicos) para la amplificación (por ejemplo, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, PCR) de los ácidos nucleicos de la descripción expresados de forma natural (por ejemplo, genómicos o ARNm) o recombinantes (por ejemplo, ADNc) *in vivo* o *in vitro*.

La expresión "receptor 7- transmembrana" designa a un polipéptido que pertenece a una superfamilia de proteínas transmembrana que tienen siete dominios que abarcan la membrana plasmática siete veces (por lo tanto, los siete dominios se denominan dominios "transmembrana" o "TM" TM I a TM VII). Cada una de las familias de receptores olfativos y ciertos receptores gustativos pertenecen a esta superfamilia. Los polipéptidos de los receptores 7-transmembrana tienen estructuras primarias, secundarias y terciarias similares y características, como se discute con más detalle a continuación.

La expresión "ácido nucleico" o "secuencia de ácido nucleico" se refiere a un oligonucleótido desoxirribonucleótido o ribonucleótido en forma monocatenaria o bicatenaria. La expresión abarca ácidos nucleicos, es decir, oligonucleótidos, que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales. La expresión también abarca estructuras similares a ácidos nucleicos con esqueletos sintéticos. A menos que se indique lo contrario, una secuencia particular de ácido nucleico también abarca implícitamente variantes modificadas de forma conservadora de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como también la secuencia indicada explícitamente. Específicamente, las sustituciones de codones degenerados pueden lograrse mediante la generación, por ejemplo, de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados se sustituye por restos de base mixta y/o desoxiinosina.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a un polímero de restos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más restos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos naturales y a polímeros de aminoácidos no naturales. El término "heterólogo", cuando se utiliza haciendo referencia a porciones de un ácido nucleico, indica que el ácido nucleico comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma proporción entre sí en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido

nucleico se produce típicamente de forma recombinante, teniendo dos o más secuencias de genes no relacionados dispuestas para formar un nuevo ácido nucleico funcional, por ejemplo, un promotor de una fuente y una región codificante de otra fuente. De forma similar, una proteína heteróloga indica que la proteína comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma proporción entre sí en la naturaleza (por ejemplo, una proteína de fusión o una quimera).

Como se usa en el presente documento, "recombinante" se refiere a un polinucleótido sintetizado o manipulado de otra manera *in vitro* (por ejemplo, un "polinucleótido recombinante"), a procedimientos de utilización de polinucleótidos recombinantes para producir productos génicos en las células u otros sistemas biológicos, o a un polipéptido ("proteína recombinante") codificado por un polinucleótido recombinante. "Medios recombinantes" se refiere también a la ligación de ácidos nucleicos que tienen varias regiones o dominios codificantes o secuencias promotoras de diferentes fuentes en un casete de expresión o vector de expresión de, por ejemplo, expresión inducible o constitutiva de una proteína de fusión que comprende un dominio de translocación de la descripción y una secuencia de ácido nucleico amplificada utilizando un cebador de la descripción.

La expresión "vector de expresión" se refiere a cualquier sistema de expresión recombinante con el fin de expresar una secuencia de ácido nucleico de la descripción *in vitro* o *in vivo*, de forma constitutiva o inducible, en cualquier célula, incluyendo una célula procariota, levadura, célula fúngica, célula vegetal, célula de insecto o de mamífero. La expresión incluye sistemas de expresión lineales o circulares. La expresión incluye sistemas de expresión que permanecen episomales o se integran en el genoma de la célula hospedadora. Los sistemas de expresión pueden tener la capacidad de autoreplicarse o no, es decir, de dirigir únicamente la expresión transitoria en una célula. El término incluye la expresión recombinante de "casetes que contienen solo los elementos mínimos necesarios para la transcripción del ácido nucleico recombinante".

Por "célula hospedadora" se entiende una célula que contiene un vector de expresión y favorece la replicación o expresión del vector de expresión. Las células hospedadoras pueden ser células procariotas tales como *E. coli*, o células eucariotas tales como células de levadura, de insecto, anfibio o mamífero tales como CHO, HeLa, HEK-293 y similares, por ejemplo, células cultivadas, explantes y células *in vivo*.

En una realización del presente documento se proporciona una secuencia de ácido nucleico aislada que tiene al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % de identidad de secuencia con una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71 y SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 85.

En una realización del presente documento se proporciona una secuencia de ácido nucleico aislada como se describe anteriormente que codifica un polipéptido que tiene al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72 y SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86.

En una realización adicional se proporciona en el presente documento una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido que tiene al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % de identidad de secuencia con un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72 y SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86, o un fragmento biológicamente activo de tal polipéptido.

En una realización adicional del presente documento se proporciona un polipéptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72 y SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86, o un fragmento biológicamente activo de tal polipéptido.

En una realización adicional del presente documento se proporciona un polipéptido aislado que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84 y SEQ ID NO: 86, o un fragmento biológicamente activo de tal polipéptido.

Para los fines de la presente descripción, un fragmento biológicamente activo de un polipéptido de la descripción es un fragmento de tal polipéptido capaz de exhibir la actividad de señalización del receptor del cual es un fragmento. Tal fragmento puede exhibir el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o sustancialmente toda la actividad de señalización del receptor del que es un fragmento.

Un procedimiento permite a un experto en la materia identificar rápidamente el subconjunto relativamente pequeño de receptores de odorantes (OR), dentro del total de la población de ~1.200 OR que existen en el genoma de los roedores, cuyos homólogos genéticos humanos probablemente codifican una característica de olor específica en los seres humanos. La figura 1 es una visión general esquemática del procedimiento. El tejido olfativo intacto del epitelio del ratón (OE) se disocia mediante un tratamiento mecánico y enzimático en células individuales. Las neuronas sensoriales olfativas individuales (OSN) resultantes se colocan en cubreobjetos de vidrio y se cargan con un tinte indicador de calcio (por ejemplo, Fura-2) para detectar la actividad celular. Los cubreobjetos se colocan después en una cámara de perfusión y se bañan en una solución salina fisiológica. Los odorantes de prueba de mal olor se diluyen en una solución salina fisiológica y se perfunden sobre las células. La actividad de la OSN se detecta entonces realizando un seguimiento de los cambios en el flujo de calcio intracelular a través de un cambio en la fluorescencia de Fura-2 y un microscopio de fluorescencia. Es importante, en algunos casos, que solo uno o dos de los ~1200 genes OR posibles se expresan en una determinada OSN. Esto significa que la actividad de una determinada OSN se dirige exclusivamente por un solo tipo de proteína OR expresada en la superficie celular. Un sistema semiautomático de imagenología de calcio con un sistema de inyección de odorante finamente controlado y una platina móvil permite el seguimiento de ~2500 OSN en un solo experimento. Con ~1200 genes OR en ratón, este rendimiento asegura un muestreo representativo de todo el abanico de OR. Utilizando una pipeta de vidrio se recogen una o más OSN que responden a uno o más odorantes de prueba y se desplazan en un microtubo para la posterior extracción de ARN, amplificación y secuenciación de nueva generación (NGS) de transcriptomas de las OSN. Se ha presentado en la literatura la secuenciación de transcriptomas basada en NGS a partir de cantidades muy pequeñas de material inicial (<100 células). Sin embargo, no se ha aplicado todavía para el fin específico de identificación de odorantes activadores del receptor acoplado a proteína G (GPCR) que se sepa; en particular, de receptores olfativos. Utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, si se desea, se pueden agrupar varias OSN en el mismo microtubo. Después, las lecturas de secuencia de partida se mapean con respecto a un genoma de referencia, se inspeccionan visualmente para la alineación y anotación apropiadas, y se analizan para el mapeo de falsos positivos debidos a, por ejemplo, secuencias repetidas del genoma. El resultado es una lista de OR de ratón candidatos que probablemente se activen por el mismo o los mismos odorantes de prueba de mal olor utilizados para cribar las OSN de ratón. Las secuencias de proteínas OR de ratón candidatas se utilizan entonces para consultar (por ejemplo, BLASTP) bases de datos públicas del genoma del ratón para obtener una lista completa de secuencias de OR de ratón candidatas. Estos candidatos están relacionados por homología de secuencia (es decir, son parálogos) con las secuencias de OR derivadas de NGS identificadas originalmente de las neuronas que se activaron por indol y/o escatol. La lista completa de los parálogos de ratón (derivados de NGS y BLASTP) se utiliza después para consultar bases de datos públicas del genoma humano para obtener una lista de secuencias de OR humanas candidatas que están relacionadas (es decir, ortólogas) con las secuencias de OR de ratón. El resultado es una lista completa de OR candidatos de ratón y de humano que probablemente se activen por los odorantes de prueba. Para confirmar la actividad de los genes de OR candidatos resultantes, pueden clonarse ADNc de dichos genes en vectores de expresión disponibles y transfectarse en células cultivadas que puedan someterse a un cribado de alto rendimiento (por ejemplo, HEK293T). Las líneas celulares resultantes, conteniendo cada una de ellas un ADNc de un OR candidato expresado de forma recombinante, posteriormente pueden examinarse en un ensayo de actividad basado en células con los odorantes de prueba utilizados en la imagenología de calcio y otros odorantes relacionados con la estructura o la organoléptica.

En una realización particular, se aísla el epitelio olfativo que contiene la neurona olfativa nativa de un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón) y se disocia en células individuales de acuerdo con, por ejemplo, Araneda y col. (2004), A Pharmacological Profile of the Aldehyde Receptor Repertoire in Rat Olfactory Epithelium. *Journal of Physiology*: 555:743-756. En una realización particular, cada neurona expresa solo uno o dos receptores a la vez. El tejido olfativo utilizado para generar las neuronas olfativas es, en una realización, de un mamífero no humano que tiene datos disponibles públicamente sobre los receptores y las secuencias asociadas. Esto incluye tejido de ratón, rata y hámster. El protocolo de disociación debe optimizarse para asegurar una alta tasa de neuronas supervivientes registrables. En una realización particular se registraron un mínimo de aproximadamente 1500 neuronas sensoriales distintas.

En una realización adicional, el indicador se selecciona a partir de un tinte indicador de calcio fluorescente, una proteína indicadora de calcio, un indicador fluorescente de AMPc, una proteína reportera mediada por el elemento de respuesta a AMPc (CRE), un ensayo bioquímico HTRF de AMPc, un ensayo de beta-arrestina o un registro

electrofisiológico. Particularmente, se selecciona un tinte indicador de calcio que puede utilizarse para realizar un seguimiento de la actividad de los receptores olfativos expresados en la membrana de las neuronas olfativas (por ejemplo, Fura-2 AM).

5 En una realización particular, los compuestos se examinan secuencialmente y se miden los cambios en la fluorescencia del tinte de calcio dependientes de los odorantes utilizando un microscopio de fluorescencia o un clasificador de células activado por fluorescencia (FACS).

A modo de ejemplo, se aíslan neuronas olfativas después del cribado con uno o más compuestos de mal olor utilizando un microelectrodo de vidrio acoplado a un micromanipulador o una máquina FACS. Más particularmente, se aísla al menos 1 neurona. Las neuronas sensoriales olfativas de los ratones se criban mediante imagenología de Ca^{2+} , de forma similar a los procedimientos descritos anteriormente (Malnic y col.; Areneda y col., 2004). Particularmente, se utiliza una platina de microscopio móvil motorizada para aumentar el número de células que pueden examinarse hasta al menos 1500 por experimento. Dado que hay aproximadamente 1200 receptores olfativos diferentes en el ratón y cada neurona sensorial olfativa expresa solo 1 o 2 de los 1200 genes de receptores olfativos, esta capacidad de cribado cubrirá prácticamente todo el repertorio de receptores de odorantes de ratones. En otras palabras, la combinación de imagenología de calcio para el cribado de neuronas sensoriales olfativas de alto rendimiento lleva a la identificación de casi todos los receptores de odorantes que responden a un perfil particular de odorantes. En un aspecto particular, pueden aislarse odorantes que responden tanto al indol como al escatol, dos compuestos de mal olor de letrinas comunes.

20 Para la imagenología de calcio de las neuronas olfativas, puede diseccionarse el epitelio olfativo principal de un ratón antes de la disociación neuronal. El epitelio olfativo diseccionado puede entonces transferirse a un tampón de disociación para la disociación mecánica y enzimática. Las neuronas disociadas pueden entonces sembrarse en un cubreobjetos permitiendo el cribado de miles de células por microscopía de fluorescencia y las células pueden cargarse con un tinte sensible al calcio (Fura-2 AM), por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos a 31 °C y transferirse al microscopio listo para el cribado. Las células se estimulan mediante la perfusión de soluciones diluidas de odorantes (en solución salina fisiológica) sobre las neuronas olfativas disociadas. Las células raras que responden al compuesto de mal olor se identifican, por ejemplo, estimulando los receptores con 50 μ m de los compuestos de mal olor y luego realizando un seguimiento del flujo intracelular de Ca^{2+} indicado por los cambios en la fluorescencia de Fura-2. Después del análisis, las células que responden pueden recuperarse de un cubreobjetos de vidrio con una micropipeta de succión. Las células aisladas se agrupan entonces en una muestra para la posterior identificación de los genes de los receptores de odorantes expresados como ARNm en las células que responden.

30 En una realización particular, el ARNm de las neuronas olfativas se purifica y amplifica según el procedimiento descrito generalmente en Marko, N. F., y col., (2005) A robust method for the amplification of RNA in the sense orientation. BMC genomics, 6, 27; doi:10.1186/1471-2164-6-27 (procedimiento de Eberwine). Al menos una porción del transcriptoma (hasta incluir todo el transcriptoma) se secuencia utilizando la secuenciación de nueva generación (NGS) o se hibrida con genes conocidos utilizando tecnologías de micromatrices. La NGS se discute y describe de menra general en Metzker, M. L. (2010). Sequencing technologies - the next generation. Nature reviews. Genetics, 11(1), 31-46; doi:10.1038/nrg262. En una realización particular, se agrupa un mínimo de 5 neuronas que presentan el mismo perfil de respuesta y el ARNm se amplifica mediante dos rondas consecutivas de transcripción *in vitro* (IVT). El ARNm se libera mediante lisis celular inmediatamente después de la recolección; no se lleva a cabo ningún paso de purificación ni de ADNasa. La amplificación se puede realizar de acuerdo con el kit de ARN de MessageAmpI (Ambion, AMA1751) con los siguientes parámetros: dos rondas de IVT consecutivas de 14 horas de duración.

45 En una realización adicional, la identidad de un grupo o familia de genes de receptores olfativos de mal olor se determina (por ejemplo, hasta el número de neuronas recogidas) comparando los resultados de la NGS con una secuencia del genoma de referencia de la misma especie. Particularmente, los supuestos receptores de malos olores serán los ARNm más abundantes en la muestra de NGS derivada de la neurona olfativa o que estén presentes en más de una réplica biológica independiente. Debido a la naturaleza combinatoria del código olfativo (un compuesto activa muchos OR y un OR puede ser activado por muchos compuestos), el hecho de agrupar varias neuronas activadas por compuestos dados permite la recuperación de prácticamente todos los receptores responsables de la percepción de estas moléculas en un solo experimento de NGS. Por lo tanto, agrupar neuronas funcionalmente similares mejora enormemente el rendimiento y la velocidad de identificación de odorantes activadores.

50 Después se usan herramientas bioinformáticas estándar para identificar el o los receptores de odorantes humanos más estrechamente relacionados con otros posibles receptores de mal olor de mamíferos (no humanos) bajo el supuesto de que las secuencias de receptores homólogos conservan una función similar. Adipietro y col. (2012) Functional Evolution of Mammalian Odorant Receptors. PLoS Genet 8(7): e1002821. doi:10.1371/journal.pgen.1002821. Pueden utilizarse parámetros por defecto del algoritmo BLASTP y/o BLASTN.

60 El receptor de mal olor humano o de mamíferos no humanos puede adaptarse a un ensayo funcional que puede utilizarse para identificar compuestos que imitan, bloquean, modulan y/o mejoran la actividad de un compuesto de mal olor. En particular, el ensayo puede ser un ensayo celular y el procedimiento para identificar compuestos puede ser un ensayo de cribado de alto rendimiento. Más particularmente, en el presente documento se proporcionan ensayos basados en receptores adaptables para el cribado de alto rendimiento de receptores con bibliotecas de compuestos

para el descubrimiento de compuestos de modulación (por ejemplo, bloqueantes, potenciadores y enmascaradores).

En una realización particular, las secuencias del gen del receptor de mal olor se identifican a partir de las células sensibles al indol y al escatol como se indica a continuación: se calientan neuronas agrupadas a 75 °C durante 10 minutos para romper la membrana celular y hacer que su ARNm esté disponible para su amplificación. Este paso de amplificación es importante cuando se aplican tecnologías de NGS con una cantidad limitada de material de partida, típicamente entre 1 y 15 células. Una amplificación lineal de acuerdo con el procedimiento de Eberwine (IVT) asegura el mantenimiento de los niveles relativos de transcripción de los genes expresados. Se utilizan dos rondas consecutivas de transcripción *in vitro* durante la noche (14h) para producir cantidades suficientes de ARNc; El ARNc amplificado se utiliza entonces para generar una librería de ADNc HiSeq de Illumina. Las secuencias cortas resultantes de típicamente 75-150 pares de bases (comúnmente conocidas como "lecturas") se alinean frente al genoma de referencia del ratón (tal como la versión UCSC mm9 o mm10) con el fin de construir el transcriptoma completo de estas células. El análisis cuantitativo de los datos del transcriptoma produce una lista de genes transcritos de los receptores de odorantes y sus respectivos niveles de expresión. Los genes de receptores de odorantes que muestran los niveles más abundantes de ARNm (las "lecturas" más abundantes) o están presentes en más de una réplica del experimento se consideran supuestos receptores de indol y escatol.

Los genes OR de ratón predichos se utilizan entonces para extraer las últimas versiones de las bases de datos de genomas tanto de ratones como de seres humanos con el fin de identificar los receptores más estrechamente relacionados (es decir, la mayor similitud de secuencia) en el ratón (genes parálogos) y en el humano (genes ortólogos). Este procedimiento puede realizarse utilizando el algoritmo de búsqueda BLAST (disponible públicamente en el sitio web del NCBI), una herramienta de búsqueda de similitudes de secuencia, en la que cada supuesta secuencia genética obtenida previamente del análisis inicial del transcriptoma se utiliza como secuencia de consulta. Los genes recién identificados que se han identificado por este procedimiento de extracción de datos también se consideran receptores de mal olor potenciales, bajo el supuesto de que los genes parálogos y ortólogos tienen una gran probabilidad de poseer actividades similares. En una realización particular, la comparación por pares de la homología de secuencia se lleva a cabo para identificar los receptores estrechamente relacionados en el ratón y en los humanos utilizando el siguiente esquema iterativo: Paso de secuencia de consulta BLASTN/BLASTP Resultado candidato de ratón 1 → Parálogo de ratón 1 y ortólogo humano 1 Parálogo de ratón 1→Ortólogo humano 2 Ortólogo humano 1→Parálogo humano 1 Ortólogo humano 2→Parálogo humano 2 Parálogo = homólogo en la misma especie Ortólogo = homólogo en otras especies. Los genes parálogos se alinean entonces usando una herramienta de alineación múltiple para generar un árbol filogenético. Los datos funcionales *in vitro* pueden interpretarse a la luz de dicha relación filogenética entre receptores estrechamente relacionados pero distintos. Este paso es esencial en la identificación de familias completas de genes OR que respondan, en diversos grados, a los compuestos de prueba, por ejemplo indol y escatol. Para completar el procedimiento de identificación de odorantes activadores, los genes OR candidatos se expresan además *in vitro* para confirmar su actividad frente a los compuestos utilizados para aislar las neuronas sensoriales olfativas y otros compuestos de interés estructuralmente relacionados. En una realización, para completar el procedimiento de identificación de odorantes activadores, los genes OR candidatos se expresan además *in vitro* para confirmar la actividad contra los compuestos utilizados inicialmente para aislar dichas neuronas sensoriales olfativas. Los mismos genes OR candidatos expresados *in vitro* se criban además con otros compuestos de interés estructuralmente relacionados.

Los siguientes receptores han sido identificados directamente por secuenciación (NGS) del transcriptoma de las neuronas olfativas que responden a los malos olores del indol y del escatol (OR de ratón), utilizando el proceso y el procedimiento descritos en el presente documento. Los receptores de indol y escatol humanos con el mayor grado de identidad de aminoácidos con los OR de los ratones se identificaron posteriormente mediante la búsqueda en las bases de datos de genomas disponibles (tabla 1). Los receptores de ratón Olfr740 y Olfr665 se identificaron inicialmente a través del procedimiento de NGS descrito en el presente documento, después de escoger las células que respondieron a la exposición tanto al indol como al escatol. Los correspondientes receptores humanos homólogos, OR11G2 y OR52N2, respectivamente, se identificaron además mediante comparaciones de similitud de secuencias de aminoácidos. Como se demuestra en los ejemplos 4 y 5, los receptores de ratón candidatos Olfr740 y Olfr665 y sus homólogos humanos OR11G2 y OR52N2 se activaron *in vitro* por indol y por escatol y por lo tanto se describen como receptores de indol y/o escatol. De forma similar, los receptores de ratón candidatos Olfr 746, Olfr745, Olfr207, Olfr1211 y Olfr257 condujeron a la identificación de los receptores humanos OR11H4, OR11H6, OR5AC2, OR4C15 y OR8S1, respectivamente, siguiendo los mismos pasos. Estos genes OR humanos también respondieron tanto al indol como al escatol *in vitro*. Tomados en conjunto, siete de los siete supuestos receptores humanos probados e identificados por el procedimiento descrito en el presente documento se confirmaron como receptores de indol y de escatol, apoyando además el procedimiento para la identificación eficiente de los receptores de indol y de escatol humanos.

Este enfoque del procedimiento de identificación de odorantes activadores de receptores de odorantes tiene varias ventajas importantes sobre los procedimientos de RT-PCR de célula única previamente establecidos. En primer lugar, al agrupar múltiples neuronas que comparten propiedades de unión similares a los olores y/o aromas, un único experimento de secuenciación de ARNm (NGS) identifica prácticamente todos los receptores que se activan por los compuestos de mal olor diana. Por lo tanto, el rendimiento es mayor que el que se había logrado anteriormente. En segundo lugar, debido a que varias células pueden agruparse en una muestra, este enfoque permite la selección de genes a través de una comparación exhaustiva de las muestras replicadas a través de los experimentos. En tercer

lugar, la NGS no requiere el uso de cebadores de PCR específicos para un OR. la NGS tampoco requiere el uso de cebadores degenerados específicos para los OR, que son problemáticos y a menudo conducen a falsos positivos debido a una amplificación de PCR no lineal o no específica. En particular, ya que las secuencias que codifican los OR se encuentran dentro de un único exón, la contaminación de la muestra con ADN genómico puede conducir fácilmente a una amplificación inespecífica de las secuencias del gen OR. En cuarto lugar, el análisis de RT-PCR es difícil de realizar en muestras agrupadas debido a la tasa inherente de falsos positivos. Se han realizado experimentos de hibridación de ARNm de célula única utilizando chips de micromatriz de ADN de alta densidad. Sin embargo, este enfoque es generalmente menos sensible que la NGS y se restringe aún más a los genes conocidos para los que se deben sintetizar las correspondientes sondas de ADN. Por lo tanto, el uso de la NGS es significativamente ventajoso para identificar rápidamente el OR y, en última instancia, da lugar a una selección más precisa de receptores candidatos en comparación con los enfoques estándar (por ejemplo, RT-PCR y micromatrices).

En una realización adicional, los receptores de ratón identificados de neuronas olfativas aisladas que responden tanto al indol como al escatol se modifican en su extremo N-terminal con una secuencia polipeptídica corta (por ejemplo, el receptor de rodopsina bovina - Rho, o Flag), se expresan transitoriamente en células HEK 293T y se estimulan por separado con indol y escatol para confirmar su identidad como receptores de indol/escatol fidedignos. La co-expresión de la subunidad alfa G humana $G_{\alpha_{olf}}$ (SEQ ID NO: 21) activa la vía de transducción de G que conduce a un aumento interno del AMPc al unirse al ligando apropiado. Los resultados confirman la identidad de Olfr740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), Olfr743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6) y Olfr746 (SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38) como receptores de indol-escatol.

En otro aspecto, se identificó el receptor humano OR52N2 (SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12) debido a su similitud de secuencia con Olfr665 de ratón (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). Se identificó el receptor humano OR11G2 (SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14) por su similitud de secuencia con el Olfr740 de ratón (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). Se identificó el receptor humano OR5AC2 (SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 76) por su similitud de secuencia con el Olfr207 de ratón (SEQ ID NO: 77 y SEQ ID NO: 78), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). Se identificó el receptor humano OR4C15 (SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 80) por su similitud de secuencia con el Olfr1211 de ratón (SEQ ID NO: 81 y SEQ ID NO: 82), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). Se identificó el receptor humano OR8S1 (SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 84) por su similitud de secuencia con el Olfr257 de ratón (SEQ ID NO: 85 y SEQ ID NO: 86), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). El receptor de ratón Olfr665 (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10) se identificó directamente a partir de datos de NGS de neuronas olfativas aisladas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). El receptor de ratón Olfr740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2) se identificó directamente a partir de datos de NGS de neuronas olfativas aisladas que responden tanto al indol como al escatol (ejemplo 6). El receptor de ratón Olfr736 (SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28) se identificó debido a su similitud de secuencia con el Olfr740 de ratón (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), un receptor indol/escatol aislado de neuronas olfativas y que no respondió al indol o al escatol probablemente debido a la falta de expresión en la superficie celular. El receptor de ratón Olfr747 (SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 40) y Olfr748 (SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 42) también se identificaron por su similitud de secuencia con el Olfr740 de ratón (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2) y excepcionalmente no respondieron al indol o al escatol a pesar de la expresión apropiada en la superficie celular evaluada por ensayos de inmunotinción. Esto recalca la naturaleza de diversificación de los receptores olfativos en los que secuencias muy similares no siempre comparten el mismo perfil de respuesta.

Los receptores se modifican con la secuencia Rho y se expresan de forma estable en células HEK 293T. La co-expresión de la subunidad alfa G humana $G_{\alpha_{15}}$ activa la vía de transducción de Gq que conduce a un aumento interno de Ca^{2+} al unirse al ligando apropiado.

El proceso anterior y los resultados obtenidos hasta ahora sirven para validar el procedimiento para la identificación rápida y fiable de receptores de odorantes de mamíferos para compuestos de mal olor.

También se proporciona además una célula que está modificada de forma recombinante para expresar un polipéptido descrito anteriormente.

Además se proporcionan ensayos para identificar compuestos que se unen a receptores de odorantes de indol y/o escatol. En particular, en el presente documento se proporciona un procedimiento para identificar un compuesto que bloquea, inhibe, modula y/o mejora la actividad de un receptor olfativo que se activa por un compuesto seleccionado del grupo que consiste en indol y escatol, que comprende

- a) poner en contacto el receptor, o una quimera o fragmento del mismo con un compuesto;
- b) ensayar si el compuesto tiene un efecto sobre la actividad del receptor; en el que el receptor es un polipéptido descrito anteriormente.

En una realización, la actividad del compuesto se determina comparando su unión con la del indol y/o el escatol. En otra realización, el receptor o una quimera o fragmento del mismo se pone en contacto con un compuesto en presencia

de escatol y/o indol en condiciones que permiten la unión del compuesto junto con el escatol y/o indol al receptor.

En una realización adicional, un compuesto se pone en contacto con un receptor, o una quimera o fragmento del mismo que se activa por un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el indol y el escatol en el que el receptor, o una quimera o fragmento del mismo, se expresa en una célula que está modificada de forma recombinante para expresar el polipéptido.

La actividad del compuesto puede determinarse utilizando sistemas de cribado *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* y sintéticos.

En otra realización, el contacto se realiza con liposomas o con membranas que forman vesículas por inducción con virus que contienen el polipéptido descrito en el presente documento.

En otra realización, los procedimientos para identificar compuestos que se unen a los receptores que se unen al escatol y/o al indol, puede realizarse en una fracción de membrana de células que expresan los polipéptidos descritos en el presente documento. En otra realización,

Los ejemplos siguientes son solo ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención como se establece en el sumario, en la descripción o en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Cribado de neuronas sensoriales olfativas de ratón para identificar los receptores que se unen al indol y/o al escatol

Se aisló el epitelio olfativo que contenía la neurona olfativa nativa de un ratón y se disoció en células individuales y luego se transfirió a un tampón de disociación para una disociación mecánica moderada y enzimática. Para optimizar el protocolo de disociación, se siguió el procedimiento general para la elaboración del tampón de disociación fresco, tal como se establece en Araneda y col. (2004), A Pharmacological Profile of the Aldehyde Receptor Repertoire in Rat Olfactory Epithelium. *Journal of Physiology*: 555:743-756 con las siguientes modificaciones: ADNasa I en lugar de ADNasa II, concentración de Ca^{2+} elevada a 5 mM y pH ajustado a 7,35 a 32 °. Las neuronas disociadas se sembraron entonces en un cubreobjetos que permitía el cribado de >2500 células por microscopía de fluorescencia. Las células se cargaron entonces con un tinte sensible a calcio (Fura-2 AM) durante 30 minutos a 31 °C y se transfirieron a un microscopio listo para el cribado. Las neuronas olfativas disociadas se cribaron como se ha descrito anteriormente (Malnic y col.; Araneda y col., 2004), pero con una platina de microscopio móvil motorizada para aumentar el número de células que pueden cribarse. Las células se estimularon entonces por la perfusión de soluciones diluidas de odorantes (en solución salina fisiológica) sobre las neuronas olfativas disociadas.

Las neuronas olfativas que respondieron al indol y al escatol se identificaron estimulando receptores con 50 μ M de indol seguidos de 50 μ M de escatol y realizando un seguimiento del flujo intracelular de Ca^{2+} indicado por cambios en la fluorescencia de Fura-2. En la figura 2 se muestran gráficos de imagenología del Ca^{2+} de 7 neuronas sensoriales olfativas independientes activadas específicamente tanto por el indol como por el escatol (50 μ M de cada uno). Todas las células también se estimularon con 20 μ M de forskolina (fork), un producto farmacológico activador de la enzima adenilato ciclasa ACIII, para confirmar la viabilidad e identidad neuronal de las células. Las unidades de escala de tiempo están en el eje X, 6 fotogramas por segundo. Intensidad media de fluorescencia, unidad fluorescente relativa como resultado de un registro radiométrico de 340/380 nm.

Ejemplo 2

Aislamiento y amplificación de ARNm de células sensibles al indol y al escatol para generar secuencias de ADNc del gen de "mal olor" para los receptores sensibles de indol y escatol

Las neuronas sensoriales olfativas activadas del ejemplo 1 se aislaron utilizando una micropipeta de succión de vidrio y luego se agruparon en una muestra para la posterior identificación de los genes de los receptores de odorantes expresados como ARNm en las células que respondieron. Las secuencias de genes del receptor de mal olor se identificaron en las células sensibles al indol y al escatol como se indica a continuación: Se aislaron cuatro conjuntos de más de cinco (5) neuronas olfativas (6, 10, 15 y 15 células cada uno) activadas por uno o más compuestos de mal olor, utilizando un microelectrodo de vidrio unido a un micromanipulador. Se diseñaron micropipetas a partir de vidrio borosilicatado (Artículo # B150-86-10, Sutter Instruments) y se sometieron a tracción con un puller de microelectrodos (Modelo P-1000, Sutter Instruments) en las siguientes condiciones: Calor, rampa de temperatura + 20 °C; Tracción = 0; Vel = 120; Presión = 500. Las puntas de las pipetas sometidas a tracción se rompieron manualmente y se fijaron en un micromanipulador Newport (modelo MW3R) para aislar las neuronas sensoriales olfativas activadas por el indol y el escatol, como se determinó en un ensayo de imagenología de calcio. Las OSN activadas se aislaron por medio de una succión moderada aplicada en el extremo posterior de la micropipeta.

El ARNm de las neuronas se purificó y amplificó de acuerdo con el procedimiento de Eberwine (kit de ARNs MessageAmp II - Ambion, AM1751). Las neuronas agrupadas se calentaron a 75 °C durante 10 minutos en un tampón

de resuspensión (sistema SuperScript III Cells Direct cDNA, 46-6321-Invitrogen) para romper la membrana celular y hacer que su ARNm esté disponible para su amplificación. Una amplificación lineal de acuerdo con el procedimiento de Eberwine (transcripción *in vitro*) asegura el mantenimiento de los niveles relativos de transcripción de los genes expresados. La primera hebra de ADNc se obtuvo de acuerdo con el kit Ambion con una incubación de 2 h a 42 °C. La síntesis de la segunda hebra de ADNc se realizó utilizando el mismo kit después de una segunda incubación durante 2 h a 16 °C. El ADNc de doble cadena se utilizó como molde para generar el correspondiente ARNc (14 h de incubación a 37 °C), que luego se purificó. Estos pasos de síntesis de ARNc se repitieron para una segunda IVT. Las dos rondas consecutivas de transcripción *in vitro* durante la noche (14 h) para producir cantidades suficientes de ARNc; El ARNc amplificado se utilizó entonces para generar una biblioteca de ADNc HiSeq de Illumina. La secuencia del transcriptoma completo se obtuvo entonces por secuenciación de nueva generación (NGS).

La identidad de los receptores olfativos de mal olor del ratón, específicamente de indol y/o escatol, se determinó comparando los resultados de la NGS con una secuencia del genoma de referencia de la misma especie. Para ello, las secuencias cortas resultantes de 150 pares de bases (comúnmente denominadas lecturas) derivadas de NGS se alinearon frente al genoma de referencia del ratón (versión de UCSC mm9 o mm10) para construir el transcriptoma completo de estas células. El análisis cuantitativo de los datos del transcriptoma produjo una lista de los genes transcritos de receptores de odorantes y sus respectivos niveles de expresión. Los genes de receptores de odorantes que mostraron niveles abundantes de ARNm (lecturas abundantes) o que estaban presentes en más de un experimento repetido se consideraron receptores candidatos de indol y escatol y se exponen en la figura 3, que resume los resultados representativos de NGS de 4 experimentos independientes de recogida de células con indol/escatol. Las barras representan genes de OR candidatos de indol/escatol con los ARNm más abundantes que se retuvieron después de la inspección visual. El eje Y representa los niveles de abundancia de ARNm normalizados al nivel de ARNm de OMP, teniendo en cuenta el número de OSN seleccionadas por muestra. Asterisco (*), receptores identificados en más de un experimento. Una OMP (proteína marcadora olfativa) es un biomarcador específico para las neuronas olfativas maduras. Mediante el acoplamiento de la imagenología de calcio y la NGS como se describe anteriormente, se identificaron las siguientes 5 secuencias de receptores como los supuestos OR de indol y de escatol de ratón: Olfr665 (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10), Olfr740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), Olfr741 (SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 4), Olfr743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6) y Olfr745 (SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8).

Ejemplo 3

Identificación de los receptores de mal olor de ratón y humanos

La identificación de un subconjunto de 5 OR de indol y de escatol entre ~1200 OR en el genoma del ratón mediante el acoplamiento de la imagenología de calcio y la NGS (ejemplos 1-2) permitió la identificación rápida de OR de ratón adicionales y de OR de indol y escatol nuevos mediante procedimientos *in silico*. Es probable que los OR con una identidad de aminoácidos general similar muestren perfiles de respuesta a los odorantes similares [Adipietro y col. (2012)], se aumentó una lista de OR de indol y escatol candidatos mediante la consulta de bases de datos públicas del genoma humano y de ratones con las secuencias de OR de ratones derivadas del análisis de NGS de neuronas sensoriales olfativas sensibles a indol/escatol aisladas por imagenología de calcio. La identidad de los receptores olfativos de mal olor de ratón se determinó comparando los resultados de la NGS con una secuencia del genoma de referencia de la misma especie. Los supuestos receptores de mal olor serán los ARNm más abundantes en la muestra de NGS derivada de la neurona olfativa o que estén presentes en más de una réplica biológica independiente, pero no en una muestra de control que carece de neuronas olfativas que responden al mal olor o a los malos olores. Se utilizaron herramientas bioinformáticas estándar para identificar el o los receptores de odorantes humanos más estrechamente relacionados con el o los supuestos receptores de odorantes de los mamíferos (no humanos) bajo el supuesto de que los receptores de secuencia homóloga conservan una función similar (Adipietro y col. (2012)). Se utilizaron los parámetros por defecto del algoritmo BLASTP y/o BLASTN. En la tabla 1 se enumeran los receptores de odorantes (OR) de ratón identificados y los ortólogos humanos predichos.

Tabla 1

OR de ratón identificados por NGS	Ortólogos humanos	Identidad de aminoácidos
Olfr665 (SEQ ID NO: 10)	OR52N2 (SEQ ID NO: 12)	77 %
Olfr740 (SEQ ID NO: 2)	OR11G2 (SEQ ID NO: 14)	77 %
Olfr741 (SEQ ID NO: 4)	OR11G2 (SEQ ID NO: 14)	73 %

(continuación)

OR de ratón identificados por NGS	Ortólogos humanos	Identidad de aminoácidos
Olf743 (SEQ ID NO:6)	OR11G2 (SEQ ID NO: 14)	75 %
Olf745 (SEQ ID NO:8)	OR11H6 (SEQ ID NO: 16)	82 %

Las secuencias de proteínas humanas relacionadas están dentro de al menos un 60 % de identidad de secuencia con las secuencias de OR de ratón identificadas por NGS que figuran en la tabla 1. Se proporcionan niveles de identidad en relación con la comparación de secuencias de aminoácidos por pares después del algoritmo BLASTP. Se identificaron veintiséis (26) nuevos OR humanos y de ratones mediante consultas con BLASTP de bases de datos genómicas públicas (parámetros por defecto). Dieciséis (16) estaban estrechamente relacionados con los genes derivados de NGS Olf740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), 741 (SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 4), 743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6), 745 (SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8) y definen la familia 740. Diez (10) estaban estrechamente relacionados con el receptor derivado de NGS Olf665 (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10) y definen la familia Olf665. La figura 4 representa las relaciones filogenéticas de los genes OR candidatos indol y escatol de ratón y sus ortólogos humanos predichos pertenecientes a las familias de receptores Olf740 (figura 4A) y Olf665 (figura 4B). Las relaciones se obtuvieron mediante la reconstrucción del árbol filogenético NeighborJoining basado en la secuencia de la proteína. Los ortólogos humanos correspondientes se indican con flechas. Los nombres de genes OR humanos anotados como pseudogenes están marcados con una 'P'. Los pseudogenes son probablemente no funcionales. El OR11H7P es un pseudogén segregado (SP) con alelos funcionales conocidos. Los rombos (0) designan receptores inicialmente identificados por NGS. Para determinar las identidades de los aminoácidos para los OR candidatos de indol y escatol adicionales de ratón y humano, las secuencias de proteínas completas se alinearon manualmente basándose en motivos de aminoácidos altamente conservados en todo el abanico de OR (herramienta de alineación de secuencias de Bioedit, versión 7.0.5.3). La tabla 2 muestra las identidades de aminoácidos por pares para la familia Olf740 de ratón y sus ortólogos humanos predichos. La tabla 3 muestra las identidades de aminoácidos por pares para la familia Olf665 de ratón y sus ortólogos humanos predichos.

Tabla 2

Familia 740 de ratón y ortólogos humanos

	Olf738 (SEQ ID NO:30)	Olf739 (SEQ ID NO:32)	Olf740 (SEQ ID NO:2)	Olf741 (SEQ ID NO:4)	Olf742 (SEQ ID NO:34)	Olf743 (SEQ ID NO:6)	Olf744 (SEQ ID NO:36)	Olf745 (SEQ ID NO:28)	Olf746 (SEQ ID NO:38)	Olf747 (SEQ ID NO:40)	Olf748 (SEQ ID NO:42)	Olf749 (SEQ ID NO:44)	OR11G2 (SEQ ID NO:14)	OR11H1 (SEQ ID NO:46)	OR11H2 (SEQ ID NO:48)	OR11H4 (SEQ ID NO:50)	OR11H6 (SEQ ID NO:16)	OR11H7 (SEQ ID NO:52)	OR11H12 (SEQ ID NO:54)	
Olf738 [SEQ ID NO: 30]	100,0 %	83,9 %	83,9 %	81,3 %	82,9 %	80,7 %	81,4 %	62,1 %	60,9 %	59,1 %	61,3 %	58,5 %	62,2 %	78,1 %	57,0 %	59,3 %	59,5 %	58,4 %	58,8 %	57,6 %
Olf739 (SEQ ID NO: 32)		100,0 %	90,3 %	87,1 %	90,3 %	89,0 %	798 %	62,1 %	61,5 %	57,2 %	61,9 %	57,5 %	61,9 %	74,2 %	57,0 %	59,0 %	57,7 %	58,1 %	56,6 %	57,6 %
Olf740 [SEQ ID NO: 2]			100,0 %	86,1 %	89,3 %	87,7 %	81,1 %	62,7 %	60,3 %	58,8 %	62,2 %	58,8 %	62,2 %	76,2 %	57,6 %	59,6 %	58,3 %	58,4 %	58,1 %	58,2 %
Olf741 [SEQ ID NO: 4]				100,0 %	94,2 %	90,9 %	783 %	60,1 %	57,9 %	55,6 %	59,1 %	56,2 %	59,1 %	72,9 %	53,9 %	55,8 %	54,9 %	56,3 %	55,9 %	54,2 %
Olf742 (SEQ ID NO: 34)					100,0 %	93,5 %	798 %	60,8 %	59,4 %	57,5 %	60,6 %	58,1 %	61,0 %	73,6 %	55,5 %	57,4 %	56,7 %	57,8 %	57,2 %	56,1 %
Olf743 (SEQ ID NO: 6)						100,0 %	789 %	61,4 %	60,0 %	57,8 %	61,9 %	58,8 %	61,6 %	74,9 %	55,8 %	57,7 %	56,7 %	58,1 %	56,6 %	56,4 %
Olf744 [SEQ ID NO: 36]							100,0 %	58,1 %	57,9 %	58,8 %	60,3 %	57,5 %	60,9 %	77,7 %	55,0 %	57,2 %	57,7 %	56,3 %	57,5 %	55,6 %
Olf736 (SEQ ID NO: 28)								100,0 %	60,0 %	57,8 %	59,1 %	58,0 %	59,4 %	60,8 %	58,2 %	60,8 %	59,8 %	59,6 %	58,4 %	58,8 %
Olf745 [SEQ ID NO: 8]									100,0 %	60,6 %	63,6 %	59,4 %	64,8 %	57,9 %	60,6 %	60,9 %	64,5 %	81,5 %	58,4 %	60,9 %
Olf746 [SEQ ID NO: 38]										100,0 %	65,9 %	92,0 %	66,8 %	60,0 %	54,1 %	56,6 %	65,7 %	59,0 %	79,2 %	54,7 %

(continuación)

	Oifr7 38 (SEQ ID NO:3 0)	Oifr7 39 (SEQ ID NO: 32)	Oifr7 4C (SEQ ID NO: 2)	Oifr7 41 (SEQ ID NO: 4)	Oifr7 42 (SEQ ID NO: 4)	Oifr7 43 (SEQ ID NO: 6)	Oifr7 44 (SEQ ID NO: 36)	Oifr7 36 (SEQ ID NO: 28)	Oifr7 45 (SEQ ID NO: 8)	Oifr7 46 (SEQ ID NO: 38)	Oifr7 47 (SEQ ID NO: 40)	Oifr7 48 (SEQ ID NO: 42)	Oifr7 49 (SEQ ID NO: 44)	OR11 G2 (SEQ ID NO: 14)	OR11 H1 (SEQ ID NO: 46)	OR11 H2 (SEQ ID NO: 48)	OR11 H4 (SEQ ID NO: 50)	OR11 H6 (SEQ ID NO: 16)	OR11 H7 (SEQ ID NO: 52)	OR11 H12 (SEQ ID NO: 54)
Oifr74 7 [SEQ ID NO: 40)										100,0 %	64,3 %	97,1 %	60,3 %	58,0 %	60,3 %	82,7 %		62,6 %	67,5 %	
Oifr74 8 [SEQ ID NO: 42)											100,0 %	65,6 %	60,4 %	53,3 %	55,8 %	64,1 %	58,1 %	78,3 %		53,9 %
Oifr74 9 [SEQ ID NO: 44)											100,0 %	61,0 %	57,4 %	60,0 %	83,9 %	64,1 %	68,1 %			58,0 %
OR11 G2 [SEQ ID NO: 14)												100,0 %	57,0 %	59,0 %	57,4 %	57,2 %	57,5 %			57,6 %
OR11 H1 [SEQ ID NO: 46)													100,0 %	95,0 %	57,7 %	60,6 %	53,1 %			98,7 %
OR11 H2 [SEQ ID NO: 48)														100,0 %	59,5 %	60,9 %	55,6 %			94,4 %
OR11 H4 [SEQ ID NO: 50)															100,0 %	62,6 %	66,3 %			58,3 %
OR11 H6 [SEQ ID NO: 16)																	100,0 %	58,4 %		60,9 %
OR11 H7 [SEQ ID NO: 52)																			100,0 %	53,7 %
OR11 H12 [SEQ ID NO: 54)																				100,0 %

Tabla 3

Familia O1fr665 de ratón y ortólogos humanos

	Oifr665 (SEQ ID NO: 10)	Oifr666 (SEQ ID NO: 56)	Oifr667 (SEQ ID NO: 58)	Oifr668 (SEQ ID NO: 60)	Oifr669 (SEQ ID NO: 62)	Oifr658 (SEQ ID NO: 64)	Oifr659 (SEQ ID NO: 66)	Oifr503 (SEQ ID NO: 68)	OR52N1 (SEQ ID NO: 70)	OR52N4 (SEQ ID NO: 72)	OR52N5 (SEQ ID NO: 74)	OR52N2 (SEQ ID NO: 12)
Oifr665 [SEQ ID NO: 10)	100,0 %	77,0 %	72,0 %	75,4 %	70,0 %	68,7 %	65,2 %	65,9 %	66,8 %	65,7 %	54,6 %	75,0 %
Oifr666 (SEQ ID NO: 56)		100,0 %	84,0 %	97,4 %	75,1 %	74,6 %	69,2 %	69,3 %	74,6 %	73,8 %	60,3 %	88,4 %
Oifr667 [SEQ ID NO: 58)			100,0 %	82,8 %	69,3 %	70,1 %	66,3 %	65,5 %	71,1 %	69,3 %	55,5 %	79,1 %
Oifr668 [SEQ ID NO: 60)				100,0 %	74,2 %	73,0 %	68,3 %	67,8 %	74,0 %	72,2 %	60,9 %	87,5 %
Oifr669 [SEQ ID NO: 62)					100,0 %	72,4 %	69,8 %	69,6 %	70,9 %	70,4 %	71,2 %	73,8 %
Oifr658 [SEQ ID NO: 64)						100,0 %	82,7 %	93,4 %	73,3 %	87,3 %	58,5 %	72,4 %
Oifr659 [SEQ ID NO: 66)							100,0 %	79,6 %	67,0 %	79,5 %	54,7 %	68,0 %
Oifr503 [SEQ ID NO: 68)								100,0 %	69,9 %	82,6 %	55,4 %	68,1 %

(continuación)

	Olf665 (SEQ ID NO: 10)	Olf666 (SEQ ID NO: 56)	Olf667 (SEQ ID NO: 58)	Olf668 (SEQ ID NO: 60)	Olf669 (SEQ ID NO: 62)	Olf658 (SEQ ID NO: 64)	Olf659 (SEQ ID NO: 66)	Olf503 (SEQ ID NO: 68)	OR52N1 (SEQ ID NO: 70)	OR52N4 (SEQ ID NO: 72)	OR52N5 (SEQ ID NO: 74)	OR52N2 (SEQ ID NO: 12)
OR52N1 [SEQ ID NO: 70)									100,0 %	71,9 %	56,2 %	74,4 %
OR52N4 [SEQ ID NO: 72)										100,0 %	56,0 %	71,6 %
OR52N5 [SEQ ID NO: 74)											100,0 %	59,7 %
OR52N2 [SEQ ID NO: 12)												100,0 %

Ejemplo 4

Actividad de indol y escatol de los OR de ratón Olf743, Olf746 y Olf740 en células HEK293T.

La actividad de los receptores de ratón candidatos Olf740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), Olf743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6) y Olf746 (SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38) para los malos olores de indol y de escatol se confirmaron en ensayos celulares de AMPc. En las figuras 5A y 5B, se cotransfectaron secuencias de ADNc de Olf743 (SEQ ID NO: 6) y Olf740 (SEQ ID NO: 2) etiquetado con FLAG Rho (SEQ ID 18) con $G\alpha_{olf}$ (SEQ ID NO: 21) y se expusieron a concentraciones crecientes de indol (izquierda) o escatol (derecha). Las figuras 5C y 5D son experimentos repetidos que muestran una actividad similar de Olf740 (SEQ ID NO: 2) con Olf743 (SEQ ID NO: 6) con indol y escatol. En la figura 5E, la secuencia de ADNc de Olf746 (SEQ ID NO: 38) marcada con FLAG Rho (SEQ ID 18) se cotransfectó con $G\alpha_{olf}$ (SEQ ID NO: 21) y se expuso a concentraciones crecientes de indol o escatol. La actividad inducida por odorante se detectó midiendo los niveles de AMPc en el citosol utilizando el enfoque HTRF (kit CisBio). Se muestra un aumento dependiente de la dosis de la actividad del receptor para los tres receptores de ambas moléculas. La cotransfección de células HEK con $G\alpha_{olf}$ (SEQ ID NO: 21) solo (sin receptor) se usaron como controles para la actividad no específica (control). La actividad se define como las relaciones de HTRF corregidas iniciales normalizadas a la señal más alta en el experimento. Los resultados se muestran en la figura 5. Los tres receptores muestran actividad específica dependiente de la dosis con respecto a los compuestos de mal olor y, como tales, validan el procedimiento de identificación de los receptores de estos compuestos. Los receptores de ratón Olf740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2) y Olf743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6) fueron identificados a partir de neuronas olfativas aisladas que respondieron tanto al indol como al escatol. El receptor de ratón Olf746 (SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38) se identificó in silico por medio de la extracción de las bases de datos utilizando Olf740 (SEQ ID NO: 2) y Olf743 (SEQ ID NO: 6) como secuencias de consulta. Los receptores se modifican en su extremo N-terminal con la etiqueta FLAG y los primeros 20 aminoácidos del receptor de la rodopsina bovina (SEQ ID 18), expresados transitoriamente en células HEK 293T, y se estimulan separadamente con indol y escatol para confirmar su identidad como receptores indol/escatol fidedignos. La co-expresión de la subunidad alfa G humana $G\alpha_{olf}$ (SEQ ID NO: 21) activa la ruta de transducción de G que conduce a un aumento del AMPc interno al unirse al ligando apropiado. Los resultados confirman la identidad de Olf740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2), Olf743 (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6) y Olf746 (SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38) como receptores de indol-escatol.

Ejemplo 5

Actividad de indol y escatol de OR52N2, OR11G2, OR5AC2, OR4C15, OR8S1, OR11H6 y OR11H4 humanos y Olf665 y Olf740 de ratón en células HEK293T.

La actividad de los receptores de mal olor de indol y escatol humanos candidatos OR52N2 (SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12), OR11G2 (SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14), OR5AC2 (SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 76), OR4C15 (SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 80), OR8S1 (SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 84), OR11H6 (SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 16) y OR11H4 (SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50) y los receptores de mal olor de indol y de escatol de ratón candidatos Olf665 (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO 10) y Olf740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO 2) se confirmaron en ensayos celulares de flujo de calcio (figura 6). Se expusieron células que coexpresaban de forma estable OR52N2 humano etiquetado con Rho (figura 6A, B) u OR11G2 (Figura 6C) y $G\alpha_{15}$ (SEQ ID NO: 25) a concentraciones crecientes de escatol o indol. La figura 6B es un experimento repetido que muestra una actividad similar de OR52N2 con indol y escatol. La actividad de OR52N2 u OR11G2 inducida por odorante se detectó midiendo el máximo cambio de fluorescencia del tinte Calcium 5 (Molecular Devices) después de la exposición al odorante. La actividad se define como las relaciones de unidades relativas de fluorescencia (RFU) corregidas iniciales normalizadas al valor más elevado de RFU del experimento. Se registró un aumento de la actividad del receptor dependiente de la dosis y se muestra una curva de respuesta a la dosis correspondiente para ambos compuestos. Una línea celular que carecía de un receptor, por ejemplo hOR52N2, se utilizó como control de la actividad inespecífica a altas concentraciones ("control de indol" y "control de escatol"). La actividad se define como las relaciones de unidades relativas de fluorescencia (RFU) corregidas iniciales normalizadas al valor más elevado de RFU del experimento. El receptor humano OR52N2 (SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12) se identificó por su similitud de secuencia con el Olf665 de ratón (SEQ ID NO: 10), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor humano OR11G2 (SEQ ID NO:

13 y SEQ ID NO: 14) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr740 de ratón (SEQ ID NO: 2), un receptor de indol/escatol aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. Los receptores se modificaron con la secuencia Rho y se expresaron de forma estable en células HEK 293T. Otros ejemplos muestran las curvas de respuesta a la dosis de indol y escatol de los receptores humanos OR5AC2, OR4C15, OR8S1, OR11H6, OR11H4 y los receptores de ratón Olfr665 y Olfr740 (figura 6D-J). El receptor humano OR5AC2 (SEQ ID NO: 75 y SEQ ID NO: 76) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr207 de ratón (SEQ ID NO: 78), un receptor aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor humano OR4C15 (SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 80) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr1211 de ratón (SEQ ID NO: 82), un receptor aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor humano OR8S1 (SEQ ID NO: 83 y SEQ ID NO: 84) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr257 de ratón (SEQ ID NO: 86), un receptor aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor humano OR11H6 (SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 16) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr745 de ratón (SEQ ID NO: 8), un receptor aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor humano OR11H4 (SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50) se identificó por su similitud de secuencia con el Olfr746 de ratón (SEQ ID NO: 38), un receptor aislado de neuronas olfativas que responden tanto al indol como al escatol. El receptor Olfr665 de ratón (SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10) se identificó directamente a partir de datos de NGS de neuronas olfativas aisladas que respondían tanto al indol como al escatol. El receptor de ratón Olfr740 (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2) se identificó directamente a partir de datos de NGS de neuronas olfativas aisladas que respondieron tanto al indol como al escatol. La coexpresión de la subunidad alfa G humana $G\alpha_{15}$ activa la ruta de transducción de Gq que conduce a un aumento de Ca^{2+} interno al unirse al ligando apropiado. Estos resultados sirven para validar que el procedimiento que se desvela en el presente documento es útil para la identificación rápida y fiable de receptores de olor de los mamíferos para compuestos de mal olor.

Ejemplo 6

Inhibición de la actividad del receptor de indol Olfr743 en células HEK293T.

Una vez identificadas mediante el procedimiento descrito en el presente documento, las líneas celulares de receptores de mal olor resultantes pueden utilizarse para examinar bibliotecas químicas en busca de compuestos que modulen su actividad y posiblemente la percepción humana. Este experimento se realizó bajo las mismas condiciones que el ejemplo 4. Se expusieron células transfectadas con Olfr743 etiquetado con Rho (SEQ ID NO: 6) a concentraciones crecientes de indol en presencia o ausencia de 300 μ M de 2-acetonaftona. La 2-acetonaftona inhibe la actividad del Olfr743 (SEQ ID NO: 6) al indol. Los resultados se presentan en la tabla 4 y en la figura 7. En presencia del compuesto antagonista, se observa un desplazamiento hacia la derecha de la curva de respuesta a la dosis que tiene como resultado un aumento de 4 veces en la CE50 para el indol. La actividad se define como las relaciones de HTRF corregidas iniciales normalizadas a la señal más alta en el experimento. Estos resultados muestran que la 2-acetonaftona se une e inhibe la actividad del receptor de indol.

Tabla 4

	Indol	Indol + 2-acetonaftona 300 μ M
CE50	54 μ M	206 μ M

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Pfister, Patrick
Rogers, Mathew E.
Parris, Khalid Jerod

<120> Procedimiento para identificar, aislar y utilizar receptores de mal olor

<130> 8950-PRIOR <160> 86

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 936
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 1

ES 2 768 338 T3

```

atgaaaacct tcagcagccc catcaactcc agcaccacca ctggcttcat tctcttgggc      60
ttcccctgcc ccagggaggg gcaaatcctc ctctttgtgc tcttctccat tgtctacctg      120
cttaccctca tgggcaacac ttgcatcatc tttgcagtat gctgggatca gagactccac      180
acacccatgt acctactgct ggccaacttc tccttcctgg agatctggta tgttacctcc      240
acagtcccca acatgttggc caatttcctc tctgacacca aggtcatctc tttctctgga      300
tgcttcctgc agttctatth cttcttctcc ttgggttcta cagaatgcct tttcctggca      360
gtcatggcat ttgatcgata ccttgccatc tgtaggccac tacattatcc tgctctcatg      420
actgggagcc tctgcaacat ccttgtgac agttgctggg tgcttggttt cctctgggtc      480
cctgttccca tcatcatcat ctcccagatg tccttctgtg ggtccagaat tatagaccac      540
ttcctgtgtg acccaggccc tctattggcc ctcacctgtt ccagagcccc attaatggag      600
gttttctgga caattataac atctcttacc ctgttcgttc ctttctctt catcatggga      660
tcttatacat tggctctgag agctgtgttc agagttcctt caagagatgg acaaaaaaag      720
gctttctcca cttgcggatc tcatctcaca gtagttttac tcttttatgg ctcaagtatg      780
ataatgtatc taagcccgac ctctgagcat gaagctggaa tgcagaagct tgtgactcta      840
ttttattctg tggttactcc actcattaat cctgtgatat acagtctgag gaacaaggat      900
atgaaacatg ccctgcagaa gattttaaga acataa      936

```

<210> 2
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 2

```

Met Lys Thr Phe Ser Ser Pro Ile Asn Ser Ser Thr Thr Thr Gly Phe
1           5           10           15

```

ES 2 768 338 T3

Ile Leu Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
 20 25 30

Val Leu Phe Ser Ile Val Tyr Leu Leu Thr Leu Met Gly Asn Thr Cys
 35 40 45

Ile Ile Phe Ala Val Cys Trp Asp Gln Arg Leu His Thr Pro Met Tyr
 50 55 60

Leu Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Ser
 65 70 75 80

Thr Val Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Thr Lys Val Ile
 85 90 95

Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly
 100 105 110

Ser Thr Glu Cys Leu Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
 115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ala Leu Met Thr Gly Ser Leu
 130 135 140

Cys Asn Ile Leu Val Ile Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe
 145 150 155 160

Pro Val Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
 165 170 175

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Thr
 180 185 190

Cys Ser Arg Ala Pro Leu Met Glu Val Phe Trp Thr Ile Ile Thr Ser
 195 200 205

Leu Ile Leu Phe Val Pro Phe Leu Phe Ile Met Gly Ser Tyr Thr Leu
 210 215 220

Val Leu Arg Ala Val Phe Arg Val Pro Ser Arg Asp Gly Gln Lys Lys
 225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Leu Leu Phe Tyr
 245 250 255

Gly Ser Val Met Ile Met Tyr Leu Ser Pro Thr Ser Glu His Glu Ala
 260 265 270

ES 2 768 338 T3

Gly Met Gln Lys Leu Val Thr Leu Phe Tyr Ser Val Val Thr Pro Leu
 275 280 285

Ile Asn Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys His Ala
 290 295 300

Leu Gln Lys Ile Leu Arg Thr
 305 310

<210> 3
 <211> 936
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 3

atgaaaaccc tcagcagccc cagcaactcc agcaccatca ctggcttcat cctcttgggc 60
 ttgcctacc ccagggaggg gcaaattctc ctctttgtga tcttcttcat tgtttacata 120
 ctcattctta tgggcaacgc ttccatcatc tgtgctgtgt actgtgatca gagactccac 180
 acccccatgt accttctgct ggccaacttc tccttcatgg agattggata tgtcacctcc 240
 acagtcccca acatgttggc caacttcctt tcagacacca aggtcatctc tttctctgga 300
 tgcttctgct agttctatct cttcttctcc tttggttcta cagaatgctt tttcctggca 360
 gtcattggcat ttgatcgata ccttgccatc tgtaggccac tacattatcc ttctctcatg 420
 actgggcgcc tccgaaacac ccttgtgacc agttgctggg tgcttggttt cctctgggtc 480
 cctgtaccca tcatcatcat ctcccagatg tccttctgtg ggtccagaat tatagaccac 540
 ttctctgtgtg acccaggccc tcttttggcc cttgcctggt ccagagtccc attgatagag 600
 gttttctggt ccattataat gtctatgctc ctggttattc ctttctctt catcatggga 660
 acttacatat tggtcctaag agctgtgttt agacttcctt caagagaagg acaaaaaaag 720
 gctttctcca cttgogggtc tcatctcaca gtagtttcac tcttttattg ctcagtgatg 780
 ataatgtatc tgagcccaac atctgagcat gaggccggaa tgagaagct tgtaactcta 840
 ttttattctg tgggtacacc actgcttaat cctatgatat acagtctgag gaacaaagat 900
 atgaaaaatg ccctacagaa gattttgaga acataa 936

<210> 4
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 4

Met Lys Thr Leu Ser Ser Pro Ser Asn Ser Ser Thr Ile Thr Gly Phe
 1 5 10 15

ES 2 768 338 T3

Ile Leu Leu Gly Phe Ala Tyr Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
20 25 30

Val Ile Phe Phe Ile Val Tyr Ile Leu Ile Leu Met Gly Asn Ala Ser
35 40 45

Ile Ile Cys Ala Val Tyr Cys Asp Gln Arg Leu His Thr Pro Met Tyr
50 55 60

Leu Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Met Glu Ile Gly Tyr Val Thr Ser
65 70 75 80

Thr Val Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Thr Lys Val Ile
85 90 95

Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Phe Gly
100 105 110

Ser Thr Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ser Leu Met Thr Gly Arg Leu
130 135 140

Arg Asn Thr Leu Val Thr Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe
145 150 155 160

Pro Val Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
165 170 175

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Ala
180 185 190

Cys Ser Arg Val Pro Leu Ile Glu Val Phe Trp Ser Ile Ile Met Ser
195 200 205

Met Leu Leu Val Ile Pro Phe Leu Phe Ile Met Gly Thr Tyr Ile Leu
210 215 220

Val Leu Arg Ala Val Phe Arg Leu Pro Ser Arg Glu Gly Gln Lys Lys
225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr
245 250 255

Cys Ser Val Met Ile Met Tyr Leu Ser Pro Thr Ser Glu His Glu Ala
260 265 270

ES 2 768 338 T3

Gly Met Gln Lys Leu Val Thr Leu Phe Tyr Ser Val Gly Thr Pro Leu
 275 280 285

Leu Asn Pro Met Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Asn Ala
 290 295 300

Leu Gln Lys Ile Leu Arg Thr
 305 310

5 <210> 5
 <211> 936
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 5

atgaaaaccc tcagcagccc cagcaattcc agcaccatca caggcttcat ccttttgggc 60
 ttcccctgcc ccagggaggg gcaaatcctt ctctttgtga tcttcttctg tgtctaccta 120
 ctcatcctca tgggcaacgc ttccatcatc tgtgctgtgt actgtgatca gagactccac 180
 acccccatgt acctcctgct ggccaacttc tccttcctgg aaatctggta tgtcacttcc 240
 acagtcccca acatgttggc caacttcctc tctgacaaca agatcatttc cttcgctgga 300
 tgcttcctgc agttctatctt cttcttctcc tttggttcta cagaatgctt tttcctggca 360
 gtcatggcat ttgatcgata ccttgccatc tgtaggccac tacattatcc ttctctcatg 420
 actagggcgc tctgcaacat ccttgtgatc agttgctggg tgcttggttt cctctggttc 480
 cctgtaccca tcatcatcat ctcccagatg tccttctgtg ggtccagaat tatagaccac 540
 ttctgtgtg acccaggtcc tcttttggcc cttgcctggt ccagagcccc attgatggag 600
 gttttctgga caattataat gtctattctc ctggttattc ctttctctt catcatggga 660
 tcttacatat tggctctaag aactgtgttc agacttcctt caagagatgg aaaaaaaaaag 720
 gccttctcca cctgtgggtc acatgtgact gtggtttctc ttttctatgg ctcaagtatg 780
 ataatgtata tgagcccac atctggacac gaagctggaa tgcagaagat tgtgactctg 840
 ttttattctg tgggtactcc attacttaat cctgtgatat acagtctgag gaacaaagat 900
 atgaaaaatg ccctgcaaaa gattttaaga acataa 936

10 <210> 6
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 6

Met Lys Thr Leu Ser Ser Pro Ser Asn Ser Ser Thr Ile Thr Gly Phe
 1 5 10 15

ES 2 768 338 T3

Ile Leu Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
 20 25 30

Val Ile Phe Phe Val Val Tyr Leu Leu Ile Leu Met Gly Asn Ala Ser
 35 40 45

Ile Ile Cys Ala Val Tyr Cys Asp Gln Arg Leu His Thr Pro Met Tyr
 50 55 60

Leu Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Ser
 65 70 75 80

Thr Val Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Asn Lys Ile Ile
 85 90 95

Ser Phe Ala Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Phe Gly
 100 105 110

Ser Thr Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
 115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ser Leu Met Thr Arg Arg Leu
 130 135 140

Cys Asn Ile Leu Val Ile Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe
 145 150 155 160

Pro Val Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
 165 170 175

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Ala
 180 185 190

Cys Ser Arg Ala Pro Leu Met Glu Val Phe Trp Thr Ile Ile Met Ser
 195 200 205

Ile Leu Leu Val Ile Pro Phe Leu Phe Ile Met Gly Ser Tyr Ile Leu
 210 215 220

Val Leu Arg Thr Val Phe Arg Leu Pro Ser Arg Asp Gly Gln Lys Lys
 225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Val Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr
 245 250 255

Gly Ser Val Met Ile Met Tyr Met Ser Pro Ser Ser Gly His Glu Ala
 260 265 270

ES 2 768 338 T3

Gly Met Gln Lys Ile Val Thr Leu Phe Tyr Ser Val Gly Thr Pro Leu
 275 280 285

Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Asn Ala
 290 295 300

Leu Gln Lys Ile Leu Arg Thr
 305 310

5 <210> 7
 <211> 987
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

<400> 7
 atgatcactc atttctcagt tgtttctggt tttctaacag ctttcggatc caagaacagc 60
 tccatacatt ttgtgactga gtttatcctc ctggggtttca gtaaccaggg ggagatgcaa 120
 agtttcttct tctgttcaat tctgattctt tacctcctga ccttgctggg gaatggaact 180
 attgtttggt ctgtgagatg ggatcagagg ctccacacac ccatgtacat cttcctggga 240
 aactttgcct ttttagagat atgggatgtc tcttccacca tcccaaacat gttggtcaat 300
 attctctctg agaataagac catctccttc tctgcctgct tccttcaatt ctatttcttt 360
 ttttcacttg gtacaacaga gtggttcttc ttgtcagcta tggcttatga tcgatacctg 420
 gctatctgtc gaccattaca ctaccctct atcatgacta ggaagttctg tgtcatcctg 480
 atttgtatct gctgggtgag tggattcctc tgctatccag tcccaattgt cctcatctcc 540
 caacttcctt tctgtggtcc taacatcatt gaccactttg tgtgtgacc aggaccattg 600
 tttgactat cctgtgtgcc tgctccttcc actgaacttc tctgttatac cttcaactca 660
 atgattatct ttgggccctt cttctgcctc ctgggatcct atactctagt actcagagct 720
 gtgtttcgag ttccttctgg tgctggtcga actaaagctt tctctacatg tggatctcat 780
 ttagtggttg tgtctctggt ctatggaact cttatggtga tgtatgtgag cccaacatca 840
 ggaatcctg caggaatgca gaagattggt actctgattt actcagcctt gacccccctc 900
 ttaaactctc tcatctatac tctccgaaac aaagaaatga aaaatgcctt aaagaaactg 960
 ctaaaactaa caactatcca aaactga 987

10 <210> 8
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 8
 Met Ile Thr His Phe Ser Val Val Ser Val Phe Leu Thr Ala Phe Gly

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Cys Gly Ser His Leu Val Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Leu Met
 260 265 270

Val Met Tyr Val Ser Pro Thr Ser Gly Asn Pro Ala Gly Met Gln Lys
 275 280 285

Ile Val Thr Leu Ile Tyr Ser Ala Leu Thr Pro Leu Leu Asn Pro Leu
 290 295 300

Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Glu Met Lys Asn Ala Leu Lys Lys Leu
 305 310 315 320

Leu Lys Leu Thr Thr Ile Gln Asn
 325

<210> 9
 <211> 951
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 9

atgcctgggg tcaatacctc cagcctgaca ccaagatact ttattctcaa tgggattcct 60
 gggttggaag ctgcacacat ctggatctct ctgccattct tcattatgta cctcattgct 120
 gtcacaggta actgtggact tatctacctc atcagtcatg aggaggctct gcaccggccc 180
 atgtactact ttctagccat gttgtctgct acagatattt ctgggtgtaa tacaattgtc 240
 cccagtatgt tatgcatctt ttggttcagt gtcaaggaga ttgatttcaa tgctgcctt 300
 gtacagatgt ttttcatcca catgttaaca ggcattggagt ctgggtgtgct catgcttatg 360
 gctctcgacc gctatgtggc tatatgctat ccattacgct atactacat actcaccaac 420
 actatgatta ccaagattgg attggcagca cttgttagaa gtgtgttact catggtcctt 480
 tttgctttcc tgatcaagcg tcttccatac tgtagaggaa acctcatcca acatacctat 540
 tgtgatcaca tggctgtggc taaactatcc tgtggcaata ttaagattaa tgctatctat 600
 ggtcttataa ttgctatatt tattgggggt ttgatatat tctgtatctc catgtcttat 660
 gccatgatta tccatgctgt ggtgaagcta tcttggcag atgctcgcca taaagccttc 720
 agtacctgta catcacacat atgtgctatt gttattacct atgtcccagc attcttcaac 780
 ttctttactc atcgctttgg gagaaccact ataccocatc atatccacat tattatagcc 840
 aacctgtatc tattgctacc tcccaccttg aatccaattg tatatggagt aaagaccaag 900
 cagattcgtg aagggtgtgat caaactgttt gctagacaaa aagttgtttg a 951

<210> 10
 <211> 316
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

ES 2 768 338 T3

<400> 10

Met Pro Gly Val Asn Thr Ser Ser Leu Thr Pro Arg Tyr Phe Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Ala Ala His Ile Trp Ile Ser Leu Pro
20 25 30

Phe Phe Ile Met Tyr Leu Ile Ala Val Thr Gly Asn Cys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ile Ser His Glu Glu Ala Leu His Arg Pro Met Tyr Tyr Phe
50 55 60

Leu Ala Met Leu Ser Ala Thr Asp Ile Ser Gly Cys Asn Thr Ile Val
65 70 75 80

Pro Ser Met Leu Cys Ile Phe Trp Phe Ser Val Lys Glu Ile Asp Phe
85 90 95

Asn Ala Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Ile His Met Leu Thr Gly Met
100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
115 120 125

Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Thr Thr Ile Leu Thr Asn Thr Met Ile Thr
130 135 140

Lys Ile Gly Leu Ala Ala Leu Val Arg Ser Val Leu Leu Met Val Pro
145 150 155 160

Phe Ala Phe Leu Ile Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Arg Gly Asn Leu Ile
165 170 175

Gln His Thr Tyr Cys Asp His Met Ala Val Ala Lys Leu Ser Cys Gly
180 185 190

Asn Ile Lys Ile Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Ile Ile Ala Ile Phe Ile
195 200 205

Gly Gly Phe Asp Ile Phe Cys Ile Ser Met Ser Tyr Ala Met Ile Ile
210 215 220

His Ala Val Val Lys Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg His Lys Ala Phe
225 230 235 240

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Cys Thr Ser His Ile Cys Ala Ile Val Ile Thr Tyr Val Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Asn Phe Phe Thr His Arg Phe Gly Arg Thr Thr Ile Pro
 260 265 270

His His Ile His Ile Ile Ile Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Leu Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Glu
 290 295 300

Gly Val Ile Lys Leu Phe Ala Arg Gln Lys Val Val
 305 310 315

<210> 11
 <211> 966
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

5

<400> 11
 atgtctggggg acaacagctc cagcctgacc ccaggattct ttatcttgaa tggcgttcct 60
 gggctggaag ccacacacat ctggatctcc ctgccattct gctttatgta catcattgct 120
 gtcgtgggga actgtgggct catctgcctc atcagccatg aggaggcct gcaccggccc 180
 atgtactact tcttgccct gctctcctc actgatgtca ccttgtgcac caccatggta 240
 cctaatatgc tgtgcatatt ctggttcaac ctcaaggaga ttgactttaa cgctgcctg 300
 gccagatgt tttttgtcca tatgctgaca gggatggagt ctggggtgct catgctcatg 360
 gccctggacc gctatgtggc catctgctac cccttacgct atgccacat cettaccaac 420
 cctgtcatcg ccaaggctgg tcttgccacc ttcttgagga atgtgatgct catcatccca 480
 ttactctcc tcaccaagcg cctgccctat tgccggggga acttcatccc ccacacctac 540
 tgtgaccata tgtctgtggc caaggtatcc tgtggcaatt tcaaggtcaa tgctatttat 600
 ggtctgatgg ttgctctcct gattgggtg tttgatatct gctgtatctc tgtatcttac 660
 actatgattt tgcaggctgt tatgagcctg tcatcagcag atgctcgtca caaagccttc 720
 agcacctgca catctcacat gtgttcatt gtgatcacct atgttgctgc ttttttact 780
 tttttcactc atcgttttgt aggacacaa atcccaaacc acatacacat catcgtggcc 840
 aacctttatc tgctactgcc tcctaccatg aacccaattg tttatggagt caagaccaag 900
 cagattcagg aaggtgtaat taaatthtta cttggagaca aggttagttt tacctatgac 960
 aatga 966

<210> 12
 <211> 321

ES 2 768 338 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

```

Met Ser Gly Asp Asn Ser Ser Ser Leu Thr Pro Gly Phe Phe Ile Leu
 1          5          10          15

Asn Gly Val Pro Gly Leu Glu Ala Thr His Ile Trp Ile Ser Leu Pro
          20          25          30

Phe Cys Phe Met Tyr Ile Ile Ala Val Val Gly Asn Cys Gly Leu Ile
          35          40          45

Cys Leu Ile Ser His Glu Glu Ala Leu His Arg Pro Met Tyr Tyr Phe
 50          55          60

Leu Ala Leu Leu Ser Phe Thr Asp Val Thr Leu Cys Thr Thr Met Val
65          70          75          80

Pro Asn Met Leu Cys Ile Phe Trp Phe Asn Leu Lys Glu Ile Asp Phe
          85          90          95

Asn Ala Cys Leu Ala Gln Met Phe Phe Val His Met Leu Thr Gly Met
          100          105          110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
          115          120          125

Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Ala Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
130          135          140

Lys Ala Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Asn Val Met Leu Ile Ile Pro
145          150          155          160

Phe Thr Leu Leu Thr Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Arg Gly Asn Phe Ile
          165          170          175

Pro His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Val Ser Cys Gly
          180          185          190

Asn Phe Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu Leu Ile
          195          200          205

Gly Val Phe Asp Ile Cys Cys Ile Ser Val Ser Tyr Thr Met Ile Leu
210          215          220

Gln Ala Val Met Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg His Lys Ala Phe
225          230          235          240

```

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Cys Thr Ser His Met Cys Ser Ile Val Ile Thr Tyr Val Ala
 245 250 255

Ala Phe Phe Thr Phe Phe Thr His Arg Phe Val Gly His Asn Ile Pro
 260 265 270

Asn His Ile His Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Gln Glu
 290 295 300

Gly Val Ile Lys Phe Leu Leu Gly Asp Lys Val Ser Phe Thr Tyr Asp
 305 310 315 320

Lys

<210> 13
 <211> 936
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

5

<400> 13
 atgaaaatct tcaacagccc cagcaactcc agcacctca ctggcttcat cctcctgggc 60
 ttcccttgcc ccagggaggg gcagatcctc ctctttgtgc tcttactgt tgtttacctc 120
 ctgaccctca tgggcaatgg ttccatcatc tgtgctgtgc actgggatca gagactccac 180
 gccccatgt acatcctgct cgccaacttc tccttcttgg agatatgta tgtcacctcc 240
 acagtcccca gcatgctggc caacttctc tctgacacca agatcatctc gttctctggc 300
 tgcttctcc agttctactt tttcttctcc ttgggctcta cagaatgctt tttctggca 360
 gttatggcat ttgatcgata ccttgccatc tgtcggcctc tacgctatcc aaccattatg 420
 accagacgtc tctgtaccaa tcttgtggtc aattgctggg tacttggtt catctggttc 480
 ttgattccta tcgtcaacat ctcccaaatg tccttctgtg gatctaggat tattgaccac 540
 ttctatgtg acccagctcc tcttctaact ctcaactgca aaaaaggccc tgtgatagag 600
 attgtctttt ctgtcttaag tcctctgect gtctttatgc tctttctctt cattgtgggg 660
 tcctatgctc tggctgtgag agctgtgttg agggccctt cagcagctgg gagaagaaag 720
 gctttctcca cctgtgggtc tcacctggct gtggtttcac tgttctacgg ctcagtactg 780
 gtcatgtatg ggagcccacc atctaagaat gaagctggaa agcagaagac tgtgactctg 840
 ttttattctg ttgttaccac actgcttaac cctgtgatat atagtcttag gaacaaagat 900
 atgagaaaag ctctgaagaa attttgggga acataa 936

<210> 14

ES 2 768 338 T3

<211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 14

```

Met Lys Ile Phe Asn Ser Pro Ser Asn Ser Ser Thr Phe Thr Gly Phe
 1          5          10          15

Ile Leu Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
 20          25          30

Val Leu Phe Thr Val Val Tyr Leu Leu Thr Leu Met Gly Asn Gly Ser
 35          40          45

Ile Ile Cys Ala Val His Trp Asp Gln Arg Leu His Ala Pro Met Tyr
 50          55          60

Ile Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Cys Tyr Val Thr Ser
 65          70          75

Thr Val Pro Ser Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Thr Lys Ile Ile
 85          90          95

Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly
 100         105         110

Ser Thr Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
 115         120         125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu Arg Tyr Pro Thr Ile Met Thr Arg Arg Leu
 130         135         140

Cys Thr Asn Leu Val Val Asn Cys Trp Val Leu Gly Phe Ile Trp Phe
 145         150         155         160

Leu Ile Pro Ile Val Asn Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
 165         170

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Ala Pro Leu Leu Thr Leu Thr
 180         185         190

Cys Lys Lys Gly Pro Val Ile Glu Leu Val Phe Ser Val Leu Ser Pro
 195         200         205

Leu Pro Val Phe Met Leu Phe Leu Phe Ile Val Gly Ser Tyr Ala Leu
 210         215         220
    
```

ES 2 768 338 T3

Val Val Arg Ala Val Leu Arg Val Pro Ser Ala Ala Gly Arg Arg Lys
225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Ala Val Val Ser Leu Phe Tyr
245 250 255

Gly Ser Val Leu Val Met Tyr Gly Ser Pro Pro Ser Lys Asn Glu Ala
260 265 270

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

Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Arg Lys Ala
290 295 300

Leu Lys Lys Phe Trp Gly Thr
305 310

<210> 15
<211> 993
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

5

<400> 15
atgttcttta ttattcattc tttggttact tctgtttttc taacagcttt gggaccccag 60
aacagaacaa tgcattttgt gactgagttt gtccctctgg gtttccatgg tcaaagggag 120
atgcagagct gcttcttctc attcatcctg gttctctatc tcttgacact gctagggagt 180
ggagctattg tctgtgcagt gaaattggac aggcggctcc acacacccat gtacatcctt 240
ctgggaaact ttgcctttct agagatctgg tacatttcct cactgtccc aaacatgcta 300
gtcaatatcc tctctgagat taaaaccatc tccttctctg gttgcttct gcaattctat 360
ttcttttttt cactgggtac aacagagtgt ttctttttat cagttatggc ttatgatcgg 420
tacctggcca tctgtcgtcc attacactac ccctccatca tgactgggaa gttctgtata 480
attctggtct gtgatgctg ggtagggcga tttctctgct atccagtccc tattgttctt 540
atctcccaac ttcccttctg tgggcccac atcattgacc acttgggtgtg tgaccaggc 600
ccattgtttg cactggcctg catctctgct ccttccactg agcttatctg ttacaccttc 660
aactcgatga ttatctttgg gcccttctc tccatcttgg gatcttacac tctggtcac 720
agagctgtgc tttgtattcc ctctgggtgct ggtcgaacta aagctttctc cacatgtggg 780
tcccacctaa tgggtggtgc tctattctat ggaaccctta tggatgatgta tgtgagccca 840
acatcagga acccagcagg aatgcagaag atcatcactc tggatatacac agcaatgact 900
ccattcttaa atccccttat ctatagtctt cgaacaaaag acatgaaaga tgctctaaag 960
agagtcctgg ggtaaacagt tagccaaaac tga 993

ES 2 768 338 T3

<210> 16
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

5 <400> 16

```

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

Leu Gly Pro Gln Asn Arg Thr Met His Phe Val Thr Glu Phe Val Leu
      20           25           30

Leu Gly Phe His Gly Gln Arg Glu Met Gln Ser Cys Phe Phe Ser Phe
      35           40           45

Ile Leu Val Leu Tyr Leu Leu Thr Leu Leu Gly Asn Gly Ala Ile Val
 50           55           60

Cys Ala Val Lys Leu Asp Arg Arg Leu His Thr Pro Met Tyr Ile Leu
 65           70           75           80

Leu Gly Asn Phe Ala Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Ile Ser Ser Thr Val
      85           90           95

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

Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly Thr Thr
 115           120           125

Glu Cys Phe Phe Leu Ser Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile
 130           135           140

Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ser Ile Met Thr Gly Lys Phe Cys Ile
 145           150           155           160

Ile Leu Val Cys Val Cys Trp Val Gly Gly Phe Leu Cys Tyr Pro Val
      165           170           175

Pro Ile Val Leu Ile Ser Gln Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asn Ile Ile
      180           185           190

Asp His Leu Val Cys Asp Pro Gly Pro Leu Phe Ala Leu Ala Cys Ile
      195           200           205
    
```

ES 2 768 338 T3

Ser Ala Pro Ser Thr Glu Leu Ile Cys Tyr Thr Phe Asn Ser Met Ile
 210 215 220

Ile Phe Gly Pro Phe Leu Ser Ile Leu Gly Ser Tyr Thr Leu Val Ile
 225 230 235 240

Arg Ala Val Leu Cys Ile Pro Ser Gly Ala Gly Arg Thr Lys Ala Phe
 245 250 255

Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Met Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr
 260 265 270

Leu Met Val Met Tyr Val Ser Pro Thr Ser Gly Asn Pro Ala Gly Met
 275 280 285

Gln Lys Ile Ile Thr Leu Val Tyr Thr Ala Met Thr Pro Phe Leu Asn
 290 295 300

Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Asp Ala Leu Lys
 305 310 315 320

Arg Val Leu Gly Leu Thr Val Ser Gln Asn
 325 330

<210> 17
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Etiqueta FlagRog
 <400> 17

atggattaca aggacgacga cgataagatc gaattgatga acgggaccga gggcccaaac 60

ttctacgtgc ctttctccaa caagacgggc gtggtg 96

<210> 18
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<400> 18
 Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Leu Met Asn Gly Thr
 1 5 10 15

Glu Gly Pro Asn Phe Tyr Val Pro Phe Ser Asn Lys Thr Gly Val Val
 20 25 30

15

<210> 19
 <211> 1146
 <212> ADN

ES 2 768 338 T3

<213> Mus musculus

<400> 19

```

atgggggtggt tgggcaacag cagcaagacc gcggaagatc agggcgtaga tgaaaaagaa      60
cgccgcgagg ccaacaaaaa gatcgagaag cagttgcaga aagagcgctt ggcttacaaa      120
gcaactcacc gcctgctgct tctgggggct ggtgagtcgc ggaaaagcac tatcgtcaaa      180
cagatgagga tcctgcacgt caatggcttc aaccccgagg aaaagaagca gaaaattctg      240
gacatcagga aaaatgtcaa agatgcgatc gtgacaatcg tttcagcaat gagtactatc      300
atacctccag ttccactggc caaccctgag aaccagttcc ggtcagatta tatcaagagc      360
atagccccta tcactgactt tgaatattcc caggagtctt ttgacatgt gaagaagctg      420
tgggacgatg aaggagtgaa ggcttgcttt gagagatcca acgagtacca gctgatcgac      480
tgtgcacaat acttcctgga aaggattgac agtgtcagtc tggttgacta cacaccacaa      540
gaccaggacc tgctcagatg cagagtgcgtg acatcaggaa tctttgagac acgattccaa      600
gtggacaaaag tgaactttca catgtttgat gttggaggcc agagagatga gagaagaaaa      660
tggatccagt gttttaatga tgtcactgcg atcatttacg tggcggcctg tagtagctac      720
aacatggtga tccgggaaga taacaatacc aacagacttc gggaatcact ggacctgttt      780
gaaagcatct ggaataacag gtggttgcca accatttcta tcatcctatt cttgaacaaa      840
caagacatgc tggcagaaaa agtcttggca gggaaagcaa aaatcgaaga ctatttcccg      900
gagtatgcca attatactgt ccctgaagat gcaacaccag atgcgggaga agatcccaaa      960
gttacaagag caaagttctt tatccgggat ctgttcttga ggatcagcac agccacgggt      1020
gatggcaaac attactgcta ccctcacttc acctgcgccg tggacacaga gaacatccgc      1080
agagtgttca acgattgccg tgacatcatc cagagaatgc atctcaagca gtacgaactc      1140
ttgtga                                             1146
    
```

<210> 20

<211> 381

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

```

Met Gly Cys Leu Gly Asn Ser Ser Lys Thr Ala Glu Asp Gln Gly Val
 1           5           10           15

Asp Glu Lys Glu Arg Arg Glu Ala Asn Lys Lys Ile Glu Lys Gln Leu
 20           25           30

Gln Lys Glu Arg Leu Ala Tyr Lys Ala Thr His Arg Leu Leu Leu Leu
 35           40           45
    
```

5

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Tyr Thr Val Pro Glu Asp Ala Thr Pro Asp Ala Gly Glu Asp Pro Lys
 305 310 315 320

Val Thr Arg Ala Lys Phe Phe Ile Arg Asp Leu Phe Leu Arg Ile Ser
 325 330 335

Thr Ala Thr Gly Asp Gly Lys His Tyr Cys Tyr Pro His Phe Thr Cys
 340 345 350

Ala Val Asp Thr Glu Asn Ile Arg Arg Val Phe Asn Asp Cys Arg Asp
 355 360 365

Ile Ile Gln Arg Met His Leu Lys Gln Tyr Glu Leu Leu
 370 375 380

<210> 21
 <211> 1377
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

5

<400> 21

atgggtctgt gctacagtct gcggccgctg cttttcgggg gcccagggga cgaccctgc 60
 gcggcctcgg agccgccggg ggaggacgcg cagcccggcc cggccccggc cctggcccca 120
 gtccggggcgg ccgcaaggga cacggcccgg accctgctcc ctcggggcgg cgaagggagc 180
 ccggcatgcg ctcggcccaa agcagacaag ccgaaggaga agcggcagcg caccgagcag 240
 cttagtgccg aggagcgcga ggcgccaag gagecgcgagg cggcaagga ggcgaggaaa 300
 gtgagccggg gcatcgaccg catgctgcgc gaccagaagc gcgacctgca gcagacgcac 360
 cggctcctgc tgctcggggc tggtagtct gggaaaagca ctatcgtcaa acagatgagg 420
 atcctgcaag tcaatgggtt taatcccag gaaaagaaac agaaaattct ggacatccgg 480
 aaaaatgtta aagatgctat cgtgacaatt gtttcagcaa tgagtactat aatacctcca 540
 gttccgctgg ccaaccctga aaaccaattt cgatcagact acatcaagag catagcccct 600
 atcactgact ttgaatattc ccaggaattc tttgacctg tgaaaaaact ttgggacgat 660
 gaaggcgtga aggcagctt tgagagatcc aacgaatacc agctgattga ctgtgcacaa 720
 tacttcctgg aaagaatcga cagcgtcagc ttggttgact acacaccac agaccaggac 780
 ctcctcagat gcagagttct gacatctggg atttttgaga cacgattcca agtgacaaa 840
 gtaaacttcc acatgtttga tgttggtggc cagagggatg agaggagaaa atggatccag 900
 tgctttaacg atgtcacagc tatcatttac gtgcagcct gcagtagcta caacatggtg 960
 attcgagaag ataacaacac caacaggctg agagagtccc tggatctttt tgaaagcatc 1020
 tggaacaaca ggtggttacg gaccatttct atcatcttgt tcttgaacaa acaagatatg 1080

ES 2 768 338 T3

ctggcagaaa aagtcttggc agggaaatca aaaattgaag actatttccc agaatatgca 1140
aattatactg ttcctgaaga cgcaacacca gatgcaggag aagatcccaa agttacaaga 1200
gccaaagtct ttatccggga cctgtttttg aggatcagca cggccaccgg tgacggcaaa 1260
cattactgct acccgactt cacctgcgcc gtggacacag agaacatccg cagggtgttc 1320
aacgactgcc gcgacatcat ccagcggatg cacctcaagc agtatgagct cttgtga 1377

<210> 22
<211> 458
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
5
<400> 22

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

ES 2 768 338 T3

Ile Ile Pro Pro Val Pro Leu Ala Asn Pro Glu Asn Gln Phe Arg Ser
180 185 190

Asp Tyr Ile Lys Ser Ile Ala Pro Ile Thr Asp Phe Glu Tyr Ser Gln
195 200 205

Glu Phe Phe Asp His Val Lys Lys Leu Trp Asp Asp Glu Gly Val Lys
210 215 220

Ala Cys Phe Glu Arg Ser Asn Glu Tyr Gln Leu Ile Asp Cys Ala Gln
225 230 235 240

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

Thr Asp Gln Asp Leu Leu Arg Cys Arg Val Leu Thr Ser Gly Ile Phe
260 265 270

Glu Thr Arg Phe Gln Val Asp Lys Val Asn Phe His Met Phe Asp Val
275 280 285

Gly Gly Gln Arg Asp Glu Arg Arg Lys Trp Ile Gln Cys Phe Asn Asp
290 295 300

Val Thr Ala Ile Ile Tyr Val Ala Ala Cys Ser Ser Tyr Asn Met Val
305 310 315 320

Ile Arg Glu Asp Asn Asn Thr Asn Arg Leu Arg Glu Ser Leu Asp Leu
325 330 335

Phe Glu Ser Ile Trp Asn Asn Arg Trp Leu Arg Thr Ile Ser Ile Ile
340 345 350

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

Lys Ser Lys Ile Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Tyr Ala Asn Tyr Thr Val
370 375 380

Pro Glu Asp Ala Thr Pro Asp Ala Gly Glu Asp Pro Lys Val Thr Arg
385 390 395 400

Ala Lys Phe Phe Ile Arg Asp Leu Phe Leu Arg Ile Ser Thr Ala Thr
405 410 415

Gly Asp Gly Lys His Tyr Cys Tyr Pro His Phe Thr Cys Ala Val Asp
420 425 430

ES 2 768 338 T3

Thr Glu Asn Ile Arg Arg Val Phe Asn Asp Cys Arg Asp Ile Ile Gln
 435 440 445

Arg Met His Leu Lys Gln Tyr Glu Leu Leu
 450 455

5 <210> 23
 <211> 1125
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

<400> 23

```

atggcccggg ccctgacttg gggctgctgt ccctgggtgcc tgacagagga ggagaagact      60
gccgccagaa tcgaccagga gatcaacagg attttgttgg aacagaaaaa acaagagcgc      120
gaggaattga aactcctgct gttggggcct ggtgagagcg ggaagagtac gttcatcaag      180
cagatgcgca tcattcacgg tgtgggctac tcggaggagg accgcagagc cttccggctg      240
ctcatctacc agaacatctt cgtctccatg caggccatga tagatgcat ggaccggctg      300
cagatcccct tcagcaggcc tgacagcaag cagcacgcca gcctagtgat gaccaggac      360
ccctataaag tgagcacatt cgagaagcca tatgcagtgg ccatgcagta cctgtggcgg      420
gacgcgggca tccgtgcatg ctacgagcga aggcgtgaat tccaccttct ggactccgcg      480
gtgtattacc tgtcacacct ggagcgcata tcagaggaca gctacatccc cactgcgcaa      540
gacgtgctgc gcagtcgcat gccaccaca ggcatcaatg agtactgctt ctccgtgaag      600
aaaaccaaac tgcgcatcgt ggatgttggg ggccagaggt cagagcgtag gaaatggatt      660
cactgtttcg agaacgtgat tgcctcatc tacctggcct ccctgagcga gtatgaccag      720
tgcctagagg agaacgatca ggagaaccgc atggaggaga gtctcgctct gttcagcacg      780
atcctagagc tgccctgggt caagagcacc tcggatcatc tcttctcaa caagacggac      840
atcctggaag ataagattca cacctcccac ctggccacat acttcccag cttccagga      900
ccccggcgag acgcagaggc cgccaagagc ttcattcttg acatgtatgc gcgcgtgtac      960
gcgagctgcg cagagcccca ggacgggtggc aggaaaggct cccgcgcgcg ccgcttcttc     1020
gcacacttca cctgtgccac ggacacgcaa agcgtccgca gcgtgttcaa ggacgtgcgg     1080
gactcgggtg tggcccggta cctggacgag atcaacctgc tgtga                          1125
    
```

10 <210> 24
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 24

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

ES 2 768 338 T3

Glu Glu Lys Thr Ala Ala Arg Ile Asp Gln Glu Ile Asn Arg Ile Leu
 20 25 30

Leu Glu Gln Lys Lys Gln Glu Arg Glu Glu Leu Lys Leu Leu Leu Leu
 35 40 45

Gly Pro Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile
 50 55 60

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

Leu Ile Tyr Gln Asn Ile Phe Val Ser Met Gln Ala Met Ile Asp Ala
 85 90 95

Met Asp Arg Leu Gln Ile Pro Phe Ser Arg Pro Asp Ser Lys Gln His
 100 105 110

Ala Ser Leu Val Met Thr Gln Asp Pro Tyr Lys Val Ser Thr Phe Glu
 115 120 125

Lys Pro Tyr Ala Val Ala Met Gln Tyr Leu Trp Arg Asp Ala Gly Ile
 130 135 140

Arg Ala Cys Tyr Glu Arg Arg Arg Glu Phe His Leu Leu Asp Ser Ala
 145 150 155 160

Val Tyr Tyr Leu Ser His Leu Glu Arg Ile Ser Glu Asp Ser Tyr Ile
 165 170 175

Pro Thr Ala Gln Asp Val Leu Arg Ser Arg Met Pro Thr Thr Gly Ile
 180 185 190

Asn Glu Tyr Cys Phe Ser Val Lys Lys Thr Lys Leu Arg Ile Val Asp
 195 200 205

Val Gly Gly Gln Arg Ser Glu Arg Arg Lys Trp Ile His Cys Phe Glu
 210 215 220

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

Cys Leu Glu Glu Asn Asp Gln Glu Asn Arg Met Glu Glu Ser Leu Ala
 245 250 255

Leu Phe Ser Thr Ile Leu Glu Leu Pro Trp Phe Lys Ser Thr Ser Val

ES 2 768 338 T3

	260		265		270														
Ile	Leu	Phe	Leu	Asn	Lys	Thr	Asp	Ile	Leu	Glu	Asp	Lys	Ile	His	Thr				
	275						280					285							
Ser	His	Leu	Ala	Thr	Tyr	Phe	Pro	Ser	Phe	Gln	Gly	Pro	Arg	Arg	Asp				
	290					295					300								
Ala	Glu	Ala	Ala	Lys	Ser	Phe	Ile	Leu	Asp	Met	Tyr	Ala	Arg	Val	Tyr				
305					310					315					320				
Ala	Ser	Cys	Ala	Glu	Pro	Gln	Asp	Gly	Gly	Arg	Lys	Gly	Ser	Arg	Ala				
				325					330						335				
Arg	Arg	Phe	Phe	Ala	His	Phe	Thr	Cys	Ala	Thr	Asp	Thr	Gln	Ser	Val				
			340					345					350						
Arg	Ser	Val	Phe	Lys	Asp	Val	Arg	Asp	Ser	Val	Leu	Ala	Arg	Tyr	Leu				
		355					360					365							
Asp	Glu	Ile	Asn	Leu	Leu														
	370																		

<210> 25
 <211> 1125
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 25

5

ES 2 768 338 T3

atggcccggg	cgctgacctg	gcgctgctgc	ccctggtgcc	tgacggagga	tgagaaggcc	60
gccgcccggg	tggaccagga	gatcaacagg	atcctccttg	agcagaagaa	gcaggaccgc	120
ggggagctga	agctgctgct	tttgggcccc	ggcgagagcg	ggaagagcac	cttcatcaag	180
cagatgcgga	tcatccacgg	cgccggctac	tcggaggagg	agcgcaaggg	cttccggccc	240
ctggtctacc	agaacatctt	cgtgtccatg	cgggccatga	tcgaggccat	ggagcggctg	300
cagattccat	tcagcaggcc	cgagagcaag	caccacgcca	gcctggtcat	gagccaggac	360
ccctataaag	tgaccacggt	tgagaagcgc	tacgctgctg	ccatgcagtg	gctgtggagg	420
gatgccggca	tccgggcctg	ctatgagcgt	cggcgggaat	tccacctgct	cgattcagcc	480
gtgtactacc	tgtcccacct	ggagcgcata	accgaggagg	gctacgtccc	cacagctcag	540
gacgtgctcc	gcagccgcat	gcccaccact	ggcatcaacg	agtactgctt	ctccgtgcag	600
aaaaccaacc	tgcggatcgt	ggacgtcggg	ggccagaagt	cagagcgtaa	gaaatggatc	660
cattgtttcg	agaacgtgat	cgccctcctc	tacctggcct	cactgagtga	atacgaccag	720
tgcctggagg	agaacaacca	ggagaaccgc	atgaaggaga	gcctcgcatt	gtttgggact	780
atcctggaac	taccctggtt	caaaagcaca	tccgtcatcc	tctttctcaa	caaaaccgac	840
atcctggagg	agaaaatccc	cacctccac	ctggctacct	atttcccag	tttccagggc	900
cctaagcagg	atgctgaggc	agccaagagg	ttcatcctgg	acatgtacac	gaggatgtac	960
accgggtgcg	tggacggccc	cgagggcagc	aagaagggcg	cacgatcccg	acgcctcttc	1020
agccactaca	catgtgccac	agacacacag	aacatccgca	aggtcttcaa	ggacgtgcgg	1080
gactcgggtg	tcgcccgcta	cctggacgag	atcaacctgc	tgtga		1125

<210> 26
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 26

5

ES 2 768 338 T3

Met Ala Arg Ser Leu Thr Trp Arg Cys Cys Pro Trp Cys Leu Thr Glu
1 5 10 15

Asp Glu Lys Ala Ala Ala Arg Val Asp Gln Glu Ile Asn Arg Ile Leu
20 25 30

Leu Glu Gln Lys Lys Gln Asp Arg Gly Glu Leu Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Gly Pro Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr Phe Ile Lys Gln Met Arg Ile
50 55 60

Ile His Gly Ala Gly Tyr Ser Glu Glu Glu Arg Lys Gly Phe Arg Pro
65 70 75 80

Leu Val Tyr Gln Asn Ile Phe Val Ser Met Arg Ala Met Ile Glu Ala
85 90 95

Met Glu Arg Leu Gln Ile Pro Phe Ser Arg Pro Glu Ser Lys His His
100 105 110

Ala Ser Leu Val Met Ser Gln Asp Pro Tyr Lys Val Thr Thr Phe Glu
115 120 125

Lys Arg Tyr Ala Ala Ala Met Gln Trp Leu Trp Arg Asp Ala Gly Ile
130 135 140

Arg Ala Cys Tyr Glu Arg Arg Arg Glu Phe His Leu Leu Asp Ser Ala
145 150 155 160

Val Tyr Tyr Leu Ser His Leu Glu Arg Ile Thr Glu Glu Gly Tyr Val
165 170 175

ES 2 768 338 T3

Pro Thr Ala Gln Asp Val Leu Arg Ser Arg Met Pro Thr Thr Gly Ile
 180 185 190

Asn Glu Tyr Cys Phe Ser Val Gln Lys Thr Asn Leu Arg Ile Val Asp
 195 200 205

Val Gly Gly Gln Lys Ser Glu Arg Lys Lys Trp Ile His Cys Phe Glu
 210 215 220

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

Cys Leu Glu Glu Asn Asn Gln Glu Asn Arg Met Lys Glu Ser Leu Ala
 245 250 255

Leu Phe Gly Thr Ile Leu Glu Leu Pro Trp Phe Lys Ser Thr Ser Val
 260 265 270

Ile Leu Phe Leu Asn Lys Thr Asp Ile Leu Glu Glu Lys Ile Pro Thr
 275 280 285

Ser His Leu Ala Thr Tyr Phe Pro Ser Phe Gln Gly Pro Lys Gln Asp
 290 295 300

Ala Glu Ala Ala Lys Arg Phe Ile Leu Asp Met Tyr Thr Arg Met Tyr
 305 310 315 320

Thr Gly Cys Val Asp Gly Pro Glu Gly Ser Lys Lys Gly Ala Arg Ser
 325 330 335

Arg Arg Leu Phe Ser His Tyr Thr Cys Ala Thr Asp Thr Gln Asn Ile
 340 345 350

Arg Lys Val Phe Lys Asp Val Arg Asp Ser Val Leu Ala Arg Tyr Leu
 355 360 365

Asp Glu Ile Asn Leu Leu
 370

<210> 27
 <211> 939
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 27
 atgacctcag ccagaaatgc ttcccatact gtgagtcact tcatectctt aggcttcct 60
 tgccgcagag aaatacagat cttccttttc tccatattct ttatgattta cattttgact 120

ES 2 768 338 T3

ttgcttgaa atatggcaat tgtgatgca gtgtactggg atcatcggct tcatacacc 180
atgtacattc tgctggccaa cttctccttc ctagagatat gctatgtcaa ctctgatgtg 240
ccaaacatgc tggccaactt cctctccacg accaaaacca tctccttcac tcgatgccta 300
ctccagttgt acttcttctt ctccctgggc acaactgaat gtctatttct ctccatcatg 360
gcctatgaca ggttcctggc aatctgccgc cactgcact accccactgt catgaccact 420
atgttctgtg gcaaccttgt catatthtgc tgggtctatg ggttcctctg gtttcttatac 480
ccagtgatac tcattactca gctgccattt tgtgggcaa atgtgataga tgactttctt 540
tgtgaccttg gtcccttgct ggccctagct tcagtctgtg tcccaatccc aggactggt 600
ctcatctgtg gcaactatgag ttccctcctc atctttggca cttttttta tattattggt 660
tcatatacct tagtgctgag ggctgtgatc cggatgccct cttctgctgg ttcaaagaag 720
gcattctcca cctgttcatc acacctggct gttgtatttc tttttatgg ttcagtcatg 780
ataacatag taagcccagg atcaggaaa gcaaagggca tgcagaagtt cacaacttta 840
ttctattcag ttatgactcc tttcttcaac cccatgatct atagcctccg aaataaagaa 900
atgaaagatg ccttgaaaaa ggttgtagga ggttcttag 939

<210> 28
<211> 312
<212> PRT
<213> Mus musculus

5

<400> 28

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

ES 2 768 338 T3

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

<210> 29
 <211> 936
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 29

5

ES 2 768 338 T3

atgaaagcct ttagcagccc cagcaactcc agcatcatca ctggcttcat cctcctgggc 60
 ttcccctgcc ccaaggagg gcaaatcctc ctctttgtgc tcttcttcat tatctacatc 120
 cttaccctca tgggcaatgc ttccatcata tgtgctgtgt gctatgataa gaaacttcac 180
 agccccatgt acctcctgct ggccaacttc tccttcctag aaatctggta tgtcacctcc 240
 acagtcccca acatgttggc caacttcctc tctgacacga aggtcatctc tttctctgga 300
 tgcttcctgc agttctatctt cttcttctcc ttgggttcta cagaatgctt tttcctggca 360
 gtcattggcat ttgatcgata ccttgccatc tgcagacctc tacattatcc ttctctcatg 420
 actgggcgcc tctgcaacat ccttgtgatc agttgctggg tgcttggttt cctctgggtc 480
 cctgttccca tcatcatcat ctcccaaatg tccttctgtg gatccagaat tatagaccac 540
 ttctgtgtg acccaggccc tctggtggcc ctcacctgtg tgagaaattc ttaattgag 600
 atgactagct ctactttaag ttccctgctt ttatttgctc catttttttt tatcatgggg 660
 tcttatgctc tagtaatgag ggctgtgctc agggctccctt cagcagctgg acgaagaaag 720
 gccttctcca cctgtgggtc aacttgact gtggtttctc ttttctatgg ctcatgatg 780
 gtcattgatg tgagcccaac atctgaacat gcagctggag tgcaaaaact tgtgactctg 840
 ttttattctg tggttactcc cctccttaat cctgtgatat acagtctgag gaacagagat 900
 atgaaacatg caatgaaaaa gttactgaaa atgtaa 936

<210> 30
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 30

Met	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Pro	Ser	Asn	Ser	Ser	Ile	Ile	Thr	Gly	Phe
1				5					10					15	
Ile	Leu	Leu	Gly	Phe	Pro	Cys	Pro	Lys	Glu	Gly	Gln	Ile	Leu	Leu	Phe
			20					25					30		
Val	Leu	Phe	Phe	Ile	Ile	Tyr	Ile	Leu	Thr	Leu	Met	Gly	Asn	Ala	Ser
		35					40					45			
Ile	Ile	Cys	Ala	Val	Cys	Tyr	Asp	Lys	Lys	Leu	His	Ser	Pro	Met	Tyr
	50					55					60				
Leu	Leu	Leu	Ala	Asn	Phe	Ser	Phe	Leu	Glu	Ile	Trp	Tyr	Val	Thr	Ser
65				70						75					80
Thr	Val	Pro	Asn	Met	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Asp	Thr	Lys	Val	Ile
			85						90					95	
Ser	Phe	Ser	Gly	Cys	Phe	Leu	Gln	Phe	Tyr	Phe	Phe	Phe	Ser	Leu	Gly
			100					105					110		

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
 115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ser Leu Met Thr Gly Arg Leu
 130 135 140

Cys Asn Ile Leu Val Ile Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe
 145 150 155 160

Pro Val Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
 165 170 175

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Thr
 180 185 190

Cys Val Arg Asn Ser Leu Ile Glu Met Thr Ser Ser Thr Leu Ser Ser
 195 200 205

Leu Leu Leu Phe Val Pro Phe Phe Phe Ile Met Gly Ser Tyr Ala Leu
 210 215 220

Val Met Arg Ala Val Leu Arg Val Pro Ser Ala Ala Gly Arg Arg Lys
 225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr
 245 250 255

Gly Ser Val Met Val Met Tyr Val Ser Pro Thr Ser Glu His Ala Ala
 260 265 270

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

Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Arg Asp Met Lys His Ala
 290 295 300

Met Lys Lys Leu Leu Lys Met
 305 310

<210> 31
 <211> 930
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 31

5

ES 2 768 338 T3

atgaaaaccc tcagcagctc caacaacacc atcactggct tcacacctt gggcttcccc 60
 tgccccaggg aggggcaaat cctcctcttt gtgctcttct tcattgtcta cctccttacc 120
 ctcatgggca atgcttccat catatgtgct gtgtgctgtg atcagaaact tcacaccccc 180
 atgtacctcc tgctggccaa cttctccttc ctggaaatct gttatgtcac ctccacagtc 240
 cccaacatgt tggccaactt cctctctgaa aacaagggtca tttccttcgc tggatgcttc 300
 ctgcagttct atttcttctt ctccttgggt tctacagaat gctttttcct ggcagtcag 360
 gcatttgatc gataccttgc catctgtagg ccactacatt atcctgctct catgactggg 420
 cacctctgca acatccttgt gatcagttgc tgggtgcttg gtttcctctg gttccctgtt 480
 cccatcatca tcactctcca gatgtccttc tgtggatcca gaattataga ccacttcctg 540
 tgtgaccag gccctctgtt ggccctcacc tgttcagag cccattgat ggaggttttc 600
 tgggcaattt taggttctat gtcctgttt attccttttt tctgcatcat gggatcttat 660
 atattggtcc taagagctgt gttcagagtt ccttcaagag atggacaaaa aaaggctttc 720
 tccacttgcg gatctcatct cacagtagtt tcactatfff atggctcagt gatgataatg 780
 tatctgagcc caacatctga gcatgaagct ggaatgcaga agcttgtaac tctatffttat 840
 tctgtggtta ctccactcat taatcctgtg atatacagtc tgaggaacaa agatatgaaa 900
 aatgccctgc agaagatfff aaaaacataa 930

<210> 32
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 32
 Met Lys Thr Leu Ser Ser Ser Asn Asn Thr Ile Thr Gly Phe Ile Leu
 1 5 10 15
 Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe Val Leu
 20 25 30
 Phe Phe Ile Val Tyr Leu Leu Thr Leu Met Gly Asn Ala Ser Ile Ile
 35 40 45
 Cys Ala Val Cys Cys Asp Gln Lys Leu His Thr Pro Met Tyr Leu Leu
 50 55 60
 Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Cys Tyr Val Thr Ser Thr Val
 65 70 75 80
 Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Glu Asn Lys Val Ile Ser Phe
 85 90 95
 Ala Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly Ser Thr
 100 105 110

ES 2 768 338 T3

Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile
 115 120 125

Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ala Leu Met Thr Gly His Leu Cys Asn
 130 135 140

Ile Leu Val Ile Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe Pro Val
 145 150 155 160

Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg Ile Ile
 165 170 175

Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Thr Cys Ser
 180 185 190

Arg Ala Pro Leu Met Glu Val Phe Trp Ala Ile Leu Gly Ser Met Leu
 195 200 205

Leu Phe Ile Pro Phe Phe Cys Ile Met Gly Ser Tyr Ile Leu Val Leu
 210 215 220

Arg Ala Val Phe Arg Val Pro Ser Arg Asp Gly Gln Lys Lys Ala Phe
 225 230 235 240

Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Ser
 245 250 255

Val Met Ile Met Tyr Leu Ser Pro Thr Ser Glu His Glu Ala Gly Met
 260 265 270

Gln Lys Leu Val Thr Leu Phe Tyr Ser Val Val Thr Pro Leu Ile Asn
 275 280 285

Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Asn Ala Leu Gln
 290 295 300

Lys Ile Leu Lys Thr
 305

- <210> 33
- <211> 936
- <212> ADN
- <213> Mus musculus

5

<400> 33

ES 2 768 338 T3

atgaaaaccc tcagcagccc cagcaactcc agcaccatca ctggcttcat cctcttgggc 60
 ttcccctgcc ccagggaggg gcaaactctc ctctttgtga ccttcttcat tgtttacata 120
 ctcaattctta tgggcaatgc ttccatcatc tgtgctgtgt actgtgatca ggcctccac 180
 acccccatgt acttctctgt ggccaacttc tccttctctgg agatctggta tgtcacctcc 240
 acagtcccca acatgttggc caacttctt tcagacacca aggtcatctc tttctctgga 300
 tgcttctctgc agttctattt cttcttctcc tttggttcta cagaatgctt tttctctgga 360
 gtcattggcat ttgatcgata ccttgccatc tgtaggccac tacattatcc ttctctcatg 420
 actgggcacc tctgcaacat ccttctctatc agttgctggg tgcttggttt cctctggttc 480
 cctgtaccca tcatcatcat ctcccagatg tccttctctgt ggtccagaat tatagaccac 540
 ttctctctctg acccaggccc tcttttggcc cttgcctggt ccagagcccc attgatggag 600
 gttttctgga caattataat gtctatgctc ctggttatcc ctttctctt catcatggga 660
 acttacatat tggctcctaag agctgtgttt agacttctt caagagatgg acaaaaaaag 720
 gccttctcca cttgcgggctc tcatctcaca gtagtttcac tcttttattg ctcaagtatg 780
 aaaatgtatt tgagcccaac atctgagcat gaagctggaa tgcagaagct tgtaactcta 840
 ttttattctg tgggtactcc actacttaat cctgtgatat acagtctgag gaacaaagat 900
 atgaaaaatg ccctgcagaa gattttaaga acataa 936

<210> 34
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 34
 Met Lys Thr Leu Ser Ser Pro Ser Asn Ser Ser Thr Ile Thr Gly Phe
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
 20 25 30
 Val Thr Phe Phe Ile Val Tyr Ile Leu Ile Leu Met Gly Asn Ala Ser
 35 40 45
 Ile Ile Cys Ala Val Tyr Cys Asp Gln Ser Leu His Thr Pro Met Tyr
 50 55 60
 Phe Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Ser
 65 70 75 80
 Thr Val Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Thr Lys Val Ile
 85 90 95
 Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Phe Gly
 100 105 110

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Glu Cys Phe Phe Leu Ala Val Met Ala Phe Asp Arg Tyr Leu
 115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Ser Leu Met Thr Gly His Leu
 130 135 140

Cys Asn Ile Leu Val Ile Ser Cys Trp Val Leu Gly Phe Leu Trp Phe
 145 150 155 160

Pro Val Pro Ile Ile Ile Ile Ser Gln Met Ser Phe Cys Gly Ser Arg
 165 170 175

Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Pro Gly Pro Leu Leu Ala Leu Ala
 180 185 190

Cys Ser Arg Ala Pro Leu Met Glu Val Phe Trp Thr Ile Ile Met Ser
 195 200 205

Met Leu Leu Val Ile Pro Phe Leu Phe Ile Met Gly Thr Tyr Ile Leu
 210 215 220

Val Leu Arg Ala Val Phe Arg Leu Pro Ser Arg Asp Gly Gln Lys Lys
 225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr
 245 250 255

Cys Ser Val Met Lys Met Tyr Leu Ser Pro Thr Ser Glu His Glu Ala
 260 265 270

Gly Met Gln Lys Leu Val Thr Leu Phe Tyr Ser Val Gly Thr Pro Leu
 275 280 285

Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Asn Ala
 290 295 300

Leu Gln Lys Ile Leu Arg Thr
 305 310

<210> 35
 <211> 972
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 35

ES 2 768 338 T3

atgaaaatct tcagcagccc cagcaactcc agcaccatca ctgggttcat cctcttgggc 60
 ttcccctgcc ccagggaggg gcaaatcctc ctctttgtgc tcttctccat tgtctacctc 120
 cttaccctca tgggcaatgc ttccatcatc tgcgctgtgt actgtgatca gaaacttcac 180
 atccccatgt acctcctgct ggccaacttt tctttcctgg agatctggta tgtcacctcc 240
 acagtcccca acatgttggc caacttcctc tctgacacca aggtcatctc tttctctgga 300
 tgcttctctgc agttctatctt cttcttctcc ttgggttcta cagaatgctt tttcctggca 360
 gtcattggcat ttgatcgata ccttgctatc tgcaggcctc tacattaccg tgcctctcatg 420
 actgggcgcc tctgcaacat ccttgatgatc agttgctgga tacttggttt cctctggttc 480
 cctgttccca tcatcatcat ctcccagggtg tcgttctgtg ggtctagaat tatagaccac 540
 ttctgtgtg acccaggtcc tctgctagca ctcaactgca aaaaatctcc cctaattgag 600
 ctggtcttct ctatcttaag tctctgcct ctcaatttc cttttgtctt catcatggga 660
 tcttatactc tggctcctagc agctgtattg aaggtccctt cagcctctgg aaaaagaaag 720
 gctttctcaa cctgtgggtc tcatctggca gtgggttgc tattttatgg ctcaactctg 780
 gtcattgatg ggagtccaac atctgagcat gaagctggga tgcagaaaat tgtgactctg 840
 ttttactctg tcttgacccc actcctcaat cctgtgatat atagtcttag gaacaaacat 900
 atgaagatag ccctgaagga aattctgagg aagattaaaa attggtcaac aaaaaaggcc 960
 ttgggcaatt aa 972

<210> 36
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 36
 Met Lys Ile Phe Ser Ser Pro Ser Asn Ser Ser Thr Ile Thr Gly Phe
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Gly Phe Pro Cys Pro Arg Glu Gly Gln Ile Leu Leu Phe
 20 25 30
 Val Leu Phe Ser Ile Val Tyr Leu Leu Thr Leu Met Gly Asn Ala Ser
 35 40 45
 Ile Ile Cys Ala Val Tyr Cys Asp Gln Lys Leu His Ile Pro Met Tyr
 50 55 60
 Leu Leu Leu Ala Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Ser
 65 70 75 80
 Thr Val Pro Asn Met Leu Ala Asn Phe Leu Ser Asp Thr Lys Val Ile
 85 90 95
 Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly

ES 2 768 338 T3

atgaacgtgt cagagggatc cacggtgaca tattttgtct tattgggatt ccctgggcc 60
 tgggaagattc aaatcacact tttctcactg attctgctgc tctacatgat aactttgact 120
 gggaatatgg ccatcatttg tgcagtgaga tggaaaccaac aactccacac ccctatgtat 180
 atgttcctgg ccaacttctc cttcctagaa atctggtacg tgacctgcac agttcccaac 240
 atgctgatca actctctttc caaaactaag actatatctt tcaactggatg ctttactcag 300
 ttctacttct tcttctccct gggcacaact gaatgcttct tcctctgtgc catggcttat 360
 gatcgggtacc tagccatctg ctacccactg cactatcctt ccatcatgac taggcaattc 420
 tgcagtattc tgatgtccct ctggtggatc attggtttct ctgcacattt gattcccatt 480
 ttccttattt ctcaattgic tttctgtggc cccaatatca ttgatcactt tctctgtgat 540
 gtggaccac taatagcact gtcctgtacc cctacacaca tcataagtca tgtattctat 600
 tctataagta ctcttatcat tattctcact ggtttgtaca tccttggatc ttatgccttg 660
 gtgctcagag ctgttcttca ggttccttct tcagatggac gtcaaaaggc cttctcaacc 720
 tgtggatccc acctgctggt agtgtctctg ttctatggaa ccataatggt gatgtatgic 780
 agccccacat ctggcaactc agttgacatg aataaaatta tcacactgat atattctgtg 840
 gtgacaccag ctttaaactc tttcatctat agtctgcgta acaaggatat gaaatagct 900
 ctccatcatg tcttctttgg gaatagcatt atgcaaaact tataa 945

<210> 38
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<400> 38

Met Asn Val Ser Glu Gly Ser Thr Val Thr Tyr Phe Val Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Pro Trp Lys Ile Gln Ile Thr Leu Phe Ser Leu Ile Leu
 20 25 30

Leu Leu Tyr Met Ile Thr Leu Thr Gly Asn Met Ala Ile Ile Cys Ala
 35 40 45

Val Arg Trp Asn Gln Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Met Phe Leu Ala
 50 55 60

Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Cys Thr Val Pro Asn
 65 70 75 80

Met Leu Ile Asn Ser Leu Ser Lys Thr Lys Thr Ile Ser Phe Thr Gly

ES 2 768 338 T3

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

<210> 39
 <211> 942
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

ES 2 768 338 T3

<400> 39

```

atgaacagat cagtagcaca tgtaactgaa tttgttctct tgggatttcc tggttcctgg      60
aagatacaga ttttcctctt cgtgttgttt ttgggtgtttt atgtcttgac attgttggga      120
aatggagcca tcactctgtc agtaagatgt gactcacgtc tacatacccc catgtacttc      180
ctcctgggaa attttgcctt ccttgaaatc tgggatgttt cctccactat tcctaacata      240
ctagccaaca ttctgtctaa gaccaaggcc atctcatttt cagggtgctt cctgcagttc      300
tatttcttct tttcactggg tacaactgaa tgtctcttcc tggcagtaat ggcttatgat      360
aggtacctgg ccatttgccg cccattacat taccctacta tcatgactag gaggctgtgt      420
tgcattctgg taccctcatg ctggctcatt ggatttcttg ggtaccaat ccctatcttc      480
tccatttccc agcttccctt ctgtggttct aatatcattg atcacttcct ctgtgacatg      540
gaccattga tggctttgtc ctgtgcccc a gtcctatta ctgaatttat tttttatgcc      600
caaagttcct ttgtcctctt tttcactatt gcatacttc ttcggtccta tattttgttg      660
ctcaaggcta ttttccaggt tccttctgca gctggccgac gaaaggcctt ctctacctgt      720
ggttcccatt tagttgtggt gtcactcttc tatgggacag taatgataat gtacatgagt      780
cctacatatg gcatttcaac tttgatgcag aagatcctta cacttgata ctctgtaatg      840
actcctctct ttaatcctct gatttatagc cttcgtaaca aggacatgaa acttgctctg      900
aggaaagttc tgtaggaat gagaattgtc aaaaatatat ga                          942

```

<210> 40

<211> 313

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

```

Met Asn Arg Ser Val Ala His Val Thr Glu Phe Val Leu Leu Gly Phe
1           5           10           15

```

```

Pro Gly Ser Trp Lys Ile Gln Ile Phe Leu Phe Val Leu Phe Leu Val
20          25          30

```

```

Phe Tyr Val Leu Thr Leu Leu Gly Asn Gly Ala Ile Ile Cys Ala Val
35          40          45

```

```

Arg Cys Asp Ser Arg Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Leu Leu Gly Asn
50          55          60

```

```

Phe Ala Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Ser Ser Thr Ile Pro Asn Ile
65          70          75          80

```

```

Leu Ala Asn Ile Leu Ser Lys Thr Lys Ala Ile Ser Phe Ser Gly Cys

```

5

ES 2 768 338 T3

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

<210> 41
 <211> 924
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

ES 2 768 338 T3

<400> 41

```

atgaacgtgt cagagggatc cacggtgaca tattttgtct tattgggatt ccctgggtccc      60
tggagattc  aatcacact  tttctcactg attctgctgc tctacatgat aactttgact      120
gggaatatgg ccatcatttg tgcagtgagg tggaaccaac aactccacac ccctatgtat      180
atgttctctg ccaacttctc cttcctagaa atctggtacg tgacctgcac agttcccaac      240
atgctgggtca actctctttc caaaactaag actatatacct tcaactggatg ctttactcag      300
ttctactttct tcttctccct gggcacaact gaatgcttct tcctctgtgc catggcttat      360
gatcggtacc tagccatctg ctaccactg  cactatcctt ccatcatgac taggcaattc      420
tgcagtattc tgatgtccct ctggttgatc attggtttct ctgcacattt gattcccatt      480
ttctttatatt ctcaattgtc tttctgtggg cccaatatca ttgatcattt tctctgtgat      540
gtggaccacac taatggtcct gtctgtacc  cctacacca  tcataaggca tgtattctat      600
tctataagta ctatattcat tgtcctcacc tgtttgtaca tccttggatc ctatacccta      660
gtgctcagag ctgttcttca ggtttcttct tcagatggac gacaaaaggc cttctcaacc      720
tgtggatccc acctgctggg agtgtctctg ttttatggaa ccataatggg gatgtatgtg      780
actccaagt  ctagcaactc tgttgctatg cataaaatta tcacactgat atactctgtg      840
gtgacaccag ctttaaactc tttcatctat agtctgcgta acaaggatat gaaatatgcc      900
ctccataatg ttttctttgg ttag                                           924

```

<210> 42

<211> 307

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

```

Met Asn Val Ser Glu Gly Ser Thr Val Thr Tyr Phe Val Leu Leu Gly
1              5              10              15

Phe Pro Gly Pro Trp Lys Ile Gln Ile Thr Leu Phe Ser Leu Ile Leu
                20              25              30

Leu Leu Tyr Met Ile Thr Leu Thr Gly Asn Met Ala Ile Ile Cys Ala
                35              40              45

Val Arg Trp Asn Gln Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Met Phe Leu Ala
                50              55              60

Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Cys Thr Val Pro Asn
65              70              75              80

Met Leu Val Asn Ser Leu Ser Lys Thr Lys Thr Ile Ser Phe Thr Gly

```

5

ES 2 768 338 T3

85 90 95

Cys Phe Thr Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly Thr Thr Glu Cys
100 105 110

Phe Phe Leu Cys Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Tyr
115 120 125

Pro Leu His Tyr Pro Ser Ile Met Thr Arg Gln Phe Cys Ser Ile Leu
130 135 140

Met Ser Leu Cys Trp Ile Ile Gly Phe Ser Ala His Leu Ile Pro Ile
145 150 155 160

Phe Phe Ile Ser Gln Leu Ser Phe Cys Gly Pro Asn Ile Ile Asp His
165 170 175

Phe Leu Cys Asp Val Asp Pro Leu Met Val Leu Ser Cys Thr Pro Thr
180 185 190

Pro Ile Ile Arg His Val Phe Tyr Ser Ile Ser Thr Ile Phe Ile Val
195 200 205

Leu Thr Cys Leu Tyr Ile Leu Gly Ser Tyr Thr Leu Val Leu Arg Ala
210 215 220

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

Cys Gly Ser His Leu Leu Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Ile Met
245 250 255

Val Met Tyr Val Thr Pro Lys Ser Ser Asn Ser Val Ala Met His Lys
260 265 270

Ile Ile Thr Leu Ile Tyr Ser Val Val Thr Pro Ala Leu Asn Pro Phe
275 280 285

Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Tyr Ala Leu His Asn Val
290 295 300

Phe Phe Gly
305

<210> 43
<211> 942
<212> ADN
<213> Mus musculus

ES 2 768 338 T3

<400> 43

atgaacagat cagcagcaca tgtaactgaa tttgttctct tgggatttcc tggttcctgg 60
aagatacaga ttttcctctt cgtggtggtt ttggtgtttt atgtcttgac attggtggga 120
aatggagcca tcatctgtgc agtaagatgt gactcacgtc tacatacccc catgtacttc 180
ctcctgggaa attttgcctt ccttgaaatc tggtatgttt cctccactat tcctaacata 240
ctagccaaca ttctgtctaa gaccaaggcc atctcatttt cagggtgctt cctgcagttc 300
tatttcttct tttcactagg tacaactgaa tgtctcttcc tggcagtaat ggcttatgat 360
aggtacctgg ccatttgccg cccattacat taccctacca tcatgactag gaggctgtgt 420
tgcattctgg taccctcatg ctggctcatt ggatttcttg ggtacccaat ccctatcttc 480
tccatttccc agcttccctt ctgtggttct aatatcattg atcacttcct ctgtgacatg 540
gaccattga tggctttgtc ctgtgcccc a gctcctatta ctgaatttat tttttatgcc 600
caaagttcct ttgtcctctt tttcactatt gcatacttc ttcggtccta tttttgttg 660
ctcagggctg tttttcaggt tccttctgca gctggccgac gaaaggcctt ctctacctgt 720
ggttcccatt tagttgtggt atcactcttc tatggtacag taatggtaat gtatgtgagt 780
cctacatatg gcattccaat tttgatgcag aagatcctta cacttgata ctctgtaatg 840
actcctctct ttaatcctct gatttatagc cttcgtaaca aggacatgaa acttgctctg 900
agaaatgttc tgtaggaat gagaattgtc aaaaatatgt aa 942

<210> 44

<211> 313

<212> PRT

<213> Mus musculus

5

<400> 44

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

ES 2 768 338 T3

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

<210> 45
 <211> 981
 <212> ADN

ES 2 768 338 T3

<213> Homo sapiens

<400> 45

```

atgtgtccct tgaccttgca ggtcactggc ctaatgaatg tctctgagcc aaattccagc      60
tttgcttttg taaatgaatt tatactccaa ggtttctctt gtgagtggac aattcagatc      120
ttcctcttct cactctttac tacaacatat gcaactgacta taacagggaa tggagccatt      180
gcttttgtcc tgtggtgtga cgggcgactt cacactccca tgtacatgtt cctgggaaat      240
ttctcctttt tagagatatg gtatgtctct tctacagttc ccaagatgtt ggtcaacttc      300
ctttcagaga aaaaaaacat ctcttttgct ggatgttttc tccagtttta tttcttcttc      360
tctttgggta catcagaatg cttgcttttg actgtgatgg cctttgatca gtaccttgct      420
atctgccgtc ccttgctcta tcttaatatc atgactgggc atctctatgc caaactggtc      480
atactgtgct gggtttgtgg atttctgtgg ttctctgatcc ccattgttct catctctcag      540
atgcccttct gtggcccaaa cattattgac catgttgtgt gtgaccagg gccacgattt      600
gcattggatt gtgtttctgc cccaagaatc caactgtttt gctacactct aagctcatta      660
gttatttttg gtaacttcct ctttattatt ggatcctata ctcttgcct gaaagctatg      720
ttgggtatgc cttcaagcac tgggagacat aaggccttct ctacctgtgg gtctcatttg      780
gctgtggtat cactgtgcta tagctctctt atggatcatgt atgtgagccc aggactcgga      840
cattctacag ggatgcagaa aattgaaact ttgttctatg ctatggtgac cccactcttc      900
aatcccctta tctatagcct ccagaataag gagataaagg cagccctgag gaaagtcttg      960
gggagttcca acataatcta a                                          981
    
```

<210> 46

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

```

Met Cys Pro Leu Thr Leu Gln Val Thr Gly Leu Met Asn Val Ser Glu
1                               5           10           15

Pro Asn Ser Ser Phe Ala Phe Val Asn Glu Phe Ile Leu Gln Gly Phe
                20                   25           30

Ser Cys Glu Trp Thr Ile Gln Ile Phe Leu Phe Ser Leu Phe Thr Thr
                35                   40           45

Thr Tyr Ala Leu Thr Ile Thr Gly Asn Gly Ala Ile Ala Phe Val Leu
50                   55           60

Trp Cys Asp Arg Arg Leu His Thr Pro Met Tyr Met Phe Leu Gly Asn
65                   70           75           80
    
```

5

ES 2 768 338 T3

Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Ser Ser Thr Val Pro Lys Met
 85 90 95

Leu Val Asn Phe Leu Ser Glu Lys Lys Asn Ile Ser Phe Ala Gly Cys
 100 105 110

Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly Thr Ser Glu Cys Leu
 115 120 125

Leu Leu Thr Val Met Ala Phe Asp Gln Tyr Leu Ala Ile Cys Arg Pro
 130 135 140

Leu Leu Tyr Pro Asn Ile Met Thr Gly His Leu Tyr Ala Lys Leu Val
 145 150 155 160

Ile Leu Cys Trp Val Cys Gly Phe Leu Trp Phe Leu Ile Pro Ile Val
 165 170 175

Leu Ile Ser Gln Met Pro Phe Cys Gly Pro Asn Ile Ile Asp His Val
 180 185 190

Val Cys Asp Pro Gly Pro Arg Phe Ala Leu Asp Cys Val Ser Ala Pro
 195 200 205

Arg Ile Gln Leu Phe Cys Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Val Ile Phe Gly
 210 215 220

Asn Phe Leu Phe Ile Ile Gly Ser Tyr Thr Leu Val Leu Lys Ala Met
 225 230 235 240

Leu Gly Met Pro Ser Ser Thr Gly Arg His Lys Ala Phe Ser Thr Cys
 245 250 255

Gly Ser His Leu Ala Val Val Ser Leu Cys Tyr Ser Ser Leu Met Val
 260 265 270

Met Tyr Val Ser Pro Gly Leu Gly His Ser Thr Gly Met Gln Lys Ile
 275 280 285

Glu Thr Leu Phe Tyr Ala Met Val Thr Pro Leu Phe Asn Pro Leu Ile
 290 295 300

Tyr Ser Leu Gln Asn Lys Glu Ile Lys Ala Ala Leu Arg Lys Val Leu
 305 310 315 320

Gly Ser Ser Asn Ile Ile
 325

ES 2 768 338 T3

<210> 47
 <211> 948
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 47
 atgaatgtct ctgagccaaa ttccagcttt gcttttgtaa atgaatttat actccaaggt 60
 ttctcttggt agtggacaat tcagatcttc ctctctcac tctttactac aatatatgca 120
 ctgactataa cagggaatgg agccattgct tttgtcctgt ggtgtgaccg gcgacttcac 180
 actcccatgt acatgttcct gggaaatttc tccttttag agatatggta tgtctcttct 240
 acagttccca agatgttggc caacttcctt tcagagaaaa aaaacatctc ctttgctgga 300
 tgttttctcc agttttatct cttctctctt ttgggtacat cagaatgctt gcttttgact 360
 gtgatggcct ttgatcagta ccttgctatc tgccgtccct tgctctatcc taatatcatg 420
 actgggcatc tctatgcaa actggtcata ctgtgctggg tttgtggatt tctgtggttc 480
 ctgatcccca ttgttctcat ctctcagaag cccttctgtg gcccaaacat tattgaccat 540
 gttgtgtgtg acccagggcc actatttgca ttggattgtg tttctgcccc aagaatccaa 600
 ctgttttgct acactctaag ctcatagtt atttttgta acttctctt tattattgga 660
 tcctatactc ttgtcctgaa agctgtggtg ggtatgcctt caagcactgg gagacataag 720
 gccttctcta cctgtgggtc tcatttggct gtggatcac tgtgctatag ccctcttatg 780
 gtcattgatg tgagcccagg actcggacat tctacagga tgcagaaaat tgaactttg 840
 ttctatgcta tggtgacccc actcttcaat ccccttatct atagcctcca gaataaggag 900
 ataaaggcag ccctgaggaa agttctgggg agttccaaca taatctaa 948

<210> 48
 <211> 315
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 48
 Met Asn Val Ser Glu Pro Asn Ser Ser Phe Ala Phe Val Asn Glu Phe
 1 5 10 15
 Ile Leu Gln Gly Phe Ser Cys Glu Trp Thr Ile Gln Ile Phe Leu Phe
 20 25 30
 Ser Leu Phe Thr Thr Ile Tyr Ala Leu Thr Ile Thr Gly Asn Gly Ala
 35 40 45
 Ile Ala Phe Val Leu Trp Cys Asp Arg Arg Leu His Thr Pro Met Tyr
 50 55 60

ES 2 768 338 T3

Met Phe Leu Gly Asn Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Ser Ser
65 70 75 80

Thr Val Pro Lys Met Leu Val Asn Phe Leu Ser Glu Lys Lys Asn Ile
85 90 95

Ser Phe Ala Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly
100 105 110

Thr Ser Glu Cys Leu Leu Leu Thr Val Met Ala Phe Asp Gln Tyr Leu
115 120 125

Ala Ile Cys Arg Pro Leu Leu Tyr Pro Asn Ile Met Thr Gly His Leu
130 135 140

Tyr Ala Lys Leu Val Ile Leu Cys Trp Val Cys Gly Phe Leu Trp Phe
145 150 155 160

Leu Ile Pro Ile Val Leu Ile Ser Gln Lys Pro Phe Cys Gly Pro Asn
165 170 175

Ile Ile Asp His Val Val Cys Asp Pro Gly Pro Leu Phe Ala Leu Asp
180 185 190

Cys Val Ser Ala Pro Arg Ile Gln Leu Phe Cys Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Val Ile Phe Gly Asn Phe Leu Phe Ile Ile Gly Ser Tyr Thr Leu
210 215 220

Val Leu Lys Ala Val Leu Gly Met Pro Ser Ser Thr Gly Arg His Lys
225 230 235 240

Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Ala Val Val Ser Leu Cys Tyr
245 250 255

Ser Pro Leu Met Val Met Tyr Val Ser Pro Gly Leu Gly His Ser Thr
260 265 270

Gly Met Gln Lys Ile Glu Thr Leu Phe Tyr Ala Met Val Thr Pro Leu
275 280 285

Phe Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Gln Asn Lys Glu Ile Lys Ala Ala
290 295 300

Leu Arg Lys Val Leu Gly Ser Ser Asn Ile Ile
305 310 315

ES 2 768 338 T3

<210> 49
 <211> 975
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 49
 atgtctttct tctttgtaga ctttaagaccc atgaacaggt cagcaacaca catcgtgaca 60
 gagtttattc tcctgggatt ccctgggttg tggaagattc agattttcct cttctcattg 120
 tttttggtga tttatgtctt gaccttgctg ggaaatggag ccatcatcta tgcagtgaga 180
 tgcaaccac tactacacac ccccatgtac tttctgctgg gaaattttgc cttccttgag 240
 atctggtatg tgcctccac tattcctaac atgctagtca acattctctc caagaccaag 300
 gccatctcat tttctgggtg cttcctccag ttctatttct tcttttctact gggacaact 360
 gaatgtctct ttctggcagt aatggcttat gatcgatacc tggccatctg ccaccactg 420
 cagtaccctg ccatcatgac tgtaaggttc tgtggtaagc tgggtgtctt ctggtggctt 480
 attggattcc ttggataccc aattcccatt ttctacatct cccaactccc cttctgtggt 540
 cctaatatca ttgatcactt cctgtgtgac atggacccat tgatggctct atcctgtgcc 600
 ccagctccca taactgaatg tttttctat actcagagct cccttgtcct ctttttctact 660
 agtatgtaca ttcttcgatc ctatctcctg ttactaacag ctgtttttca ggtcccttct 720
 gcagctggtc ggagaaaagc cttctctacc tgtggttctc atttggttgt ggtatctctt 780
 ttctatggga cagtcatggt aatgtatgta agtcctacat atgggatccc aactttattg 840
 cagaagatcc tcacactggt atattcagta acgactcctc tttttaatcc tctgatctat 900
 actcttcgta ataaggacat gaaactcgct ctgagaaatg tcctgtttgg aatgagaatt 960
 cgtcaaaatt cgtga 975

<210> 50
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 50
 Met Ser Phe Phe Phe Val Asp Leu Arg Pro Met Asn Arg Ser Ala Thr
 1 5 10 15
 His Ile Val Thr Glu Phe Ile Leu Leu Gly Phe Pro Gly Cys Trp Lys
 20 25 30
 Ile Gln Ile Phe Leu Phe Ser Leu Phe Leu Val Ile Tyr Val Leu Thr
 35 40 45
 Leu Leu Gly Asn Gly Ala Ile Ile Tyr Ala Val Arg Cys Asn Pro Leu

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Lys Asp Met Lys Leu Ala Leu Arg Asn Val Leu Phe Gly Met Arg Ile
 305 310 315 320

Arg Gln Asn Ser

5 <210> 51
 <211> 942
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 51

atgaataact cacagatatc tactgtgacg cagtttgtgt tgttgggggtt tcctgggtccc 60
 tggaaaattc agatcatctt tttctcaatg attttgttgg tctacatctt cactctgact 120
 gggaatatgg ccatcatctg tgcagtgagg tgggaccatc gactccatac ccctatgtac 180
 gtgctcctag ccaacttctc ctctctagag atctggtagt tgacctgcac agtccccaac 240
 atgctggtaa attttttctc caaaactaag accatatcat tctctggatg tttcactcag 300
 ttccacttct tcttttccct gggcacaact gaatgcttct tcctctgtgt catggcttat 360
 gatcggtagc tggccatctg ccaccactg cactatccct ccattatgac tggccagctc 420
 tgtggcatct tgggtgtctt ttgttggctc attggtttcc ttggacattc aatttcatt 480
 ttcttcattt ttcaactacc tttctgtggt cccaacatca ttgatcattt tctgtgtgat 540
 gtagaccacac tgatggcatt gtcctctgcc cctactcaca tcatagggca tgtgttccat 600
 tctgtgagct ctcttttcat caacctcacc atggtgtaca tccttgggtc ctataccttg 660
 gtgctcagaa ctgtgcttca ggttccttct tcagctggat ggcaaaaggc catctctacc 720
 tgtgggtcac acttggttgt tgtgtctctg ttctatggag ccataatgct gatgtatgtg 780
 agtcccacac ctggcaactc agttgctatg cataagctca tcacactgat atattctgtg 840
 gtaacacctg tcttaaacc cctcatctac agcctacgca acaaggacat gaaatagcc 900
 ctccatcatg tcttctgtgg aatgagaatt atccagagat ca 942

10 <210> 52
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

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

Phe Pro Gly Pro Trp Lys Ile Gln Ile Ile Phe Phe Ser Met Ile Leu
 20 25 30

Leu Val Tyr Ile Phe Thr Leu Thr Gly Asn Met Ala Ile Ile Cys Ala

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Tyr Ala Leu His His Val
 290 295 300

Phe Cys Gly Met Arg Ile Ile Gln Arg Ser
 305 310

5 <210> 53
 <211> 981
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 atgtgtccct tgaccttgca ggtcactggc ctaatgaatg tctctgagcc aaattccagc 60
 tttgcttttg taaatgaatt tatactccaa ggtttcactt gtgagtggac aattcagatc 120
 ttcctcttct cactctttac tacaacatat gcaactgacta taacagggaa tggagccatt 180
 gcttttgtcc tgtggtgtga ctggcgactt cacactccca tgtacatgtt cctgggaaat 240
 ttctcctttt tagagatatg gtatgtctct tctacagttc ccaagatgtt ggtcaacttc 300
 ctttcagaga aaaaaaacat ctcccttgct ggatgttttc tccagtttta tttcttcttc 360
 tctttgggta catcagaatg cttgcttttg actgtgatgg cctttgatca gtaccttgct 420
 atctgccgtc ccttgctcta tcctaataatc atgactgggc atctctgtgc caaactggtc 480
 atactgtgct gggtttgtgg atttctgtgg ttccctgatcc ccattgttct catctctcag 540
 atgcccttct gtggcccaaa cattattgac catgttgtgt gtgaccagcagg gccacgattt 600
 gcattggatt gtgtttctgc cccaagaatc caactgtttt gctacactct aagctcatta 660
 gttatTTTTg gtaacttctt ctttattatt ggatcctata ctcttgtcct gaaagctgtg 720
 ttgggtatgc cttcaagcac tgggagacat aaggccttct ctacctgtgg gtctcatttg 780
 gctgtggtat cactgtgcta tagctctctt atggatcatgt atgtgagccc aggactcgga 840
 cattctacag ggatgcagaa aattgaaact ttgttctatg ctatggtgac cccactcttc 900
 aatcccctta tctatagcct ccagaataag gagataaagg cagccctgag gaaagttctg 960
 ggaagttcca acataatcta a 981

10 <210> 54
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 Met Cys Pro Leu Thr Leu Gln Val Thr Gly Leu Met Asn Val Ser Glu
 1 5 10 15
 Pro Asn Ser Ser Phe Ala Phe Val Asn Glu Phe Ile Leu Gln Gly Phe
 20 25 30

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Glu Thr Leu Phe Tyr Ala Met Val Thr Pro Leu Phe Asn Pro Leu Ile
 290 295 300

Tyr Ser Leu Gln Asn Lys Glu Ile Lys Ala Ala Leu Arg Lys Val Leu
 305 310 315 320

Gly Ser Ser Asn Ile Ile
 325

5 <210> 55
 <211> 957
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

<400> 55
 atgtctggag ccaacagctc cagcctgact ccagaattct ttatcctgaa tgggtgtcct 60
 gggctggaag atgcacatgt ctggatctct ctgccattct gttcatgta catgattgct 120
 gtagtgggga actgtgggct tatctacctc attggccatg aggaggctct gcaccggccc 180
 atgtactact tcctggcttt actttccttc actgatgtca ccttgtgtac aaccacagtg 240
 cccaatatgc tgtgtatatt ctggttcaat ttcaagaaga ttggatttaa ttctgcctt 300
 gtccagatgt tctttgtcca catgttgact ggaatggagt ctggtgtgct catgctcatg 360
 gccctggacc gctatgtagc catctgctat cctctacgat atactaccat cctcacaac 420
 cctgtgattg ccaaggctgg tcttgcaaca ttcttaagga gtgtaatgct catctttcca 480
 ttcactctcc tcaccaagcg cttgccctat tgcagaggca gtcttatccc ccacacttac 540
 tgtgaccaca tgtctgtggc caaggtatcc tgtggcaatg ccaaggtcaa tgcaatctat 600
 ggcctcatgg ttgctctatt gattggtgtg tttgacattt gttgtatctc tgtgtcttac 660
 actatgatat tgagggcagt ggtgagcctg tcctctgctg atgctcgtca caaggccttc 720
 agcacctgta catctcacat ctgtgctatt gtgatcactt atgtgcctgc cttttttact 780
 tttttcactc atcgttttgg aggacacact attccccacc atgtccacat catagtggct 840
 aacctctacc tgctactgcc ccctaccatg aaccttaattg tttatggagt caagaccaag 900
 cagattcggg aaagtgtaat caagttttta cttggagata aatgggcat tacctag 957

10 <210> 56
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 56
 Met Ser Gly Ala Asn Ser Ser Ser Leu Thr Pro Glu Phe Phe Ile Leu
 1 5 10 15

ES 2 768 338 T3

Asn Gly Val Pro Gly Leu Glu Asp Ala His Val Trp Ile Ser Leu Pro
 20 25 30

Phe Cys Phe Met Tyr Met Ile Ala Val Val Gly Asn Cys Gly Leu Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ile Gly His Glu Glu Ala Leu His Arg Pro Met Tyr Tyr Phe
 50 55 60

Leu Ala Leu Leu Ser Phe Thr Asp Val Thr Leu Cys Thr Thr Thr Val
 65 70 75 80

Pro Asn Met Leu Cys Ile Phe Trp Phe Asn Phe Lys Lys Ile Gly Phe
 85 90 95

Asn Ser Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Val His Met Leu Thr Gly Met
 100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
 115 120 125

Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Thr Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
 130 135 140

Lys Ala Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Ser Val Met Leu Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Phe Thr Leu Leu Thr Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Arg Gly Ser Leu Ile
 165 170 175

Pro His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Val Ser Cys Gly
 180 185 190

Asn Ala Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu Leu Ile
 195 200 205

Gly Val Phe Asp Ile Cys Cys Ile Ser Val Ser Tyr Thr Met Ile Leu
 210 215 220

Arg Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg His Lys Ala Phe
 225 230 235 240

Ser Thr Cys Thr Ser His Ile Cys Ala Ile Val Ile Thr Tyr Val Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Thr Phe Phe Thr His Arg Phe Gly Gly His Thr Ile Pro
 260 265 270

ES 2 768 338 T3

His His Val His Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Lys Phe Leu Leu Gly Asp Lys Met Gly Ile Thr
 305 310 315

<210> 57
 <211> 981
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 57

atgtctgaag ccaacagctc cagcctgacc ccagaattct ttatactgaa tggatccgt 60
 gggctggaag atgcacatgt ctggatctct ctgccattct gtttcatgta catgattgct 120
 gtgggtgggga actgtgggct tatctacctc attggccatg aggaggctct gcaccggccc 180
 atgtactact ttctaaccct gctctccttc actgatataa ccttatgtac cactactgta 240
 cccaatatgc tgtgtatatt ctggttcaac ctcaagaaga ttggatttaa agcctgcctg 300
 gccagatgt tctttgtgca taccttcaca gcaacagagt ctggcatgct aatgctcatg 360
 gccctggatc gctatgtggc catctgctat cctttgctgct acgggacat cctgaccaac 420
 cctgtgattg ccaaagctag tcttgctact ttcttgagga gtgtggcatt catccttctt 480
 ttcactttcc tactaagcg cctgccctat tgccgaggaa acctcatccc ccatgcctac 540
 tgtgaccaca tgtctgtggc caagatatcc tgtggcaatg tgaaaatcaa tgcagtctat 600
 ggtctgctgg ttgctcttgt ggtttgtgca tttgacatat tctgtatcac tgtgtcatac 660
 acaatgatat tgagagcagt gatgaacctg tcttctgctg atgctcgtca caaggccttc 720
 agcacctgca catctcacat ctgtgctatt gtgatcactt atgtgcctgc ttttttaaat 780
 ttcttcactc atcgttttgg agcacatact attccccacc acatccacat catagtggca 840
 aacctctatc tgttattgcc tgctaccatg aacccaattg tttatggagt caagaccaag 900
 cagattcggg agagtgtaat caaatTTTTT agtggagaca agagtgacat tgttgatata 960
 aaaggattaa aaaacaagtg a 981

<210> 58
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 58

Met Ser Glu Ala Asn Ser Ser Ser Leu Thr Pro Glu Phe Phe Ile Leu

ES 2 768 338 T3

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

ES 2 768 338 T3

Ala Phe Phe Asn Phe Phe Thr His Arg Phe Gly Ala His Thr Ile Pro
 260 265 270

His His Ile His Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Ala
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Lys Phe Phe Ser Gly Asp Lys Ser Asp Ile Val Asp Ile
 305 310 315 320

Lys Gly Leu Lys Asn Lys
 325

<210> 59
 <211> 957
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 59

atgtctggag ccaatagctc cagcttgacc ccagaattct ttatcctgaa tgggtgtcct 60
 gggctggaag atgcacatgt ctggatctct ctgccattct gcttcatgta catgattgct 120
 gtgggtggga actgtgggct tatctacctc attggccatg aggaggctct gcaccggccc 180
 atgttctact tcctggcctt actctccttc actgatgtta cctgggtgtac taccactgtg 240
 cccaatatgc tgtgtatatt ctggttcaat ttcaagaaga ttggatttaa ttcctgcctt 300
 gcccaaatgt tctttgttca tatgttgact ggaatggagt ctgggtgtgct catgctcatg 360
 gccctggacc gctatgtagc catctgcaat cctctacgat atactacat cctcaccaac 420
 cctgtgattg ccaaggcttg tcttgcaaca ttcttgagga gtgtaatgct catctttcca 480
 ttcactctcc tcaccaagcg cttgccctat tgtagaagca ttcttatccc ccatacttac 540
 tgtgaccaca tgtctgtggc caaggtatcc tgtggcaatg ccaaggtcaa tgcaatctat 600
 ggctcatgg ttgctttatt gattggtgtg tttgatattt gttgtatctc tgtgtcttac 660
 actatgatat tgagagcagt ggtgagtctg tcctctgctg atgctcgtca caaggccttc 720
 agcacctgta catctcacat ctgtgctatt gtgatcactt atgtgcctgc cttttttact 780
 ttttctactc atcgttttgg aggacacact attccccacc atgtccacat catagtggct 840
 aacctctacc tgctactgcc ccctaccatg aacccaattg tttatggagt caagaccaag 900
 cagattcggg aaagtgtaat caagttttta cttggagaca aaatgggttt tacctaa 957

<210> 60
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

ES 2 768 338 T3

<400> 60

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

Asn Gly Val Pro Gly Leu Glu Asp Ala His Val Trp Ile Ser Leu Pro
 20 25 30

Phe Cys Phe Met Tyr Met Ile Ala Val Val Gly Asn Cys Gly Leu Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ile Gly His Glu Glu Ala Leu His Arg Pro Met Phe Tyr Phe
 50 55 60

Leu Ala Leu Leu Ser Phe Thr Asp Val Thr Trp Cys Thr Thr Thr Val
 65 70 75 80

Pro Asn Met Leu Cys Ile Phe Trp Phe Asn Phe Lys Lys Ile Gly Phe
 85 90 95

Asn Ser Cys Leu Ala Gln Met Phe Phe Val His Met Leu Thr Gly Met
 100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
 115 120 125

Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Thr Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
 130 135 140

Lys Ala Cys Leu Ala Thr Phe Leu Arg Ser Val Met Leu Ile Phe Pro
 145 150 155 160

Phe Thr Leu Leu Thr Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Arg Ser Ile Leu Ile
 165 170 175

Pro His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Val Ser Cys Gly
 180 185 190

Asn Ala Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu Leu Ile
 195 200 205

Gly Val Phe Asp Ile Cys Cys Ile Ser Val Ser Tyr Thr Met Ile Leu
 210 215 220

Arg Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg His Lys Ala Phe
 225 230 235 240

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Cys Thr Ser His Ile Cys Ala Ile Val Ile Thr Tyr Val Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Thr Phe Phe Thr His Arg Phe Gly Gly His Thr Ile Pro
 260 265 270

His His Val His Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Lys Phe Leu Leu Gly Asp Lys Met Gly Phe Thr
 305 310 315

<210> 61
 <211> 954
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 61
 atgctgattt ccaacaactc atatgaagcc ccgcagtctt tcattcttaa tgggaattcct 60
 ggtctcgaag cagtgcata atggatctct cttccactct gtacaatgta catcatctcc 120
 ctagtaggca accttggcct tgtatatctc atttactatg aggaatcctt acatcgccca 180
 atgtatttct ttctggccat gctttctctc atagacctgt ttacttgcac aacctgtc 240
 cccaatgccc tcttcatttt ctggttcaaa ctcaaggaaa ttaacttcac tgcttgccca 300
 gttcagatgt tctttgtgca cggattcaca ggtgtggagt ctgggggtact catgctcatg 360
 gccttgacc gctatgtggc catttgctac ccactacgct atgcaacat acttaccac 420
 cctgtcattg ccaaagctgg gcttgccacc ttcttgagag gtgtgttact gatgattcct 480
 tttccattct tggttaaacg tttgcccttc tgccgaagca atgtcatctc ccatacatat 540
 tgtgaccaca tgtctgtggt aaagtatcc tgtgccagca tcaaaatcaa tgtcatctat 600
 ggtctcatgg ttgcacttct gattggagtg tttgacatat gttgtatata tgtgtcctac 660
 actatgatcc tccgggcagt ggtcagcctg tcctctgcag atgctcggca gaaggccttc 720
 agcacctgca cagcccacat atctgccatc atcattactt atgttcagc cttcttcacc 780
 ttctttactc atcgttttgg aggtcacacc atccctcctt ctcttcatat cattgtggct 840
 aatctttatc ttcttctccc tccaactcta aatcccattg tttatgggat gaagaccaa 900
 cagatcagag atagtatcat taaattcttt cacggtgaaa aaggttcaag gtga 954

<210> 62
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

ES 2 768 338 T3

<400> 62

Met Leu Ile Ser Asn Asn Ser Tyr Glu Ala Pro Gln Ser Phe Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Ala Val His Ile Trp Ile Ser Leu Pro
20 25 30

Leu Cys Thr Met Tyr Ile Ile Ser Leu Val Gly Asn Leu Gly Leu Val
35 40 45

Tyr Leu Ile Tyr Tyr Glu Glu Ser Leu His Arg Pro Met Tyr Phe Phe
50 55 60

Leu Ala Met Leu Ser Leu Ile Asp Leu Phe Thr Cys Thr Thr Thr Val
65 70 75 80

Pro Asn Ala Leu Phe Ile Phe Trp Phe Lys Leu Lys Glu Ile Asn Phe
85 90 95

Thr Ala Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Val His Gly Phe Thr Gly Val
100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
115 120 125

Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Ala Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
130 135 140

Lys Ala Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Gly Val Leu Leu Met Ile Pro
145 150 155 160

Phe Pro Phe Leu Val Lys Arg Leu Pro Phe Cys Arg Ser Asn Val Ile
165 170 175

Ser His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Val Lys Leu Ser Cys Ala
180 185 190

Ser Ile Lys Ile Asn Val Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu Leu Ile
195 200 205

Gly Val Phe Asp Ile Cys Cys Ile Ser Val Ser Tyr Thr Met Ile Leu
210 215 220

Arg Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg Gln Lys Ala Phe
225 230 235 240

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Cys Thr Ala His Ile Ser Ala Ile Ile Ile Thr Tyr Val Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Thr Phe Phe Thr His Arg Phe Gly Gly His Thr Ile Pro
 260 265 270

Pro Ser Leu His Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Leu Asn Pro Ile Val Tyr Gly Met Lys Thr Lys Gln Ile Arg Asp
 290 295 300

Ser Ile Ile Lys Phe Phe His Gly Glu Lys Gly Ser Arg
 305 310 315

<210> 63
 <211> 972
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 63
 atggtcatgt cagtgcagaa tagcacagat ctgaccccag cttcctttgt tctgaatggg 60
 atcccaggcc tggaagacat gcacatctgg atctccttcc ctttctgttc catgtatgca 120
 gtggctatga tggggaactg tggactcctc tatctcatct tctttgagga ttccttacac 180
 agaccatgt actacttttt agcaatgctt tctctaacag acctgtcat gtgctctagt 240
 acaatcccc aaacctgtg catcttctgg tttcatctca aagaaattgg atttgatgac 300
 tgtctgttac agatgttctt catccatacc ttcacgggga tggagtctgg agtgctcatg 360
 ctcatggctc tggaccgcta tgtagccatc tgctaccctc tgcgttactc caccattctc 420
 accaatccta tcattgccaa gattgggtta gccaccttcc tgaggggcgt tctgctaatt 480
 attccattca catttctcac caagcgcta ccctactgtc gaggcaatat aataaacat 540
 acctactgtg accacatgct tgtagccaag ttgtcctgtg gcaatgtcaa ggtgaatgcc 600
 atttatggtc tgatggttgc tctcttgatt gggggctttg acatcctgtg catcacaatc 660
 tcctatacca tgattctgag ggcagtggtc agcttatcat cagcagatgc taggcagaag 720
 gccttcagca cctgcactgc ccacatctgt gccattgttt tctcctatag cccagccttc 780
 ttttccttct tttcccaccg ctttgggggg cacacaatac ctccatcttg ccacatcatt 840
 gtggctaata tttatctgct tttgcctccc actatgaacc ctgttgtcta tggagtgaaa 900
 accaaacaga tacgagactg tgtcataagg attctttcag ggtctaagga ttccaaagct 960
 cacggtatat aa 972

<210> 64
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 64

ES 2 768 338 T3

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

Val Leu Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Asp Met His Ile Trp Ile Ser
20 25 30

Phe Pro Phe Cys Ser Met Tyr Ala Val Ala Met Met Gly Asn Cys Gly
35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ile Phe Phe Glu Asp Ser Leu His Arg Pro Met Tyr
50 55 60

Tyr Phe Leu Ala Met Leu Ser Leu Thr Asp Leu Val Met Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ile Pro Lys Thr Leu Cys Ile Phe Trp Phe His Leu Lys Glu Ile
85 90 95

Gly Phe Asp Asp Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Ile His Thr Phe Thr
100 105 110

Gly Met Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val
115 120 125

Ala Ile Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Ser Thr Ile Leu Thr Asn Pro Ile
130 135 140

Ile Ala Lys Ile Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Gly Val Leu Leu Ile
145 150 155 160

Ile Pro Phe Thr Phe Leu Thr Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Arg Gly Asn
165 170 175

Ile Ile Asn His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Leu Ser
180 185 190

Cys Gly Asn Val Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu
195 200 205

Leu Ile Gly Gly Phe Asp Ile Leu Cys Ile Thr Ile Ser Tyr Thr Met
210 215 220

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

ES 2 768 338 T3

Ala Phe Ser Thr Cys Thr Ala His Ile Cys Ala Ile Val Phe Ser Tyr
 245 250 255

Ser Pro Ala Phe Phe Ser Phe Phe Ser His Arg Phe Gly Gly His Thr
 260 265 270

Ile Pro Pro Ser Cys His Ile Ile Val Ala Asn Ile Tyr Leu Leu Leu
 275 280 285

Pro Pro Thr Met Asn Pro Val Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile
 290 295 300

Arg Asp Cys Val Ile Arg Ile Leu Ser Gly Ser Lys Asp Ser Lys Ala
 305 310 315 320

His Gly Ile

<210> 65
 <211> 969
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 65

atgctcctgc tgaatcaaac agaggtgacc ccagtctcat ttattctgaa tggaatccca 60
 ggcttgggaag aaatgcacat ctggatttcc ttcccattct gttctatgta tgtaatagct 120
 gtggtaggca attgtggact cctctacctc atcttctttg aagacagcct tcacaggtca 180
 atgtactact tcttggctat gctttccctt acagaccttg tcatgtgcag tgcttcaata 240
 cccaaaactc tctgtatctt ctggttctac attaaggaaa ttagctttac tgattgtctg 300
 gtccagatgt tcttcatcca tactttcaca gcgatggagt ctggggtgct catgctcatg 360
 gctctggacc gctatgtagc aatctgctac cctctgcact actccactat cctcaccaat 420
 cctgtcattg caaaagctgg ccttgctaca ttcttgagag ctgtgggtgct catcattcct 480
 ttgattttca tcacaaagca tctgcccttc tgcagaagca atatattaat acaccatacc 540
 tactgtgacc agttgtctgt agccaaggtc tcctgtggaa atatcaaggt caacattgtc 600
 tatggctctga tgattgctct ctttattggg ggctttgata tcttgtgcat cacagtctcc 660
 tacacatga tcctgaaagc agtggtcagc ttatcttcag cagatgctag gcagaaagct 720
 ttcagcacct gcaactgccc catctgtgcc attgttttct cctatagccc agccttcttt 780
 tgtttctttt cccaccgctt tggggggcac atcatcctc catcttgctc catcattgtg 840
 gctaaccttt atctgctttt gcctcccact atgaaccctg tggctctatgg agtgaaaacc 900
 aagcagatac gagactgtgt cataaggatc ttttcaggtt ctaaggacat caaatccac 960

agcatatga

969

<210> 66
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 66

5

```

Met Leu Leu Leu Asn Gln Thr Glu Val Thr Pro Val Ser Phe Ile Leu
 1           5           10           15

Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Glu Met His Ile Trp Ile Ser Phe Pro
          20           25           30

Phe Cys Ser Met Tyr Val Ile Ala Val Val Gly Asn Cys Gly Leu Leu
          35           40           45

Tyr Leu Ile Phe Phe Glu Asp Ser Leu His Arg Ser Met Tyr Tyr Phe
 50           55           60

Leu Ala Met Leu Ser Leu Thr Asp Leu Val Met Cys Ser Ala Ser Ile
 65           70           75           80

Pro Lys Thr Leu Cys Ile Phe Trp Phe Tyr Ile Lys Glu Ile Ser Phe
          85           90           95

Thr Asp Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Ile His Thr Phe Thr Ala Met
          100          105          110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
          115          120          125

Cys Tyr Pro Leu His Tyr Ser Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
 130          135          140

Lys Ala Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Ala Val Val Leu Ile Ile Pro
 145          150          155          160

Leu Ile Phe Ile Thr Lys His Leu Pro Phe Cys Arg Ser Asn Ile Leu
          165          170          175

Ile His His Thr Tyr Cys Asp Gln Leu Ser Val Ala Lys Val Ser Cys
          180          185          190

Gly Asn Ile Lys Val Asn Ile Val Tyr Gly Leu Met Ile Ala Leu Phe
          195          200          205
    
```

ES 2 768 338 T3

Ile Gly Gly Phe Asp Ile Leu Cys Ile Thr Val Ser Tyr Thr Met Ile
 210 215 220

Leu Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg Gln Lys Ala
 225 230 235 240

Phe Ser Thr Cys Thr Ala His Ile Cys Ala Ile Val Phe Ser Tyr Ser
 245 250 255

Pro Ala Phe Phe Cys Phe Phe Ser His Arg Phe Gly Gly His Ile Ile
 260 265 270

Pro Pro Ser Cys Leu Ile Ile Val Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Leu Pro
 275 280 285

Pro Thr Met Asn Pro Val Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg
 290 295 300

Asp Cys Val Ile Arg Ile Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ile Lys Ser His
 305 310 315 320

Ser Ile

- <210> 67
- <211> 972
- <212> ADN
- <213> Mus musculus
- <400> 67

5

ES 2 768 338 T3

atggtcatgt cagcgaggaa taaccagat ctgaccccag cttcctttgt tctgaatggg 60
 atcccaggcc tggaaacacat gcacatctgg atctccttcc ctttctgttc catgtatgca 120
 gtggctatga tggggaactg tggactcctc tatctcatct tctttgagga ttccttacac 180
 agacccatgt actacttttt agcaatgctt tctctaacag accttgtcat gtgctctagt 240
 acaatcccca aagccctgtg catcttctgg tttcatctca aagaaattgg atttgacgac 300
 tgtcttgtag agatgttctt catccatacc ttcatgggga tggagtctgg agtgctcatg 360
 ctcatggctc tggaccacta tgtagccatt tgctaccctc tgcattactc caccattctc 420
 accaatccta tcattgcca gattgggta gccaccttcc tgaggggctg tctgctaatt 480
 attccattca tatttctctc caagtgccta ccctactttc gaggcaatat aataaacctt 540
 acctactgtg accacatgtc tgtagccaag ttgccctgtg gcaatgtcaa ggtgaatgcc 600
 atttatggtc taatggttgc tctcttgatt gggggttttg acatcctgtg tatcacaatc 660
 tcctatatca tgattctgag ggcatgggtc agcttatcat cagcagatgc taggcagaag 720
 gccttcagca cctgcactgc ccacatctgt gccattgttt tctcctatag cccaaccttc 780
 ttgtccttct tttcccacca ctttgggggg cacacaatcc ctccatcttg ccacatcatt 840
 gtggctaata tttatctgct tttgcctccc actatgaacc ctgttgtcta tggagtgaaa 900
 accaaacaga tacaagactg tgtcataagg attttttcag agtctaagga ttccaaagct 960
 cacggtatat aa 972

<210> 68
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 68

5

ES 2 768 338 T3

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

Val Leu Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu His Met His Ile Trp Ile Ser
 20 25 30

Phe Pro Phe Cys Ser Met Tyr Ala Val Ala Met Met Gly Asn Cys Gly
 35 40 45

Leu Leu Tyr Leu Ile Phe Phe Glu Asp Ser Leu His Arg Pro Met Tyr
 50 55 60

Tyr Phe Leu Ala Met Leu Ser Leu Thr Asp Leu Val Met Cys Ser Ser
 65 70 75 80

Thr Ile Pro Lys Ala Leu Cys Ile Phe Trp Phe His Leu Lys Glu Ile
 85 90 95

Gly Phe Asp Asp Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Ile His Thr Phe Met
 100 105 110

Gly Met Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp His Tyr Val
 115 120 125

Ala Ile Cys Tyr Pro Leu His Tyr Ser Thr Ile Leu Thr Asn Pro Ile
 130 135 140

Ile Ala Lys Ile Gly Leu Ala Thr Phe Leu Arg Gly Val Leu Leu Ile
 145 150 155 160

Ile Pro Phe Ile Phe Leu Ser Lys Cys Leu Pro Tyr Phe Arg Gly Asn
 165 170 175

Ile Ile Asn His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Leu Pro
 180 185 190

ES 2 768 338 T3

Cys Gly Asn Val Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu
 195 200 205

Leu Ile Gly Gly Phe Asp Ile Leu Cys Ile Thr Ile Ser Tyr Ile Met
 210 215 220

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

Ala Phe Ser Thr Cys Thr Ala His Ile Cys Ala Ile Val Phe Ser Tyr
 245 250 255

Ser Pro Thr Phe Leu Ser Phe Phe Ser His His Phe Gly Gly His Thr
 260 265 270

Ile Pro Pro Ser Cys His Ile Ile Val Ala Asn Ile Tyr Leu Leu Leu
 275 280 285

Pro Pro Thr Met Asn Pro Val Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile
 290 295 300

Gln Asp Cys Val Ile Arg Ile Phe Ser Glu Ser Lys Asp Ser Lys Ala
 305 310 315 320

His Gly Ile

<210> 69
 <211> 963
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 69
 atgtcatttc taaatggcac cagcctaact ccagcttcat tcatacctaaa tggcatccct 60
 ggtttggaag atgtgcattt gtggatctcc ttcccactgt gtaccatgta cagcattgct 120
 attacagga acttcggcct tatgtacctc atctactgtg atgaggcctt acacagacct 180
 atgtatgtct tccttgcctt tctttccttc acagatgtgc tcatgtgcac cagcaccctt 240
 cccaacactc tcttcatatt gtggtttaat ctcaaggaga ttgattttaa agcctgcctc 300
 gccagatgt tctttgtgca caccttcaca gggatggagt ctggggtgct catgctcatg 360
 gccctggacc actgtgtggc catctgcttc cctctgcgtt atgccacat cctcactaat 420
 tcagtcattg ctaaagctgg gttcctcact tttcttaggg gtgtgatgct tgttatccct 480
 tccactttcc tcaccaagcg ccttccatac tgcaaggga acgtcatacc ccacacctac 540
 tgtgaccaca tgtctgtggc caagatatct tgtggtaatg tcagggttaa cgccatctat 600

ES 2 768 338 T3

ggtttgatag ttgccctgct gattgggggc tttgatatcc tgtgcattac aatctcctac 660
actatgattc ttcaagcagt tgtgagtcta tcatcagcag atgctcgaca gaaggccttc 720
agcacctgca ctgccactt ctgtgccata gtcctcacct atgttcacgc cttctttacc 780
ttctttacac accatthttgg gggacacacc attcctctac acatacatat tattatggct 840
aatctctacc tactaatgcc tcccacaatg aaccctattg tgtatggggg gaaaaccagg 900
caggtacgag aaagtgtcat taggttcttt ctttaaggaa aggacaattc tcataacttt 960
taa 963

<210> 70
<211> 320
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 70

Met Ser Phe Leu Asn Gly Thr Ser Leu Thr Pro Ala Ser Phe Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Asp Val His Leu Trp Ile Ser Phe Pro
20 25 30

Leu Cys Thr Met Tyr Ser Ile Ala Ile Thr Gly Asn Phe Gly Leu Met
35 40 45

Tyr Leu Ile Tyr Cys Asp Glu Ala Leu His Arg Pro Met Tyr Val Phe
50 55 60

Leu Ala Leu Leu Ser Phe Thr Asp Val Leu Met Cys Thr Ser Thr Leu
65 70 75 80

Pro Asn Thr Leu Phe Ile Leu Trp Phe Asn Leu Lys Glu Ile Asp Phe
85 90 95

Lys Ala Cys Leu Ala Gln Met Phe Phe Val His Thr Phe Thr Gly Met
100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp His Cys Val Ala Ile
115 120 125

Cys Phe Pro Leu Arg Tyr Ala Thr Ile Leu Thr Asn Ser Val Ile Ala
130 135 140

Lys Ala Gly Phe Leu Thr Phe Leu Arg Gly Val Met Leu Val Ile Pro
145 150 155 160

ES 2 768 338 T3

Ser Thr Phe Leu Thr Lys Arg Leu Pro Tyr Cys Lys Gly Asn Val Ile
 165 170 175

Pro His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Ile Ser Cys Gly
 180 185 190

Asn Val Arg Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Ile Val Ala Leu Leu Ile
 195 200 205

Gly Gly Phe Asp Ile Leu Cys Ile Thr Ile Ser Tyr Thr Met Ile Leu
 210 215 220

Gln Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg Gln Lys Ala Phe
 225 230 235 240

Ser Thr Cys Thr Ala His Phe Cys Ala Ile Val Leu Thr Tyr Val Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Thr Phe Phe Thr His His Phe Gly Gly His Thr Ile Pro
 260 265 270

Leu His Ile His Ile Ile Met Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Met Pro Pro
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Arg Gln Val Arg Glu
 290 295 300

Ser Val Ile Arg Phe Phe Leu Lys Gly Lys Asp Asn Ser His Asn Phe
 305 310 315 320

<210> 71
 <211> 966
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 71

5

ES 2 768 338 T3

atgctaacac tgaataaaac agacctaata ccagcttcat ttattctgaa tggagtccca 60
 ggactggaag acacacaact ctggatttcc ttcccattct gctctatgta tgttgtggct 120
 atggtagggga attgtggact cctctacctc attcactatg aggatgccct gcacaaaccc 180
 atgtactact tcttggccat gctttccttt actgaccttg ttatgtgctc tagtacaatc 240
 cctaaagccc tctgcatctt ctggtttcat ctcaaggaca ttggatttga tgaatgcctt 300
 gtccagatgt tcttcacca caccttcaca gggatggagt ctggggtgct tatgcttatg 360
 gccctggatc gctatgtggc catctgctac cccttacgct attcaactat cctcaccaat 420
 cctgtaattg caaaggttgg gactgccacc ttctgagag gggattact cattattccc 480
 tttactttcc tcaccaagct cctgccctac tgcagaggca atatacttcc ccatacctac 540

 tgtgaccaca tgtctgtagc caaattgtcc tgtggtaatg tcaaggtcaa tgccatctat 600
 ggtctgatgg ttgccctcct gatttggggc tttgacatac tgtgtatcac caactcctat 660
 accatgattc tccgggcagt ggtcagcctc tcctcagcag atgctcggca gaaggccttt 720
 aatacctgca ctgcccacat ttgtgccatt gttttctcct atactccage tttcttctcc 780
 ttcttttccc accgctttgg ggaacacata atccccctt cttgccacat cattgtagcc 840
 aatatttatc tgctcctacc acccactatg aaccctattg tctatggggg gaaaaccaa 900
 cagatacgag actgtgtcat aaggatcctt tcaggttcta aggataccaa atcctacagc 960
 atgtga 966

<210> 72
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 72

5

ES 2 768 338 T3

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

Asn Gly Val Pro Gly Leu Glu Asp Thr Gln Leu Trp Ile Ser Phe Pro
 20 25 30

Phe Cys Ser Met Tyr Val Val Ala Met Val Gly Asn Cys Gly Leu Leu
 35 40 45

Tyr Leu Ile His Tyr Glu Asp Ala Leu His Lys Pro Met Tyr Tyr Phe
 50 55 60

Leu Ala Met Leu Ser Phe Thr Asp Leu Val Met Cys Ser Ser Thr Ile
 65 70 75 80

Pro Lys Ala Leu Cys Ile Phe Trp Phe His Leu Lys Asp Ile Gly Phe
 85 90 95

Asp Glu Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Thr His Thr Phe Thr Gly Met
 100 105 110

Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile
 115 120 125

Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Ser Thr Ile Leu Thr Asn Pro Val Ile Ala
 130 135 140

Lys Val Gly Thr Ala Thr Phe Leu Arg Gly Val Leu Leu Ile Ile Pro
 145 150 155 160

ES 2 768 338 T3

Phe Thr Phe Leu Thr Lys Leu Leu Pro Tyr Cys Arg Gly Asn Ile Leu
 165 170 175

Pro His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser Val Ala Lys Leu Ser Cys Gly
 180 185 190

Asn Val Lys Val Asn Ala Ile Tyr Gly Leu Met Val Ala Leu Leu Ile
 195 200 205

Trp Gly Phe Asp Ile Leu Cys Ile Thr Asn Ser Tyr Thr Met Ile Leu
 210 215 220

Arg Ala Val Val Ser Leu Ser Ser Ala Asp Ala Arg Gln Lys Ala Phe
 225 230 235 240

Asn Thr Cys Thr Ala His Ile Cys Ala Ile Val Phe Ser Tyr Thr Pro
 245 250 255

Ala Phe Phe Ser Phe Phe Ser His Arg Phe Gly Glu His Ile Ile Pro
 260 265 270

Pro Ser Cys His Ile Ile Val Ala Asn Ile Tyr Leu Leu Leu Pro Pro
 275 280 285

Thr Met Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Asp
 290 295 300

Cys Val Ile Arg Ile Leu Ser Gly Ser Lys Asp Thr Lys Ser Tyr Ser
 305 310 315 320

Met

- <210> 73
- <211> 975
- <212> ADN
- <213> Homo Sapiens

5

<400> 73

atgcctctat ttaattcatt atgctggttt ccaacaattc atgtgactcc tccatctttt 60

attcttaatg gaatacctgg tctggaaaga gtacatgtat ggatctccct cccactctgc 120

acaatgtaca tcatcttcct tgtggggaat cttggtcttg tgtacctcat ttattatgag 180

gagtccttac atcatccgat gtatTTTTTT tttggccatg ctctctccct cattgacctc 240

cttacctgca ccaccactct acccaatgca ctctgcatct tctggttcag tctcaaagaa 300

attaacttca atgcttgctt ggcccagatg ttctttgttc atgggttcac aggtgtggag 360

ES 2 768 338 T3

tctggggtgc tcatgctcat ggctctagac cgctatgtag ccatttgcta ccctttgcgt 420
 tatgctacca cactcaccaa ccctatcatt gcccaaggctg agcttgccac cttcctgagg 480
 ggtgtattgc tgatgattcc tttcccattc ttggttaagc gtttgccctt ctgccaaagc 540
 aatattatct cccatagcta ctgcgaccac atgtctgtag taaagctatc ttgtgccagc 600
 atcaaggcca atgtaacta tggctaatg gttgctctcc tgattggagt gtttgacatt 660
 tgttgatat ctttgctta cactttgatc ctcaaggcag cgatcagcct ctcttcacata 720
 gatgctcggc agaaggcttt cagcacctgc actgccata tatctgccat catcatcacc 780
 tatgttccag cattcttcac tttctttgcc caccgttttg ggggacacac aattccccct 840
 tctcttcaca tcattgtggc taatctttat cttcttcttc ccccaactct aaaccctatt 900
 gtttatggag taaagacaaa acagatagc aagagtgtca taaagttctt ccagggtgat 960
 aagggtgcag gttga 975

<210> 74
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 74
 Met Pro Leu Phe Asn Ser Leu Cys Trp Phe Pro Thr Ile His Val Thr
 1 5 10 15

 Pro Pro Ser Phe Ile Leu Asn Gly Ile Pro Gly Leu Glu Arg Val His
 20 25 30

 Val Trp Ile Ser Leu Pro Leu Cys Thr Met Tyr Ile Ile Phe Leu Val
 35 40 45

 Gly Asn Leu Gly Leu Val Tyr Leu Ile Tyr Tyr Glu Glu Ser Leu His
 50 55 60

 His Pro Met Tyr Phe Phe Phe Gly His Ala Leu Ser Leu Ile Asp Leu
 65 70 75 80

 Leu Thr Cys Thr Thr Thr Leu Pro Asn Ala Leu Cys Ile Phe Trp Phe
 85 90 95

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

 Val His Gly Phe Thr Gly Val Glu Ser Gly Val Leu Met Leu Met Ala
 115 120 125

ES 2 768 338 T3

Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Ala Thr Thr
 130 135 140

Leu Thr Asn Pro Ile Ile Ala Lys Ala Glu Leu Ala Thr Phe Leu Arg
 145 150 155 160

Gly Val Leu Leu Met Ile Pro Phe Pro Phe Leu Val Lys Arg Leu Pro
 165 170 175

Phe Cys Gln Ser Asn Ile Ile Ser His Thr Tyr Cys Asp His Met Ser
 180 185 190

Val Val Lys Leu Ser Cys Ala Ser Ile Lys Val Asn Val Ile Tyr Gly
 195 200 205

Leu Met Val Ala Leu Leu Ile Gly Val Phe Asp Ile Cys Cys Ile Ser
 210 215 220

Leu Ser Tyr Thr Leu Ile Leu Lys Ala Ala Ile Ser Leu Ser Ser Ser
 225 230 235 240

Asp Ala Arg Gln Lys Ala Phe Ser Thr Cys Thr Ala His Ile Ser Ala
 245 250 255

Ile Ile Ile Thr Tyr Val Pro Ala Phe Phe Thr Phe Phe Ala His Arg
 260 265 270

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

Leu Tyr Leu Leu Leu Pro Pro Thr Leu Asn Pro Ile Val Tyr Gly Val
 290 295 300

Lys Thr Lys Gln Ile Arg Lys Ser Val Ile Lys Phe Phe Gln Gly Asp
 305 310 315 320

Lys Gly Ala Gly

- <210> 75
- <211> 930
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- <400> 75

ES 2 768 338 T3

atggatatat cagagggaaa taagactctt gtgacagagt ttgttctcac aggacttaca 60
gatcgaccat ggctgcacgt cctcttcttt gttgtgtttt tgggtgtcta tctcatcacc 120
atgggtgggca accttggact gatagttcta atttggaacg acccccatct tcatatgccc 180
atgtacttat tccttgggtg tttagccttt tcagatgctt gtacttcaac ctctataacc 240
cctaggatgc tggccaattt cttagacaag actgcaatga tatccctagc tgagtgcac 300
accagtttt acttttttgc ttccagtgc actacagaat gcttcctcct ggtgatgatg 360
gcctatgacc gctatgtagc catatgtaat cccttgcttt atccagtgat gatgtccaac 420
aaactcagcg ctcagttgct aagtatttca tatgtaattg gtttcctgca tcctctggtt 480
catgtgagtt tactattgcg actaactttc tgcaggttta acataatata ttatttctac 540
tgtgaaattt tacaactgtt caaaatttca tgcaatggtc catctattaa cgcactaatg 600
atatttattt ttgggtgcttt tatacaaata cccactttaa tgactatcat aatctcttat 660
actcgtgtgc tctttgatat tctgaaaaaa aagtctgaaa agggcagaag caaagccttc 720
tccacatgcg gcgcccacatc gctttctgtc tcattgtact acggaactct gatcttcatg 780
tatgtgcgtc ctgcatctgg cttagctgaa gaccaagaca aagtgtattc tctgttttac 840
acgattataa ttcccctgct aaaccattt atttacagct tgagaaataa aaaagtcatg 900
catgcattga gaagagttat aaggaagtaa 930

<210> 76
<211> 309
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 76
Met Asp Ile Ser Glu Gly Asn Lys Thr Leu Val Thr Glu Phe Val Leu
1 5 10 15

Thr Gly Leu Thr Asp Arg Pro Trp Leu His Val Leu Phe Phe Val Val
20 25 30

Phe Leu Val Val Tyr Leu Ile Thr Met Val Gly Asn Leu Gly Leu Ile
35 40 45

Val Leu Ile Trp Asn Asp Pro His Leu His Met Pro Met Tyr Leu Phe
50 55 60

Leu Gly Gly Leu Ala Phe Ser Asp Ala Cys Thr Ser Thr Ser Ile Thr
65 70 75 80

Pro Arg Met Leu Val Asn Phe Leu Asp Lys Thr Ala Met Ile Ser Leu
85 90 95

Ala Glu Cys Ile Thr Gln Phe Tyr Phe Phe Ala Ser Ser Ala Thr Thr
100 105 110

ES 2 768 338 T3

Glu Cys Phe Leu Leu Val Met Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile
 115 120 125

Cys Asn Pro Leu Leu Tyr Pro Val Met Met Ser Asn Lys Leu Ser Ala
 130 135 140

Gln Leu Leu Ser Ile Ser Tyr Val Ile Gly Phe Leu His Pro Leu Val
 145 150 155 160

His Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Thr Phe Cys Arg Phe Asn Ile Ile
 165 170 175

His Tyr Phe Tyr Cys Glu Ile Leu Gln Leu Phe Lys Ile Ser Cys Asn
 180 185 190

Gly Pro Ser Ile Asn Ala Leu Met Ile Phe Ile Phe Gly Ala Phe Ile
 195 200 205

Gln Ile Pro Thr Leu Met Thr Ile Ile Ile Ser Tyr Thr Arg Val Leu
 210 215 220

Phe Asp Ile Leu Lys Lys Lys Ser Glu Lys Gly Arg Ser Lys Ala Phe
 225 230 235 240

Ser Thr Cys Gly Ala His Leu Leu Ser Val Ser Leu Tyr Tyr Gly Thr
 245 250 255

Leu Ile Phe Met Tyr Val Arg Pro Ala Ser Gly Leu Ala Glu Asp Gln
 260 265 270

Asp Lys Val Tyr Ser Leu Phe Tyr Thr Ile Ile Ile Pro Leu Leu Asn
 275 280 285

Pro Phe Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Lys Val Met His Ala Leu Arg
 290 295 300

Arg Val Ile Arg Lys
 305

- <210> 77
- <211> 918
- <212> ADN
- <213> Mus musculus
- <400> 77

5

ES 2 768 338 T3

atggaactga acaggaccca gctgactgaa tttgttctca gaggaataac agatcgttca 60
gagctgcaag tccccctggt cctggtgttc tttctcatct atgttatcac catggtgggc 120
aaccttggct taatctttgt catctggaag gaccctcatc ttcacacacc catgtacctt 180
ttccttgga aattggcctt tgctgatgcc tgtaattcat cctctgtgac accaaagatg 240
cttatgaaat ttttaaataa gaatgacatg atatccatgg gtgagtgttt tgctcaattt 300
tatttctttt gttcaagtgt aactgcagaa gccttcattc tggtagctat ggcctatgac 360
cgctatgtag ccatatgcaa acctctgctc tatgtagtgg tgatgtccaa cagactctgt 420
attcagttca taggtgtatc ctatctaatt ggacttctac atggcttact tcatgtagga 480
ttgttattta ggtaacggt ttgtagttcc aatgtaatag attatttcta ctgtgacatc 540
ctgccacttt ataggatttc ttgcactgac ccatcgatca atgtactggg agctttcatt 600
atgggtatth tattacaagt gagtaccttt atgagtatta tagtctccta tgtccgtgtc 660
ctctttgcca tcctgagaac aaagtctgag aggggcagaa acaaagcctt ctctacttgc 720
agttcccacc tgtcatctgt gtctttgttc tatggcactc tcttcatcat atatgtcctc 780
tctggctctg acacagataa ttatcagggt aaaatgtatt cactgttcta taccattatc 840
attcctctgc taaaccctt catttacagc ctaagaaata aagaagtcac cgggtgccttg 900
agaaaagtca gaaaatga 918

<210> 78
<211> 305
<212> PRT
<213> Mus musculus

5

<400> 78

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

ES 2 768 338 T3

Ile Leu Val Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Lys Pro
 115 120 125

Leu Leu Tyr Val Val Val Met Ser Asn Arg Leu Cys Ile Gln Phe Ile
 130 135 140

Gly Val Ser Tyr Leu Ile Gly Leu Leu His Gly Leu Leu His Val Gly
 145 150 155 160

Leu Leu Phe Arg Leu Thr Phe Cys Ser Ser Asn Val Ile Asp Tyr Phe
 165 170 175

Tyr Cys Asp Ile Leu Pro Leu Tyr Arg Ile Ser Cys Thr Asp Pro Ser
 180 185 190

Ile Asn Val Leu Val Ala Phe Ile Met Gly Ile Leu Leu Gln Val Ser
 195 200 205

Thr Phe Met Ser Ile Ile Val Ser Tyr Val Arg Val Leu Phe Ala Ile
 210 215 220

Leu Arg Thr Lys Ser Glu Arg Gly Arg Asn Lys Ala Phe Ser Thr Cys
 225 230 235 240

Ser Ser His Leu Ser Ser Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Leu Phe Ile
 245 250 255

Ile Tyr Val Leu Ser Gly Ser Asp Thr Asp Asn Tyr Gln Gly Lys Met
 260 265 270

Tyr Ser Leu Phe Tyr Thr Ile Ile Ile Pro Leu Leu Asn Pro Phe Ile
 275 280 285

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

Lys
 305

<210> 79
 <211> 1113
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 79

ES 2 768 338 T3

atgttctcaa tgacaacaga agcactcaat aatthttgcac ttggatgtac caacttgta 60
atgactatga taccacaaat tgatctgaag caaatthttcc tttgtcctaa ttgcagacta 120
tacatgatcc ctggttgagc tttcatcttt tccttgggaa acatgcaaaa ccaaagcttt 180
gtaactgagt ttgtcctcct gggactttca cagaatccaa atgttcagga aatagtatth 240
gttgtatthtt tgthttgtcta cattgcaact gttgggggca acatgctaath tgtagtaacc 300
attctcagca gccctgctct tctggtgtct cctatgtact tcttcttggg cttcctgtcc 360
ttcctggatg cgtgcttctc atctgtcctc accccaaaaga tgattgtaga ctccctctat 420
gtgacaaaaa ccatctcttht tgaaggctgc atgatgcagc tctthtgctga acactthctth 480
gctgggggtgg aggtgattgt cctcacagcc atggcctatg atcgttatgt ggccatttgc 540
aagcccttgc attactcttc tatcatgaac aggaggctct gtggcattct gatgggggta 600
gcctggacag ggggcctctt gcattccatg atacaaattc thtttactth ccagcttccc 660
thttgtggcc ccaatgtcat caatcactth atgtgtgact tgtaccctgt actggagctt 720
gcctgcactg atactcacat cthttggcctc atgggtgtca tcaacagtgg gthttatctgc 780
atcataaact tctccttgtt gcttgtctcc tatgctgtca tcttgtctc tctgagaaca 840
cacagthctg aagggcgctg gaaagctctc tccacctgtg gatctcacat tgctgttgtg 900
atthttgttct ttgtcccatg catatthtga tatacacgac ctccatctgc thtttccctt 960
gacaaaatgg cggcaatatt ttatatcctc ttaaatccct tgctcaatcc thttgattac 1020
actthcagga ataaggaagt aaaacaggcc atgaggagaa tatggaacag actgatggtg 1080
gthttctgatg agaaagaaaa tattaaactt taa 1113

<210> 80
<211> 370
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 80
Met Phe Ser Met Thr Thr Glu Ala Leu Asn Asn Phe Ala Leu Gly Cys
1 5 10 15
Thr Asn Leu Leu Met Thr Met Ile Pro Gln Ile Asp Leu Lys Gln Ile
20 25 30
Phe Leu Cys Pro Asn Cys Arg Leu Tyr Met Ile Pro Val Gly Ala Phe
35 40 45
Ile Phe Ser Leu Gly Asn Met Gln Asn Gln Ser Phe Val Thr Glu Phe
50 55 60
Val Leu Leu Gly Leu Ser Gln Asn Pro Asn Val Gln Glu Ile Val Phe
65 70 75 80
Val Val Phe Leu Phe Val Tyr Ile Ala Thr Val Gly Gly Asn Met Leu
85 90 95

ES 2 768 338 T3

Ile Val Val Thr Ile Leu Ser Ser Pro Ala Leu Leu Val Ser Pro Met
 100 105 110

Tyr Phe Phe Leu Gly Phe Leu Ser Phe Leu Asp Ala Cys Phe Ser Ser
 115 120 125

Val Ile Thr Pro Lys Met Ile Val Asp Ser Leu Tyr Val Thr Lys Thr
 130 135 140

Ile Ser Phe Glu Gly Cys Met Met Gln Leu Phe Ala Glu His Phe Phe
 145 150 155 160

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

Val Ala Ile Cys Lys Pro Leu His Tyr Ser Ser Ile Met Asn Arg Arg
 180 185 190

Leu Cys Gly Ile Leu Met Gly Val Ala Trp Thr Gly Gly Leu Leu His
 195 200 205

Ser Met Ile Gln Ile Leu Phe Thr Phe Gln Leu Pro Phe Cys Gly Pro
 210 215 220

Asn Val Ile Asn His Phe Met Cys Asp Leu Tyr Pro Leu Leu Glu Leu
 225 230 235 240

Ala Cys Thr Asp Thr His Ile Phe Gly Leu Met Val Val Ile Asn Ser
 245 250 255

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

Val Ile Leu Leu Ser Leu Arg Thr His Ser Ser Glu Gly Arg Trp Lys
 275 280 285

Ala Leu Ser Thr Cys Gly Ser His Ile Ala Val Val Ile Leu Phe Phe
 290 295 300

Val Pro Cys Ile Phe Val Tyr Thr Arg Pro Pro Ser Ala Phe Ser Leu
 305 310 315 320

Asp Lys Met Ala Ala Ile Phe Tyr Ile Ile Leu Asn Pro Leu Leu Asn
 325 330 335

Pro Leu Ile Tyr Thr Phe Arg Asn Lys Glu Val Lys Gln Ala Met Arg

ES 2 768 338 T3

340

345

350

Arg Ile Trp Asn Arg Leu Met Val Val Ser Asp Glu Lys Glu Asn Ile
 355 360 365

Lys Leu
 370

<210> 81
 <211> 936
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 81

atgcaaaacc agagttttgt aacagaattc atattccttg gactttcaca gaaccctaaa 60
 gtccagaaaa tagtttttat tgtattttta tttgtctaca ttgcaactgt tgggggcaac 120
 atgataattg tggtgaccat tgtctgtagc ccagcattga tagactgcc catgtacttc 180
 tttttggcat tcttgtccct attggatgca tgcttctctt ctgtcatcac accaaagatg 240
 gttgtggact ccctgtatga gaagaaaact atctcctttg aaggatgtat gatgcagtta 300
 tttgctgagc acttccttgc agcagtagaa gtgattgtct tgacagccat ggcctatgac 360
 cgctatgtag caatttgcaa gcccttgcac tactcttcca tcatgaactg gaggctctgt 420
 ggcacactta tggggatagc atggacaggg ggcttcttgc attctatcat acaaattatc 480
 ttcacgttgc aattgccctt ctgtggacca aatgtcatcg atcatttcat gtgtgacttg 540
 ttcccattac tggaaacttgc ctgcactgat actcatactt ttggcctttt agtggttgcc 600
 aacagtgggt ctatctgcat cataatcttc tctattttgc tggctctccta tgggtgtcatc 660
 ctgttctctc tgaaagctca cagttctgaa gggcgatgga aagctctctc cacatgtgga 720
 tcccacattg cagttgtggt tttgttcttt gtcccgtgta tatttattta tgcacgtcct 780
 ccatctgctt tctcctttga taaaatgggt gcgatatttt atactatcct aactcccttg 840
 ctcaatcctg tgatttatac ttttcggaat aaggacatga aaaatgctat gaagaaagtg 900
 tggaagaggt tggcagtggg ttctgatgga aagtga 936

<210> 82
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10

<400> 82

Met Gln Asn Gln Ser Phe Val Thr Glu Phe Ile Phe Leu Gly Leu Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Pro Lys Val Gln Lys Ile Val Phe Ile Val Phe Leu Phe Val
 20 25 30

ES 2 768 338 T3

Tyr Ile Ala Thr Val Gly Gly Asn Met Ile Ile Val Val Thr Ile Val
 35 40 45

Cys Ser Pro Ala Leu Ile Asp Cys Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala Phe
 50 55 60

Leu Ser Leu Leu Asp Ala Cys Phe Ser Ser Val Ile Thr Pro Lys Met
 65 70 75 80

Val Val Asp Ser Leu Tyr Glu Lys Lys Thr Ile Ser Phe Glu Gly Cys
 85 90 95

Met Met Gln Leu Phe Ala Glu His Phe Leu Ala Ala Val Glu Val Ile
 100 105 110

Val Leu Thr Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Lys Pro
 115 120 125

Leu His Tyr Ser Ser Ile Met Asn Trp Arg Leu Cys Gly Thr Leu Met
 130 135 140

Gly Ile Ala Trp Thr Gly Gly Phe Leu His Ser Ile Ile Gln Ile Ile
 145 150 155 160

Phe Thr Leu Gln Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asn Val Ile Asp His Phe
 165 170 175

Met Cys Asp Leu Phe Pro Leu Leu Glu Leu Ala Cys Thr Asp Thr His
 180 185 190

Ile Phe Gly Leu Leu Val Val Ala Asn Ser Gly Ser Ile Cys Ile Ile
 195 200 205

Ile Phe Ser Ile Leu Leu Val Ser Tyr Gly Val Ile Leu Phe Ser Leu
 210 215 220

Lys Ala His Ser Ser Glu Gly Arg Trp Lys Ala Leu Ser Thr Cys Gly
 225 230 235 240

Ser His Ile Ala Val Val Val Leu Phe Phe Val Pro Cys Ile Phe Ile
 245 250 255

Tyr Ala Arg Pro Pro Ser Ala Phe Ser Phe Asp Lys Met Val Ala Ile
 260 265 270

Phe Tyr Thr Ile Leu Thr Pro Leu Leu Asn Pro Val Ile Tyr Thr Phe

ES 2 768 338 T3

275

280

285

Arg Asn Lys Asp Met Lys Asn Ala Met Lys Lys Val Trp Lys Arg Leu
 290 295 300

Ala Val Val Ser Asp Gly Lys
 305 310

5 <210> 83
 <211> 1080
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 83

atggccttgg ggaatcacag caccatcacc gagttcctcc tccttgggct gtctgccgac 60
 cccaacatcc gggctctgct ctttgtgctg ttcttgggga ttacctcct gaccataatg 120
 gaaaacctga tgctgctgct catgatcagg gctgattctt gtctccataa gcccatgtat 180
 ttcttctga gtcacctctc ttttgttgat ctctgcttct cttcagtcac tgtgcccaag 240
 atgctggaga acctcctgtc acagaggaaa accatttcag tagagggctg cctggctcag 300
 gtcttctttg tgtttgtcac tgcagggact gaagcctgcc ttctctcagg gatggcctat 360
 gaccgccatg ctgccatctg ccgcccaacta ctttatggac agatcatggg taaacagctg 420
 tatatgcacc ttgtgtgggg ctcattgggga ctgggctttc tggacgcact catcaatgtc 480
 ctcttagctg taaacatggg cttttgtgaa gccaaaatca ttcaccacta cagctatgag 540
 atgccatccc tctcctctct gtctgctctc gatatctcca gaagcctcat cgccttctc 600
 tgctccactc tctacatgg gctgggaaac ttcttttgg tcttcttacc ctacaccctg 660
 ataatctcta ccatacctaag catcagctct acctcgggca gaagcaaggc cttctccacc 720
 tgctctgccc acctcactgc agtgacactt tactatggct caggtttctc ccgccatctc 780
 atgccaaact caggttcccc catagagttg atcttctctg tgcagtatac ttagtctact 840
 cccatgctga attccctcat ctatagcctg aaaaataagg aagtgaaggg ggaagaagc 900
 ctccgggaca gcagtcattt gcctcagctg cacaaggcc aggccagatg gaagagacca 960
 gccttcaccg aaggccgcag ggagcccgga caccgggagc tgagcattcc ggtcacgcct 1020
 caaccccaag gggcctgcgc atgctccgcg ctgcgcgcgc gcgccacggc cctgccctga 1080

10 <210> 84
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

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

ES 2 768 338 T3

Leu Ser Ala Asp Pro Asn Ile Arg Ala Leu Leu Phe Val Leu Phe Leu
 20 25 30

Gly Ile Tyr Leu Leu Thr Ile Met Glu Asn Leu Met Leu Leu Leu Met
 35 40 45

Ile Arg Ala Asp Ser Cys Leu His Lys Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

His Leu Ser Phe Val Asp Leu Cys Phe Ser Ser Val Ile Val Pro Lys
 65 70 75 80

Met Leu Glu Asn Leu Leu Ser Gln Arg Lys Thr Ile Ser Val Glu Gly
 85 90 95

Cys Leu Ala Gln Val Phe Phe Val Phe Val Thr Ala Gly Thr Glu Ala
 100 105 110

Cys Leu Leu Ser Gly Met Ala Tyr Asp Arg His Ala Ala Ile Cys Arg
 115 120 125

Pro Leu Leu Tyr Gly Gln Ile Met Gly Lys Gln Leu Tyr Met His Leu
 130 135 140

Val Trp Gly Ser Trp Gly Leu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Ile Asn Val
 145 150 155 160

Leu Leu Ala Val Asn Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Ile His His
 165 170 175

Tyr Ser Tyr Glu Met Pro Ser Leu Leu Pro Leu Ser Cys Ser Asp Ile
 180 185 190

Ser Arg Ser Leu Ile Ala Leu Leu Cys Ser Thr Leu Leu His Gly Leu
 195 200 205

Gly Asn Phe Leu Leu Val Phe Leu Ser Tyr Thr Arg Ile Ile Ser Thr
 210 215 220

Ile Leu Ser Ile Ser Ser Thr Ser Gly Arg Ser Lys Ala Phe Ser Thr
 225 230 235 240

Cys Ser Ala His Leu Thr Ala Val Thr Leu Tyr Tyr Gly Ser Gly Leu
 245 250 255

Leu Arg His Leu Met Pro Asn Ser Gly Ser Pro Ile Glu Leu Ile Phe

ES 2 768 338 T3

260	265	270
Ser Val Gln Tyr Thr Val Val Thr Pro Met Leu Asn Ser Leu Ile Tyr 275	280	285
Ser Leu Lys Asn Lys Glu Val Lys Gly Glu Arg Ser Leu Arg Asp Ser 290	295	300
Ser His Leu Pro Gln Leu His Lys Gly Gln Ala Arg Trp Lys Arg Pro 305	310	315
Ala Phe Thr Glu Gly Arg Arg Glu Pro Gly His Pro Glu Leu Ser Ile 325	330	335
Pro Val Thr Pro Gln Pro Gln Gly Ala Cys Ala Cys Ser Ala Leu Arg 340	345	350
Ala Ala Pro Thr Ala Leu Pro 355		

<210> 85
 <211> 960
 <212> ADN
 <213> Mus musculus

5

<400> 85
 atgaggaact tcagtgttgc ctctgagttc atcctccttg gtctgtctga agatgcacag 60
 gtccaggctc tactctttgt ggctttcctt gtgatctatg tcctgaccct gacagggaac 120
 tccatgattc tgttggtgat aagggtggat gtcacctcc gctctcccat gtactttttt 180
 ctgggtcacc tctccttctt ggatcttttg tattcatcag tctccacacc caagatgctg 240
 gagaatctgg tgtctgagac aaaaaccatc cctgtgaagg gttgtctggc ccaggccttc 300
 tttgtgtttg ccattggggg taccgagget ttgcttcttg ctgtcatggc ctatgatcga 360
 tatgcagcca tttgccacc tctactctat ggtcagatga tgagtgactg gttctgccag 420
 gtgctagtgt ggggatcctg gatcctggcc atcctgaact cactcattaa taccctccta 480
 gctgtgagtt tggacttttg tcaactatgga accatacaca actacaactg tgagtttccc 540
 tccctcttcc ctctctcctg ctccgatgtc tccactaatg ccactgccat agtctgtagt 600
 tttgtcatac acgcctctgg aaccttctt ctcggtgtag gttcttatgg ctgcattttc 660
 tccactatcc tgaacatgag ctccaccagg ggtaggagca aggcattttc cacctgctcc 720
 tcccacctca ccgtagtgat gttgtacttt ggttcggcct gcctgcgcta cgtcatgccc 780
 acctcaggtt ctccagtgga aatgtacttc tctgtgcagt acagcgtcat caccctcatg 840
 ctgaatccct ttatctacag tctgaagaac caggaggtga aggcggccat gagaaagctg 900
 ctggcaagat gctaccagca ttttggggat gttgatcaga gacacagga caagtgttga 960

ES 2 768 338 T3

<210> 86
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5 <400> 86

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

Glu Asp Ala Gln Val Gln Ala Leu Leu Phe Val Ala Phe Leu Val Ile
 20 25 30

Tyr Val Leu Thr Leu Thr Gly Asn Ser Met Ile Leu Leu Val Ile Arg
 35 40 45

Val Asp Ala His Leu Arg Ser Pro Met Tyr Phe Phe Leu Gly His Leu
 50 55 60

Ser Phe Leu Asp Leu Leu Tyr Ser Ser Val Ser Thr Pro Lys Met Leu
 65 70 75 80

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

Ala Gln Ala Phe Phe Val Phe Ala Ile Gly Gly Thr Glu Ala Leu Leu
 100 105 110

Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys His Pro Leu
 115 120 125

Leu Tyr Gly Gln Met Met Ser Asp Trp Phe Cys Gln Val Leu Val Trp
 130 135 140

Gly Ser Trp Ile Leu Ala Ile Leu Asn Ser Leu Ile Asn Thr Leu Leu
 145 150 155 160

Ala Val Ser Leu Asp Phe Cys His Tyr Gly Thr Ile His Asn Tyr Asn
 165 170 175

Cys Glu Phe Pro Ser Leu Phe Pro Leu Ser Cys Ser Asp Val Ser Thr
 180 185 190

Asn Ala Thr Ala Ile Val Cys Ser Phe Val Ile His Ala Ser Gly Thr
 195 200 205

Phe Leu Leu Val Val Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Phe Ser Thr Ile Leu

ES 2 768 338 T3

210	215	220																	
Asn	Met	Ser	Ser	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Lys	Ala	Phe	Ser	Thr	Cys	Ser				
225					230					235					240				
Ser	His	Leu	Thr	Val	Val	Met	Leu	Tyr	Phe	Gly	Ser	Ala	Cys	Leu	Arg				
				245					250					255					
Tyr	Val	Met	Pro	Thr	Ser	Gly	Ser	Pro	Val	Glu	Met	Tyr	Phe	Ser	Val				
			260					265					270						
Gln	Tyr	Ser	Val	Ile	Thr	Pro	Met	Leu	Asn	Pro	Phe	Ile	Tyr	Ser	Leu				
		275					280					285							
Lys	Asn	Gln	Glu	Val	Lys	Ala	Ala	Met	Arg	Lys	Leu	Leu	Ala	Arg	Cys				
	290					295													
Tyr	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Val	Asp	Gln	Arg	His	Arg	Asp	Lys	Cys					
305					310					315									

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento *in vitro* para identificar un compuesto que bloquea, inhibe, modula y/o mejora la actividad de un receptor olfativo seleccionado del grupo que consiste en receptores de odorantes o aromas que se activa por un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el indol y el escatol, que comprende
- 5 a) poner en contacto al menos un receptor, o una quimera o fragmento de la misma, con un compuesto, en el que el receptor es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;
- b) medir la medida en la que el compuesto bloquea, inhibe, modula o mejora la actividad del receptor; y
- c) identificar un compuesto que bloquea, inhibe, modula o mejora la respuesta del receptor olfativo.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 98 % de identidad de secuencia con una de dichas secuencias de aminoácidos.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, que comprende utilizar una célula que está modificada de forma recombinante para expresar un polipéptido como se ha definido anteriormente.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en la que dicha célula se selecciona del grupo que consiste en HEK293, CHO, ovocitos de *Xenopus*, COS, levaduras, bacterias y células derivadas de la placoda olfativa.

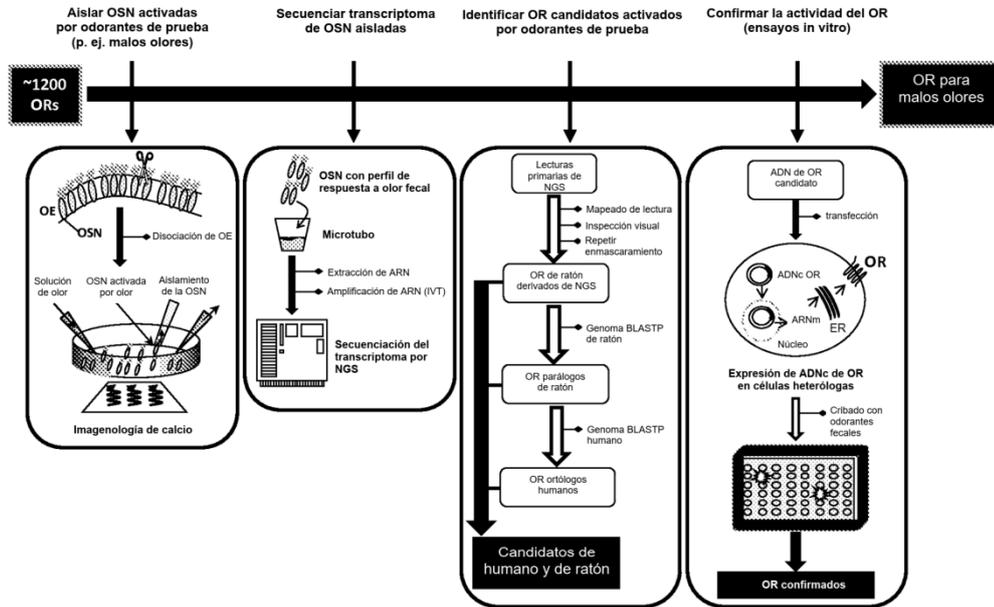


Figura 1

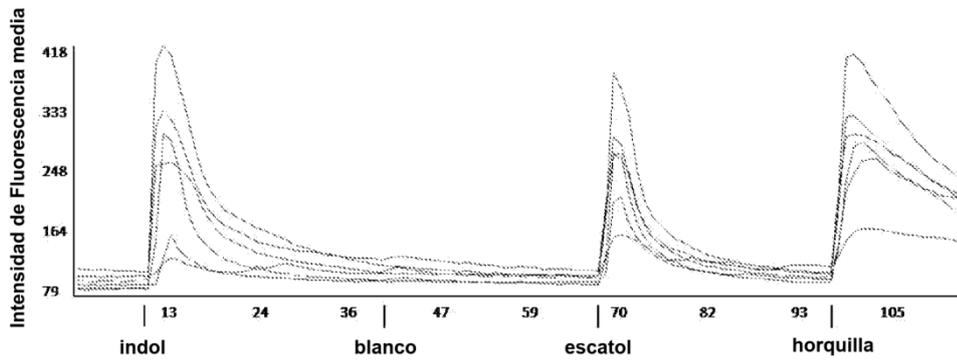


Figura 2

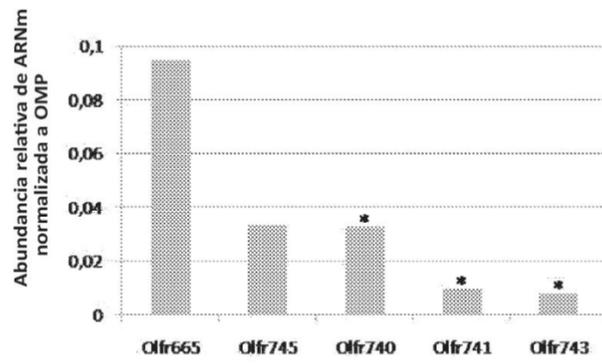


Figura 3

A. Familia Olfr740 de ratón

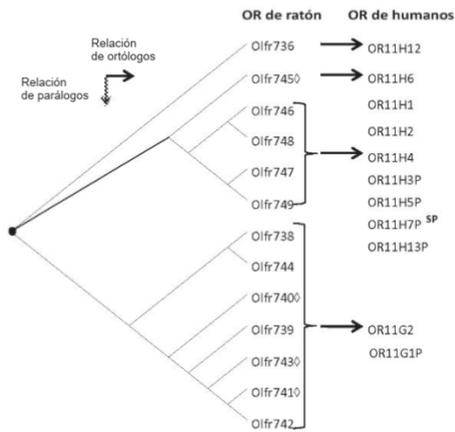


Figura 4A

B. Familia Olfr665 de ratón

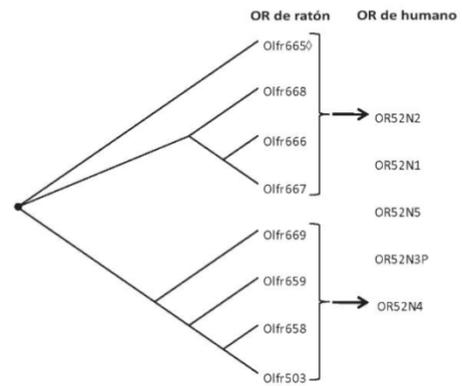
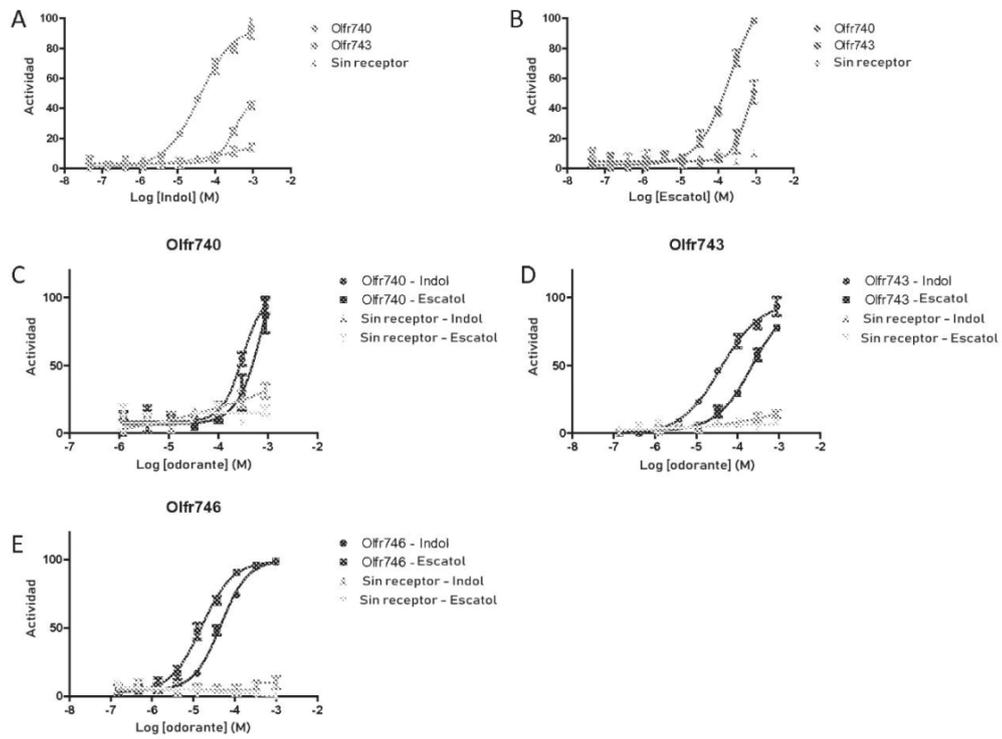
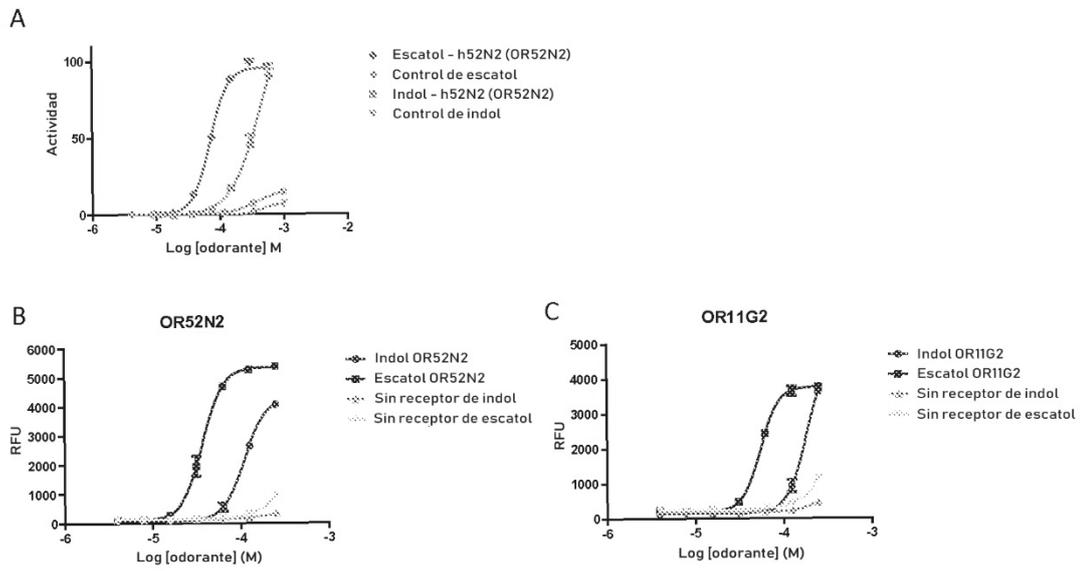


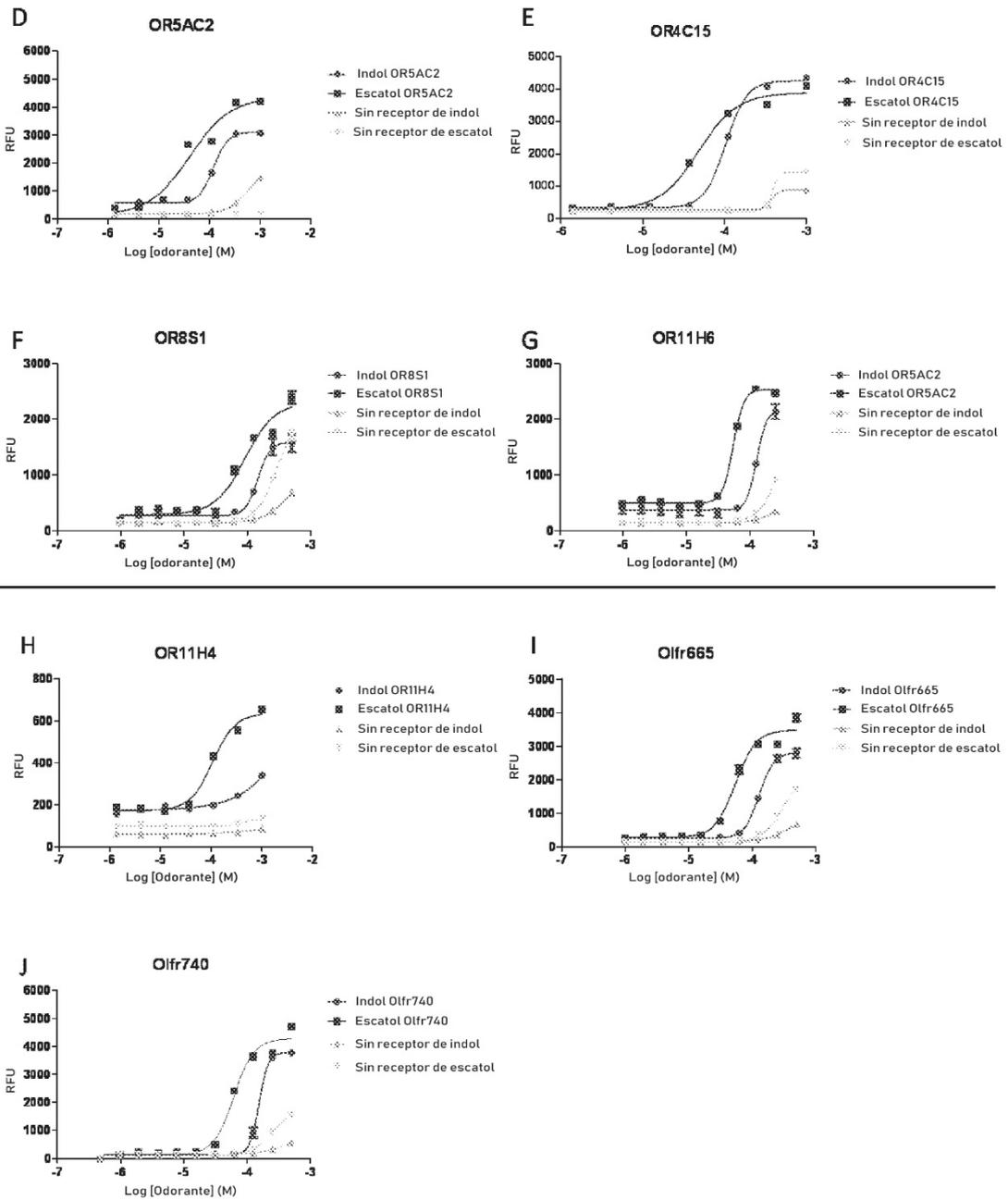
Figura 4B



Figuras 5A a 5E



Figuras 6A a 6C



Figuras 6D a 6J

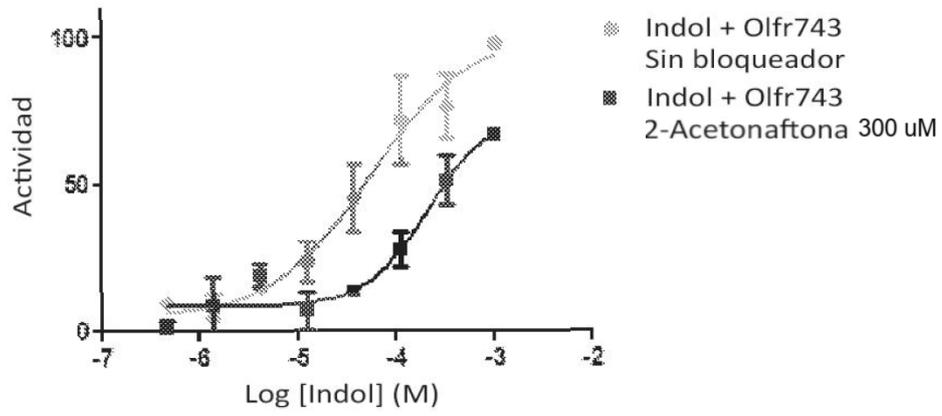


Figura 7