

Gel Extraction kit (キアゲン社製) を用いて精製し、滅菌水 20 μ l で溶出した。上記増幅断片 4 μ l を TOPO TA cloning kit (Invitrogen 社製) の説明書に従って、プラスミド pCR2.1 へ挿入し、該反応液を用いて大腸菌 DH5 α を形質転換した。

得られた複数のカナマイシン耐性コロニーから、プラスミド DNA を単離し、GFPP cDNA 部分断片が組み込まれた 3 クローンを得た。各々 GFPP クローン 8、GFPP クローン 11、GFPP クローン 12 と称す。

GFPP クローン 8、GFPP クローン 11、GFPP クローン 12 に挿入された cDNA の塩基配列は DNA シークエンサー 377 (Parkin Elmer 社製) および Big Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit (Perkin Elmer 社製) を使用して決定した。方法は添付のマニュアルに従った。本法により配列決定した挿入 cDNA がチャイニーズハムスターの GFPP のオープンリーディングフレーム (ORF) の部分配列をコードすることを確認した。

(2) RACE 法によるチャイニーズハムスター GFPP 全長 cDNA の決定

本項 2 (1) で決定したチャイニーズハムスター FX の部分配列をもとにチャイニーズハムスター FX に特異的な 5' RACE 用プライマー GFPP GSP1-1 (配列番号 52) および GFPP GSP1-2 (配列番号 53)、チャイニーズハムスター GFPP 特異的な 3' RACE 用プライマー GFPP GSP2-1 (配列番号 54) および GFPP GSP2-2 (配列番号 55) を設計した。

次に Advantage2 PCR Kit (CLONTECH 社製) を用いて、本項 (4) で調製した CHO/DG44 由来 RACE 用一本鎖 cDNA 1 μ l を含む 50 μ l の反応液 [Advantage2 PCR buffer (CLONTECH 社製)、0.2mM dNTPs、0.2 μ mol/l チャイニーズハムスター GFPP 特異的 RACE 用プライマー、1 倍濃度の共通プライマー (CLONTECH 社製)] を調製し、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行った。

PCR は 94℃ で 5 秒間、68℃ で 10 秒間、72℃ で 2 分間からなる反応を 1 サイクルとして 20 サイクル繰り返す条件で行った。

反応終了後、反応液より 1 μ l をとり Tricin-EDTA buffer で 50 倍に希釈した水溶液 1 μ l をテンプレートとして、再度反応液を調製し、同条件で PCR を行った。一回目および 2 回目の PCR で用いたテンプレート、プライマーの組み合わせおよび増幅される DNA 断片長を第 9 表に示した。

第 9 表

チャイニーズハムスター GFPP cDNA RACE PCR に用いた
プライマーの組み合わせと PCR 産物の長さ

5' RACE	GFPP 特異的プライマー	共通プライマー	PCR 増幅産物のサイズ
一回目	GFPPGSP1-1	UPM (Universal primer mix)	
二回目	GFPPGSP1-2	NUP (Nested Universal primer)	1100bp
3' RACE	GFPP 特異的プライマー	共通プライマー	PCR 増幅産物のサイズ
一回目	GFPPGSP2-1	UPM (Universal primer mix)	
二回目	GFPPGSP2-2	NUP (Nested Universal primer)	1400bp

PCR 後、反応液を 1% アガロースゲル電気泳動に供し、目的の特異的増幅断片を QiaexII Gel Extraction kit (キアゲン社製) を用いて精製し、滅菌水 20 μ l で溶出した。上記増幅

断片 4 μ l を TOPO TA cloning kit (Invitrogen 社製) の説明書に従って、プラスミド pCR2.1 へ挿入し、該反応液を用いて大腸菌 DH5 α を形質転換した。

得られた複数のカナマイシン耐性コロニーから、プラスミド DNA を単離し、チャイニーズハムスターGFPP の 5' 領域を含む cDNA4 クローンを得た。各々を GFPP5' クローン 1、GFPP5' クローン 2、GFPP5' クローン 3、GFPP5' クローン 4 と称す。

同様にチャイニーズハムスターGFPP の 3' 領域を含む cDNA5 クローンを得た。各々を GFPP3' クローン 10、GFPP3' クローン 16、GFPP3' クローン 20 と称す。

上記、5' および 3' RACE により取得した各クローンの cDNA 部分の塩基配列は、DNA シークエンサー 377 (Parkin Elmer 社製) を使用して決定した。方法は添付のマニュアルに従った。塩基配列決定後、各 cDNA の塩基配列を比較し、PCR に伴う塩基の読み誤りを除き、チャイニーズハムスターGFPP cDNA 全長の塩基配列を決定した。決定した配列 (配列番号 51) に示す。

実施例 17. CHO 細胞由来 GMD 遺伝子の取得

1. CHO 細胞由来 GMD cDNA 配列の決定

(1) CHO 細胞由来 GMD 遺伝子の cDNA 取得 (5' 及び 3' 末端配列を除く部分 cDNA の取得)

GenBank に登録されているヒト GMD cDNA 配列 (GenBank Accession No. AF042377) をクエリーとして、げっ歯類由来 GMD cDNA を公的データベース (BLAST) を用いて検索した結果、3 種類のマウス EST 配列が得られた (GenBank Accession No. BE986856、BF158988、BE284785)。これら EST 配列を連結させることにより、推定されるマウス GMD cDNA 配列を決定した。

このマウス GMD cDNA 配列より、配列番号 56 で示される塩基配列を有する 28mer のプライマー、配列番号 57 で示される塩基配列を有する 27mer のプライマー、配列番号 58 で示される塩基配列を有する 25mer のプライマー、配列番号 59 で示される塩基配列を有する 24mer のプライマー、配列番号 60 で示される塩基配列を有する 25mer のプライマーを作製した。

続いて、CHO 細胞由来 GMD cDNA を増幅するために以下の方法で PCR を行なった。実施例 15 の 1 項 (1) で作製した CHO 細胞由来一本鎖 cDNA 0.5 μ l を鋳型として含む 20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer (宝酒造社製)、0.2mM の dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase (宝酒造社製)、0.5 μ M の合成 DNA プライマー 2 種類] を調製した。なお、合成 DNA プライマーには配列番号 56 と配列番号 57、配列番号 58 と配列番号 57、配列番号 56 と配列番号 59、配列番号 56 と配列番号 60 の組み合わせを用いた。該反応液を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー社製) を用いて 94 $^{\circ}$ C にて 5 分間加熱した後、94 $^{\circ}$ C にて 1 分間、68 $^{\circ}$ C にて 2 分間のサイクルを 30 サイクル行なった。

この PCR 反応液をアガロース電気泳動にて分画した結果、配列番号 56 と配列番号 57 の合成 DNA プライマーを用いた PCR 産物では約 1.2kbp、配列番号 57 と配列番号 59 の合成 DNA プライマーを用いた PCR 産物では約 1.1kbp、配列番号 56 と配列番号 59 の合成 DNA プライマーを用いた PCR 産物では約 350bp、配列番号 56 と配列番号 60 の合成 DNA プライマーを用いた PCR 産物では約 1kbp の DNA 断片が増幅された。これら DNA 断片を Gene Clean II kit (BIO101 社製) を用い、添付マニュアルに従って回収した。回収した DNA 断片は DNA Ligation kit (宝酒造社製) を用いて pT7Blue(R) ベクター (Novagen 社製) に連結し、得

られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 株（東洋紡績社製）を形質転換し、プラスミド 22-8（配列番号 56 と配列番号 57 の合成 DNA プライマーから増幅された約 1.2kbp の DNA 断片を有する）、23-3（配列番号 58 と配列番号 57 の合成 DNA プライマーから増幅された約 1.1kbp の DNA 断片を有する）、31-5（配列番号 56 と配列番号 59 の合成 DNA プライマーから増幅された約 350bp の DNA 断片を有する）、34-2（配列番号 56 と配列番号 60 の合成 DNA プライマーから増幅された約 1kbp の DNA 断片を有する）を得た。これらプラスミドに含まれる CHO 細胞由来 GMD cDNA 配列を、DNA シークエンサー ABI PRISM 377（パーキンエルマー社製）を用い、常法に従って決定した（5' 末端側の開始メチオニンより下流 28 塩基の配列、及び 3' 末端側の終了コドンより上流 27 塩基の配列は合成オリゴ DNA 配列由来のため、マウス GMD cDNA 配列である）。

さらに、プラスミド 22-8 と 34-2 に含まれる CHO 細胞由来 GMD cDNA を組み合わせたプラスミドを作製するため、以下の工程を行った。1 μ g のプラスミド 22-8 を制限酵素 EcoRI（宝酒造社製）で 37℃にて 16 時間反応後アガロース電気泳動にて分画し、約 4kbp の DNA 断片を Gene Clean II kit（BI0101 社製）を用い、添付マニュアルに従って回収した。2 μ g のプラスミド 34-2 を制限酵素 EcoRI で 37℃にて 16 時間反応後アガロース電気泳動にて分画し、約 150bp の DNA 断片を Gene Clean II kit（BI0101 社製）を用い、添付マニュアルに従って回収した。それぞれ回収した DNA 断片を、Calf Intestine Alkaline Phosphatase（宝酒造社製）で末端を脱リン酸化した後、DNA Ligation kit（宝酒造社製）を用いて連結し、得られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 α 株（東洋紡績社製）を形質転換し、プラスミド CHO-GMD を得た（第 54 図参照）。

(2) CHO 細胞由来 GMD cDNA の 5' 末端配列の決定

CHO 細胞由来ヒト及びマウス GMD cDNA の 5' 末端側 non-coding 領域の塩基配列より配列番号 61 で示される塩基配列を有する 24mer のプライマー、及び CHO 由来 GMD cDNA 配列より配列番号 62 で示される塩基配列を有する 32mer のプライマーを作製し、cDNA を増幅するために以下の方法で PCR を行なった。実施例 15 の 1 項 (1) で得られた CHO 細胞由来の一本鎖 cDNA 0.5 μ l を鋳型として含む 20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer（宝酒造社製）、0.2mM の dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase（宝酒造社製）、0.5 μ M の配列番号 61 と配列番号 62 の合成 DNA プライマー] を調製し、DNA サーマルサイクラー 480（パーキンエルマー社製）を用いて、94℃にて 5 分間加熱した後、94℃にて 1 分間、55℃にて 1 分間、72℃にて 2 分間のサイクルを 20 サイクル行なった後、さらに 94℃にて 1 分間、68℃にて 2 分間のサイクルを 18 サイクル行なった。該 PCR 反応液をアガロース電気泳動にて分画後、約 300bp の DNA 断片を Gene Clean II kit（BI0101 社製）を用い、添付の説明書に従って回収した。回収した DNA 断片は DNA Ligation kit（宝酒造社製）を用いて pT7Blue(R) ベクター（Novagen 社製）に連結し、得られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 α 株（東洋紡績社製）を形質転換し、プラスミド 5' GMD を得た。DNA シークエンサー 377（パーキンエルマー社製）を用い、該プラスミドに含まれる CHO 由来 GMD cDNA の開始メチオニンより下流 28 塩基の配列を決定した。

(3) CHO 細胞由来 GMD cDNA の 3' 末端配列の決定

CHO 細胞由来 GMD の 3' 末端 cDNA 配列を得るため、以下の方法で RACE 法を行なった。実施例 15 の 1 項 (1) で取得した CHO 細胞由来 RNA より、3' RACE 用一本鎖 cDNA の作製を SMART™ RACE cDNA Amplification Kit (CLONTECH 社製) を用い、添付の説明書に従って行なった。ただし、逆転写酵素には PowerScript™ Reverse Transcriptase (CLONTECH 社製) を用いた。調製後の一本鎖 cDNA は、キット添付の Tricin-EDTA buffer で 10 倍に希釈したものを PCR の鋳型として用いた。

続いて、上記 3' RACE 用一本鎖 cDNA 1 μ l を鋳型として含む 20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer (宝酒造社製)、0.2mM dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase (宝酒造社製)、0.5 μ M の配列番号 63 で示す 24mer の合成 DNA プライマー [本項 (1) で決定した CHO 細胞由来 GMD cDNA 配列より作製]、1 倍濃度の Universal Primer Mix (SMART™ RACE cDNA Amplification Kit に付属; CLONTECH 社製)] を調製し、DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー社製) を用いて、94℃にて 5 分間加熱した後、94℃にて 1 分間、68℃にて 2 分間のサイクルを 30 サイクル行なった。

反応終了後、該 PCR 反応液より 1 μ l を取り、Tricin-EDTA buffer (CLONTECH 社製) で 20 倍希釈した水溶液 1 μ l を鋳型として含む 20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer (宝酒造社製)、0.2mM dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase (宝酒造社製)、0.5 μ M の配列番号 64 で示す 25mer の合成 DNA プライマー [本項 (1) で決定した CHO 細胞由来 GMD cDNA 配列より作製]、0.5 μ M の Nested Universal Primer (SMART™ RACE cDNA Amplification Kit に付属; CLONTECH 社製)] を調製し、DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー社製) を用いて、94℃にて 5 分間加熱した後、94℃にて 1 分間、68℃にて 2 分間のサイクルを 30 サイクル行なった。

反応終了後、該 PCR 反応液をアガロース電気泳動にて分画後、約 700bp の DNA 断片を Gene Clean II kit (BI0101 社製) を用い、添付マニュアルに従って回収した。回収した DNA は DNA Ligation kit (宝酒造社製) を用いて pT7Blue(R) ベクター (Novagen 社製) に連結し、得られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 α 株 (東洋紡績社製) を形質転換し、プラスミド 3' GMD を得た。DNA シークエンサー 377 (パーキンエルマー社製) を用い、該プラスミドに含まれる CHO 由来 GMD cDNA の終止コドンより上流 27 塩基の配列、及び 3' 側の non-coding 領域 415bp の塩基配列を決定した。

以上、本項 (1)、(2)、(3) より決定した CHO 由来 GMD 遺伝子の全長 cDNA 配列を配列番号 65、それに対応するアミノ酸配列を配列番号 71 に示す。

2. CHO/DG44 細胞の GMD 遺伝子を含むゲノム配列の決定

実施例 17 の 1 項で決定したマウス GMD cDNA 配列より、配列番号 66 で示される塩基配列を有する 25mer のプライマーを作製した。続いて、以下の方法で CHO 細胞由来ゲノム DNA を取得した。CHO/DG44 細胞由来 KC861 株を IMDM-dFBS(10)-HT(1) 培地 [HT supplement (インビトロジェン社製) を 1 倍濃度で含む IMDM-dFBS(10) 培地] に 3×10^5 細胞/ml になるように懸濁し、接着細胞用平底 6 穴プレート (Greiner 社製) に 2ml/ウェルずつ分注した。37℃の 5%CO₂ インキュベーター内でコンフルエントになるまで培養したのち、該プレートより公知

の方法 [Nucleic Acids Research, 3, 2303 (1976)] に従ってゲノム DNA を調製し、TE-RNase 緩衝液 (pH8.0) (10mmol/l Tris-HCl, 1mmol/l EDTA, 200 μ g/ml RNase A) 150 μ l に一晩溶解した。

上記で取得した CHO/DG44 細胞由来ゲノム DNA を 100ng、20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer (宝酒造社製)、0.2mM dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase (宝酒造社製)、0.5 μ M の配列番号 59 と配列番号 66 の合成 DNA プライマー] を調製し、DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー社製) を用いて、94 $^{\circ}$ C にて 5 分間加熱した後 94 $^{\circ}$ C にて 1 分間、68 $^{\circ}$ C にて 2 分間のサイクルを 30 サイクル行なった。反応終了後、該反応液をアガロース電気泳動にて分画後、約 100bp の DNA 断片を Gene Clean II kit (BIO101 社製) を用い、添付マニュアルに従って回収した。回収した DNA 断片は DNA Ligation kit (宝酒造社製) を用いて pT7Blue(R) ベクター (Novagen 社製) に連結し、得られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 α 株 (東洋紡績社製) を形質転換し、プラスミド ex3 を得た。DNA シークエンサー 377 (パーキンエルマー社製) を用いて該プラスミドに含まれる CHO 細胞由来ゲノム DNA の塩基配列を決定し、配列番号 67 に示した。

次に、実施例 17 の 1 項で決定した CHO 細胞由来 GMD cDNA 配列より、配列番号 68 で示される塩基配列を有する 25mer のプライマー、及び配列番号 69 で示される塩基配列を有する 25mer のプライマーを作製した。続いて、CHO/DG44 由来ゲノム DNA を 100ng、20 μ l の反応液 [1 $\times$ EX Taq Buffer (宝酒造社製)、0.2mM dNTP's、0.5 単位の EX Taq polymerase (宝酒造社製)、0.5 μ M の配列番号 68 と配列番号 69 の合成 DNA プライマー] を調製し、DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー社製) を用いて、94 $^{\circ}$ C にて 5 分間加熱した後、94 $^{\circ}$ C にて 1 分間、68 $^{\circ}$ C にて 2 分間のサイクルを 30 サイクル行なった。

反応終了後、該反応液をアガロース電気泳動にて分画後、約 200bp の DNA 断片を Gene Clean II kit (BIO101 社製) を用い、添付マニュアルに従って回収した。回収した DNA 断片は DNA Ligation kit (宝酒造社製) を用いて pT7Blue(R) ベクター (Novagen 社製) に連結し、得られた組換えプラスミド DNA を用いて大腸菌 DH5 α 株 (東洋紡績社製) を形質転換し、プラスミド ex4 を得た。DNA シークエンサー 377 (パーキンエルマー社製) を用いて該プラスミドに含まれる CHO 細胞由来ゲノム DNA の塩基配列を決定し、配列番号 70 に示した。

実施例 18. 市販抗体の糖鎖解析

CHO 細胞を宿主細胞にして産生させた市販抗 HER2/neu 抗体 Herceptin (GENENTECH 社、Roche 社製) の糖鎖解析を、実施例 10 の (6) の方法にしたがって行った (第 31 図)。ピーク面積から計算すると、Herceptin の α -1,6-フコースのない糖鎖含量は 16%、 α -1,6-フコース結合糖鎖含量は 84% であった。他の市販抗体に関しても同様の分析を行った結果、Rituxan (GENENTECH 社、Roche 社、IDEC 社製)、Zenapax (Roche 社、PDL 社製) では Herceptin よりも α -1,6-フコースのない糖鎖含量が少なかった。

第 31 図は、Herceptin から調製した PA 化糖鎖を、逆相 HPLC で分析して得た溶離図を示したものである。縦軸に相対蛍光強度、横軸に溶出時間をそれぞれ示す。逆相 HPLC の分析条件、糖鎖構造、 α -1,6-フコースを持たない糖鎖群の割合の算出は実施例 11 の (6) と同じ方法で行った。

While the invention has been described in detail and with reference to specific embodiments thereof, it will be apparent to one skill in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof. All references cited herein are incorporated in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. N-グリコシド結合複合型糖鎖を Fc 領域に有する抗体分子からなる組成物であって、該組成物中に含まれる Fc 領域に結合する全 N-グリコシド結合複合型糖鎖のうち、糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンにフコースが結合していない糖鎖の割合が 20%以上である抗体組成物を生産する、抗体分子をコードする遺伝子を導入したチャイニーズハムスター卵巣組織由来の CHO 細胞。

2. フコースが結合していない糖鎖が、該フコースの 1 位が N-グリコシド結合複合型糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位に α 結合していない糖鎖である、請求の範囲 1 に記載の CHO 細胞。

3. 抗体分子のクラスが IgG である、請求の範囲 1 または 2 項に記載の CHO 細胞。

4. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素の活性または N-グリコシド結合複合型糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素の活性が低下または欠失した請求の範囲 1~3 のいずれか 1 項に記載の CHO 細胞。

5. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる酵素である、請求の範囲 4 に記載の CHO 細胞。

(a) GMD (GDP-mannose 4,6-dehydratase) ;

(b) Fx (GDP-keto-6-deoxymannose 3,5-epimerase, 4-reductase) ;

(c) GFPP (GDP-beta-L-fucose pyrophosphorylase)。

6. GMD が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ GMD 活性を有する蛋白質をコードする DNA。

7. GMD が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質 ;

(b) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GMD 活性を有する蛋白質。

(c) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列と 80%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ GMD 活性を有する蛋白質。

8. Fx が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ Fx 活性を有する蛋白質をコードする DNA。

9. Fx が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質 ;

(b) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および／または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ Fx 活性を有する蛋白質；

(c) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列と 80 %以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ Fx 活性を有する蛋白質。

10. GFPP が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA；

(b) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ GFPP 活性を有する蛋白質をコードする DNA。

11. GFPP が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 5 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(b) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および／または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GFPP 活性を有する蛋白質；

(c) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列と 80 %以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ GFPP 活性を有する蛋白質。

12. N-グリコシド結合複合型糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素が α -1,6-フコシルトランスフェラーゼである、請求の範囲 4 に記載の CHO 細胞。

13. α -1,6-フコシルトランスフェラーゼが、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 12 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA；

(b) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質をコードする DNA。

14. α -1,6-フコシルトランスフェラーゼが、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 12 に記載の CHO 細胞。

(a) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(b) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および／または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質；

(c) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列と 80 %以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質。

15. 酵素の活性が、以下の (a)、(b)、(c)、(d) 及び (e) からなる群から選ばれる手法により低下または欠失した、請求の範囲 4~14 のいずれか 1 項に記載の CHO 細胞。

(a) 酵素の遺伝子を標的した遺伝子破壊の手法；

(b) 酵素の遺伝子のドミナントネガティブ体を導入する手法；

(c) 酵素についての突然変異を導入する手法；

(d) 酵素の遺伝子の転写又は翻訳を抑制する手法；

(e) N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位とフコースの 1 位が

α 結合した糖鎖構造を認識するレクチンに耐性である株を選択する手法。

16. 少なくとも N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位とフコースの 1 位が α 結合した糖鎖構造を認識するレクチンに耐性である、請求の範囲 4~15 のいずれか 1 項に記載の CHO 細胞。

17. 親株である CHO 細胞が生産する抗体組成物より、抗体依存性細胞障害活性が高い抗体組成物を生産する、請求の範囲 4~16 のいずれか 1 項に記載の CHO 細胞。

18. 抗体組成物中に含まれる Fc 領域に結合する全 N-グリコシド結合複合型糖鎖のうち、糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンとフコースが結合していない糖鎖の割合が 20%未満である抗体組成物よりも抗体依存性細胞障害活性が高い抗体組成物を生産する、請求の範囲 17 記載の CHO 細胞。

19. フコースが結合していない糖鎖が、該フコースの 1 位が N-グリコシド結合複合型糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位に α 結合していない糖鎖である、請求の範囲 18 記載の CHO 細胞。

20. 請求の範囲 1~19 のいずれか 1 項に記載の CHO 細胞を培地に培養し、培養物中に抗体組成物を生成蓄積させ、該培養物から抗体組成物を採取する工程を含む、抗体組成物を製造する方法。

21. 請求の範囲 20 に記載の方法を用いて製造される抗体組成物。

22. CHO 細胞が産生する N-グリコシド結合複合型糖鎖を Fc 領域に有する抗体分子からなる組成物であって、該組成物中に含まれる Fc 領域に結合する全 N-グリコシド結合糖鎖のうち、糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンにフコースが結合していない糖鎖の割合が 20%以上である抗体組成物。

23. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素の活性または N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素の活性が遺伝子工学的な手法により低下または欠失した細胞。

24. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる酵素である、請求の範囲 23 記載の細胞。

(a) GMD (GDP-mannose 4,6-dehydratase) ;

(b) Fx (GDP-keto-6-deoxymannose 3,5-epimerase, 4-reductase) ;

(c) GFPP (GDP-beta-L-fucose pyrophosphorylase)。

25. GMD が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジентな条件でハイブリダイズし、かつ GMD 活性を有する蛋白質をコードする DNA。

26. GMD が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質 ;

(b) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GMD 活性を有する蛋白質。

(c) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列と 80%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ GMD 活性を有する蛋白質。

27. Fx が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジントな条件でハイブリダイズし、かつ Fx を有する蛋白質をコードする DNA。

28. Fx が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質 ;

(b) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ Fx 活性を有する蛋白質 ;

(c) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列と 80%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ Fx 活性を有する蛋白質。

29. GFPP が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジントな条件でハイブリダイズし、かつ GFPP 活性を有する蛋白質をコードする DNA。

30. GFPP が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 24 に記載の細胞。

(a) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質 ;

(b) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GFPP 活性を有する蛋白質 ;

(c) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列と 80%以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ GFPP 活性を有する蛋白質。

31. N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素が α -1,6-フコシルトランスフェラーゼである、請求の範囲 23 に記載の細胞。

32. α -1,6-フコシルトランスフェラーゼが、以下の (a)、(b)、(c) 及び (d) からなる群から選ばれる DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 31 に記載の細胞。

(a) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA ;

(b) 配列番号 2 で表される塩基配列からなる DNA ;

(c) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジントな条件でハイブリダイズし、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質をコードする DNA ;

(d) 配列番号 2 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジントな条件でハイブリダイズし、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質をコードする DNA。

33. α -1,6-フコシルトランスフェラーゼが、以下の (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 及び (f) からなる群から選ばれる蛋白質である、請求の範囲 31 に記載の細胞。

- (a) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；
- (b) 配列番号 24 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；
- (c) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および／または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質；
- (d) 配列番号 24 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および／または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質；
- (e) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列と 80% 以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質；
- (f) 配列番号 24 で表されるアミノ酸配列と 80% 以上の相同性を有するアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質。

34. 遺伝子工学的な手法が、以下の (a)、(b)、(c) 及び (d) からなる群から選ばれる手法である、請求の範囲 23～33 のいずれか 1 項に記載の細胞。

- (a) 酵素の遺伝子を標的した遺伝子破壊の手法；
- (b) 酵素の遺伝子のドミナントネガティブ体を導入する手法；
- (c) 酵素についての突然変異を導入する手法；
- (d) 酵素の遺伝子の転写又は翻訳を抑制する手法。

35. 少なくとも N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位とフコースの 1 位が α 結合した糖鎖構造を認識するレクチンに耐性である、請求の範囲 23～34 のいずれか 1 項に記載の細胞。

36. 請求の範囲 23～35 のいずれか 1 項に記載の細胞が、下記の (a)～(i) からなる群から選ばれる細胞。

- (a) チャイニーズハムスター卵巣組織由来 CHO 細胞；
- (b) ラットミエローマ細胞株 YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20 細胞；
- (c) マウスミエローマ細胞株 NS0 細胞；
- (d) マウスミエローマ細胞株 SP2/0-Ag14 細胞；
- (e) シリアンハムスター腎臓組織由来 BHK 細胞；
- (f) 抗体を産生するハイブリドーマ細胞；
- (g) ヒト白血病細胞株ナマルバ細胞；
- (h) 胚性幹細胞；
- (i) 受精卵細胞。

37. 請求の範囲 23～36 のいずれか 1 項に記載の細胞に、抗体分子をコードする遺伝子を導入した細胞。

38. 抗体分子のクラスが IgG である、請求の範囲 37 記載の細胞。

39. 請求の範囲 37 または 38 項に記載の細胞を培地に培養し、培養物中に抗体組成物を生成蓄積させ、該培養物から抗体組成物を採取する工程を含む、抗体組成物の製造方法。

40. 親株から得られる抗体組成物よりも、抗体依存性細胞障害活性が高い抗体組成物を生産する、請求の範囲 39 に記載の方法。

41. 請求の範囲 39 または 40 に記載の方法を用いて製造される、抗体組成物。
42. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素の活性または N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素の活性が低下するように、ゲノムが改変されたトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
43. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素の遺伝子または N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素の遺伝子がノックアウトされた、請求の範囲 42 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
44. 細胞内糖ヌクレオチド GDP-フコースの合成に関与する酵素が、以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれる酵素である、請求の範囲 42 または 43 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
 - (a) GMD (GDP-mannose 4,6-dehydratase) ;
 - (b) Fx (GDP-keto-6-deoxymannose 3,5-epimerase, 4-reductase) ;
 - (c) GFPP (GDP-beta-L-fucose pyrophosphorylase)。
45. GMD が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 44 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
 - (a) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA ;
 - (b) 配列番号 65 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ GMD 活性を有する蛋白質をコードする DNA。
46. Fx が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 44 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
 - (a) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA ;
 - (b) 配列番号 48 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ Fx 活性を有する蛋白質をコードする DNA。
47. GFPP が、以下の (a) または (b) である DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 44 に記載の細胞。
 - (a) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA ;
 - (b) 配列番号 51 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ GFPP 活性を有する蛋白質をコードする DNA。
48. N-グリコシド結合糖鎖還元末端の N-アセチルグルコサミンの 6 位にフコースの 1 位が α 結合する糖鎖修飾に関与する酵素が α -1,6-フコシルトランスフェラーゼである、請求の範囲 42 または 43 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
49. α -1,6-フコシルトランスフェラーゼが、以下の (a)、(b)、(c) 及び (d) からなる群から選ばれる DNA がコードする蛋白質である、請求の範囲 48 に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫。
 - (a) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA ;
 - (b) 配列番号 2 で表される塩基配列からなる DNA ;
 - (c) 配列番号 1 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダ

イズし、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質をコードする DNA ;
(d) 配列番号 2 で表される塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件でハイブリダイズし、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質をコードする DNA。

50. トランスジェニック非ヒト動物が、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、マウス、ラット、ニワトリ、サル及びウサギからなる群から選ばれる動物である、請求の範囲 42~49 のいずれか 1 項に記載のトランスジェニック非ヒト動物、またはその子孫。

51. 請求の範囲 42~50 のいずれか 1 項に記載のトランスジェニック非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫に抗体分子をコードする遺伝子を導入し、該動物あるいは植物を飼育し、飼育した動物あるいは植物から導入した抗体を含む組織あるいは体液を取得し、取得した組織あるいは体液から目的とする抗体組成物を採取する工程を含む、抗体組成物を製造する方法。

52. 抗体分子のクラスが IgG である、請求の範囲 51 に記載の方法。

53. ゲノムが改変されていない非ヒト動物あるいは植物、またはその子孫から得られる抗体組成物よりも、抗体依存性細胞障害活性が高い抗体組成物を生産する、請求の範囲 51 または 52 に記載の方法。

54. 請求の範囲 51~53 のいずれか 1 項に記載の方法を用いて製造される、抗体組成物。

55. 請求の範囲 21、22、41 または 54 のいずれか 1 項に記載の抗体組成物を有効成分として含有する医薬。

56. 医薬が、腫瘍を伴う疾患、アレルギーを伴う疾患、炎症を伴う疾患、自己免疫疾患、循環器疾患、ウイルス感染を伴う疾患または細菌感染を伴う疾患に対する診断薬、予防薬又は治療薬である、請求の範囲 55 に記載の医薬。

57. 以下の(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)及び(j)からなる群から選ばれる蛋白質。

(a) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(b) 配列番号 71 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GMD 活性を有する蛋白質；

(c) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(d) 配列番号 72 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ Fx 活性を有する蛋白質；

(e) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(f) 配列番号 73 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ GFPP 活性を有する蛋白質；

(g) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(h) 配列番号 23 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ活性を有する蛋白質；

(i) 配列番号 24 で表されるアミノ酸配列からなる蛋白質；

(j) 配列番号 24 で表されるアミノ酸配列において、1 以上のアミノ酸が欠失、置換、挿入および/または付加されたアミノ酸配列からなり、かつ α -1,6-フコシルトランスフェラー

ゼ活性を有する蛋白質。

58. 請求の範囲 57 記載の蛋白質をコードする DNA。

59. 以下の (a)、(b)、(c)、(d) 及び (e) からなる群から選ばれる DNA。

(a) 配列番号 1 で表される塩基配列を含む DNA ;

(b) 配列番号 2 で表される塩基配列を含む DNA ;

(c) 配列番号 65 で表される塩基配列を含む DNA ;

(d) 配列番号 48 で表される塩基配列を含む DNA ;

(e) 配列番号 51 で表される塩基配列を含む DNA。

60. 以下の (a)、(b) 及び (c) からなる群から選ばれるゲノム DNA。

(a) 配列番号 3 で表される塩基配列を含むゲノム DNA ;

(b) 配列番号 67 で表される塩基配列を含むゲノム DNA ;

(c) 配列番号 70 で表される塩基配列を含むゲノム DNA。

61. 請求の範囲 58~60 のいずれか 1 項に記載の DNA 全長あるいは一部を含む相同組み換えのためのターゲットベクター。

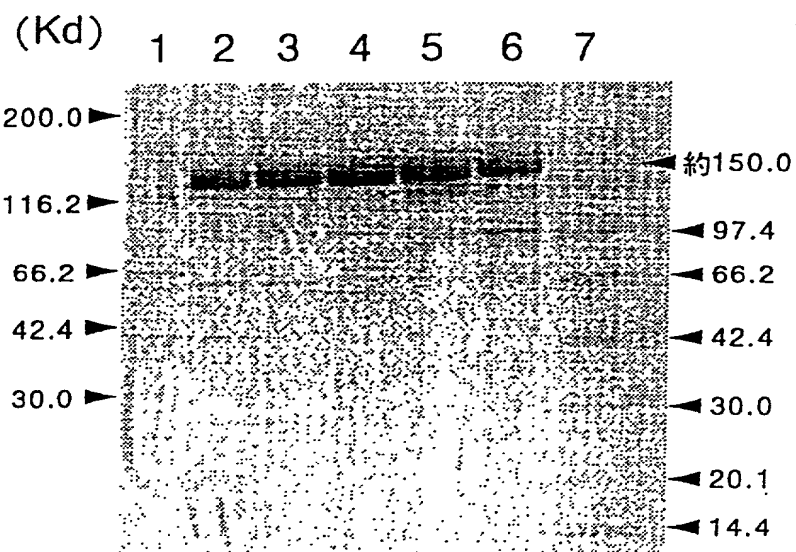
ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

本発明は、種々の疾患に有用な抗体依存性細胞障害活性の高い、抗体、抗体の断片、抗体の Fc 領域を有する融合タンパク質等の抗体組成物の製造に用いる細胞、該細胞を用いた抗体組成物の製造方法、抗体組成物、およびそれら用途に関する。

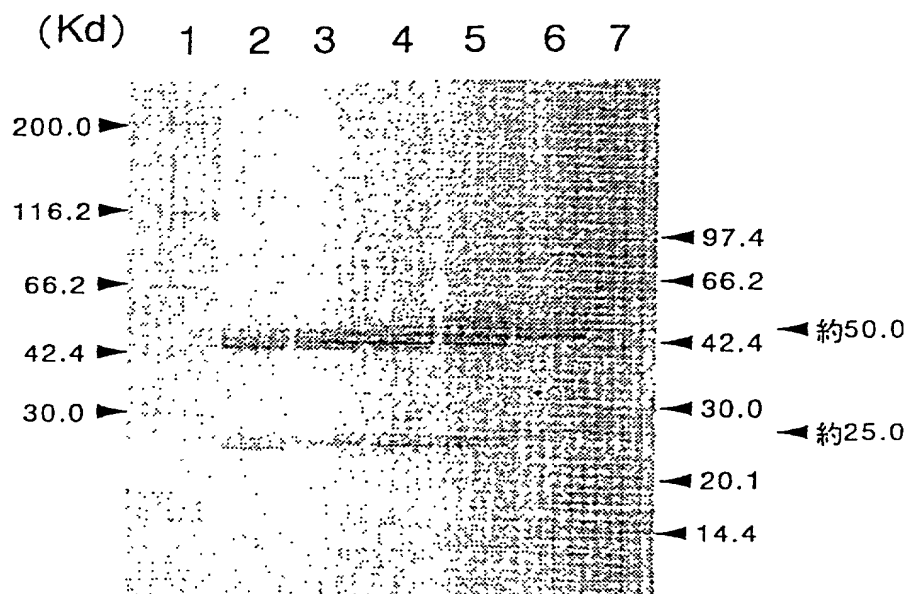
Ar-1036-Ex. 1036-Part H

第 1 図

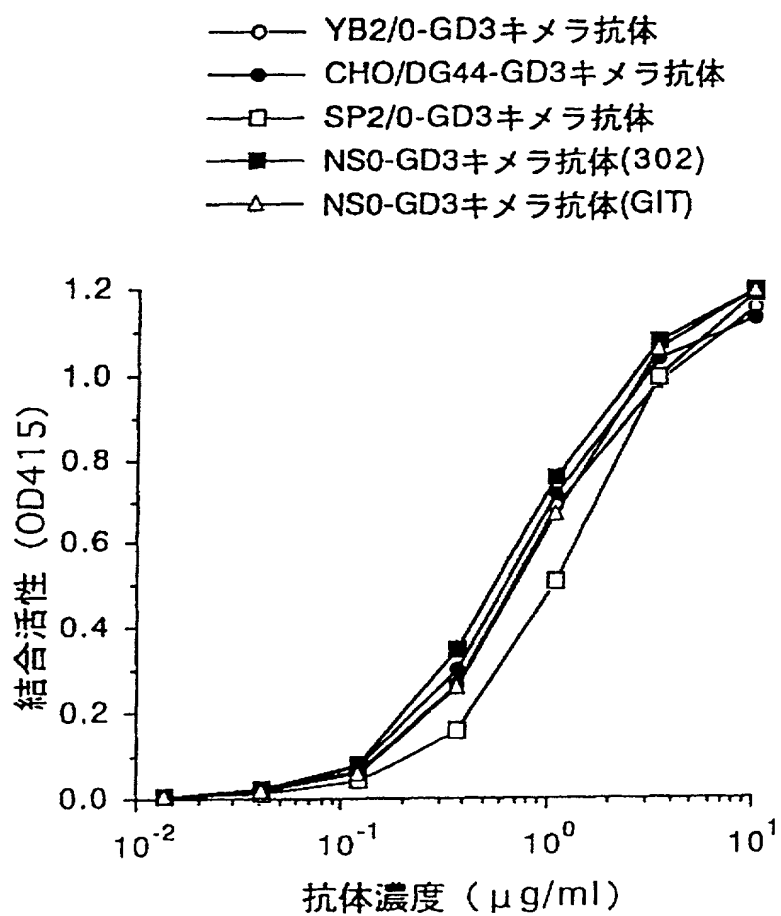
1A



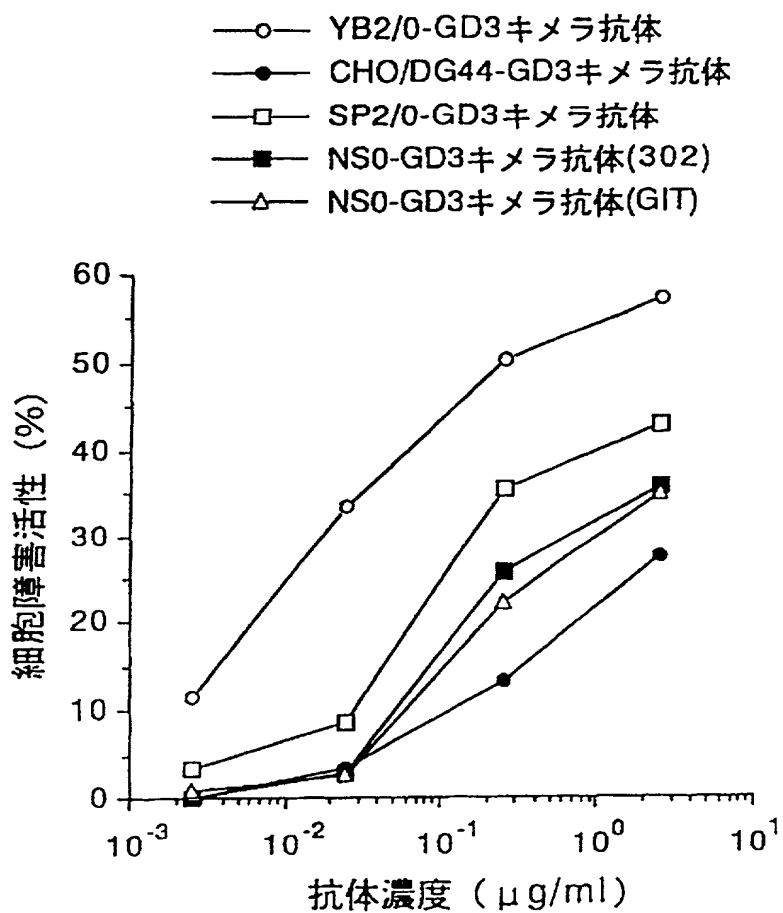
1B



第2図

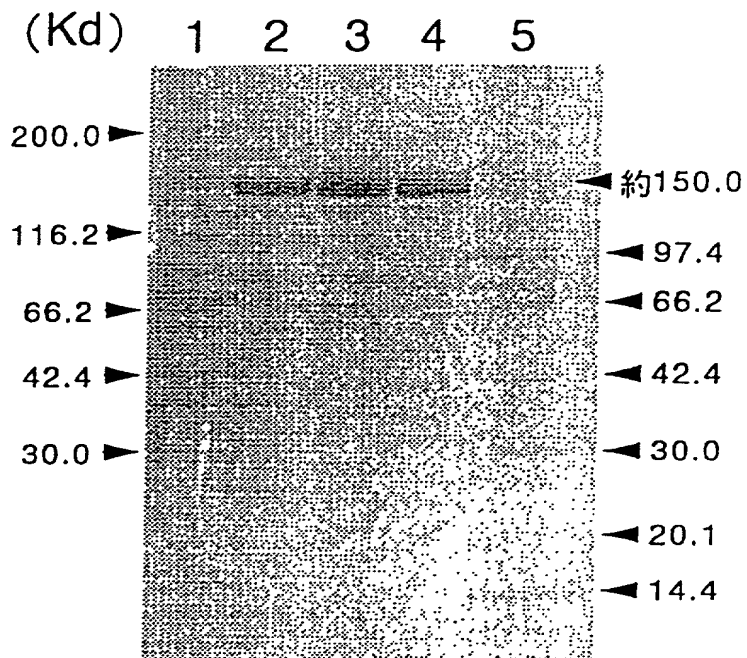


第3図

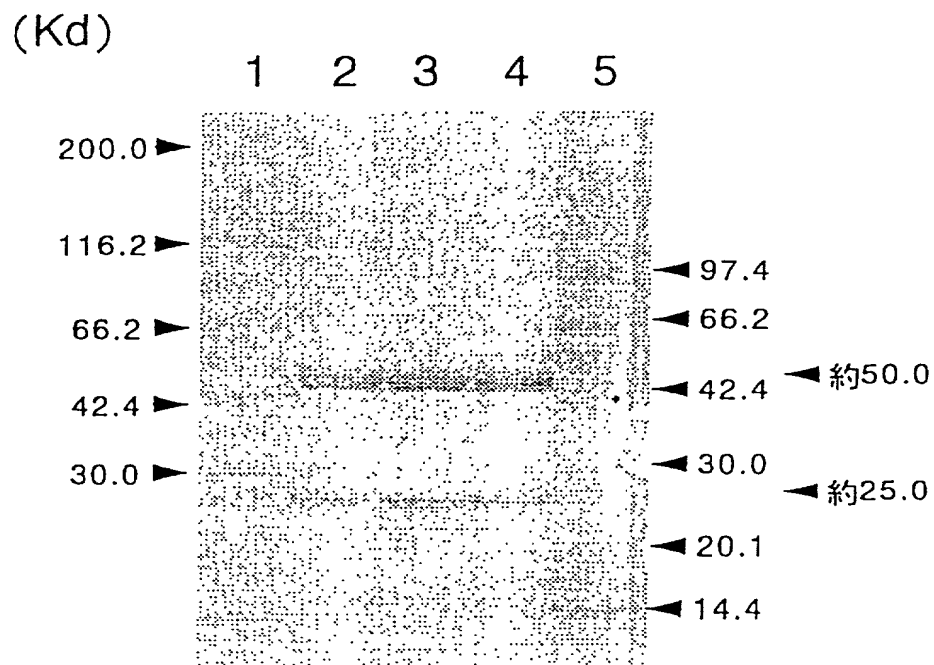


第4図

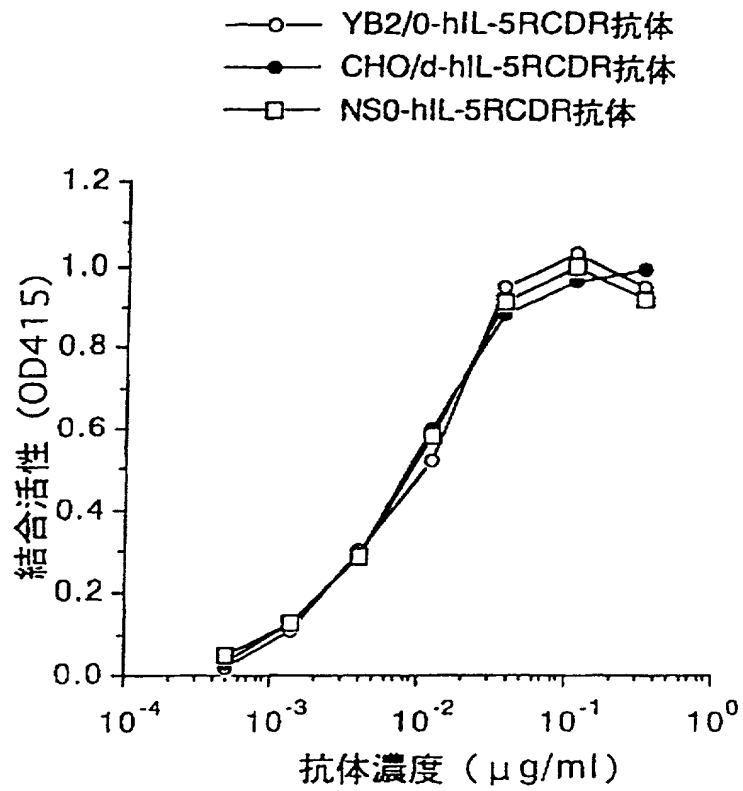
4A



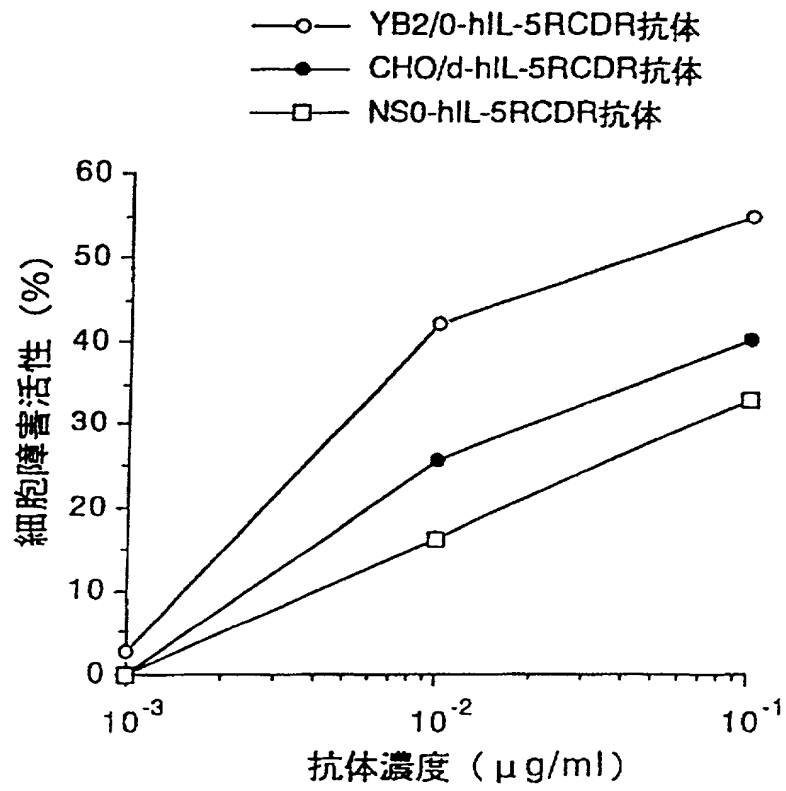
4B



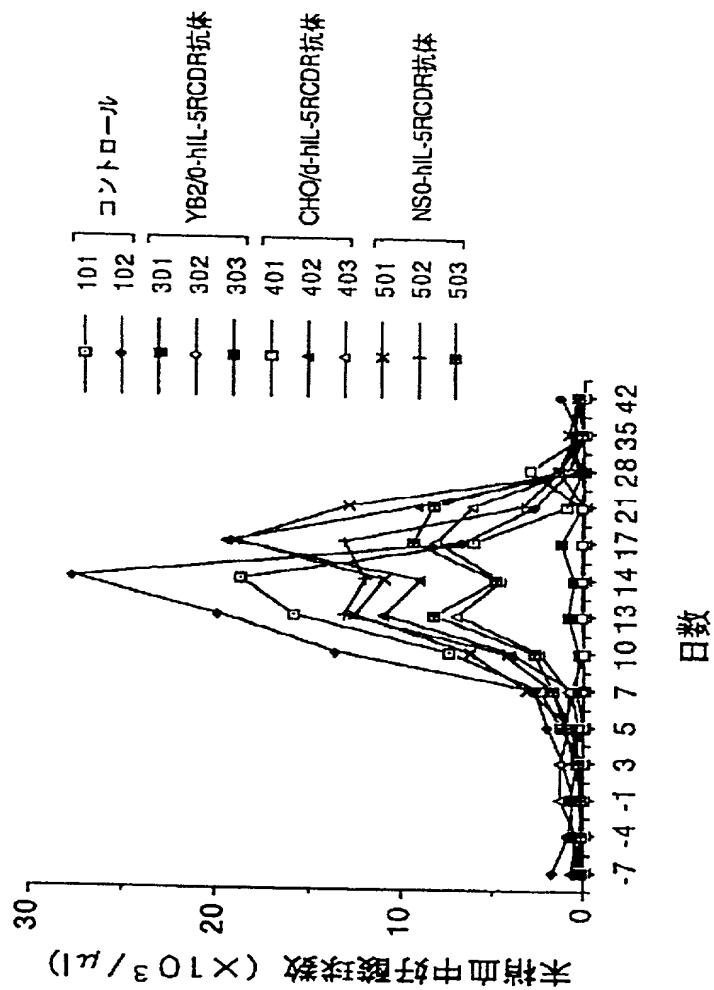
第 5 図



第 6 図

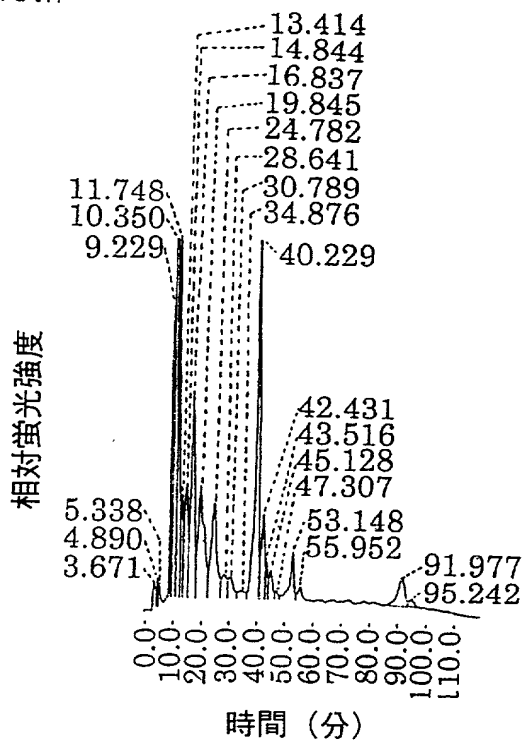
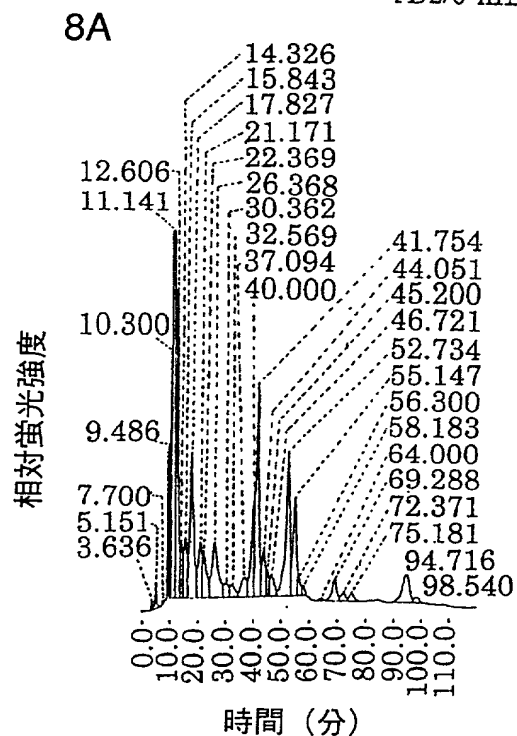


第7図



第 8 図

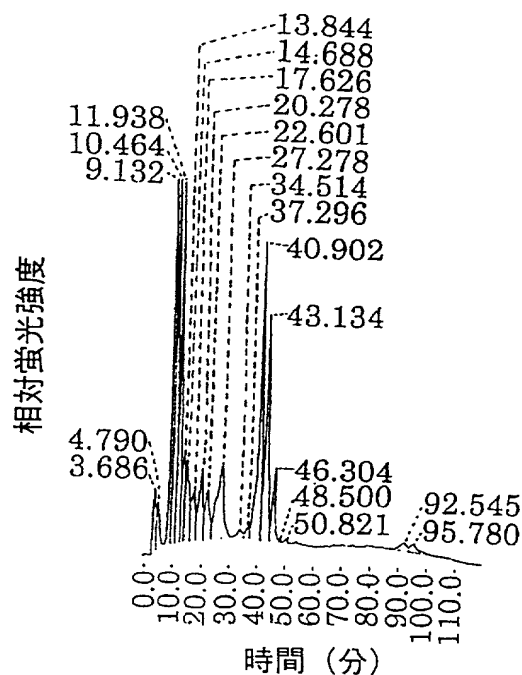
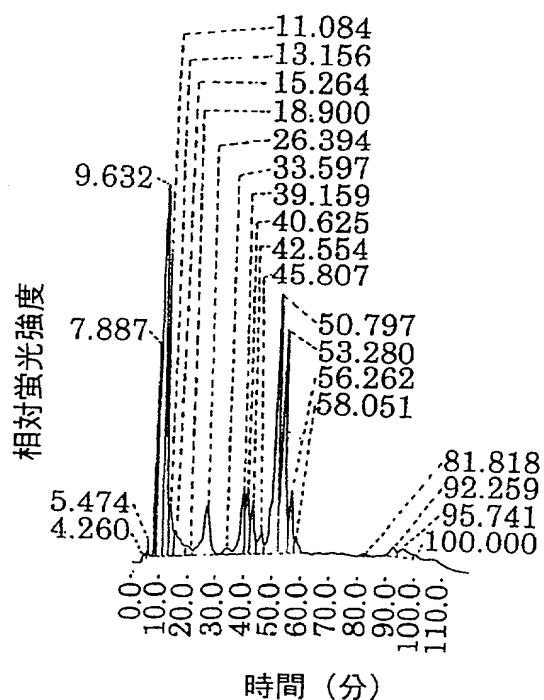
YB2/0-hIL-5RCDR 抗体



α -L-フコシダーゼ消化後

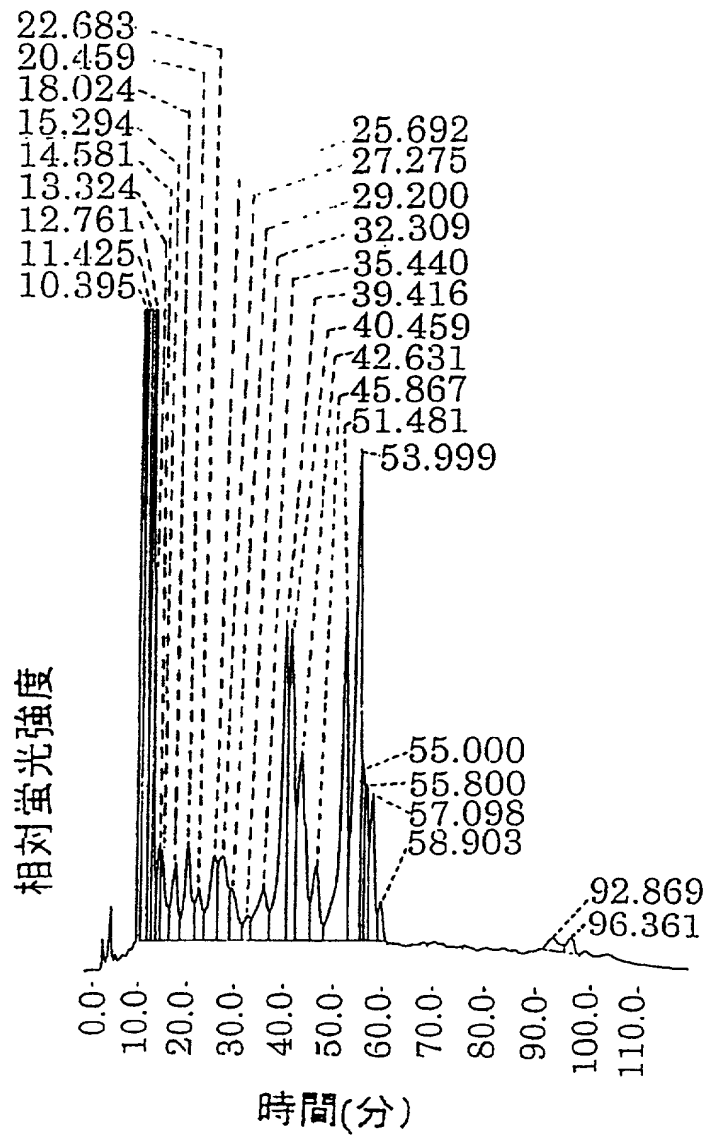
8B

NS0-hIL-5RCDR 抗体



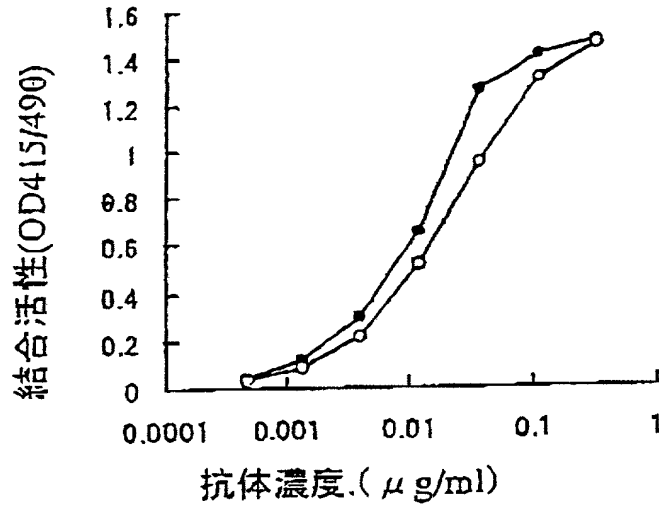
α -L-フコシダーゼ消化後

第 9 図

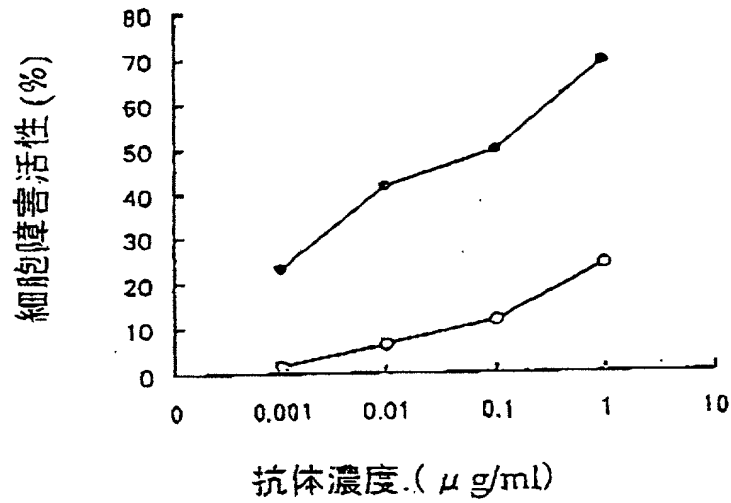


第 10 図

10A



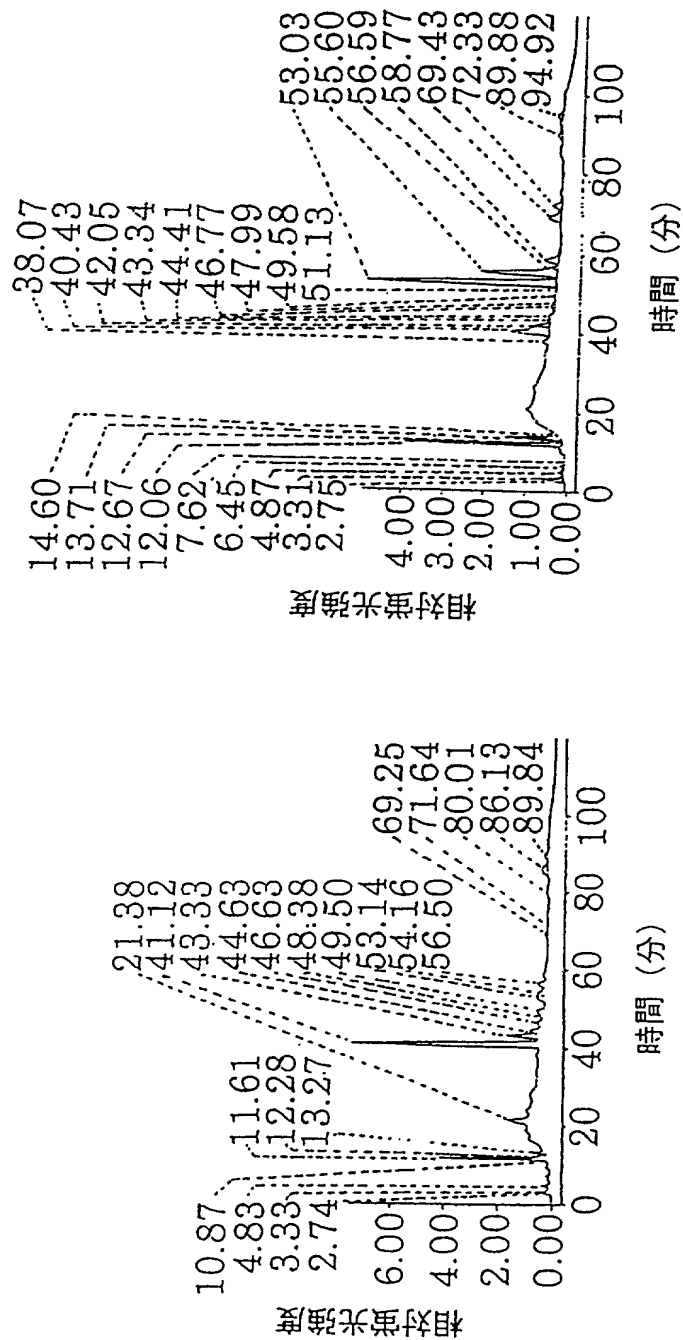
10B



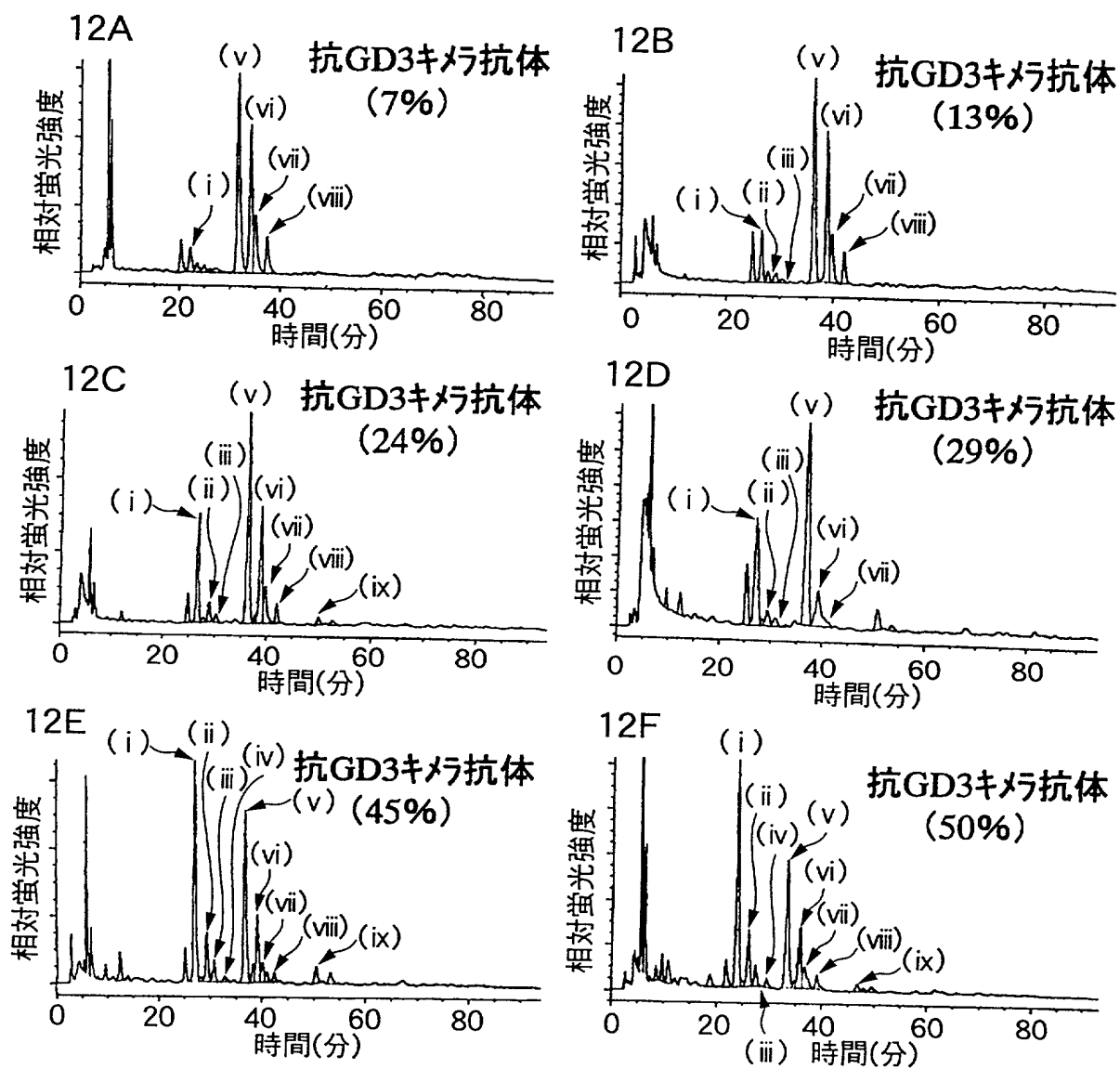
第11図

11A

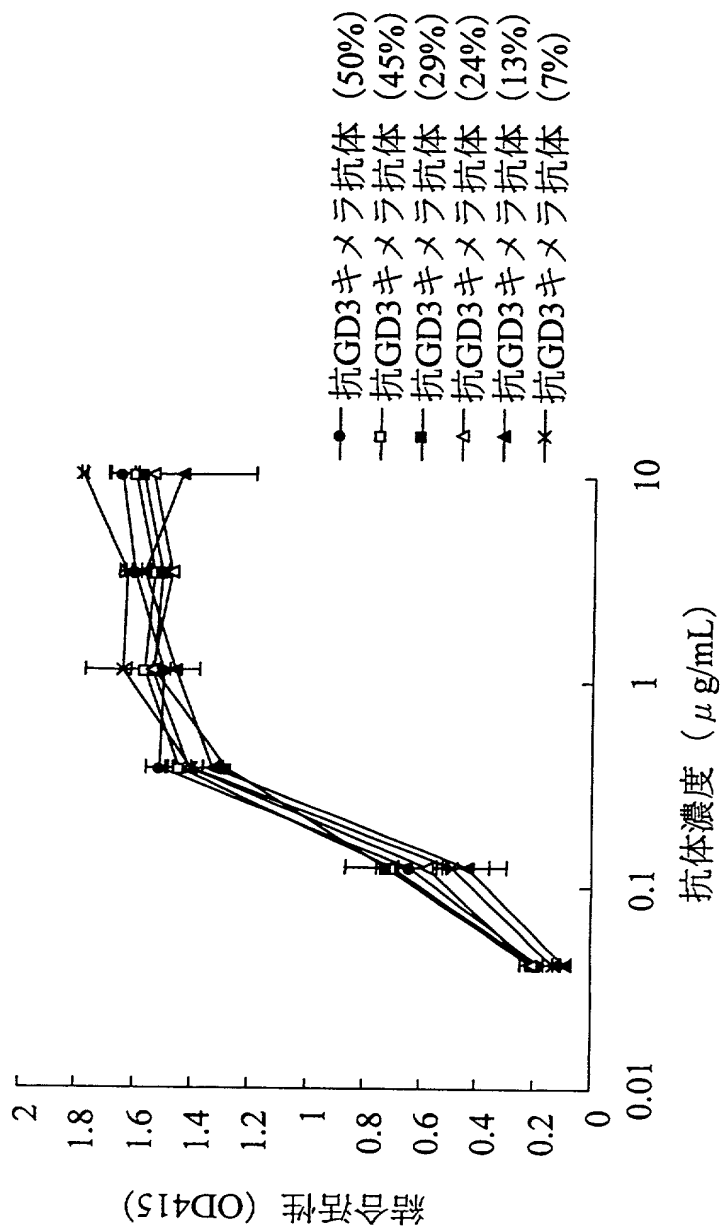
11B



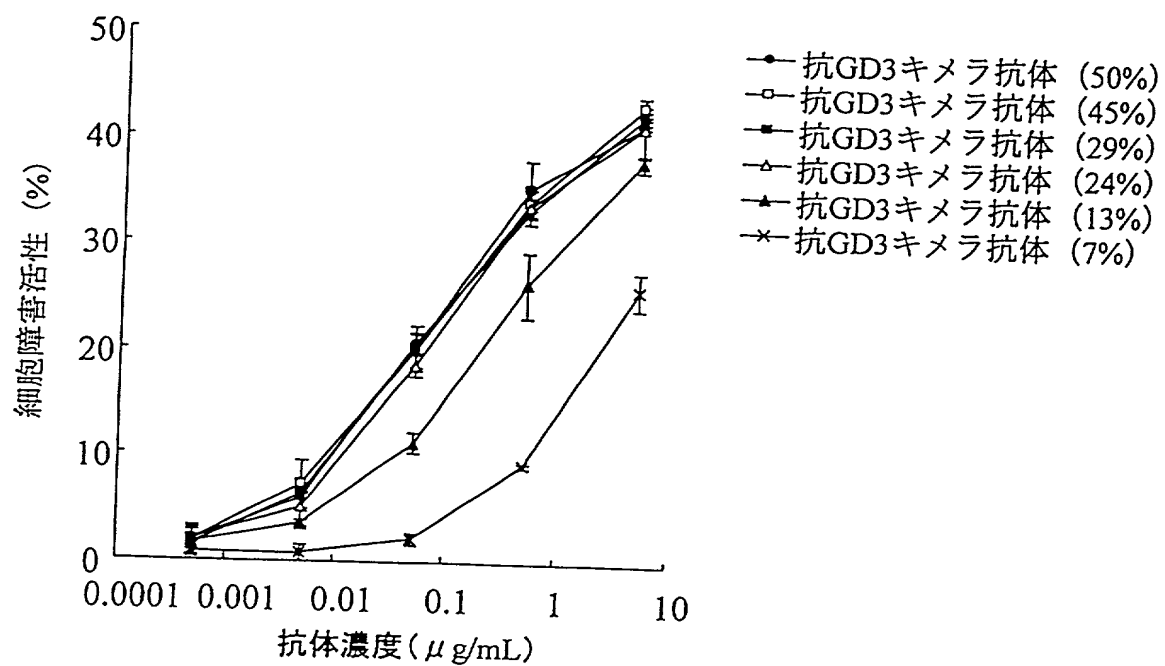
第12図



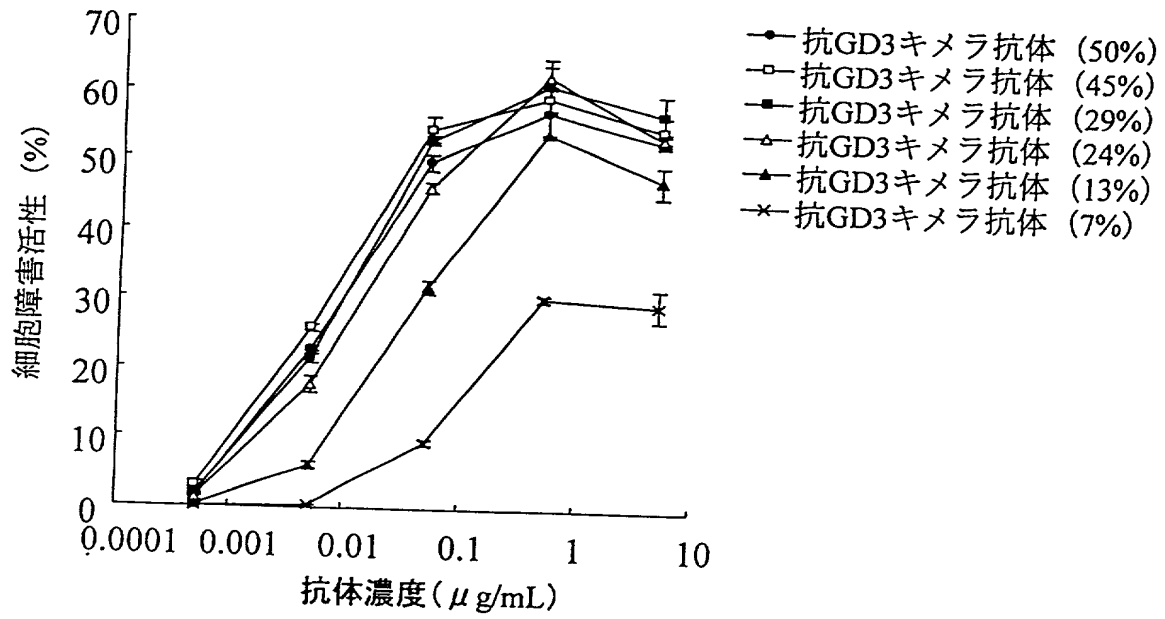
第13図



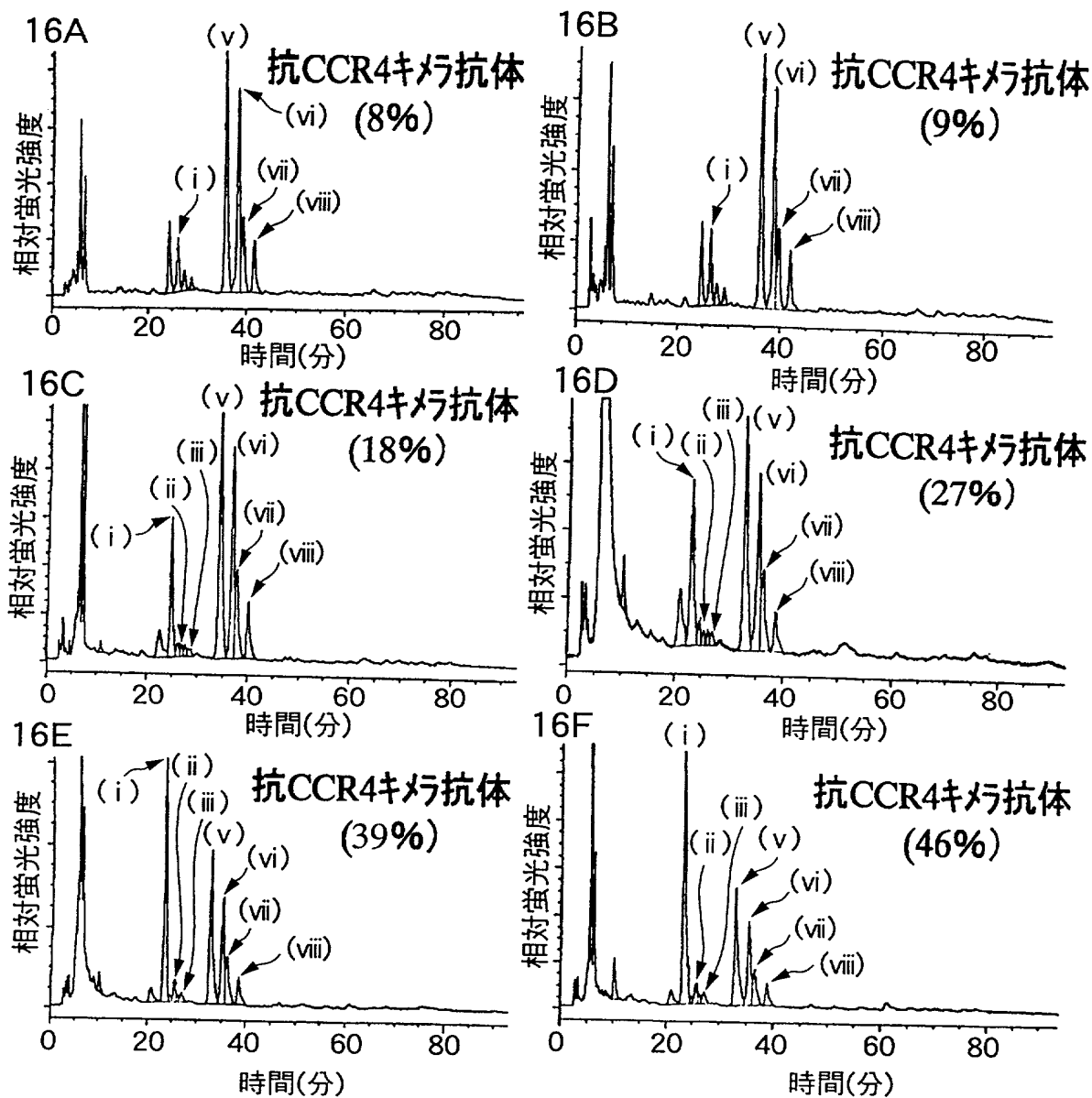
第 14 図



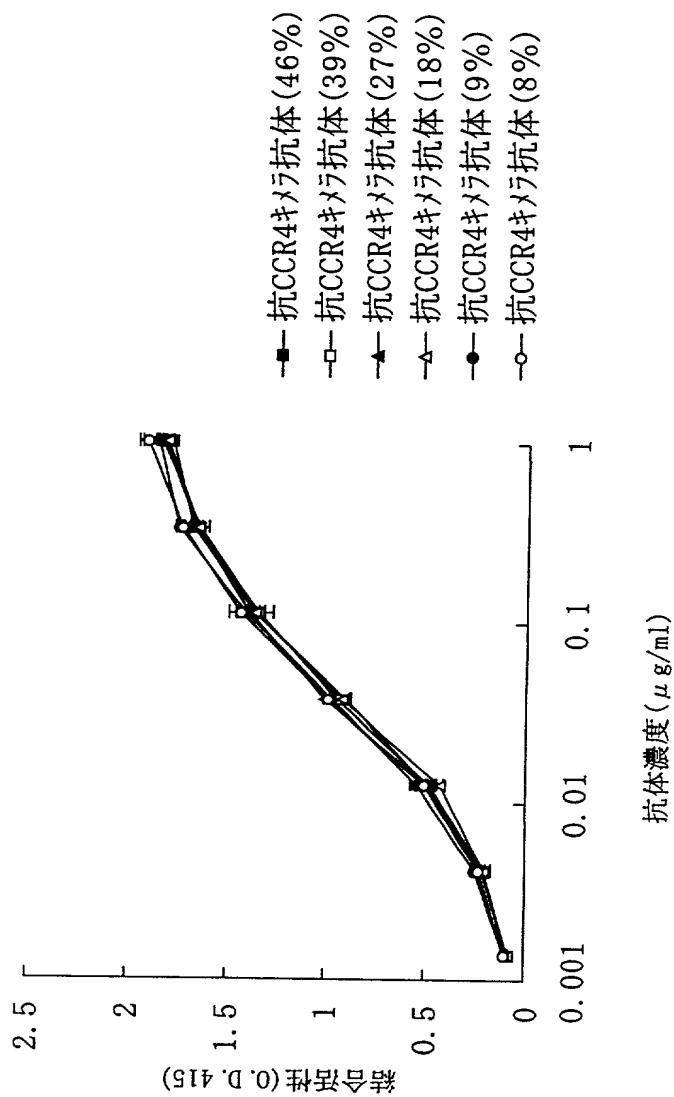
第 15 図



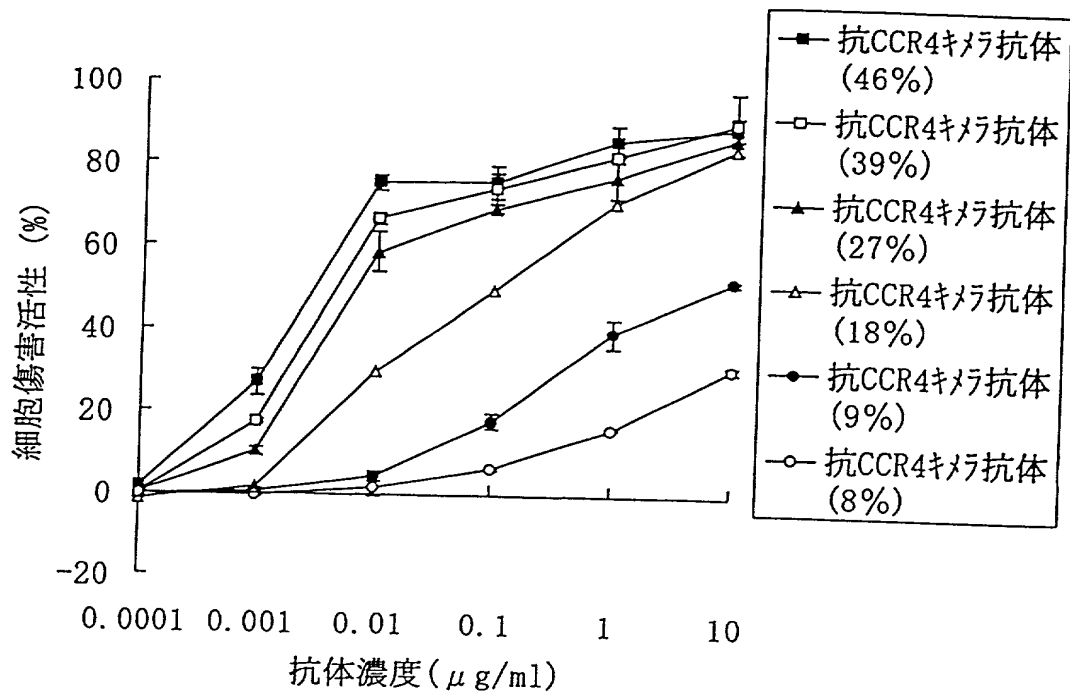
第16図



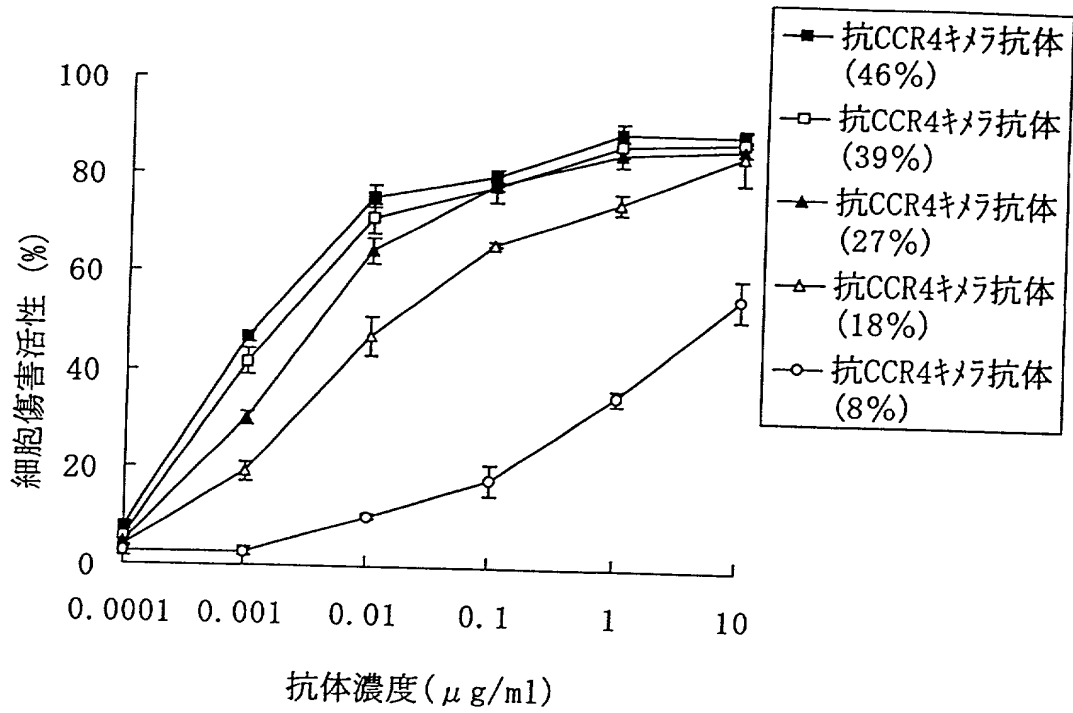
第17図



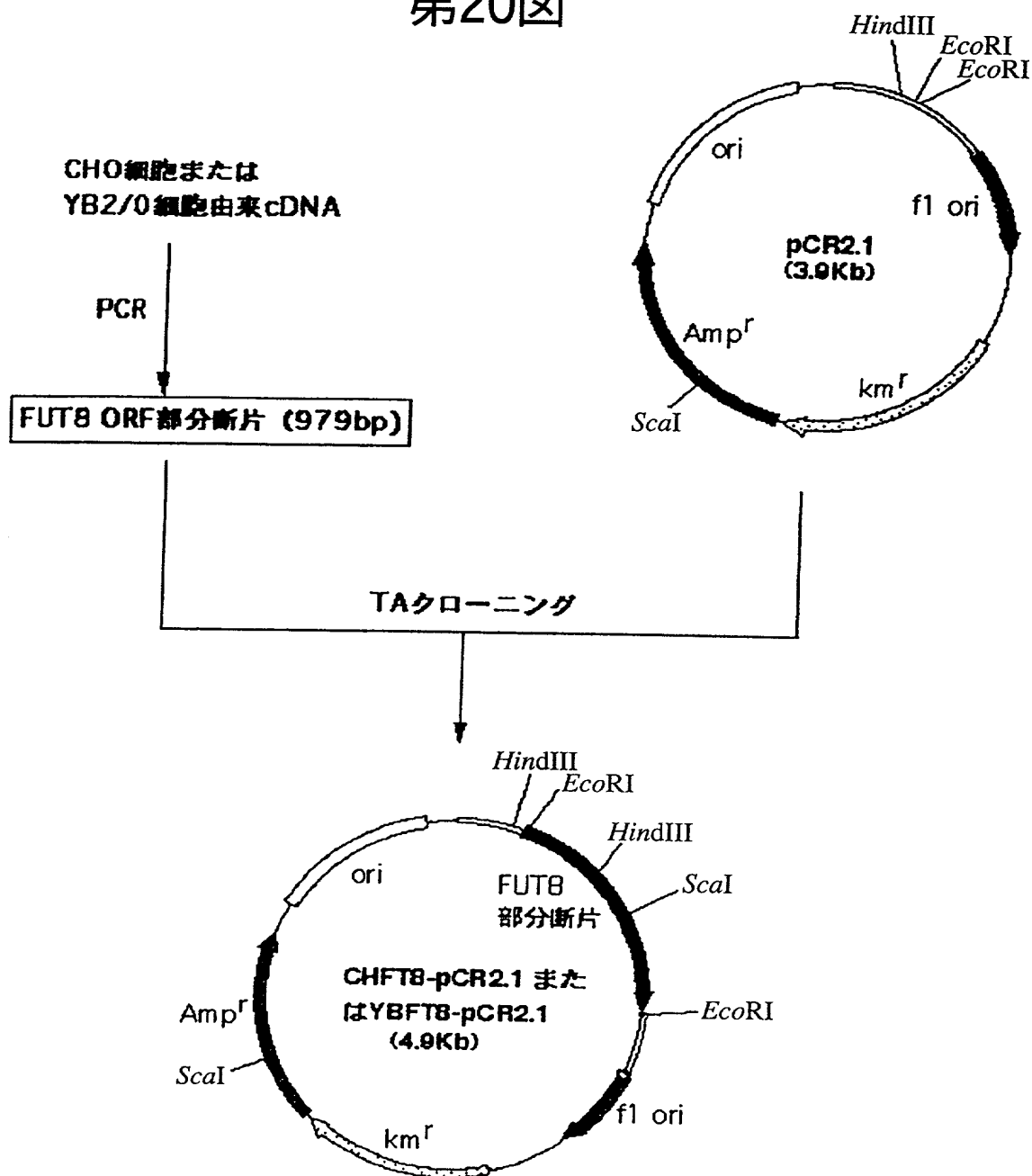
第 18 図



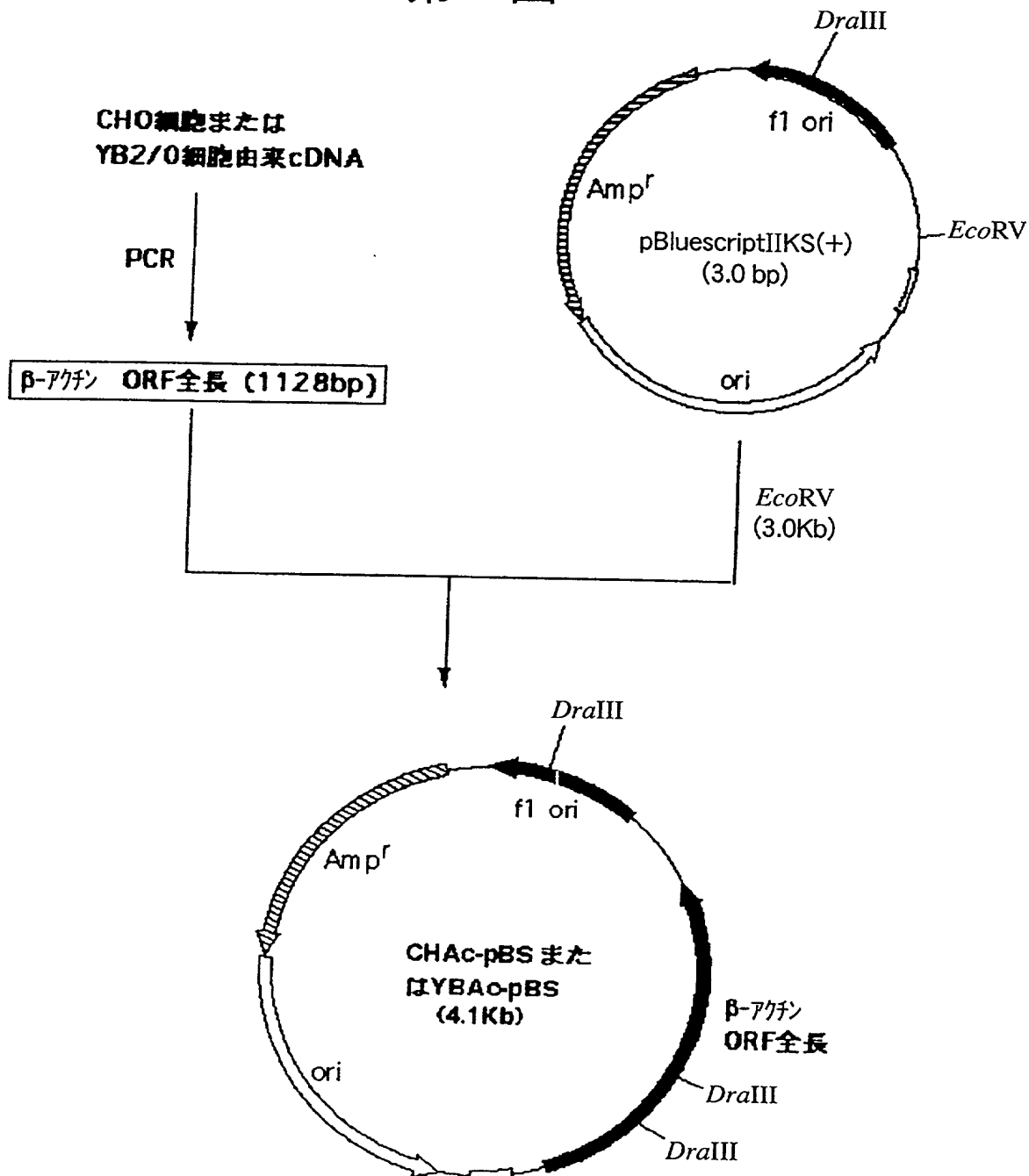
第 19 図



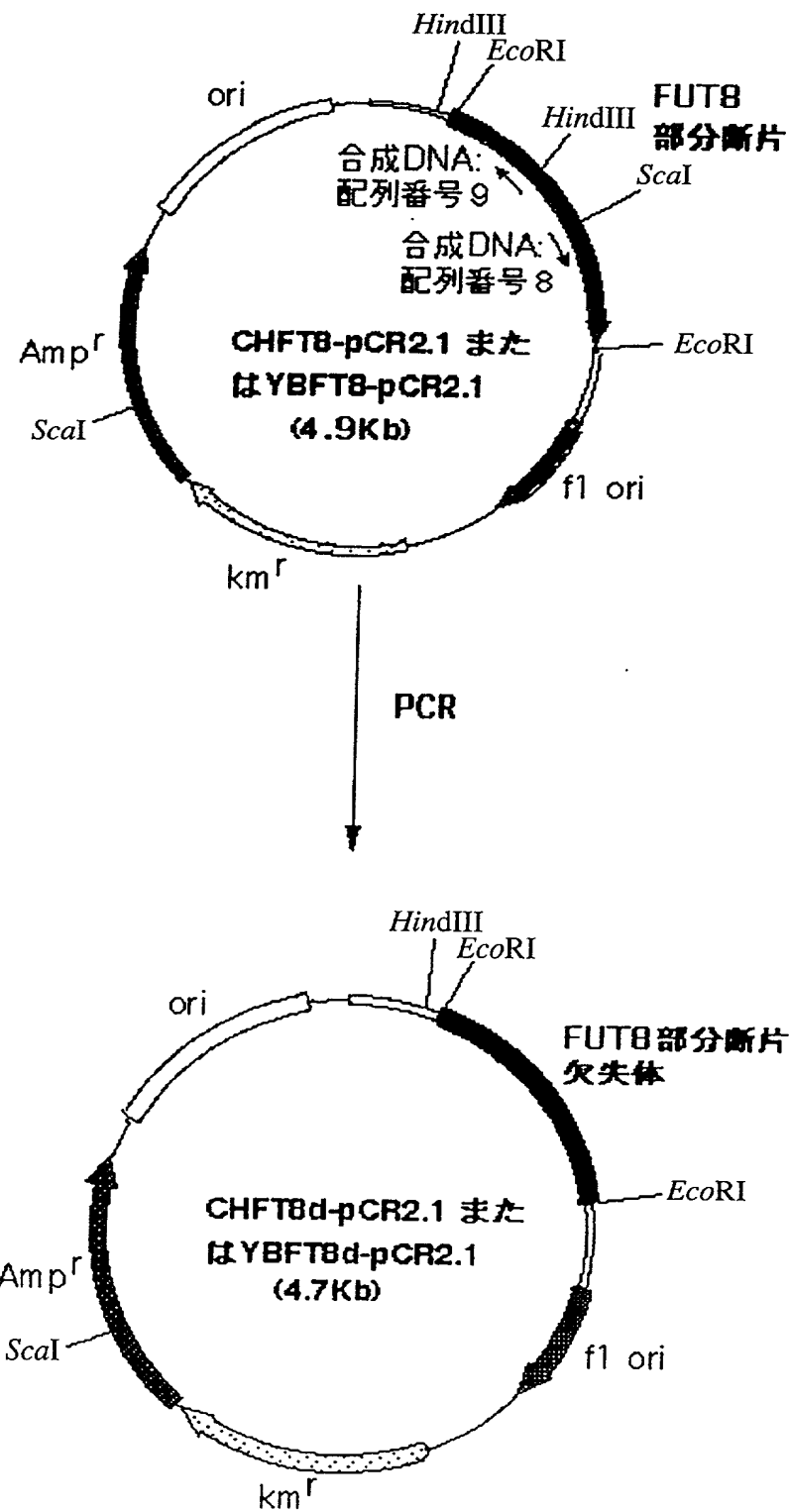
第20図



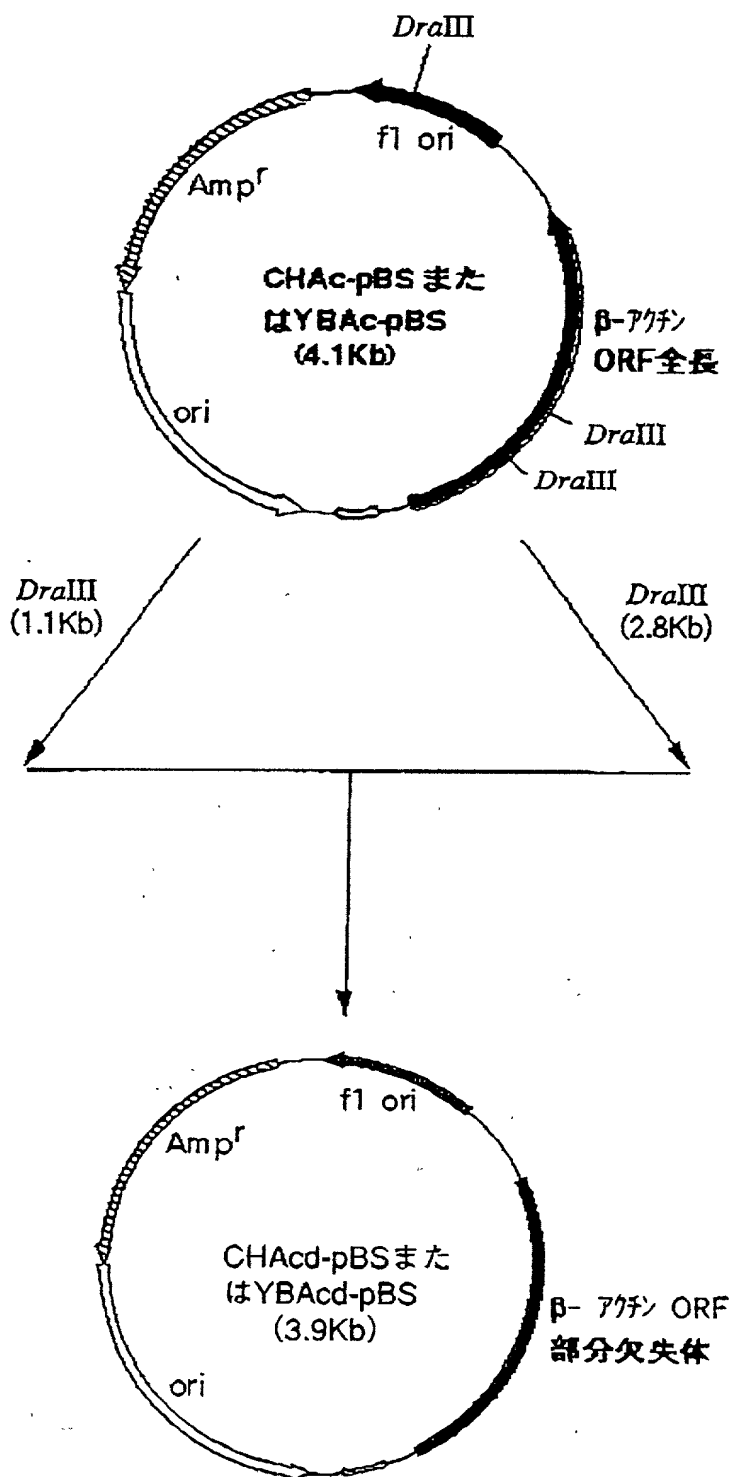
第21図



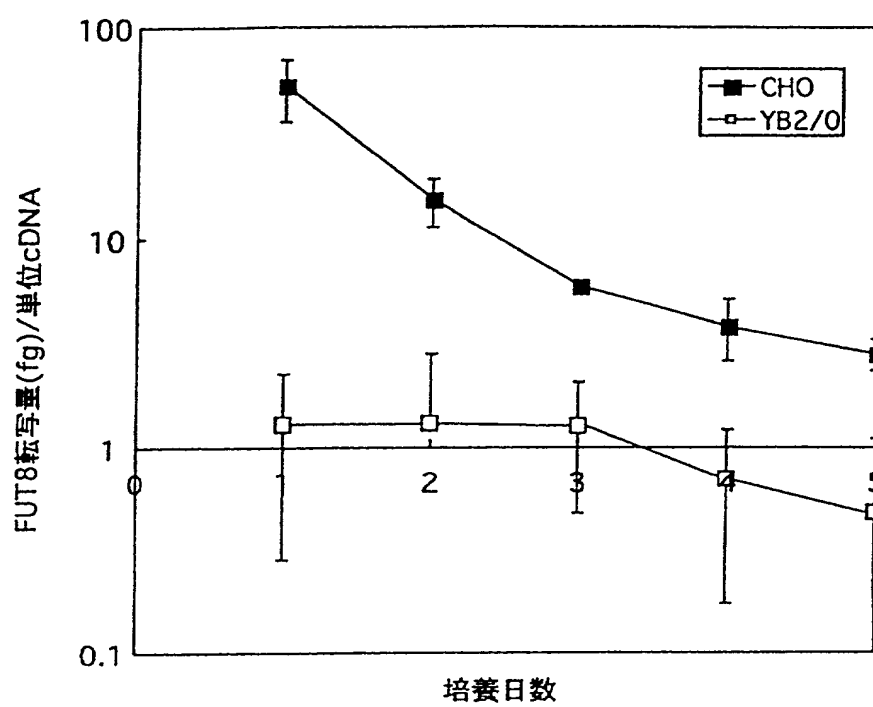
第22図



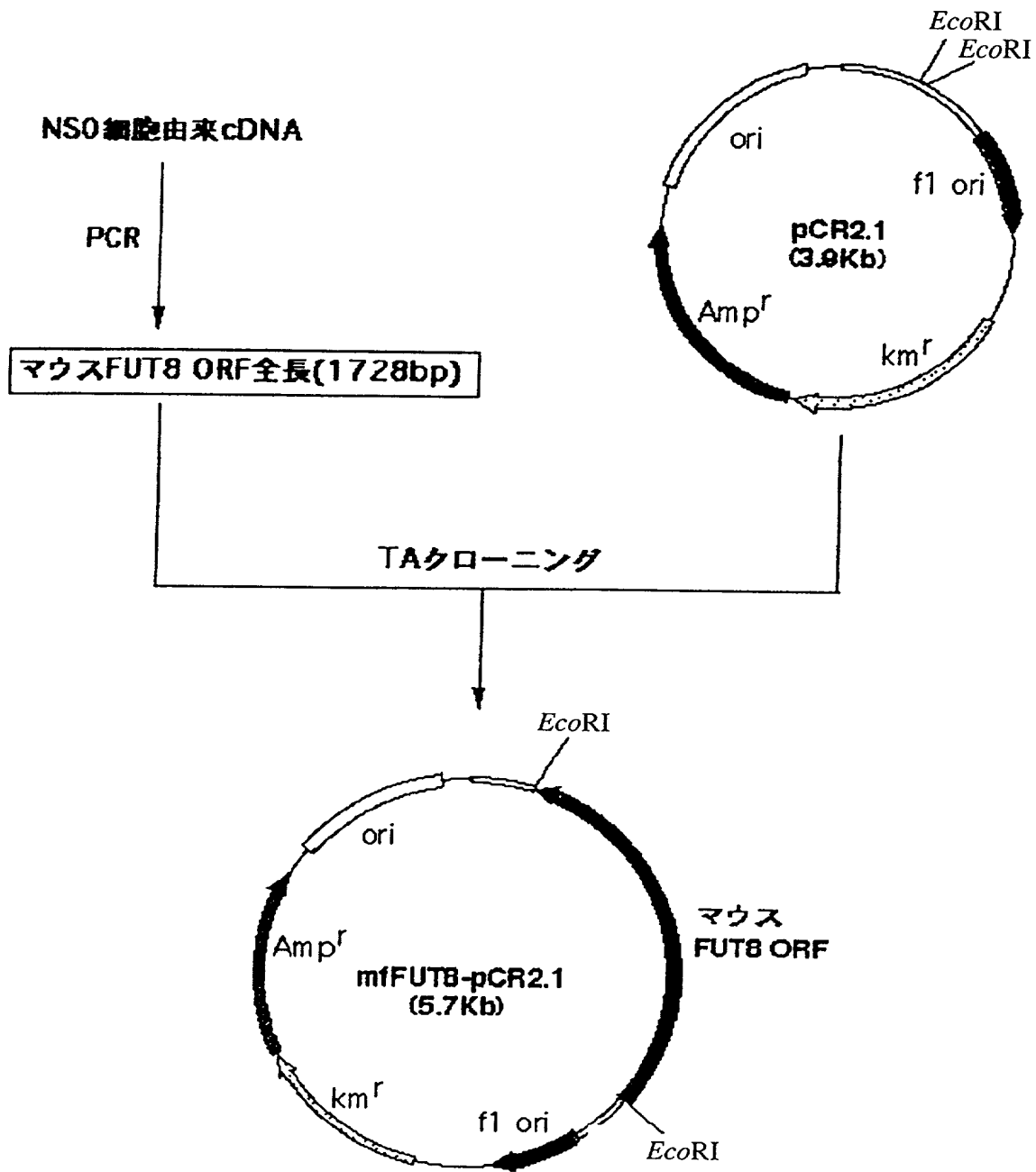
第23図



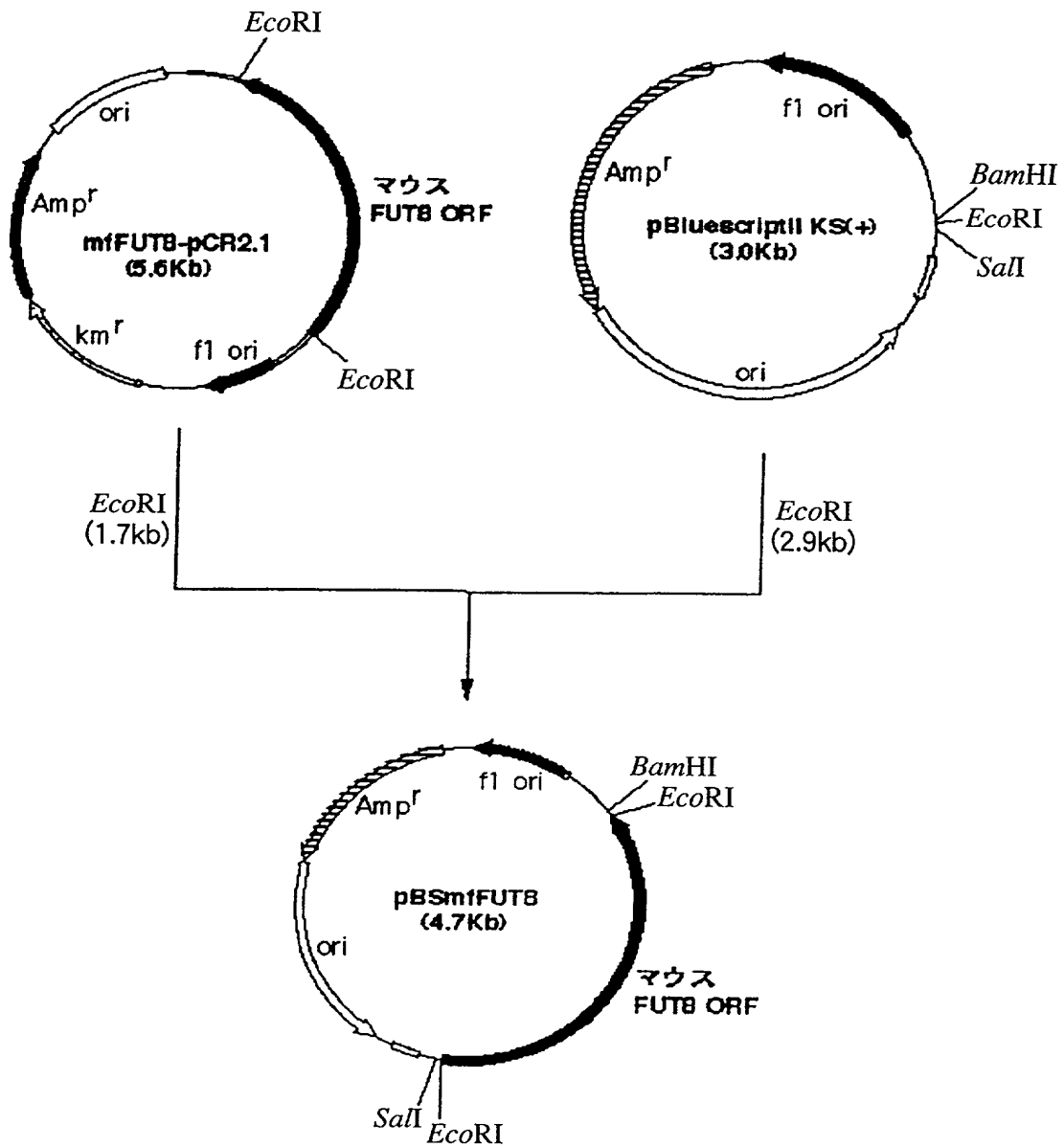
第 24 図



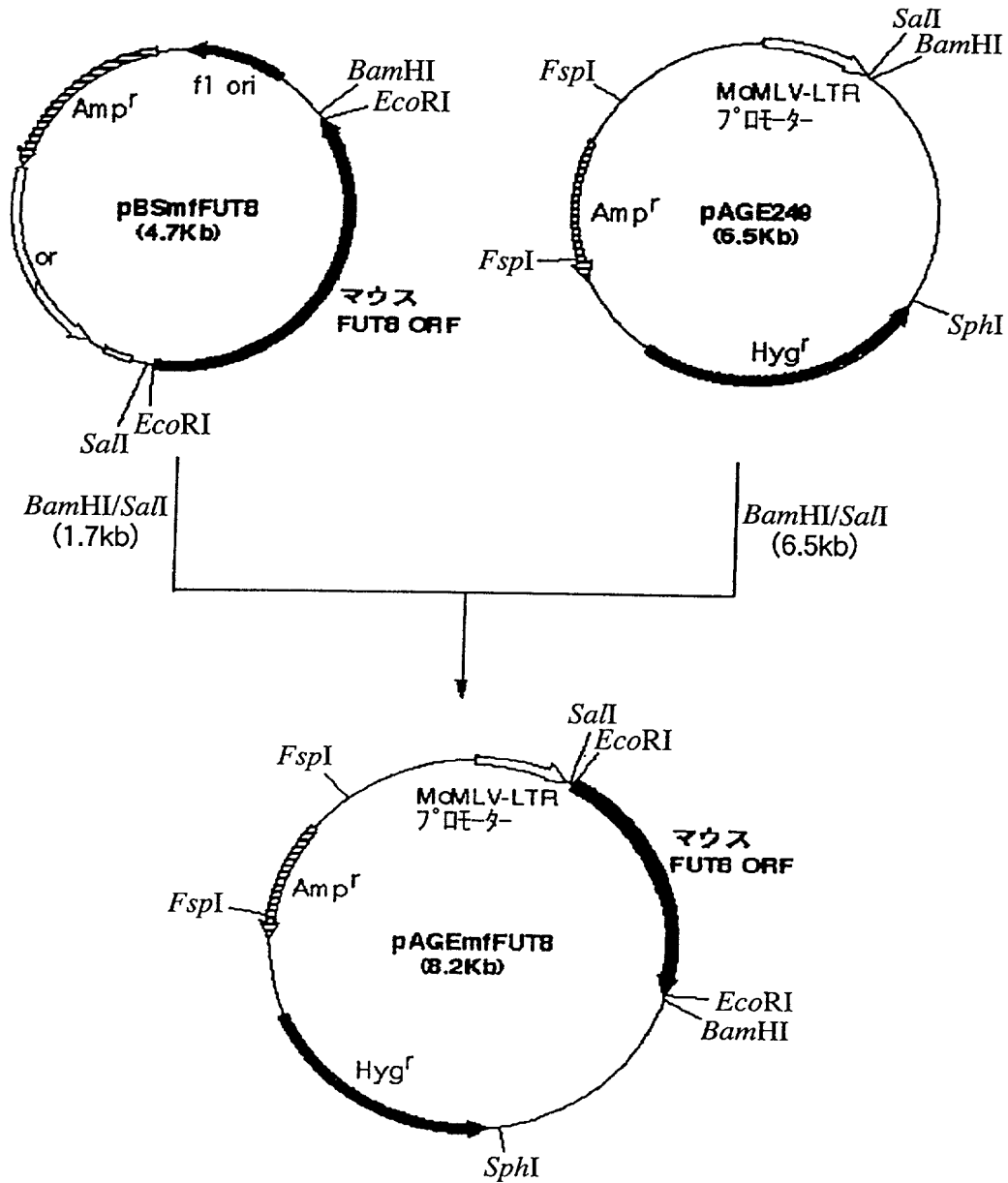
第25図



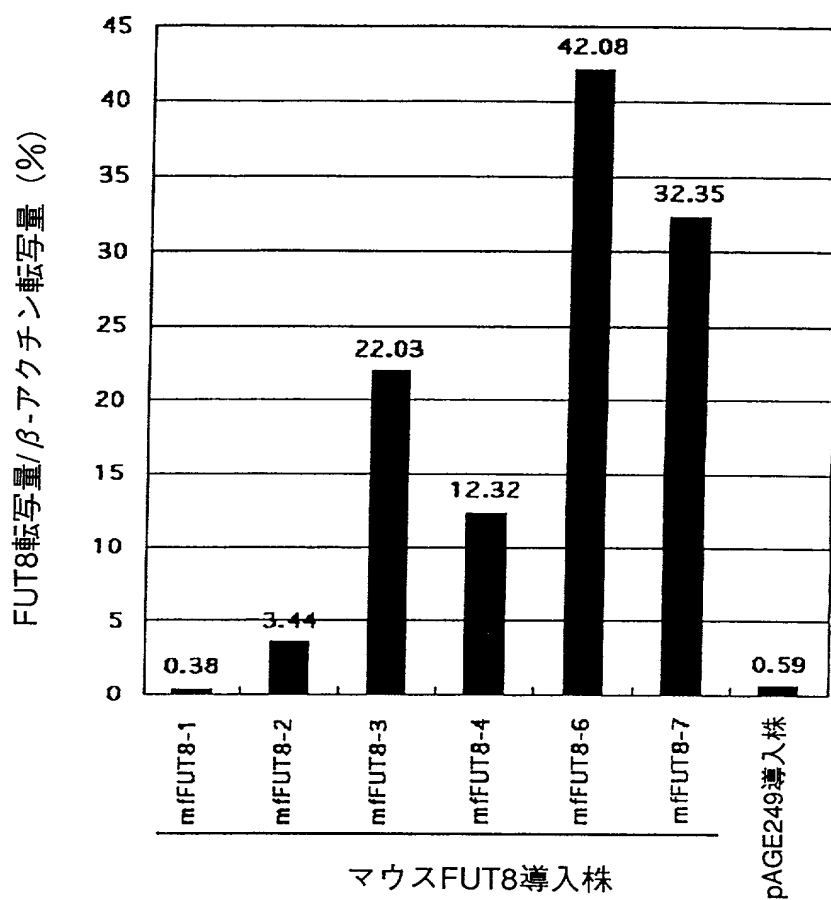
第26図



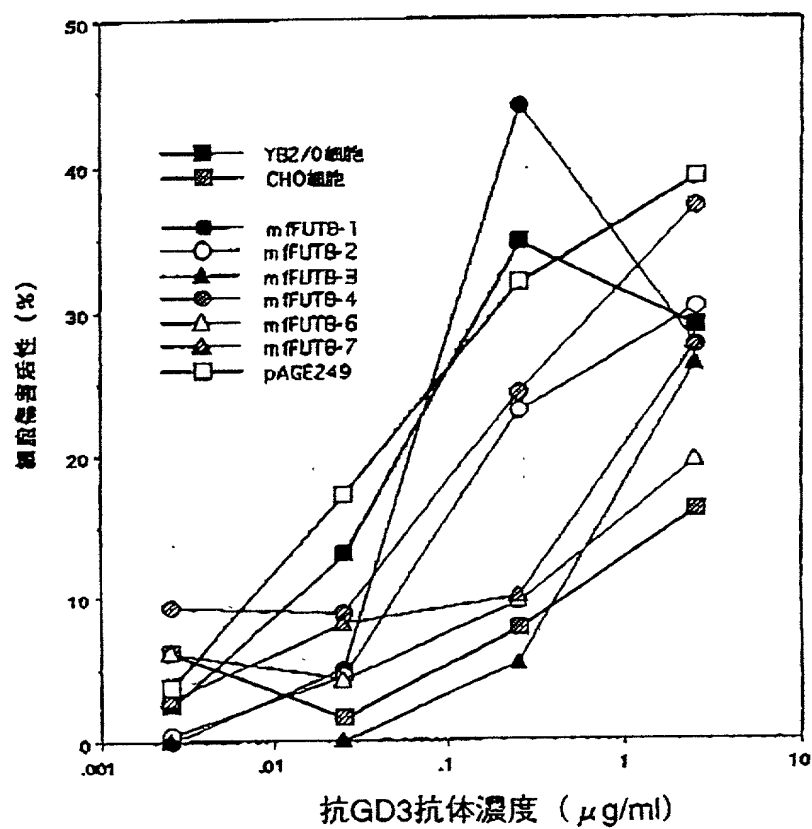
第27図



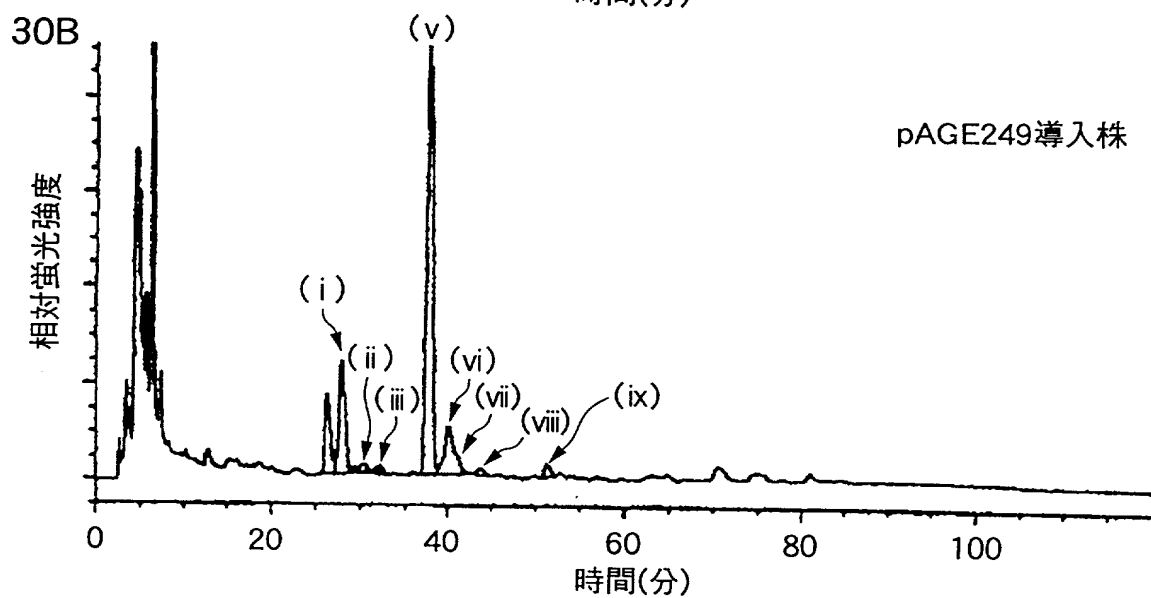
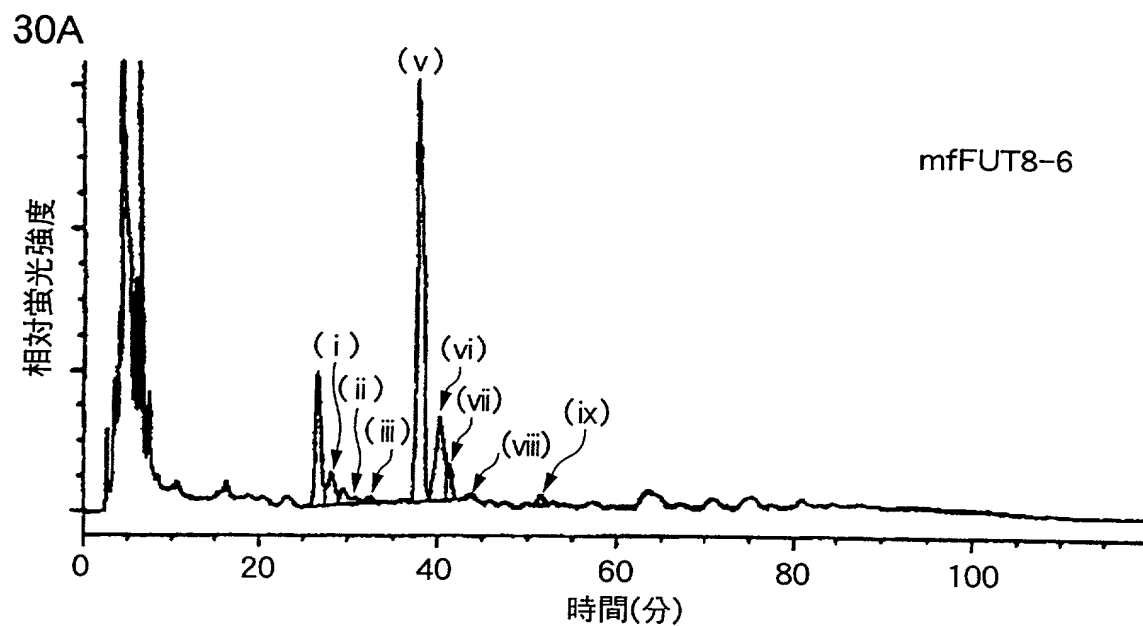
第 28 図



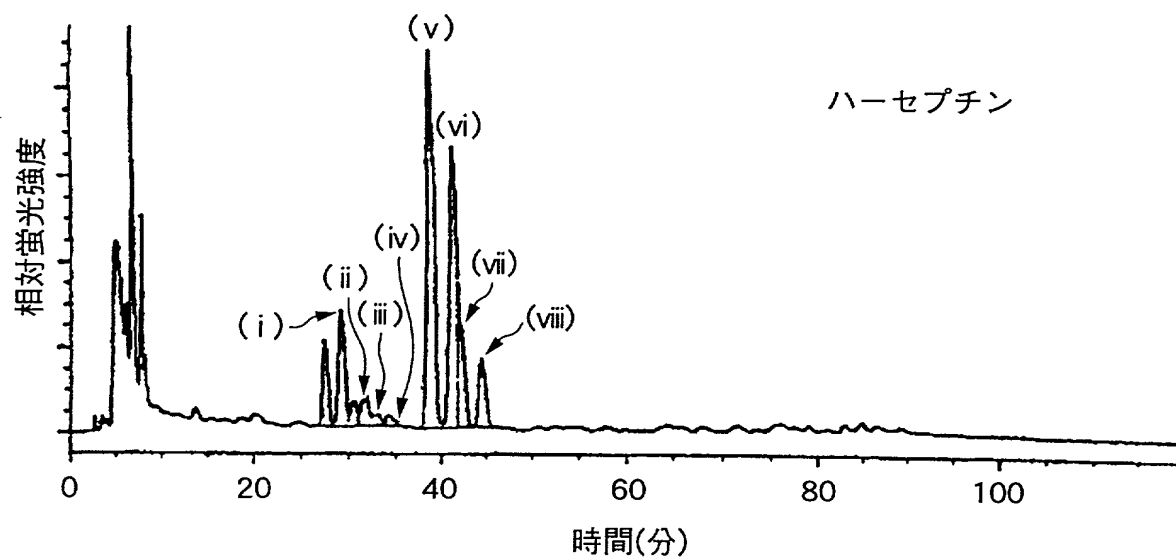
第 29 図



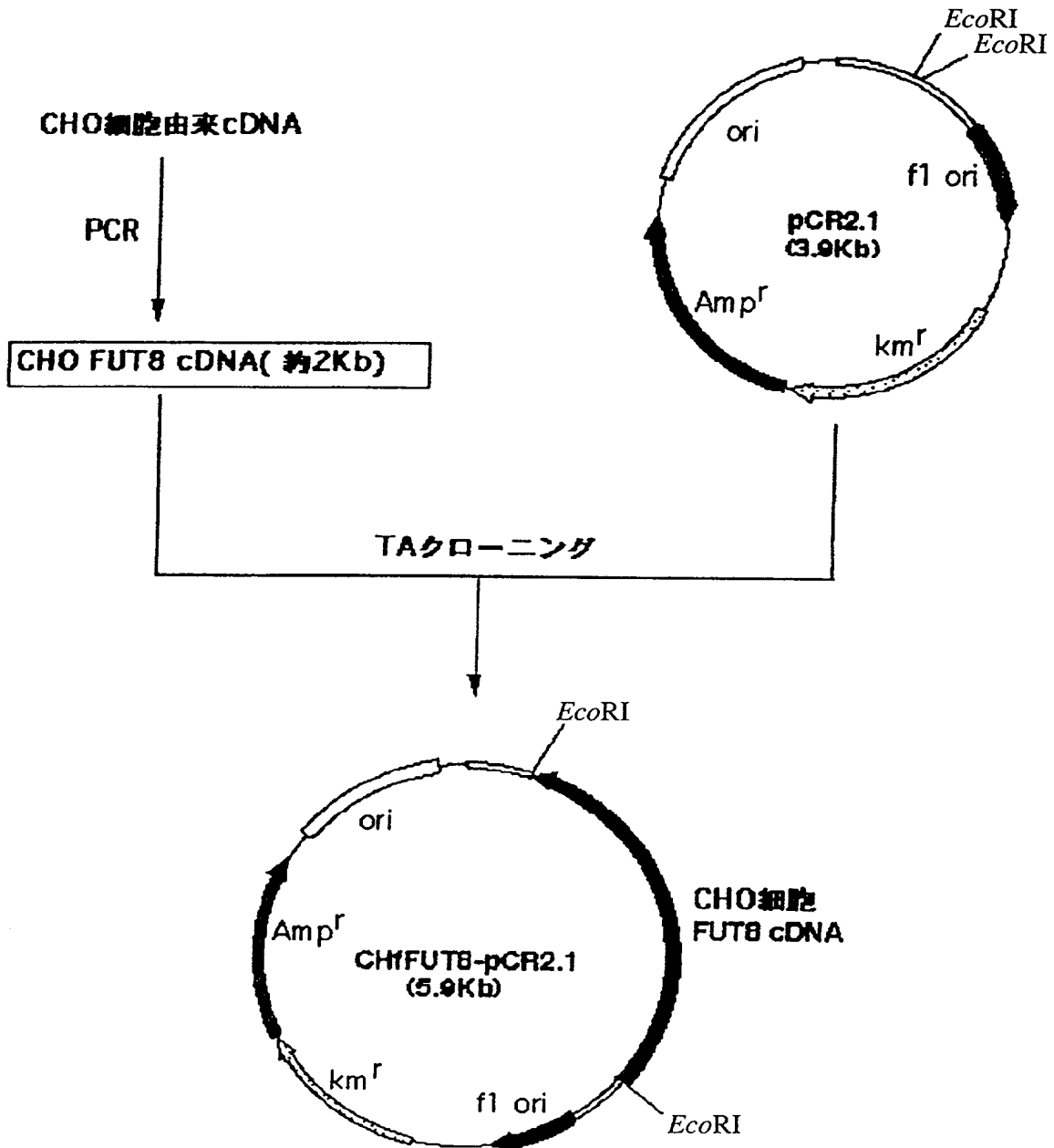
第30図



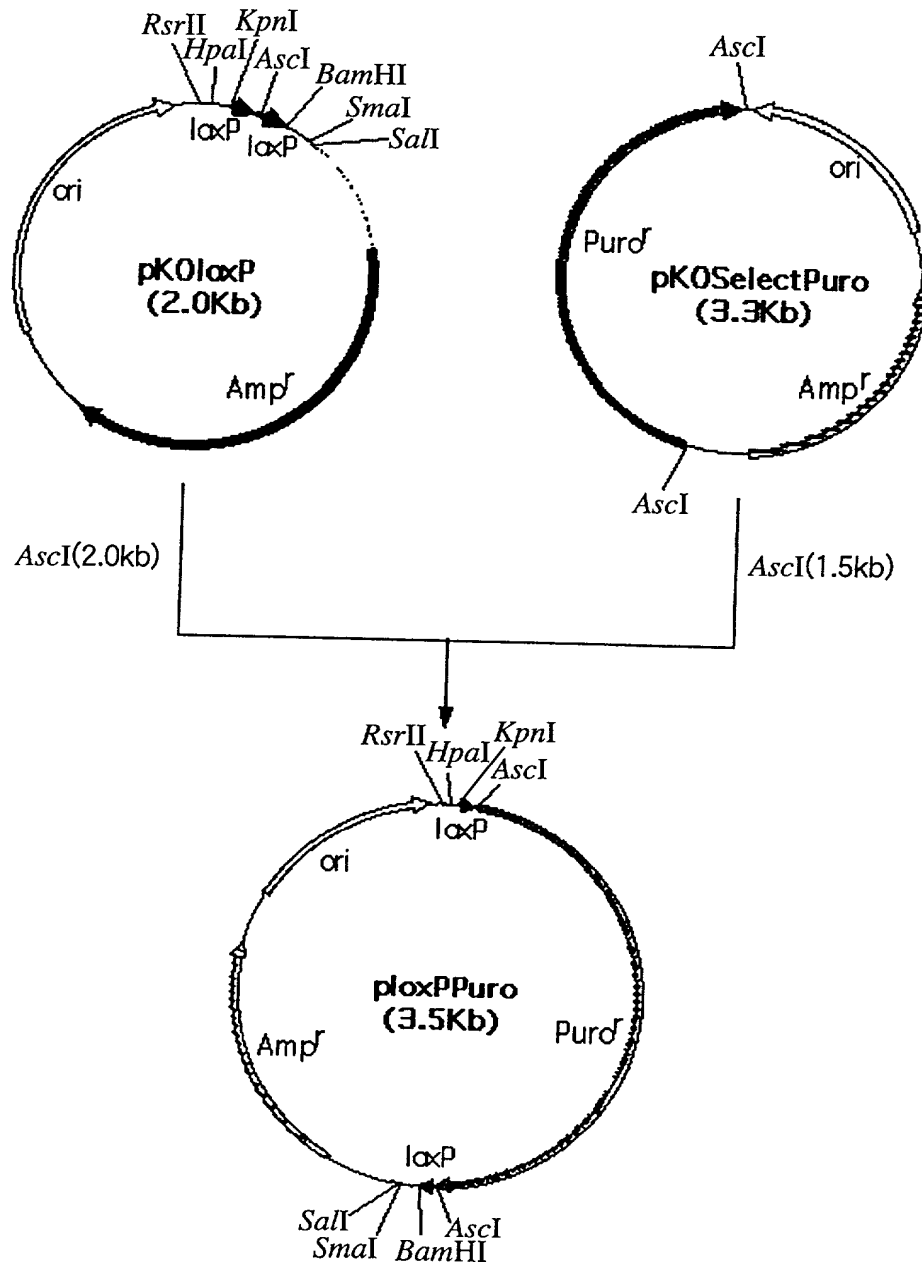
第31図



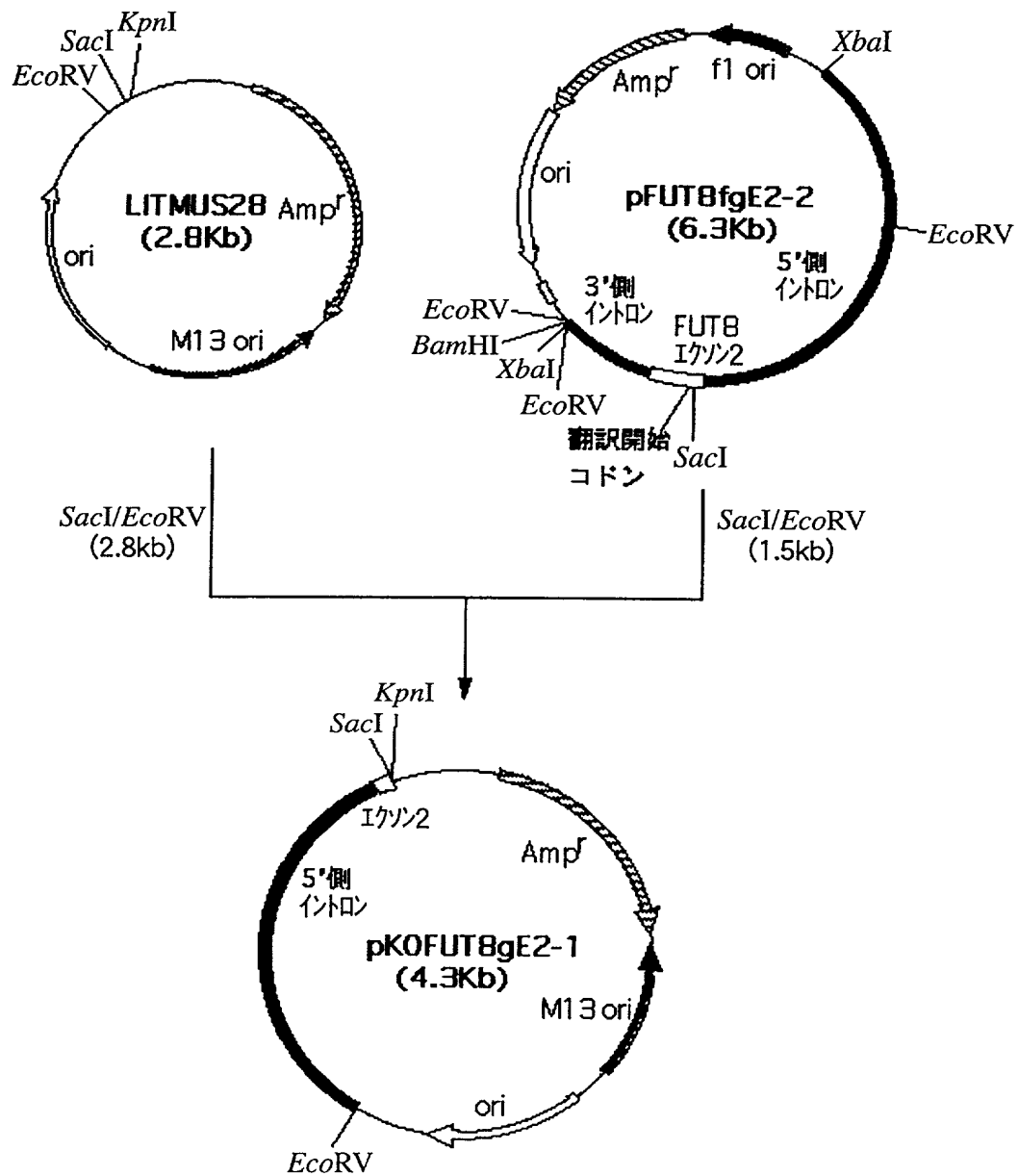
第32図



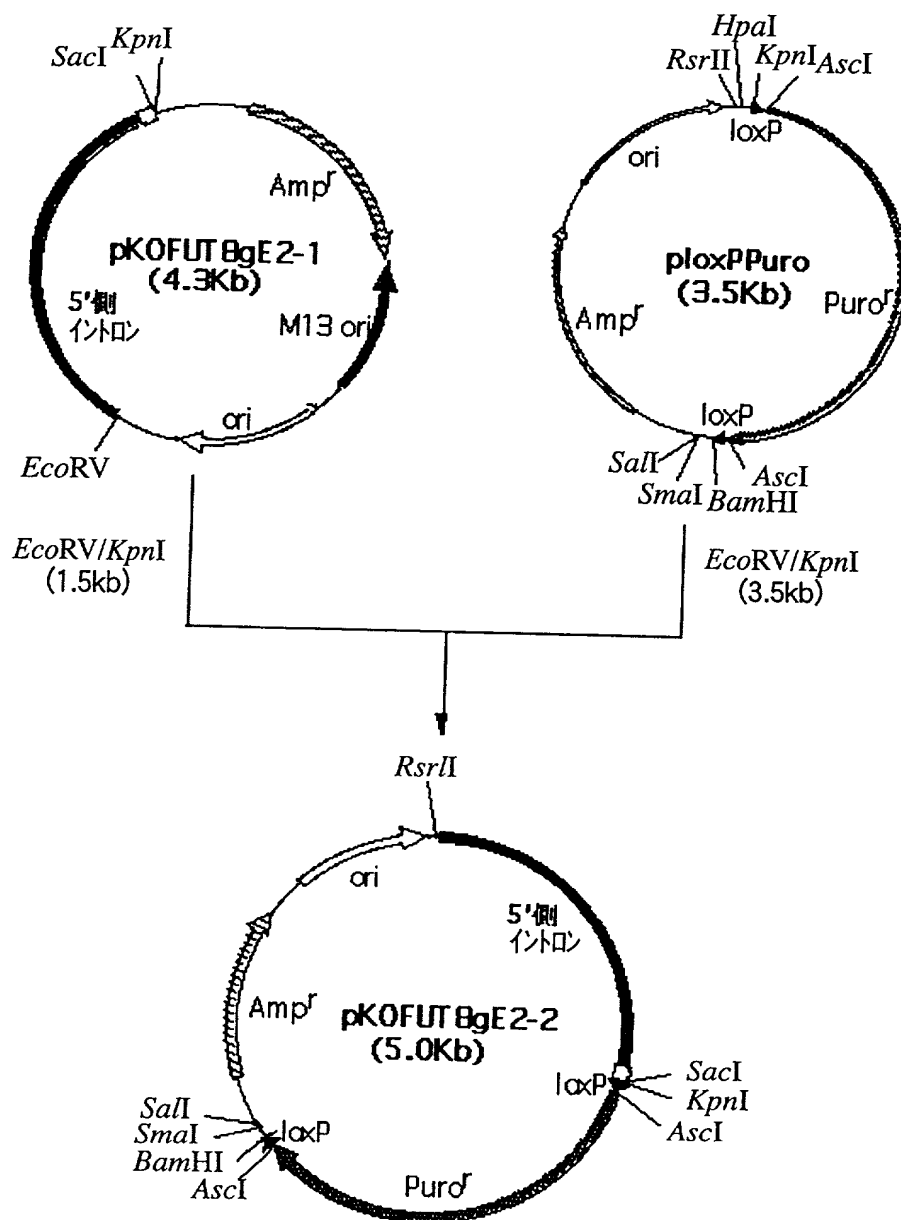
第33図



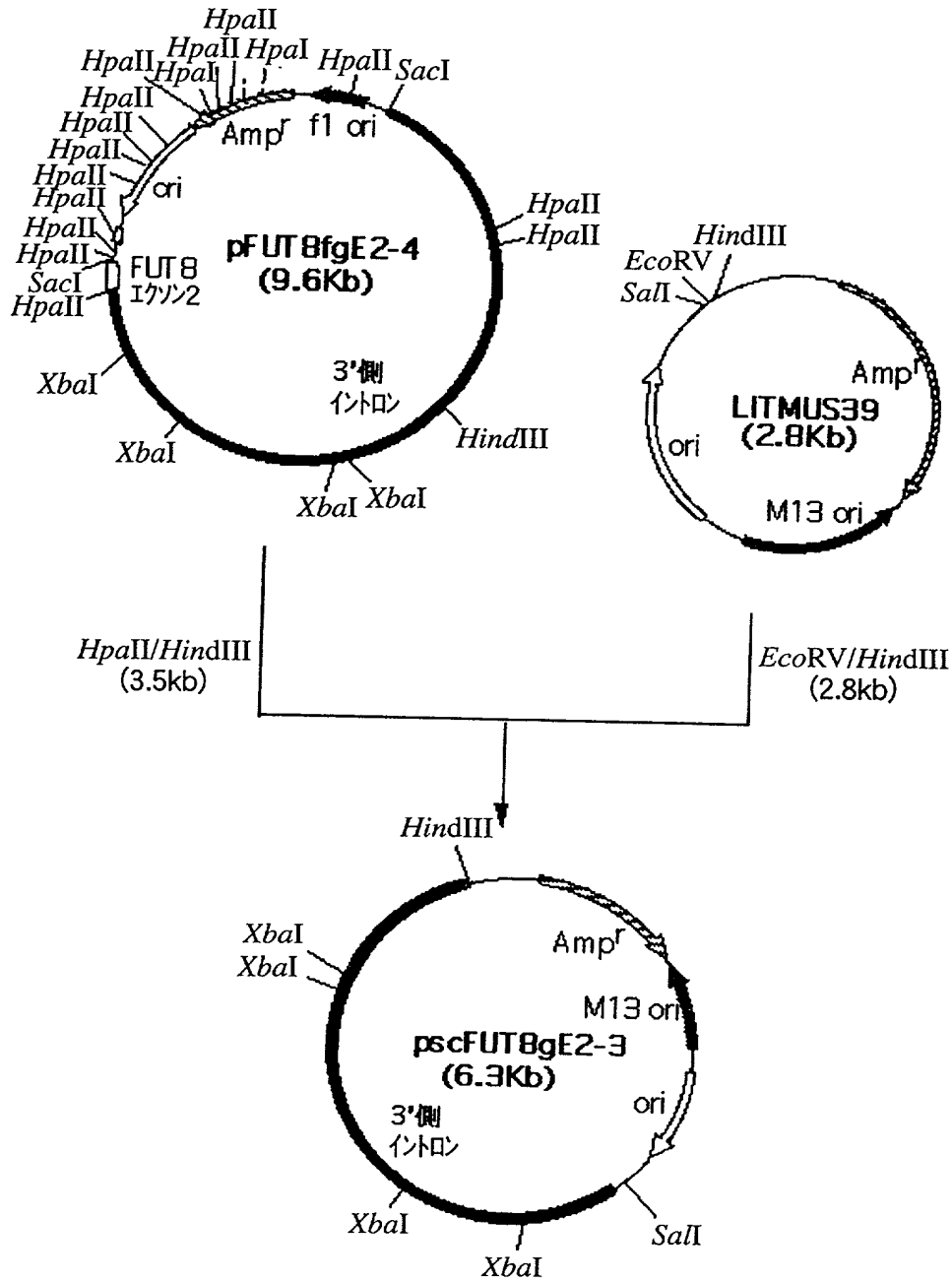
第34図



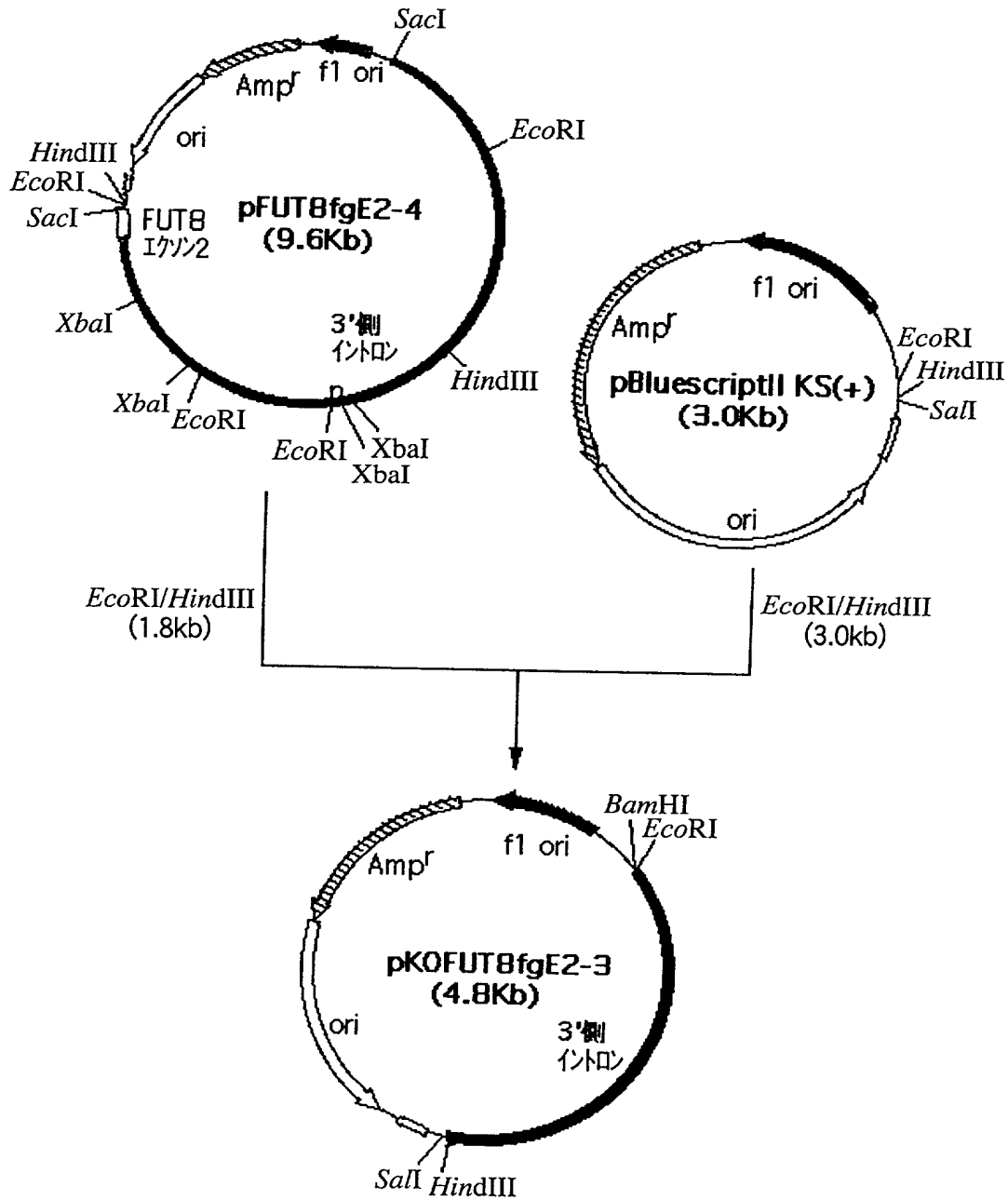
第35図



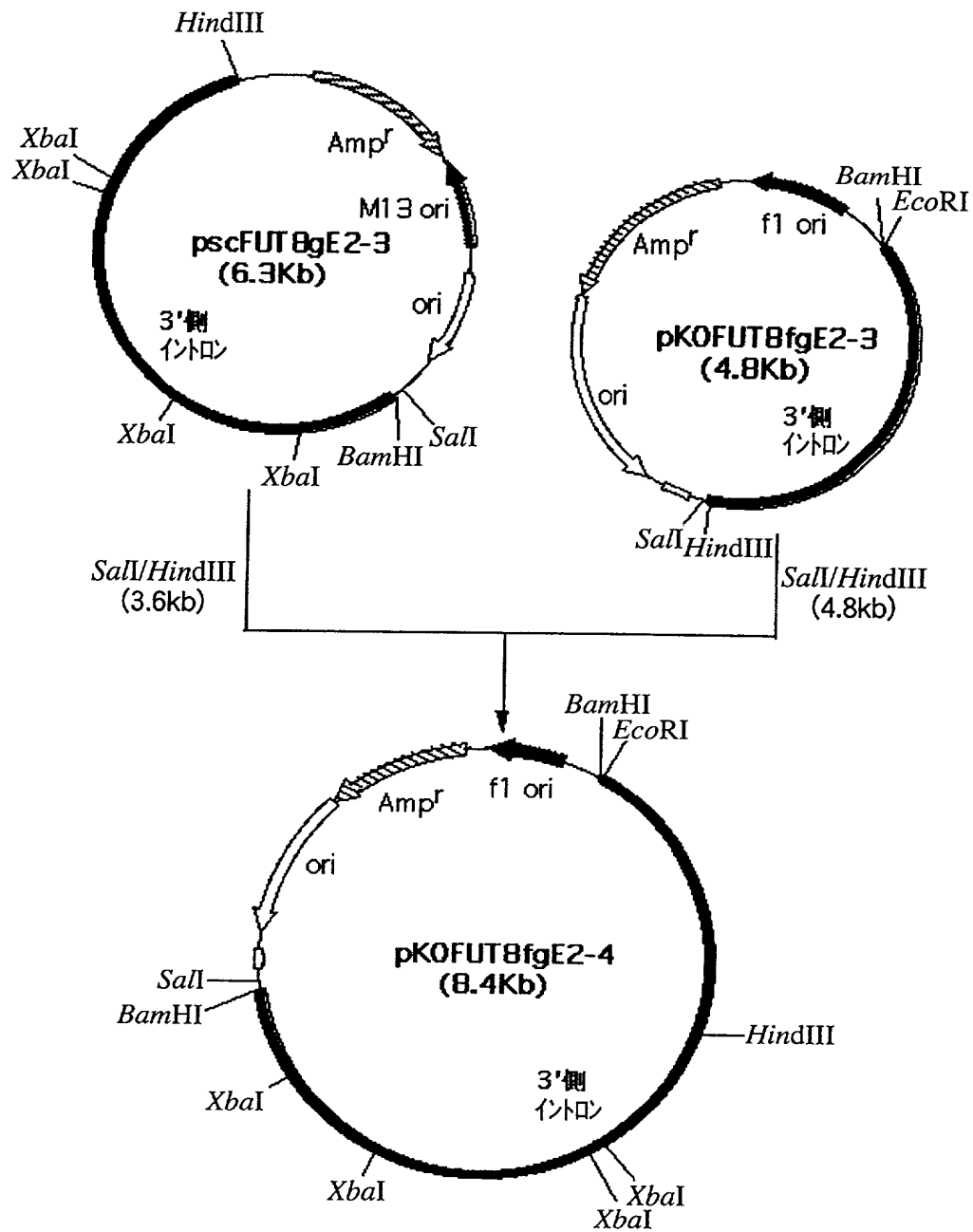
第36図



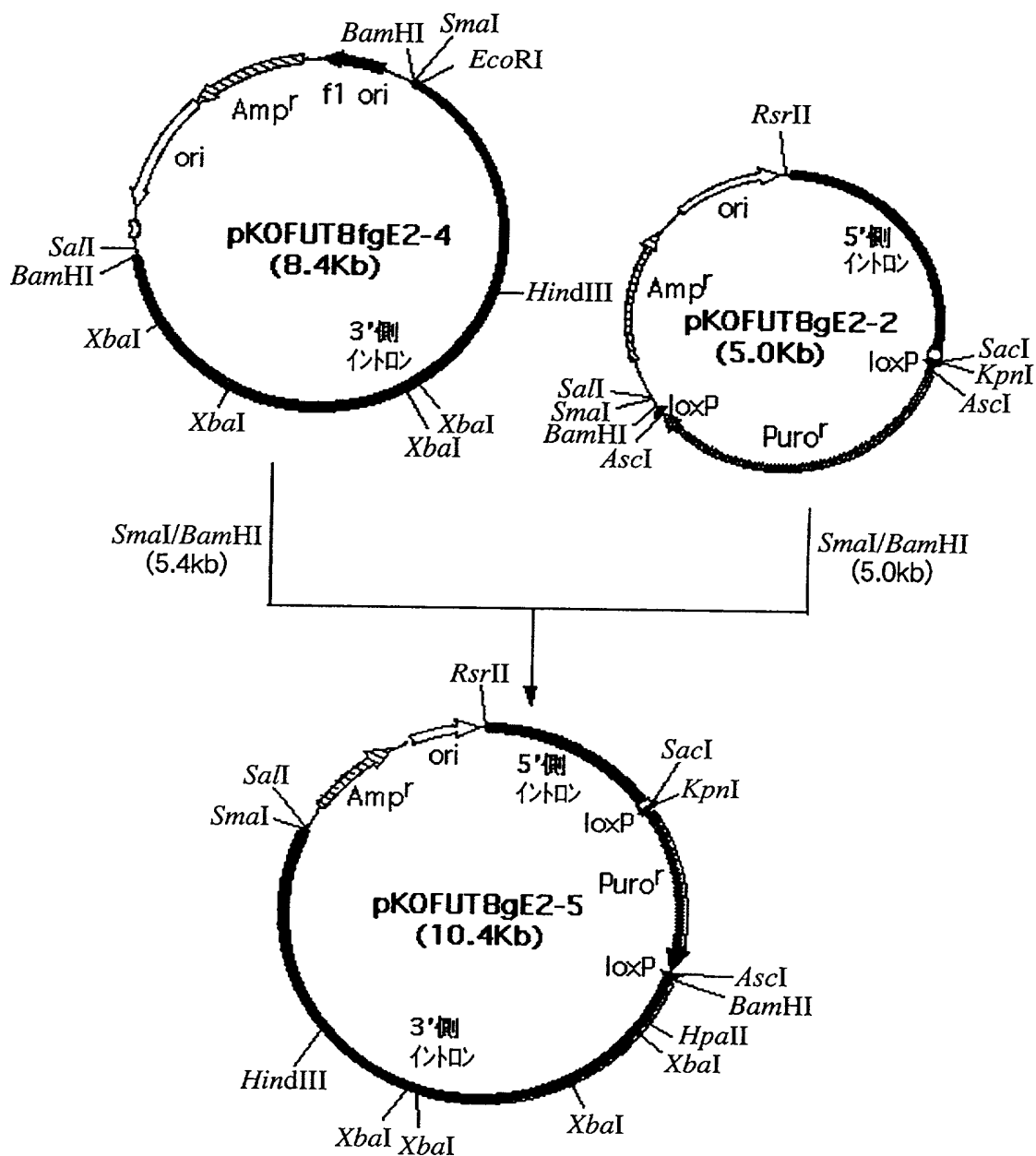
第37図



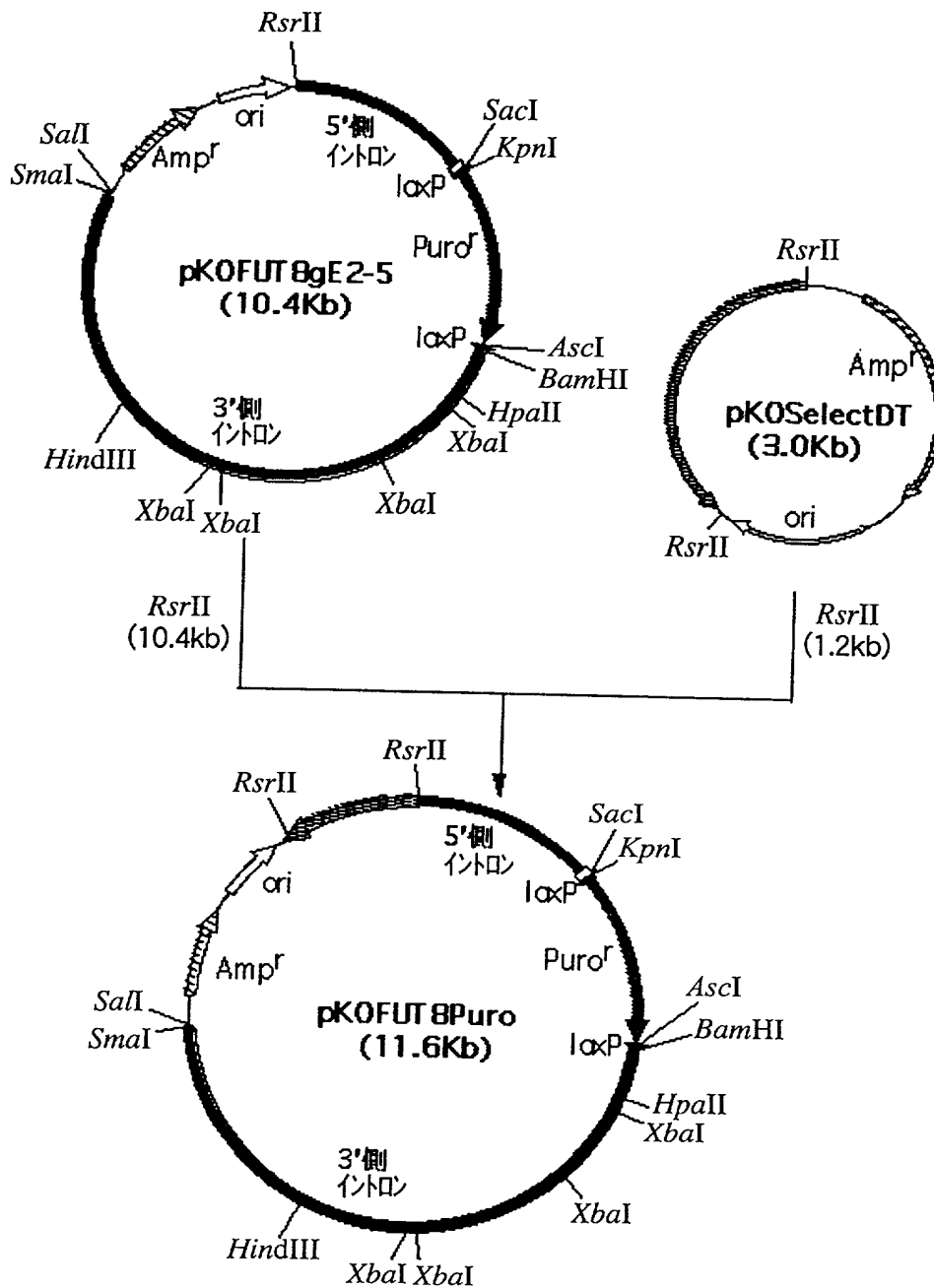
第38図



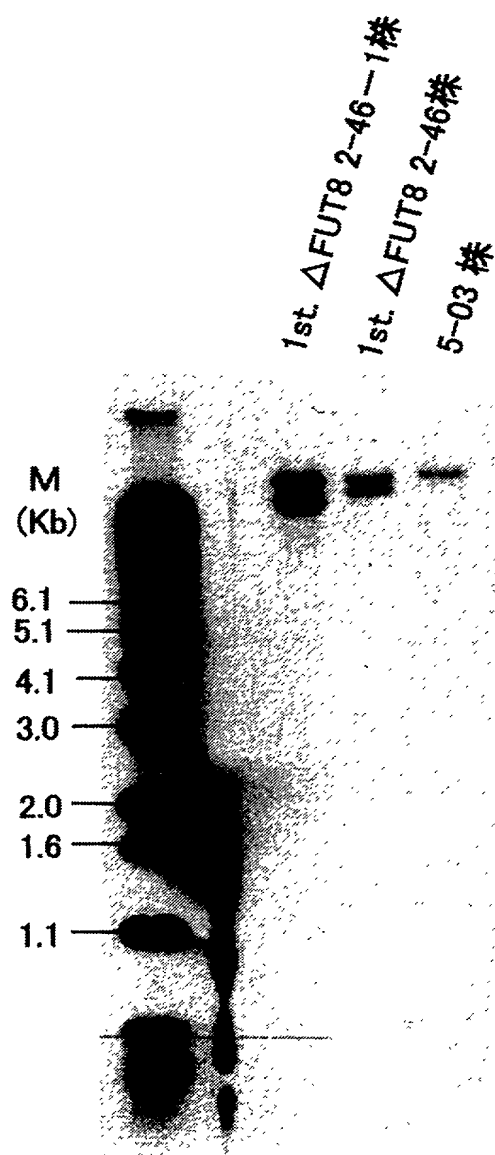
第39図



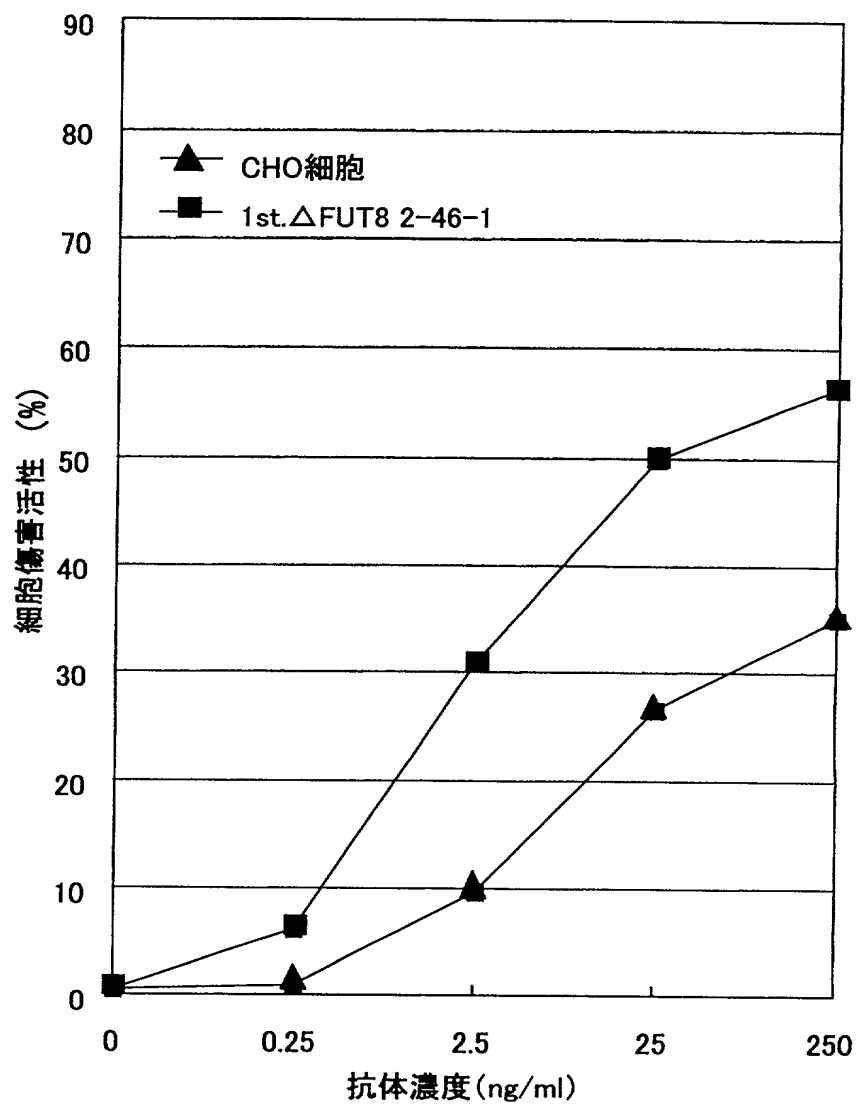
第40図



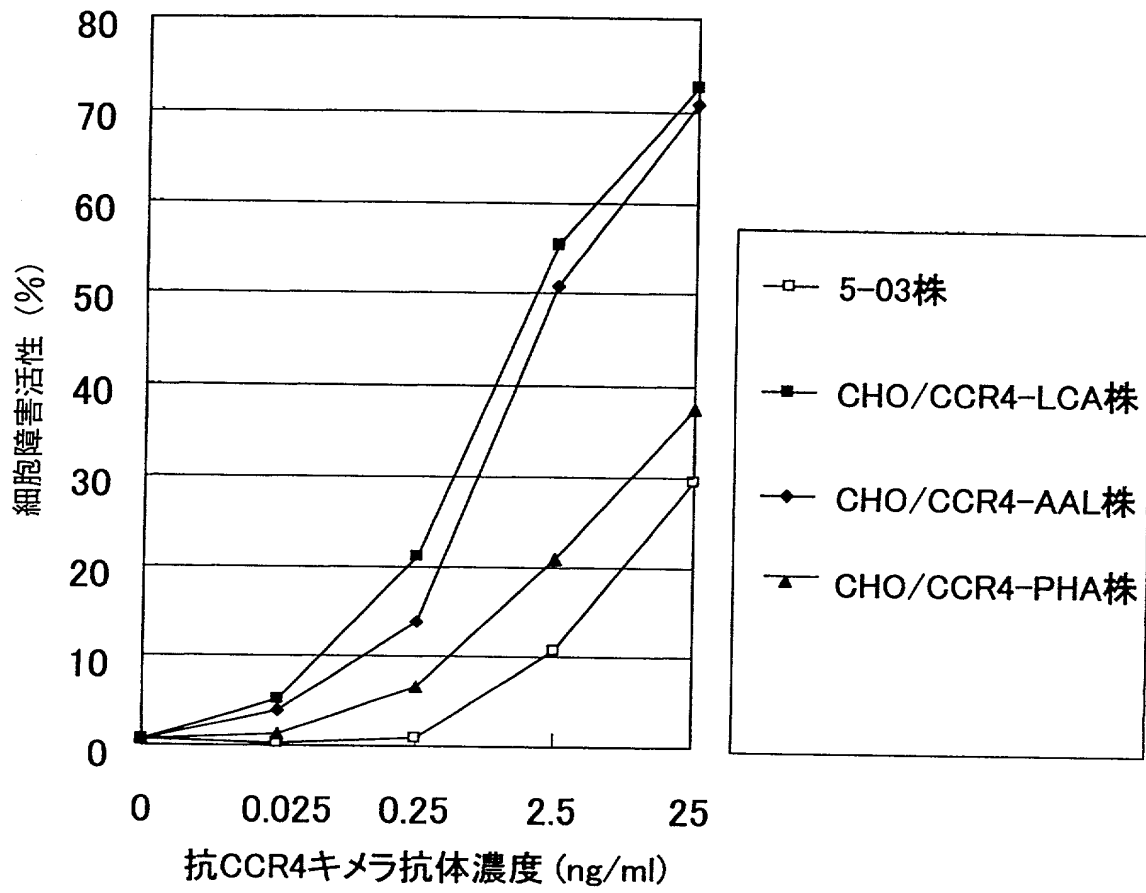
第 41 図



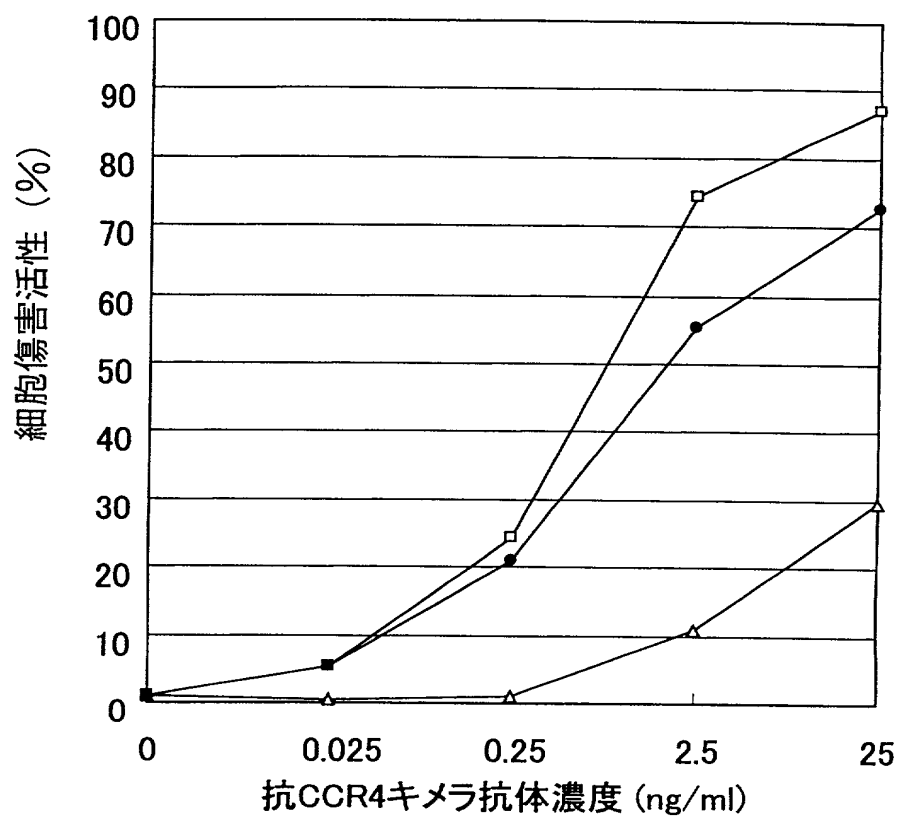
第 42 図



第 43 図

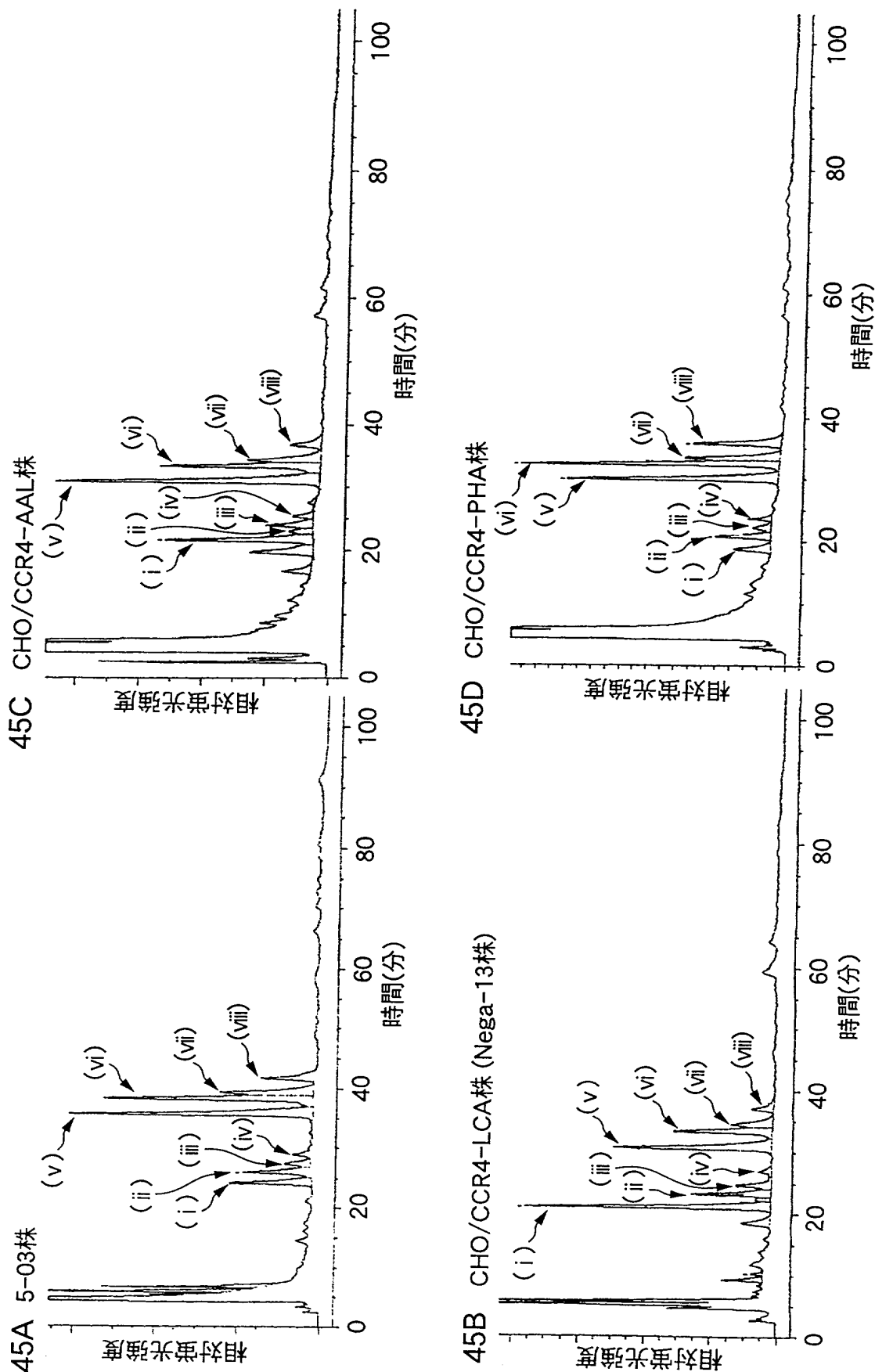


第 44 図

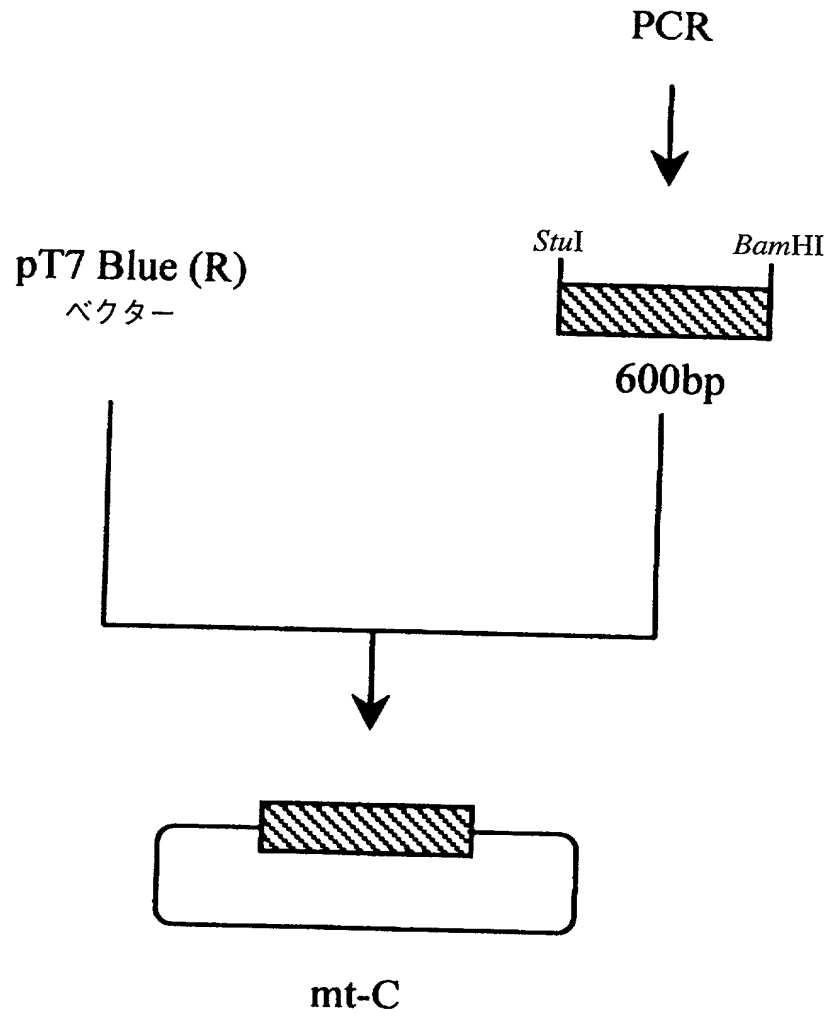


—□— YB2/0株 (KM2760#58-35-16)
 —△— 5-03株 —●— CHO/CCR4-LCA株

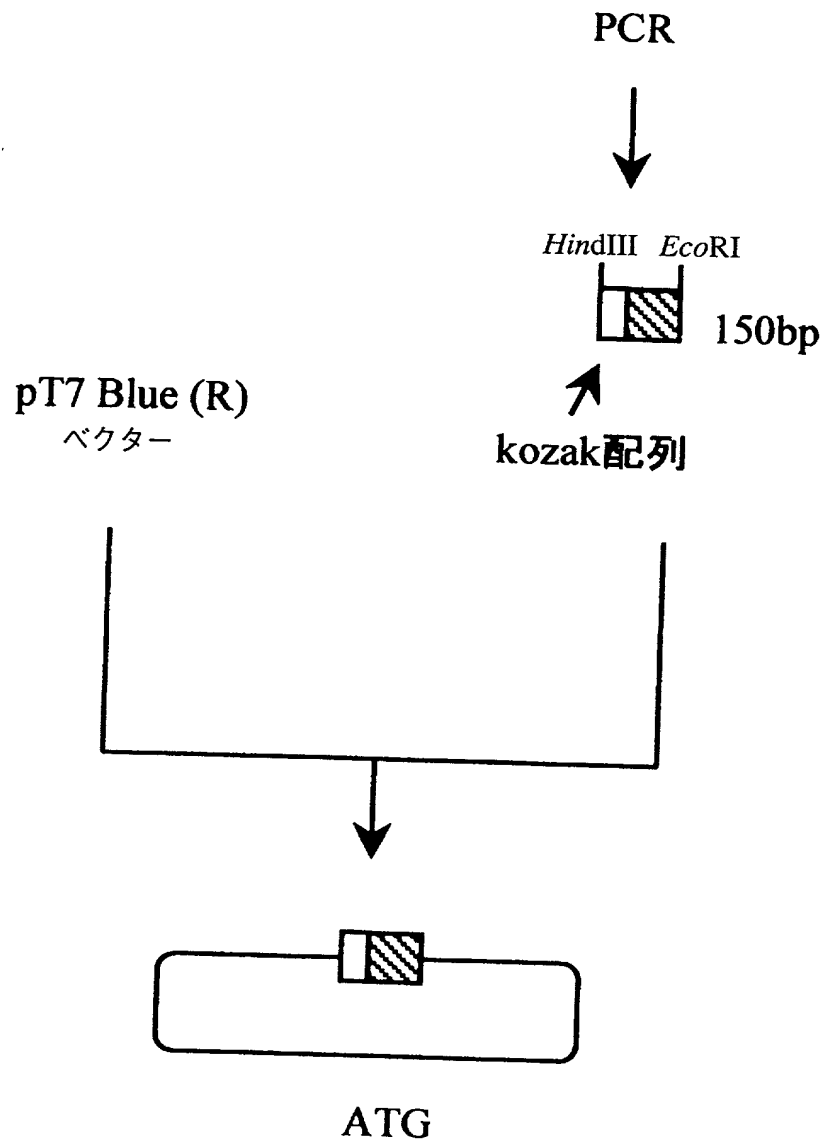
第45図



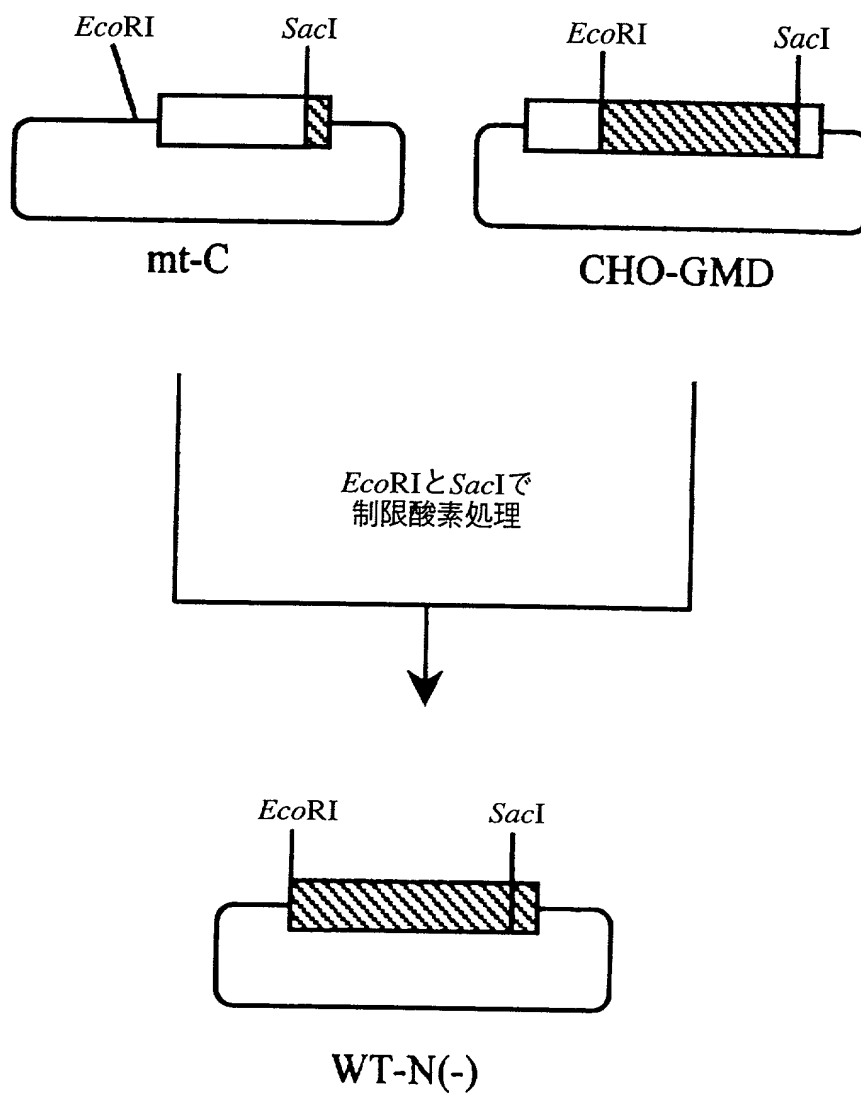
第46図



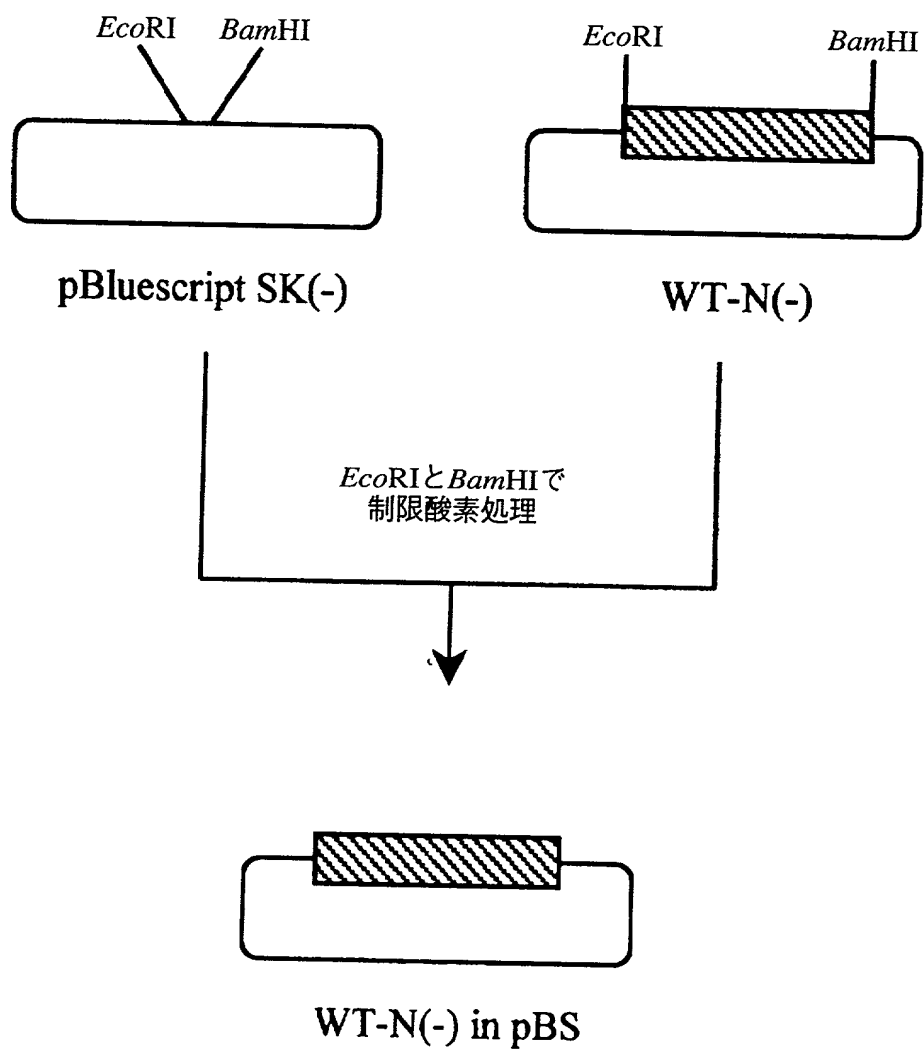
第47図



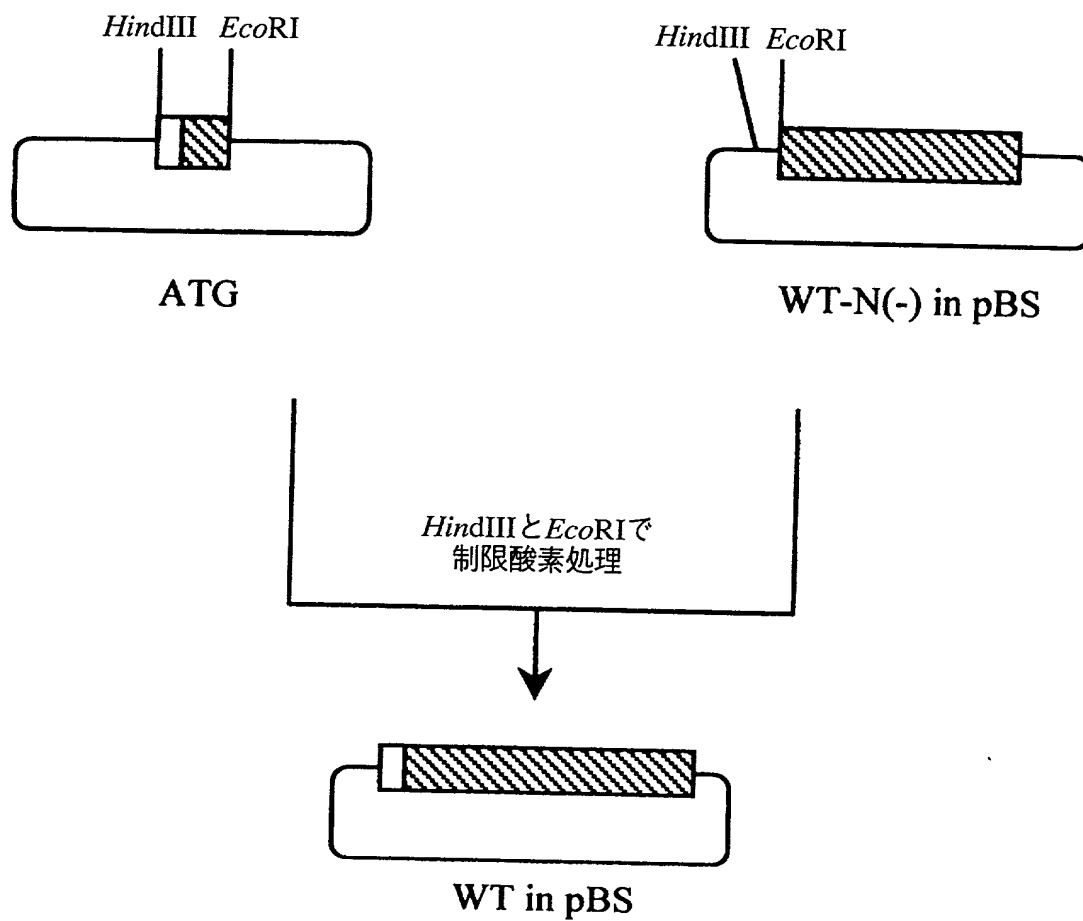
第48図



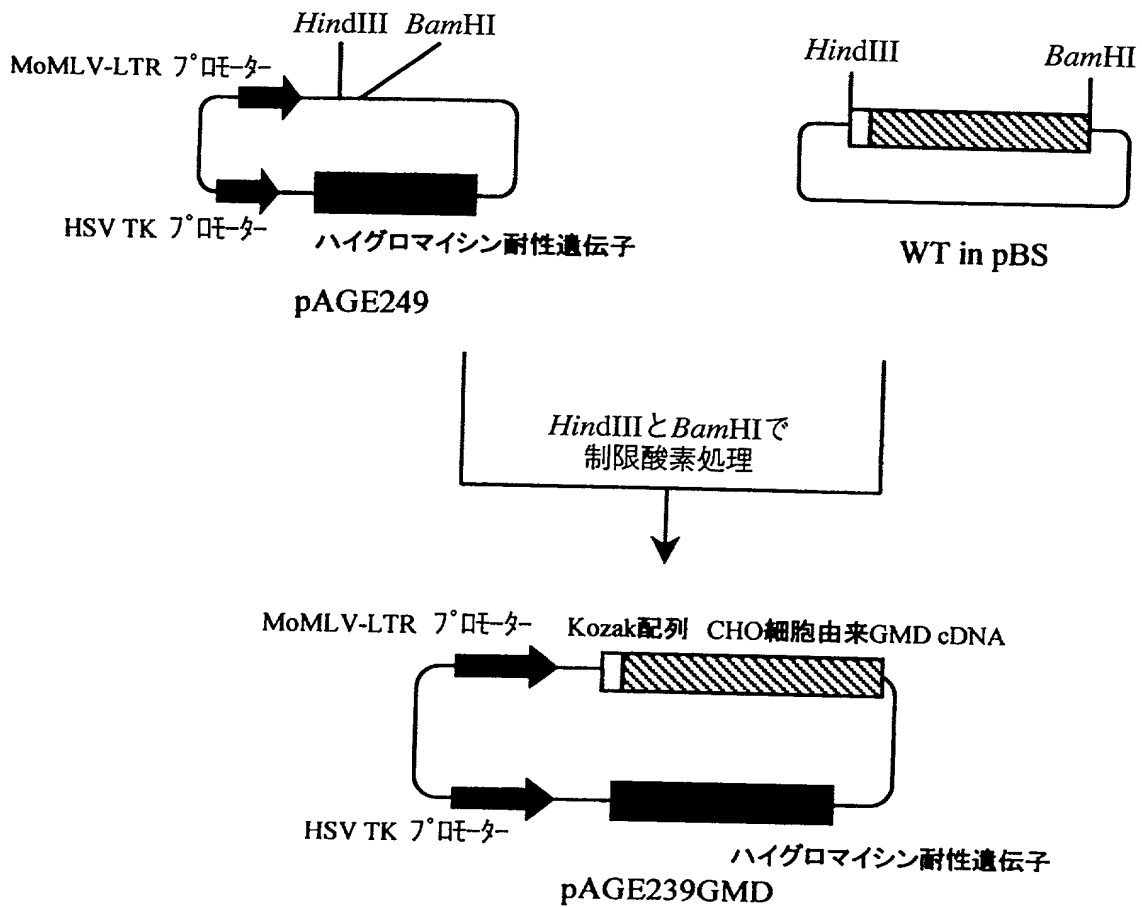
第49図



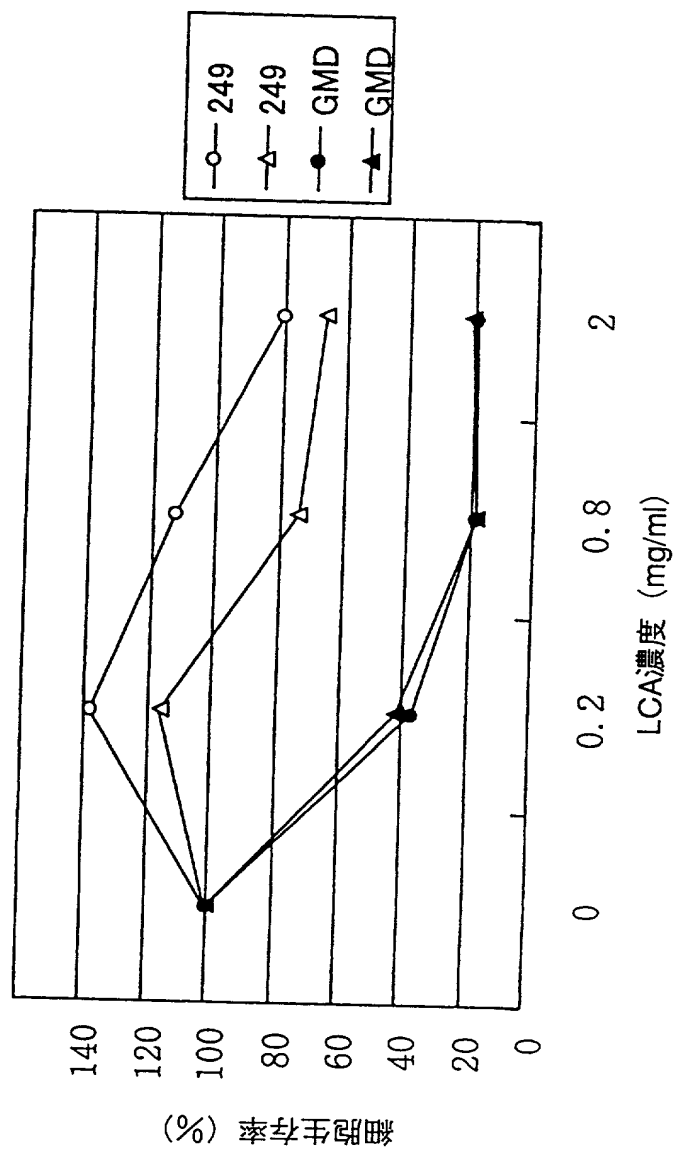
第50図



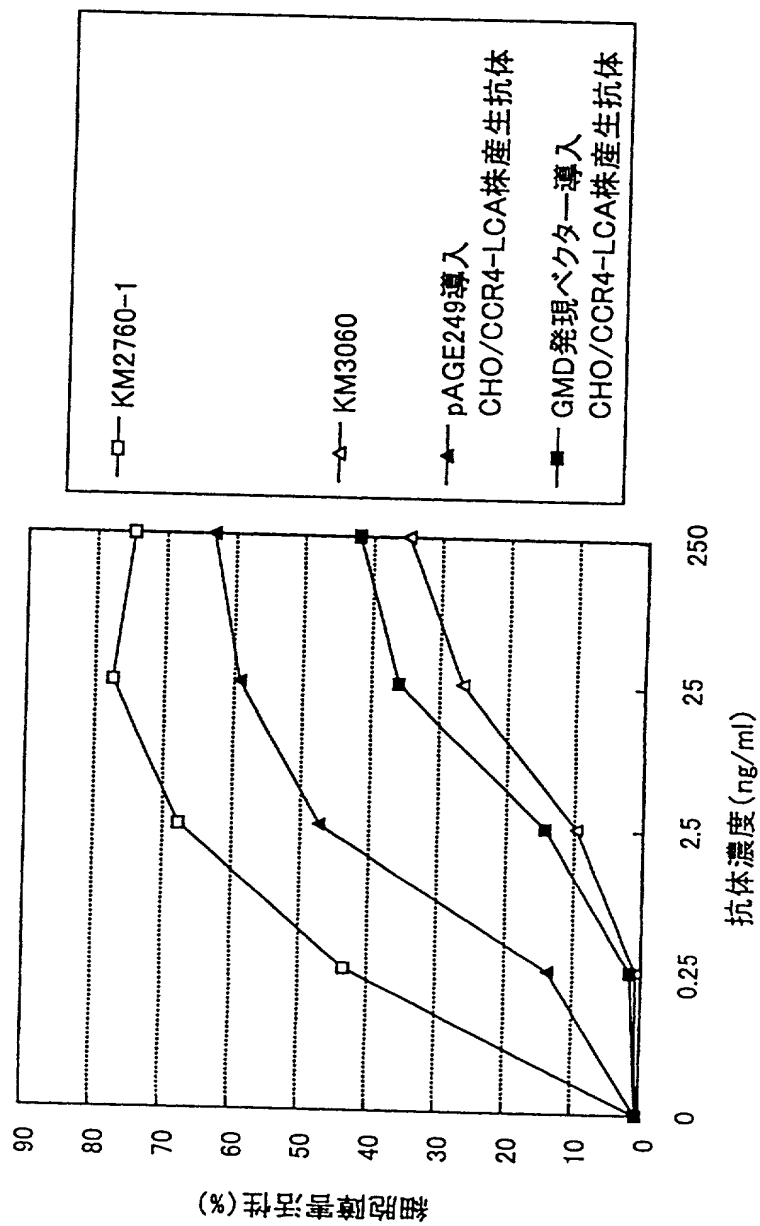
第51図



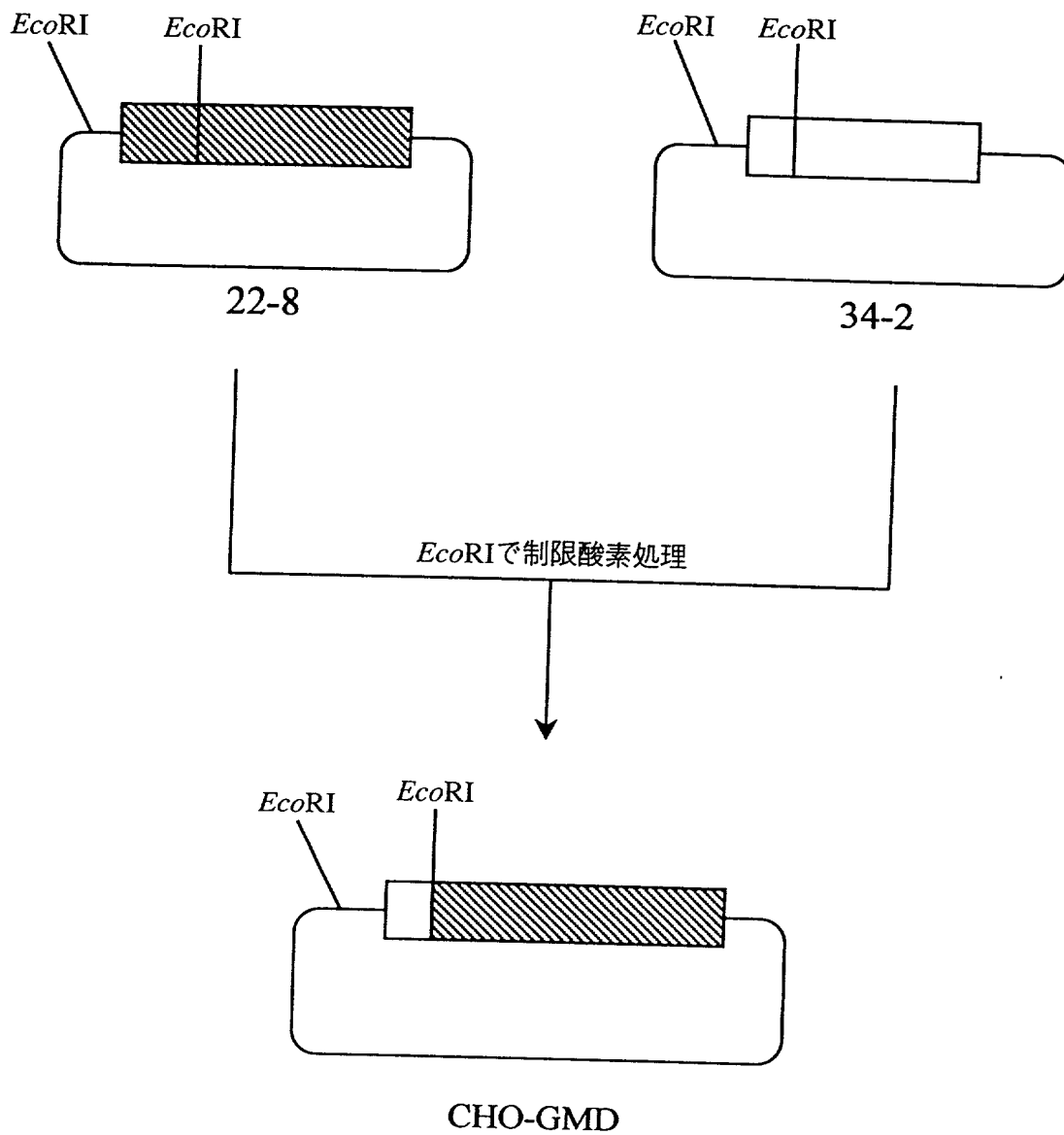
第52図



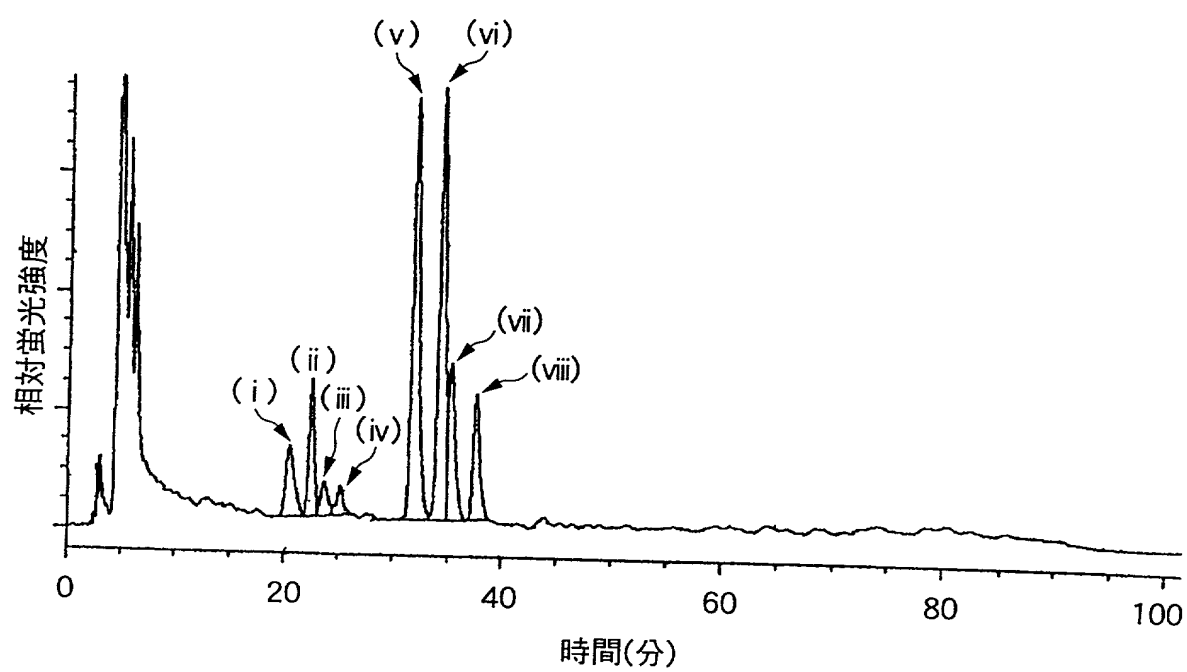
第53図



第54図



第55図



SEQUENCE LISTING

<110> Yutaka KANDA
Mitsuo SATOH
Kazuyasu NAKAMURA
Kazuhisa UCHIDA
Toyohide SHINKAWA
Naoko YAMANE
Motoo YAMASAKI
Nobuo HANAI

<120> ANTIBODY COMPOSITION-PRODUCING CELL

<130>

<140>

<141>

<150> JP 2000-308526

<151> 2000-10-06

<150> US 60/268,926

<151> 2001-02-16

<160> 73

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2008

<212> DNA

<213> Cricetulus griseus

<400> 1

```
aacagaaact tattttcctg tgtggctaac tagaaccaga gtacaatggt tccaattctt 60
tgagctccga gaagacagaa gggagttgaa actctgaaaa tgcgggcatg gactggttcc 120
tggcgttgga ttatgctcat tctttttgcc tgggggacct tattgtttta tataggtggt 180
catttggttc gagataatga ccacctgac cattctagca gagaactctc caagattctt 240
gcaaagctgg agcgcttaaa acaacaaaat gaagacttga ggagaatggc tgagtctctc 300
cgaataccag aaggccctat tgatcagggg acagctacag gaagagtccg tgtttttagaa 360
gaacagcttg ttaaggccaa agaacagatt gaaaattaca agaaacaagc taggaatgat 420
ctgggaaagg atcatgaaat ctttaaggagg aggattgaaa atggagctaa agagctctgg 480
ttttttctac aaagtgaatt gaagaaatta aagaaattag aaggaaacga actcçaaaga 540
catgcagatg aaattctttt ggatttagga catcatgaaa ggtctatcat gacagatcta 600
tactacctca gtcaaacaga tggagcaggt gagtggcggg aaaaagaagc caaagatctg 660
acagagctgg tccagcggag aataacatat ctgcagaatc ccaaggactg cagcaaagcc 720
agaaagctgg tatgtaatat caacaaaggc tgtggctatg gatgtcaact ccatcatgtg 780
gtttactgct tcatgattgc ttatggcacc cagcgaacac tcatcttgga atctcagaat 840
tggcgctatg ctactggagg atgggagact gtgttttagac ctgtaagtga gacatgcaca 900
gacaggtctg gcctctccac tggacactgg tcaggtgaag tgaaggacaa aaatgttcaa 960
gtggctcgagc tccccattgt agacagcctc catcctcgtc ctccttactt acccttggct 1020
```

gtaccagaag accttcgaga tcgactcctg agagtccatg gtgacccctgc agtgtgggtgg 1080
gtatcccagt ttgtcaaata cttgatccgt ccacaacctt ggctggaaag ggaaatagaa 1140
gaaaccacca agaagcttgg cttcaaacat ccagttattg gagtccatgt cagacgcact 1200
gacaaagtgg gaacagaagc agccttccat cccattgagg aatacatggt acacgttgaa 1260
gaacattttc agcttctcga acgcagaatg aaagtggata aaaaaagagt gtatctggcc 1320
actgatgacc cttctttgtt aaaggaggca aagacaaagt actccaatta tgaattttatt 1380
agtgataact ctattttctg gtcagctgga ctacacaacc gatacacaga aaattcactt 1440
cggggcgtga tcttgatata acactttctc tcccaggctg acttccttgt gtgtactttt 1500
tcatcccagg tctgtagggt tgcttatgaa atcatgcaaa cactgcatcc tgatgcctct 1560
gcaaacttcc attctttaga tgacatctac tatttttgag gccaaaatgc ccacaaccag 1620
attgcagttt atcctcacca acctcgaact aaagaggaaa tcccctatga acctggagat 1680
atcattgggtg tggttggaac ccattggaat gggtactcta aagggtgtcaa cagaaaacta 1740
ggaaaaacag gcctgtaccc ttctacaaa gtccgagaga agatagaaac agtcaaatac 1800
cctacatata ctgaagctga aaaatagaga tggagtgtaa gagattaaca acagaattta 1860
gttcagacca tctcagccaa gcagaagacc cagactaaca tatggttcat tgacagacat 1920
gctccgcacc aagagcaagt gggaaccctc agatgctgca ctggtggaac gcctctttgt 1980
gaagggtgctg tgtgccctca agcccatg 2008

<210> 2
<211> 1728
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 2
atgcgggcat ggactggttc ctggcgttgg attatgctca ttctttttgc ctgggggacc 60
ttgttatttt atataggttg tcatttggtt cgagataatg accaccctga tcaactccagc 120
agagaactct ccaagattct tgcaaagctt gaacgcttaa aacagcaaaa tgaagacttg 180
aggcgaatgg ctgagtctct ccgaatacca gaaggcccca ttgaccaggg gacagctaca 240
ggaagagtcc gtgtttttaga agaacagctt gttaaggcca aagaacagat tgaaaattac 300
aagaaacaag ctagaatagg tctggggaag gatcatgaaa tcttaagaag gaggattgaa 360
aatggagcta aagagctctg gttttttcta caaagcgaac tgaagaaatt aaagcattta 420
gaaggaaatg aactccaaag acatgcagat gaaattcttt tggatttagg acaccatgaa 480
aggctctatc tgacagatct atactacctc agtcaaacag atggagcagg ggattggcgt 540
gaaaaagagg ccaaagatct gacagagctg gtccagcgga gaataacata tctccagaat 600
cctaaggact gcagcaaagc caggaagctg gtgtgtaaca tcaataaagg ctgtggctat 660
ggttgtcaac tccatcacgt ggtctactgt ttcatgattg cttatggcac ccagcgaaca 720
ctcatcttgg aatctcagaa ttggcgctat gctactggtg gatgggagac tgtgttttaga 780
cctgtaagtg agacatgtac agacagatct ggcctctcca ctggacactg gtcagggtgaa 840

gtaaatgaca aaaacattca agtggctcgag ctccccattg tagacagcct ccatcctcgg 900
 cctccttact taccactggc tgttccagaa gaccttgcag accgactcct aagagtccat 960
 ggtgaccctg cagtgtgggtg ggtgtcccag ttigtcaaat acttgattcg tccacaacct 1020
 tggctggaaa aggaaataga agaagccacc aagaagcttg gcttcaaaca tccagttatt 1080
 ggagtccatg tcagacgcac agacaaagtg ggaacagaag cagccttcca ccccatcgag 1140
 gagtacatgg tacacgttga agaacatttt cagcttctcg cacgcagaat gcaagtggat 1200
 aaaaaaagag tatatctggc tactgatgat cctactttgt taaaggaggc aaagacaaag 1260
 tactccaatt atgaatttat tagtgataac tctattttct ggctcagctgg actacacaat 1320
 cggtagacag aaaatttact tcgggggtgtg atccttgata tacactttct ctcacaggct 1380
 gactttctag tgtgtacttt ttcattccag gtctgtcggg ttgcttatga aatcatgcaa 1440
 accctgcac ctgatgcctc tgcgaacttc cattctttgg atgacatcta ctattttgga 1500
 ggccaaaatg cccacaatca gattgctgtt tatcctcaca aacctcgaa tgaagaggaa 1560
 attccaatgg aacctggaga tatcattggt gtggctggaa accattggga tggttattct 1620
 aaaggtatca acagaaaact tggaaaaaca ggcttatatc cctcctacaa agtccgagag 1680
 aagatagaaa cagtcaagta tcccacatat cctgaagctg aaaaatag 1728

<210> 3
 <211> 9196
 <212> DNA
 <213> *Cricetulus griseus*

<400> 3
 tctagaccag gctggctcgc aactcacaga gaaccacctg cctctgccac ctgagtgcctg 60
 ggattaaagg tgtgcaccac caccgcccgg cgtaaaatca tatttttgaa tattgtgata 120
 atttacatta taattgtaag taaaaatttt cagcctattt tgttatacat ttttgcgtaa 180
 attattcttt tttgaaagtt ttgtgtcca taatagtcta gggaaacata aagttataat 240
 ttttgtctat gtatttgcac atatatctat ttaatctcct aatgtccagg aaataaatag 300
 ggtatgtaat agcttcaaca tgtggtatga tagaattttt cagtgcctata taagttgtta 360
 cagcaaagtg ttattaattc atatgtccat attcaattt tttatgaatt attaaattga 420
 atccttaagc tgccagaact agaattttat tttaatcagg aagccccaaa tctgttcatt 480
 ctttctatat atgtggaaag gtaggcctca ctaactgatt cttcacctgt tttagaacat 540
 ggtccaagaa tggagttaag taagggaat tacaagtgtg agaaaactcc tagaaaacaa 600
 gatgagtctt gtgaccttag tttctttaaa aacacaaaat tcttggatg tgttttcatg 660
 ttcctcccag gtggatagga gtgagtttat ttcagattat ttattacaac tggtgttgt 720
 tacttgtttc tatgtcttta tagaaaaaca ttttttttt gccacatgca gcttgcctt 780
 atgattttat acttgtgtga ctcttaactc tcagagtata aattgtctga tgctatgaat 840
 aaagttggct attgtatgag acttcagccc acttcaatta ttggcttcat tctctcagat 900

ttttgcataat gaatcagtat atagaagcag tggcatttat atgcttatgt tgcattttaca 3000
 attatgttta gacgaacaca aactttatgt gatttggatt agtgctcatt aaattttttt 3060
 attctatgga ctacaacaga gacataaatt ttgaaaggct tagttactct taaattctta 3120
 tgatgaaaag caaaaattca ttgttaaata gaacagtgca tccggaatgt gggtaattat 3180
 tgccatattt ctagtctact aaaaattgtg gcataactgt tcaaagtcac cagttgtttg 3240
 gaaagccaaa gtctgattta aatggaaaac ataaacaatg atatctattt ctagatacct 3300
 ttaacttgca gttactgagt ttacaagttg tctgacaact ttggattctc ttacttcata 3360
 tctaagaatg atcatgtgta cagtgcctac tgtcacttta aaaaactgca gggctagaca 3420
 tgcagatatg aagactttga cattagatgt ggtaattggc actaccagca agtgggtatta 3480
 agatacagct gaatatatta ctttttgagg aacataattc atgaatggaa agtggagcat 3540
 tagagaggat gccttctggc tctccacac cactgtttgc atccattgca tttcacactg 3600
 cttttagaac tcagatgttt catatgggtat attgtgtaac tcaccatcag ttttatcttt 3660
 aaatgtctat ggatgataat gttgtatgtt aacactttta caaaaacaaa tgaagccata 3720
 tcctcggtgt gagttgtgat ggtggtaatt gtcacaatag gattattcag caaggaacta 3780
 agtcaggac aagaagtggg cgatactttg ttggattaaa tcattttact ggaagttcat 3840
 caggagggt tatgaaagt gtggtctttg aactgaaatt atatgtgatt cattattctt 3900
 gatttaggcc ttgctaatag taactatcat ttattgggaa tttgtcatat gtgccaattt 3960
 gtcattggcc agacagcgtg ttttactgaa tttctagata tctttatgag attctagtac 4020
 tgttttcagc ctttttacag atgaagaatc ttaaaaaatg ttaaataatt tagtttgccc 4080
 aagattatac gttacaacaa ggtagaacct tctttgaatt ctggcagtat ggctacacag 4140
 tccgaactct tatcttccta agctgaaaac agaaaaagca atgaccacaga aaattttatt 4200
 taaaagtctc aggagagact tcccatctg agaagatctc ttttcccttt tataatttag 4260
 gctcctgaat aatcaactgaa ttttctccat gttccatcta tagtactgtt atttctgttt 4320
 tccttttttc ttaccacaaa gtatcttgtt ttgtctgtat gaaagaaaat gtgttattgt 4380
 aatgtgaaat tctctgtccc tgcagggtcc cacatccgcc tcaatccca ataaacacac 4440
 agaggctgta ttaattatga aactgttggc cagttggcta gggcttctta ttggctagct 4500
 ctgtcttaat tattaacaca taactactat tgtaagtatt tccatgtggt cttatcttac 4560
 caaggaaagg gtccaggac ctcttactcc tctggcgtgt tggcagtgaa gaggagagag 4620
 cgatttccta ttgtctctg cttattttct gattctgtc agctatgtca ctctctgcct 4680
 ggccaatcag ccaatcagtg ttttattcat tagccaataa aagaacatt tacacagaag 4740
 gacttcccc atcatgttat ttgtatgagt tcttcagaaa atcatagtat cttttaatac 4800
 taatttttat aaaaaattaa ttgtattgaa aattatgtgt atatgtgtct gtgtgtcgat 4860
 ttgtgtcat aagtagcatg gagtgcagaa gagggaaatc gatctttttt taagggacaa 4920
 agagtttatt cagattacat ttaaggtga taatgtatga ttgcaagggt atcaacatgg 4980

cagaaatgtg aagaagctgg tcacattaca tccagagtca agagtagaga gcaatgaatt 5040
gatgcatgca ttcctgtgct cagctcactt ttcctggagc tgagctgatt gtaagccatc 5100
tgaigtcttt gctgggaact aactcaaagg caagttcaaa acctgttctt aagtataagc 5160
catctctcca gtcctcata tggctcttta agacacttcc tttatattct tgtacataga 5220
aattgaattc ctaacaactg cattcaaatt acaaaatagt ttttaaagc tgatataata 5280
aatgtaaata caatctagaa catttttata aataagcata ttaactcagt aaaaataaat 5340
gcatggttat tttccttcat tagggaagta tgtctcccca ggctgttctc tagattctac 5400
tagtaatgct gtttgtacac catccacagg ggttttatct taaagctaag acatgaatga 5460
tggacatgct tgtagcatt tagacttttt tcttactat aattgagcta gtatttttgt 5520
gctcagtttg atatctgtta attcagataa atgtaatagt aggtaatttc tttgtgataa 5580
aggcatataa attgaagttg gaaaacaaaa gcctgaaatg acagttttta agattcagaa 5640
caataatttt caaaagcagt taccacactt tccaaatata atctgcagtt ttcttgatat 5700
gtgataaatt tagacaaaga aatagcacat tttaaaatag ctatttactc ttgatttttt 5760
tttcaaattt aggctagtcc actagtgtgt tgtaaggtta tggctgcaaa catctttgac 5820
tcttggttag ggaatccagg atgatttacg tgtttgcca aaatctgtt ccattctggg 5880
tttctctctc atctaggtag ctagcacaag ttaaagggtg ggtagtattg gaaggctctc 5940
aggtatatat ttctatatcc tgtatttttt tctctgtca tatatttgct ttctgtttta 6000
ttgatttcta ctggttagtt gatacttact ttcttacct ttcttggga tttattttgc 6060
tgttctaaga tttcttagca agttcatatc actgatttta acagtgtctt cttttgtaat 6120
atagactgaa tgcccttat ttgaaatgct tgggacaga aactcagatt tgaacttttc 6180
tttttaata tttccatcaa gtttaccagc tgaatgtcct gatccaagaa tatgaaatct 6240
gaaatgcttt gaaatctgaa accttttagag tgataaagct tccctttaaa ttaatttgtg 6300
ttctatattt ttgacaatg tcaacctttc attgttatcc aatgagtga catattttca 6360
attttttgt ttgatctgtt atattttgat ctgaccatat ttataaaatt ttatttaatt 6420
tgaatgttgt gctgttactt atctttatta ttattttgc ttattttcta gccaaatgaa 6480
attatattct gtattatttt agtttgaatt ttactttgtg gcttagtaac tgccttttgt 6540
tggatgaatgc ttaagaaaaa cgtgtgtct actgatattg gttctaactt tatatagcat 6600
gttgtttgtt aggtagtga ttatgctggt cagattgtct tgagtttatg caaatgtaaa 6660
atatttagat gcttgttttg ttgtctaaga acaaagtatg cttgctgtct cctatcgggt 6720
ctggtttttc cattcatctc ttcaagctgt ttgtgtgtt gaatactaac tccgtactat 6780
cttgttttct gtgaattaac cctttttcaa aggtttcttt tctttttttt ttaagggac 6840
aacaagtta ttacagattac attttaagct gataatgtat gattgcaagg ttatcaacat 6900
ggcagaaatg tgaagaagct aggacatta catccacatg gagtcaagag cagagagcag 6960
tgaattaatg catgcattcc tgtggtcagc tcacttttcc tattcttaga tagtctagga 7020

tcataaacct ggggaatagt gctaccacaa tgggcatatc cacttacttc agttcatgca 7080
 atcaaccaag gcacatccac aggaaaaact gatttagaca acctctcatt gagactcttc 7140
 ccagatgatt agactgtgtc aagttgacaa ttaaaactat cacacctgaa gccatcacta 7200
 gtaaataataa tgaaaatggt gattatcacc ataattcacc tgtatccctt tgttattgta 7260
 gattttgtga agttcctatt caagtccctg ttccttcctt aaaaacctgt tttttagtta 7320
 aatagggtttt ttagtgttcc tgtctgtaaa tactttttta aagttagata ttattttcaa 7380
 gtatgttctc ccagtctttg gcttgatatt tcatcccttc aatacatata tttttgtaat 7440
 ttattttttt tatttaaatt agaacaag ctgcttttac atgtcagtct cagttccctc 7500
 tccctccctt cctccccgc tccccaccta agccccaatt ccaactcctt tcttctcccc 7560
 aggaaggggtg aggcctcca tgggggaaat cttcaatgtc tgcataatca ttggagcag 7620
 ggcctagacc ctccccagtg tgtctaggt gagagagtat cctctatgt ggagagggt 7680
 cccaaagttc atttgtgtac taggggtaaa tactgatcca ctatcagtgg ccccatagat 7740
 tgtccggacc tccaaactga cttctcctt caggaggtct ggaacagttc tatgttggtt 7800
 tcccagatat cagtctgggg tccatgagca accccttggt caggtcagtt gttctgtag 7860
 gtttccccag ccggtcttg accccttgct tcatcacttc tccctctctg caactggatt 7920
 ccagagttca gctcagtgt tagctgtggg tgtctgcac tgcttccac agctactgga 7980
 tgagggtctt aggatggcat ataaggtagt catcagtctc attatcagag aagggtttt 8040
 aaggtagcct cttgattatt gcttagattg ttagttgggg tcaacctgt aggtctctgg 8100
 acagtgacag aattctcttt aaacctataa tggtccctc tgtggtgga tcccttttct 8160
 tgcctctac cgttctctcc ctgactagat cttctgctc cctcatgtcc tctctcccc 8220
 tcccctctc ccttctctt tcttctaact cctctcccc tccaccacg atccccatta 8280
 gcttatgaga tcttgtcctt attttagcaa aaccttttg gctataaaat taattaattt 8340
 aatatgctta tatcaggtt attttgcta gtatttgtat gtgttggtt agtgttttta 8400
 accttaattg acatgtatcc ttatattag acacagattt aaatattga agttttttt 8460
 tttttttt ttaaagattt atttatttt tatgtctctt gcctgcatgc cagaagagg 8520
 caccagatct cattcaaggt ggttgtgagc caccatgtgg ttgctggga ttgaactcag 8580
 gacctctgga agaacagtca gtgtcttaa ccgtgagcc atctctccag cccctgaagt 8640
 gtttctttta aagaggatag cagtgcacaa ttttccctt tgaccaatga ctctacctt 8700
 actgaattgt ttagccatt tataatgtaat gctgttacca ggtttacatt tctttttatc 8760
 ttgctaaatt tcttccctgt ttgtctcacc tcttattttt gtctgttgga ttatataggc 8820
 ttttattttt ctgtttttac agtaagttat atcaaattaa aattatttta tggaatgggt 8880
 gtgttgacta catgtatgtc tgtgcacat gtgtgacct ggtcttgcc agaagaaggt 8940
 gtcataattc ctgaaactgg tattgtgat gttacgaact gccatagggt gctaggaatc 9000
 aaaccccgag tctctggaa aagcagccac tgcctgagc cactgagtc tctcttcaag 9060

caggatgatgc caacttttaa tggttaccag tggataagag tgcttgatc tctagcacc 9120
 atgaaaaattt atgcattgct atatgggctt gtcacttcag cattgtgtga cagagacagg 9180
 aggatcccaa gagctc 9196

<210> 4
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 4
 actcatcttg gaatctcaga attgg 25

<210> 5
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 5
 cttgaccgtt tctatcttct ctcg 24

<210> 6
 <211> 979
 <212> DNA
 <213> Cricetulus griseus

<400> 6
 actcatcttg gaatctcaga attggcgcta tgctactgga ggatgggaga ctgtgttttag 60
 acctgtaagt gagacatgca cagacaggtc tggcctctcc actggacact ggtcagggtga 120
 agtgaaggac aaaaatgttc aagtggtcga gctccccatt gtagacagcc tccatcctcg 180
 tctcctttac ttacccttgg ctgtaccaga agaccttgca gatcgactcc tgagagtcca 240
 tggatgactc gcagtgtggt gggatatcca gtttgtcaaa tacttgatcc gtccacaacc 300
 ttggctggaa agggaaatag aagaaaccac caagaagctt ggcttcaaac atccagttat 360
 tggagtcgat gtcagacgca ctgacaaaagt gggaacagaa gcagccttcc atcccattga 420
 ggaatacatg gtacacgttg aagaacatctc tcagcttctc gaacgcagaa tgaaagtgga 480
 taaaaaaaga gtgtatctgg ccaactgatga cccttctttg ttaaaggagg caaagacaaa 540
 gtactccaat tatgaattta ttagtgataa ctctatttct tggtcagctg gactacacaa 600
 ccgatacaca gaaaattcac ttcggggcgt gatcctggat atacactttc tctcccaggc 660
 tgacttcctt gtgtgtactt tttcatcca ggtctgtagg gttgcttatg aaatcatgca 720
 aacactgcat cctgatgcct ctgcaaaact ccattcttta gatgacatct actattttgg 780
 aggccaaaat gccacaaacc agattgcagt ttatcctcac caacctcgaa ctaaagagga 840
 aatccccatg gaacctggag atatcattgg tgtggtgga aaccattgga atggttactc 900
 taaaggtgtc aacagaaaac taggaaaaac aggcctgtac ccttctaca aagtccgaga 960

gaagatagaa acggtcaag

979

<210> 7

<211> 979

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 7

actcatcttg gaatctcaga attggcgcta tgctactggt ggatgggaga ctgtgttttag 60
acctgtaagt gagacatgca cagacagatc tggcctctcc actggacact ggtcaggtga 120
agtgaatgac aaaaatattc aagtgggtgga gctccccatt gtagacagcc ttcatcctcg 180
gcctccttac ttaccactgg ctgttccaga agaccttgca gatcgactcg taagagtcca 240
tggtgatcct gcagtgtggt ggggtgtccca gttcgtcaaa tatttgattc gtccacaacc 300
ttggctagaa aaggaaatag aagaagccac caagaagctt ggcttcaaac atccagtcac 360
tggagtccat gtcagacgca cagacaaagt gggaacagag gcagccttcc atcccatcga 420
agagtacatg gtacatgttg aagaacattt tcagcttctc gcacgcagaa tgcaagtgga 480
taaaaaaaga gtatatctgg ctaccgatga ccctgctttg ttaaaggagg caaagacaaa 540
gtactccaat tatgaattta ttagtgataa ctctatttct tggtcagctg gactacacaa 600
tcggtacaca gaaaattcac ttccggggcgt gatcctggat atacactttc tctctcaggc 660
tgacttccta gtgtgtactt ttcatccca ggtctgtcgg gttgcttatg aaatcatgca 720
aacctgcat cctgatgcct ctgcaaacit ccactcttta gatgacatct actattttgg 780
aggccaaaat gccacaacc agattgccgt ttatcctcac aaacctcgaa ctgatgagga 840
aattccaatg gaacctggag atatcattgg tgtggctgga aaccattggg atggttattc 900
taaagggtgc aacagaaaac ttggaaaaac aggttatat ccctcctaca aagtccgaga 960
gaagatagaa acggtcaag

979

<210> 8

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 8

aagtataagc ttacatggat gacgatatcg ctgcgctcgt

40

<210> 9

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 9

atttaactgc aggaagcatt tgcggtggac gatggagggg

40

<210> 10
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 10
atttaaggta ccgaagcatt tgcggtgcac gatggagggg 40

<210> 11
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 11
ctccaattat gaatttatta gtg 23

<210> 12
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 12
ggatgtttga agccaagctt cttgg 25

<210> 13
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 13
gtccatggtg atcctgcagt gtgg 24

<210> 14
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 14
caccaatgat atctccaggt tcc 23

<210> 15
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 15
gatatcgctg cgctcggtgt cgac

24

<210> 16
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 16
caggaaggaa ggctggaaaa gagg

24

<210> 17
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 17
gatatcgctg cgctcgctgt cgac

24

<210> 18
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 18
caggaaggaa ggctggaaga gagg

24

<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 19
atgcgggcat ggactggttc ctgg

24

<210> 20
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 20
ctatttttca gcttcaggat atgtggg

27

<210> 21
<211> 24
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 21

gtctgaagca ttatgtgttg aagc

24

<210> 22

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 22

gtgagtacat tcattgtact gtg

23

<210> 23

<211> 575

<212> PRT

<213> Cricetulus griseus

<400> 23

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

Ala Trp Gly Thr Leu Leu Phe Tyr Ile Gly Gly His Leu Val Arg Asp
20 25 30

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

Lys Leu Glu Arg Leu Lys Gln Gln Asn Glu Asp Leu Arg Arg Met Ala
50 55 60

Glu Ser Leu Arg Ile Pro Glu Gly Pro Ile Asp Gln Gly Thr Ala Thr
65 70 75 80

Gly Arg Val Arg Val Leu Glu Glu Gln Leu Val Lys Ala Lys Glu Gln
85 90 95

Ile Glu Asn Tyr Lys Lys Gln Ala Arg Asn Asp Leu Gly Lys Asp His
100 105 110

Glu Ile Leu Arg Arg Arg Ile Glu Asn Gly Ala Lys Glu Leu Trp Phe
115 120 125

Phe Leu Gln Ser Glu Leu Lys Lys Leu Lys Lys Leu Glu Gly Asn Glu
130 135 140

Leu Gln Arg His Ala Asp Glu Ile Leu Leu Asp Leu Gly His His Glu
145 150 155 160

Arg Ser Ile Met Thr Asp Leu Tyr Tyr Leu Ser Gln Thr Asp Gly Ala
165 170 175

Gly Glu Trp Arg Glu Lys Glu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Leu Val Gln
180 185 190

Arg Arg Ile Thr Tyr Leu Gln Asn Pro Lys Asp Cys Ser Lys Ala Arg
195 200 205

Lys Leu Val Cys Asn Ile Asn Lys Gly Cys Gly Tyr Gly Cys Gln Leu
210 215 220

<210> 24
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 24

Met Arg Ala Trp Thr Gly Ser Trp Arg Trp Ile Met Leu Ile Leu Phe
 1 5 10 15
 Ala Trp Gly Thr Leu Leu Phe Tyr Ile Gly Gly His Leu Val Arg Asp
 20 25 30
 Asn Asp His Pro Asp His Ser Ser Arg Glu Leu Ser Lys Ile Leu Ala
 35 40 45
 Lys Leu Glu Arg Leu Lys Gln Gln Asn Glu Asp Leu Arg Arg Met Ala
 50 55 60
 Glu Ser Leu Arg Ile Pro Glu Gly Pro Ile Asp Gln Gly Thr Ala Thr
 65 70 75 80
 Gly Arg Val Arg Val Leu Glu Glu Gln Leu Val Lys Ala Lys Glu Gln
 85 90 95
 Ile Glu Asn Tyr Lys Lys Gln Ala Arg Asn Gly Leu Gly Lys Asp His
 100 105 110
 Glu Ile Leu Arg Arg Arg Ile Glu Asn Gly Ala Lys Glu Leu Trp Phe
 115 120 125
 Phe Leu Gln Ser Glu Leu Lys Lys Leu Lys His Leu Glu Gly Asn Glu
 130 135 140
 Leu Gln Arg His Ala Asp Glu Ile Leu Leu Asp Leu Gly His His Glu
 145 150 155 160
 Arg Ser Ile Met Thr Asp Leu Tyr Tyr Leu Ser Gln Thr Asp Gly Ala
 165 170 175
 Gly Asp Trp Arg Glu Lys Glu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Leu Val Gln
 180 185 190
 Arg Arg Ile Thr Tyr Leu Gln Asn Pro Lys Asp Cys Ser Lys Ala Arg
 195 200 205
 Lys Leu Val Cys Asn Ile Asn Lys Gly Cys Gly Tyr Gly Cys Gln Leu
 210 215 220
 His His Val Val Tyr Cys Phe Met Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Arg Thr
 225 230 235 240
 Leu Ile Leu Glu Ser Gln Asn Trp Arg Tyr Ala Thr Gly Gly Trp Glu
 245 250 255
 Thr Val Phe Arg Pro Val Ser Glu Thr Cys Thr Asp Arg Ser Gly Leu
 260 265 270
 Ser Thr Gly His Trp Ser Gly Glu Val Asn Asp Lys Asn Ile Gln Val
 275 280 285
 Val Glu Leu Pro Ile Val Asp Ser Leu His Pro Arg Pro Pro Tyr Leu
 290 295 300
 Pro Leu Ala Val Pro Glu Asp Leu Ala Asp Arg Leu Leu Arg Val His
 305 310 315 320
 Gly Asp Pro Ala Val Trp Trp Val Ser Gln Phe Val Lys Tyr Leu Ile
 325 330 335

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

<210> 25
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 Asp Glu Ser Ile Tyr Ser Asn Tyr Tyr Leu Tyr Glu Ser Ile Pro Lys
 1 5 10 15

Pro Cys

<210> 26
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 26

cttgtgtgac tcttaactct cagag

25

<210> 27

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequense: Synthetic DNA

<400> 27

ccctcgagat aacttcgtat agc

23

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequense: Synthetic DNA

<400> 28

ggtaggcctc actaactg

18

<210> 29

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequense: Synthetic DNA

<400> 29

catagaaaca agtaacaaca gccag

25

<210> 30

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequense: Synthetic DNA

<400> 30

gagacttcag cccacttcaa ttattggc

28

<210> 31

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequense: Synthetic DNA

<400> 31

gaggccactt gtgtagcgcc aagtg

25

<210> 32

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 32
aggaaggtgg cgctcatcac gggc 24

<210> 33
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 33
taaggccaca agtcttaatt gcatcc 26

<210> 34
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 34
caggggtgtt cccttgagga ggtggaa 27

<210> 35
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 35
cccctcacgc atgaagcctg gag 23

<210> 36
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 36
ggcaggagac caccttgcca gtgcccac 28

<210> 37
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 37
ggcgctggct taccggaga ggaatggg 28

<210> 38

<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 38
aaaaggcctc agttagtgaa ctgtatgg 28

<210> 39
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 39
cgcggatcct caagcgttgg ggttggtcc 29

<210> 40
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 40
cccaagcttg ccaccatggc tcacgctccc gctagctgcc cgagc 45

<210> 41
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 41
ccggaattct gccaaagtatg agccatcctg g 31

<210> 42
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 42
gccatccaga aggtggt 17

<210> 43
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 43

gtcttgtcag ggaagat

17

<210> 44

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 44

ggcaggagac caccttgcga gtgcccac

28

<210> 45

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 45

gggtgggctg taccttctgg aacagggc

28

<210> 46

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 46

ggcgctggct taccggaga ggaatggg

28

<210> 47

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 47

ggaatgggtg tttgtctctc caaagatgc

28

<210> 48

<211> 1316

<212> DNA

<213> Cricetulus griseus

<400> 48

gccccgcccc ctccacctgg accgagagta gctggagaat tgtgcaccgg aagtagctct 60
tggactgggtg gaaccctgcg cagggtgcagc aacaatgggt gagccccagg gatccaggag 120
gatacctagtg acagggggct ctggactggt gggcagagct atccagaagg tggtcgcaga 180
tggcgctggc ttaccggag aggaatgggt gtttgtctcc tccaaagatg cagatctgac 240
ggatgcagca caaaccaag cctgttcca gaaggtacag cccacccatg tcatccatct 300
tgctgcaatg gtaggaggcc ttttccggaa tatcaaatac aacttggatt tctggaggaa 360

gaatgtgcac atcaatgaca acgtcctgca ctcagctttc gaggtgggca ctgcaaggt 420
 ggtctcctgc ctgtccacct gtatcttccc tgacaagacc acctatccta ttgatgaaac 480
 aatgatccac aatggtccac cccacagcag caattttggg tactcgtatg ccaagaggat 540
 gattgacgtg cagaacaggc cctacttcca gcagcatggc tgcaccttca ctgctgtcat 600
 ccctaccaat gtcitttgac ctcatgacaa cttcaacatt gaagatggcc atgtgctgcc 660
 tggcctcatc cataaggtgc atctggccaa gagnaatggt tcagccttga ctgtttgggg 720
 tacagggaaa ccacggaggc agttcatcta ctcactggac ctagcccggc tcttcatctg 780
 ggtcctgcgg gagtacaatg aagttgagcc catcatcctc tcagtgggcg aggaagatga 840
 agtctccatt aaggaggcag ctgaggctgt agtggaggcc atggacttct gtggggaagt 900
 cacttttgat tcaacaaagt cagatgggca gtataagaag acagccagca atggcaagct 960
 tcgggcctac ttgcctgatt tccgtttcac acccttcaag caggctgtga aggagacctg 1020
 tgcttggttc accgacaact atgagcaggc ccggaagtga agcatgggac aagcgggtgc 1080
 tcagctggca atgcccagtc agtaggctgc agtctcatca ttgtcttgc aagaactgag 1140
 gacagtatcc agcaacctga gccacatgct ggtctctctg ccagggggct tcatgcagcc 1200
 atccagtagg gcccatgttt gtccatcctc gggggaaggc cagaccaaca ccttgtttgt 1260
 ctgcttctgc cccaacctca gtgcatccat gctggctctg ctgtcccttg tctaga 1316

<210> 49
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 49
 gatcctgctg ggacccaaat tgg 23

<210> 50
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 50
 cttacatcc caagggatgc tg 22

<210> 51
 <211> 1965
 <212> DNA
 <213> Cricetulus griseus

<400> 51
 acggggggct cccggaagcg gggaccatgg cgtctctgcg cgaagcgagc ctgcggaagc 60
 tgcggcgctt ttccgagatg agaggcaaac ctgtggcaac tgggaaattc tgggatgtag 120

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 52
 caggggtgtt cccttgagga ggtggaa 27
 <210> 53
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 53
 cactgagcca ggggccacac agcatcc 27
 <210> 54
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 54
 cccctcacgc atgaagcctg gag 23
 <210> 55
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 55
 tgccaccgtt tcctccataa gcccagc 27
 <210> 56
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 56
 atggctcaag ctcccgctaa gtgcccga 28
 <210> 57
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA
 <400> 57
 tcaagcgttt gggttggtcc tcatgag 27
 <210> 58

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 58
 tccggggatg gcgagatggg caagc 25

 <210> 59
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 59
 cttgacatgg ctctgggctc caag 24

 <210> 60
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 60
 ccacttcagt cggtcggtag tattt 25

 <210> 61
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 61
 cgctcacccg cctgaggcga catg 24

 <210> 62
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 62
 ggcaggtgct gtcggtgagg tcaccatagt gc 32

 <210> 63
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

 <400> 63

ggggccatgc caaggactat gtcg

24

<210> 64

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 64

atgtggctga tgttacaaaa tgatg

25

<210> 65

<211> 1504

<212> DNA

<213> Cricetulus griseus

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1119)

<400> 65

atg gct cac gct ccc gct agc tgc ccg agc tcc agg aac tct ggg gac 48
Met Ala His Ala Pro Ala Ser Cys Pro Ser Ser Arg Asn Ser Gly Asp
1 5 10 15

ggc gat aag ggc aag ccc agg aag gtg gcg ctc atc acg ggc atc acc 96
Gly Asp Lys Gly Lys Pro Arg Lys Val Ala Leu Ile Thr Gly Ile Thr
20 25 30

ggc cag gat ggc tca tac ttg gca gaa ttc ctg ctg gag aaa gga tac 144
Gly Gln Asp Gly Ser Tyr Leu Ala Glu Phe Leu Leu Glu Lys Gly Tyr
35 40 45

gag gtt cat gga att gta cgg cga tcc agt tca ttt aat aca ggt cga 192
Glu Val His Gly Ile Val Arg Arg Ser Ser Ser Phe Asn Thr Gly Arg
50 55 60

att gaa cat tta tat aag aat cca cag gct cat att gaa gga aac atg 240
Ile Glu His Leu Tyr Lys Asn Pro Gln Ala His Ile Glu Gly Asn Met
65 70 75 80

aag ttg cac tat ggt gac ctc acc gac agc acc tgc cta gta aaa atc 288
Lys Leu His Tyr Gly Asp Leu Thr Asp Ser Thr Cys Leu Val Lys Ile
85 90 95 100

atc aat gaa gtc aaa cct aca gag atc tac aat ctt ggt gcc cag agc 336
Ile Asn Glu Val Lys Pro Thr Glu Ile Tyr Asn Leu Gly Ala Gln Ser
105 110 115

cat gtc aag att tcc ttt gac tta gca gag tac act gca gat gtt gat 384
His Val Lys Ile Ser Phe Asp Leu Ala Glu Tyr Thr Ala Asp Val Asp
120 125 130

gga gtt ggc acc ttg cgg ctt ctg gat gca att aag act tgt ggc ctt 432
Gly Val Gly Thr Leu Arg Leu Leu Asp Ala Ile Lys Thr Cys Gly Leu
135 140 145

ata aat tct gtg aag ttc tac cag gcc tca act agt gaa ctg tat gga 480
Ile Asn Ser Val Lys Phe Gln Ala Ser Thr Ser Glu Leu Tyr Gly
150 155 160

aaa gtg caa gaa ata ccc cag aaa gag acc acc cct ttc tat cca agg 528
Lys Val Gln Glu Ile Pro Gln Lys Glu Thr Thr Pro Phe Tyr Pro Arg
165 170 175 180

tcg ccc tat gga gca gcc aaa ctt tat gcc tat tgg att gta gtg aac	576
Ser Pro Tyr Gly Ala Ala Lys Leu Tyr Ala Tyr Trp Ile Val Val Asn	
185 190 195	
ttt cga gag gct tat aat ctc ttt gcg gtg aac ggc att ctc ttc aat	624
Phe Arg Glu Ala Tyr Asn Leu Phe Ala Val Asn Gly Ile Leu Phe Asn	
200 205 210	
cat gag agt cct aga aga gga gct aat ttt gtt act cga aaa att agc	672
His Glu Ser Pro Arg Arg Gly Ala Asn Phe Val Thr Arg Lys Ile Ser	
215 220 225	
cgg tca gta gct aag att tac ctt gga caa ctg gaa tgt ttc agt ttg	720
Arg Ser Val Ala Lys Ile Tyr Leu Gly Gln Leu Glu Cys Phe Ser Leu	
230 235 240	
gga aat ctg gac gcc aaa cga gac tgg ggc cat gcc aag gac tat gtc	768
Gly Asn Leu Asp Ala Lys Arg Asp Trp Gly His Ala Lys Asp Tyr Val	
245 250 255 260	
gag gct atg tgg ctg atg tta caa aat gat gaa cca gag gac ttt gtc	816
Glu Ala Met Trp Leu Met Leu Gln Asn Asp Glu Pro Glu Asp Phe Val	
265 270 275	
ata gct act ggg gaa gtt cat agt gtc cgt gaa ttt gtt gag aaa tca	864
Ile Ala Thr Gly Glu Val His Ser Val Arg Glu Phe Val Glu Lys Ser	
280 285 290	
ttc atg cac att gga aag acc att gtg tgg gaa gga aag aat gaa aat	912
Phe Met His Ile Gly Lys Thr Ile Val Trp Glu Gly Lys Asn Glu Asn	
295 300 305	
gaa gtg ggc aga tgt aaa gag acc ggc aaa att cat gtg act gtg gat	960
Glu Val Gly Arg Cys Lys Glu Thr Gly Lys Ile His Val Thr Val Asp	
310 315 320	
ctg aaa tac tac cga cca act gaa gtg gac ttc ctg cag gga gac tgc	1008
Leu Lys Tyr Tyr Arg Pro Thr Glu Val Asp Phe Leu Gln Gly Asp Cys	
325 330 335 340	
tcc aag gcg cag cag aaa ctg aac tgg aag ccc cgc gtt gcc ttt gac	1056
Ser Lys Ala Gln Gln Lys Leu Asn Trp Lys Pro Arg Val Ala Phe Asp	
345 350 355	
gag ctg gtg agg gag atg gtg caa gcc gat gtg gag ctc atg aga acc	1104
Glu Leu Val Arg Glu Met Val Gln Ala Asp Val Glu Leu Met Arg Thr	
360 365 370	
aac ccc aac gcc tga gcacctctac aaaaaaattc gcgagacatg gactatggtg	1159
Asn Pro Asn Ala	
375	
cagagccagc caaccagagt ccagccactc ctgagaccat cgaccataaa cctcgactg	1219
cctgtgtcgt cccacagct aagagctggg ccacaggttt gtgggcacca ggacggggac	1279
actccagagc taaggccact tcgcttttgt caaaggctcc totcaatgat tttgggaaat	1339
caagaagtgt aaaaatcacat actcatttta cttgaaatta tgtcactaga caacttaaat	1399
ttttgagtct tgagattgtt tttctctttt cttattaaat gatctttcta tgaccagca	1459
aaaaaaaaa aaaaaaggga tataaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa	1504

<210> 66

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 66
atgaagttgc actatgggtga cctca 25

<210> 67
<211> 59
<212> DNA
<213> Cricetulus griseus

<400> 67
ccgacagcac ctgcctagta aaaatcatca atgaagtcaa acctacagag atctacaat 59

<210> 68
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 68
gacttagcag agtacactgc agatg 25

<210> 69
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic DNA

<400> 69
accttgata gaaaggggtg gtctc 25

<210> 70
<211> 125
<212> DNA
<213> Cricetulus griseus

<400> 70
ttgatggagt tggcaccttg cggcttctgg atgcaattaa gacttgtggc cttataaatt 60
ctgtgaagtt ctaccaggcc tcaactagtg aactgtatgg aaaagtgcaa gaaataccccc 120
agaaa 125

<210> 71
<211> 376
<212> PRT
<213> Cricetulus griseus

<400> 71
Met Ala His Ala Pro Ala Ser Cys Pro Ser Ser Arg Asn Ser Gly Asp
1 5 10 15
Gly Asp Lys Gly Lys Pro Arg Lys Val Ala Leu Ile Thr Gly Ile Thr
20 25 30
Gly Gln Asp Gly Ser Tyr Leu Ala Glu Phe Leu Leu Glu Lys Gly Tyr
35 40 45
Glu Val His Gly Ile Val Arg Arg Ser Ser Ser Phe Asn Thr Gly Arg
50 55 60
Ile Glu His Leu Tyr Lys Asn Pro Gln Ala His Ile Glu Gly Asn Met

65	70	75	80
Lys 85	Leu His Tyr Gly Asp 90	Leu Thr Asp Ser Thr 95	Cys Leu Val Lys Ile 100
Ile Asn Glu Val 105	Lys Pro Thr Glu Ile 110	Tyr Asn Leu Gly Ala 115	Gln Ser
His Val Lys 120	Ile Ser Phe Asp Leu Ala 125	Glu Tyr Thr Ala 130	Asp Val Asp
Gly Val Gly 135	Thr Leu Arg Leu 140	Leu Asp Ala Ile Lys 145	Thr Cys Gly Leu
Ile Asn Ser Val Lys Phe 150	Tyr Gln Ala Ser Thr 155	Ser Glu Leu Tyr Gly 160	
Lys Val Gln Glu Ile 165	Pro Gln Lys Glu Thr 170	Thr Pro Phe Tyr Pro 175	Arg 180
Ser Pro Tyr Gly 185	Ala Lys Leu Tyr 190	Ala Tyr Trp Ile Val 195	Asn
Phe Arg Glu 200	Ala Tyr Asn Leu Phe 205	Ala Val Asn Gly Ile 210	Leu Phe Asn
His Glu Ser 215	Pro Arg Arg Gly Ala 220	Asn Phe Val Thr 225	Arg Lys Ile Ser
Arg Ser Val Ala Lys Ile 230	Tyr Leu Gly Gln Leu 235	Glu Cys Phe Ser Leu 240	
Gly Asn Leu Asp Ala 245	Lys Arg Asp Trp Gly 250	His Ala Lys Asp Tyr 255	Val 260
Glu Ala Met Trp 265	Leu Met Leu Gln Asn 270	Asp Glu Pro Glu Asp Phe 275	Val
Ile Ala Thr 280	Gly Glu Val His Ser 285	Val Arg Glu Phe Val 290	Glu Lys Ser
Phe Met His 295	Ile Gly Lys Thr 300	Ile Val Trp Glu Gly 305	Lys Asn Glu Asn
Glu Val Gly 310	Arg Cys Lys Glu 315	Thr Gly Lys Ile 320	His Val Thr Val Asp
Leu Lys Tyr Tyr Arg 325	Pro Thr Glu Val Asp 330	Phe Leu Gln Gly Asp 335	Cys 340
Ser Lys Ala Gln 345	Gln Lys Leu Asn Trp 350	Lys Pro Arg Val Ala 355	Phe Asp
Glu Leu Val 360	Arg Glu Met Val Gln 365	Ala Asp Val Glu Leu 370	Met Arg Thr
Asn Pro Asn Ala 375			

<210> 72
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Cricetulus griseus

<400> 72
 Met Gly Glu Pro Gln Gly Ser Arg Arg Ile Leu Val Thr Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Val Gly Arg Ala Ile Gln Lys Val Val Ala Asp Gly Ala Gly
 20 25 30
 Leu Pro Gly Glu Glu Trp Val Phe Val Ser Ser Lys Asp Ala Asp Leu
 35 40 45
 Thr Asp Ala Ala Gln Thr Gln Ala Leu Phe Gln Lys Val Gln Pro Thr
 50 55 60
 His Val Ile His Leu Ala Ala Met Val Gly Gly Leu Phe Arg Asn Ile
 65 70 75 80
 Lys Tyr Asn Leu Asp Phe Trp Arg Lys Asn Val His Ile Asn Asp Asn
 85 90 95
 Val Leu His Ser Ala Phe Glu Val Gly Thr Arg Lys Val Val Ser Cys
 100 105 110
 Leu Ser Thr Cys Ile Phe Pro Asp Lys Thr Thr Tyr Pro Ile Asp Glu
 115 120 125
 Thr Met Ile His Asn Gly Pro Pro His Ser Ser Asn Phe Gly Tyr Ser
 130 135 140
 Tyr Ala Lys Arg Met Ile Asp Val Gln Asn Arg Ala Tyr Phe Gln Gln
 145 150 155 160
 His Gly Cys Thr Phe Thr Ala Val Ile Pro Thr Asn Val Phe Gly Pro
 165 170 175
 His Asp Asn Phe Asn Ile Glu Asp Gly His Val Leu Pro Gly Leu Ile
 180 185 190
 His Lys Val His Leu Ala Lys Ser Asn Gly Ser Ala Leu Thr Val Trp
 195 200 205
 Gly Thr Gly Lys Pro Arg Arg Gln Phe Ile Tyr Ser Leu Asp Leu Ala
 210 215 220
 Arg Leu Phe Ile Trp Val Leu Arg Glu Tyr Asn Glu Val Glu Pro Ile
 225 230 235 240
 Ile Leu Ser Val Gly Glu Glu Asp Glu Val Ser Ile Lys Glu Ala Ala
 245 250 255
 Glu Ala Val Val Glu Ala Met Asp Phe Cys Gly Glu Val Thr Phe Asp
 260 265 270
 Ser Thr Lys Ser Asp Gly Gln Tyr Lys Lys Thr Ala Ser Asn Gly Lys
 275 280 285
 Leu Arg Ala Tyr Leu Pro Asp Phe Arg Phe Thr Pro Phe Lys Gln Ala
 290 295 300
 Val Lys Glu Thr Cys Ala Trp Phe Thr Asp Asn Tyr Glu Gln Ala Arg
 305 310 315 320
 Lys

<210> 73
 <211> 590
 <212> PRT
 <213> Cricetulus griseus

<400> 73
 Met Ala Ser Leu Arg Glu Ala Ser Leu Arg Lys Leu Arg Arg Phe Ser

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

United States Patent & Trademark Office
Office of Initial Patent Examination

Application papers not suitable for publication

SN 09/971773 Mail Date 10/09/01

- ☒ Non-English Specification
- ☐ Specification contains drawing(s) on page(s) _____ or table(s) _____
- ☐ Landscape orientation of text ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Handwritten ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ More than one column ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Improper line spacing ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract
- ☐ Claims not on separate page(s)
- ☐ Abstract not on separate page(s)
- ☐ Improper paper size -- Must be either A4 (21 cm x 29.7 cm) or 8-1/2"x 11"
- ☐ Specification page(s) _____ ☐ Abstract
- ☐ Drawing page(s) _____ ☐ Claim(s)
- ☐ Improper margins
- ☐ Specification page(s) _____ ☐ Abstract
- ☐ Drawing page(s) _____ ☐ Claim(s)
- ☐ Not reproducible Section
- Reason ☐ Specification page(s) _____
- ☐ Paper too thin ☐ Drawing page(s) _____
- ☐ Glossy pages ☐ Abstract
- ☐ Non-white background ☐ Claim(s)
- ☐ Drawing objection(s)
- ☐ Missing lead lines, drawing(s) _____
- ☐ Line quality is too light, drawing(s) _____
- ☐ More than 1 drawing and not numbered correctly
- ☐ Non-English text, drawing(s) _____
- ☐ Excessive text, drawing(s) _____
- ☐ Photographs capable of illustration, drawing(s) _____