

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-515252

(P2004-515252A)

(43) 公表日 平成16年5月27日(2004.5.27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G O 4 5
A O 1 K 67/027	A O 1 K 67/027	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/7088	A 6 1 K 31/7088	4 B O 6 3
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395 D	4 B O 6 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 39/395 N	4 B O 6 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 229 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2002-551989 (P2002-551989)  
 (86) (22) 出願日 平成13年12月20日 (2001.12.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月20日 (2003.6.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2001/001648  
 (87) 国際公開番号 W02002/050096  
 (87) 国際公開日 平成14年6月27日 (2002.6.27)  
 (31) 優先権主張番号 PR 2203  
 (32) 優先日 平成12年12月20日 (2000.12.20)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 502386053  
 バイオノミックス リミテッド  
 オーストラリア, サウス オーストラリア  
 ア 5 0 3 1, セバルトン, ダルグレイ  
 イッシュ ストリート 3 1  
 (74) 代理人 100103816  
 弁理士 風早 信昭  
 (74) 代理人 100120927  
 弁理士 浅野 典子  
 (72) 発明者 ワレス, ロバイン, ヒーサー  
 オーストラリア, サウス オーストラリア  
 ア 5 0 4 2, セント マリイズ, オ  
 ーリックオ アベニュー 5 1

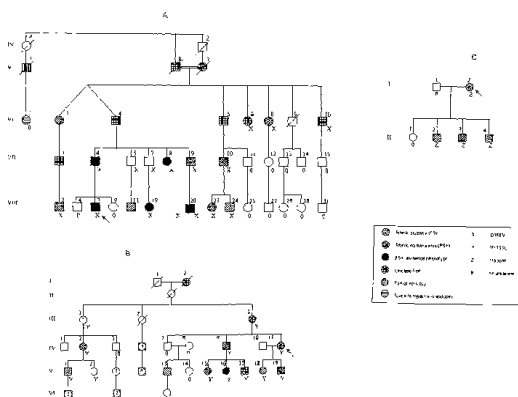
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんのニューロン遺伝子のナトリウムチャンネルα1サブユニットおよびそのポリペプチドの変異およびその治療

(57) 【要約】

神経遺伝子ナトリウムチャンネル サブユニット、SCN 1 Aにおける変異D 1 8 8 V、V 1 3 5 3 L、I 1 6 5 6 Mが開示される。全般てんかんを含むナトリウムチャンネル機能障害疾患を治療するためにそれらの関連するポリペプチドを用いる方法も開示される。

【選択図】 図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャネルの変異 サブユニットをコードする単離核酸分子であって、点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が起こり、前記変異により、構築されたナトリウムチャネルの機能が破壊されててんかん表現型が得られるが、前記変異が - 1 サブユニットにおける C 2 6 2 4 T トランジションまたは G 4 9 4 3 A トランジションではない単離核酸分子。

## 【請求項 2】

前記変異は、細胞内ループをコードするヌクレオチドで起こる請求項 1 記載の単離核酸分子。

10

## 【請求項 3】

前記変異は、ドメイン I の膜貫通セグメント 2 と 3 との間の細胞内ループをコードするヌクレオチドで起こる請求項 2 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 4】

前記変異は点変異である請求項 3 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 5】

前記変異は、ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1 8 8 位でのアスパラギン酸残基の置換を結果として生ずる請求項 4 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 6】

ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1 8 8 位のアスパラギン酸残基はバリン残基に置換される請求項 5 記載の単離核酸分子。

20

## 【請求項 7】

前記変異は、ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのコード配列の 5 6 3 位での A から T へのヌクレオチドの置換である請求項 6 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 8】

配列番号 1 に記載のヌクレオチド配列を含む請求項 7 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 9】

前記変異は、膜貫通ドメインの S 5 セグメントをコードするヌクレオチドで起こる請求項 1 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 10】

前記変異は、ドメイン I I I の S 5 セグメントをコードするヌクレオチドで起こる請求項 9 記載の単離核酸分子。

30

## 【請求項 11】

前記変異は点変異である請求項 10 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 12】

前記変異は、ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1 3 5 3 位でのバリン残基の置換を結果として生ずる請求項 11 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 13】

ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1 3 5 3 位のバリン残基はロイシン残基に置換される請求項 12 記載の単離核酸分子。

40

## 【請求項 14】

前記変異は、ナトリウムチャネルの - 1 サブユニットのコード配列の 4 0 5 7 位での G から C へのヌクレオチドの置換である請求項 13 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 15】

配列番号 3 に記載のヌクレオチド配列を含む請求項 14 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 16】

前記変異は、膜貫通ドメインの S 4 セグメントをコードするヌクレオチドで起こる請求項 1 記載の単離核酸分子。

## 【請求項 17】

前記変異は、ドメイン I V の S 4 セグメントをコードするヌクレオチドで起こる請求項 1

50

6 記載の単離核酸分子。

【請求項 18】

前記変異は点変異である請求項 17 記載の単離核酸分子。

【請求項 19】

前記変異は、ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1656 位でのイソロイシン残基の置換を結果として生ずる請求項 18 記載の単離核酸分子。

【請求項 20】

ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットのアミノ酸 1656 位のイソロイシン残基はメチオニンに置換される請求項 19 記載の単離核酸分子。

【請求項 21】

前記変異は、ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットのコード配列の 4968 位での C から G へのヌクレオチドの置換である請求項 20 記載の単離核酸分子。

【請求項 22】

配列番号 5 に記載のヌクレオチド配列を含む請求項 21 記載の単離核酸分子。

【請求項 23】

点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される 1 つまたは複数のさらなる変異が起こる請求項 1 から 22 のいずれか 1 項記載の単離核酸分子。

【請求項 24】

前記 1 つまたは複数のさらなる変異は、保存的アミノ酸置換を結果として生ずる点変異である請求項 23 記載の単離核酸分子。

【請求項 25】

哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルの変異 サブユニットをコードする単離核酸分子であって、点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が、細胞内ループ、 - 1 サブユニットコード配列のヌクレオチド 4968 位または他の サブユニットのコード配列の相同ヌクレオチド位のドメイン IV の S4 セグメント、または膜貫通ドメインの S5 セグメントで起こり、てんかんの表現型が得られる単離核酸分子。

【請求項 26】

配列番号 1 に記載のヌクレオチド配列からなる単離核酸分子。

【請求項 27】

配列番号 3 に記載のヌクレオチド配列からなる単離核酸分子。

【請求項 28】

配列番号 5 に記載のヌクレオチド配列からなる単離核酸分子。

【請求項 29】

配列番号 7、8、9、11、および 89 のいずれか 1 つに記載のヌクレオチド配列を含む DNA 分子からなる群から選択される単離核酸分子。

【請求項 30】

哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルの変異 サブユニットである単離ポリペプチドであって、置換、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が起こり、前記変異により、構築されたナトリウムチャンネルの機能が破壊されててんかん表現型が得られるが、前記変異が - 1 サブユニットにおける T875M トランジションまたは R1648H トランジションではない単離ポリペプチド。

【請求項 31】

前記変異は、細胞内ループで起こる請求項 30 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 32】

前記変異は、ドメイン I の膜貫通セグメント 2 と 3 との間の細胞内ループで起こる請求項 30 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 33】

前記変異は置換である請求項 30 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 34】

前記置換は、ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットの 188 位でのアスパラギン酸残

10

20

30

40

50

基の置換を伴う請求項 3 3 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 5】

アスパラギン酸残基はバリン残基に置換される請求項 3 4 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 6】

配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を含む請求項 3 5 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 7】

前記変異は、膜貫通ドメインの S 5 セグメントで起こる請求項 3 0 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 3 8】

前記変異は、ドメイン I I I の S 5 セグメントで起こる請求項 3 7 記載の単離ポリペプチド。 10

【請求項 3 9】

前記変異は置換である請求項 3 8 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 0】

前記置換は、ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットの 1 3 5 3 位でのバリン残基の置換を伴う請求項 3 9 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 1】

バリン残基はロイシン残基に置換される請求項 4 0 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 2】

配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む請求項 4 1 記載の単離ポリペプチド。 20

【請求項 4 3】

前記変異は、膜貫通ドメインの S 4 セグメントで起こる請求項 3 0 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 4】

前記変異は、ドメイン I V の S 4 セグメントで起こる請求項 4 1 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 5】

ナトリウムチャンネルの - 1 サブユニットの 1 6 5 6 位のイソロイシン残基が置換される請求項 4 4 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 6】

イソロイシン残基はメチオニン残基に置換される請求項 4 5 記載の単離ポリペプチド。 30

【請求項 4 7】

配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を含む請求項 4 6 記載の単離ポリペプチド。

【請求項 4 8】

哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルの変異 サブユニットである単離ポリペプチドであって、置換、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が細胞内ループ、 - 1 サブユニットのアミノ酸 1 6 5 6 位または他の サブユニットの相同アミノ酸位のドメイン I V の S 4 セグメント、または膜貫通ドメインの S 5 セグメントで起こる単離ポリペプチド。

【請求項 4 9】

配列番号 2 に記載のアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。 40

【請求項 5 0】

配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

【請求項 5 1】

配列番号 6 に記載のアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

【請求項 5 2】

請求項 3 0 から 5 1 のいずれか 1 項記載の サブユニットを含む構築された哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルである単離ポリペプチド。

【請求項 5 3】

配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列を有するポリペプチドからなる群 50

から選択される単離ポリペプチド。

【請求項 5 4】

請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項記載の単離核酸分子で形質転換された細胞。

【請求項 5 5】

真核細胞または細菌細胞である請求項 5 4 記載の細胞。

【請求項 5 6】

ポリペプチドを調製する方法であって：

( 1 ) ポリペプチド産生に有効な条件下で請求項 5 4 または 5 5 記載の細胞を培養する工程と、

( 2 ) ポリペプチドを回収する工程

を含む方法。

【請求項 5 7】

請求項 5 6 記載の方法によって調整されるポリペプチド。

【請求項 5 8】

請求項 3 0 から 5 2 のいずれか 1 項記載の変異ポリペプチドと免疫学的な反応性を示すが、哺乳動物の野生型電位依存性ナトリウムチャンネルとは反応性を示さない抗体。

【請求項 5 9】

モノクローナル抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、F a b フラグメントを含む抗体フラグメント、( F a b ' ) 2 フラグメント、F v フラグメント、一本鎖抗体、およびシングルドメイン抗体からなる群から選択される請求項 5 8 記載の抗体。

【請求項 6 0】

ナトリウムチャンネル機能障害に関連する障害を治療する方法であって、ナトリウムチャンネルが請求項 3 0 から 4 8 のいずれか 1 項記載の変異を受けたとき、ナトリウムチャンネルの選択的アゴニスト、アンタゴニスト、またはモジュレーターをかける治療が必要な患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 1】

ナトリウムチャンネル機能障害に関連する障害の治療薬の製造における、請求項 3 0 から 4 8 のいずれか 1 項記載の変異を受けたときの、ナトリウムチャンネルの選択的アゴニスト、アンタゴニスト、またはモジュレーターの使用。

【請求項 6 2】

ナトリウムチャンネル機能障害に関連する障害を治療する方法であって、請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項記載の核酸分子の相補物(アンチセンス)であり、変異ナトリウムチャンネルサブユニットをコードする m R N A とハイブリッド形成する R N A 分子をコードする単離 D N A 分子をかける治療が必要な被験体に投与することを含む方法。

【請求項 6 3】

ナトリウムチャンネル機能障害に関連する障害の治療薬の製造における、請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項記載の核酸分子の相補物であり、変異ナトリウムチャンネルサブユニットをコードする m R N A とハイブリッド形成する R N A 分子をコードする単離 D N A 分子の使用。

【請求項 6 4】

請求項 5 8 または 5 9 記載の抗体の投与を含むナトリウムチャンネル機能障害に関連する障害を治療する方法。

【請求項 6 5】

候補医薬品をスクリーニングするための請求項 3 0 から 5 3 および 5 7 のいずれか 1 項記載のポリペプチドの使用。

【請求項 6 6】

高処理スクリーニング技術が用いられる請求項 6 5 記載の使用。

【請求項 6 7】

請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項記載の単離核酸分子で形質転換された遺伝子が改変された非ヒト動物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 68】

動物がラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびサルおよびチンパンジーなどの非ヒト霊長類からなる群から選択される請求項 67 記載の遺伝子が改変された非ヒト動物。

## 【請求項 69】

候補薬学的化合物のスクリーニングにおける請求項 67 または 68 記載の遺伝子が改変された非ヒト動物の使用。

## 【請求項 70】

候補医薬品のスクリーニングにおける請求項 54 または 55 記載の細胞の使用。

## 【請求項 71】

請求項 1 から 29 のいずれか 1 項記載の DNA 分子を含む発現ベクター。

10

## 【請求項 72】

請求項 1 から 29 に記載のポリヌクレオチド配列のいずれか 1 つ由来の完全長 cDNA、オリゴヌクレオチド、またはより長いフラグメントを含むマイクロアレイ。

## 【請求項 73】

てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん及びナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の診断における請求項 1 から 29 のいずれか 1 項記載の DNA 分子の使用。

## 【請求項 74】

てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん及びナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の診断における請求項 30 から 53 および 57 のいずれか 1 項記載のポリペプチドの使用。

20

## 【請求項 75】

てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん及びナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の診断における請求項 58 または 59 記載の抗体の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 技術分野

本発明は、特発性てんかんならびに悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症、および不整脈などの他の障害に関連する哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルのサブユニットの変異、ならびにサブユニットをコードする遺伝子の多型に関する。

30

## 【0002】

## 背景技術

熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん (GEFS+; MIM 604236) は、Schaffer and Berkovic (1997) によって最初に記載され、現在、一般的なたんかん症候群として認識されている (Singhら、1999; Baulacら、1999; Moulardら、1999; Peifferら、1999; Schefferら、2000)。GEFS+ は家族性であるにもかかわらず、最初各家族内の臨床的異質性のために異なる症候群として認識するのが困難であった。共通の表現型は、典型的な熱性痙攣 (FS) および熱性痙攣プラス (FS+) であり、FS+ は、熱を伴う発作が 6 歳を超えて続き、そして / または無熱性強直性間代性発作を含むという点で FS と異なる。あまり一般的ではない表現型には、アブサンス発作、ミオクローヌス発作、またはアトニー発作、ミオクローヌス失立てんかんなどのさらにより重症の症候群が含まれる。このような表現型の多様性が 1 遺伝子の変異の分離に関連し得ることが、電位依存性ナトリウムチャンネル 1 サブユニット遺伝子 (SCN1B) の変異の同定を使用して確立された (Wallaceら、1998)。この変異 (C121W) は、保存されているシステイン残基を変化させ、推定ジスルフィド結合を破壊し、*in vitro* で 1 サブユニット機能を喪失させる。機能的 1 サブユニットが存在しない場合、ナトリウムチャンネルの

40

50

サブユニットの不活化が減速し、ナトリウム流入を増加させ、膜電位が脱分極し、興奮性亢進を引き起こし得る。変更遺伝子または環境はSCN1B遺伝子と相互作用することにより臨床的異質性が説明されるが、SCN1B変異は稀であることから、他の家族において大きな影響を与えるさらなる遺伝子がG E F S +の基礎となることが強く示唆される(Singhら、1999)。

【0003】

4つの家族におけるG E F S +が染色体2qにマッピングされている(Baulacら、1999; Moulardら、1999; Peifferら、1999; Lopes-Cendesら、2000)。最近、2つのG E F S +家族におけるニューロンの電位依存性ナトリウムチャンネル1(SCN1A)の変異が記載されている(Escaygrら、2000)。変異(T785dMおよびR1468H)は、チャンネルゲーティングの役割を果たすことが公知のチャンネルの高度に保存されたS4膜貫通セグメントに存在する。これらの変異はSCN1Aの不活化速度を減少させることができるので、-1サブユニット変異と類似の効果を有することが示唆される。

10

【0004】

G E F S +は、強力な遺伝的根拠、不完全浸透度ならびに遺伝子および表現型の異質性を伴う明白に共通の複雑性障害である。熱性痙攣は、集団の3%で起こるので、この表現型は、G E F S +遺伝子の遺伝的変異の結果としての発症に加えて、G E F S +家族において散発的に発症し得る(Wallaceら、1998)。また、いくつかの家族では、主要な効果の常染色体優性遺伝子が分離されるにもかかわらず、多くの場合臨床的に遺伝学的証拠(両親のいずれかからの遺伝性など)から、いくつかの小家族について、この障害が多因子性であることが示唆される(Singhら、1999)。これにもかかわらず、大家族では確認されつづけており、臨床的表現型分析を使用して、関連遺伝子を局在化し、最終的に同定する機会が与えられている。

20

【0005】

発明の開示

本発明者らは、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんに関連する電位依存性ナトリウムチャンネルの-1サブユニット(SCN1A)の3つの新規の変異を同定し、この遺伝子のヌクレオチド配列も決定した。

【0006】

本発明の1つの態様によれば、点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が起こり、前記変異により、構築されたナトリウムチャンネルの機能が破壊されててんかん表現型が得られるが、前記変異が-1サブユニットにおけるC2624TトランジションまたはG4943Aトランジションではない、哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルの変異サブユニットをコードする単離DNA分子が得られる。

30

【0007】

好ましくは、変異は点変異である。

【0008】

典型的には、変異は、細胞内ループ、好ましくは、ドメインIの膜貫通セグメント2と3との間の細胞内ループ、アミノ酸1656位のドメインIVのS4セグメント、または膜貫通ドメインのS5セグメントで起こる。好ましくは、変異により熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんの表現型が得られる。

40

【0009】

本発明の1つの形態では、変異は、SCN1Aのエクソン4に存在し、それによりアミノ酸188位で高度に保存されたアスパラギン酸残基がバリン残基に置換される。D188V変異はSCN1AのドメインIのS3セグメントのすぐ外側の細胞内ループに存在し、この変異は配列番号1に記載のSCN1Aコード配列の563位でのAからTへのヌクレオチドの置換の結果として起こる。

【0010】

本発明のさらなる形態では、変異は、SCN1Aのエクソン21に存在し、それによりア

50

ミノ酸 1353 位で高度に保存されているバリン残基がロイシン残基に保存される。V 1353 L 変異は S C N 1 A のドメイン I I I の S 5 セグメント中に存在し、この変異は配列番号 3 に記載の S C N 1 A コード配列の 4057 位での G から C へのヌクレオチドの置換の結果として起こる。

【0011】

本発明のなおさらなる形態では、変異は、S C N 1 A のエクソン 26 に存在し、それによりアミノ酸 1656 位で高度に保存されているイソロイシン残基がメチオニン残基に保存される。I 1656 M 変異は S C N 1 A のドメイン I V の S 4 セグメント中に存在し、この変異は配列番号 5 に記載の S C N 1 A コード配列の 4968 位での C から G へのヌクレオチドの置換の結果として起こる。

10

【0012】

配列番号 89 に記載の遺伝子のヌクレオチド配列もまた、本発明の一部を形成する。さらに、表 3 で同定した多型も本発明の一部を形成する（配列番号 7 ~ 9 および 11）。

【0013】

本発明はまた、点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される 1 つまたは複数のさらなる変異が起こる DNA 分子を含む。任意のこのような DNA 分子は、上記のてんかんに関連する変異を含み、機能的であるが、配列番号 1、3、および 5 に記載の DNA 分子と有意に異なってもよい。

【0014】

本発明のヌクレオチド配列を、種々の目的のために当該分野で受け入れられている方法を使用して操作することができる。これらには、遺伝子産物のクローニング、プロセッシング、および/または発現の修飾が含まれるが、これらに限定されない。遺伝子フラグメントの PCR 再構築および合成オリゴヌクレオチドの使用により、本発明のヌクレオチド配列を操作可能である。例えば、オリゴヌクレオチド媒介部位特異的変異誘発により新規の制限部位を作製し、発現パターンが変更し、スプライス変異型が産生されるさらなる変異を移入することができる。

20

【0015】

遺伝コードの縮重の結果として、多数のポリヌクレオチド配列、任意の公知の遺伝子および天然に存在する遺伝子のポリヌクレオチド配列との類似性が最小であり得るいくつかの配列を産生することができる。したがって、本発明には、可能なコドン選択に基づく選択の組み合わせによって作製することができるポリヌクレオチド配列の全ての可能な組み合わせが含まれる。本発明のポリヌクレオチド配列に適用される標準的なトリプレット遺伝コードにしたがってこれらの組み合わせが得られ、全てのこのようなバリエーションは特に開示するように考慮すべきである。

30

【0016】

本発明の DNA 分子には、cDNA、ゲノム DNA、合形成態、混合ポリマー、センスおよびアンチセンス鎖が含まれ、且つ化学的または生化学的に修飾することができるか当業者によって認識される非天然または誘導化ヌクレオチド塩基を含み得る。このような修飾には、標識、メチル化、挿入剤、アルキル化剤、および結合の修飾が含まれる。いくつかの例では、本発明のポリヌクレオチド配列とコドン使用頻度が実施的に異なるヌクレオチド配列を産生することが有利であり得る。例えば、特定のコドンが宿主によって使用される頻度に対応する特定の原核宿主または真核宿主におけるペプチドの発現速度を増加させるようにコドンを選択することができる。コードされたアミノ酸配列を変化させることなくヌクレオチド配列を変化させる他の理由には、天然に存在する変異配列から産生される転写物より望ましい特性（より長い半減期）を有する RNA 転写物の産生が含まれる。

40

【0017】

本発明はまた、完全な合成化学による本発明の DNA 配列の産生を含む。合成配列を、適切な宿主中の挿入コード配列の転写および翻訳調節に必要なエレメントを含む発現ベクターおよび細胞系に挿入することができる。これらのエレメントには、本発明のポリペプチドをコードする配列がより有効に翻訳される調節配列、プロモーター、5' および 3' 非

50

翻訳領域および特定の開始シグナル（ATG開始コドンおよびKozakコンセンサス配列など）を含み得る。開始コドンおよび上流調節配列を含む完全なコード配列を適切な発現ベクターに挿入する場合、さらなる調節シグナルは必要ない。しかし、コード配列またはそのフラグメントのみを挿入する場合、ベクターによって上記の外因性翻訳調節シグナルが得られるはずである。このようなシグナルは起源が様々であってよく、天然および合成の両方であってよい。使用する特定の宿主細胞系に適切なエンハンサーの封入によって発現効率を増大させることができる（Scharfら、1994）。

**【0018】**

本発明はまた、本明細書中に記載の配列の相補物である核酸分子を含む。

**【0019】**

本発明のさらに別の態様によれば、配列番号1、3、5、7、8、9、11、および89のいずれか1つに記載のヌクレオチドからなる単離DNA分子が得られる。

**【0020】**

本発明により、本発明のポリヌクレオチドまたはその変異型から精製ポリペプチドまたはタンパク質が調製される。これを行うために、宿主細胞を、上記のDNA分子で形質転換することができる。典型的には、宿主細胞と本発明のDNA分子を含む発現ベクターでトランスフェクトする。種々の発現ベクター/宿主系を使用して、本発明のポリペプチドをコードする配列を含めるか発現することができる。これらには、プラスミドまたはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物；酵母発現ベクターで形質転換された酵母；ウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）で感染された昆虫細胞系；またはマウス、他の動物、もしくはヒトの組織細胞系が含まれるが、これらに限定されない。哺乳動物細胞を使用し、種々の発現ベクター（プラスミド、コスミド、およびワクシニアウイルス発現系などのウイルス系を含む）を使用してタンパク質を発現することができる。本発明は、使用した宿主細胞によって制限されない。

**【0021】**

本発明のポリヌクレオチド配列またはその変異型を、哺乳動物系で組換えタンパク質を長期産生させるように細胞株で安定に発現させることができる。本発明のポリペプチドをコードする配列を、同一または異なるベクター中にウイルスの複製起点および/または内因性発現エレメントおよび選択マーカー遺伝子を含み得る発現ベクターを使用して細胞株に形質転換することができる。選択マーカーは選択因子への耐性を付与し、その存在により、移入配列を首尾よく発現する細胞を成長および回収可能である。安定に形質転換した細胞の耐性クローンを、細胞型に適切な組織培養技術を使用して増殖させることができる。

**【0022】**

形質転換細胞によって産生されたタンパク質を、使用した配列および/またはベクターに依存して細胞内に分泌または保持することができる。当業者に理解されるように、タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターを、原核または真核細胞膜を通過してタンパク質を直接分泌するシグナル配列を含むようにデザインすることができる。

**【0023】**

さらに、挿入配列の発現を調整する能力または所望の様式で発現タンパク質をプロセッシングする能力について宿主細胞株を選択することができる。ポリペプチドのこのような修飾には、アセチル化、グリコシル化、リン酸化、およびアシル化が含まれるが、これらに限定されない。タンパク質の「プレプロ」形態の翻訳後切断を使用して、タンパク質のターゲティング、折りたたみ、および/または活性を特定することもできる。翻訳活性のための特定の細胞機構および特徴的機構を有する異なる宿主細胞（例えば、CHOまたはHeLa細胞）は、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ATCC）から利用可能であり、外来タンパク質の正確な修飾およびプロセッシングを確実にするように選択することができる。

**【0024】**

抗体産生などのために大量の遺伝子が必要である場合、T5またはT7バクテリオファージ誘導プロモーターを含むベクターなどのこのタンパク質の高発現レベルを支持するベク

10

20

30

40

50

ターを使用することができる。本発明はまた、タンパク質の重要な機能的ドメインを含む融合タンパク質の作製および単離における上記の発現系の使用を含む。これらの融合タンパク質を、結合、構造、および機能の研究ならびに適切な抗体の産生に使用する。

**【0025】**

融合タンパク質としてタンパク質を発現および精製するために、本発明の適切なポリヌクレオチド配列を、別のペプチド（例えば、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ）をコードするヌクレオチド配列を含むベクターに挿入する。原核細胞または真核細胞から融合タンパク質を発現および回収する。次いで、融合タンパク質を、融合ベクター配列に基づく親和性クロマトグラフィーによって精製することができる。次いで、融合タンパク質の酵素切断によって所望のタンパク質を得る。

10

**【0026】**

本発明のポリペプチドフラグメントを、固相技術を使用した直接的ペプチド合成によって産生することもできる。ABI 431Aペプチド合成機（Perkin-Elmer）の使用によって合成を行うことができる。このタンパク質の種々のフラグメントを、個別に合成し、その後合わせて全長分子を産生することができる。

**【0027】**

本発明のさらに別の態様によれば、哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルであり、点変異、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が起り、前記変異により、構築されたナトリウムチャンネルの機能が破壊されててんかん表現型が得られるが、前記変異が-1サブユニットにおけるT785MトランジションまたはR1648Hトランジションではない単離ポリペプチドが得られる。

20

**【0028】**

好ましくは、変異は、細胞内ループ、好ましくは、ドメインIの膜貫通セグメント2と3との間の細胞内ループ、アミノ酸1656位のドメインIVのS4セグメント、またはSCN1Aの膜貫通ドメインのS5セグメントで起こる。好ましくは、変異により熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんの表現型が得られる。

**【0029】**

本発明の1つの形態では、変異は、高度に保存されたアスパラギン酸残基がSCN1AのドメインIのS3セグメントのすぐ外側に存在する細胞内ドメイン中に存在するバリン残基に置換される置換である。好ましくは、置換は、配列番号2に記載のD188Vトランジションである。

30

**【0030】**

本発明のさらなる形態では、変異は、高度に保存されたバリン酸残基がSCN1AのドメインIIIのS5セグメント中に存在するロイシン残基に置換される置換である。好ましくは、置換は、配列番号4に記載のV1353Lトランジションである。

**【0031】**

本発明のなおさらなる形態では、変異は、高度に保存されたイソロイシン残基がSCN1AのドメインIVのS4セグメント中に存在するメチオニン残基に置換される置換である。好ましくは、置換は、配列番号6に記載のI1656Mトランジションである。

**【0032】**

さらに、表3で同定した多型は、本発明の一部を形成する（配列番号10および12）。これらの多型はSCN1Aの変化を反映し、ナトリウムチャンネル機能がわずかに変化し得る。これらのわずかな変化により個体がてんかんを起こしやすくなり、他のイオンチャンネルの変化と組み合わせて発現される場合、疾患の特定のサブタイプを発症し得る（PCT/AU01/00872を参照のこと）。

40

**【0033】**

本発明の単離ポリペプチドを、てんかんに関連する変異に加えて、置換、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される1つまたは複数の変異に供することができた。典型的には、これらの変異は、保存的置換である。

**【0034】**

50

本発明のさらに別の態様によれば、配列番号 2、4、6、10、および 12 のいずれか 1 つに記載の配列を含む単離ポリペプチドが得られる。

【0035】

本発明のさらに別の態様によれば、配列番号 2、4、6、10、および 12 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドが得られる。

【0036】

本発明のさらに別の態様によれば、構築された哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルであり、置換、欠失、挿入、および再配列からなる群から選択される変異が複合体のサブユニット中で起こる、単離ポリペプチド複合体が得られる。変異には、膜貫通セグメント 2 と 3 との間の細胞内ループ、アミノ酸 1656 位のドメイン IV の S4 セグメント、またはサブユニットの膜貫通ドメインの S5 ドメイン中の変異が含まれる。特定の態様では、サブユニット中にこのような任意の変異を有する構築された哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルにより、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん、またはナトリウムチャンネルに関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）を発症する。

10

【0037】

特定の態様では、構築された哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルであり、膜貫通セグメント 2 と 3 との間細胞内ループ、アミノ酸 1656 位のドメイン IV の S4 セグメント、またはチャンネルの SCN1A サブユニットの膜貫通ドメインの S5 セグメントに変異を有する複合体が得られる。

20

【0038】

本発明のさらに別の態様によれば、(1) ポリペプチド産生に有効な条件下で上記の核酸分子を含む発現ベクターでトランスフェクトした宿主細胞を培養する工程と、(2) 変異サブユニットを回収する工程とを含む、哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルの変異サブユニットであるポリペプチドを調製する方法が得られる。

【0039】

変異サブユニットもまたナトリウムチャンネルの他のサブユニットで構築して構築された変異ナトリウムチャンネルを回収することができる。

30

【0040】

本発明のさらに別の態様によれば、上記プロセスの産物であるポリペプチドが得られる。

【0041】

次いで、実質的に精製されたタンパク質またはそのフラグメントを、さらなる生化学分析で使用して、例えば、タンパク質の X 線結晶学または核磁気共鳴 (NMR) によって二次構造および三次構造を確立することができる。構造決定により変異ナトリウムチャンネルと相互作用するか、全体的なナトリウムチャンネルタンパク質の電荷配置を変化させるか、他のタンパク質との相互作用を変化させるか、細胞中のその機能を変化させる医薬品を合理的にデザインすることが可能である。

40

【0042】

これらのタンパク質においててんかんに関連する変異が同定されている、変異ナトリウムチャンネルサブユニットが正常遺伝子もしくは変異遺伝子または遺伝子産物のいずれかの存在をスクリーニングまたは検出するための種々のハイブリッド形成および免疫アッセイを含むさらなる適用に有用であることが認識される。本発明はまた、てんかんの治療および野生型および変異核酸分子を有するてんかんの診断が可能である。特に、本発明は、上記の熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の治療および診断が可能である。

【0043】

治療への適用

50

本発明の1つの態様によれば、上記の変異が起こった場合、特に、膜貫通セグメント2と3との間の細胞内ループ、アミノ酸1656位のドメインIVのS4セグメント、またはサブユニットの膜貫通ドメインのS5セグメントの変異を含む場合、ナトリウムチャネルの選択的アンタゴニスト、アゴニスト、またはモジュレーターを投与する工程を含む、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャネル機能障害に関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など）、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）の治療方法が得られる。

10

**【0044】**

本発明のさらに別の態様では、上記の変異が起こった場合、特に、膜貫通セグメント2と3との間の細胞内ループ、アミノ酸1656位のドメインIVのS4セグメント、またはサブユニットの膜貫通ドメインのS5セグメントの変異を含む場合であって、前記変異がてんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャネル機能障害に関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など）、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）を含む傷害の原因である、上記障害の治療薬の製造におけるナトリウムチャネルへのナトリウムチャネルの選択的アンタゴニスト、アゴニスト、またはモジュレーターの使用が得られる。

20

**【0045】**

本発明の1つの態様では、適切なアンタゴニストまたはモジュレーターはサブユニットの変異を含むナトリウムチャネル（本発明の一部を形成するナトリウムチャネルを含む）に対する野生型機能を回復させる。

**【0046】**

当該分野で周知の方法を使用し、変異ナトリウムチャネルを使用して、疾患の原因である変異チャネルに特異的な抗体を産生するか、変異ナトリウムチャネルに特異的に結合する医薬品を同定するための医薬品ライブラリーをスクリーニングすることができる。

30

**【0047】**

1つの態様では、変異ナトリウムチャネルに特異的に結合する抗体を、アンタゴニストまたはモジュレーターとして、または間接的に医薬品を変異ナトリウムチャネルを発現する細胞または組織に輸送するための送達機構として使用することができる。

**【0048】**

本発明のなおさらなる態様では、上記のポリペプチドと免疫学的な反応性を示すが、野生型ナトリウムチャネルまたはそのサブユニットとは反応性を示さない抗体が得られる。

**【0049】**

特に、受容体を含むサブユニットにおいて上記の障害の原因である変異を含む構築されたナトリウムチャネルに対する抗体が得られる。このような抗体には、当業者に理解されているポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、および一本鎖抗体を含み得るが、これらに限定されない。

40

**【0050】**

抗体産生のために、ウサギ、ラット、ヤギ、マウス、ヒト、およびその他を含む種々の宿主を、上記のポリペプチドまたは免疫原性を示すその任意のフラグメントもしくはオリゴペプチドの注射によって免疫化することができる。種々のアジュバントを使用して、免疫応答を増加させることができ、これらのアジュバントには、水酸化アルミニウムなどのフロイントミネラルゲルおよびリゾレシチンなどの界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。ヒトで使用されるアジュバントには、BCG（弱毒化ウシ結核菌株）および *Corynebacterium parvum* が含まれる。

50

## 【0051】

変異ナトリウムチャンネルに対する抗体を誘導するために使用されるオリゴペプチド、ペプチド、またはフラグメントは、少なくとも5個のアミノ酸、より好ましくは少なくとも10個のアミノ酸からなるアミノ酸を有することが好ましい。これらのオリゴヌクレオチド、ペプチド、またはフラグメントは、天然タンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であり、天然に存在する小分子のアミノ酸配列全体を含むことも好ましい。ナトリウムチャンネルアミノ酸の短鎖を別のタンパク質（例えばK L H）の鎖と融合することができ、キメラ分子に対する抗体を使用することができる。

## 【0052】

変異ナトリウムチャンネルに対するモノクローナル抗体を、培養での連続継代細胞系による抗体分子産生が提供される任意の技術を使用して調製することができる。これらには、ハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術、およびEBV-ハイブリドーマ技術が含まれるが、これらに限定されない。（例えば、Kohlerら、1975；Kozborら、1985；Coteら、1983；Coleら、1984を参照のこと）。

## 【0053】

リンパ球集団での*in vivo*産生の誘導または高度に特異的な結合試薬の免疫グロブリンライブラリーもしくはパネルのスクリーニングによって抗体を産生することもできる。（例えば、Orlandiら、1989；Winterら、1991を参照のこと）。

## 【0054】

変異ナトリウムチャンネルの特異的結合部位を含む抗体フラグメントを作製することもできる。例えば、このようなフラグメントには、抗体分子のペプシン消化によって産生されるF(ab')<sub>2</sub>フラグメントおよびF(ab')<sub>2</sub>フラグメントのジスルフィド結合の還元によって作製されるFabフラグメントが含まれる。あるいは、所望の特異性を有するモノクローナル抗体が迅速且つ容易に同定されるようなFab発現ライブラリーを構築することが可能である。（例えば、Huseら、1989を参照のこと）。

## 【0055】

所望の特異性を有する抗体の同定スクリーニングのために種々の免疫アッセイを使用することができる。多数の競合結合プロトコールまたは特異性が確立されたポリクローナル抗体もしくはモノクローナル抗体のいずれかを使用した免疫二量体アッセイが当該分野で周知である。このような免疫アッセイは、典型的には、ナトリウムチャンネルとその特異的抗体との間の複合体形成の測定を含む。2つの非妨害ナトリウムチャンネルエピトープに反応性を示す抗体を使用した2つの部位のモノクローナルベースの免疫アッセイを使用することもできる。

## 【0056】

本発明のさらなる態様では、上記の任意の1つのDNA分子の相補物（アンチセンス）であり、変異ナトリウムチャンネルサブユニットをコードするmRNAとハイブリッド形成するRNA分子をコードする単離DNA分子を治療が必要な患者に投与する工程を含む、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など）、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）の治療方法が得られる。

## 【0057】

典型的には、本発明のポリヌクレオチドの相補物を発現するベクターを、このような治療が必要な患者に投与することができる。アンチセンスストラテジーは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの使用、アンチセンスRNA、リボザイム、およびDNアーゼの注射、ならびにアンチセンスRNA発現ベクターのトランスフェクションを含む種々のアプローチを使用することができる。細胞または組織へのベクターの多数の移入法が利用可能であり、*in vivo*、*in vitro*、および*ex vivo*で等しく適切である。e x

v i v o 療法のために、ベクターを患者から採取した幹細胞に移入し、この患者に自家移植片を戻すためのクローンを増殖することができる。トランスフェクション、リボソーム注入、またはポリカチオン性ポリマーによる送達を、当該分野で周知の方法を使用して達成することができる。(例えば、Goldmanら、1997を参照のこと)。

【0058】

本発明のなおさらなる態様では、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害(悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症(低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など)、および心律動異常(QT延長症候群など)が含まれるが、これらに限定されない)の治療薬の製造における、本発明のDNA分子の相補物であり、変異ナトリウムチャンネルサブユニットをコードするmRNAとハイブリッド形成するRNA分子をコードする、単離DNA分子の使用が得られる。

10

【0059】

さらなる態様では、適切なアゴニストまたはモジュレーターには、上記のサブユニットの変異を含むナトリウムチャンネルの野生型活性を修復することができる小分子を含み得るか、チャンネルを正常な機能に修復することができる変異ナトリウムチャンネルに対する抗体を含み得る。

【0060】

下記の薬物スクリーニングにおいて本発明の核酸およびペプチドを使用して、治療に適切な小分子を同定することができる。

20

【0061】

さらなる実施形態では、本発明の任意のアゴニスト、アンタゴニスト、モジュレーター、抗体、相補配列、またはベクターを、単独または他の適切な治療薬と組み合わせて投与することができる。従来薬学の原理に従って、当業者は適切に薬剤を選択することができる。治療薬の組み合わせにより、上記の種々の障害を治療または予防するように相乗的に作用することができる。このアプローチを使用して、より低用量の各薬剤で治療効果を得ることが可能であり、それにより副作用の可能性も減少し得る。

【0062】

薬物スクリーニング

本発明のさらに別の態様では、本発明のペプチド、特に精製された変異ナトリウムチャンネルサブユニットポリペプチドおよびこれらを発現する細胞は、種々の技術での候補医薬品のスクリーニングに有用である。てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害(悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症(低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など)、および心律動異常(QT延長症候群など)が含まれるが、これらに限定されない)の治療に有用な治療薬は、本発明のポリペプチドに対する結合親和性を示すようであることが認識される。

30

【0063】

このような技術には、好ましくは競合結合アッセイにおけるポリペプチドまたはフラグメントを発現する組換え分子で安定に形質転換された真核または原核宿主細胞の使用が含まれるが、これらに限定されない。結合アッセイは、変異ナトリウムチャンネルサブユニットポリペプチドまたはフラグメントと試験薬剤との間の複合体の形成を測定するか、試験薬剤が変異ナトリウムチャンネルサブユニットポリペプチドまたはフラグメントと試験薬剤との間の複合体の形成を妨害する程度を測定する。

40

【0064】

別の薬物スクリーニング技術により、変異ナトリウムチャンネルサブユニットポリペプチドまたはこれらを含むナトリウムチャンネルに対して適切な結合親和性を有する化合物の高処理スクリーニングが得られる(PC T公開出願WO 84 / 03564を参照のこと)。

50

この記載の技術では、多数の小ペプチド試験化合物を固相上で合成し、変異ナトリウムチャンネルまたは変異ナトリウムチャンネル サブユニットポリペプチドの結合および洗浄によってアッセイすることができる。結合した変異ナトリウムチャンネルまたは変異ナトリウムチャンネル サブユニットポリペプチドを、当該分野で周知の方法によって検出する。種々のこの技術では、本発明の精製ポリペプチドを、プレート上に直接コーティングして相互作用した試験化合物を同定することができる。

【0065】

本発明はまた、変異ナトリウムチャンネルに特異的に結合することができる中和抗体がこれに結合する試験化合物と競合する競合薬物スクリーニングアッセイの使用を意図する。この様式では、抗体を使用して、変異ナトリウムチャンネルの1つまたは複数の抗原決定基を共有する任意のペプチドの存在を検出することができる。

10

【0066】

本発明は、変異ナトリウムチャンネル サブユニット（特に、本発明のもの）を保有する形質転換細胞、トランスフェクトもしくは注射卵母細胞、または動物モデル（トランスジェニック動物または遺伝子標的化（ノックイン）動物など（以下を参照のこと））における本発明のポリペプチドの使用による化合物のスクリーニングに特に有用である。特定の薬物を、培養中細胞に添加するか、変異ナトリウムチャンネル サブユニットを含む動物モデルに投与して、チャンネルの電流に対する効果を野生型ナトリウムチャンネルを含む細胞または動物の電流と比較する。電流をより正常なレベルに変化させる薬物候補は、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよび上記のナトリウムチャンネルに関連する他の障害の治療または予防に有用である。

20

【0067】

本発明のポリペプチドを、組み合わせライブラリーテクノロジーの結果として開発された化合物のスクリーニングに使用することもできる。これにより、ポリペプチドの活性を調整する能力について多数の異なる物質を試験する方法が得られる。このようなライブラリーおよび当該分野で公知のその使用と共にペプチドライブラリーを使用することが好ましい（W097/02048を参照のこと）。

【0068】

ポリペプチド機能のモジュレーターとして同定された物質は、本質的にペプチドでも非ペプチドでもよい。多くの *in vivo* の薬学的適用において非ペプチド「小分子」がしばしば好ましい。さらに、類似物または模倣物を、薬学的用途のためにデザインすることができる。公知の薬学的に活性な化合物（「リード」化合物）に基づいた模倣物のデザインは、新規の医薬品開発への共通のアプローチである。元の活性化合物が合成が困難であるか高価である場合、または望ましくない投与方法が得られる場合にこれはしばしば望ましい。模倣物デザインの場合、標的特性の決定に重要な元の活性化合物の特定の部分を同定する。化合物の活性領域のこれらの部分または残渣は、その薬理作用団として公知である。一旦見出されると、薬理作用団の構造をX線回折データおよびNMRを含む各種情報源由来のデータを使用してその物理的性質によってモデリングする。次いで、薬理作用団を模倣する化学基を付加することができるテンプレート分子を選択する。模倣物の合成が容易であり、薬学的に許容可能であると考えられ、*in vivo* で分解されず、リード化合物の生物活性を保持するように選択することができる。*in vivo* または臨床試験に有用な1つまたは複数の模倣物が選択されるようにさらなる最適化または修飾を行うことができる。

30

40

【0069】

標的特異的抗体を単離し、その結晶構造を解析することも可能である。原則的には、このアプローチにより薬理作用団が得られ、その後の薬物デザインは上記に基づくことができる。概して機能的な薬理的に活性な抗体に対する抗イディオタイプ抗体（抗ids）の作製によってタンパク質の結晶学的解析を回避することが可能である。鏡像の鏡像として、抗idsの結合部位は、元の受容体のアナログであると予想される。次いで、抗idsを使用して、科学的または生物学的に産生されたペプチドバンクからペプチドを単離すること

50

ができる。

【0070】

上記の任意の治療方法を、このような療法を必要とする任意の被験体（例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、サル、および最も好ましくはヒトなどの哺乳動物が含まれる）に適用することができる。

【0071】

診断への適用

本発明のポリヌクレオチド配列を、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよびナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など）、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）の診断に使用することができるので、これらの障害の診断における本発明のDNA分子の使用が意図される。

【0072】

本発明の別の実施形態では、診断に使用することができるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、ゲノムDNA、ならびに相補RNAおよびDNA分子が含まれる。ポリヌクレオチドを使用して、生体サンプル中の遺伝子発現を検出および定量することができる。診断用のゲノムDNAを、体細胞（血液中に存在するものなど）、組織生検、外科標本、または剖検材料から得ることができる。DNAを単離し、特定の配列の検出に直接使用するか、分析前にポリメラーゼ連鎖反応（PCR）で増幅することができる。同様に、PCR増幅を使用するか使用しないでRNAまたはcDNAを使用することもできる。特定の核酸配列を検出するために、特定のオリゴヌクレオチドを使用したハイブリッド形成、制限酵素消化およびマッピング、PCRマッピング、RNAアーゼ保護、ならびに種々の他の方法を使用することができる。例えば、ナトリウムチャンネルサブユニット由来の増幅産物の直接ヌクレオチド配列決定を使用することができる。サンプルアンプリコン配列を、野生型アンプリコン配列と比較して、ヌクレオチドの相違の存在（または非存在）を同定する。

【0073】

本発明のさらなる態様によれば、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよび上記のナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の診断における上記のポリペプチドの使用が得られる。

【0074】

診断アッセイがナトリウムチャンネルを構築する変異タンパク質に基づく場合、種々のアプローチが可能である。例えば、ナトリウムチャンネルの一部を形成する正常および変異のサブユニットタンパク質の電気泳動移動度の相違のモニタリングによって診断することができる。このようなアプローチは、電荷置換が存在するか、挿入、欠失、または置換により得られたタンパク質の電気泳動移動度が有意に変化する変異の同定に特に有用である。あるいは、診断は、正常および変異タンパク質のタンパク質分解パターンの相違、種々のアミノ酸残基のモル比の相違、または遺伝子産物の機能の変異を示す機能アッセイに基づき得る。

【0075】

別の態様では、変異ナトリウムチャンネルに特異的に結合する抗体を、てんかんの診断、または変異ナトリウムチャンネルのアゴニスト、アンタゴニスト、モジュレーター、またはインヒビターで治療した患者をモニターするアッセイで使用することができる。診断に有用な抗体を、治療薬について上記と同一の様式で調製することができる。変異ナトリウムチャンネルを検出するための診断アッセイには、ヒト体液または細胞もしくは組織の抽出物における変異ナトリウムチャンネルを検出するために抗体および標識を使用する方法が含まれる。改変を行うか行わずに抗体を使用することができ、レポーター分子の共有結合または非共有結合によって標識することができる。

10

20

30

40

50

## 【0076】

ELISA、RIA、およびFACSを含む変異ナトリウムチャンネルの存在を測定する種々のプロトコルが当該分野で公知であり、てんかん、特に熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんおよび上記のナトリウムチャンネル機能障害に関連する他の障害の診断の基本が得られる。変異チャンネルの発現を、試験哺乳動物被験体（好ましくは、ヒト）から採取した体液または細胞抽出物とチャンネルに対する抗体との複合体形成に適切な条件下での組み合わせによって確立する。複合体の形成量を、種々の方法、好ましくは光度測定手段によって定量することができる。変異チャンネルに特異的な抗体は、変異チャンネルを発現する個体のみと結合し、野生型チャンネルのみを発現する個体（すなわち、正常な個体）には結合しない。これにより疾患診断の基礎が確立される。

10

## 【0077】

一旦個体が罹患していると診断されると、有効な治療を開始することができる。これらは、変異チャンネルへ変異チャンネルの選択的モジュレーターまたはアンタゴニスト（上記の抗体または変異補体など）を投与する工程を含む。別の治療は、正常なチャンネル機能に修復するために変異チャンネルへ選択的アゴニストまたはモジュレーターを投与する工程を含む。

## 【0078】

マイクロアレイ

さらなる実施形態では、本明細書中に記載の完全長cDNA、オリゴヌクレオチド、または任意のポリヌクレオチド由来のより長いフラグメントを、マイクロアレイのプロンプとして使用することができる。マイクロアレイを使用して、多数の遺伝子の発現レベルを同時にモニターし、遺伝子の変異型、変異体、および多型を同定することができる。この情報を使用して、遺伝子の機能を決定し、障害の遺伝的根拠を理解し、障害を診断し、治療薬を開発し、その活性をモニターすることができる。マイクロアレイを、当該分野で公知の方法を使用して、調製、使用、および分析することができる。（例えば、Schenara、1996；Hellerら、1997を参照のこと）。

20

## 【0079】

本発明のさらなる態様によれば、特定のナトリウムチャンネルサブユニットのヒト変異の結果として作成された動物モデルから得た神経物質、特異本発明で開示された神経物質をマイクロアレイ実験で使用することができる。これらの実験を行って、正常なコントロール脳組織に対するてんかんの脳組織の特定のナトリウムチャンネルサブユニットの発現レベルまたは全脳ライブラリー由来の任意のcDNAクローンを同定することができる。2つの組織の間のナトリウムチャンネルサブユニットを含む遺伝子の発現レベルの変動は、動物モデルに存在する元のナトリウムチャンネル変異の原因または結果のいずれかとしててんかんプロセスに関連することを示す。マイクロアレイを上記のように調製することができる。

30

## 【0080】

形質転換宿主

本発明はまた、本発明のDNA分子で形質転換された、遺伝子が改変された（ノックアウト、ノックイン、およびトランスジェニック）、非ヒト動物モデルを提供する。これらの動物は、ナトリウムチャンネルに関連する疾患の機構を研究するためのナトリウムチャンネル機能の研究、候補薬学的化合物のスクリーニング、変異ナトリウムチャンネルを発現する移植哺乳動物細胞培養物の作製、および潜在的な治療介入の評価に有用である。

40

## 【0081】

本発明の動物モデルに適切な動物種には、ラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびサルおよびチンパンジーなどの非ヒト霊長類が含まれるが、これらに限定されない。比較的操作が容易で寿命が短いので、最初の研究には遺伝子操作したマウスおよびラットが非常に望ましい。迅速にスクリーニング可能であり、取扱いがさらに容易であるので、一定の研究にはトランスジェニック酵母または無脊椎動物が適切且つ好ましい。長期研究には、ヒトと類似している非ヒト霊長類

50

が望ましい。

【0082】

変異ナトリウムチャンネルの動物モデルを作製するために、いくつかの方法を使用することができる。これらには、相同な動物遺伝子の特異的変異、相同組換えによる野生型ヒト遺伝子および/またはヒト化動物遺伝子の挿入、野生型、変異、もしくは人工プロモーターエレメントを使用したゲノムまたはミニ遺伝子cDNAとしての変異(1つまたは複数)ヒト遺伝子の挿入、または相同組換えによる内因性遺伝子的人為的に改変したフラグメントの挿入が含まれるが、これらに限定されない。改変には、変異終止コドンの挿入、DNA配列の欠失、またはCreリコンビナーゼなどの酵素によって認識される組換えエレメント(loxp部位)の封入が含まれる。

10

【0083】

好ましいトランスジェニックまたは遺伝子標的化(ノックイン)マウスを作製するために、ナトリウムチャンネルサブユニットの変異バージョンを、それぞれ標準的な卵母細胞微量注入技術を使用してマウス生殖細胞系に挿入するか、胚性幹細胞にトランスフェクトすることができる。あるいは、内因性ナトリウムチャンネルサブユニット遺伝子を不活化するか置換することが望ましい場合、胚性幹細胞を使用した相同組換えを適用することができる。

【0084】

卵母細胞注射のために、変異ナトリウムチャンネルサブユニット遺伝子の1または複数のコピーを、受精直後のマウス卵母細胞の前核に挿入することができる。次いで、この卵母細胞を、偽妊娠養母に再移植する。次いで、新生マウスを、他の組織由来のテールDNAまたはDNAの分析を使用して特定のヒトサブユニット遺伝子配列の存在について構成要素をスクリーニングすることができる。導入遺伝子は、YAC、BAC、PAC、または他の染色体DNAフラグメントとして注射された完全なゲノム配列、天然のプロモーターもしくは異種プロモーターのいずれかを含む完全なcDNA、または全てのコード領域および最適な発現に必要であることが見出されている他のエレメントを含むミニ遺伝子のいずれかであり得る。

20

【0085】

本発明のさらに別の態様によれば、候補薬学的化合物のスクリーニングのための上記の遺伝子改変非ヒト動物の使用が得られる。

30

【0086】

多数の先行技術の刊行物について本明細書で言及しているが、この引例は任意のこれらの書類がオーストラリアまたは他の任意の国の当該分野の共通の一般知識の一部を形成していることを許可していないことが明白に理解される。

【0087】

本明細書および特許請求の範囲を通して、用語「含む」(「comprise」、「comprises」、「comprising」)は、文脈上必要である場合を除き、非排他的意味で使用される。

【0088】

図面の簡単な説明

40

本発明の好ましい形態を、例示のみの目的で以下の実施例および添付の図面を参照して記載する。

図1は、三家族の熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん(GSFS+)の家系図を示す。文字(X、Y、またはZ)または0を割り当てていない個体由来のDNAは使用していない。A: Scheffer & Berkovic (1997)における図1に基づいてそれぞれ番号をつけたオーストラリア人の家族の家系図。B: アシュケナジ人家族の家系図。C: ドルーズ人家族の家系図。

図2は、この研究で同定された3つの変異の位置を示す、ナトリウムチャンネルのサブユニット(SCN1A)の略図である。

図3は、ナトリウムチャンネルのアミノ酸アラインメントを示す図である。3つのSCN1

50

A 変異を囲むナトリウムチャンネルアミノ酸のアラインメント。

【0089】

#### 発明実施の形態

##### 実施例1：罹患親族の臨床診断

53人の関連のないGEFS+表現型の発端者群を研究した。これらの被験体を、双生児および家族の研究ならびに日常的な治療法に基づいて確認した。発端者および親族の表現型を、上記のように分類した(Scheffer & Berkovic 1997; Singhら、1999)。少なくとも1人の発端者の一等親血縁者がGEFS+範囲内の表現型を有している家族(n=36)。全ての被験体からインフォームドコンセントを得た。

10

【0090】

本明細書中に詳述の図1Aのオーストラリア人家族(Scheffer & Berkovic 1997; Lopes-Cendesら、2000)は、GEFS+症候群を最初に描写および説明した最初の家系図である。

【0091】

図1Bのイスラエル人家族は、アシュケナジ人を起源とし、6世代にわたる。12人の親族が痙攣を発症していた。2人の最も老いた親族(I-2、III-3)では、小児期に痙攣を発症しているが、データは表現型が分類されるほど十分ではない。痙攣を発症した他の10人の親族のうち、3人は9~13ヶ月で熱性痙攣を発症していた。全ての発作は熱を伴って発症し、1~4歳の間にそれぞれ1~7回の発作を伴って鎮静される。5人が9~24ヶ月で熱性痙攣プラスを発症し、5~41歳の間にそれぞれ2~15回の発作を伴って鎮静される。幼児期の痙攣は、熱性痙攣と無熱性強直性間代性発作の両方であるが、十代と成人期との間に稀に発症する痙攣は無熱性である。被験体V-16は、6ヶ月から5歳の間に約20回の無熱性痙攣を発症し、5~15歳で10回の無熱性強直性間代性発作を発症し、中程度の学習障害に関連する複雑部分発作を発症するより重篤な表現型を有していた。彼女を、熱性痙攣プラスおよび複雑部分発作を有する個体と分類した。彼女の姉(V-15)は、典型的な熱性痙攣プラスを発症し、14歳の弟(V-17)は、熱性痙攣を発症しないが、12歳6ヶ月および14歳で無熱性強直性間代性発作を発症した。連鎖分析のために、無熱性強直性間代性発作しか発症しなかったが、彼を発症個体とみなした。V-16(上記を参照のこと)以外の全ての罹患被験体は知能が正常または優れており、全員に通常の神経学的試験を行った。てんかんの活動期に時折脳波記録(EEG)研究を行い、結果は通常正常であるか全般放電を示すと報告された。

20

30

【0092】

第2のイスラエル人家族は、ドルーズ人起源であり、両親は異なるが近くの村に住み、親戚であるとは知られていない。この家族は、2世代であり、4人の親族が痙攣を発症していた(図1Cを参照のこと)。41歳の発端者(I-2)は、時折発熱を伴って何百回もの強直性間代性発作を発症した。これらは4歳から始まり、研究時まで1月に約1回の割合で継続していた。発端者は、中程度の知能障害者であった。EEGは、不規則な全般性の棘波および多棘波放電が認められ、熱性痙攣プラスと診断された。彼女の4人の子供のうち、年長の子供は罹患せず(II-1)、2人の子供は熱性痙攣を罹患し(II-2、II-4)、1人の子供は熱性痙攣プラスを発症した(II-3)。

40

【0093】

##### 実施例2：SCN1Aゲノムクローンの単離および配列決定

本研究の開始時に、ヒトSCN1A遺伝子の全長配列は公知ではなかった。この配列を決定するために、Genome Systemから入手したヒトBACライブラリーを最初にスクリーニングして、SCN1A遺伝子を含むヒトゲノム配列を同定した。BACフィルターを、ヒトSCN1Aの部分的cDNA配列(Genbankアクセッション番号X65362)からデザインしたプライマー対5'AGATGACCAAGAGTGAATA TGTGACTAC3'(配列番号13)および5'CCAAATGGTAAATAAT AATGGCGT3'(配列番号14)を使用して増幅したPCR産物でスクリーニング

50

した。

【0094】

製造者の説明にしたがって、BACフィルターをハイブリッド形成させ、洗浄した。最初に、膜を大きなガラスボトル中で、20mlの6×SSC；0.5%SDS；5×デンハート溶液；100μg/ml変性サケ精子DNAにて65℃で少なくとも2時間それぞれ予備ハイブリッド形成させた。[<sup>32</sup>P]dCTP標識プローブとの一晩のハイブリッド形成を、65℃の6×SSC；0.5%SDS；100μg/ml変性サケ精子DNAを含む20mlの溶液で行った。フィルターを以下の溶液で連続的に洗浄した：2×SSC；0.5%SDS（室温で5分間）、2×SSC；0.1%SDS（室温で15分間）および0.1×SSC；0.5%SDS（必要ならば37℃で1時間）。

10

【0095】

このハイブリッド形成物から多数のBACクローンを同定し、サブクローニングおよび配列決定のためにBAC129e04を選択した。このBACクローン由来のDNAを、噴霧によって切断した（10psiで45秒間）。次いで、切断されたDNAを標準的な方法（Sambrookら、1989）を使用して平滑末端にし、アガロースゲルで泳動して2～4Kbのサイズ範囲でDNAを単離した。QIAquickカラム（Qiagen）を使用してこれらのフラグメントのアガロースを洗浄し、puc18にライゲーションし、これを使用してコンピテントXL-1 Blue E.coli細胞に形質転換した。形質転換クローンからDNAを単離し、ベクター特異的プライマーを使用してABI377シーケンサーによって配列決定し、BACクローンの被覆度1Xを得た。配列データをPhred、Phrap、およびGap4項処理配列決定ソフトウェアを使用してコンティグに構築する。SCN1Aの全長ヒトcDNA配列が知られていないので、ラットScn1aのcDNA配列（Genbank Accession Number M22253）に基づいてエクソン-イントロン境界を予想した。

20

【0096】

ヒトSCN1A遺伝子は、8,381塩基対長と決定され、100Kbを超えるゲノムDNAにわたり27個のエクソンに配置されている。関連するナトリウムチャンネルSCN4A、SCN5A、およびSCN8Aとの比較を容易にするために、SCN1Aの第1の非翻訳エクソンをエクソン1Aとし、予備、開始コドンを含む第2のエクソンはエクソン1のみである（表1）。SCN1A遺伝子は、DNAおよびタンパク質レベルの両方においてSCN2AおよびSCN3Aと高い相同性を示す。第2染色体でこれらの遺伝子が相互に近接していることから、ナトリウムチャンネル遺伝子ファミリーの進化の間に重複が考えられる。SCN4AおよびSCN8Aとの比較により、SCN1Aの3'UTR中にさらなる配列が存在し、最後のエクソンの全長は約3.3kbである。

30

【0097】

SCN1Aのスプライス部位の調査は、2つのイントロン（イントロン2および23）以外の全イントロンがGT-AGで結合したコンセンサススプライスマチーフと密接に一致することを示す。これらのイントロンは、コンセンサススプライスマチーフパターンから逸脱し、AT-AC末端ジヌクレオチドで結合している。これらの稀なスプライス部位のバリエーションは、他の特徴付けられたナトリウムチャンネルサブユニット（SCN4A、SCN8A、およびより遠縁のSCN5A）中で保存されており、これは先祖の起源を示す。

40

【0098】

イントロンの位置もまたナトリウムチャンネルサブユニット間で高度に保存されており、ほとんどのバリエーションが遺伝子のドメインIとIIとの間の細胞質ループをコードする領域で認められる（表1）。この領域内で、SCN8A中のエクソン10Bの選択的スプライシングに匹敵するSCN1Aの選択的スプライシングが認められた（Plummerら、1998）。細胞質ループ1は、長さおよび組成の両方が変化し、異なるナトリウムチャンネルの間で機能的に多様な提唱部位が存在する（Plummer & Meisler、1999）。

50

## 【0099】

実施例3：てんかんの変異についてのSCN1Aの分析

SCN1Aのゲノム構造の決定により、熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん(GEFS+)患者の変異について試験するためのSCN1Aの27個の各エクソンを増幅するためのイントロプライマー(表2および配列番号15~88)をデザインすることが可能である。全部で53人の関連のない患者(上記)を、蛍光一本鎖高次構造多型(SSCP)分析によってスクリーニングした。

## 【0100】

SCN1A全エクソンを増幅するようにHEX標識プライマーをデザインした(表2)。30ngの患者のDNAサンプルを、全体積10μlに増幅した。GelScan2000(Corbett Research)を使用して2%グリセロールを含む非変性4%ポリアクリルアミドゲルで産物を分離した。高次構造が変化したPCR産物を、非標識プライマーを用いて100ngのゲノムDNAから再増幅させ、製造者の説明にしたがってBigDye Terminator反応キット(Perkin Elmer)を使用して配列決定した。

## 【0101】

第2染色体上でSCN1Aと同一の位置にマッピングされた2家族を含む全部で53人の無関係のGEFS+患者を、蛍光SSCPによってスクリーニングした(図1Aおよび1B)。試験したGEFS+の17人の散发性症例で変異は認められなかった。試験した36家族のうち、3人がアミノ酸配列が変化するSCN1Aの点変異を有することが見出され、コントロール集団(n=60)では存在しない。図1Aの家族における表現型は、第2染色体にマッピングされており(Lopes-Cendesら、2000)、SCN1Aコード配列の563位でA→T変異を有する。この変異により罹患親族を分離する。SCN1Aのエクソン4でのこの変異によりD188Vアミノ酸置換がおり、これはドメインIのS3セグメントのすぐ外側に存在する(図2)。アルギニンであるクラゲおよびセリンである扁虫以外のヒトおよび多数の異なる動物種では、全ての同定されたナトリウムチャンネル中でアスパラギン酸が保存されている(図3)。公開されたラットScn2a配列(Genbankアクセッション番号NM\_012647)もまた、残基188にアスパラギン酸の代わりにアルギンを有する。

## 【0102】

エクソン21の変異(SCN1Aコード配列の4057位でのGからCへのヌクレオチドの変化)により、アシュケナジ人家族がGEFS+で分けられることが見出された(図1B)。この変異により、ドメインIIIのS5セグメント中に存在する高度に保存されたアミノ酸(V1353L)が変化する(図2)。1人の親族(V-13)は、変異を保有していなかった(図1B)。本件のDNAが利用可能ではないので、この親族の親のDNA試験によってこれを決定した。幼少時に終結する典型的な熱性痙攣を罹患したこの個体は、表現型模写のようである。高カリウム血性周期性四肢麻痺の原因であるSCN4AのS5セグメントの変異もまた、チャンネル不活化速度に影響を与えることが示されている(Bendahhouら、1999)。

## 【0103】

ドルーズ人家族で発見された第3の変異(SCN1Aコード配列の4968位におけるCからGへのヌクレオチドの変化)(図1C)により、ドメインIVのS4セグメント中のアミノ酸(I1656M)が変化する(図2)。S4セグメントは、チャンネルゲーティングの役割を果たし、SCN1Aのこの領域の変異により、不活化速度が減少する(Kuhn and Greef、1996)。

## 【0104】

SCN1Aの変異スクリーニングにより、複数の一塩基多型(SNP)が同定された(表3)。GEFS+およびコントロール集団でR1928G変異体が低頻度で見出された。両集団でT1067A変異体は共通であり、同定された残りのSNPのSCN1Aのアミノ酸は変化しなかった(表3)。

10

20

30

40

50

## 【0105】

実施例4：変異ナトリウムチャンネルおよびナトリウムチャンネル サブユニットの分析  
以下の方法を使用して、変異ナトリウムチャンネルまたはナトリウムチャンネル サブユニットの構造および機能を決定する。

## 【0106】

分子の生物学的研究

全体または一貫した サブユニットとしての変異ナトリウムチャンネルの公知または公知ではないタンパク質に結合する能力を試験することができる。酵母2ハイブリッド系などの手順を使用して、任意の機能的パートナーを発見および同定する。酵母2ハイブリッド系の原理は、多数の真核転写アクチベーター（酵母中のアクチベーターを含む）が2つの異なる分子ドメインからなるということである。第1のドメインは特定プロモーター配列に結合するDNA結合ドメインであり、第2のドメインはDNA結合部位下流の遺伝子を転写するようにRNAポリメラーゼII複合体を指示する活性化ドメインである。いずれのドメインもそれ自体では転写を活性化することができないので、両ドメインは転写活性化が必要である。酵母2ハイブリッド手順では、目的の遺伝子またはその一部（ベイト）を、DNA結合ドメインを有するペプチドとの融合物として発現されるような方法でクローン化する。第2の遺伝子またはcDNAライブラリー由来の遺伝子などの多数の遺伝子（標的）を、活性化ドメインとの融合物として発現するようにクローン化する。目的のタンパク質のその結合パートナーとの相互作用により、活性化ドメインを含むDNA結合ペプチドが得られ、レポーター遺伝子の転写を開始する。第1のレポーター遺伝子は、相互作用タンパク質を含む酵母細胞を選択する（このレポーターは、通常、選択培地での成長に必要な栄養遺伝子である）。相互作用タンパク質に反応して発現する一方で、通常、成長には必要ない第2のレポーターを確認のために使用する。

10

20

## 【0107】

変異ナトリウムチャンネルと相互作用する遺伝子およびタンパク質の性質を、これらのパートナーが薬物発見の標的でもあり得るように研究することもできる。

## 【0108】

構造研究

変異ナトリウムチャンネル サブユニットに対応する組換えタンパク質を、細菌、酵母、昆虫、および/または哺乳動物細胞中で産生し、結晶学研究およびNMR研究で使用することができる。タンパク質の分子モデルを使用して、構造駆動薬物デザインを容易にすることができる。

30

## 【0109】

実施例5：変異ナトリウムチャンネルまたはナトリウムチャンネル サブユニットに対するポリクローナル抗体の作製

熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん個体のナトリウムチャンネルの サブユニットの新規の変異の同定後、選択的に結合し、正常なタンパク質と変異体とを区別することができる変異チャンネルに対する抗体を作製することができる。変異誘発エピトープに特異的な抗体は、医薬品で治療した細胞をスクリーニングして薬剤の治療可能性を評価する細胞培養アッセイで特に有用である。

40

## 【0110】

ポリクローナル抗体を調製するために、ナトリウムチャンネルサブユニットのアミノ酸配列に相同な短鎖ペプチドをデザインすることができる。このようなペプチドは、典型的には、10～15アミノ酸長である。これらのペプチドを、他の受容体サブユニットと最も相同性が低い領域でデザインすべきであり、モノクローナル抗体産生などのさらなる下流実験での異種間の相互作用を回避するためにマウスのオルソログとの相同性は低くあるべきである。次いで、合成ペプチドを、PIERCET<sup>TM</sup>キット（PIERCET）などの市販のキットに添付の標準的なプロトコールを使用して、ビオチン（Sulfo-NHS-LCビオチン）に結合させることができる。その後、ビオチン化ペプチドを、溶液中でアビジンと複合体を形成させ、各ペプチド複合体のために、2匹のウサギを、3週間間隔で4

50

回の抗原（1回あたり200 $\mu$ g）で免疫化する。最初の投薬はフロイント完全アジュバントを混合し、その後の投薬はフロイント免疫アジュバントと組み合わせる。免疫化の完了後、ウサギを試験採血し、血清の反応性を、元のペプチドの連続希釈物を使用したドットプロットによってアッセイする。ウサギが免疫前血清と比較して有意な反応性を示す場合、ウサギを屠殺し、さらなる実験のために免疫血清を分離することができるように採血する。

#### 【0111】

この手順を繰り返して、受容体サブユニットの野生型形態に対する抗体を作製する。その後に変異ナトリウムチャンネルに特異的な抗体を使用して、種々の組織中の変異形態の存在および相対レベルを検出することができる。

10

#### 【0112】

実施例6：変異ナトリウムチャンネルまたはナトリウムチャンネル サブユニットに対するモノクローナル抗体の作製

このクローナル抗体を、以下の様式で調製することができる。インタクトなナトリウムチャンネルまたはナトリウムチャンネル サブユニットペプチドを含む免疫原を含むフロイントアジュバントをマウスに注射し、各マウスは10 $\mu$ g～100 $\mu$ gの免疫原を4回注射する。第4の注射後、マウスから採取した血液サンプルを、免疫原に対する抗体の存在について試験する。免疫マウスを屠殺し、その脾臓を取り出し、1細胞懸濁液を調製する（Harlow and Lane、1988）。脾臓細胞は、リンパ球の供給源として使用し、次いで、恒久的に成長する骨髓腫パートナー細胞と融合させる（Kohler and Milstein、1975）。細胞を96ウェルプレートに2 $\times$ 10<sup>5</sup>細胞/ウェルの密度でプレートし、各ウェルを成長について試験する。次いで、これらのウェルを、野生型または変異サブユニットタンパク質を使用したELISAまたはRIAによってナトリウムチャンネル特異的抗体の存在について試験する。陽性ウェル中の細胞を拡大し、サブクローニングして単クローン性を確立および確認する。所望の特異性を有するクローンをマウスの腹水として拡大および成長させ、その後プロテインA Sepharoseを使用した親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、またはこれらの技術の変形形態および組み合わせを使用して精製する。

20

#### 【0113】

##### 産業上の利用性

本発明により、てんかんまたはナトリウムチャンネルに関連する他の障害（悪性高体温、筋無力症、エピソード性運動失調、神経障害性疼痛および炎症性疼痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、精神分裂病、驚愕過剰症、筋緊張症（低および高カリウム血性周期性四肢麻痺、先天性筋緊張症、およびカリウム増悪筋強直など）、および心律動異常（QT延長症候群など）が含まれるが、これらに限定されない）の診断および治療が可能である。特に、本発明により、熱性痙攣プラスを伴う全般てんかんの診断および治療が可能である。

30

#### 【0114】

##### 【表1】

表 1

他のヒトSCNAサブユニットとSCN1Aのエクソンサイズとの比較

SCN1A		SCN4A		SCN8A		SCN5A	
エクソン 番号	エクソン のサイズ	エクソン 番号	エクソン のサイズ	エクソン 番号	エクソン のサイズ	エクソン 番号	エクソン のサイズ
1A	217	-	-	-	-	1	98
1	313	1	661	1	276	2	324
2	19	2	119	2	121	3	119
3	90	3	90	3	88	4	90
4	~	.	129	4	129	5	129
5	D I		92	5	92	6	92
6			333	6	222	7	231
7			64	7	64	8	64
8			142	8	142	9	142
9			210	9	207	10	198
10			154	10A	294	11	180
11	C ループ1		-	10B	396	12	372
12			-	10C	133	13	133
13			239	11	239	14	239
14	D II		174	12	174	15	174
15			357	13	357	16	351
16	C ループ2		477	14	471	17	441
17			136	15	118	18	162
18			155	16	155	19	121
19			174	17	174	20	155
20	D III		123	18A	123	21	174
21			279	19	285	22	123
22			54	20	54	23	282
23			138	21	138	24	54
24			105	22	105	25	138
25	D IV		271	23	271	26	105
26			>2242	24	>1158	27	271
						28	3257

注釈: D: 膜貫通ドメイン ; C: 細胞質ループ

【 0 1 1 5 】

【 表 2 】

表 2

## SCN1Aの変異分析に使用したプライマーの配列

エクソン	正方向プライマー	逆方向プライマー	サイズ (bp)
1A	TACCATAGAGTGAGGCGAGG	ATGGACTTCCTGCTCTGCC	356
1	CCTCTAGCTCATGTTTCATGAC	TGCAGTAGGCAATTAGCAGC	448
2	CTAATTAAGAAGAGATCCAGTGACAG	GCTATAAAGTGCTTACAGATCATGTAC	356
3	CCCTGAATTTTGGCTAAGCTGCAG	CTACATTAAGACACAGTTTCAAAATCC	263
4	GGGCTACGTTTCATTTGTATG	GCAACCTATTCTTAAAGCATAAAGACTG	355
5	AGGCTCTTTGTACCTACAGC	CATGTAGGGTCCGCTCTCATT	199
6	CACACGTGTTAAGTCTTCATAGT	AGCCCTCAAGTATTTATCCT	394
7	GAACCTGACCTTCCTGTTCTC	GTTGGCTGTTATCTTCAGTTTC	241
8	GACTAGGCAATATCATAGCATAG	CTTCTACTATATTATCATCCGG	320
9	TTGAAAGTTGAAGCCACCAC	CCACCTGCTCTTAGGTACTC	363
10	GCCATGCAAACTACTTCAGCCC	CACAACAGTGGTTGATTCAGTTG	480
11a	TGAATGCTGAAATCTCCTTCTAC	CTCAGGTTGCTGTTGCGTCTC	306
11b	GATAACGAGAGCCGTAGAGAT	TCTGTAGAAACACTGGCTGG	315
12	CATGAAATTCACGTGTCACC	CAGCTCTTGAATTAGACTGTC	347
13a	ATCCTTGGGAGGTTTAGAGT	CATCACAACCAGGTTGACAAC	292
13b	CTGGGACTGTTCTCCATATTG	GCATGAAGGATGGTTGAAAG	277
14	CATGTGTTGGGAAAATAGCATAAGC	GCTATGCAGAACCCTGATTG	338
15a	TGAGACGTTAGGGCAGATC	AGAAGTCATTCATGTGCCAGC	348
15b	CTGCAAGATCGCCAGTGATTG	ACATGTGCACAATGTGCAGG	276
16a	GTGGTGTTCCTTCTCATCAAG	TCTGCTGTATGATTGGACATAC	387
16b	CAACAGTCTTCATTAGGAAAC	ACCTTCCCACACCTATAGAATC	353
17	CTTGGCAGGCAACTTATTACC	CAAGCTGCACTCCAAATGAAAG	232
18	TGGAAGCAGAGACACTTATCTAC	GTGCTGTATCACCTTTTCTTAATC	234
19	CCTATTCCAATGAAATGTCATATG	CAAGCTACCTTGAACAGAGAC	318
20	CTACACATTGAATGATGATTCTGT	GCTATATACAATACTTCAGGTTCT	216
21a	ACCAGAGATTACTAGGGGAAT	CCATCGAGCAGTCTCATTTCT	303
21b	ACAACCTGGTGACAGTTTGAC	CTGGGCTCATAAACTTGACTAAC	297
22	ACTGTCTTGGTCCAAAATCTG	TTCGATTAATTTTACCACCTGATC	267
23	AGCACAGTGACATTTCCAAC	GGCAGAGAAAACACTCCAAGG	272
24	GACACAGTTTAAACCAGTTTG	TGTGAGACAAGCATGCAAGTT	207
25	CAGGGCCAATGACTACTTTGC	CTGATTGCTGGGATGATCTTGAATC	477
26a	CGCATGATTTCTTCACTGGTTGG	GCGTAGATGAACATGACTAGG	247
26b	TCC TGCGTTGTTAACAATCGG	ATTCCAACAGATGGGTTCCCA	288
26c	TGGAAGCTCAGTTAAGGGAGA	AGCGCAGCTGCAAAC TGAGAT	261
26d	CCGATGCAACTCAGTTCATGGA	GTAGTGATTGGCTGATAGGAG	274
26e	AGAGCGATTTCATGGCTTCCAATCC	TGCCTTCTTGCTCATGTTTTTCCACA	335
26f	CCTATGACCGGTGACAAAGCC	TGCTGACAAGGGTCACTGTCT	242

注釈：プライマー配列を5'→3'で列挙する。エクソン 11, 13, 15, 16, 21 および 26 のサイズが大きいので、エクソンを2つまたはそれ以上の重複アンプリコンに分割した

【 0 1 1 6 】

【 表 3 】

表 3

## 同定された SCN1A 多型

位置	SCN1A 多型 変異	アミノ酸の変化	頻度 (%)	
			GEFS+	正常
イントロン 13	IVS13-37C>A	-	2.4	8.6
エクソン 14	c.2522C>G	-	2.4	8.6
イントロン 15	IVS15+54A>G	-	36.3	23.6
エクソン 15	c.2889T>C	-	1.2	0.0
エクソン 16	c.3199G>A	T1067A	29.5	30.8
エクソン 26	c.5782C>G	R1928G	1.2	1.7

注釈：全 GEFS+ サンプル = 53; 全正常サンプル = 60

10

## 【参考文献】

20

参考文献

本明細書で引用される参考文献は以下のページに列挙され、  
本明細書中に組み入れられる。

- Baulac S. et al. (1999). *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1078-1085.
- Bendahhou S. et al. (1999). *J. Neurosci.* 19: 4762-4771.
- Cole, SP. et al. (1984). *Mol. Cell Biol.* 62: 109-120.
- Cote, RJ. et al. (1983). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 2026-2030.
- Escayg A. et al. (2000). *Nature Genet.* 24: 343-345. 10
- Goldman, CK. et al. (1997). *Nature Biotechnology* 15: 462-466.
- Harlow, E. and Lane, D. (1988). *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).
- Heller, RA. et al. (1997). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 2150-2155.
- Huse, WD. et al. (1989). *Science* 246: 1275-1281.
- Kohler, G. and Milstein, C. (1975). *Nature* 256: 495-497. 20
- Kozbor, D. et al. (1985). *J. Immunol. Methods* 81:31-42.
- Kuhn, FJP. and Greeff, NG. (1996). *J. Gen. Physiol.* 114: 167-183.
- Lopes-Cendes I. et al. (2000). *Am. J. Hum. Genet.* 66: 698-701.
- Moulard B. et al. (1999). *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1396-1400.
- Orlandi, R. et al. (1989). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 3833-3837.
- Peiffer A. et al. (1999). *Ann. Neurol.* 46: 671-678. 30
- Plummer NW. et al. (1998). *Genomics* 54: 287-296.
- Plummer NW. and Meisler MH. (1999). *Genomics* 57: 323-331.
- Sambrook, J. et al. (1989). *Molecular cloning : a laboratory manual*. Second Edition. (Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York).
- Scharf, D. et al. (1994). *Results Probl. Cell Differ.* 20: 125-162.
- Scheffer IE. and Berkovic SF. (1997). *Brain* 120: 479-490. 40

Scheffer et al. (2000). *Ann. Neurol.* 47: 840-841.  
 Schena, M et al. (1996). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10614-10619.  
 Singh R. et al. (1999). *Ann Neurol.* 45: 75-81.  
 Wallace RH. et al. (1998). *Nature Genet.* 19: 366-370.  
 Winter, G. et al. (1991). *Nature* 349: 293-299.

【図面の簡単な説明】

【図 1】

三家族の熱性痙攣プラスを伴う全般てんかん (GSFS+) の家系図を示す。

【図 2】

この研究で同定された3つの変異の位置を示す、ナトリウムチャンネルのサブユニット (SCN1A) の略図である。

【図 3】

ナトリウムチャンネルのアミノ酸アラインメントを示す図である。3つのSCN1A変異を囲むナトリウムチャンネルアミノ酸のアラインメント。

【図 1】

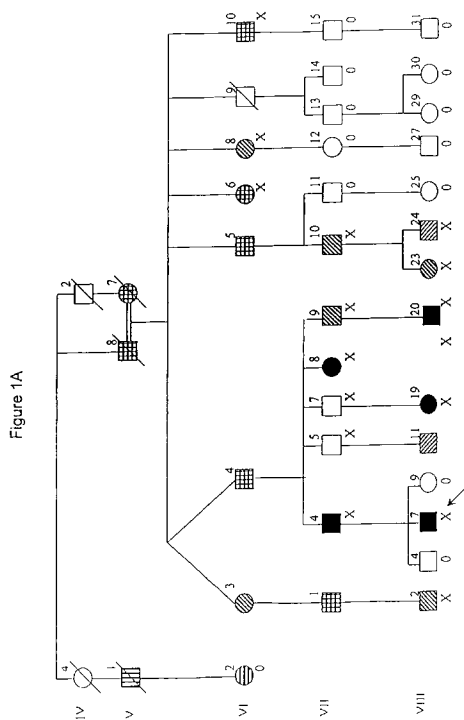
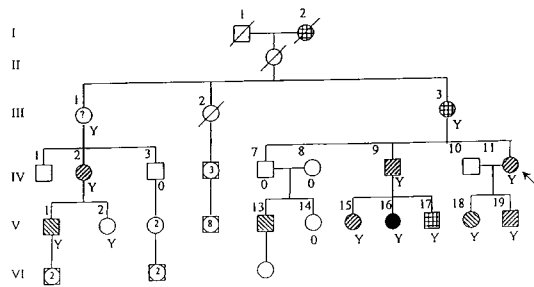


Figure 1B



【 図 2 】

Figure 1C

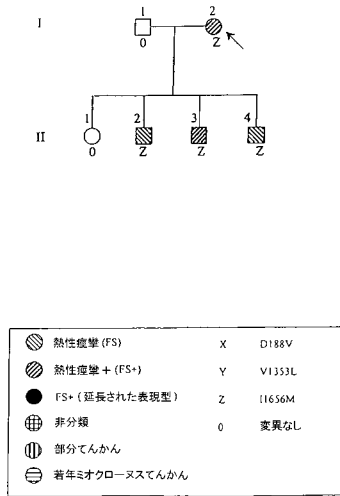
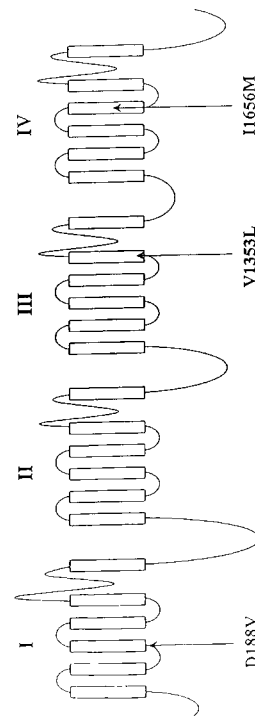


Figure 2



【 図 3 】

Figure 3

<b>i) D188V</b>	
SCN1A	F T F L R <b>D</b> P W N W L
ラット SCN1A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN2A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN3A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN4A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN5A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN6A	- S - G - - - - - - - - - - - - -
SCN8A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN9A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN10A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN11A	- - - Y - - - - - - - - - - - - -
SCN12A	- - - S - - - - - - - - - - - - -
ウナギ	- - - Y - - - - - - - - - - - - -
キイロシヨウジョウハエ	- - - Y - - - - - - - - - - - - -
イカ	- - - Y - - - - - - - - - - - - -
扁虫	- - - Y - - - - - - - - - - - - -
クラゲ	Y S Y - - - - - - - - - - - - -
<b>ii) V1353L</b>	
SCN1A	M N V L L <b>V</b> C L I F W
ラット SCN1A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN2A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN3A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN4A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN5A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN6A	L - - F - - - - - - M I - - - -
SCN8A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN9A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN10A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN11A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN12A	L - - - - - - - - - - - - - - - -
ウナギ	- - - - - - - - - - - - - - - - -
キイロシヨウジョウハエ	F - - - - - - - - - - - - - - - -
イカ	F - - - - - - - - - - - - - - - -
扁虫	F - - M V - - - - - - - - - - - -
クラゲ	A - - - - - - - - - - - - - - - -
<b>iii) I1656M</b>	
SCN1A	K G A K G <b>T</b> R T L L F
ラット SCN1A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN2A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN3A	R - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN4A	R - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN5A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN6A	- - P - V F H N - M L - - - - -
SCN8A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN9A	- - - - - - - - - - - - - - - - -
SCN10A	R A - - - - - - - - - - - - - - -
SCN11A	R A - - - - - - - - - - - - - - -
SCN12A	R A - - - - - - - - - - - - - - -
ウナギ	- - - - - - - - - - - - - - - - -
キイロシヨウジョウハエ	- - - - - - - - - - - - - - - - -
イカ	- S - - - - - - - - - - - - - - -
扁虫	- S - R - - - - - - - - - - - - -
クラゲ	O - - - - - - - - - - - - - - -

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/50096 A1

(51) International Patent Classification: C07H 21/04,  
C07K 14/435, 16/18, C12N 15/12, 15/63, A61K 38/17,  
39/395, 31/7105, 48/00, A61P 25/08

Frank [AU/AU]; 7 Polo Parade, Caulfield North, VIC 3161  
(AU).

(21) International Application Number: PCT/AU01/01648

(74) Agent: GRIFFITH HACK; GPO Box 3125, Brisbane,  
QLD 4001 (AU).

(22) International Filing Date:  
20 December 2001 (20.12.2001)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: PR 2203 20 December 2000 (20.12.2000) AU

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

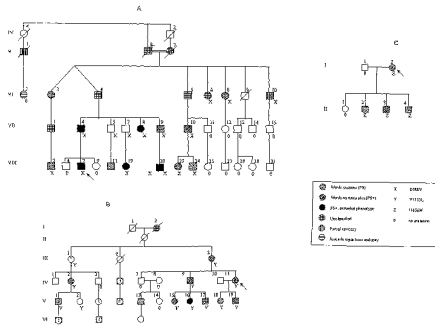
(71) Applicant (for all designated States except US): BIO-  
NOMICS LIMITED [AU/AU]; 31 Dalgleish Street,  
Thebarton, S.A. 5031 (AU).

(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE, Robyn,  
Heather [AU/AU]; 51 Auricchio Avenue, St Marys S.A.  
5042 (AU); MULLEY, John, Charles [AU/AU]; 13 Dunk-  
ley Avenue, Fide, S.A. 5046 (AU); BERKOVIC, Samuel,

Published:  
with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: SODIUM CHANNEL ALPHA1-SUBUNIT AND THEIR POLYPEPTIDES AND THEIR TREATMENT OF GENER-  
ALISED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS



WO 02/50096 A1

(57) Abstract: The mutations D188V, V1353L, I1656M in the neuronal gene sodium-channel alpha1-subunit, SCN1A, are disclosed. The methods of using their associated polypeptides for treating sodium channel dysfunction disorders including generalised epilepsy are also disclosed.

**WO 02/50096 A1**



---

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

Mutations in Neuronal gene sodium-channel alpha1-subunit and their polypeptides and their treatment of generalised epilepsy with febrile seizures plus.

#### Technical Field

The present invention relates to mutations in the alpha subunit of mammalian voltage-gated sodium channels which are associated with idiopathic epilepsies and other disorders such as malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias and cardiac arrhythmias, and to polymorphisms in the gene encoding the alpha subunit.

#### Background Art

Generalised epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+; MIM 604236) was first described by Scheffer and Berkovic (1997) and is now recognised as a common epilepsy syndrome (Singh et al. 1999; Baulac et al. 1999; Moulard et al. 1999; Peiffer et al. 1999; Scheffer et al. 2000). Although GEFS+ is familial, it was initially difficult to recognise it as a distinct syndrome, because of clinical heterogeneity within each family. The common phenotypes are typical febrile seizures (FS) and febrile seizures plus (FS+); FS+ differs from FS in that the attacks with fever continue beyond age 6 years and/or include afebrile tonic-clonic seizures. Less common phenotypes include FS+ associated with absences, myoclonic or atonic seizures, and even more-severe syndromes such as myoclonic-astatic epilepsy. That such phenotypic diversity could be associated with the segregation of a mutation in a single gene was established with the identification of a mutation in the voltage gated sodium channel beta-1 subunit gene (SCN1B) (Wallace et al. 1998). This mutation (C121W) changes a conserved cysteine residue, disrupting a putative disulfide bridge, which results in in vitro loss of function of the beta-1 subunit. Without a functional beta-1 subunit the rate of inactivation of sodium channel alpha subunits decreases, which may cause increased sodium

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 2 -

influx, resulting in a more depolarised membrane potential and hyperexcitability. Modifier genes or the environment may interact with the SCN1B gene to account for clinical heterogeneity, but the rarity of SCN1B mutations (Wallace et al. 1998) strongly suggested additional genes of large effect underlie GEFS+ in other families (Singh et al. 1999).

GEFS+ in four families has been mapped to chromosome 2q (Baulac et al. 1999; Moulard et al. 1999; Peiffer et al. 1999; Lopes-Cendes et al. 2000). Recently, mutations in the neuronal voltage gated sodium channel alpha-1 (SCN1A) subunit were described in two GEFS+ families (Escayg et al. 2000). The mutations (T875M and R1648H) are located in highly conserved S4 transmembrane segments of the channel which are known to have a role in channel gating. It was suggested that these mutations may reduce the rate of inactivation of SCN1A and therefore have a similar effect as the beta-1 subunit mutation.

GEFS+ is clearly a common complex disorder, with a strong genetic basis, incomplete penetrance and genetic and phenotypic heterogeneity. Febrile seizures occur in 3% of the population, and thus this phenotype may occur sporadically in GEFS+ families, in addition to occurring as a result of an inherited mutation in the GEFS+ gene (Wallace et al 1998). Also, although some families segregate an autosomal dominant gene of major effect, in many cases clinical genetic evidence, such as bilineality, suggests that for some small families the disorder is multifactorial (Singh et al 1999). Despite this, large families continue to be ascertained and with critical phenotypic analysis, they provide opportunities to localise and ultimately identify the genes involved.

#### Disclosure of the Invention

The present inventors have identified three new mutations in the alpha-1 subunit (SCN1A) of the voltage-gated sodium channel that are associated with epilepsy, in

particular generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), and also determined the nucleotide sequence in that gene.

According to one aspect of the present invention there is provided an isolated DNA molecule encoding a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of point mutations, deletions, insertions and rearrangements has occurred and said mutation event disrupts the functioning of an assembled sodium channel so as to produce an epilepsy phenotype, with the proviso that the mutation event is not a C2624T transition or a G4943A transition in an alpha-1 subunit.

Preferably said mutation event is a point mutation.

Typically the mutation event occurs in an intracellular loop, preferably in the intracellular loop between transmembrane segments 2 and 3 of domain I, in the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain. Preferably the mutation creates a phenotype of generalised epilepsy with febrile seizures plus.

In one form of the invention the mutation is in exon 4 of SCN1A and results in replacement of a highly conserved aspartic acid residue with a valine residue at amino acid position 188. The D188V mutation lies in the intracellular loop just outside the S3 segment of domain I of SCN1A and occurs as a result of an A to T nucleotide substitution at position 563 of the SCN1A coding sequence as shown in SEQ ID NO:1.

In a further form of the invention the mutation is in exon 21 of SCN1A and results in the replacement of a highly conserved valine residue with a leucine residue at amino acid position 1353. The V1353L mutation is located in the S5 segment of domain III of SCN1A and occurs as a result of a G to C nucleotide substitution at position 4057 of the SCN1A coding sequence as shown in SEQ ID NO:3.

In a still further form of the invention the mutation

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 4 -

is in exon 26 of SCN1A and results in the replacement of a highly conserved isoleucine residue with a methionine residue at amino acid position 1656. The I1656M mutation is located in the S4 segment of domain IV of SCN1A and occurs as a result of a C to G nucleotide substitution at position 4968 of the SCN1A coding sequence as shown in SEQ ID NO:5.

The nucleotide sequence of the gene set forth in SEQ ID NO:89 also forms a part of the invention. In addition, the polymorphisms identified in Table 3 form part of the invention (SEQ ID Numbers:7-9 and 11).

The present invention also encompasses DNA molecules in which one or more additional mutation events selected from the group consisting of point mutations, deletions, insertions and rearrangements have occurred. Any such DNA molecule will have the mutation associated with epilepsy described above and will be functional, but otherwise may vary significantly from the DNA molecules set forth in SEQ ID NO:1, 3 and 5.

The nucleotide sequences of the present invention can be engineered using methods accepted in the art for a variety of purposes. These include, but are not limited to, modification of the cloning, processing, and/or expression of the gene product. PCR reassembly of gene fragments and the use of synthetic oligonucleotides allow the engineering of the nucleotide sequences of the present invention. For example, oligonucleotide-mediated site-directed mutagenesis can introduce further mutations that create new restriction sites, alter expression patterns and produce splice variants etc.

As a result of the degeneracy of the genetic code, a number of polynucleotide sequences, some that may have minimal similarity to the polynucleotide sequences of any known and naturally occurring gene, may be produced. Thus, the invention includes each and every possible variation of a polynucleotide sequence that could be made by selecting combinations based on possible codon choices.

These combinations are made in accordance with the standard triplet genetic code as applied to the polynucleotide sequences of the present invention, and all such variations are to be considered as being specifically disclosed.

5 The DNA molecules of this invention include cDNA, genomic DNA, synthetic forms, and mixed polymers, both sense and antisense strands, and may be chemically or biochemically modified, or may contain non-natural or  
10 derivatised nucleotide bases as will be appreciated by those skilled in the art. Such modifications include labels, methylation, intercalators, alkylators and modified linkages. In some instances it may be advantageous to produce nucleotide sequences possessing a  
15 substantially different codon usage than that of the polynucleotide sequences of the present invention. For example, codons may be selected to increase the rate of expression of the peptide in a particular prokaryotic or eukaryotic host corresponding with the frequency that  
20 particular codons are utilized by the host. Other reasons to alter the nucleotide sequence without altering the encoded amino acid sequences include the production of RNA transcripts having more desirable properties, such as a greater half-life, than transcripts produced from the  
25 naturally occurring mutated sequence.

The invention also encompasses production of DNA sequences of the present invention entirely by synthetic chemistry. Synthetic sequences may be inserted into expression vectors and cell systems that contain the  
30 necessary elements for transcriptional and translational control of the inserted coding sequence in a suitable host. These elements may include regulatory sequences, promoters, 5' and 3' untranslated regions and specific initiation signals (such as an ATG initiation codon and  
35 Kozak consensus sequence) which allow more efficient translation of sequences encoding the polypeptides of the present invention. In cases where the complete coding

sequence, including the initiation codon and upstream regulatory sequences, are inserted into the appropriate expression vector, additional control signals may not be needed. However, in cases where only coding sequence, or a fragment thereof, is inserted, exogenous translational control signals as described above should be provided by the vector. Such signals may be of various origins, both natural and synthetic. The efficiency of expression may be enhanced by the inclusion of enhancers appropriate for the particular host cell system used (Scharf et al., 1994).

The invention also includes nucleic acid molecules that are the complements of the sequences described herein.

According to still another aspect of the present invention there is provided an isolated DNA molecule consisting of the nucleotide sequence set forth in any one of SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 8, 9, 11 and 89.

The present invention allows for the preparation of purified polypeptides or proteins from the polynucleotides of the present invention, or variants thereof. In order to do this, host cells may be transformed with a DNA molecule as described above. Typically said host cells are transfected with an expression vector comprising a DNA molecule according to the invention. A variety of expression vector/host systems may be utilized to contain and express sequences encoding polypeptides of the invention. These include, but are not limited to, microorganisms such as bacteria transformed with plasmid or cosmid DNA expression vectors; yeast transformed with yeast expression vectors; insect cell systems infected with viral expression vectors (e.g., baculovirus); or mouse or other animal or human tissue cell systems. Mammalian cells can be used to express a protein using various expression vectors including plasmid, cosmid and viral systems such as a vaccinia virus expression system. The invention is not limited by the host cell employed.

The polynucleotide sequences, or variants thereof, of

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 7 -

the present invention can be stably expressed in cell lines to allow long term production of recombinant proteins in mammalian systems. Sequences encoding the polypeptides of the present invention can be transformed into cell lines using expression vectors which may contain viral origins of replication and/or endogenous expression elements and a selectable marker gene on the same or on a separate vector. The selectable marker confers resistance to a selective agent, and its presence allows growth and recovery of cells which successfully express the introduced sequences. Resistant clones of stably transformed cells may be propagated using tissue culture techniques appropriate to the cell type.

The protein produced by a transformed cell may be secreted or retained intracellularly depending on the sequence and/or the vector used. As will be understood by those of skill in the art, expression vectors containing polynucleotides which encode a protein may be designed to contain signal sequences which direct secretion of the protein through a prokaryotic or eukaryotic cell membrane.

In addition, a host cell strain may be chosen for its ability to modulate expression of the inserted sequences or to process the expressed protein in the desired fashion. Such modifications of the polypeptide include, but are not limited to, acetylation, glycosylation, phosphorylation, and acylation. Post-translational cleavage of a "prepro" form of the protein may also be used to specify protein targeting, folding, and/or activity. Different host cells having specific cellular machinery and characteristic mechanisms for post-translational activities (e.g., CHO or HeLa cells), are available from the American Type Culture Collection (ATCC) and may be chosen to ensure the correct modification and processing of the foreign protein.

When large quantities of the gene are needed, such as for antibody production, vectors which direct high levels of expression of this protein may be used, such as those

containing the T5 or T7 inducible bacteriophage promoter. The present invention also includes the use of the expression systems described above in generating and isolating fusion proteins which contain important functional domains of the protein. These fusion proteins are used for binding, structural and functional studies as well as for the generation of appropriate antibodies.

In order to express and purify the protein as a fusion protein, the appropriate polynucleotide sequences of the present invention are inserted into a vector which contains a nucleotide sequence encoding another peptide (for example, glutathionine-s-transferase). The fusion protein is expressed and recovered from prokaryotic or eukaryotic cells. The fusion protein can then be purified by affinity chromatography based upon the fusion vector sequence. The desired protein is then obtained by enzymatic cleavage of the fusion protein.

Fragments of polypeptides of the present invention may also be produced by direct peptide synthesis using solid-phase techniques. Automated synthesis may be achieved by using the ABI 431A Peptide Synthesizer (Perkin-Elmer). Various fragments of this protein may be synthesized separately and then combined to produce the full length molecule.

According to still another aspect of the present invention there is provided an isolated polypeptide, said polypeptide being a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of point mutations, deletions, insertions and rearrangements has occurred and said mutation event disrupts the functioning of an assembled sodium channel so as to produce an epilepsy phenotype, with the proviso that said mutation event is not a T875M transition or a R1648H transition in an alpha-1 subunit.

Preferably said mutation event occurs in an intracellular loop, preferably in the intracellular loop

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 9 -

between transmembrane segments 2 and 3 in domain I, in the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain of SCN1A. Preferably the mutation creates a phenotype of generalised epilepsy with febrile seizures plus.

5 In one form of the invention the mutation event is a substitution in which a highly conserved aspartic acid residue is replaced with a valine residue located in the intracellular domain located just outside the S3 segment of domain I of SCN1A. Preferably the substitution is a D188V transition as illustrated in SEQ ID NO:2.

10 In a further form of the invention the mutation event is a substitution in which a highly conserved valine residue is replaced with a leucine residue located in the S5 segment of domain III of SCN1A. Preferably the substitution is a V1353L transition as illustrated in SEQ ID NO:4.

15 In a still further form of the invention the mutation event is a substitution in which a highly conserved isoleucine residue is replaced with a methionine residue located in the S4 segment of domain IV of SCN1A. Preferably the substitution is a I1656M transition as illustrated in SEQ ID NO:6.

20 In addition, the polymorphisms identified in Table 3 form part of the invention (SEQ ID Numbers:10 and 12). These polymorphisms may reflect changes in SCN1A which result in subtle changes of function of the sodium channel. These subtle changes may predispose individuals to epilepsy and when expressed in combination with other ion channel changes may lead to specific sub-types of the disease (see PCT/AU01/00872).

25 The isolated polypeptides of the present invention may have been subjected to one or more mutation events selected from the group consisting of substitutions, deletions, insertions and rearrangements in addition to the mutation associated with epilepsy. Typically these mutation events are conservative substitutions.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 10 -

According to still another aspect of the present invention there is provided an isolated polypeptide comprising the sequence set forth in any one of SEQ ID NO:2, 4, 6, 10 and 12.

5 According to still another aspect of the present invention there is provided a polypeptide consisting of the amino acid sequence set forth in any one of SEQ ID NO:2, 4, 6, 10 and 12.

10 According to still another aspect of the present invention there is provided an isolated polypeptide complex, said polypeptide complex being an assembled mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of substitutions, deletions, insertions and rearrangements has occurred in  
15 the alpha subunit of the complex. Mutations include those in the intracellular loop between transmembrane segments 2 and 3, the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain of the alpha subunit. In a particular aspect an assembled  
20 mammalian voltage-gated sodium channel bearing any such mutation in the alpha subunit will produce a phenotype of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, or other disorders associated with sodium channel dysfunction including, but not restricted to,  
25 malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated  
30 myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome.

In a particular aspect there is provided a complex, being an assembled mammalian voltage-gated sodium channel, bearing a mutation in the intracellular loop between  
35 transmembrane segments 2 and 3, the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain of the SCN1A subunit of the channel.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 11 -

According to still another aspect of the present invention there is provided a method of preparing a polypeptide, said polypeptide being a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, comprising

5 the steps of:

- (1) culturing host cells transfected with an expression vector comprising a nucleic acid molecule as described above under conditions effective for polypeptide production; and
- 10 (2) harvesting the mutant alpha subunit.

The mutant alpha subunit may also be allowed to assemble with other subunits of the sodium channel, whereby the assembled mutant sodium channel is harvested.

According to still another aspect of the invention

15 there is provided a polypeptide which is the product of the process described above.

Substantially purified protein or fragments thereof can then be used in further biochemical analyses to establish secondary and tertiary structure for example by

20 X-ray crystallography of crystals of the proteins or by nuclear magnetic resonance (NMR). Determination of structure allows for the rational design of pharmaceuticals to interact with the mutated sodium channel, alter the overall sodium channel protein charge configuration or charge interaction with other proteins,

25 or to alter its function in the cell.

It will be appreciated that, having identified mutations involved in epilepsy in these proteins, the mutant sodium channel alpha subunits will be useful in

30 further applications which include a variety of hybridisation and immunological assays to screen for and detect the presence of either a normal or mutated gene or gene product. The invention also enables therapeutic methods for the treatment of epilepsy and enables methods

35 for the diagnosis of epilepsy with both wild-type and mutant nucleic acid molecules. In particular the invention enables treatment and diagnosis of generalised epilepsy

with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, as mentioned above.

#### 5 Therapeutic Applications

According to one aspect of the invention there is provided a method of treating epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel  
10 dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia  
15 congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome, comprising administering a selective antagonist, agonist or modulator of the sodium channel when a mutation event as described above has occurred, in particular, when it contains a  
20 mutation in the intracellular loop between transmembrane segments 2 and 3, in the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain of an alpha subunit.

In still another aspect of the invention there is  
25 provided the use of a selective antagonist, agonist or modulator of the sodium channel when a mutation event as described above has occurred, in particular, to a sodium channel when it contains a mutation in the intracellular  
loop between transmembrane segments 2 and 3, in the S4  
30 segment of domain IV at amino acid position 1656, or in an S5 segment of a transmembrane domain of an alpha subunit, said mutation being causative of a disorder including epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile  
seizures plus as well as other disorders associated with  
35 sodium channel dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease,

Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome, in the manufacture of a medicament for the treatment of the disorder.

In one aspect of the invention a suitable antagonist or modulator will restore wild-type function to the sodium channels that contain a mutation in an alpha subunit including those that form part of this invention.

Using methods well known in the art, a mutant sodium channel may be used to produce antibodies specific for the mutant channel that is causative of the disease or to screen libraries of pharmaceutical agents to identify those that specifically bind the mutant sodium channel.

In one aspect, an antibody, which specifically binds to a mutant sodium channel, may be used directly as an antagonist or modulator, or indirectly as a targeting or delivery mechanism for bringing a pharmaceutical agent to cells or tissues that express the mutant sodium channel.

In a still further aspect of the invention there is provided an antibody which is immunologically reactive with a polypeptide as described above, but not with a wild-type sodium channel or subunit thereof.

In particular, there is provided an antibody to an assembled sodium channel containing a mutation causative of a disorder as described above, in a subunit comprising the receptor. Such antibodies may include, but are not limited to, polyclonal, monoclonal, chimeric, and single chain antibodies as would be understood by the person skilled in the art.

For the production of antibodies, various hosts including rabbits, rats, goats, mice, humans, and others may be immunized by injection with a polypeptide as described or with any fragment or oligopeptide thereof which has immunogenic properties. Various adjuvants may be used to increase immunological response and include, but

are not limited to, Freund's, mineral gels such as aluminum hydroxide, and surface-active substances such as lysolecithin. Adjuvants used in humans include BCG (bacilli Calmette-Guerin) and *Corynebacterium parvum*.

5 It is preferred that the oligopeptides, peptides, or fragments used to induce antibodies to the mutant sodium channel have an amino acid sequence consisting of at least 5 amino acids, and, more preferably, of at least 10 amino acids. It is also preferable that these oligopeptides, 10 peptides, or fragments are identical to a portion of the amino acid sequence of the natural protein and contain the entire amino acid sequence of a small, naturally occurring molecule. Short stretches of sodium channel amino acids may be fused with those of another protein, such as KLR, 15 and antibodies to the chimeric molecule may be produced.

Monoclonal antibodies to a mutant sodium channel may be prepared using any technique which provides for the production of antibody molecules by continuous cell lines in culture. These include, but are not limited to, the 20 hybridoma technique, the human B-cell hybridoma technique, and the EBV-hybridoma technique. (For example, see Kohler et al., 1975; Kozbor et al., 1985; Cote et al., 1983; Cole et al., 1984).

25 Antibodies may also be produced by inducing in vivo production in the lymphocyte population or by screening immunoglobulin libraries or panels of highly specific binding reagents as disclosed in the literature. (For example, see Orlandi et al., 1989; Winter et al., 1991).

30 Antibody fragments which contain specific binding sites for a mutant sodium channel may also be generated. For example, such fragments include, F(ab')<sub>2</sub> fragments produced by pepsin digestion of the antibody molecule and Fab fragments generated by reducing the disulfide bridges of the F(ab')<sub>2</sub> fragments. Alternatively, Fab expression 35 libraries may be constructed to allow rapid and easy identification of monoclonal Fab fragments with the desired specificity. (For example, see Huse et al., 1989).

Various immunoassays may be used for screening to identify antibodies having the desired specificity. Numerous protocols for competitive binding or immunoradiometric assays using either polyclonal or monoclonal antibodies with established specificities are well known in the art. Such immunoassays typically involve the measurement of complex formation between a sodium channel and its specific antibody. A two-site, monoclonal-based immunoassay utilizing antibodies reactive to two non-interfering sodium channel epitopes is preferred, but a competitive binding assay may also be employed.

In a further aspect of the invention there is provided a method of treating epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome, comprising administering an isolated DNA molecule which is the complement (antisense) of any one of the DNA molecules described above and which encodes an RNA molecule that hybridizes with the mRNA encoding a mutant sodium channel alpha subunit, to a subject in need of such treatment.

Typically, a vector expressing the complement of the polynucleotides of the invention may be administered to a subject in need of such treatment. Antisense strategies may use a variety of approaches including the use of antisense oligonucleotides, injection of antisense RNA, ribozymes, DNazymes and transfection of antisense RNA expression vectors. Many methods for introducing vectors into cells or tissues are available and equally suitable for use in vivo, in vitro, and ex vivo. For ex vivo therapy, vectors may be introduced into stem cells taken

from the patient and clonally propagated for autologous transplant back into that same patient. Delivery by transfection, by liposome injections, or by polycationic amino polymers may be achieved using methods which are well known in the art. (For example, see Goldman et al., 1997).

In a still further aspect of the invention there is provided the use of an isolated DNA molecule which is the complement of a DNA molecule of the invention and which encodes an RNA molecule that hybridizes with the mRNA encoding a mutant sodium channel alpha subunit, in the manufacture of a medicament for the treatment of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome.

In a further aspect, a suitable agonist or modulator may include a small molecule that can restore wild-type activity of the sodium channel containing mutations in the alpha subunit as described above, or may include an antibody to a mutant sodium channel that is able to restore channel function to a normal level.

Small molecules suitable for therapeutic applications may be identified using nucleic acids and peptides of the invention in drug screening applications as described below.

In further embodiments, any of the agonists, antagonists, modulators, antibodies, complementary sequences or vectors of the invention may be administered alone or in combination with other appropriate therapeutic agents. Selection of the appropriate agents may be made by

those skilled in the art, according to conventional pharmaceutical principles. The combination of therapeutic agents may act synergistically to effect the treatment or prevention of the various disorders described above. Using this approach, therapeutic efficacy with lower dosages of each agent may be possible, thus reducing the potential for adverse side effects.

#### Drug screening

According to still another aspect of the invention, peptides of the invention, particularly purified mutant sodium channel alpha subunit polypeptide and cells expressing these, are useful for the screening of candidate pharmaceutical agents in a variety of techniques. It will be appreciated that therapeutic agents useful in the treatment of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome, are likely to show binding affinity to the polypeptides of the invention.

Such techniques include, but are not limited to, utilising eukaryotic or prokaryotic host cells that are stably transformed with recombinant molecules expressing the polypeptide or fragment, preferably in competitive binding assays. Binding assays will measure the formation of complexes between a mutated sodium channel alpha subunit polypeptide or fragment and the agent being tested, or will measure the degree to which an agent being tested will interfere with the formation of a complex between a mutated sodium channel alpha subunit polypeptide or fragment and a known ligand.

Another technique for drug screening provides high-throughput screening for compounds having suitable binding affinity to the mutant sodium channel alpha subunit polypeptides or sodium channels containing these (see PCT published application WO84/03564). In this stated  
5 technique, large numbers of small peptide test compounds can be synthesised on a solid substrate and can be assayed through mutant sodium channel or mutant sodium channel alpha subunit polypeptide binding and washing. Bound  
10 mutant sodium channel or mutant sodium channel alpha subunit polypeptide is then detected by methods well known in the art. In a variation of this technique, purified polypeptides of the invention can be coated directly onto plates to identify interacting test compounds.

15 The invention also contemplates the use of competition drug screening assays in which neutralizing antibodies capable of specifically binding the mutant sodium channel compete with a test compound for binding thereto. In this manner, the antibodies can be used to  
20 detect the presence of any peptide that shares one or more antigenic determinants of the mutant sodium channel.

The invention is particularly useful for screening compounds by using the polypeptides of the invention in transformed cells, transfected or injected oocytes, or  
25 animal models bearing mutated sodium channel alpha subunits (particularly those of the invention) such as transgenic animals or gene targeted (knock-in) animals (see below). A particular drug is added to the cells in culture or administered to an animal model containing a  
30 mutant sodium channel alpha subunit and the effect on the current of the channel is compared to the current of a cell or animal containing the wild-type sodium channel. Drug candidates that alter the current to a more normal level are useful for treating or preventing epilepsy, in  
35 particular generalised epilepsy with febrile seizures plus as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, as described above.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 19 -

The polypeptides of the present invention may also be used for screening compounds developed as a result of combinatorial library technology. This provides a way to test a large number of different substances for their ability to modulate activity of a polypeptide. The use of peptide libraries is preferred (see WO 97/02048) with such libraries and their use known in the art.

A substance identified as a modulator of polypeptide function may be peptide or non-peptide in nature. Non-peptide "small molecules" are often preferred for many *in vivo* pharmaceutical applications. In addition, a mimic or mimetic of the substance may be designed for pharmaceutical use. The design of mimetics based on a known pharmaceutically active compound ("lead" compound) is a common approach to the development of novel pharmaceuticals. This is often desirable where the original active compound is difficult or expensive to synthesise or where it provides an unsuitable method of administration. In the design of a mimetic, particular parts of the original active compound that are important in determining the target property are identified. These parts or residues constituting the active region of the compound are known as its pharmacophore. Once found, the pharmacophore structure is modelled according to its physical properties using data from a range of sources including x-ray diffraction data and NMR. A template molecule is then selected onto which chemical groups which mimic the pharmacophore can be added. The selection can be made such that the mimetic is easy to synthesise, is likely to be pharmacologically acceptable, does not degrade *in vivo* and retains the biological activity of the lead compound. Further optimisation or modification can be carried out to select one or more final mimetics useful for *in vivo* or clinical testing.

It is also possible to isolate a target-specific antibody and then solve its crystal structure. In principle, this approach yields a pharmacophore upon which

subsequent drug design can be based as described above. It may be possible to avoid protein crystallography altogether by generating anti-idiotypic antibodies (anti-ids) to a functional, pharmacologically active antibody.

5 As a mirror image of a mirror image, the binding site of the anti-ids would be expected to be an analogue of the original receptor. The anti-id could then be used to isolate peptides from chemically or biologically produced peptide banks.

10 Any of the therapeutic methods described above may be applied to any subject in need of such therapy, including, for example, mammals such as dogs, cats, cows, horses, rabbits, monkeys, and most preferably, humans.

15 Diagnostic applications

Polynucleotide sequences of the invention may be used for the diagnosis of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction,

20 including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita

25 and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome, and the use of the DNA molecules of the invention in diagnosis of these disorders, is therefore contemplated.

In another embodiment of the invention, the

30 polynucleotides that may be used for diagnostic purposes include oligonucleotide sequences, genomic DNA and complementary RNA and DNA molecules. The polynucleotides may be used to detect and quantitate gene expression in biological samples. Genomic DNA used for the diagnosis

35 may be obtained from body cells, such as those present in the blood, tissue biopsy, surgical specimen, or autopsy material. The DNA may be isolated and used directly for

detection of a specific sequence or may be amplified by the polymerase chain reaction (PCR) prior to analysis. Similarly, RNA or cDNA may also be used, with or without PCR amplification. To detect a specific nucleic acid sequence, hybridisation using specific oligonucleotides, restriction enzyme digest and mapping, PCR mapping, RNase protection, and various other methods may be employed. For instance direct nucleotide sequencing of amplification products from the sodium channel subunits can be employed. Sequence of the sample amplicon is compared to that of the wild-type amplicon to determine the presence (or absence) of nucleotide differences.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a polypeptide as described above in the diagnosis of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, as described above.

When a diagnostic assay is to be based upon mutant proteins constituting a sodium channel, a variety of approaches are possible. For example, diagnosis can be achieved by monitoring differences in the electrophoretic mobility of normal and mutant alpha subunit proteins that form part of the sodium channel. Such an approach will be particularly useful in identifying mutants in which charge substitutions are present, or in which insertions, deletions or substitutions have resulted in a significant change in the electrophoretic migration of the resultant protein. Alternatively, diagnosis may be based upon differences in the proteolytic cleavage patterns of normal and mutant proteins, differences in molar ratios of the various amino acid residues, or by functional assays demonstrating altered function of the gene products.

In another aspect, antibodies that specifically bind mutant sodium channels may be used for the diagnosis of epilepsy, or in assays to monitor patients being treated with agonists, antagonists, modulators or inhibitors of

the mutant sodium channel. Antibodies useful for diagnostic purposes may be prepared in the same manner as described above for therapeutics. Diagnostic assays to detect mutant sodium channels include methods that utilize the antibody and a label to detect a mutant sodium channel in human body fluids or in extracts of cells or tissues. The antibodies may be used with or without modification, and may be labelled by covalent or non-covalent attachment of a reporter molecule.

A variety of protocols for measuring the presence of mutant sodium channels, including ELISAs, RIAs, and FACS, are known in the art and provide a basis for diagnosing epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction, as described above. The expression of a mutant channel is established by combining body fluids or cell extracts taken from test mammalian subjects, preferably human, with antibody to the channel under conditions suitable for complex formation. The amount of complex formation may be quantitated by various methods, preferably by photometric means. Antibodies specific for the mutant channel will only bind to individuals expressing the said mutant channel and not to individuals expressing only wild-type channels (ie normal individuals). This establishes the basis for diagnosing the disease.

Once an individual has been diagnosed with the disorder, effective treatments can be initiated. These may include administering a selective modulator of the mutant channel or an antagonist to the mutant channel such as an antibody or mutant complement as described above. Alternative treatments include the administering of a selective agonist or modulator to the mutant channel so as to restore channel function to a normal level.

35

Microarray

In further embodiments, complete cDNAs,

oligonucleotides or longer fragments derived from any of the polynucleotide sequences described herein may be used as probes in a microarray. The microarray can be used to monitor the expression level of large numbers of genes simultaneously and to identify genetic variants, mutations, and polymorphisms. This information may be used to determine gene function, to understand the genetic basis of a disorder, to diagnose a disorder, and to develop and monitor the activities of therapeutic agents. Microarrays may be prepared, used, and analyzed using methods known in the art. (For example, see Schena et al., 1996; Heller et al., 1997).

According to a further aspect of the present invention, neurological material obtained from animal models generated as a result of the identification of specific sodium channel alpha subunit human mutations, particularly those disclosed in the present invention, can be used in microarray experiments. These experiments can be conducted to identify the level of expression of specific sodium channel alpha subunits, or any cDNA clones from whole-brain libraries, in epileptic brain tissue as opposed to normal control brain tissue. Variations in the expression level of genes, including sodium channel alpha subunits, between the two tissues indicates their involvement in the epileptic process either as a cause or consequence of the original sodium channel mutation present in the animal model. Microarrays may be prepared, as described above.

#### 30 Transformed hosts

The present invention also provides for the production of genetically modified (knock-out, knock-in and transgenic), non-human animal models transformed with the DNA molecules of the invention. These animals are useful for the study of the function of a sodium channel, to study the mechanisms of disease as related to a sodium channel, for the screening of candidate pharmaceutical

compounds, for the creation of explanted mammalian cell cultures which express a mutant sodium channel and for the evaluation of potential therapeutic interventions.

5 Animal species which are suitable for use in the animal models of the present invention include, but are not limited to, rats, mice, hamsters, guinea pigs, rabbits, dogs, cats, goats, sheep, pigs, and non-human primates such as monkeys and chimpanzees. For initial studies, genetically modified mice and rats are highly  
10 desirable due to their relative ease of maintenance and shorter life spans. For certain studies, transgenic yeast or invertebrates may be suitable and preferred because they allow for rapid screening and provide for much easier handling. For longer term studies, non-human primates may  
15 be desired due to their similarity with humans.

To create an animal model for a mutated sodium channel several methods can be employed. These include but are not limited to generation of a specific mutation in a homologous animal gene, insertion of a wild type human  
20 gene and/or a humanized animal gene by homologous recombination, insertion of a mutant (single or multiple) human gene as genomic or minigene cDNA constructs using wild type or mutant or artificial promoter elements or insertion of artificially modified fragments of the  
25 endogenous gene by homologous recombination. The modifications include insertion of mutant stop codons, the deletion of DNA sequences, or the inclusion of recombination elements (lox p sites) recognized by enzymes such as Cre recombinase.

30 To create a transgenic or gene targeted (knock-in) mouse, which are preferred, a mutant version of a sodium channel alpha subunit can be inserted into a mouse germ line using standard techniques of oocyte microinjection, or transfected into embryonic stem cells, respectively.  
35 Alternatively, if it is desired to inactivate or replace an endogenous sodium channel alpha subunit gene, homologous recombination using embryonic stem cells may be

applied.

For oocyte injection, one or more copies of the mutant sodium channel alpha subunit gene can be inserted into the pronucleus of a just-fertilized mouse oocyte. This oocyte is then reimplanted into a pseudo-pregnant foster mother. The liveborn mice can then be screened for integrants using analysis of tail DNA or DNA from other tissues for the presence of the particular human subunit gene sequence. The transgene can be either a complete genomic sequence injected as a YAC, BAC, PAC or other chromosome DNA fragment, a complete cDNA with either the natural promoter or a heterologous promoter, or a minigene containing all of the coding region and other elements found to be necessary for optimum expression.

According to still another aspect of the invention there is provided the use of genetically modified non-human animals as described above for the screening of candidate pharmaceutical compounds.

It will be clearly understood that, although a number of prior art publications are referred to herein, this reference does not constitute an admission that any of these documents forms part of the common general knowledge in the art, in Australia or in any other country.

Throughout this specification and the claims, the words "comprise", "comprises" and "comprising" are used in a non-exclusive sense, except where the context requires otherwise.

#### Brief Description of the Drawings

Preferred forms of the invention are described, by way of example only, with reference to the following examples and the accompanying drawings, in which:

Figure 1. Generalised epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) pedigrees are shown for the three families. DNA was not available from those individuals not assigned a letter (X, Y, or Z) or a 0. A: Pedigree of an Australian family with individual numbering for this

family based on Figure 1 in Scheffer & Berkovic (1997).  
B: Pedigree of an Ashkenazi family. C: Pedigree of a  
Druze family.

Figure 2. Schematic of the alpha subunit of the  
5 sodium channel (SCN1A), showing the position of the three  
mutations identified in this study.

Figure 3. Sodium channel amino acid alignments.  
Alignment of sodium channel amino acids surrounding the  
three SCN1A mutations.

10

#### Modes for Performing the Invention

##### Example 1: Clinical diagnosis of affected family members

A group of 53 unrelated probands with GEFS+  
phenotypes were studied. These subjects were ascertained  
15 on the basis of twin and family studies and on the basis  
of routine clinical practice. Phenotypes in probands and  
family members were classified as described elsewhere  
(Scheffer & Berkovic 1997; Singh et al 1999). Familial  
cases (n=36) were those in which at least one first-degree  
20 relative of the proband had a phenotype within the GEFS+  
spectrum. Informed consent was obtained from all subjects.

The Australian family in Figure 1A, which has been  
described extensively elsewhere (Scheffer & Berkovic,  
1997; Lopes-Cendes et al, 2000), is the original pedigree  
25 leading to the initial delineation and description of the  
GEFS+ syndrome.

The Israeli family in Figure 1B is of Ashkenazi  
origin and spans six generations. Twelve family members  
had seizures. In the two oldest members (I-2, III-3)  
30 seizures had occurred in childhood but the data were  
insufficient to allow classification of the phenotype. Of  
the 10 other family members who had seizures, 3 had  
febrile seizures with onset at age 9-13 months. All  
attacks occurred with fever and offset occurred between 1  
35 and 4 years with 1 to 7 attacks each. Five had febrile  
seizures plus with onset at age 9-24 months, offset  
between 5 and 41 years and 2 to 15 attacks each. Seizures

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 27 -

during childhood were a mixture of febrile seizures and afebrile tonic-clonic seizures, whereas the rarely occurring seizures during teenage and adult years were all afebrile. Subject V-16 had a more severe phenotype with approximately 20 febrile seizures at age 6 months to 5 years, 10 afebrile tonic-clonic seizures at age 5 to 15 years and occasional complex partial seizures associated with mild learning difficulties. She was classified as having febrile seizures plus and complex partial seizures. Her older sister (V-15) had typical febrile seizures plus, but their younger brother (V-17), aged 14 years, had no febrile seizures but had two afebrile tonic-clonic seizures at ages 12 years 6 months and 14 years. For purposes of linkage analysis, he was regarded as affected, although he had only afebrile tonic-clonic seizures. All affected subjects were of normal or superior intellect, except V-16 (see above) and all had a normal neurological examination. Electroencephalography (EEG) studies had been performed infrequently during the active phase of the epilepsy, and the results usually either were normal or were reported to show generalised discharges.

The second Israeli family was of Druze origin; the parents were from different but proximate villages and were not known to be related. This family spans two generations, and four family members had seizures (Figure 1C). The proband aged 41 years (I-2) had had hundreds of tonic-clonic seizures, sometimes with fever. These began at age 4 years and continued, at a rate of approximately one per month, until the time of the study. The proband was mildly intellectually impaired. EEG showed generalized irregular spike-wave and polyspike-wave discharges, and febrile seizures plus was diagnosed. Of her four children, the oldest was unaffected (II-1), two had febrile seizures (II-2, II-4) and one had febrile seizures plus (II-3).

Example 2: Isolation and sequencing of SCN1A genomic clones

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 28 -

At the commencement of this study the full-length sequence of the human SCN1A gene was not known. To determine this sequence a human BAC library obtained from Genome Systems was initially screened to identify human genomic sequence clones containing the SCN1A gene. The BAC filters were screened with a PCR product amplified with the primer pair 5' AGATGACCAGAGTGAATATGTGACTAC 3' (SEQ ID NO:13) and 5' CCAATGGTAAAATAATAATGGCGT 3' (SEQ ID NO:14) designed from the partial cDNA sequence of human SCN1A (Genbank Accession Number X65362).

The BAC filters were hybridised and washed according to manufacturers recommendations. Initially, membranes were individually pre-hybridised in large glass bottles for at least 2 hours in 20 ml of 6X SSC; 0.5% SDS; 5X Denhardt's; 100 ug/ml denatured salmon sperm DNA at 65°C. Overnight hybridisations with [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]dCTP labelled probes were performed at 65°C in 20 ml of a solution containing 6X SSC; 0.5% SDS; 100 ug/ml denatured salmon sperm DNA. Filters were washed sequentially in solutions of 2X SSC; 0.5% SDS (room temperature 5 minutes), 2X SSC; 0.1% SDS (room temperature 15 minutes) and 0.1X SSC; 0.5% SDS (37°C 1 hour if needed).

A number of BAC clones were identified from this hybridisation and BAC129e04 was selected for subcloning and sequencing. DNA from this BAC clone was sheared by nebulisation (10psi for 45 seconds). Sheared DNA was then blunt ended using standard methodologies (Sambrook et al., 1989) and run on an agarose gel in order to isolate DNA in the 2-4 Kb size range. These fragments were cleaned from the agarose using QIAquick columns (Qiagen), ligated into puc18 and used to transform competent XL-1 Blue *E. coli* cells. DNA was isolated from transformed clones and was sequenced using vector specific primers on an ABI377 sequencer to generate 1X coverage of the BAC clone. Sequence data were assembled in contigs using the Phred, Phrap and Gap4 high throughput sequencing software. Exon-intron boundaries were predicted based on the rat *Scn1a*

cDNA sequence (Genbank Accession Number M22253) due to the full length human cDNA sequence of SCN1A not being known.

The human SCN1A gene was determined to be 8,381 base pair in length and is organised into 27 exons spanning over 100 Kb of genomic DNA. To facilitate a comparison with related sodium channels SCN4A, SCN5A and SCN8A, the first untranslated exon of SCN1A is designated exon 1A and the second exon, containing the start codon, remains exon 1 (Table 1). The SCN1A gene shows high homology to SCN2A and SCN3A at both the DNA and protein level. The close proximity of these genes to each other on chromosome 2 indicates likely duplication events during the evolution of the sodium channel gene family. Compared to SCN4A and SCN8A, additional sequence is present in the 3'UTR of SCN1A, giving the final exon an overall length of ~3.3 Kb.

Inspection of the splice junctions of SCN1A shows that there is close agreement with consensus splice motifs, with all introns bounded by GT-AG, except for two (introns 2 and 23). These introns exhibit deviation from the consensus splice pattern and are bounded by AT-AC terminal dinucleotides. These rare splice site variations are conserved in other characterised sodium channel subunits (SCN4A, SCN8A and the more distantly related SCN5A), indicating their ancient origin.

The intron positions are also highly conserved between sodium channel subunits, with most variation seen in the region that codes for the cytoplasmic loop between domains I and II of the gene (Table 1). Within this region, alternative splicing of exon 11 of SCN1A was found that was comparable to the alternative splicing of exon 10B in SCN8A (Plummer et al. 1998). Cytoplasmic loop 1 varies in both length and composition and is the proposed site of functional diversity among different sodium channels (Plummer & Meisler, 1999).

#### Example 3: Analysis of SCN1A for mutations in epilepsy

The determination of the genomic structure of SCN1A

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 30 -

allowed the design of intronic primers (Table 2 and SEQ ID Numbers:15-88) to amplify each of the 27 exons of SCN1A in order to test for mutations in patients with generalised epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). A total of 53 unrelated patients (as described above) were screened by fluorescent single stranded conformation polymorphism (SSCP) analysis.

HEX-labelled primers were designed to amplify all exons of SCN1A (Table 2). A 30 ng sample of patient DNA was amplified in a total volume of 10 ul. Products were separated on non-denaturing 4% polyacrylamide gels containing 2% glycerol using the GelScan 2000 (Corbett Research). PCR products showing a conformational change were reamplified from 100 ng of genomic DNA with unlabelled primers and sequenced using the BigDye Terminator ready reaction kit (Perkin Elmer) according to manufacturers instructions.

A total of 53 unrelated patients with GEFS+ were screened by fluorescent SSCP, including two families consistent with mapping to the same location as SCN1A on chromosome 2 (Figures 1A and 1B). No mutations were found in 17 sporadic cases of GEFS+ that were tested. Of the 36 families tested, 3 were found to have point mutations in SCN1A, which alter the amino acid sequence and are not present in the control population (n=60). The phenotype in the family in Figure 1A previously had been mapped to chromosome 2 (Lopes-Cendes et al. 2000) and carries an A to T mutation at position 563 of the SCN1A coding sequence. This mutation segregates with affected family members. This mutation in exon 4 of SCN1A results in a D188V amino acid substitution that lies just outside the S3 segment of domain I (Figure 2). The aspartic acid residue is conserved in all identified sodium channels in humans as well as in many different animal species, except the jellyfish which has an arginine at this residue and the flatworm which has a serine (Figure 3). The published rat Scn2a sequence (Genbank Accession Number NM\_012647)

also has an arginine in place of the aspartic acid at residue 188.

A mutation in exon 21 (G to C nucleotide change at position 4057 of the SCN1A coding sequence) was found to segregate with GEFS+ in the Ashkenazi family (Figure 1B). This mutation changes a highly conserved amino acid (V1353L) located in the S5 segment of domain III (Figure 2). One family member (V-13) did not carry the mutation (Figure 1B). This was determined by testing the DNA of a parent of this family member, since the subjects DNA was unavailable. This individual, who had typical febrile seizures that terminated at an early age, is likely to be a phenocopy. Mutations in the S5 segment of SCN4A that cause hyperkalemic periodic paralysis have been shown also to affect the rate of channel inactivation (Bendahhou et al., 1999)

A third mutation (C to G nucleotide change at position 4968 of the SCN1A coding sequence) discovered in the Druze family (Figure 1C), changes an amino acid (I1656M) in the S4 segment of domain IV (Figure 2). The S4 segment has a role in channel gating and mutations in this region of SCN1A reduce the rate of inactivation (Kuhn and Greef, 1996).

During the mutation screen of SCN1A several single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified (Table 3). The R1928G variant was found at low frequency in both GEFS+ and control populations. The T1067A variant was common in both populations and the remaining SNPs identified did not alter the amino acid sequence of SCN1A (Table 3).

**Example 4: Analysis of a mutated sodium channels and sodium channel alpha subunits**

The following methods are used to determine the structure and function of mutated sodium channel or sodium channel alpha subunits.

#### Molecular biological studies

The ability of the mutated sodium channel as a whole or through individual alpha subunits to bind known and unknown proteins can be examined. Procedures such as the yeast two-hybrid system are used to discover and identify any functional partners. The principle behind the yeast two-hybrid procedure is that many eukaryotic transcriptional activators, including those in yeast, consist of two discrete modular domains. The first is a DNA-binding domain that binds to a specific promoter sequence and the second is an activation domain that directs the RNA polymerase II complex to transcribe the gene downstream of the DNA binding site. Both domains are required for transcriptional activation as neither domain can activate transcription on its own. In the yeast two-hybrid procedure, the gene of interest or parts thereof (BATT), is cloned in such a way that it is expressed as a fusion to a peptide that has a DNA binding domain. A second gene, or number of genes, such as those from a cDNA library (TARGET), is cloned so that it is expressed as a fusion to an activation domain. Interaction of the protein of interest with its binding partner brings the DNA-binding peptide together with the activation domain and initiates transcription of the reporter genes. The first reporter gene will select for yeast cells that contain interacting proteins (this reporter is usually a nutritional gene required for growth on selective media). The second reporter is used for confirmation and while being expressed in response to interacting proteins it is usually not required for growth.

The nature of the genes and proteins interacting with the mutant sodium channels can also be studied such that these partners can also be targets for drug discovery.

#### Structural studies

Recombinant proteins corresponding to mutated sodium channel alpha subunits can be produced in bacterial,

yeast, insect and/or mammalian cells and used in crystallographical and NMR studies. Together with molecular modeling of the protein, structure-driven drug design can be facilitated.

5

Example 5: Generation of polyclonal antibodies against a mutant sodium channel or sodium channel alpha subunit

Following the identification of new mutations in the alpha subunit of the sodium channel in individuals with generalised epilepsy with febrile seizures plus, antibodies can be made to the mutant channel which can selectively bind and distinguish mutant from normal protein. Antibodies specific for mutagenised epitopes are especially useful in cell culture assays to screen for cells which have been treated with pharmaceutical agents to evaluate the therapeutic potential of the agent.

To prepare polyclonal antibodies, short peptides can be designed homologous to a sodium channel subunit amino acid sequence. Such peptides are typically 10 to 15 amino acids in length. These peptides should be designed in regions of least homology to other receptor subunits and should also have poor homology to the mouse orthologue to avoid cross species interactions in further down-stream experiments such as monoclonal antibody production.

Synthetic peptides can then be conjugated to biotin (Sulfo-NHS-LC Biotin) using standard protocols supplied with commercially available kits such as the PIERCE™ kit (PIERCE). Biotinylated peptides are subsequently complexed with avidin in solution and for each peptide complex, 2 rabbits are immunized with 4 doses of antigen (200 ug per dose) in intervals of three weeks between doses. The initial dose is mixed with Freund's Complete adjuvant while subsequent doses are combined with Freund's Immuno-adjuvant. After completion of the immunization, rabbits are test bled and reactivity of sera is assayed by dot blot with serial dilutions of the original peptides. If rabbits show significant reactivity compared with pre-

immune sera, they are then sacrificed and the blood collected such that immune sera can be separated for further experiments.

This procedure is repeated to generate antibodies against wild-type forms of receptor subunits. The antibodies specific for mutant sodium channels can subsequently be used to detect the presence and the relative level of the mutant forms in various tissues.

10 Example 6: Generation of monoclonal antibodies against a mutant sodium channel or sodium channel alpha subunit

Monoclonal antibodies can be prepared in the following manner. Immunogen, comprising intact mutated sodium channel or sodium channel alpha subunit peptides, is injected in Freund's adjuvant into mice with each mouse receiving four injections of 10 ug to 100 ug of immunogen. After the fourth injection blood samples taken from the mice are examined for the presence of antibody to the immunogen. Immune mice are sacrificed, their spleens removed and single cell suspensions are prepared (Harlow and Lane, 1988). The spleen cells serve as a source of lymphocytes, which are then fused with a permanently growing myeloma partner cell (Kohler and Milstein, 1975). Cells are plated at a density of  $2 \times 10^5$  cells/well in 96 well plates and individual wells are examined for growth. These wells are then tested for the presence of sodium channel specific antibodies by ELISA or RIA using wild type or mutant subunit target protein. Cells in positive wells are expanded and subcloned to establish and confirm monoclonality. Clones with the desired specificity are expanded and grown as ascites in mice followed by purification using affinity chromatography using Protein A Sepharose, ion-exchange chromatography or variations and combinations of these techniques.

35

#### Industrial Applicability

The present invention allows for the diagnosis and

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 35 -

treatment of epilepsy or other disorders associated with sodium channel dysfunction, including but not restricted to, malignant hyperthermia, myasthenia, episodic ataxia, neuropathic and inflammatory pain, Alzheimer's disease, 5 Parkinson's disease, schizophrenia, hyperekplexia, myotonias such as hypo- and hyperkalaemic periodic paralysis, paramyotonia congenita and potassium aggravated myotonia as well as cardiac arrhythmias such as long QT syndrome. In particular, the present invention allows for 10 the diagnosis and treatment of generalised epilepsy with febrile seizures plus.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 36 -

**TABLE 1**

5 Comparison of Exon Sizes of SCN1A with Other Human SCNA Subunits

Exon No.	SCN1A		SCN4A		SCN8A		SCN5A	
	Exon No.	Exon Size	Exon No.	Exon Size	Exon No.	Exon Size	Exon No.	Exon Size
1A	217	-	-	-	-	-	1	98
1	313	1	661	1	276	2	324	
2	119	2	119	2	121	3	119	
3	90	3	90	3	88	4	90	
4	129	4	129	4	129	5	129	
5	D I		92	5	92	6	92	
6			333	6	222	7	231	
7			64	7	64	8	64	
8			142	8	142	9	142	
9			210	9	207	10	198	
10			154	10A	294	11	180	
11	C loop1		-	10B	396	12	372	
12			-	10C	133	13	133	
13			239	11	239	14	239	
14	D II		174	12	174	15	174	
15			357	13	357	16	351	
16	C loop2		477	14	471	17	441	
17						18	162	
18			136	15	118	19	121	
19			155	16	155	20	155	
20			174	17	174	21	174	
21	D III		123	18A	123	22	123	
22			279	19	285	23	282	
23			54	20	54	24	54	
24			138	21	138	25	138	
25	D IV		105	22	105	26	105	
26			271	23	271	27	271	
			>2242	24	>1158	28	3257	

Note: D: Transmembrane domain; C: Cytoplasmic loop.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 37 -

**TABLE 2**

Primer Sequences Used for Mutation Analysis of SCN1A

Exon	Forward Primer	Reverse Primer	Size (bp)
1A	TACCATAGAGTGAGGCGAGG	ATGGACTTCCTGCTCGCCC	356
1	CCTCTAGC'CATGTTTCATGAC	TGCAGTAGGCAATTAGCAGC	448
2	CTAATTAAGAAGAGATCCAGTGACAG	GCTATAAGTGCTTACAGATCATGTAC	356
3	CCCTGAAATTTGGCTAAGCTGCAG	CTACATTAAGACACAGTTTCAAAAATCC	263
4	GGGCTACGTTTCAFTTGATG	GCAACCTATTCTTAAAGCATAAGACTG	355
5	AGGCTCTTTGTACCTACAGC	CATGTAGGGTCCGCTCATT	199
6	CACACGTGTTAAGTCTTCATAGT	AGCCCCCTCAAGTATTTATCCT	394
7	GAACCTGACCTTCCTGTTCTC	GTTGGCTGTTATCTTCAGTTTC	241
8	GACTAGGCAATATCATAGCATAG	CTTCTACTATATTATCATCCGG	320
9	TGAAAGTTGAAGCCACCAC	CCACCTGCTCTTAGGTACTC	363
10	GCCATGCAAACTTCAGCCC	CACAACAGTGGTTGATTTCAGTTG	480
11a	TGAATGCTGAAATCTCCTTCTAC	CTCAGGTTGCTGTGGCTCTC	306
11b	GATAACGAGAGCCGTAGAGAT	TCTGTGAAACACTGGCTGG	315
12	CATGAATTCACGTGTCTCACC	CAGCTCTTGAATTAGACTGTC	347
13a	ATCCTTGGAGGTTTAGAGT	CATCACACCCAGTTGACAC	292
13b	CTGGACTGTTCCATATG	GCAATGAAGGATGTTGAAAG	277
14	CATTTGGGAAAATAGCATAAGC	GCATATCAGAACCCCTGATG	338
15a	TGAGACGTTAGGSCAGATC	AGAAGTCATTTCATCTGCCAGC	348
15b	CTGCAAGATGCCAGTATG	ACATGTGCACAAATGCGAGG	276
16a	GTGGTCTTTCCTTTCATCAAG	TCGTCTATGATGGAGATAC	387
16b	CAACAGTCTTCATPAGGAAC	ACCTTCCACACCTATGAAATC	353
17	CTTGGCAGGCAACTTATTACC	CAAGCTGCACCTCAAATGAAAG	232
18	TGGAAGCAGAGACACTTATCTAC	GTGCTGTATCACCTTTCCTAATC	234
19	CCTATTCCAATGAAATGTCATATG	CAAGCTACCTTGAACAGAGAC	318
20	CTACACATTTGAATGATGATCTGT	GCTATATACAATACTTCAGGTTCT	216
21a	ACCAGAGATTAATAGGGGAAT	CCATTCGAGCAGTCTCATTCT	303
21b	ACAACGGTGCAGGTTTGAC	CTGGGCTCATAAATTTGACTFAAC	297
22	ACTGTCCTGGTCCAAAATCTG	TTCCGATTAATTTTACCACCTGATC	267
23	AGCACCAGTGCATTTCCAAC	GGCAGAGAAAACACTCCAAGG	272
24	GACACAGTTTAAACCAGTTG	TGTGAGACAAGCATGCAAGTT	207
25	CAGGCCAAATGACTACTTTTG	CTGATGCTGGGATGATCTGAATC	477
26a	CGCATGATTTCTTCACTGGTTGG	GCGTAGATGAACATGACTAGG	247
26b	TCTTGCTTGTTTAATCATCGG	ATTCCACAGATGGGTCCCA	288
26c	TGGAAGCTCAGTTAAGGGAGA	AGCGCAGTGCAAAATGAGAT	261
26d	CCGATGCAACTCAGTTCAATGA	GTAGTGAATGGCTGATAGGAG	274
26e	AGAGCGATTCATGGCTTCCAAATCC	TGCCCTTCTGCTCATGTTTTCACACA	335
26f	CCTATGACCCGGTGCACAAAGCC	TGCTGACAAGGGTCACTGTCCT	242

Note: Primer sequences are listed 5' to 3'. Due to the large size of exons 11, 13, 15, 16, 21 and 26, the exons were split into two or more overlapping amplicons.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 38 -

5

**TABLE 3**

SCN1A Polymorphisms Identified				
SCN1A polymorphism			Frequency (%)	
Position	Mutation	Amino Acid Change	GEFS+	Normal
Intron 13	IVS13-37C>A	-	2.4	8.6
Exon 14	c.2522C>G	-	2.4	8.6
Intron 15	IVS15+54A>G	-	36.3	23.6
Exon 15	c.2889T>C	-	1.2	0.0
Exon 16	c.3199G>A	T1067A	29.5	30.8
Exon 26	c.5782C>G	R1928G	1.2	1.7

Note: Total GEFS+ samples = 53; Total normal samples=60.

References

References cited herein are listed on the following pages, and are incorporated herein by this reference.

- 5 Baulac S. et al. (1999). *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1078-1085.  
Bendahhou S. et al. (1999). *J. Neurosci.* 19: 4762-4771.  
Cole, SP. et al. (1984). *Mol. Cell Biol.* 62: 109-120.  
Cote, RJ. et al. (1983). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 2026-2030.
- 10 Escayg A. et al. (2000). *Nature Genet.* 24: 343-345.  
Goldman, CK. et al. (1997). *Nature Biotechnology* 15: 462-466.  
Harlow, E. and Lane, D. (1988). *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).
- 15 Heller, RA. et al. (1997). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 2150-2155.  
Huse, WD. et al. (1989). *Science* 246: 1275-1281.  
Kohler, G. and Milstein, C. (1975). *Nature* 256: 495-497.
- 20 Kozbor, D. et al. (1985). *J. Immunol. Methods* 81:31-42.  
Kuhn, FJP. and Greeff, NG. (1996). *J. Gen. Physiol.* 114: 167-183.  
Lopes-Cendes I. et al. (2000). *Am. J. Hum. Genet.* 66: 698-701.
- 25 Moulard B. et al. (1999). *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1396-1400.  
Orlandi, R. et al. (1989). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 3833-3837.  
Peiffer A. et al. (1999). *Ann. Neurol.* 46: 671-678.
- 30 Plummer NW. et al. (1998). *Genomics* 54: 287-296.  
Plummer NW. and Meisler MH. (1999). *Genomics* 57: 323-331.  
Sambrook, J. et al. (1989). *Molecular cloning: a laboratory manual*. Second Edition. (Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York).
- 35 Scharf, D. et al. (1994). *Results Probl. Cell Differ.* 20: 125-162.  
Scheffer IE. and Berkovic SF. (1997). *Brain* 120: 479-490.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 40 -

- Scheffer IE. et al. (2000). *Ann. Neurol.* 47: 840-841.
- Schena, M. et al. (1996). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10614-10619.
- Singh R. et al. (1999). *Ann Neurol.* 45: 75-81.
- 5 Wallace RH. et al. (1998). *Nature Genet.* 19: 366-370.
- Winter, G. et al. (1991). *Nature* 349: 293-299.

Claims

1. An isolated nucleic acid molecule encoding a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of point mutations, deletions, insertions and rearrangements has occurred and said mutation event disrupts the functioning of an assembled sodium channel so as to produce an epilepsy phenotype, with the proviso that the mutation event is not a C2624T transition or a G4943A transition in an alpha-1 subunit.
2. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 1 wherein said mutation event occurs in the nucleotides encoding an intracellular loop.
3. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 2 wherein said mutation event occurs in the nucleotides encoding the intracellular loop between transmembrane segments 2 and 3 of domain I.
4. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 3 wherein said mutation event is a point mutation.
5. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 4 wherein said mutation event results in replacement of an aspartic acid residue at amino acid position 188 of the alpha-1 subunit of a sodium channel.
6. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 5 wherein the aspartic acid residue at amino acid position 188 of the alpha-1 subunit of a sodium channel is replaced by a valine.
7. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 6 wherein said mutation event is an A to T nucleotide substitution at position 563 of the coding sequence of the alpha-1 subunit of a sodium channel.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 42 -

8. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 7 comprising the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1.
- 5 9. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 1 wherein said mutation event takes place in the nucleotides encoding an S5 segment of a transmembrane domain.
- 10 10. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 9 wherein said mutation event occurs in the nucleotides encoding the S5 segment of domain III.
- 15 11. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 10 wherein said mutation event is a point mutation.
- 20 12. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 11 wherein said mutation event results in replacement of a valine residue at amino acid position 1353 of the alpha-1 subunit of a sodium channel.
- 25 13. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 12 wherein the valine residue at amino acid position 1353 of the alpha-1 subunit of a sodium channel is replaced by a leucine.
- 30 14. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 13 wherein said mutation event is a G to C nucleotide substitution at position 4057 of the coding sequence of the alpha-1 subunit of a sodium channel.
- 35 15. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 14 comprising the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:3.
16. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim 1 wherein said mutation event occurs in the nucleotides

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 43 -

encoding an S4 segment of a transmembrane domain.

17. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
16 wherein said mutation event occurs in the nucleotides  
5 encoding the S4 segment of domain IV.
18. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
17 wherein said mutation event is a point mutation.
- 10 19. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
18 wherein said mutation event results in replacement of  
an isoleucine residue at amino acid position 1656 of the  
alpha-1 subunit of a sodium channel.
- 15 20. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
19 wherein the isoleucine residue at amino acid position  
1656 of the alpha-1 subunit of a sodium channel is  
replaced by a methionine.
- 20 21. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
20 wherein said mutation event is a C to G nucleotide  
substitution at position 4968 of the coding sequence of  
the alpha-1 subunit of a sodium channel.
- 25 22. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
21 comprising the nucleotide sequence set forth in SEQ ID  
NO:5.
23. An isolated nucleic acid molecule as claimed in any  
30 one of claims 1 to 22 in which one or more additional  
mutation events selected from the group consisting of  
point mutations, deletions, insertions and rearrangements  
have occurred.
- 35 24. An isolated nucleic acid molecule as claimed in claim  
23 wherein said one or more additional mutation events are  
point mutations which result in conservative amino acid

substitutions.

25. An isolated nucleic acid molecule encoding a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of point mutations, deletions, insertions and rearrangements has occurred in an intracellular loop, in the S4 segment of domain IV at nucleotide position 4968 of the alpha-1 subunit coding sequence or homologous nucleotide position in the coding sequence of other alpha subunits, or in an S5 segment of a transmembrane domain so as to produce an epilepsy phenotype.
26. An isolated nucleic acid molecule consisting of the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:1.
27. An isolated nucleic acid molecule consisting of the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:3.
28. An isolated nucleic acid molecule consisting of the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO:5.
29. An isolated nucleic acid molecule selected from the group consisting of DNA molecules comprising the nucleotide sequence set forth in any one of SEQ ID NO:7, 8, 9, 11 and 89.
30. An isolated polypeptide, said polypeptide being a mutant alpha subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group consisting of substitutions, deletions, insertions and rearrangements has occurred and said mutation event disrupts the functioning of an assembled sodium channel so as to produce an epilepsy phenotype, with the proviso that the mutation event is not a T875M transition or a R1648H transition in an alpha-1 subunit.

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 45 -

31. An isolated polypeptide as claimed in claim 30 wherein said mutation event occurs in an intracellular loop.
- 5 32. An isolated polypeptide as claimed in claim 30 wherein said mutation event occurs in an intracellular loop between transmembrane segments 2 and 3 of domain I.
- 10 33. An isolated polypeptide as claimed in claim 30 wherein said mutation event is a substitution.
- 15 34. An isolated polypeptide as claimed in claim 33 wherein the substitution involves replacement of an aspartic acid residue at position 188 of the alpha-1 subunit of a sodium channel.
- 20 35. An isolated polypeptide as claimed in claim 34 wherein the aspartic acid residue is replaced with a valine residue.
- 25 36. An isolated polypeptide as claimed in claim 35 comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:2.
- 30 37. An isolated polypeptide as claimed in claim 30 wherein the mutation event occurs in an S5 segment of a transmembrane domain.
- 35 38. An isolated polypeptide as claimed in claim 37 wherein said mutation event occurs in the S5 segment of domain III.
39. An isolated polypeptide as claimed in claim 38 wherein said mutation event is a substitution.
40. An isolated polypeptide as claimed in claim 39 wherein the substitution involves replacement of a valine

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 46 -

residue at position 1353 of the alpha-1 subunit of a sodium channel.

41. An isolated polypeptide as claimed in claim 40  
5 wherein the valine residue is replaced with a leucine residue.

42. An isolated polypeptide as claimed in claim 41  
10 comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:4.

43. An isolated polypeptide as claimed in claim 30  
15 wherein said mutation event occurs in an S4 segment of a transmembrane domain.

44. An isolated polypeptide as claimed in claim 41  
15 wherein said mutation event occurs in the S4 segment of domain IV.

20 45. An isolated polypeptide as claimed in claim 44 wherein an isoleucine residue at position 1656 of the alpha-1 subunit of a sodium channel is replaced.

25 46. An isolated polypeptide as claimed in claim 45 wherein the isoleucine residue is replaced with a methionine residue.

30 47. An isolated polypeptide as claimed in claim 46 comprising the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:6.

35 48. An isolated polypeptide, said polypeptide being a mutant  $\alpha$ -subunit of a mammalian voltage-gated sodium channel, wherein a mutation event selected from the group of substitutions, deletions, insertions and rearrangements has occurred in an intracellular loop, in the S4 segment of domain IV at amino acid position 1656 of the alpha-1

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 47 -

- subunit or homologous amino acid position of other alpha subunits, or in an S5 segment of a transmembrane domain.
49. An isolated polypeptide having the amino acid  
5 sequence set forth in SEQ ID NO:2.
50. An isolated polypeptide having the amino acid  
sequence set forth in SEQ ID NO:4.
- 10 51. An isolated polypeptide having the amino acid  
sequence set forth in SEQ ID NO:6.
52. An isolated polypeptide, said polypeptide being an  
assembled mammalian voltage-gated sodium channel  
15 comprising an alpha subunit as defined in any one of  
claims 30 to 51.
53. An isolated polypeptide selected from the group  
consisting of polypeptides with the amino acid sequence  
20 set forth in SEQ ID NO:10 or SEQ ID NO:12.
54. A cell transformed with an isolated nucleic acid  
molecule as claimed in any one of claims 1 to 29.
- 25 55. A cell as claimed in claim 54 which is an eukaryotic  
cell or bacterial cell.
56. A method of preparing a polypeptide comprising the  
steps of:  
30 (1) culturing cells as claimed in claim 54 or 55  
under conditions effective for polypeptide production; and  
(2) harvesting the polypeptide.
57. A polypeptide prepared by the method of claim 56.  
35
58. An antibody which is immunologically reactive with a  
mutant polypeptide as defined in any one of claims 30 to

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 48 -

52, but not with a wild-type mammalian voltage-gated sodium channel.

59. An antibody as claimed in claim 58 which is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, a humanised antibody, a chimaeric antibody or an antibody fragment including a Fab fragment, (Fab')<sub>2</sub> fragment, Fv fragment, single chain antibodies and single domain antibodies.

60. A method of treating disorders associated with sodium channel dysfunction, comprising administering a selective agonist, antagonist or modulator of the sodium channel when it has undergone a mutation event as defined in any one of claims 30 to 48 to a patient in need of such treatment.

61. The use of a selective agonist, antagonist or modulator of the sodium channel when it has undergone a mutation event as defined in any one of claims 30 to 48 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder associated with sodium channel dysfunction.

62. A method of treating disorders associated with sodium channel dysfunction, comprising administering an isolated DNA molecule which is the complement (antisense) of a nucleic acid molecule as defined in any one of claims 1 to 29 and which encodes an RNA molecule that hybridizes with the mRNA encoding a mutant sodium channel alpha subunit, to a subject in need of such treatment.

63. The use of an isolated DNA molecule which is the complement of a nucleic acid molecule as defined in any one of claims 1 to 29 and which encodes an RNA molecule that hybridizes with the mRNA encoding a mutant sodium channel alpha subunit, in the manufacture of a medicament for the treatment of disorders associated with sodium channel dysfunction.

64. A method of treating disorders associated with sodium channel dysfunction comprising administration of an antibody as defined in claim 58 or 59.
- 5
65. Use of a polypeptide as claimed in any one of claims 30 to 53 or 57 for the screening of candidate pharmaceutical agents.
- 10
66. Use as claimed in claim 65 wherein high throughput screening techniques are employed.
67. A genetically modified non-human animal transformed with an isolated nucleic acid molecule as defined in any one of claims 1 to 29.
- 15
68. A genetically modified non-human animal as claimed in claim 67 in which the animal is selected from the group consisting of rats, mice, hamsters, guinea pigs, rabbits, dogs, cats, goats, sheep, pigs and non-human primates such as monkeys and chimpanzees.
- 20
69. The use of a genetically modified non-human animal as claimed in claim 67 or 68 in the screening of candidate pharmaceutical compounds.
- 25
70. The use of a cell as claimed in claim 54 to 55 in the screening of candidate pharmaceuticals.
- 30
71. An expression vector comprising a DNA molecule as claimed in any one of claims 1 to 29.
72. A microarray comprising a complete cDNA, an oligonucleotide or a longer fragment derived from any of the polynucleotide sequences defined in claims 1 to 29.
- 35
73. The use of a DNA molecule as claimed in any one of

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

- 50 -

claims 1 to 29 in the diagnosis of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, and other disorders associated with sodium channel dysfunction.

5 74. The use of a polypeptide as defined in any one of claims 30 to 53 or 57 in the diagnosis of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction.

10

75. The use of an antibody as defined in claims 58 or 59 in the diagnosis of epilepsy, in particular generalised epilepsy with febrile seizures plus, as well as other disorders associated with sodium channel dysfunction.

15



Figure 1B

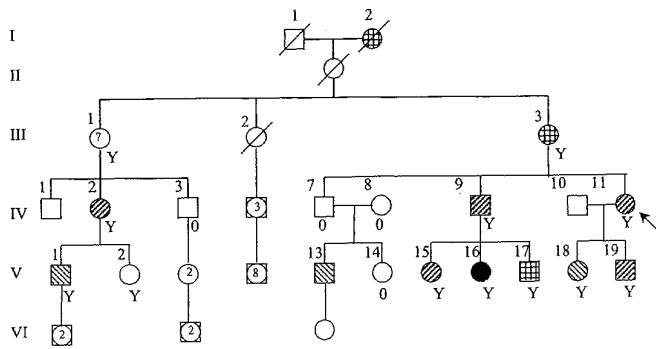
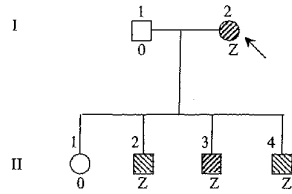


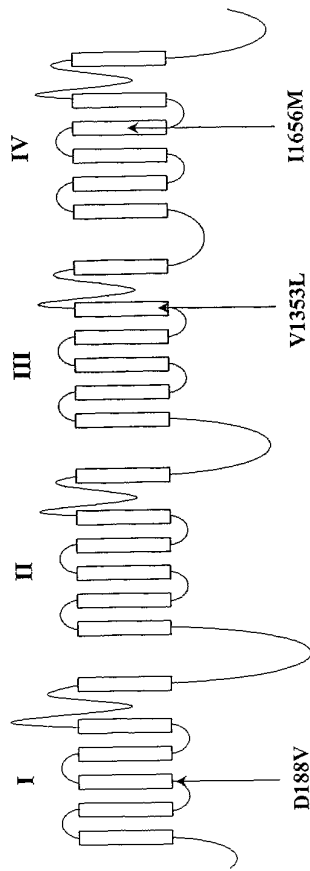
Figure 1C



	febrile seizures (FS)	X	D188V
	febrile seizures plus (FS+)	Y	V1353L
	FS+, extended phenotype	Z	I1656M
	Unclassified	0	no mutation
	Partial epilepsy		
	Juvenile myoclonic epilepsy		

4/5

Figure 2



5/5

Figure 3

<b>i) D188V</b>	F T F L R	<b>D</b>	P W N W L
SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
RAT SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
SCN2A	- - - - -	-	- - - - -
SCN3A	- - - - -	-	- - - - -
SCN4A	- - - - -	-	- - - - -
SCN5A	- - - - -	-	- - - - -
SCN6A	- S - - G	-	- - - - -
SCN8A	- - - - -	-	- - - - -
SCN9A	- - - - -	-	- - - - -
SCN10A	- - Y - -	-	- - - - -
SCN11A	- S - - -	-	- - - - -
SCN12A	- S - - -	-	- - - - -
EL. EEL	- - - - -	-	- - - - -
DROS	- - Y - -	-	A - - - -
SQUID	- - Y - -	-	A - - - -
FLATWORM	- - Y - -	-	S I - - -
JELLYFISH	Y S Y - -	-	N S - - -

<b>ii) V1353L</b>	M N V L L	<b>V</b>	C L I F W
SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
RAT SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
SCN2A	- - - - -	-	- - - - -
SCN3A	- - - - -	-	- - - - -
SCN4A	- - - - -	-	- - - - -
SCN5A	- - - - -	-	- - - - -
SCN6A	L - - F - -	-	- M I - -
SCN8A	- - - - -	-	- - - - -
SCN9A	- - - - -	-	- - - - -
SCN10A	- - - - -	-	- - - - -
SCN11A	L - - - -	-	- - - - -
SCN12A	L - - - -	-	- - - - -
EL. EEL	- - - - -	-	- - - - -
DROS	F - - - -	-	- - - - -
SQUID	F - - - -	-	- V - - -
FLATWORM	F - - M V	-	- V - - -
JELLYFISH	A - - - -	-	- G V - -

<b>iii) I1656M</b>	K G A K G	<b>I</b>	R T L L F
SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
RAT SCN1A	- - - - -	-	- - - - -
SCN2A	- - - - -	-	- - - - -
SCN3A	- - - - -	-	- - - - -
SCN4A	R - - - -	-	- - - - -
SCN5A	R - - - -	-	- - - - -
SCN6A	- - P - V F	-	H N - M L
SCN8A	- - - - -	-	- - - - -
SCN9A	- - - - -	-	- - - - -
SCN10A	R A - - -	-	- - - - -
SCN11A	R A - - -	-	- - - - -
SCN12A	R A - - -	-	- - - - -
EL. EEL	- - - - -	-	- - - - -
DROS	- - - - -	-	- - - - -
SQUID	- S - - -	-	- - - - -
FLATWORM	- S - R -	-	- - - - -
JELLYFISH	D - - - -	-	- Q - - -

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

```
SCN1APCT1.ST25.txt
SEQUENCE LISTING<110> Bionomics Limited<1
20>
P10<130> New SCN1A Mutations<160> 89 <170> PatentIn version
3.1<210> 1<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 1
atactgcaga ggtctctggg gcatgtgtgt atgtgtgctg ttgtgtgtgt ttgtgtgtct
60
gtgtgttctg cccagtgag actgcagccc ttgtaatac ttgacacct ttgcaagaa
120
ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctogtctttg ggtgatgctg
180
ttcctcactg cagatggata attttcttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg
240
gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gttgtacca ccaggacctg
300
acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggtat tgaaagacgc attgcagaag
360
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa
420
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga
480
tgggtgcaga gcccctggag gacctggacc ctaactatat caataagaaa acttttatag
540
tattgaataa attgaaggcc atcttcggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatfff ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
```

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggtt ccatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020  
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggga  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgaactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacy tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttga agaagcagaa cagaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

1620

aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag

1680

agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca

1740

agagtgctaa gaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctgggtg

1800

gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

1860

aagggttttcg cttctccatt gaagggaaac gattgacata tgaagagag tactcctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc atccgtggct cctattttc accaaggcga aatagcagaa

1980

caagcctttt cagctttaga gggcagcaaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag

2040

atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtgcccc

2100

gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc

2160

tggcagtgtt tccagcgaat ggaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaactttaa gaatccaggc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2460

agaaatgcc accctgttgg tataaatTTT ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattgggt aaaagtgaaa catgttgca acctgggtgt gatggacca ttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca ttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcaact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacgggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttga ctcgccaatg

2820

tgaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttgccaac gttaaatag ctaataaaga tcacggcaa tcccggtggg gctctgggaa

2940

atttaacct cgtcttgcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcggcag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttc tgattgtgtt ccgctgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tgagctcatt tagtgcagac aaccttgacg ccaactgatga tgataatgaa atgaataatc  
3300  
tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg  
3360  
aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatfff agatgaaatt aaaccacttg  
3420  
atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacaacagaa attgggaaag  
3480  
atcttgacta tcttaaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg  
3540  
ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta  
3600  
ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaaac acggaagact  
3660  
ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaaact gaatgaaagc agtagctcat  
3720  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccgtg gtggaacctg  
3780  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt ttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtgggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaagggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg  
4080

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tggcatatgg ctatcaaaaa tatttcacca atgcctgggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca  
4200  
tcaaattctct caggacacta agagctctga gacctotaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggg ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg ttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacagggt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcatactga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaaact tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt actttgttat ttcatcatc ttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa ttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttggagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaage ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcacg catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcactctctc acgccattat tattttacca ttggatggaa ttttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctggt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttctc gcggtgttta  
5280  
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcactctacg catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac  
5460  
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag  
5520  
ttaagggaga ctgtgggaac ccactctgtg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca  
5580  
tatccttctc ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg  
5640  
ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt  
5700  
gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaa caaactccag ctcattgcca

5820

tggatttccc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta ttgctttta

5880

caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc

5940

gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaaac

6000

gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagacgc caccttttaa

6060

agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta

6120

atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa

6180

aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaagc

6240

caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga

6300

aaataataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaagggt atgtattttt

6360

atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt

6420

aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa

6480

ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata

6540

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
agatgcacaa tggctagtca gactgtaggg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt  
6600  
ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca  
6660  
actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctggttagtgg attcactttt ttgttaatcc  
6720  
atgtgtttat tatatgtgac tttttttgta aacgaagttt ctggtgagaa ataggctaag  
6780  
gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac  
6840  
acaaagtcgt ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc  
6900  
acaagaaaaa caaatctta aatttcacca tttttctggg agggtaatt gggtgataag  
6960  
tggaggtgct ttgttgatct tgttttgcca aatccagccc cttagccaag tagattattt  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt ctttttltg tattaaaaa aaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgtaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaata  
7320  
atgacctaaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtcaag  
7380

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttggga tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattggt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtgtg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaac aactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttattt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagtgtg agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
attttagatt atttcacaat ttaaggagc aaaatagggt cagattcat atccaaatta  
7980  
tgctttgcaa ttgaaaaagg gttttaaatt ttatttatat ttctgtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgtc tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100  
tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

8220

gtgtttcttta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaact

8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

8340

ttaaagtgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t

8381

&lt;210&gt; 2&lt;211&gt; 2009&lt;212&gt; PRT&lt;213&gt; Homo sapiens&lt;400&gt; 2

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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



WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
 Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu  
 595 600 605

Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln  
 610 615 620

Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys  
 625 630 635 640

Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly  
 645 650 655

Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Val Ile  
 660 665 670

Ile Asp Lys Pro Ala Thr Asp Asp Asn Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu  
 675 680 685

Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu  
 690 695 700

Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu  
 705 710 715 720

Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro  
 725 730 735

Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp Cys Ser Pro  
 740 745 750

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro  
 755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe  
 770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu  
 785 790 795 800

Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe  
 805 810 815

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp  
 820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly  
 835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu  
 850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile  
 865 870 875 880

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val  
 885 890 895

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe  
 900 905 910

Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln  
 915 920 925

Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val  
 930 935 940

Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met  
 945 950 955 960

Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met  
 965 970 975

Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu  
 980 985 990

Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu  
 995 1000 1005

Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val  
 1010 1015 1020

Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe  
 1025 1030 1035

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp  
 1040 1045 1050  
 Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Thr Glu  
 1055 1060 1065  
 Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr  
 1070 1075 1080  
 Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp  
 1085 1090 1095  
 Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val  
 1100 1105 1110  
 Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn  
 1115 1120 1125  
 Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu  
 1130 1135 1140  
 Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp  
 1145 1150 1155  
 Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu  
 1160 1165 1170  
 Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg  
 1175 1180 1185  
 Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln  
 1190 1195 1200  
 Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn  
 1205 1210 1215  
 Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile  
 Page 16

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
 1235 1240 1245

Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe  
 1250 1255 1260

Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr  
 1265 1270 1275

Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp  
 1280 1285 1290

Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu  
 1295 1300 1305

Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro  
 1310 1315 1320

Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn  
 1325 1330 1335

Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val  
 1340 1345 1350

Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu  
 1355 1360 1365

Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp  
 1370 1375 1380

Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys  
 1385 1390 1395

Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val  
 1400 1405 1410

Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val  
 1415 1420 1425

Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp  
 1430 1435 1440

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Lys Ser Leu Tyr  
 1445 1450 1455

Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe  
 1460 1465 1470

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln  
 1475 1480 1485

Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu  
 1490 1495 1500

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys  
 1505 1510 1515

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met  
 1520 1525 1530

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met  
 1535 1540 1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp  
 1550 1555 1560

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu  
 1565 1570 1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile  
 1580 1585 1590

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp  
 1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu  
 1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile  
 1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala  
 1640 1645 1650

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu  
 1865 1870 1875  
 Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe  
 1880 1885 1890  
 Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr  
 1895 1900 1905  
 Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln  
 1910 1915 1920  
 Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala  
 1925 1930 1935  
 Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu  
 1940 1945 1950  
 Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser  
 1955 1960 1965  
 Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro  
 1970 1975 1980  
 Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu  
 1985 1990 1995  
 Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys  
 2000 2005

<210> 3<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 3  
 atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct  
 60  
 gtgtgttctg cccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa  
 120  
 ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg  
 180

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt  
ttctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa ttccatatgc agaataaatg  
240  
gtaattaaaa tggcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtaacca ccaggacctg  
300  
acagcttcaa ctcttcacc agagaatctc ttgctggctat tgaagagcgc attgcagaag  
360  
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa  
420  
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga  
480  
tgggtgcaga gccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
540  
tattgaataa attgaaggcc atcttcgggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctccctcaa tcctcttagg aaaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgcaactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcaattataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gcctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tectgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattgggca  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aatgaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatattatta tttcttggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320  
tgaaaagtgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgatacctc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttggg agaagcagaa cagaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgtctaa ggaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaagag cagtctgggtg  
1800  
gggaagagaa agataggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

1860

aagggttttcg cttctccatt gaaggaacc gattgacata taaaagagg tactctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc atccgtggct cctattttc accaaggcga aatagcagaa

1980

caagcctttt cagctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag

2040

atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtcccc

2100

gacgacacgg agagagagc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc

2160

tggcagtgtt tccagcgaat ggaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggtt

2220

ccttggttgg tggacctca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggta

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaactgaa gaatccaggc

2460

agaaatgcc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt ctaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgta acctgggtgt gatggacca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctctttcat ggccatggag cactatcaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggtttctact gggatcttta

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2700  
cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcotta ctattatttc caagaaggct  
2760  
ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttga ctcgccaatg  
2820  
tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat  
2880  
cttgcccaac gtaaaatag ctaataaaga tcatcgcaaa ttccgtgggg gctctgggaa  
2940  
attaaccctt cgtcttggcc atcatgctct tcatttttgc cgtggtcgcc atgcagctct  
3000  
ttggtaaaag ctacaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct  
3060  
ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt cegegtgctg tgtggggagt  
3120  
ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctgggtca agccatgtgc cttactgtct  
3180  
tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctctgaa tctctttctg gccttgcttc  
3240  
tgagctcatt tagtgcagac aaccttgac cactgatga tgataatgaa atgaataatc  
3300  
tccaaattgc tgtgatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg  
3360  
aatttttca acagtcttc attaggaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg  
3420  
atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacaacagaa attgggaaag  
3480

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
atcttgacta tcttaaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg  
3540  
ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta  
3600  
ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaaac acggaagact  
3660  
ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat  
3720  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccgta gtggaacctg  
3780  
aagaaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt tttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaagggtt ttcacttaca ttttcattct gaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca  
4200  
tcaaatctct caggacacta agagctctga gaccttaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggg ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tgctttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg ttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacagggt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcatactga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaactt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt actttgttat ttcatcatc ttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttggagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcag catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcatctctct acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5160  
ctaccctggt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggcgc aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttctc gcggtgttta  
5280  
acateggect cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagaggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac  
5460  
ccattctcaa cagtaagcca ccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag  
5520  
ttaagggaga ctgtgggaac ccaictgttg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca  
5580  
tatccttctt ggttggtgag aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg  
5640  
ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt  
5700  
gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg  
5760  
cagctgcgct tgaaccgct ctcaatctgc cacaacaaa caaactccag ctcatgcca  
5820  
tggatttgc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta  
5880  
caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc  
5940  
gattcatggc ttccaatcct tccaaggctc cctatcagcc aatcactact actttaaac

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6000  
gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagacgc caccttttaa  
6060  
agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta  
6120  
atcttttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa  
6180  
aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc  
6240  
caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga  
6300  
aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaagggt atgtatttt  
6360  
atcaacagga ctcttttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt  
6420  
aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaa  
6480  
ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata  
6540  
agatgcacaa tggctagtca gactgtagg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt  
6600  
ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca  
6660  
actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctgtagtgg attcatcttt ttgttaatcc  
6720  
atgtgtttat tatatgtgac ttttttgta aacgaagttt ctggtgagaa ataggctaag  
6780

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc teccagetac  
6840  
acaagtcgt ggtttgcag agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc  
6900  
acaagaaaa caaattctta aatttcacca ttttctggg agggtaatt ggggataag  
6960  
tggaggtgct ttgttgatct tgttttgcga aatccagecc ctagaccaag tagattattt  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt ctttttgttg tattaataaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg aactgtata tgtaaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta cctgtgtgtg cacgtttgag caaacaata  
7320  
atgacctag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttga tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtaa ggaaattggt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tggataacat atgggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaaac acactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttatctt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagttgt agattttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
atcttagatt atctcacaat ttttaaggagc aaaatagggtt cacgattcat atccaaatta  
7980  
tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgtc tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100  
tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220  
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaact  
8280  
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
8340  
ttaaaatgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

<210> 4<211> 2009<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 4

Page 30

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu  
 20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly  
 35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile  
 50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu  
 65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Leu  
 85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr  
 100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser  
 115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe  
 130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr  
 145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg  
 165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp  
 180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp  
 195 200 205

Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu  
 210 215 220

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096 PCT/AU01/01648  
 435 SCN1APCT1.ST25.txt 445  
 440

Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala  
 450 455 460

Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser  
 465 470 475 480

Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu  
 485 490 495

Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly  
 500 505 510

Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser  
 515 520 525

Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr  
 530 535 540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg  
 545 550 555 560

Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser  
 565 570 575

Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp  
 580 585 590

Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu  
 595 600 605

Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln  
 610 615 620

Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys  
 625 630 635 640

Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly  
 645 650 655

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Val Ile  
660 665 670

Ile Asp Lys Pro Ala Thr Asp Asp Asn Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu  
675 680 685

Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu  
690 695 700

Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu  
705 710 715 720

Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro  
725 730 735

Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp Cys Ser Pro  
740 745 750

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro  
755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe  
770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu  
785 790 795 800

Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe  
805 810 815

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp  
820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly  
835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu  
850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile  
865 870 875 880

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val  
 885 890

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe  
 900 905

Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln  
 915 920

Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val  
 930 935 940

Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met  
 945 950 955 960

Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met  
 965 970 975

Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu  
 980 985 990

Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu  
 995 1000 1005

Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val  
 1010 1015 1020

Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe  
 1025 1030 1035

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp  
 1040 1045 1050

Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Thr Glu  
 1055 1060 1065

Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr  
 1070 1075 1080

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp  
 1085 1090 1095

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val  
 1100 1105 1110  
 Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn  
 1115 1120 1125  
 Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu  
 1130 1135 1140  
 Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp  
 1145 1150 1155  
 Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu  
 1160 1165 1170  
 Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg  
 1175 1180 1185  
 Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln  
 1190 1195 1200  
 Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn  
 1205 1210 1215  
 Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile  
 1235 1240 1245  
 Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe  
 1250 1255 1260  
 Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr  
 1265 1270 1275  
 Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp  
 1280 1285 1290  
 Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

1295                   SCN1APCT1.ST25.txt                   1305  
                           1300  
 Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro  
   1310                   1315                   1320  
 Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn  
   1325                   1330                   1335  
 Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Leu  
   1340                   1345                   1350  
 Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu  
   1355                   1360                   1365  
 Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp  
   1370                   1375                   1380  
 Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys  
   1385                   1390                   1395  
 Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val  
   1400                   1405                   1410  
 Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val  
   1415                   1420                   1425  
 Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp  
   1430                   1435                   1440  
 Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Lys Ser Leu Tyr  
   1445                   1450                   1455  
 Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe  
   1460                   1465                   1470  
 Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln  
   1475                   1480                   1485  
 Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu  
   1490                   1495                   1500

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys  
1505 1510 1515

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met  
1520 1525 1530

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met  
1535 1540 1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp  
1550 1555 1560

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu  
1565 1570 1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile  
1580 1585 1590

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp  
1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu  
1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile  
1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala  
1640 1645 1650

Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro  
1655 1660 1665

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile  
1670 1675 1680

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu  
1685 1690 1695

Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser  
1700 1705 1710

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly  
1715 1720 1725

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro  
1730 1735 1740

Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn  
1745 1750 1755

Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser  
1760 1765 1770

Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn  
1775 1780 1785

Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp  
1790 1795 1800

Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp  
1805 1810 1815

Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser Gln Phe Ala Ala  
1820 1825 1830

Ala Leu Glu Pro Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro Asn Lys Leu Gln  
1835 1840 1845

Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His  
1850 1855 1860

Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu  
1865 1870 1875

Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe  
1880 1885 1890

Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr  
1895 1900 1905

Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln  
1910 1915 1920

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala  
 1925 1930 1935

Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu  
 1940 1945 1950

Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser  
 1955 1960 1965

Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro  
 1970 1975 1980

Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu  
 1985 1990 1995

Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys  
 2000 2005

<210> 5<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 5  
 atactgcaga ggtcctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctg ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaatac ttgacacct ttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata atttccttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagettcaa cttcttcacc agagaatctc ttgctgctat tgaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga  
480  
tgggtgcaga gccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
540  
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgcaactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aacctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcaactataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ceatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgctg acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctoggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020  
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggca  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttgag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggttttttag  
1260

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttggg agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgctaa gaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctgggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aaggttttcg ctctccatt gaaggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc  
1920  
cacaccagtc tttgttgagc atccgtggct ccctattttc accaaggcga aatagcagaa  
1980  
caagcctttt cagctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtcccc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc  
2160  
tggcagtgtt tccagcgaat gggagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt  
2220  
ccttggtgg tggacctca gttcctacat cgcctggtgg acagcttctg ccagaggtga  
2280  
taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga  
2340  
gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac  
2400  
gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc  
2460  
agaaatgcc acctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaactggt gactgttctc  
2520  
catattggtt aaaagtgaaa catgttgta acctgggtgt gatggacca tttgttgacc  
2580  
tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctcttttcat ggccatggag cactatcaa  
2640  
tgacggacca tttaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcaact gggatcttta  
2700  
cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct  
2760  
ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctgccaatg  
2820  
tggaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaat  
2880  
cttgccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcgcaa ttccgtgggg gctctgggaa

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcgpc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccagct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttc tgattgtgtt ccgctgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggta agccatgtgc ctactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctctgaa tctcttctg gccttgettc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccaactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtgatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg

3420

atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacaacagaa attgggaaag

3480

atcttgacta tcttaaagat gtaaattgaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg

3540

ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta

3600

ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaac acggaagact

3660

ttagtagtga atcgatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat

3720

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1A.PCT1.ST25.txt  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccgta gtggaacctg  
3780  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt tttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaaca tatttcacca atgcctggty ttggetggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca  
4200  
tcaaatctct caggacacta agagccttga gacctctaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggg ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttgcct tatattctgg ctaattttca gcacatggg cgtaaatttg tttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcatactga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaaact tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt actttggtat tttcatcacc tttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttgagg tcaagacacc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcacg catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcactctctc acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctggt ccgagtgacc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatgcgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtccttctct gcgttgttta  
5280  
acatcgccct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttctt ggttggtgag aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgctt ctcaatctgc cacaacaaa caaactccag ctcattgcca

5820

tggatttgcc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta

5880

caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc

5940

gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaac

6000

gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagagc caccctttaa

6060

agcgaactgt aaaaacagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaaa ggtggggcta

6120

atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa

6180

aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6240

caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaagggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt

6420

aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa

6480

ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata

6540

agatgcacaa tggctagtca gactgtaggg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt

6600

ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca

6660

actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctgttagtgg attcactttt ttgttaatcc

6720

atgtgtttat tatatgtgac tatttttgta aacgaagttt ctgttgagaa ataggctaag

6780

gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac

6840

acaaagtcgt ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc

6900

acaagaaaaa caaattctta aatttcacca tatttctggg aggggtaatt gggtgataag

6960

tggaggtgct ttgttgatct tgttttgca aatccagccc ctgaccaag tagattattt

7020

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcagggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt ctttttggtg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatctc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggtctct agcaagggtg acactgtata tgtaaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cagctttgag caaacaata  
7320  
atgacctaaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttggg tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaattggtt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaaac aactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttattt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
atatttagatt atttcacaat ttaaggagc aaaataggtt cacgattcat atccaaatta  
7980  
tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgct tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100  
tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220  
gtgttttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaaat  
8280  
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
8340  
ttaaagtgt caaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

<210> 6<211> 2009<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 6  
Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe  
1 5 10 15  
Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu  
20 25 30  
Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly  
35 40 45  
Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile  
50 55 60

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu  
 65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Leu  
 85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr  
 100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser  
 115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe  
 130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr  
 145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg  
 165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp  
 180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp  
 195 200 205

Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu  
 210 215 220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu  
 225 230 235 240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe  
 245 250 255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn  
 260 265 270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu  
 275 280 285

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

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

Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys  
 325 330 335

Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val  
 340 345 350

Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe  
 355 360 365

Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp  
 370 375 380

Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met  
 385 390 395 400

Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn  
 405 410 415

Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala  
 420 425 430

Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile  
 435 440 445

Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala  
 450 455 460

Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser  
 465 470 475 480

Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu  
 485 490 495

Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly

WO 02/50096 PCT/AU01/01648  
 500 SCN1APCT1.ST25.txt 510  
 505

Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser  
 515 520 525

Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr  
 530 535 540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg  
 545 550 555 560

Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser  
 565 570 575

Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp  
 580 585 590

Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu  
 595 600 605

Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln  
 610 615 620

Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys  
 625 630 635 640

Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly  
 645 650 655

Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Val Ile  
 660 665 670

Ile Asp Lys Pro Ala Thr Asp Asp Asn Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu  
 675 680 685

Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu  
 690 695 700

Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu  
 705 710 715 720

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro  
725 730 735

Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp Cys Ser Pro  
740 745 750

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro  
755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe  
770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu  
785 790 795 800

Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe  
805 810 815

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp  
820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly  
835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu  
850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile  
865 870 875 880

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val  
885 890 895

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe  
900 905 910

Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln  
915 920 925

Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val  
930 935 940

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met  
 945 950 955 960

Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met  
 965 970 975

Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu  
 980 985 990

Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu  
 995 1000 1005

Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val  
 1010 1015 1020

Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe  
 1025 1030 1035

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp  
 1040 1045 1050

Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Thr Glu  
 1055 1060 1065

Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr  
 1070 1075 1080

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp  
 1085 1090 1095

Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val  
 1100 1105 1110

Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn  
 1115 1120 1125

Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu  
 1130 1135 1140

Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp  
 1145 1150 1155

WO 02/50096

\_ PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu  
 1160 1165 1170  
 Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg  
 1175 1180 1185  
 Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln  
 1190 1195 1200  
 Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn  
 1205 1210 1215  
 Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile  
 1235 1240 1245  
 Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe  
 1250 1255 1260  
 Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr  
 1265 1270 1275  
 Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp  
 1280 1285 1290  
 Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu  
 1295 1300 1305  
 Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro  
 1310 1315 1320  
 Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn  
 1325 1330 1335  
 Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val  
 1340 1345 1350  
 Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

1355                    SCN1APCT1.ST25.txt                    1365  
                          1360

Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp  
 1370                    1375                    1380

Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys  
 1385                    1390

Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val  
 1400                    1405                    1410

Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val  
 1415                    1420                    1425

Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp  
 1430                    1435                    1440

Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Lys Ser Leu Tyr  
 1445                    1450                    1455

Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe  
 1460                    1465                    1470

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln  
 1475                    1480                    1485

Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu  
 1490                    1495                    1500

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys  
 1505                    1510                    1515

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met  
 1520                    1525                    1530

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met  
 1535                    1540                    1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp  
 1550                    1555                    1560

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu  
 1565 1570 1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile  
 1580 1585 1590

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp  
 1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu  
 1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile  
 1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala  
 1640 1645 1650

Lys Gly Met Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro  
 1655 1660 1665

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile  
 1670 1675 1680

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu  
 1685 1690 1695

Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser  
 1700 1705 1710

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly  
 1715 1720 1725

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro  
 1730 1735 1740

Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn  
 1745 1750 1755

Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser  
 1760 1765 1770

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu  
 1985 1990 1995

Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys  
 2000 2005

<210> 7<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 7  
 atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct  
 60  
 gtgtgttctg cccagtgag actgcagccc ttgtaaatac ttgacacct ttgcaagaa  
 120  
 ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg  
 180  
 ttctcactg catagggata attttcttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg  
 240  
 gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccagcacctg  
 300  
 acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgctgctat tgaagacgc attgcagaag  
 360  
 aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa  
 420  
 atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga  
 480  
 tgggtgcaga gccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
 540  
 tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgcctg tacattttaa  
 600  
 ctccctcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca  
 660

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacacottca caggaatata tacttttgaa tcaactataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat coatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020  
tcttgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattgggca  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttcttggag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aatgaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatataatta ttctctggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagagggga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaaag tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttggg agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgccctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtg cagcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctotaag ttgagttcca  
1740  
agagtgctaa ggaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aaggttttcg ctctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactctccc  
1920  
cacaccagtc tttgttgagc atccgtggct cctatcttc accaaggcga aatagcagaa  
1980  
caagcctttt cagctttaga gggcagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtcccc  
2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc  
2160  
tggcagtgtt tccagcgaat gggaaagtgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggtt  
2220  
ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgctgttgg acagcttctg ccagaggtga  
2280  
taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2340  
gaaggccaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttc caaaggcaac  
2400  
gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc  
2460  
agaaatgccc accctgttgg tataaatatt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc  
2520  
catattggtt aaaagtgaaa catgttgca acctgggtgt gatggacca tttgttgacc  
2580  
tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctctttcat ggccatggag cactatccaa  
2640  
tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttctact gggatcttta  
2700  
cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct  
2760  
ggaatatctt tgacggtttt attgtgagc ttagcctggt agaacttgga ctgccaatg  
2820  
tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat  
2880  
cttgccaac gttaaatag ctaataaaga tcatcgcaa ttccgtggg gctctgggaa  
2940  
atttaaccct cgtcttgcc atcatgtct tcattttgc cgtggtcggc atgcagctct  
3000  
ttggtaaaag ctacaagat tgtgtctgca agatgccag tgattgtcaa ctcccacgct  
3060  
ggcacatgaa tgacttcttc cactccttc tgattgtgtt ccgctgctg tgtggggagt  
3120  
ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctgtca agccatgtgc ctactgtct

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgac ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg

3420

atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacaacagaa attgggaaag

3480

atcttgacta tcttaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg

3540

ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta

3600

ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaaac acggaagact

3660

ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat

3720

cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccgta gtggaacctg

3780

aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt

3840

gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt

3900

tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt tttcatgatt ctccctagta

3960

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt  
gtgggtctct ggcattgaa gatataata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaagggt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctgggt tggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgttct attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca  
4200  
tcaaactctc caggacacta agagctctga gacctotaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggg ggttgtaaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatgtg tttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacagggt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcactatga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaactt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt accttggttat tttcatcacc tttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attgggtgca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttgagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggctct tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg atttctcatc  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcagc catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcattctctc acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctggt ccgagtgatc cgtcttgeta ggattggccg aatcctaegt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttctc gcgttggtta  
5280  
acatcgccct cctactcttc ctagtcatgt tcactctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac  
5460  
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag  
5520  
ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgcagt tacatcatca  
5580  
tatccttctc ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5640  
ctactgaaga aagtcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt  
5700  
gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg  
5760  
cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaacccaa caaactccag ctctattgcca  
5820  
tggatttgcc catggtagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta  
5880  
caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgtctc acgaatacag atggaagagc  
5940  
gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaaac  
6000  
gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagacgc caccttttaa  
6060  
agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta  
6120  
atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa  
6180  
aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc  
6240  
caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga  
6300  
aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtatttt  
6360  
atcaacagga ctctcttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt  
6420  
aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6480  
ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata  
6540  
agatgcacaa tggctagtca gactgtaggg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt  
6600  
ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca  
6660  
actgccacat ttgtcacatt ttatggaat ctgtagtgg attcactctt ttgtaatcc  
6720  
atgtgtttat tatatgtgac ttttttgta aacgaagttt ctgtagagaa ataggctaag  
6780  
gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac  
6840  
acaaagtctg ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc  
6900  
acaagaaaaa caaattctta aatttcacca ttttctggg aggggtaatt ggggataag  
6960  
tggagtgct ttgtgatct tgtttgca aatccagccc ctagaccaag tagattattt  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt cttttgttg tattaaaaa aaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg aactgtata tgtaaatgaa  
7260

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta cctgtgggtg cacgtttgag caaacaata  
7320  
atgacctaaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttggg tgctatcaat  
7440  
gcagttttat attaccatgc tgcgtatctt ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa gaaattggtt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtgtg cagcacttta acagcttttt ggttatTTTT acattttaag  
7620  
tggataacat atggatatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaac aactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttatTT ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
atTTtagatt atttcacaat ttaaggagc aaaataggtt cagattcat atccaaatta  
7980  
tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgtt tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220  
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggtct ctcttttctt taaaactact tagataaact  
8280  
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
8340  
ttaaagtgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

<210> 8<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 8  
atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct  
60  
gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac ttgacacct ttgcaagaa  
120  
ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctctctcttg ggtgatgctg  
180  
ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg  
240  
gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg  
300  
acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaagagcgc attgcagaag  
360  
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa  
420  
atagtgaactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga  
480

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tgggtgcaga gccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
540  
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgcac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctccctcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatatt ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccattggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gittgtggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacatc agagtctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatglaatga  
1020  
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggca  
1080  
acctgaggaa taaatgata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aatgaaact gcttttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaataaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttgggaagaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgcctaa ggaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aaggttttcg ctctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc  
1920  
cacaccagtc tttgtgagc atccgtggct ccctattttc accaaggcga aatagcagaa  
1980  
caagcctttt cagctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtcccc  
2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggta tcccggatgc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2160

tggcagtgtt tccagcgaat gggaaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgcc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaacttgg gactgttctc

2520

catattgggt aaaagtgaac catgttgca acctgggtgt gatggacca ttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttctact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctgccaatg

2820

tggaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttgccaac gttaaatag ctaataaaga tcatcgcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaacct cgtcttgcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt cgcgctgctg tgggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgccggcca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag cactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aattttattca acagtcttc attaggaac aaaagatctt agatgaaatt aaaccacttg

3420

atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgcacatca tacaacagaa attgggaaag

3480

atcttgacta tcttaaagat gtaaatgaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg

3540

ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtotta

3600

ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaac acggaagact

3660

ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat

3720

cagaaggtag cactgtggac atcggcgac ctgtagaaga acagcccgta gtggaacctg

3780

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt ttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtggtgctct gccatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct gaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgttcc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa ctggagcca  
4200  
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggt ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttctct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaattg tttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcactactga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaactt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt accttggtat tttcatcacc tttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttgagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct  
4920  
gtottaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcag catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcatctctct acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctggt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtccttctct gcgttggtta  
5280  
acatcgccct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctatcc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca

5580

tataccttct gttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgagttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaacgcct ctcaatctgc cacaaccaa caaactccag ctcattgcca

5820

tggatttccc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta ttgctttta

5880

caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc

5940

gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaac

6000

gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagagc caccctttaa

6060

agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaaa ggtggggcta

6120

atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa

6180

aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaagc

6240

caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6300  
aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaagtg atgtatTTTT  
6360  
atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt  
6420  
aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa  
6480  
ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata  
6540  
agatgcacaa tggctagtca gactgtaggg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt  
6600  
ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg talccactgt ttgcatttca  
6660  
actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctgtagtgg attcatcttt ttgttaatcc  
6720  
atgtgtttat tataatgtgac tatttttgta aacgaagttt ctggtgagaa ataggctaag  
6780  
gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac  
6840  
acaaagtcgt ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc  
6900  
acaagaaaaa caaattctta aatttcacca tatttctggg aggggtaatt gggtgataag  
6960  
tggaggtgct ttgttgatct tgttttgca aatcoagecc ctagaccaag tagattatTT  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tgttatgttt ctttttggtg tattaataaa aaaactgaa tagtgaatat tgccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaagggtg acactgtata tgtaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta cctgtggtg cacgtttgag caaacaata  
7320  
atgacctaa cagctattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttga tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgcgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaatggt caacagatct cttttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaac acactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatctgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttattt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac tttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

atcttagatt atttcacaat ttttaaggagc aaaatagggt cagcattcat atccaaatta  
7980  
tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgct tatgttattt ttgttctttt ttctgactt cggtttatgt  
8100  
tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220  
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaaat  
8280  
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
8340  
ttaaaatgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

<210> 9<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 9  
atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct  
60  
gtgtgttctg cccagtgag actgcagccc ttgtaaatac ttgacacct ttgcaagaa  
120  
ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg  
180  
ttctcactg cagatggata attttcttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg  
240  
gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg  
300

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggtat tgaaagacgc attgcagaag  
360  
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa  
420  
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc ctttattta tggagacatt cctccagaga  
480  
tgggtgcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
540  
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctccctcaa tctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcaattataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020  
tctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggga  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta  
1140

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt

tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatacatta tttcctggag ggTTTTTTtag  
1260  
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380  
ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaataa aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagetta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgccctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgctaa gaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aagggttttcg cttctccatt gaaggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc  
1920  
cacaccagtc tttgtgagc atccgtggct ccctattttc accaaggcga aatagcagaa

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

1980  
caagcctttt cagctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtgcccc  
2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tccccgatgc  
2160  
tggcagtgtt tccagcgaat gggaaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt  
2220  
ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgctgttgg acagcttctg ccagaggtga  
2280  
taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga  
2340  
gaaggtcaag tcttttccac gtttccatgg actttctaga agatcctcc caaaggcaac  
2400  
gagcaatgag tatagccagc attctaaca atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc  
2460  
agaaatgcc acctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc  
2520  
catattggtt aaaagtga aa catgtgtca acctggtgt gatggacca tttgttgacc  
2580  
tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctctttcat ggccatggag cactatccaa  
2640  
tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggtttctact gggatcttta  
2700  
cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct  
2760  
ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctgcaccaatg

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2820  
tggaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat  
2880  
cttggccaac gttaaatag ctaataaaga tcacggcaa ttccgtgggg gctctgggaa  
2940  
atttaacct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct  
3000  
ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct  
3060  
ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgctgtctg tgtggggagt  
3120  
ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctgggca agccatgtgc ctactgtct  
3180  
tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctctgaa tctctttctg gccttgcttc  
3240  
tgagctcatt tagtgcagac aaccttcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc  
3300  
tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg  
3360  
aatttattca acagtccttc attaggaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg  
3420  
atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacagcagaa attgggaaag  
3480  
atcttgacta tcttaaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg  
3540  
ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac ccagcttta  
3600

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaaac acggaagact  
3660  
ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat  
3720  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccgta gtggaacctg  
3780  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtgtt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt tttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtgggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaagggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctgggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca  
4200  
tcaaattctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgaggggt ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

atcatactga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaacctt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt actttgttat tttcatcacc tttgggtcct  
4680  
tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttggagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcacg catcaatctg gtgttcattg tgctatltac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcatactctc acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctgtt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaagg gatccgcaag ctgctctttg ctttgatgat gtcccttctt gcgttgttta

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5280

acatcggcct cctactcttc ctagtcotgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact

5340

ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttctt ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaa caaactccag ctcattgcca

5820

tggatttgcc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta

5880

caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc

5940

gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaaac

6000

gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagacgc caccttttaa

6060

agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6120

atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa

6180

aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc

6240

caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaagggt atgtattttt

6360

atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt

6420

aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa

6480

ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata

6540

agatgcacaa tggctagtca gactgtaggy accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt

6600

ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca

6660

actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctggttagtgg attcactctt ttgttaatcc

6720

atgtgtttat tatatgtgac tatttttgta aacgaagttt ctggttgagaa ataggctaag

6780

gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagetac

6840

acaaagtctg ggtttgcatg agggcatgct gcaacttagag atcatgcatg agaaaaagtc

6900

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
acaagaaaaa caaattctta aatttcacca tatttctggg aggggtaatt gggtgataag  
6960  
tggaggtgct ttgttgatct tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattatct  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt cttttgttg tattaataaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaagggtg acactgtata tgtaaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta cctgtgttg cagtttgag caaacaata  
7320  
atgacctag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaaat gtattctgta ccatttatag atagtttggg tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa gaaattggt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaaac aactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tatttttttt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatcct caggttgata  
7800

tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860

taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920

attttagatt atttcacaat ttttaaggagc aaaataggtt cacgattcat atccaaatta  
7980

tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040

actgaattga aggtagtgtc tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100

tttcattttt ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160

tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaaact  
8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
8340

ttaaaatgtg caaaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

<210> 10<211> 2009<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 10

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

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu  
20 25 30

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn  
 260 265 270  
 Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu  
 275 280 285  
 Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu  
 290 295 300  
 Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp  
 305 310 315 320  
 Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys  
 325 330 335  
 Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val  
 340 345 350  
 Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe  
 355 360 365  
 Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp  
 370 375 380  
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met  
 385 390 395 400  
 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn  
 405 410 415  
 Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala  
 420 425 430  
 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile  
 435 440 445  
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala  
 450 455 460  
 Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser  
 Page 92

WO 02/50096 PCT/AU01/01648  
 SCN1APCT1.ST25.txt  
 465 470 475 480  
 Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu  
 485 490 495  
 Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly  
 500 505 510  
 Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser  
 515 520 525  
 Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr  
 530 535 540  
 Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg  
 545 550 555 560  
 Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser  
 565 570 575  
 Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp  
 580 585 590  
 Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu  
 595 600 605  
 Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln  
 610 615 620  
 Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys  
 625 630 635 640  
 Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly  
 645 650 655  
 Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Val Ile  
 660 665 670  
 Ile Asp Lys Pro Ala Thr Asp Asp Asn Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu  
 675 680 685

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu  
690 695 700

Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu  
705 710 715 720

Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro  
725 730 735

Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp Cys Ser Pro  
740 745 750

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro  
755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe  
770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu  
785 790 795 800

Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe  
805 810 815

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp  
820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly  
835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu  
850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile  
865 870 875 880

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val  
885 890 895

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe  
900 905 910

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu  
 1130 1135 1140  
 Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp  
 1145 1150  
 Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu  
 1160 1165 1170  
 Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg  
 1175 1180 1185  
 Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln  
 1190 1195 1200  
 Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn  
 1205 1210 1215  
 Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile  
 1235 1240 1245  
 Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe  
 1250 1255 1260  
 Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr  
 1265 1270 1275  
 Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp  
 1280 1285 1290  
 Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu  
 1295 1300 1305  
 Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro  
 1310 1315 1320  
 Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn  
 Page 96

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
 1325 1330 1335

Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val  
 1340 1345 1350

Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu  
 1355 1360 1365

Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp  
 1370 1375 1380

Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys  
 1385 1390 1395

Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val  
 1400 1405 1410

Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val  
 1415 1420 1425

Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp  
 1430 1435 1440

Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Lys Ser Leu Tyr  
 1445 1450 1455

Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe  
 1460 1465 1470

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln  
 1475 1480 1485

Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu  
 1490 1495 1500

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys  
 1505 1510 1515

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met  
 1520 1525 1530

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met  
1535 1540 1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp  
1550 1555 1560

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu  
1565 1570 1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile  
1580 1585 1590

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp  
1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu  
1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile  
1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala  
1640 1645 1650

Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro  
1655 1660 1665

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile  
1670 1675 1680

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu  
1685 1690 1695

Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser  
1700 1705 1710

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly  
1715 1720 1725

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro  
1730 1735 1740

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser  
 1955 1960 1965

Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro  
 1970 1975 1980

Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu  
 1985 1990 1995

Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys  
 2000 2005

<210> 11<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 11  
 atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgctg ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgtttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac ttgacacct ttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa ttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgctggctat taaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gccctggag gacctggacc cctaactatat caataagaaa acttttatag

540

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tattgaataa attgaaggcc atettccggg tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctccctcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatfff ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgcaactatt ttgacaaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccattggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagtctccc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaata  
1020  
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggca  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttgag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aatgaaact gcttttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttggcctt  
1380

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttggg agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgtctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aagggttttcg ctctccatt gaagggaacc gattgacata tgaagagagg tactcctccc  
1920  
cacaccagtc ttgttgagc atccgtggct ccctattttc accaaggcga aatagcagaa  
1980  
caagcctttt cagctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtgcccc  
2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc  
2160  
tggcagtgtt tccagcgaat gggaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2220

ccttggttg tggacctca gttcctacat cgcctgttg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacia atacagtaga agaactgaa gaatccaggc

2460

agaaatgcc accctgttg tataaatatt ccaacatatt cttaactgag gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgta acctggtgt gatggacca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctcttttcat ggccatggag cactatcaa

2640

tgacggacca tttaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttacccctgtt agaacttggg ctcgccaatg

2820

tggaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgag agttttcaag ttggcaaat

2880

cttgccaac gttaaatag ctaataaaga tcacggcaa ttccgtggg gctctgggaa

2940

atttaacctt cgtcttgcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggctggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcggcag tgattgtcaa ctcccagct

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

3060  
ggcaacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtggt ccgcgtgctg tgtggggagt  
3120  
ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctgggtca agccatgtgc cttactgtct  
3180  
tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggctcctgaa tctctttctg gecttgcttc  
3240  
tgagctcatt tagtgcagac aacctgcag cactgatga tgataatgaa atgaataatc  
3300  
tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg  
3360  
aatttattca acagtcttc attaggaac aaaagatddd agatgaaatt aaaccacttg  
3420  
atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacaacagaa attgggaaag  
3480  
atcttgacta tcttaaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg  
3540  
ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta  
3600  
ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaac acggaagact  
3660  
ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat  
3720  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccga gtggaacctg  
3780  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatgggtg gaacctgaga aggacgtggt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt ttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtggtgctct ggcattgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaaatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaaca tatttcacca atgcctgggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgttct attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa ctggagcca  
4200  
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgaggggt ggttgtgaat gcctctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg ttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacagggt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcactatga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaactt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt actttgttat tttcateatc tttgggtcct  
4680

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tcttcacctt gaacctgttt attggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttggagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaattagg atcgaaaaaa ccgcaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtctt tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg atttctcatct  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atggtggaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcagc catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcatctctct acgccattat tattttacca ttggatggaa tatttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg ccgagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctgtt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaaggg gatccgcagc ctgctctttg ctttgatgat gtcccttccct gcgttggtta  
5280  
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatggt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctatcc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac  
5460  
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt

5520  
ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca  
5580  
tacccttctt ggttgtggtg aacatgtaca tcgctgcat cctggagaac ttcagtgttg  
5640  
ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt  
5700  
gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg  
5760  
cagctgcgct tgaaccgctt ctcaatctgc cacaaacaaa caaactccag ctcattgcca  
5820  
tggatttgcc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta  
5880  
caaagcgggt tctagagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc  
5940  
gattcatggc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaacc  
6000  
gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagaggc caccttttaa  
6060  
agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta  
6120  
atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa  
6180  
aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtcaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc  
6240  
caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaagg aaataaatga  
6300  
aaataaataa aaataattgg gtgacaaaatt gtttacagcc tgtgaagggt atgtattttt

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6360  
atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt  
6420  
aaggctcagt cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa  
6480  
ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata  
6540  
agatgcacaa tggctagtca gactgtaggg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt  
6600  
ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca  
6660  
actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctggttagtgg attcactttt ttgttaatcc  
6720  
atgtgtttat tatatgtgac tatttttcta aacgaagttt ctggtgagaa ataggctaag  
6780  
gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac  
6840  
acaaagtctg ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc  
6900  
acaagaaaaa caaattctta aatttcacca tatttctggg aggggtaatt gggtgataag  
6960  
tggaggtgct ttgttgatct tgttttgca aatccagccc ctagaccaag tagattattt  
7020  
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa  
7080  
tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac  
7140

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgtaaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaata  
7320  
atgacctaac cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcagg  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaaacca tatgtcagtg gtaaagcaa gaaattggt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttatTTTT acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaaac acactgctta  
7680  
acctattaaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttattt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
atTTtagatt atttcacaat ttaaggagc aaaatagggt cagattcat atccaaatta  
7980

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
 8040  
 actgaattga aggtagtgct tatgttattt ttgttctttt ttctgactt cggtttatgt  
 8100  
 ttccatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgag ggcttcataa  
 8160  
 tttttttttt cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
 8220  
 gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaaat  
 8280  
 gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat  
 8340  
 ttaaaatgag caaaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
 8381

<210> 12<211> 2009<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 12  
 Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe  
 1 5 10 15  
 Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu  
 20 25 30  
 Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly  
 35 40 45  
 Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile  
 50 55 60  
 Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu  
 65 70 75 80  
 Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Leu  
 85 90 95

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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



WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro  
755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe  
770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu  
785 790 795 800

Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe  
805 810 815

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp  
820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly  
835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu  
850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile  
865 870 875 880

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val  
885 890 895

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe  
900 905 910

Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln  
915 920 925

Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val  
930 935 940

Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met  
945 950 955 960

Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met  
965 970 975

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu  
980 985 990

Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu  
995 1000 1005

Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val  
1010 1015 1020

Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe  
1025 1030 1035

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp  
1040 1045 1050

Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Thr Glu  
1055 1060 1065

Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr  
1070 1075 1080

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp  
1085 1090 1095

Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val  
1100 1105 1110

Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn  
1115 1120 1125

Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu  
1130 1135 1140

Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp  
1145 1150 1155

Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu  
1160 1165 1170

Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg  
1175 1180 1185

Page 115

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln  
 1190 1195 1200  
 Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn  
 1205 1210 1215  
 Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly  
 1220 1225 1230  
 Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile  
 1235 1240 1245  
 Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe  
 1250 1255 1260  
 Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr  
 1265 1270 1275  
 Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp  
 1280 1285 1290  
 Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu  
 1295 1300 1305  
 Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro  
 1310 1315 1320  
 Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn  
 1325 1330 1335  
 Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val  
 1340 1345 1350  
 Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu  
 1355 1360 1365  
 Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp  
 1370 1375 1380  
 Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

1385                    SCN1APCT1.ST25.txt                    1395  
                          1390

Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val  
 1400                    1405                    1410

Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val  
 1415                    1420

Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp  
 1430                    1435                    1440

Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Lys Ser Leu Tyr  
 1445                    1450

Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe  
 1460                    1465                    1470

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln  
 1475                    1480                    1485

Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu  
 1490                    1495                    1500

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys  
 1505                    1510

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met  
 1520                    1525                    1530

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met  
 1535                    1540                    1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp  
 1550                    1555                    1560

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu  
 1565                    1570                    1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile  
 1580                    1585                    1590

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
 Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp  
 1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu  
 1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile  
 1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala  
 1640 1645 1650

Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro  
 1655 1660 1665

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile  
 1670 1675 1680

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu  
 1685 1690 1695

Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser  
 1700 1705 1710

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly  
 1715 1720 1725

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro  
 1730 1735 1740

Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn  
 1745 1750 1755

Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser  
 1760 1765 1770

Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn  
 1775 1780 1785

Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp  
 1790 1795 1800

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

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

Page 119

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

<210> 13<211> 27<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 13  
agatgaccag agtgaatatg tgactac

27

<210> 14<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 14  
ccaatggtaa aataataatg gcgt

24

<210> 15<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 15  
taccatagag tgaggcgagg

20

<210> 16<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 16  
atggacttcc tgctctgccc

20

<210> 17<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 17  
cctctagctc atgtttcatg ac

22

<210> 18<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 18  
tgcagtaggc aattagcagc

20

<210> 19<211> 26<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 19  
ctaattaaga agagatccag tgacag

26

<210> 20<211> 27<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 20  
gctataaagt gcttacagat catgtac

27

<210> 21<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 21  
ccctgaattt tggctaagct gcag

24

WO 02/50096

\_ PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

<210> 22<211> 27<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 22  
ctacattaag acacagtttc aaaatcc

27

<210> 23<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 23  
gggctacggt tcatttgat g

21

<210> 24<211> 27<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 24  
gcaacctatt ctaaagcat aagactg

27

<210> 25<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 25  
aggctctttg tacctacagc

20

<210> 26<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 26  
catgtagggt ccgttcatt

20

<210> 27<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 27  
cacacgtgtt aagtttcat agt

23

<210> 28<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 28  
agcccctcaa gtatttatcc t

21

<210> 29<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 29  
gaacctgacc ttctgttct c

21

<210> 30<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 30  
gttggctgtt atcttcagtt tc

22

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt  
<210> 31<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 31  
gactaggcaa tatcatagca tag  
23

<210> 32<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 32  
ctttctacta tattatcatc cgg  
23

<210> 33<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 33  
ttgaaagttg aagccaccac  
20

<210> 34<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 34  
ccacctgctc ttaggtactc  
20

<210> 35<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 35  
gccatgcaaa tacttcagcc c  
21

<210> 36<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 36  
cacaacagtg gttgattcag ttg  
23

<210> 37<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 37  
tgaatgctga aatctccttc tac  
23

<210> 38<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 38  
ctcaggttc tggcgtct c  
21

<210> 39<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 39  
gataacgaga gccgtagaga t  
21

<210> 40<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 40

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

tctgtagaaa cactggctgg  
20  
<210> 41<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 41  
catgaaattc actgtgtcac c  
21  
<210> 42<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 42  
cagctcttga attagactgt c  
21  
<210> 43<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 43  
atccttgga ggtttagagt  
20  
<210> 44<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 44  
catcacaacc aggttgacaa c  
21  
<210> 45<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 45  
ctgggactgt tctccatatt g  
21  
<210> 46<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 46  
gcatgaagga tggttgaaag  
20  
<210> 47<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 47  
cattgtgga aatagcata agc  
23  
<210> 48<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 48  
gctatgcaga accctgattg  
20  
<210> 49<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 49  
tgagacggtt agggcagatc

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

20

<210> 50<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 50  
agaagtcatt catgtgccag c

21

<210> 51<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 51  
ctgcaagatc gccagtgatt g

21

<210> 52<211> 20<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 52  
acatgtgcac aatgtgcagg

20

<210> 53<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 53  
gtgggtttc cttctcatca ag

22

<210> 54<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 54  
tctgctgtat gattggacat ac

22

<210> 55<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 55  
caacagtcct tcattaggaa ac

22

<210> 56<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 56  
accttccac acctatagaa tc

22

<210> 57<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 57  
cttggcaggc aacttattac c

21

<210> 58<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 58  
caagctgcac tccaatgaa ag

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

22

<210> 59<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 59  
tggaagcaga gacactttat ctac

24

<210> 60<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 60  
gtgctgatac accttttctt aatc

24

<210> 61<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 61  
cctattccaa tgaatgtca tatg

24

<210> 62<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 62  
caagctacct tgaacagaga c

21

<210> 63<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 63  
ctacacattg aatgatgatt ctgt

24

<210> 64<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 64  
gctatataca atacttcagg ttct

24

<210> 65<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 65  
accagagatt actaggggaa t

21

<210> 66<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 66  
ccatcgagca gtctcatttc t

21

<210> 67<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 67  
acaactggtg acaggtttga c

21

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

<210> 68<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 68  
ctgggctcat aaacttgtaac taac

24

<210> 69<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 69  
actgtcttgg tccaaaatct g

21

<210> 70<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 70  
ttcgattaat ttaccacct gatc

24

<210> 71<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 71  
agcaccagtg acatttccaa c

21

<210> 72<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 72  
ggcagagaaa acactccaag g

21

<210> 73<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 73  
gacacagttt taaccagttt g

21

<210> 74<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 74  
tgtgagacaa gcatgcaagt t

21

<210> 75<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 75  
cagggccaat gactactttg c

21

<210> 76<211> 25<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 76  
ctgattgctg ggatgatctt gaatc

25

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

<210> 77<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 77  
cgcatgattt cttcactggt tgg

23

<210> 78<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 78  
gcgtagatga acatgactag g

21

<210> 79<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 79  
tcctgcgttg tttaacatcg g

21

<210> 80<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 80  
attccaacag atgggttccc a

21

<210> 81<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 81  
tggaaagtca gttaaggag a

21

<210> 82<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 82  
agcgcagctg caaactgaga t

21

<210> 83<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 83  
ccgatgcaac tcagttcatg ga

22

<210> 84<211> 21<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 84  
gtagtgattg gctgatagga g

21

<210> 85<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 85  
agagcgattc atggcttcca atcc

24

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1AFCT1.ST25.txt  
<210> 86<211> 26<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 86  
tgcttcttg ctcctgtttt tccaca  
26

<210> 87<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 87  
cctatgaccg ggtgacaaag cc  
22

<210> 88<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 88  
tgctgacaag ggtcactgt ct  
22

<210> 89<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 89  
atactgcaga ggtctctggg gcatgtgtgt atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct  
60  
gtgtgtttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac ttgacacct ttgcaagaa  
120  
ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctgctctttg ggtgatgctg  
180  
ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg  
240  
gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtagca ccaggacctg  
300  
acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag  
360  
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa  
420  
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga  
480  
tgggtgcaga gccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag  
540

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa  
600  
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca  
660  
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aacctcctg  
720  
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa  
780  
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact  
840  
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgggac ctgggcaatg  
900  
tctcggcatt gagaacattc agagtctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag  
960  
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga  
1020  
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcattggca  
1080  
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta  
1140  
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aatgaaaact gtctttgagt  
1200  
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggttttttag  
1260  
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagagga tatatgtgtg  
1320  
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt  
1380

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

ttttgtcett gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat  
1440  
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat tttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat  
1500  
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg  
1560  
ccaccttggg agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta  
1620  
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag  
1680  
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca  
1740  
agagtgctaa ggaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg  
1800  
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga  
1860  
aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaagagagg tactctccc  
1920  
cacaccagtc tttgttgagc atccgtggct ccctattttc accaaggcga aatagcagaa  
1980  
caagcctttt cagcctttaga gggcgagcaa aggatgtggg atctgagaac gacttcgcag  
2040  
atgatgagca cagcaccttt gaggataacg agagccgtag agattccttg tttgtgcccc  
2100  
gacgacacgg agagagacgc aacagcaacc tgagtcagac cagtaggtca tcccggatgc  
2160  
tggcagtgtt tccagcgaat ggggaagatgc acagcactgt ggattgcaat ggtgtggttt

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

2220  
ccttggttgg tggacctca gttcctacat cgctgttgg acagcttctg ccagaggtga  
2280  
taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaactgaa atgagaaaga  
2340  
gaaggccaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac  
2400  
gagcaatgag tatagccagc attctaacia atacagtaga agaactgaa gaatccaggc  
2460  
agaaatgcc accctgttgg tataaatitt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc  
2520  
catattgggt aaaagtgaac catgttgcca acctgggtgt gatggacca ttgttgacc  
2580  
tggccatcac catctgtatt gtcttaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa  
2640  
tgacggacca ttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttctact gggatcttta  
2700  
cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct  
2760  
ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttga ctcgccaatg  
2820  
tggaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgag agttttcaag ttggcaaat  
2880  
cttggccaac gttaaatag ctaataaaga tcatcgcaa ttcggtggg gctctgggaa  
2940  
atttaacct cgtctggcc atcatctct teatttttgc cgtggtcggc atgcagctct  
3000  
ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccagct

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

3060  
ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtggt ccgcgtgctg tgtggggagt  
3120  
ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggcca agccatgtgc cttactgtct  
3180  
tcatgatggt catgggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc  
3240  
tgagctcatt tagtcagac aaccttgac cactgatga tgataatgaa atgaataatc  
3300  
tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg  
3360  
aatttattca acagtcttc attaggaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg  
3420  
atgatctaaa caacaagaaa gacagtgtga tgtccaatca tacaacagaa atgggaaag  
3480  
atcttgacta tcttaaagat gtaaatggaa ctacaagtgg tataggaact ggcagcagtg  
3540  
ttgaaaaata cattattgat gaaagtgatt acatgtcatt cataaacaac cccagtctta  
3600  
ctgtgactgt accaattgct gtaggagaat ctgactttga aaatttaac acggaagact  
3660  
ttagtagtga atcggatctg gaagaaagca aagagaaact gaatgaaagc agtagctcat  
3720  
cagaaggtag cactgtggac atcggcgcac ctgtagaaga acagcccga gtggaacctg  
3780  
aagaaactct tgaaccagaa gcttgtttca ctgaaggctg tgtacaaaga ttcaagtgtt  
3840

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
gtcaaatcaa tgtggaagaa ggcagaggaa aacaatggtg gaacctgaga aggacgtggt  
3900  
tccgaatagt tgaacataac tggtttgaga ccttcattgt tttcatgatt ctccttagta  
3960  
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt  
4020  
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaatgctt ctaaaatggg  
4080  
tggcatatgg ctatcaaaca tattcacca atgctcgggtg ttggctggac ttcttaattg  
4140  
ttgatgttcc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa ctgggagcca  
4200  
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag  
4260  
ggatgagggg ggttgatgaat gcccttttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc  
4320  
tggtttctct tataattctgg ctaattttca gcacatggg cgtaaatttg tttgctggca  
4380  
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt tgacatcgaa gacgtgaata  
4440  
atcactatga ttgcctaaaa ctaatagaaa gaaatgagac tgctcgatgg aaaaatgtga  
4500  
aagtaaactt tgataatgta ggatttgggt atctctcttt gcttcaagtt gccacattca  
4560  
aaggatggat ggatataatg tatgcagcag ttgattccag aaatgtggaa ctccagccta  
4620  
agtatgaaaa aagtctgtac atgtatcttt accttggttat tttcatcacc tttgggtcct  
4680

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tcttcacott gaacctgttt atgggtgtca tcatagataa tttcaaccag cagaaaaaga  
4740  
agtttgagg tcaagacatc tttatgacag aagaacagaa gaaatactat aatgcaatga  
4800  
aaaaattagg atcgaaaaaa cgcgaaaagc ctatacctcg accaggaaac aaatttcaag  
4860  
gaatggtcct tgacttcgta accagacaag tttttgacat aagcatcatg attctcatct  
4920  
gtcttaacat ggtcacaatg atgggtgaaa cagatgacca gagtgaatat gtgactacca  
4980  
ttttgtcagc catcaatctg gtgttcattg tgctatttac tggagagtgt gtactgaaac  
5040  
tcattctctc acgccattat tattttacca ttggatggaa ttttttgat tttgtggttg  
5100  
tcattctctc cattgtaggt atgtttcttg cagagctgat agaaaagtat ttcgtgtccc  
5160  
ctaccctgtt ccgagtgatc cgtcttgcta ggattggccg aatcctacgt ctgatcaaag  
5220  
gagcaaagg gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtccttctct cgtttgttta  
5280  
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact  
5340  
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgt caactttgag acctttggca  
5400  
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac  
5460  
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

5520  
ttaagggaga ctgtgggaac ccactctgtg gaattttctt tttgtcagt tacatcatca  
5580  
tacccttctt ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg  
5640  
ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt  
5700  
gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg  
5760  
cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaacaaaa caaactccag ctcattgcca  
5820  
tggatttgcc catggtgagt ggtgaccgga tccactgtct tgatatctta tttgctttta  
5880  
caaagcgggt tctaggagag agtggagaga tggatgctct acgaatacag atggaagagc  
5940  
gattcatgyc ttccaatcct tccaaggtct cctatcagcc aatcactact actttaaaac  
6000  
gaaaacaaga ggaagtatct gctgtcatta ttcagcgtgc ttacagagc caccttttaa  
6060  
agcgaactgt aaaacaagct tcctttacgt acaataaaaa caaaatcaa ggtggggcta  
6120  
atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa  
6180  
aaactgatct gaccatgtcc actgcagett gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaaagc  
6240  
caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaagg aaataaatga  
6300  
aaataaataa aaataattgg gtgacaaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

6360

atcaacagga ctcccttagg aggtcaatgc caaactgact gtttttacac aaatctcctt

6420

aaggtcagtg cctacaataa gacagtgacc ccttgtcagc aaactgtgac tctgtgtaaa

6480

ggggagatga ccttgacagg aggttactgt tctcactacc agctgacact gctgaagata

6540

agatgcacaa tggctagtca gactgtagg accagtttca aggggtgcaa acctgtgatt

6600

ttggggttgt ttaacatgaa acactttagt gtagtaattg tatccactgt ttgcatttca

6660

actgccacat ttgtcacatt tttatggaat ctgtagtggt attcatcttt ttgttaatcc

6720

atgtgtttat tatatgtgac tatttttgta aacgaagttt ctggtgagaa ataggctaag

6780

gacctctata acaggtatgc cacctggggg gtatggcaac cacatggccc tcccagctac

6840

acaaagtctg ggtttgcatg agggcatgct gcacttagag atcatgcatg agaaaaagtc

6900

acaagaaaaa caaattctta aatttcacca tattttctggg aggggtaatt gggtgataag

6960

tggaggtgct ttgttgatct tgttttgca aatccagccc cttagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggg cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa

7080

tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac

7140

WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt  
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc  
7200  
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgtaaatgaa  
7260  
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgittgag caaacaata  
7320  
atgacctaac cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgaag  
7380  
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttga tgctatcaat  
7440  
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta  
7500  
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagcaa gaaattggt caacagatct catttattta  
7560  
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttattttt acattttaag  
7620  
tggataacat atggtatata gccagactgt acagacatgt ttaaaaaaac aactgctta  
7680  
acctattaa tatgtgttta gaattttata agcaaatata aatactgtaa aaagtcactt  
7740  
tattttattt ttcagcatta tgtacataaa tatgaagagg aaattatctt caggttgata  
7800  
tcacaatcac ttttcttact ttctgtccat agtacttttt catgaaagaa atttgctaaa  
7860  
taagacatga aaacaagact gggtagttgt agatttctgc tttttaaatt acatttgcta  
7920  
attttagatt atttcacaat ttaaggagc aaaatagggt cagattcat atccaaatta  
7980

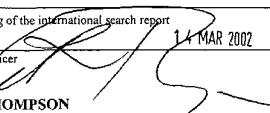
WO 02/50096

PCT/AU01/01648

SCN1APCT1.ST25.txt

tgctttgcaa ttggaaaagg gtttaaaatt ttatttatat ttctggtagt acctgtacta  
8040  
actgaattga aggtagtgct tatgttattt ttgttctttt tttctgactt cggtttatgt  
8100  
tttcatttct ttggagtaat gctgctctag attgttctaa atagaatgtg ggcttcataa  
8160  
tttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt  
8220  
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttctt taaaactact tagataaact  
8280  
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taataatgc taaccaacat  
8340  
ttaaagtgt caaaactaat aaagattaca ttttttattt t  
8381

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU01/01648
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl. <sup>7</sup> : C07H 21/04; C07K 14/435, 16/18; C12N 15/12, 15/63; A61K 38/17, 39/395, 31/7105, 48/00; A61P 25/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN search in CA, Medline, WPIFS, BIOSIS. Keywords: sodium channel, mutat?, epilepsy		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Nature Genetics, Volume 24, Number 4, April 2000, Escayg, A. et al, "Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2", pages 343 to 345 See whole document	1 - 4, 23, 24, 30 - 33, 52
X	AU 18465/01 A (McGILL UNIVERSITY) 4 June 2001 See page 58 line 12 to page 59 line 15, examples 3 and 6, and claims	1 - 11, 23, 24, 30 - 35, 52, 54 - 57, 60, 61, 65, 70, 73, 74
X	Journal of Physiology, Volume 529, Number 3, 15 December 2000, Alekov, A. K. et al, "A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro", pages 533 to 539 See Fig 1A, Abstract part 1.	1 - 4, 23, 24, 30 - 33, 52
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X"
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"&"	document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 4 March 2002	Date of mailing of the international search report 14 MAR 2002	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929	Authorized officer  GAVIN THOMPSON Telephone No. (02) 6283 2240	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU01/01648
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Am. J. Hum. Genet., Volume 68, Number 4, April 2001, Wallace, R. H. et al. "Neuronal sodium-channel alpha 1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus", pages 859-865 See entire document	1 - 75

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/AU01/01648**

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report	Patent Family Member
AU 18465/01	WO 01/38564
END OF ANNEX	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/06	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 9/06	4 C 0 8 6
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/02	4 H 0 4 5
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 K 14/47	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 16/18	C 0 7 K 14/47	
C 1 2 N 1/15	C 0 7 K 16/18	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 P 21/02	C 1 2 P 21/02	C
C 1 2 P 21/08	C 1 2 P 21/08	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 37/00	G 0 1 N 37/00	1 0 2
	C 1 2 N 5/00	A
	C 1 2 N 15/00	F

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マレイ, ジョン, チャールズ  
オーストラリア, サウス オーストラリア 5 0 4 6, フィルレ, ダンクレイ アベニュー  
1 3

(72) 発明者 ベルコヴィック, サミュエル, フランク  
オーストラリア, ビクトリア 3 1 6 1, コールフィールド ノース, ポロ パレード 7

Fターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BB03 BB20 CB01 CB17 CB21 DA12 DA13 DA14  
DA36 DA77 FB02  
4B024 AA01 AA11 BA43 BA61 CA01 CA09 DA01 DA02 DA05 DA11  
DA12 EA04 GA03 GA11 HA08 HA12 HA17 HA19  
4B063 QA01 QA13 QA17 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ79 QQ91  
QR08 QR14 QR32 QR42 QR48 QR55 QR62 QR66 QR72 QR76



专利名称(译)	一般性癫痫神经元基因钠通道 $\alpha$ 1亚基与发热性痉挛加多肽突变及其治疗		
公开(公告)号	<a href="#">JP2004515252A</a>	公开(公告)日	2004-05-27
申请号	JP2002551989	申请日	2001-12-20
[标]申请(专利权)人(译)	生态学有限公司		
申请(专利权)人(译)	生物卢武铉搭配有限公司		
[标]发明人	ワレスロバインヒーサー マレイジョンチャールズ ベルコヴィックサミュエルフランク		
发明人	ワレス, ロバイン, ヒーサー マレイ, ジョン, チャールズ ベルコヴィック, サミュエル, フランク		
IPC分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K38/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K48/00 A61P9/06 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/28 A61P29 /00 A61P43/00 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/18 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5 /10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61K48/00 A61K2039/505 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/28 A61P29/00 C07K14/705 C07K16/28		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A01K67/027 A61K31/7088 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/00 A61K48/00 A61P9/06 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25 /22 A61P25/28 A61P29/00 A61P43/00.111 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N37 /00.102 C12N5/00.A C12N15/00.F		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/CB01 2G045/CB17 2G045/CB21 2G045 /DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA43 4B024/BA61 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/DA01 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024 /DA11 4B024/DA12 4B024/EA04 4B024/GA03 4B024/GA11 4B024/HA08 4B024/HA12 4B024/HA17 4B024/HA19 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA17 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063 /QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ79 4B063/QQ91 4B063/QR08 4B063/QR14 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR72 4B063/QR76 4B063/QR77 4B063 /QR80 4B063/QR82 4B063/QS03 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B064/AG01 4B064/AG27 4B064/CA01 4B064/CA05 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA11 4B064 /CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA03 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065 /AA72X 4B065/AA87X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/BA02 4B065/BA08 4B065 /CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA031 4C084/ZA032 4C084/ZA061 4C084/ZA062 4C084/ZA071 4C084/ZA072 4C084/ZA081 4C084/ZA082 4C084/ZA151 4C084/ZA152 4C084/ZA161 4C084/ZA162 4C084/ZA181 4C084/ZA182 4C084/ZA361 4C084/ZA362 4C084/ZA941 4C084/ZA942 4C084/ZB111 4C084/ZB112 4C084/ZC022 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB11 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/EA16 4C086 /MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA03 4C086/ZA06 4C086/ZA07 4C086/ZA08 4C086/ZA15 4C086/ZA16 4C086/ZA18 4C086/ZA36 4C086/ZA94 4C086/ZB11 4C086/ZC02 4H045/AA10 4H045 /AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA21 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		

優先権

2000PR2203 2000-12-20 AU

其他公开文献

JP4204317B2

外部链接

[Espacenet](http://Espacenet)

摘要(译)

公开了神经源性钠通道 $\alpha$ 亚基SCN1A中的突变D188V, V1353L, I1656M。还公开了使用那些相关多肽治疗钠通道功能障碍疾病, 包括全身性癫痫的方法。[选型图]图1

SCN  
I165  
ウムチャ  
連するポ

