(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4204317号
(P4204317)

(45)発行日　平成21年1月7日(2009.1.7)　(24)登録日　平成20年10月24日(2008.10.24)

(51)Int.Cl.		F I		
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/00	A
C07K 14/47	(2006.01)	C07K	14/47	
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18	
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15	

請求項の数 11　(全 165 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)
(65)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)
(86)国際出願番号　PCT/AU2001/001648
(87)国際公開番号　WO2002/050096
(87)国際公開日　平成14年6月27日(2002.6.27)
審査請求日　平成16年9月29日(2004.9.29)
(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)

(73)特許権者　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　５０３１，　セバルトン，　ダルグレイッシュ　ストリート　３１
(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　５０４２，　セント　マリィズ，　オーリッキオ　アベニュー　５１

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)【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α－１サブユニットをコードする単離核酸分子であって、ナトリウムチャネルのα－１サブユニットのコード配列の４９６８位でのＣからＧへのヌクレオチド置換である変異が起こり、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ものにおいて、前記単離核酸分子が配列番号５に記載のヌクレオチド配列の２６７位から８３８１位までのヌクレオチド配列からなることを特徴とする単離核酸分子。

【請求項２】

哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャネルの変異α－１サブユニットである単離ポリペプチドであって、ナトリウムチャネルのα－１サブユニットのアミノ酸１６５６位のイソロイシン残基がメチオニン残基に置換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ものにおいて、前記単離ポリペプチドが配列番号６に記載のアミノ酸配列からなることを特徴とする単離ポリペプチド。

【請求項３】

請求項２記載のα－１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ネルである単離ポリペプチド。

【請求項４】

請求項１記載の単離核酸分子で形質転換された細胞。

【請求項５】
真核細胞または細菌細胞である請求項４記載の細胞。
【請求項６】
請求項２または３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ネルとは反応性を示さない抗体。
【請求項７】
モノクローナル抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、Ｆａｂフラグメントを含む抗体フラグメント、（Ｆａｂ’）２フラグメント、Ｆｖ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６記載の抗体。
【請求項８】
候補医薬品をスクリーニングするための請求項２または３記載のポリペプチドの使用。
【請求項９】
高処理スクリーニング技術が用いられる請求項８記載の使用。
【請求項１０】
候補医薬品のスクリーニングにおける請求項４または５記載の細胞の使用。
【請求項１１】
請求項１記載のＤＮＡ分子を含む発現ベクター。
【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ネルのαサブユニットの変異、ならびにαサブユニットをコードする遺伝子の多型に関する。
【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、Ｓｃｈｅｆｆｅｒ　ａｎｄ　Ｂｅｒｋｏｖｉｃ（１９９７）によって最初に記載され、現在、一般的なて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ネルβ１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β１サブユニット機能を喪失させる。機能的β１サブユニットが存在しない場合、ナトリウムチャネルのα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ＧＥＦＳ＋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ＧＥＦＳ＋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－Ｃ

ｅｎｄｅｓら、２０００）。最近、２つのＧＥＦＳ＋家族におけるニューロンの電位依存性ナトリウムチャネルα１（ＳＣＮ１Ａ）の変異が記載されている（Ｅｓｃａｙｇら、２０００）。変異（Ｔ７８５ｄＭおよびＲ１４６８Ｈ）は、チャネルゲーティングの役割を果たすことが公知のチャ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、β－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。

【０００４】

ＧＥＦＳ＋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、ＧＥＦＳ＋遺伝子の遺伝的変異の結果としての発症に加えて、ＧＥＦＳ＋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。

【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ネルのα－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ネルの機能が破壊されてんかん表現型が得られるが、前記変異がα－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ネルの変異αサブユニットをコードする単離ＤＮＡ分子が得られる。

【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。

【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のドメインのｉ 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。Ｖ１３５３Ｌ変異はＳＣＮ１Ａのドメインｉｉｉ Ｓ５セグメント中に存在し、この変異は配列番号３に記載のＳＣＮ１Ａ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、ＳＣＮ１Ａ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置換される。Ｉ１６５６Ｍ変異はＳＣＮ１Ａのドメインｉｖ Ｓ４セグメント中に存在し、

この変異は配列番号５に記載のＳＣＮ１Ａ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。

【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。

【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。

【００１６】

本発明のＤＮＡ分子には、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、合成形態、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無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。

【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。

【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α－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。

【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。

【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）。

【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】

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α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α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、α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。

【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。

【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α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ネルの変異α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αサブユニットもまたナトリウムチャ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ネルを回収することができる。

【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ネルと相互作用するか、全体的なナトリウムチャ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。

【００４２】

これらのタンパク質におい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ネルα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

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α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。

【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α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。

【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α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。

【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。

【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。

【００５１】

変異ナトリウムチャ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。ナトリウムチャネルアミノ酸の短鎖を別のタンパク質（例えばＫＬＨ）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’）２フラグメントおよびＦ（ａｂ’）２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ネルα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。ｅｘ　ｖｉｖｏ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、リポソーム注入、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ネルα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。

【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αサブユニットの変異を含むナトリウムチャ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。

【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。従来の薬学的原理に従って、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ネルα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。

【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ネルα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ネルα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。

【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ネルα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（ＰＣＴ公開出願ＷＯ８４／０３５６４を参照のこと）。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ネルまたは変異ナトリウムチャネルα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ネルまたは変異ナトリウムチャネルα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。

【００６６】

本発明は、変異ナトリウムチャネルα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ネルαサブユニットを含む動物モデルに投与して、チャネルの電流に対する効果を野生型ナトリウムチャ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。

【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（ＷＯ９７／０２０４８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で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。

【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学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ｉｄ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ｉｄ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、ＲＮ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、ナトリウムチャネルの一部を形成する正常および変異のα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。

【００７６】

ＥＬＩＳＡ、ＲＩＡ、およびＦＡＣＳを含む変異ナトリウムチャネルの存在を測定する種々のプロトコー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。変異チャネルに特異的な抗体は、変異チャネルを発現する個体の

みと結合し、野生型チャ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。

【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、変異チャネルへ変異チャ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、正常なチャネル機能に修復するために変異チャ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ーブ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、Ｓｃｈｅｎａら、１９９６；Ｈｅｌｌｅｒら、１９９７を参照のこと）。

【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ネルα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ネルα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ネルα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ネル変異の原因または結果のいずれかとして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。

【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。

【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ので非ヒト霊長類が望ましい。

【００８２】

変異ナトリウムチャ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の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、ＤＮ

Ａ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（ｌｏｘ　ｐ部位）の封入が含まれる。

【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、ナトリウムチャネルα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ネルα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ネルα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。

【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。

【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」、および「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

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、ナトリウムチャネルのαサブユニット（ＳＣＮ１Ａ）の略図である。

図３は、ナトリウムチャ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　＆　Ｂｅｒｋｏｖｉｃ１９９７；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。

【００９０】

本明細書中に詳述の図１Ａのオーストラリア人家族（Ｓｃｈｅｆｆｅｒ　＆　Ｂｅｒｋｏｖｉｃ１９９７；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。

【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）。

【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’ＡＧＡＴＧＡＣＣＡＧＡＧＴＧＡＡＴＡＴＧＴＧＡＣＴＡＣ３’（配列番号１３）および５’ＣＣＡＡＴＧＧＴＡＡＡＡＴＡＡＴＡＡＴＧＧＣＧＴ３’（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。［α－^{32}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の溶液中で行った。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）。

【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、噴霧によって剪断した（１０ｐｓｉで４５秒間）。次いで、剪断された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シークエ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ーグに構築する。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。

【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のままである（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。

【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モ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モ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。

【００９８】

イントロンの位置もまたナトリウムチャ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ネルの間で機能的に多様な提唱部位が存在する（Ｐｌｕｍｍｅｒ　＆　Ｍｅｉｓｌｅｒ、１９９９）。

【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ンプライマー（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人の散発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アミノ酸置換がおこり、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）。

【０１０５】

実施例４：変異ナトリウムチャネルおよびナトリウムチャネルα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ネルまたはナトリウムチャネルα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αサブユニットとしての変異ナトリウムチャ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応答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。

【０１０７】

変異ナトリウムチャ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ネルα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。

【０１０９】

実施例５：変異ナトリウムチャネルまたはナトリウムチャネルα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ネルのα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。

【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、ＰＩＥＲＣＥ™キット（ＰＩＥＲＣＥ）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回の抗原（１回あたり２００μｇ）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ブ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。

【０１１２】

実施例６：変異ナトリウムチャネルまたはナトリウムチャネルα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ネルまたはナトリウムチャネルα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１０μｇ～１００μｇ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髄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2×10^{5}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ＡＳｅｐｈａｒｏｓｅ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。

【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。

【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			477	14	471	17	441
	C ループ2					18	162
17			136	15	118	19	121
18			155	16	155	20	155
19			174	17	174	21	174
20	D III		123	18A	123	22	123
21			279	19	285	23	282
22			54	20	54	24	54
23			138	21	138	25	138
24			105	22	105	26	105
25	D IV		271	23	271	27	271
26			>2242	24	>1158	28	3257

注釈： D: 膜貫通ドメイン ； C: 細胞質ループ

【０１１５】

【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	ATGGACTTCCTGCTCTGCCC	356
1	CCTCTAGCTCATGTTTCATGAC	TGCAGTAGGCAATTAGCAGC	448
2	CTAATTAAGAAGAGATCCAGTGACAG	GCTATAAAGTGCTTACAGATCATGTAC	356
3	CCCTGAATTTTGGCTAAGCTGCAG	CTACATTAAGACACAGTTTCAAAATCC	263
4	GGGCTACGTTTCATTTGTATG	GCAACCTATTCTTAAAGCATAAGACTG	355
5	AGGCTCTTTGTACCTACAGC	CATGTAGGGTCCGTCTCATT	199
6	CACACGTGTTAAGTCTTCATAGT	AGCCCCTCAAGTATTTATCCT	394
7	GAACCTGACCTTCCTGTTCTC	GTTGGCTGTTATCTTCAGTTTC	241
8	GACTAGGCAATATCATAGCATAG	CTTTCTACTATATTATCATCCGG	320
9	TTGAAAGTTGAAGCCACCAC	CCACCTGCTCTTAGGTACTC	363
10	GCCATGCAAATACTTCAGCCC	CACAACAGTGGTTGATTCAGTTG	480
11a	TGAATGCTGAAATCTCCTTCTAC	CTCAGGTTGCTGTTGCGTCTC	306
11b	GATAACGAGAGCCGTAGAGAT	TCTGTAGAAACACTGGCTGG	315
12	CATGAAATTCACTGTGTCACC	CAGCTCTTGAATTAGACTGTC	347
13a	ATCCTTGGGAGGTTTAGAGT	CATCACAACCAGGTTGACAAC	292
13b	CTGGGACTGTTCTCCATATTG	GCATGAAGGATGGTTGAAAG	277
14	CATTGTGGGAAAATAGCATAAGC	GCTATGCAGAACCCTGATTG	338
15a	TGAGACGGTTAGGGCAGATC	AGAAGTCATTCATGTGCCAGC	348
15b	CTGCAAGATCGCCAGTGATTG	ACATGTGCACAATGTGCAGG	276
16a	GTGGTGTTTCCTTCTCATCAAG	TCTGCTGTATGATTGGACATAC	387
16b	CAACAGTCCTTCATTAGGAAAC	ACCTTCCCACACCTATAGAATC	353
17	CTTGGCAGGCAACTTATTACC	CAAGCTGCACTCCAAATGAAAG	232
18	TGGAAGCAGAGACACTTTATCTAC	GTGCTGTATCACCTTTTCTTAATC	234
19	CCTATTCCAATGAAATGTCATATG	CAAGCTACCTTGAACAGAGAC	318
20	CTACACATTGAATGATGATTCTGT	GCTATATACAATACTTCAGGTTCT	216
21a	ACCAGAGATTACTAGGGGAAT	CCATCGAGCAGTCTCATTTCT	303
21b	ACAACTGGTGACAGGTTTGAC	CTGGGCTCATAAACTTGTACTAAC	297
22	ACTGTCTTGGTCCAAAATCTG	TTCGATTAATTTTACCACCTGATC	267
23	AGCACCAGTGACATTTCCAAC	GGCAGAGAAAACACTCCAAGG	272
24	GACACAGTTTTAACCAGTTTG	TGTGAGACAAGCATGCAAGTT	207
25	CAGGGCCAATGACTACTTTGC	CTGATTGCTGGGATGATCTTGAATC	477
26a	CGCATGATTTCTTCACTGGTTGG	GCGTAGATGAACATGACTAGG	247
26b	TCCTGCGTTGTTTAACATCGG	ATTCCAACAGATGGGTTCCCA	288
26c	TGGAAGCTCAGTTAAGGGAGA	AGCGCAGCTGCAAACTGAGAT	261
26d	CCGATGCAACTCAGTTCATGGA	GTAGTGATTGGCTGATAGGAG	274
26e	AGAGCGATTCATGGCTTCCAATCC	TGCCTTCTTGCTCATGTTTTTCCACA	335
26f	CCTATGACCGGGTGACAAAGCC	TGCTGACAAGGGGTCACTGTCT	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

【0116】
【表3】

表 3

同定されたSCN1A多型

SCN1A多型			頻度(%)	
位置	変異	アミノ酸の変化	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

【参考文献】

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.
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.
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.
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.

Scheffer et al. (2000). *Ann. Neurol.* 47: 840-841.
Schena, M 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、ナトリウムチャネルのαサブユニット（ＳＣＮ１Ａ）の略図である。
【図３】　ナトリウムチャ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ネルアミノ酸のアラインメント。
【配列表】

SEQUENCE LISTING<110> Bionomics Limited<120>
P10<130> New SCN1A Mutations<160> 89 <170> PatentIn version 3.1<210> 1<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 1
atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag

540

tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa

600

ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca

660

tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg

720

attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa

780

aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggtt ccatggaact

840

ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg

900

tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag

960

gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga

1020

tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca

1080

acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta

1140

tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt

1200

ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag

1260

atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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

ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta

1620

aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag

1680

agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca

1740

agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg

1800

gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

1860

aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc
3300
tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg
3360
aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080

tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta

5280

acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact

5340

ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt
7020
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa
7080
tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac
7140
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380

ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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
ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

8340

ttaaaatgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t

8381

<210> 2<211> 2009<212> PRT<213> Homo sapiens<400> 2

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 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

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
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

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

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

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
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

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

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

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 atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg
240
gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg
300
acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag
360
aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa
420
atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga
480
tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag
540
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020

tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca

1080

acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta

1140

tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt

1200

ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag

1260

atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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

ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta

1620

aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag

1680

agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca

1740

agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg

1800

gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

1860

aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320

tgctttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta

5280

acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact

5340

ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt
7020
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa
7080
tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac
7140
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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
ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt
8220
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct 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

```
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
```

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

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
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

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

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

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 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
```

```
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
```

```
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
```

```
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
```

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 ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga
480
tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag
540
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca
1080
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta
1140
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260

atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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

ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta

1620

aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag

1680

agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca

1740

agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg

1800

gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

1860

aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatgcgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta
5280
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact
5340
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa
7080
tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac
7140
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

8340

ttaaaatgtg 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

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

```
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
```

```
            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

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

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 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
    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

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

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
```

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

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 atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag

540

tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa

600

ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca

660

tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca
1080
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta
1140
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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

ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta

1620

aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag

1680

agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca

1740

agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg

1800

gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga

1860

aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc

1920

cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgaggc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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

gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta
5280
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact
5340
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca
5400
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac
5460
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag
5520
ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca
5580
tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa

7080

tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac

7140

cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc

7200

tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa

7260

atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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

ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

8340

ttaaaatgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t

8381

<210> 8<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 8
atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag
540
tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca
1080
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta
1140
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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
ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta
1620
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag
1680
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca
1740
agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg
1800
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga
1860
aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc
1920
cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgccggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta
5280
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact
5340
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca
5400
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa

7080

tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac
7140
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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

ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

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 atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

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

tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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
ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta
1620
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag
1680
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca
1740
agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg
1800
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga
1860
aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc
1920
cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt agatgaaatt aaaccacttg

3420

atgatctaaa caacaagaaa gacagttgta tgtccaatca tacagcagaa 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta

5280

acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact

5340

ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca

5400

acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac

5460

ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt
7020
gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa
7080
tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac
7140
cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt caacagatct catttattta
7560
agtcattaag caatagtttg cagcacttta acagcttttt ggttatttt 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 tttaaggagc 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
ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt
8220
gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact
8280
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat
8340
ttaaaatgtg caaaactaat 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

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

```
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
```

```
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
```

```
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
```

```
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
```

```
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
    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

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

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

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

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag

540

tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca
1080
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta
1140
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga tatatgtgtg
1320
tgaaagctgg tagaaatccc aattatggct acacaagctt tgataccttc agttgggctt
1380

ttttgtcctt gtttcgacta atgactcagg acttctggga aaatctttat caactgacat
1440
tacgtgctgc tgggaaaacg tacatgatat ttttttgtatt ggtcattttc ttgggctcat
1500
tctacctaat aaatttgatc ctggctgtgg tggccatggc ctacgaggaa cagaatcagg
1560
ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta
1620
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag
1680
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca
1740
agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg
1800
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga
1860
aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc
1920
cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta
5280
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact
5340
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca
5400
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac
5460
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 ttacagaggc cacctttaa

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

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa

7080

tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac

7140

cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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

ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

8280

gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

8340

ttaaaatgtg caaaactaat 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

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

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

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

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

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

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
    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

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

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 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

<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

<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
gggctacgtt tcatttgtat g

21

<210> 24<211> 27<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 24
gcaacctatt cttaaagcat 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 ccgtctcatt

20

<210> 27<211> 23<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 27
cacacgtgtt aagtcttcat 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 ttcctgttct c

21

<210> 30<211> 22<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 30
gttggctgtt atcttcagtt tc

22

<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
ctcaggttgc tgttgcgtct 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

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
atccttggga 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
cattgtggga aaatagcata 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

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
gtggtgtttc 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
accttcccac 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 tccaaatgaa ag

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
gtgctgtatc acctttttctt aatc

24

<210> 61<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 61
cctattccaa tgaaatgtca 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

<210> 68<211> 24<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 68
ctgggctcat aaacttgtac 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 tttaccacct 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

<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
tggaagctca gttaagggag 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

<210> 86<211> 26<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 86
tgccttcttg ctcatgtttt 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 gggtcactgt ct

22

<210> 89<211> 8381<212> DNA<213> Homo sapiens<400> 89
atactgcaga ggtctctggt gcatgtgtgt atgtgtgcgt ttgtgtgtgt ttgtgtgtct

60

gtgtgttctg ccccagtgag actgcagccc ttgtaaatac tttgacacct tttgcaagaa

120

ggaatctgaa caattgcaac tgaaggcaca ttgttatcat ctcgtctttg ggtgatgctg

180

ttcctcactg cagatggata attttccttt taatcaggaa tttcatatgc agaataaatg

240

gtaattaaaa tgtgcaggat gacaagatgg agcaaacagt gcttgtacca ccaggacctg

300

acagcttcaa cttcttcacc agagaatctc ttgcggctat tgaaagacgc attgcagaag

360

aaaaggcaaa gaatcccaaa ccagacaaaa aagatgacga cgaaaatggc ccaaagccaa

420

atagtgactt ggaagctgga aagaaccttc catttattta tggagacatt cctccagaga

480

tggtgtcaga gcccctggag gacctggacc cctactatat caataagaaa acttttatag

540

tattgaataa attgaaggcc atcttccggt tcagtgccac ctctgccctg tacattttaa
600
ctcccttcaa tcctcttagg aaaatagcta ttaagatttt ggtacattca ttattcagca
660
tgctaattat gtgcactatt ttgacaaact gtgtgtttat gacaatgagt aaccctcctg
720
attggacaaa gaatgtagaa tacaccttca caggaatata tacttttgaa tcacttataa
780
aaattattgc aaggggattc tgtttagaag attttacttt ccttcgggat ccatggaact
840
ggctcgattt cactgtcatt acatttgcgt acgtcacaga gtttgtggac ctgggcaatg
900
tctcggcatt gagaacattc agagttctcc gagcattgaa gacgatttca gtcattccag
960
gcctgaaaac cattgtggga gccctgatcc agtctgtgaa gaagctctca gatgtaatga
1020
tcctgactgt gttctgtctg agcgtatttg ctctaattgg gctgcagctg ttcatgggca
1080
acctgaggaa taaatgtata caatggcctc ccaccaatgc ttccttggag gaacatagta
1140
tagaaaagaa tataactgtg aattataatg gtacacttat aaatgaaact gtctttgagt
1200
ttgactggaa gtcatatatt caagattcaa gatatcatta tttcctggag ggtttttag
1260
atgcactact atgtggaaat agctctgatg caggccaatg tccagaggga 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
ccaccttgga agaagcagaa cagaaagagg ccgaatttca gcagatgatt gaacagctta
1620
aaaagcaaca ggaggcagct cagcaggcag caacggcaac tgcctcagaa cattccagag
1680
agcccagtgc agcaggcagg ctctcagaca gctcatctga agcctctaag ttgagttcca
1740
agagtgctaa ggaaagaaga aatcggagga agaaaagaaa acagaaagag cagtctggtg
1800
gggaagagaa agatgaggat gaattccaaa aatctgaatc tgaggacagc atcaggagga
1860
aaggttttcg cttctccatt gaagggaacc gattgacata tgaaaagagg tactcctccc
1920
cacaccagtc tttgttgagc 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

2220

ccttggttgg tggaccttca gttcctacat cgcctgttgg acagcttctg ccagaggtga

2280

taatagataa gccagctact gatgacaatg gaacaaccac tgaaactgaa atgagaaaga

2340

gaaggtcaag ttctttccac gtttccatgg actttctaga agatccttcc caaaggcaac

2400

gagcaatgag tatagccagc attctaacaa atacagtaga agaacttgaa gaatccaggc

2460

agaaatgccc accctgttgg tataaatttt ccaacatatt cttaatctgg gactgttctc

2520

catattggtt aaaagtgaaa catgttgtca acctggttgt gatggaccca tttgttgacc

2580

tggccatcac catctgtatt gtcttaaata ctcttttcat ggccatggag cactatccaa

2640

tgacggacca tttcaataat gtgcttacag taggaaactt ggttttcact gggatcttta

2700

cagcagaaat gtttctgaaa attattgcca tggatcctta ctattatttc caagaaggct

2760

ggaatatctt tgacggtttt attgtgacgc ttagcctggt agaacttgga ctcgccaatg

2820

tggaaggatt atctgttctc cgttcatttc gattgctgcg agttttcaag ttggcaaaat

2880

cttggccaac gttaaatatg ctaataaaga tcatcggcaa ttccgtgggg gctctgggaa

2940

atttaaccct cgtcttggcc atcatcgtct tcatttttgc cgtggtcggc atgcagctct

3000

ttggtaaaag ctacaaagat tgtgtctgca agatcgccag tgattgtcaa ctcccacgct

3060

ggcacatgaa tgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgcgtgctg tgtggggagt

3120

ggatagagac catgtgggac tgtatggagg ttgctggtca agccatgtgc cttactgtct

3180

tcatgatggt catggtgatt ggaaacctag tggtcctgaa tctctttctg gccttgcttc

3240

tgagctcatt tagtgcagac aaccttgcag ccactgatga tgataatgaa atgaataatc

3300

tccaaattgc tgtggatagg atgcacaaag gagtagctta tgtgaaaaga aaaatatatg

3360

aatttattca acagtccttc attaggaaac aaaagatttt 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 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
gtggtgctct ggcatttgaa gatatatata ttgatcagcg aaagacgatt aagacgatgt
4020
tggaatatgc tgacaaggtt ttcacttaca ttttcattct ggaaatgctt ctaaaatggg
4080
tggcatatgg ctatcaaaca tatttcacca atgcctggtg ttggctggac ttcttaattg
4140
ttgatgtttc attggtcagt ttaacagcaa atgccttggg ttactcagaa cttggagcca
4200
tcaaatctct caggacacta agagctctga gacctctaag agccttatct cgatttgaag
4260
ggatgagggt ggttgtgaat gccctttag gagcaattcc atccatcatg aatgtgcttc
4320
tggtttgtct tatattctgg ctaattttca gcatcatggg cgtaaatttg tttgctggca
4380
aattctacca ctgtattaac accacaactg gtgacaggtt 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 tttcatcatc 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 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 gatccgcacg ctgctctttg ctttgatgat gtcccttcct gcgttgttta
5280
acatcggcct cctactcttc ctagtcatgt tcatctacgc catctttggg atgtccaact
5340
ttgcctatgt taagagggaa gttgggatcg atgacatgtt caactttgag acctttggca
5400
acagcatgat ctgcctattc caaattacaa cctctgctgg ctgggatgga ttgctagcac
5460
ccattctcaa cagtaagcca cccgactgtg accctaataa agttaaccct ggaagctcag

5520

ttaagggaga ctgtgggaac ccatctgttg gaattttctt ttttgtcagt tacatcatca

5580

tatccttcct ggttgtggtg aacatgtaca tcgcggtcat cctggagaac ttcagtgttg

5640

ctactgaaga aagtgcagag cctctgagtg aggatgactt tgagatgttc tatgaggttt

5700

gggagaagtt tgatcccgat gcaactcagt tcatggaatt tgaaaaatta tctcagtttg

5760

cagctgcgct tgaaccgcct ctcaatctgc cacaaccaaa 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 caaaatcaaa ggtggggcta

6120

atcttcttat aaaagaagac atgataattg acagaataaa tgaaaactct attacagaaa

6180

aaactgatct gaccatgtcc actgcagctt gtccaccttc ctatgaccgg gtgacaaagc

6240

caattgtgga aaaacatgag caagaaggca aagatgaaaa agccaaaggg aaataaatga

6300

aaataaataa aaataattgg gtgacaaatt gtttacagcc tgtgaaggtg atgtattttt

6360

atcaacagga ctcctttagg 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 attcatcttt 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 tgttttgcga aatccagccc ctagaccaag tagattattt

7020

gtgggtaggc cagtaaatct tagcaggtgc aaacttcatt caaatgtttg gagtcataaa

7080

tgttatgttt ctttttgttg tattaaaaaa aaaacctgaa tagtgaatat tgcccctcac

7140

cctccaccgc cagaagactg aattgaccaa aattactctt tataaatttc tgctttttcc
7200
tgcactttgt ttagccatct ttgggctctc agcaaggttg acactgtata tgttaatgaa
7260
atgctattta ttatgtaaat agtcatttta ccctgtggtg cacgtttgag caaacaaata
7320
atgacctaag cacagtattt attgcatcaa atatgtacca caagaaatgt agagtgcaag
7380
ctttacacag gtaataaaat gtattctgta ccatttatag atagtttgga tgctatcaat
7440
gcatgtttat attaccatgc tgctgtatct ggtttctctc actgctcaga atctcattta
7500
tgagaaacca tatgtcagtg gtaaagtcaa ggaaattgtt 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 tttaaggagc 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

ttttttttttc cacaaaaaca gagtagtcaa cttatatagt caattacatc aggacatttt

8220

gtgtttctta cagaagcaaa ccataggctc ctcttttcct taaaactact tagataaact

8280

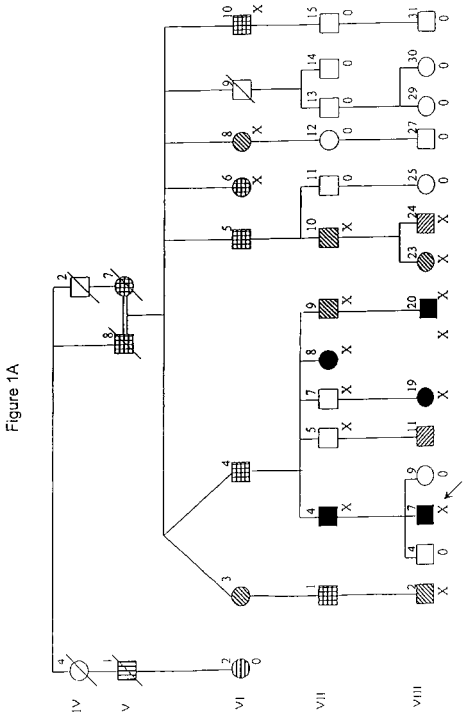
gtattcgtga actgcatgct ggaaaatgct actattatgc taaataatgc taaccaacat

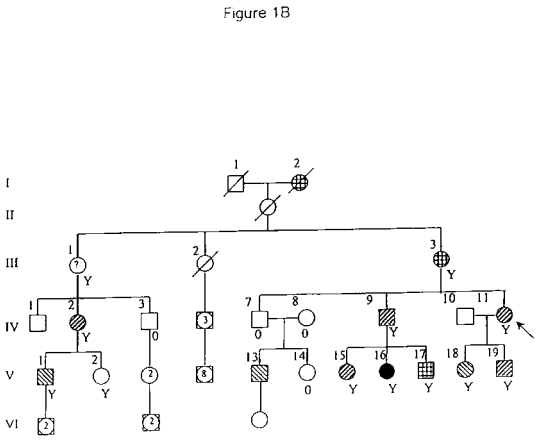
8340

ttaaaatgtg caaaactaat aaagattaca ttttttattt t

8381

【図１】





【図２】

Figure 1C

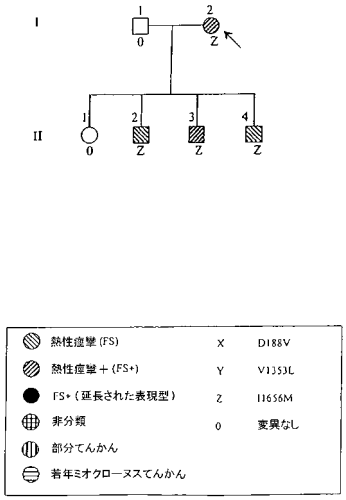
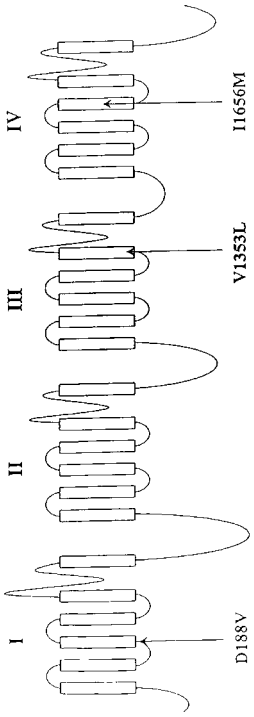
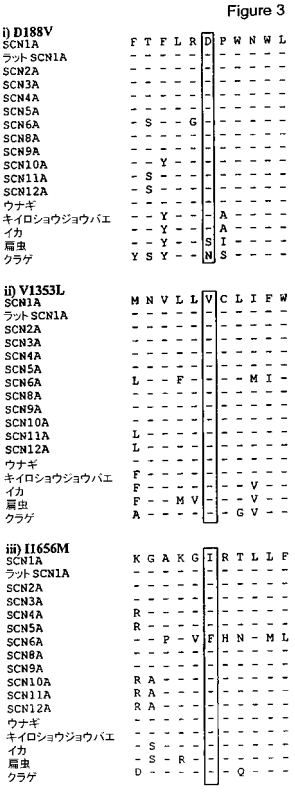


Figure 2



【図３】

Figure 3



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19	
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12P	*21/02*	*(2006.01)*	C12P	21/02	C
C12Q	*1/02*	*(2006.01)*	C12Q	1/02	
C12Q	*1/68*	*(2006.01)*	C12Q	1/68	A
G01N	*33/15*	*(2006.01)*	G01N	33/15	Z
G01N	*33/50*	*(2006.01)*	G01N	33/50	Z
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	M

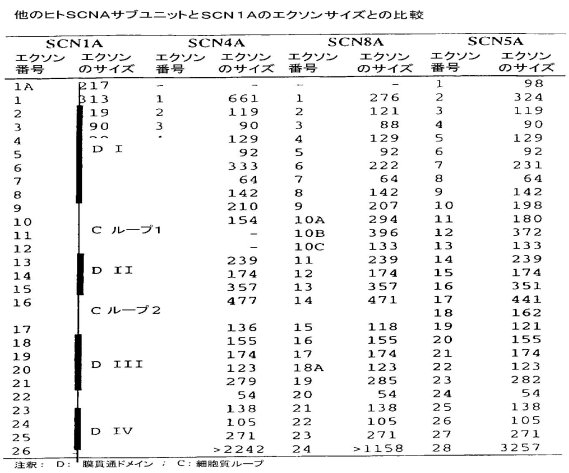
(72)発明者 マレイ, ジョン, チャールズ
オーストラリア, サウス オーストラリア ５０４６, フィルレ, ダンクレイ アベニュー １３
(72)発明者 ベルコヴィック, サミュエル, フランク
オーストラリア, ビクトリア ３１６１, コールフィールド ノース, ポロ パレード ７

審査官 ▲高▼ 美葉子

(56)参考文献 Am J Hum Genet.(2001),Vol.68,No.4,p.859-865
Nat Genet.(2000),Vol.24,No.4,p.343-345
Am J Hum Genet.(2001),Vol.68,No.4,p.866-873
Journal of Physiology(2000),Vol.529,p.533-539

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C12N 15/09
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
UniProt/GeneSeq
BIOSIS/WPI(DIALOG)

专利名称(译)	一般性癫痫神经元基因钠通道α1亚基与发热性痉挛加多肽突变及其治疗		
公开(公告)号	JP4204317B2	公开(公告)日	2009-01-07
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		
当前申请(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	C12N15/09 C12N5/10 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 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 C07K14/705 C07K16/28 C12N15/12 C12P21/08 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 C12N5/00.A C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M		
代理人(译)	Kazehaya信明 浅野纪子		
优先权	2000PR2203 2000-12-20 AU		
其他公开文献	JP2004515252A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了神经元基因钠通道α1-亚基SCN1A中的突变D188V，V1353L，I1656M。 还公开了使用其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。