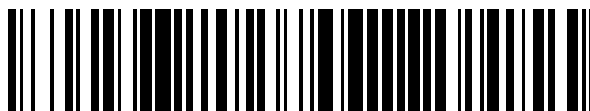


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 817**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009 PCT/US2009/032902**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10087864**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09789449 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2391647**

54 Título: **Líneas celulares que expresan Nav y métodos para su utilización**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2017

73 Titular/es:
**CHROMOCELL CORPORATION (100.0%)
685 U.S. Highway One
North Brunswick, NJ 08902, US**

72 Inventor/es:
**SHEKDAR, KAMBIZ y
DEDOVA, OLGA**

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 640 817 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Líneas celulares que expresan Nav y métodos para su utilización

5 **Antecedentes de la invención**

La familia de canales de sodio activados por voltaje conocidos como familia NaV son moléculas grandes y complejas que se expresan en el sistema nervioso central, incluido el cerebro, en el sistema nervioso periférico y en músculo, incluido el músculo cardiaco. Todos los elementos de la familia son importantes blancos u objetivos clínicos en el tratamiento de una diversidad de condiciones que incluyen epilepsia, parálisis muscular y dolor. Los canales NaV son proteínas incrustadas en la membrana celular que tienen una subunidad alfa y una o más subunidades beta. Se han identificado genes que codifican para diez subunidades alfa y cuatro subunidades beta (véase, *por ejemplo*, Catterall *et al.*, *Pharmacol Rev.* 55:575-578 (2003); Isom, *Neuroscientist*, 7:42-54 (2001)). La subunidad alfa forma el poro iónico y se piensa que es el responsable de la conducción selectiva del sodio y de la activación e inactivación dependiente del voltaje (véase, *por ejemplo*, Liu *et al.*, *Assay Drug Dev Tech*, 4(1):37-48 (2006)). Se ha demostrado que las subunidades beta modifican los niveles de expresión y las características biofísicas de algunas subunidades alfa. Liu *et al.*, *supra*. Las subunidades alfa y beta se expresan de manera diferencial en diferentes tejidos. *Id.*

El descubrimiento de nuevos y mejores agentes terapéuticos que se dirigen específicamente a los elementos de la familia NaV se ha obstaculizado por la ausencia sistemas celulares y en especial sistemas celulares que sean sensibles a formatos de alta productividad para identificar y analizar moduladores de NaV. Los sistemas celulares se prefieren para la investigación de medicamentos y validación porque permiten la aplicación de un ensayo funcional para un compuesto al contrario de los sistemas que no tienen células, los cuales solo permiten un ensayo de unión. Por otra parte, los sistemas celulares tienen la ventaja de que al mismo tiempo se evalúa la citotoxicidad. La presente invención se enfoca a esta necesidad.

El documento WO 2007/109324 desvela ensayos para la identificación de bloqueantes del canal Nav 1.7.

Resumen de la invención

Hemos descubierto células y líneas celulares nuevas y útiles que expresan varias formas de NaV, que incluyen los NaV funcionales y varias combinaciones de subunidades de NaV. Estas células y líneas celulares son útiles en ensayos celulares, en particular en ensayos de alta productividad para estudiar las funciones de los NaV y seleccionar respecto a los moduladores de NaV.

En consecuencia, la invención proporciona una célula o línea celular manipulada genéticamente (alterada) para expresar establemente un NaV 1.7 humano que comprende una subunidad alfa 9 de NaV, una subunidad beta 1 de NaV y una unidad beta 2 de NaV en la que la línea celular se produce mediante un método como se define en la reivindicación 1, y en la que esta célula o línea celular produce en un ensayo un factor Z' de al menos 0,6. En algunas realizaciones, el factor Z' puede ser de al menos 0.65, 0.70, 0.75, 0.80 o 0.85. Las células y líneas celulares de la invención pueden proliferar (por ejemplo, mantenidas) en cultivo en ausencia de presión selectiva y pueden seguir expresando el NaV durante al menos 15, 30, 45, 60, 75, 100, 120 o 150 días a pesar de la ausencia de presión selectiva. En algunas realizaciones, las células o líneas celulares que proliferan en ausencia de presión selectiva expresan NaV en un nivel uniforme durante al menos 15, 30, 45, 60, 75, 100, 120 o 150 días.

En algunas realizaciones, el NaV comprende al menos una subunidad que se exprese a partir de un ácido nucleico introducido que lo codifica y/o comprender al menos una subunidad NaV que se exprese a partir de un gen endógeno activado por activación génica. En algunas realizaciones, el NaV es nativo, por ejemplo, no contiene una etiqueta polipeptídica.

Las células o líneas celulares de la invención pueden ser células eucariotas (por ejemplo, células de mamífero) y pueden opcionalmente no expresar NAV en forma endógena (o en el caso de activación génica, no expresar NAV en forma endógena antes de la activación génica). Las células pueden ser células primarias o inmortalizadas y pueden ser, por ejemplo, células de primate (por ejemplo, humanas o de mono), de roedor (por ejemplo, ratón, rata o hámster) o de insecto (por ejemplo, mosca de la fruta).

La subunidad NaV alfa es

una subunidad alfa 9 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 27;

un polipéptido con al menos 95% de identidad de secuencia o prácticamente idéntico a la SEQ ID NO: 27, en donde el polipéptido puede formar un canal iónico activado por voltaje; y

un polipéptido que es una variante alélica respecto a la SEQ ID NO: 27.

En otras realizaciones, la subunidad alfa está codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID NO: 13; una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones rigurosas con la SEQ ID NO: 13; una secuencia de ácido nucleico con al menos 95% de identidad de secuencia o prácticamente idéntica a la SEQ ID NO: 13 y una secuencia de ácido nucleico que es una variante alélica de la SEQ ID NO: 13.

La subunidad beta del NaV se selecciona a partir del grupo formado por:

- 5 una subunidad beta 1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 30;
 una subunidad beta 2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 31;
 un polipéptido con al menos 95% de identidad de secuencia o prácticamente idéntico a cualquiera de las SEQ ID NOS. 30-31, en donde el polipéptido puede modular un canal iónico activado por voltaje; y
 un polipéptido que es una variante alélica respecto a cualquiera de las SEQ ID NOS: 30-31.

- 10 En otras realizaciones, la subunidad beta está codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada en forma individual a partir del grupo formado por: SEQ ID NOS. 16-17; una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de rigor (*stringent*) con cualquiera de las SEQ ID NOS. 16-17; una secuencia de ácido nucleico con al menos 95% de identidad de secuencia o prácticamente idéntica a cualquiera de las SEQ ID NOS. 16-17 y una secuencia de ácido nucleico que es una variante alélica de cualquiera. Como se reivindica el Nav 1.7 comprende
 15 una subunidad alfa 9 de NaV 1.7, una subunidad beta 1 humana y una subunidad beta 2 humana. La subunidad alfa 9 humana puede comprender: (1) la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 27; o (2) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico establecida en la SEQ ID NO. 13. La subunidad beta 1 humana puede comprender (1) la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 30 o (2) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico establecida en la SEQ ID NO. 16.
 20 La subunidad beta 2 humana puede comprender (1) la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 31 o (2) una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 17. En algunas realizaciones, el NaV nativo puede comprender un polipéptido que contenga una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 27; un polipéptido que contenga la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 30; y un polipéptido que contenga la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO. 31.

- 25 La invención también proporciona un método para identificar un modulador de NaV 1.7 humano, como se define en la reivindicación 4, que consta de los siguientes pasos: poner en contacto una célula, una línea celular o una colección de líneas celulares de la invención con un compuesto de prueba; y detectar un cambio en la función del NaV 1.7 en un célula en comparación con una célula que no está en contacto con el compuesto de prueba, en
 30 donde un cambio en la función indica que el compuesto de prueba es un modulador de NaV 1.7 humano. El compuesto de prueba puede ser una molécula pequeña, un polipéptido, un péptido o un anticuerpo o una fracción de unión al antígeno del mismo. El compuesto de prueba puede estar en una biblioteca de compuestos. La biblioteca puede ser una biblioteca de moléculas pequeñas, una biblioteca de combinaciones, una biblioteca de péptidos o una biblioteca de anticuerpos. En el método de la presente, el paso de detección se puede seleccionar a partir de un
 35 ensayo de potencial de membrana, un ensayo de electrofisiología, un ensayo de unión y los métodos se pueden implementar para alta productividad.

- La invención también proporciona una colección de células manipulada genéticamente para que exprese en forma estable un NaV 1.7 humano que comprende una subunidad alfa 9 de NaV, una subunidad beta 1 de Nav y una
 40 subunidad beta 2 de NaV a un nivel uniforme a través del tiempo, como se define en la reivindicación 7, la célula se trabaja por un método que consta de los siguientes pasos: (a) proporcionar a pluralidad de células que expresan mRNA(s) que codifican el NaV 1.7 humano; (b) dispersar las células individualmente en tubos de cultivo individual, para obtener una pluralidad de cultivos celulares por separado; (c) cultivar las células con un conjunto de condiciones de cultivo deseadas utilizando métodos de cultivo celular automatizados caracterizados porque las
 45 condiciones son prácticamente idénticas para cada uno de los cultivos celulares individuales, durante las cuales se normaliza el cultivo del número de células por cada cultivo celular individual y en donde los cultivos individuales se subcultivan en el mismo esquema; (d) evaluar los cultivos celulares individuales para medir la expresión del NaV 1.7 humano al menos dos veces; e (e) identificar un cultivo celular individual que exprese el NaV 1.7 humano a un nivel uniforme en los dos ensayos, y obtener así la célula.

50

Breve descripción de las figuras

- La **Figura 1** es una gráfica de barras que representa la expresión relativa de las subunidades NaV 1.7 α , $\beta 1$ y $\beta 2$ en líneas celulares que expresan NaV 1.7 en forma estable. Los niveles de expresión se analizaron por RT-PCR cuantitativa y se normalizaron respecto al nivel de expresión de un gen GAPDH de control. las barras (+) indican que las reacciones se hicieron con adición de enzima transcriptasa inversa y las barras (-) indican que las reacciones se hicieron sin adición de enzima transcriptasa inversa.

- La **Figura 2** muestra la regulación de la expresión de la subunidad NaV 1.7 α por subunidades auxiliares β . La RT-PCR comparativa ilustra el aumento en la detección de la expresión de la subunidad α en células seleccionadas en función de medicamentos, cuando las tres subunidades NaV 1.7 se cotransfectaron, comparadas con células transfectadas solo con la subunidad α .

- Las **Figuras 3A-C** muestran datos de electrofisiología de una línea celular producida que expresa establemente las tres subunidades NaV 1.7, indicando la respuesta distintiva para NaV 1.7. La **Figura 3A** muestra las corrientes de sodio como respuesta a 20 ms (milisegundos) de pulsos de despolarización de -80 mV a +50 mV. La **Figura 3B** muestra la relación entre corriente y voltaje resultante (I-V) para las corrientes pico de canales de sodio. La **Figura 3C** muestra la gráfica de inactivación para el canal de sodio.

65

La **Figura 4** muestra que las células que expresan establemente las tres subunidades NaV 1.7 respondieron a dos activadores de NaV conocidos, veratridina y veneno de alacrán, mientras que las células de control no lo hicieron. La respuesta se midió mediante un ensayo celular del potencial de membrana funcional.

Las **Figuras 5A** y **5B** muestran la activación de células que expresan establemente NaV 1.7 como respuesta a los compuestos de prueba. La **Figura 5A** representa la respuesta de activación del clon C44 (células que expresan las tres subunidades NaV 1.7) cuando se expone a los compuestos de prueba C18 y K21. La **Figura 5B** representa la respuesta totalmente bloqueada a los mismos compuestos de prueba del clon 60 (células que expresan solo una subunidad alfa NaV 1.7). El % de control se calculó con relación a la respuesta de dos clones solamente a un amortiguador (es decir, sin compuestos de prueba adicionales).

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente tienen para la persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece la invención. En caso de conflicto, la presente especificación, incluidas las definiciones, funcionarán como control. A lo largo de esta especificación y reivindicaciones, se deberá entender que la palabra "comprende" o sus variaciones como "que comprende" implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros determinado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

A fin de que la presente invención se pueda comprender con mayor facilidad, primero redefinirán algunos términos. Otras definiciones se establecen a través de la especificación.

En el sentido que se utiliza en la presente, el término proteína "nativa" (por ejemplo, proteína de canal iónico) se refiere a una proteína que no tiene una secuencia de aminoácidos añadida o insertada. Por ejemplo, el "NaV nativo" utilizado aquí, incluye proteínas NaV que no tienen una secuencia etiqueta que se exprese en un nivel de polipéptido. En algunas realizaciones, un NaV nativo comprende todas las subunidades de un NaV que se presenta en forma natural en el que las subunidades están intactas y correctamente ensambladas.

El término "estable" o "que expresa establemente o en forma estable" se refiere a distinguir las células y líneas celulares de la invención de células con expresión transitoria tal como la persona experta en la técnica entendería los términos "expresión estable" y "expresión transitoria"

El término "línea celular" o "línea celular clonal" se refiere a una población de células que son todas progenie de una sola célula original. En el sentido que se utiliza en la presente, las líneas celulares se mantienen *in vitro* en un cultivo celular y se pueden congelar en alícuotas para generar bancos de células clonales.

El término "condiciones de rigor (*stringent*)" o "condiciones de hibridación rigurosas (*stringent*)" describen condiciones de temperatura y salinas para hibridar uno o más sondas de ácidos nucleicos con una muestra de ácido nucleico y eliminar mediante lavados sondas que no se han unido específicamente a ácidos nucleicos elegidos como objetivo en la muestra. Las condiciones de rigor son conocidas para los expertos en la técnica y se pueden encontrar en . En la referencia se describen métodos en medio acuoso y no acuoso y se puede utilizar cualquiera de ellos. Un ejemplo de condiciones de hibridación rigurosas es la hibridación en 6X SSC a una temperatura cercana a 45°C, seguida de un lavado en 0.2X SSC, 0.1% SDS a 60°C. Otro ejemplo de condiciones de hibridación de rigor lo constituye la hibridación en 6X SSC a una temperatura alrededor de 45°C, seguida de al menos un lavado en 0.2X SSC, 0.1% SDS a 65°C. Las condiciones de rigor incluyen la hibridación en fosfato de sodio 0.5 M, 7% SDS a 65°C, seguida de al menos uno

La frase "por ciento idéntica" o "por ciento de identidad" con relación a secuencias de aminoácidos y/o ácidos nucleicos, se refiere a la similitud entre al menos dos secuencias diferentes. Este por ciento de identidad se puede determinar mediante algoritmos de alineamiento estándar, por ejemplo, la herramienta Basic Local Alignment Tool (BLAST) descrita por Altschul *et al.* ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403-410); el algoritmo de Needleman *et al.* ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453); o el algoritmo de Meyers *et al.* ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17). Un conjunto de parámetros puede ser la matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización por brecha (*gap*) de 12, una penalización ampliada por brecha de 4 y una penalización por brecha en la pauta de lectura de 5. El por ciento de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos también se puede determinar mediante el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos por peso PAM120, una penalización por longitud de brecha de 12 y una penalización por brecha de 4. El por ciento de identidad por lo general se calcula comparando secuencias de longitud similar. El software para análisis de proteínas empareja secuencias similares empleando medidas de similitud asignadas a varias sustituciones, deleciones y otras modificaciones, que incluyen sustituciones de aminoácidos conservados. Por ejemplo, el software GCG contiene programas como "Gap" y "Bestfit" que se pueden usar parámetros predefinidos para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos que guardan estrecha relación, por ejemplo, polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína natural y una mutéina de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también se pueden comparar mediante el uso de FASTA con parámetros

predeterminados o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y por ciento de identidad de secuencia de las regiones de mejor traslape entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98 (1990); Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219 (2000)). La longitud de las secuencias de polipéptidos comparadas para su homología serán, por lo general, de al menos alrededor de 16 residuos de aminoácidos, por lo general, de al menos alrededor de 20 residuos, más comúnmente al menos alrededor de 24 residuos, normalmente al menos alrededor de 28 residuos y de preferencia más de alrededor de 35 residuos.

Los términos "prácticamente como lo establecido", "prácticamente idéntica" o "prácticamente homóloga", se refieren a que la secuencia de aminoácidos o nucleótidos correspondiente será idéntica o tendrá diferencias insignificantes (a través de las sustituciones de aminoácidos conservados) con respecto a las secuencias propuestas. Las diferencias insignificantes incluyen cambios menores en los aminoácidos, como de 1 o 2 sustituciones en una secuencia de 50 aminoácidos de una región especificada.

El término "modulador" de NaV se refiere a un compuesto que altera la actividad biológica de un NaV, por ejemplo, la conductancia iónica a través del NaV. Un modulador de NaV puede actuar sobre todos o sobre un subconjunto específico de NaV o subunidades NaV. Los moduladores incluyen, entre otros, agonistas (potenciadores o activadores) y antagonistas (inhibidores o bloqueadores). Un agonista de NaV se refiere a un compuesto que aumenta la actividad biológica de un NaV. Un antagonista de NaV se refiere a un compuesto que disminuye la actividad biológica de un NaV.

Un "NaV funcional" se refiere a un NaV que tiene una o más actividades biológicas de un NaV natural o que se expresa en forma exógena. Las actividades biológicas del NaV incluyen, entre otras, la conductancia de sodio dependiente del voltaje, y se puede evaluar a través de respuestas farmacológicas como la inhibición por lidocaína y tetrodotoxina (TTX). Otros compuestos que son farmacológicamente activos en los NaV y que se pueden usar para evaluar la funcionalidad de un NaV introducido, incluyen los compuestos que abren los canales de sodio que mantienen el canal en su estado de apertura, por ejemplo, veratridina y veneno de alacrán y otros venenos.

El término subunidad NaV "heteróloga" o "introducida" se refiere a que la subunidad NaV es codificada por un polinucleótido introducido en una célula huésped o por una secuencia que codifica NaV endógeno cuya expresión se activa (por ejemplo, por tecnología de activación génica) mediante factores introducidos por vía externa, como los elementos reguladores de transcripción. El término "NaV heterólogo" se refiere a un NaV que comprende una o más subunidades NaV heterólogas.

En un primer aspecto, la invención como se define en la reivindicación 1 proporciona células (por ejemplo, células aisladas, células clonales o mezclas de células clonales) y líneas celulares que expresan (por ejemplo, establemente) una o más subunidades de NaV 1.7 humano heterólogas (introducidas) (por ejemplo, subunidades NaV 1.7 nativas). Las células y líneas celulares pueden expresar constitutivamente las subunidades NaV. Las células y líneas celulares se pueden modular por agentes de apertura como la veratridina y el veneno de alacrán o por cambios en el voltaje de membrana. En realizaciones relacionadas, las células o líneas celulares expresan en forma estable un NaV 1.7 heterólogo funcional. Las células y líneas celulares NaV 1.7 de la invención tienen propiedades mejoradas en comparación con las células y líneas celulares obtenidas por los métodos convencionales. Por ejemplo, las células y líneas celulares NaV 1.7 tienen mejor estabilidad de expresión (incluso cuando se mantienen en cultivo sin presión selectiva como antibióticos) y tienen valores Z' altos en ensayos celulares. Las células y líneas celulares de la invención proporcionan relaciones detectables entre señal y ruido, por ejemplo, una relación entre señal y ruido mayor de 1:1. Las células y líneas celulares de la invención proporcionan lecturas confiables cuando se usan en ensayos de alta productividad como los ensayos de potencial de membrana, que producen resultados que pueden emparejarse con los de ensayos considerados como métodos de referencia en el campo pero demasiado laboriosos para llevarse a cabo en forma intensiva (por ejemplo, los ensayos electrofisiológicos).

En varias realizaciones, las células o líneas celulares de la invención expresan el NaV 1.7 humano a un nivel uniforme de expresión durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 días o más de 200 días, en donde la expresión uniforme se refiere a un nivel de expresión que no varía más de: 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% durante 2 a 4 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10% o 12% durante 5 a 15 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18% o 20% durante 16 a 20 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24% durante 21 a 30 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28% o 30% durante 30 a 40 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28% o 30% durante 41 a 45 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28% o 30% durante 45 a 50 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, 30% o 35% durante 45 a 50 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28% o 30% durante 50 a 55 días de cultivo celular continuo; 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 22%, 24%, 26%, 28%, 30% o 35% durante 50 a 55 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%

durante 55 a 75 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante 75 a 100 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante 101 a 125 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante 126 a 150 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante 151 a 175 días de cultivo celular continuo; 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante 176 a 200 días de cultivo celular continuo; o 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45% durante más de 200 días de cultivo celular continuo.

Como se define en la reivindicación 1, las células se transfectan tres veces con ácidos nucleicos que codifican y expresan una subunidad alfa 9/SCN9A NaV humano, una subunidad beta/SCN1B NaV humana y una subunidad beta 2/SCN2B NaV humana. En algunas realizaciones, se colocan en el mismo vector secuencias codificantes para dos o más de las subunidades NaV introducidas. En otras realizaciones, cada secuencia codificante de la subunidad se coloca en diferente vector.

También se desvela en el presente documento, las células y líneas celulares de la presente expresan una subunidad alfa introducida, seleccionada entre cualquiera de las subunidades alfa 1-11 y una subunidad beta introducida, seleccionada entre cualquiera de las subunidades beta 1-4, cada una de estas combinaciones se indica con "+" en la siguiente tabla:

	Beta 1	Beta 2	Beta 3	Beta 4
Alfa 1	+	+	+	+
Alfa 2	+	+	+	+
Alfa 3	+	+	+	+
Alfa 4	+	+	+	+
Alfa 5	+	+	+	+
Alfa 7	+	+	+	+
Alfa 8	+	+	+	+
Alfa 9	+	+	+	+
Alfa 10	+	+	+	+
Alfa 11	+	+	+	+

Estas células y líneas celulares también pueden expresar una o más subunidades beta introducidas, seleccionadas en forma independiente a partir de cualquiera de las subunidades beta 1-4. También se desvela en el presente documento, las células y líneas celulares de la invención expresan un canal NaV que incluye una combinación de subunidades alfa y beta tal como se muestran en la tabla anterior y el canal NaV en estas líneas celulares también comprende una o más subunidades beta seleccionadas entre cualquiera de las subunidades beta 1-4.

El ácido nucleico que codifica la subunidad NaV puede ser ADN genómico o ADNc. En algunas realizaciones, el ácido nucleico que codifica la subunidad NaV comprende una o más sustituciones, inserciones o deleciones que pueden o no dar como resultado una sustitución de aminoácido. Las subunidades NaV con modificaciones que están dentro del alcance de la invención, conservan al menos una propiedad biológica, por ejemplo, su habilidad para funcionar canal de sodio activado por voltaje o modularlo o responder a agentes de apertura de canal iónico como la veratridina y el veneno de alacrán y otros venenos y bloqueadores de canal como la lidocaína y la tetrodotoxina (TTX). Por lo tanto, las secuencias de ácido nucleico prácticamente idénticas (por ejemplo, al menos con alrededor de 85% de identidad de secuencia) u homólogas (por ejemplo, al menos con alrededor de 85% de homología de secuencia) a las secuencias expuestas aquí, también quedan comprendidas en esta invención. En algún modo, la identidad de secuencia puede ser de alrededor de 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más. Como alternativa, existe identidad u homología considerable cuando los segmentos de ácido nucleico se hibriden en condiciones de hibridación rigurosas (por ejemplo, condiciones de hibridación muy rigurosas) con el complemento de la secuencia de referencia.

En algunas realizaciones, cuando la mutación de nucleótido implica una sustitución de aminoácido, el aminoácido nativo puede reemplazarse con una sustitución conservativa o no conservativa. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia entre las secuencias de polipéptidos originales y modificadas puede ser al menos de 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más. Los expertos en la técnica comprenderán que la sustitución conservativa de aminoácidos es aquella en la cual las cadenas laterales de aminoácidos son similares en estructura y/o propiedades químicas y la sustitución no deberá cambiar en forma considerable las características estructurales de la secuencia natural. En realizaciones que usan un ácido nucleico que incluye una mutación, la mutación puede ser una mutación al azar o una mutación en un sitio específico.

Las modificaciones conservativas producirán receptores de NaV que tienen características funcionales y químicas similares a las del receptor de NaV sin modificar. Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es aquella en la que el residuo de aminoácido se sustituye con otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con características químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos

conservativa no cambiará de manera considerable las propiedades funcionales de una proteína. En casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservativas, el por ciento de identidad de secuencia o grado de similitud se puede ajustar en forma ascendente para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para hacer este ajuste son muy conocidos para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson, *Methods Mol. Biol.* 243:307-31 (1994).

Ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales como propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas alifáticas laterales: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales hidroxil alifáticas: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptofano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: ácido aspártico y ácido glutámico; y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Los grupos de sustitución de aminoácidos conservados preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 publicada por Gonnet et al., *Science* 256:1443-45 (1992). Un reemplazo "moderadamente conservativo" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica la subunidad NaV, también comprende una etiqueta de epítipo. Estas etiquetas pueden codificar, por ejemplo, proteína fluorescente amarilla (YFP - *yellow fluorescent protein*), proteína fluorescente verde (GFP - *green fluorescent protein*), 6x-HIS (SEQ ID NO: 35), myc, FLAG o hemaglutinina (HA), S-tag, tiorredoxina, proteínas autofluorescentes, GST, V5, TAP, CBP, BCCP, etiqueta de proteína de unión a maltosa, Nus-tag, Softag 1, Softag 3, Strep-tag o alguna variante de las mencionadas. Una etiqueta se puede usar como marcador para determinar los niveles de expresión, la localización intracelular, la interacción proteína-proteína, regulación y función del NaV o una subunidad del mismo. Una etiqueta también se puede usar para facilitar la purificación y fraccionación de la proteína. Estas y otras secuencias etiqueta son conocidas para el experto en la técnica y por lo general corresponden a secuencias de aminoácidos que se pueden incorporar en productos de proteína expresados y con frecuencia seleccionarse con base en la disponibilidad de anticuerpos robustos o reactante de detección de proteína que se pueden utilizar para reportar su presencia. Sin embargo, las secuencias etiqueta descritas aquí no se refieren solamente a secuencias que se pueden utilizar para modificar, a nivel de aminoácidos, productos de proteína codificados por los ARN que están etiquetados o para ayudar en la posterior detección de cualquiera de estos productos de proteína modificados por el uso del correspondiente anticuerpo o reactantes de detección de proteínas. Véase, por ejemplo, más adelante, los comentarios con respecto al uso de etiquetas de ARN empleadas como "faros moleculares".

Las células huésped utilizadas para producir una línea celular de la invención pueden expresar una o más proteínas NaV endógenas o expresar la ausencia de una o más de cualquiera de las proteínas NaV. La célula huésped puede ser una célula primaria, germinal o una célula precursora que incluye una célula precursora embrionaria. La célula huésped también puede ser una célula inmortalizada. La célula huésped se puede derivar de una célula primaria o inmortalizada de capas de mesodermo, ectodermo o endodermo. La célula huésped puede ser célula endotelial, epidérmica, mesenquimatoso, neural, renal, hepática, hematopoyética o inmune. Por ejemplo, las células huésped pueden ser células de la cripta intestinal o de vellosidades intestinales, células clara, células de colon, células intestinales, células calciformes, células enterocromafínicas, células enteroendocrinas. Las células huésped pueden ser células eucariotas, procariontes, de mamíferos, humanas, de primate, de bovinos, de porcinos, felinos, roedores, marsupiales, murinas u otras células. Las células huésped también pueden ser de origen no mamífero, por ejemplo, de levadura, insectos, hongos, vegetales, eucariotas y procariontes de organismos inferiores. Estas células huésped pueden proporcionar antecedentes que sean más divergentes para evaluar con mayor probabilidad la ausencia de productos de expresión producidos por la célula que tenga interacción con el objetivo o blanco. En realizaciones preferidas, la célula huésped es una célula de mamífero. Ejemplos de células de mamífero que se pueden usar para la línea celular de la invención incluyen, entre otras: Células ováricas de hámster chino (CHO), líneas celulares neuronales establecidas, feocromocitomas, neuroblastomas fibroblastos, rhabdomiomas, células de la raíz posterior de ganglio nervioso, CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C1271 (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26), MRC-5 (ATCC CCL 171), células L, HEK-293 (ATCC CRL1573), PC12 (ATCC CRL-1721), HEK293T (ATCC CRL-11268), RBL (ATCC CRL-1378), SH-SY5Y (ATCC CRL-2266), MDCK (ATCC CCL-34), SJ-RH30 (ATCC CRL-2061), HepG2 (ATCC HB-8065), ND7/23 (ECACC 92090903), CHO (ECACC 85050302), Vero (ATCC CCL 81), Caco-2 (ATCC HTB 37), K562 (ATCC CCL 243), Jurkat (ATCC TIB-152), Per.C6 (Crucell, Leiden, Holanda), Huvec (ATCC Human Primary PCS 100-010, Mouse CRL 2514, CRL 2516), HuH-7D12 (ECACC 01042712), 293 (ATCC CRL 10852), A549 (ATCC CCL 185), IMR-90 (ATCC CCL 186), MCF-7 (ATC HTB-22), U-2 OS (ATCC HTB-96), T84 (ATCC CCL 248) o cualquier línea celular establecida (polarizada o no polarizada) o cualquier línea celular disponible con depositarios como The American Type Culture Collection (ATCC, 10801 University Blvd. Manassas, Va. 20110-2209 EE.UU.) o la colección European Collection of Cell Cultures (ECACC, Salisbury Wiltshire SP4 0JG Inglaterra). La persona con experiencia ordinaria en la técnica comprenderá que existe la posibilidad de que diferentes factores adicionales conocidos y desconocidos interactúen con la función o expresión del blanco o las alteren dependiendo de la elección del tipo de célula huésped.

En una realización, la célula huésped es una célula precursora embrionaria que se utiliza luego como base para la

generación de animales transgénicos. Las células precursoras embrionarias que expresan en forma estable al menos una subunidad NaV y de preferencia u receptor NaV heterólogo funcional, se pueden implantar en los organismos directamente o sus núcleos se pueden transferir en otras células recipientes y luego éstas se pueden implantar *in vivo* para estudiar proliferación y desarrollo. Las células precursoras también se pueden usar para crear animales transgénicos.

Como comprenderán los expertos en la técnica, cualquier vector que sea adecuado para usarse con las células huésped se puede utilizar para introducir un ácido nucleico que codifique una subunidad NaV alfa o beta a la célula huésped. Los vectores que comprenden las subunidades alfa y cada una de las beta pueden ser del mismo tipo o de diferentes tipos. Ejemplos de vectores que se pueden usar para introducir los ácidos nucleicos que codifican la subunidad NaV a las células huésped incluyen, entre otros, plásmidos, virus, incluidos los retrovirus y los lentivirus, cósmidos, cromosomas artificiales y pueden incluir, por ejemplo, pFN11A (BIND) Flexi®, pGL4.31, pFC14A (HaloTag® 7) CMV Flexi®, pFC14K (HaloTag® 7) CMV Flexi®, pFN24A (HaloTag® 7) CMVd3 Flexi®, pFN24K (HaloTag® 7) CMVd3 Flexi®, HaloTag™ pHT2, pACT, pAdVantage™, pALTER®-MAX, pBIND, pCAT®3-Basic, pCAT®3-Control, pCAT®3-Enhancer, pCAT®3-Promoter, pCI, pCMVTNT™, pG51uc, pSI, pTARGET™, pTNT™, pF12A RM Flexi®, pF12K RM Flexi®, pReg neo, pYES2/GS, pAdCMV/V5-DEST Gateway® Vector, pAdPL-DEST™ Gateway® Vector, Gateway® pDEST™27 Vector, Gateway® pEF-DEST51 Vector, Gateway® pcDNA™-DEST47 vector, pCMV/Bsd Vector, pEF6/His A, B, & C, pcDNA™6.2-DEST, pLenti6/TR, pLP-AcGFPI-C, pLPS-AcGFP1-N, pLP-IRESneo, pLP-TRE2, pLP-RevTRE, pLP-LNCX, pLP-CMV-HA, pLP-CMV-Myc, pLP-RetroQ, pLP-CMVneo, pCMV-Script, pcDNA3.1 Hygro, pcDNA3.1neo, pcDNA3.1puro, pSV2neo, pIRES puro y pSV2 zeo. En algunas realizaciones, los vectores comprenden secuencias de control de expresión como los promotores constitutivos o condicionales. La persona con experiencia ordinaria en la técnica podrá seleccionar estas secuencias. Por ejemplo, los promotores adecuados incluyen, entre otros, CMV, TK, SV40 y EF-1 α . En algunas realizaciones, los promotores son inducibles, regulados por temperatura, específicos de tejido, suprimibles, de choque térmico, de desarrollo, específicos de un linaje celular, susceptibles de expresarse en células procariontas y/o eucariotas o promotores temporales o una combinación o recombinación de secuencias reordenadas no modificadas o mutagenizadas, aleatorizadas de una o más de las anteriores. Los ácidos nucleicos que codifican subunidades NaV, de preferencia se expresan de manera constitutiva.

En algunas realizaciones, el vector carece de un marcador seleccionable o un gen de resistencia a medicamentos. En otras realizaciones, el vector comprende en forma opcional un ácido nucleico que codifica un marcador seleccionable, por ejemplo, una proteína que confiera resistencia a medicamentos o antibióticos. Cada vector para una secuencia que codifica una subunidad NaV diferente, puede tener igual o diferente resistencia a medicamentos u otro marcador seleccionable. Si existen dos o más marcadores de resistencia a medicamentos iguales, la selección simultánea se puede lograr aumentando la concentración del medicamento. Los marcadores adecuados son muy conocidos para el experto en la técnica e incluyen, entre otros, genes que confieren resistencia a cualquiera de los siguientes: Neomicina/G418, Puromicina, higromicina, Zeocina, metotrexato y blasticidina. Aunque la selección del medicamento (o la selección mediante cualquier otro marcador de selección adecuado) no sea un paso requerido, se puede utilizar si se quiere, para enriquecer la población de células transfectadas en células transfectadas en forma estable, siempre que los constructos transfectados sean diseñados para conferir resistencia a medicamentos. Si la selección se lleva a cabo utilizando sondas de señalización, la selección realizada demasiado pronto después de la transfección puede dar lugar a algunas células positivas que se transfecten solo de manera transitoria y no en forma estable. Sin embargo, esto se puede minimizar permitiendo suficiente subcultivo celular, que permita la dilución de células transfectadas de manera transitoria, células integradas en forma estable que no expresen al ADN introducido o células que generen ARN que no pueda ser detectado eficientemente por las sondas de señalización.

En otro aspecto de la invención, las células y líneas celulares de la invención expresan de manera estable NaV 1.7 humano o una subunidad de NaV 1.7. Para identificar la expresión estable, la expresión de la línea celular de cada subunidad NaV se mide con respecto a un periodo de tiempo y se comparan los niveles de expresión. Las líneas celulares estable seguirán expresando las subunidades NaV 1.7 humano a través del tiempo prácticamente al mismo nivel (por ejemplo, no habrá más de 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 5% o 2% de variación). En algunos aspectos de la invención, el periodo de tiempo puede ser de al menos una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas; o al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve meses o al menos cualquier lapso de tiempo que se ubique entre éstos. Las células aisladas se pueden caracterizar, por ejemplo, por qRT-PCR y RT-PCR con punto de terminación único para determinar las cantidades absolutas o relativas de cada subunidad NaV que se exprese o por cualquier otro método convencional de análisis de expresión de proteínas.

Las células y líneas celulares de la invención tienen la conveniente propiedad adicional de permitir ensayos con alta reproducibilidad como se hace evidente por su factor Z'. Véase, Zhang JH, Chung TD, Oldenburg KR, "A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays." J. Biomol. Screen. 1999;4(2):67-73. Los valores Z' corresponden a la calidad de una célula o línea celular porque reflejan el grado en el que una célula o línea celular responderá en forma uniforme a los moduladores. El valor Z' es un cálculo estadístico que toma en cuenta el intervalo entre señal y ruido y la variabilidad de señal (es decir, de pocillo a pocillo) de la respuesta funcional a un compuesto de referencia en toda una placa multipocillos. Z' se calcula con datos obtenidos de varios pocillos con un control positivo y varios pocillos con control negativo. La relación entre sus desviaciones

estándar combinadas multiplicada por tres y la diferencia en sus valores medios se respuesta de uno para obtener el factor Z', según la siguiente ecuación:

$$\text{Factor } Z' = 1 - ((3\sigma_{\text{control positivo}} + 3\sigma_{\text{control negativo}}) / (\mu_{\text{control positivo}} - \mu_{\text{control negativo}}))$$

5 El factor Z' máximo teórico es 1.0, que indicaría un ensayo ideal sin variabilidad e intervalo dinámico sin límites. En el sentido que se utiliza en la presente, un valor "Z' alto" se refiere a un factor Z' de Z' de al menos 0.6, al menos 0.7, al menos 0.75 o al menos 0.8 o cualquier decimal entre 0.6 y 1.0. Un valor menor de 0 es indeseable porque indica que existe un traslape entre los controles positivo y negativo. En la industria, para ensayos celulares simples, valores Z' hasta de 0.3 se consideran puntuaciones marginales, valores Z' entre 0.3 y 0.5 se consideran aceptables y valores Z' por arriba de 0.5 se consideran excelentes. Ensayos no celulares o bioquímicos puede alcanzar puntuaciones Z' más altas, pero las puntuaciones Z' para los sistemas celulares tienden a ser menores porque los sistemas celulares son complejos.

15 Como admitirán las personas con experiencia ordinaria en la técnica, históricamente los ensayos en células que utilizan células que expresan una proteína monocatenaria, por lo general, no alcanzan un valor Z' mayor de 0.5 a 0.6. Estas células no serían confiables para utilizarse en un ensayo debido a que los resultados no son reproducibles. Por otra parte, las células y líneas celulares de la invención, tienen valores Z' altos y en forma conveniente producen resultados uniformes en los ensayos. Las células y líneas celulares NaV de la invención aportan la base para ensayos compatibles de tamizaje alta productividad (HTS - *high throughput screening*) debido a que por lo general tienen factores Z' mínimos de 0.7. En algunos aspectos de la invención, las células y líneas celulares dan valores Z' de al menos 0.3, al menos 0.4, al menos 0.5, al menos 0.6, al menos 0.7 o al menos 0.8. En otros aspectos de la invención, las células y líneas celulares de la invención dan como resultado un valor Z' de al menos 0.7, al menos 0.75 o al menos 0.8 mantenido durante múltiples subcultivos, por ejemplo, entre 5 y 20 subcultivos, incluido cualquier número entero entre 5 y 20. En algunos aspectos de la invención, las células y líneas celulares dan como estado valores Z' de al menos 0.7, al menos 0.75 o al menos 0.8 mantenidos durante 1, 2, 3, 4 o 5 semanas o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 meses, incluido cualquier lapso de tiempo entre ellos.

30 También según la invención, las células y líneas celulares que expresan una forma recombinante de un heteromultímero NaV natural (en comparación con líneas celulares que expresan combinaciones que no se presentan en forma natural de subunidades alfa y beta o que expresan solo las subunidades alfa o beta) se pueden caracterizar respecto a funciones NaV, por ejemplo, conductancia de ión sodio. En algunas realizaciones, las células u líneas celulares de la invención muestran la actividad "fisiológicamente importante" de un canal iónico introducido. En el sentido que se utiliza en la presente, el término "fisiológicamente importante" se refiere a la propiedad de una célula o línea celular que expresa un canal iónico introducido por lo que el canal iónico introducido se comporta, por ejemplo, responde a un modulador, prácticamente en la misma forma que lo hace un canal natural del mismo tipo, por ejemplo, un receptor natural que también la misma combinación de subunidades alfa y beta. Las células y líneas celulares de esta invención, de preferencia, demuestran una función comparable a la de las células que normalmente expresan NaV endógeno (nativo) (por ejemplo, células primarias) en un ensayo adecuado, por ejemplo, un ensayo de potencial de membrana que utiliza sodio como activador del NaV, un ensayo electrofisiológico y un ensayo panorámico o de unión. Estas comparaciones se usan para determinar la importancia fisiológica de una célula o línea celular.

45 En otro aspecto de la invención, se pueden usar moduladores identificados con las líneas celulares de la invención, en ensayos adicionales para confirmar la funcionalidad. Otra propiedad ventajosa de las células y líneas celulares de la invención es que los moduladores identificados en tamizaje inicial son funcionales en ensayos funcionales secundarios, por ejemplo, en ensayo de potencial de membrana o ensayo electrofisiológico. Como admitirán las personas con experiencia ordinaria en la técnica, los compuestos identificados en ensayos de tamizaje inicial, por lo general, tienen que modificarse, por ejemplo, por química combinatoria, química médica o química de síntesis, para que sus derivados o análogos sean funcionales en ensayos funcionales secundarios. Sin embargo, debido a la alta importancia fisiológica de las células y líneas celulares de la presente, es posible que los compuestos identificados con ellos no requieran tal afinación "gruesa".

55 En algunas realizaciones, las células y líneas celulares de la invención tienen sensibilidad aumentada para los moduladores de NaV. Las células y líneas celulares de la invención responden a moduladores con valores EC₅₀ o IC₅₀ en el intervalo fisiológico para NaV. En el sentido que se utiliza en la presente, EC₅₀ se refiere a la concentración de un compuesto o sustancia requerida para inducir una respuesta activadora a la mitad de la máxima en las células o líneas celulares. En el sentido que se utiliza en la presente, IC₅₀ se refiere a la concentración de un compuesto o sustancia requerida para inducir una respuesta inhibitoria a la mitad de la máxima en las células o líneas celulares. Los valores EC₅₀ e IC₅₀ se pueden determinar mediante técnicas que son muy conocidas en la técnica, por ejemplo, una curva de respuesta a la dosis que correlaciona la concentración de un compuesto o sustancia con la línea celular que expresa el NaV. Por ejemplo, la IC₅₀ para tetrodotoxina (TTX) en una línea celular de la invención es alrededor de 1-100 nM, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 nM.

65 En algunas realizaciones, propiedades de las células y líneas celulares de la invención, como estabilidad, importancia fisiológica, reproducibilidad en un ensayo (Z') o valores EC₅₀ o IC₅₀ fisiológicos, son susceptibles de

lograrse en condiciones de cultivo específicas. En algunas realizaciones, las condiciones de cultivo específicas se normalizan y se mantienen en forma rigurosa sin variación, por ejemplo, por automatización. Las condiciones de cultivo pueden incluir cualquier condición adecuada en la cual proliferen las células o líneas celulares y pueden incluir las conocidas en la técnica. Una variedad de condiciones de cultivo pueden dar como resultado propiedades biológicas convenientes para el NAV o sus mutantes o variantes alélicas.

En otras realizaciones, las células y líneas celulares de la invención con propiedades deseadas, como estabilidad, importancia fisiológica, reproducibilidad en un ensayo (Z') o valores EC₅₀ o IC₅₀ fisiológicos, se pueden obtener en un mes o menos. Por ejemplo, las células o líneas celulares se pueden obtener en 2, 3, 4, 5 o 6 días o en 1, 2, 3 o 4 semanas o cualquier lapso de tiempo intermedio.

Las células y líneas celulares de la presente se pueden usar en una colección o panel, cada conjunto de células o cada línea celular expresan una forma de NaV [por ejemplo, NaV constituido por varias combinaciones (por ejemplo, dímeros, trímeros, etc.) de subunidades alfa y beta o variantes (por ejemplo, mutantes, fragmentos o variantes de corte y empalme) de las subunidades o un mono o multímero de solo una subunidad alfa o beta]. La colección puede incluir, por ejemplo, líneas celulares que expresen dos o más de los receptores de NaV anteriormente mencionados. En algunas realizaciones, la colección o panel también puede comprender elementos que expresen el mismo NaV o que expresen proteínas de control.

Cuando las colecciones o paneles de células o líneas celulares se producen, por ejemplo, para tamizaje con medicamentos, las células o líneas celulares en la colección o panel pueden emparejarse de tal manera que sean Rgules (o también prácticamente iguales) con respecto a una o más propiedades fisiológicas selectivas. La frase "propiedad fisiológica igual" en este contexto se refiere a que la propiedad fisiológico seleccionada es lo suficientemente similar entre los elementos en la colección o panel para que la colección o panel de células puedan dar resultados confiables en los ensayos de tamizaje para medicamentos; por ejemplo, las variaciones en lecturas en un ensayo de tamizaje para medicamentos se deberán, por ejemplo, a las diferentes actividades biológicas de los compuestos de prueba en células que expresan diferentes formas de NaV, más que a variaciones inherentes a las células. Por ejemplo, las células o líneas celulares se pueden emparejar para que tengan la misma velocidad e proliferación, es decir, índices de proliferación con no más de uno, dos, tres, cuatro o cinco horas de diferencia entre los elementos de la colección o panel de células. Esto se puede lograr, por ejemplo, células ordenadas (*binning*) por su velocidad de proliferación en cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez grupos y formando un panel con células a partir de este grupo ordenado (*binned*). Los métodos para determinar la velocidad o índice de proliferación celular son muy conocidos en la técnica. Las células o líneas celulares en un panel también se pueden emparejar para que tengan el mismo factor Z' (por ejemplo, factores Z' que no sean diferentes por más de 0.1), el nivel de expresión de NaV (por ejemplo, niveles de expresión de NaV que no se distingan por más de 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30%), adherencia a las superficies del cultivo de tejido. Las células y líneas celulares emparejadas pueden proliferar en condiciones idénticas, que se logran, por ejemplo, por procesamiento paralelo automatizado, para mantener la propiedad fisiológica seleccionada.

Los paneles de células emparejadas de la invención se pueden usar, por ejemplo, para identificar moduladores con actividad definida (por ejemplo, agonista o antagonista) en un NaV; para generar el perfil de actividad del compuesto frente a diferentes formas de NaV; para identificar moduladores activos en solo una forma de NaV; y para identificar moduladores activos sobre un solo subconjunto de NaV. Los paneles celulares emparejados de la invención permiten tamizaje de alta productividad. Los tamizajes que se utilizan que consumen meses para realizarse ahora se puede llevar a cabo en semanas.

Para obtener las células y líneas celulares de la invención, uno puede usar, por ejemplo, la tecnología descrita en la Patente de los Estados Unidos Núm. y en 6,692,965 y WO/2005/079462. Esta tecnología permite la evaluación en tiempo real de millones de células y de cualquier número de clones que se desee (desde cientos hasta miles de clones). Mediante técnicas de separación celular, como la citometría de flujo (por ejemplo, con un aparato FACS) o separación celular magnética (por ejemplo, con un aparato MACS), se deposita en un frasco de cultivo y de manera automática una célula por pocillo con alta confianza estadística (por ejemplo, en una placa de cultivo de 96 pocillos). La velocidad y automatización de la tecnología permite aislar con facilidad líneas celulares recombinantes multigénicas.

Utilizando la tecnología, la secuencia de ARN para cada subunidad NaV, se puede detectar mediante una sonda de señalización, también conocida como faro molecular o sonda fluorogénica. En algunas realizaciones, el vector que contiene la secuencia codificante de la subunidad NaV tiene una secuencia adicional que codifica una secuencia etiqueta ARN. La "secuencia etiqueta" se refiere a una secuencia de ácido nucleico que es un ARN expresado o una fracción de un ARN que se va a detectar mediante una sonda de señalización. Las sondas de señalización pueden detectar una variedad de secuencias ARN, de las cuales cualquiera se puede utilizar como etiqueta, incluidas aquellas que codifican etiquetas peptídicas y proteicas descritas en lo anterior. Las sondas de señalización se pueden dirigir a la etiqueta al diseñar las sondas para que incluyan una fracción que sea complementaria a la secuencia de la etiqueta. La secuencia etiqueta puede ser un región sin traducir 3' del plásmido que se transcribe simultáneamente con un transcrito NaV y comprende una secuencia objetivo para la unión de la sonda de señalización. La secuencia etiqueta puede estar en el marco de lectura con la fracción codificante para la proteína

del mensaje del gen o fuera del marco de lectura respecto a éste, dependiendo de si se quiere etiquetar la proteína producida. Así, la secuencia etiqueta no tiene que ser traducida para la detección por la sonda de señalización. Las secuencias etiqueta pueden comprender varias secuencias blanco u objetivo que sean iguales o diferentes, en donde una sonda de señalización se hibrida a cada secuencia objetivo. La secuencia etiqueta puede estar ubicada dentro del ARN que codifica el gen de interés o bien, la secuencia etiqueta puede estar ubicada dentro de una región 5'- o 3'-no traducida. Las secuencias etiqueta pueden ser un ARN que tenga estructura secundaria. La estructura puede ser una estructura de tres ramas. En algunas realizaciones, la sonda de señalización detecta una secuencia dentro de la secuencia que codifica la subunidad NaV.

10 Ácidos nucleicos que comprendan una secuencia que codifica una subunidad NaV, opcionalmente una secuencia que codifique para una secuencia etiqueta y como opción un ácido nucleico que codifique para un marcador seleccionable, se pueden introducir en las células huésped seleccionadas utilizando métodos muy conocidos en la técnica. Los métodos incluyen transfección, incorporación viral, inserción mediada por proteína o péptido, métodos de coprecipitación, reactantes de incorporación de lípidos (lipofección), citofección, incorporación de lipopoliamina, reactantes de incorporación de dendrímeros, electroporación o incorporación mecánica. Ejemplos de reactantes de transfección son: GenePORTER, GenePORTER2, LipofectaminA, LipofectaminA 2000, OligofectaminA, Transfast, Transfectam, GeneSHUTTLE, Trojene, GeneSilencer, X-tremeGENE, PerFectinA, CltofectinA, siPORT, UniFECTOR, FUGENE 6, FUGENE HD, TFX-10, TFX-20, TFX-50, siFECTOR, TransIT-LT1, TransIT-LT2, TransIT-Express, iFECT, RNAi Shuttle, MetafectenO, LyoVec, LipoTAXI, GeneEraser, GeneJuice, CytoPure, JetSI, JetPEI, Megafectin, Polyfect, TransMessenger, RNAiFect, SuperFect, Effectene, Tf-PEI-Kit, CLONfectinA y MetafectinA.

Después de la transfección de los constructos de ADN en las células y la posterior selección frente a medicamentos (si es el caso) o después de la activación génica según se describe en lo anterior, se pueden introducir en las células faros moleculares (por ejemplo, sondas fluorogénicas) cada uno de los cuales se direcciona a una secuencia etiqueta diferente y marcada diferencialmente y para aislar las células positivas por sus señales se utiliza la separación celular por citometría de flujo (se pueden realizar varias corridas de separación). En una realización, la separación celular por citometría de flujo es un aparato FACS. También se puede utilizar la técnica MACS (separación celular magnética) o ablación láser de células negativas mediante análisis y procesamiento habilitado con láser. También se pueden emplear otros lectores de placa de fluorescencia, incluidos aquellos que son compatibles con el tamizaje de alta productividad. Las células positivas a la señal han captado y posiblemente integrado en sus genomas al menos una copia de la secuencia o secuencias NaV introducidas. Se identifican las células introducidas con una o más de las subunidades NaV. Como ejemplo, las secuencias de las subunidades NaV se pueden integrar a la célula en diferentes ubicaciones del genoma. El nivel de expresión de los genes introducidos que codifican las subunidades NaV puede variar con base en el número de copias o sitio de integración. Por otra parte, se pueden obtener células que comprendan una o más de las subunidades NaV, en donde uno o más de los genes introducidos que codifican una subunidad NaV son epidermisómicos o resultan de la activación génica.

Las sondas de señalización útiles en esta invención son conocidas en la técnica y por lo general son oligonucleótidos que comprenden una secuencia complementaria a una secuencia blanco u objetivo y un sistema emisor de señal dispuesto de manera que no se emita la señal cuando la sonda no está unida a la secuencia objetivo y se emita una señal cuando la sonda se una a la secuencia objetivo. Como ilustración no limitativa, la sonda de señalización puede comprender un fluoróforo y un inactivador ubicado en la sonda para que el inactivador y el fluoróforo entren en contacto en la sonda sin unir. Durante la unión entre la sonda y la secuencia objetivo, el inactivador y el fluoróforo se separan dando lugar a la emisión de la señal. La publicación internacional WO/2005/079462, por ejemplo, describe varias sondas de señalización que se pueden usar en la producción de las células y líneas celulares de la presente. Los métodos descritos en lo anterior para introducir ácidos nucleicos a las células se pueden utilizar para introducir sondas de señalización.

Cuando se usan las secuencias etiqueta, el vector para cada subunidad NaV puede tener la misma secuencia etiqueta o una diferente. Sean las secuencias etiqueta iguales o diferentes, las sondas de señalización pueden tener diferentes emisores de señal, por ejemplo, fluoróforos de diferentes colores de tal manera que la expresión de cada subunidad se puede detectar por separado. Como ilustración, la sonda de señalización que detecta específicamente el ARNm de la subunidad alfa NaV puede comprender un fluoróforo rojo, la sonda que detecta la primera subunidad beta NaV puede contener un fluoróforo verde y la sonda que detecta la segunda subunidad beta NaV puede contener un fluoróforo azul. Los expertos en la técnica se percatarán de que existen otros medios para detectar de manera diferencial la expresión de las tres subunidades con una sonda de señalización en una célula triplemente transfectada.

En una realización, las sondas de señalización se diseñan para que sean complementaria a una fracción del ARN que codifica una subunidad NaV o a fracciones de sus regiones 5' o 3' sin traducir. Incluso, si la sonda de señalización diseñada para reconocer un ARN mensajero de interés, es capaz de detectar secuencias objetivo expresadas en forma endógena ficticia, la proporción éstas en comparación con la proporción de la secuencia de interés producida por células transfectadas es tal que la separación es apta para discriminar los dos tipos de células.

El nivel de expresión de una subunidad NaV introducida puede variar de línea celular a línea celular. El nivel de expresión en una línea celular también puede disminuir a través del tiempo debido a eventos epigenéticos como la

mutilación del ADN y el silenciamiento génico y pesada de copias transgénicas. Estas variaciones se pueden atribuir a una diversidad de factores, por ejemplo, el número de copia del transgén captado por la célula, el sitio de la integración genómica del transgén y la integridad del transgén después de la integración genómica. Uno puede usar FACS para evaluar los niveles de expresión. Las células que expresen una subunidad NaV introducida a los niveles

5 deseados, se pueden aislar, por ejemplo, por FACS. Las sondas de señalización también se pueden volver a aplicar a células o líneas celulares generadas previamente, por ejemplo, para determinar si las células todavía son positivas y a qué grado, para uno o más de los ARN para los cuales se aislaron originalmente.

Una vez que las células que expresan las tres subunidades NaV se aíslan, se pueden cultivar durante un periodo de tiempo suficiente para identificar aquellas que expresan en forma estable todas las subunidades deseadas. En otra realización de la invención, las células adherentes se pueden adaptar a la suspensión antes o después de la separación celular y aislar células solas. En otras realizaciones, las células aisladas se pueden proliferar en forma individual o mezcladas para generar poblaciones de células. Las líneas celulares también se pueden hacer proliferar en forma individual o mezcladas. Si se produce una mezcla de líneas celulares con una actividad deseada o una

10 propiedades deseada, ésta se puede fraccionar después hasta que se identifique la línea celular o grupo de líneas celulares que tenga este efecto. La mezcla de células o líneas celulares puede facilitar el mantenimiento de gran número de líneas celulares sin la necesidad de mantenerlas cada una por separado. Así, una mezcla de células o líneas celulares se puede enriquecer en cuanto a células positivas. Una mezcla enriquecida puede tener al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o 100% de células positivas frente a la propiedad

15 o actividad deseada.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir las células y líneas celulares de la invención como se define en la reivindicación 8.

Según el método, las células se cultivan bajo un conjunto de condiciones de cultivo deseadas. Las condiciones pueden ser cualquier condición deseada. Los expertos en la técnica sabrán qué parámetros están comprendidos dentro un conjunto de condiciones de cultivo. Por ejemplo, las condiciones de cultivo incluyen, entre otras: el medio (medio base (DMEM, MEM, RPMI, libre de suero, con suero, plenamente definido químicamente, sin componentes de origen animal), concentración de iones mono y divalentes (sodio, potasio, calcio, magnesio), componentes

25 adicionales añadidos (aminoácidos, antibióticos, glutamina, glucosa u otras fuentes de carbono, HEPES, bloqueadores de canal, moduladores de otros blancos, vitaminas, microelementos, metales pesados, cofactores, factores de crecimiento, reactantes antiapoptosis), medio tal cual o acondicionado, con HEPES, pH, carente de ciertos nutrientes o limitado (aminoácidos, fuente de carbono)), nivel de confluencia al que se permite a las células llegar antes de corte-empalme/subcultivo, capas alimentadoras de células o células irradiada con rayos gamma, CO₂, sistema de tres gases (oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono), humedad, temperatura, en reposo o en un agitador, las cuales son muy conocidas para los expertos en la técnica.

30

Las condiciones de cultivo celular se pueden elegir por conveniencia dado un uso particular deseado para las células. En forma ventajosa, la invención proporciona células y líneas celulares que están preparadas en forma óptima para un uso particular deseado. Es decir, en realizaciones de la invención en los que las células se cultivan en condiciones para un uso deseado particular, las células se seleccionan en función de que tengan las características deseadas en la condición para el uso deseado. Como ilustración, si las células se utilizan en ensayos en placas en donde es conveniente que las células sean adherentes, se pueden seleccionar las células que muestran adherencia en las condiciones del ensayo. Del mismo modo, si las células se van a utilizar para la producción de proteínas, las células se pueden cultivar en condiciones apropiadas para la producción de proteínas y seleccionarse respecto a propiedades ventajosas para este uso.

35

40

En algunas realizaciones, el método comprende el paso adicional de medir los índices de proliferación de los cultivos celulares individuales. Los índices de proliferación se pueden determinar mediante alguno entre una variedad de técnicas que serán muy conocidas para los expertos en la técnica. Estas técnicas incluyen, entre otras, medición de ATP, confluencia celular, dispersión luminosa, densidad óptica (por ejemplo, DO 260 para ADN). De preferencia, los índices de proliferación se determinan con medios que reduzcan al mínimo la cantidad de tiempo que consumen los cultivos fuera de las condiciones de cultivo seleccionadas.

45

50

En algunas realizaciones, se mide la confluencia celular y se calculan los índices de proliferación celular a partir de los valores de confluencia. En algunas realizaciones, las células se dispersan y los aglomerados se eliminan antes de medir la confluencia celular para obtener mayor exactitud. Los medios para las células monodispersantes son muy conocidos y se pueden obtener, por ejemplo, mediante la adición de un reactante dispersante a un cultivo que se va a medir. Los agentes dispersantes son muy conocidos y de fácil disponibilidad e incluyen, entre otros, agentes dispersantes enzimáticos, como tripsina y agentes dispersantes con base en EDTA. Los índices de proliferación se pueden calcular a partir de datos de confluencia mediante un software comercial para el fin, por ejemplo, HAMILTON VECTOR. La medición de confluencia automatizada, por ejemplo, la que utiliza un lector de placa microscópico automatizado, es en particular muy útil. Los lectores de placa que miden la confluencia están disponibles en el mercado e incluyen, entre otros, el CLONE SELECT IMAGER (Genetix). Por lo general, se hacen al menos 2 mediciones de confluencia celular antes de calcular un índice de proliferación. El número de valores de confluencia utilizados para determinar el índice de proliferación puede ser cualquier número que sea conveniente o adecuado

55

60

65

para el cultivo. Por ejemplo, la confluencia se puede medir varias veces durante, por ejemplo, una semana, 2 semanas, 3 semanas o cualquier periodo de tiempo y a cualquier frecuencia deseada.

5 Cuando se conocen los índices de proliferación, según el método, la pluralidad de cultivos celulares individuales se dividen en grupos por similitud entre los índices de proliferación. Al agrupar los cultivos en compartimientos por índice de proliferación, se pueden manipular juntos los cultivos en el grupo, obteniendo con ello otro nivel de normalización que reduce la variación entre cultivos. Por ejemplo, los cultivos en un compartimiento se pueden subcultivar al mismo tiempo, tratarse con un reactante dado al mismo tiempo, etc. Por otra parte, los resultados de ensayos funcionales, por lo general, dependen de la densidad celular en un pocillo de ensayo. Una comparación real de clones individuales solo se lleva a cabo al tenerlos depositados y evaluados a la misma densidad. Al agrupar en cohortes con índice de proliferación específico se facilita el depósito de clones a una densidad específica que permite que se les caracterice por su funcionalidad en un formato de alta productividad.

15 El intervalo de índices de proliferación en cada grupo puede ser cualquier intervalo conveniente. Es en particular conveniente seleccionar un intervalo de índices de proliferación que permita a las células subcultivarse al mismo tiempo y evitar la renormalización frecuente de números de células. Los grupos de índice de proliferación pueden incluir un intervalo muy estrecho para un agrupamiento compacto, por ejemplo, un promedio de tiempos suplicados en lapsos de una hora entre sí. Pero según el método, el intervalo puede ser hasta de 2 horas, hasta de 3 horas, hasta de 4 horas, hasta de 5 horas o hasta de 10 horas entre sí o incluso intervalos más amplios. La necesidad de renormalización surge cuando los índices de proliferación en un compartimiento no son iguales de manera que el número de células en algunos cultivos aumenta más rápido que en otros. Para mantener condiciones prácticamente idénticas para todos los cultivos en un compartimiento, es necesario eliminar células en forma periódica para renormalizar los números en el compartimiento. Mientras más divergentes son los índices de proliferación, la necesidad de renormalización es más frecuente.

25 Las células y líneas celulares se pueden evaluar y seleccionar respecto a cualquier propiedad fisiológica que incluye: un cambio en un proceso celular codificado por el genoma; un cambio en un proceso celular regulado por el genoma; un cambio en un patrón de actividad cromosómica; un cambio en un patrón de silenciamiento cromosómico; un cambio en un patrón de silenciamiento génico; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la activación génica; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la expresión génica; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la expresión de ARN; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la expresión de ARNi; un cambio en un patrón o en la eficiencia de procesamiento de ARN; un cambio en un patrón o en la eficiencia del transporte de ARN; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la traducción de proteína; un cambio en un patrón o en la eficiencia del plegamiento de proteína; un cambio en un patrón o en la eficiencia del ensamblado de proteína; un cambio en un patrón o en la eficiencia de la modificación de proteína; un cambio en un patrón o en la eficiencia del transporte de proteína; un cambio en un patrón o en la eficiencia de transportar una proteína de membrana a una superficie celular; un cambio en el índice de proliferación; un cambio en el tamaño de la célula; un cambio en la forma de la célula; un cambio en la morfología de la célula; un cambio en el contenido de ARN en %; un cambio en contenido de proteína en %; un cambio en contenido de agua en %; un cambio contenido de lípidos en %; un cambio contenido ribosómico; un cambio en contenido mitocondrial; un cambio masa ER; un cambio en el área superficial de la membrana plasmática; un cambio volumen celular; un cambio composición lipídica de la membrana plasmática; un cambio composición lipídica de la envoltura nuclear; un cambio composición proteica de la membrana plasmática; un cambio en la proteína; composición de la envoltura nuclear; un cambio en el número de vesículas secretoras; un cambio en el número de lisosomas; un cambio en el número de vacuolas; un cambio en la capacidad o potencial de una célula para: producción de proteína, secreción de proteína, plegamiento de la proteína, ensamblado de proteínas, modificación de la proteína, modificación enzimática de la proteína, glucosilación de la proteína, fosforilación de la proteína, defosforilación de la proteína, biosíntesis de metabolitos, biosíntesis de lípidos, síntesis de ADN, síntesis de ARN, síntesis de proteínas, absorción de nutrientes, proliferación celular, mitosis, meiosis, división celular, para desdiferenciarse, para transformación en una célula precursora, para transformación en células pluripotentes, para transformación en una célula omnipotente, para transformación en una célula tipo precursora en cualquier órgano (por ejemplo, hígado, pulmón, piel, músculo, páncreas, cerebro, testículos, ovario, sangre, sistema inmune, sistema nervioso, huesos, sistema cardiovascular, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, estómago, tiroides, lengua, vesícula biliar, riñón, nariz, ojo, uñas, pelo, papilas gustativas), para transformación en cualquier tipo de célula diferenciada (por ejemplo, de músculo, de músculo cardíaco, neurona, piel, pancreática, de sangre, inmune, eritrocito, leucocito, célula T asesina, célula enteroendocrina, célula de papila gustativa, célula secretora, célula de riñón, célula epitelial, célula endotelial, también se incluye cualquiera de los tipos de células animales o humanas ya enlistadas que se puedan utilizar para la introducción de secuencias de ácido nucleico), para captar ADN, para captar moléculas pequeñas, para captar sondas fluorogénicas, para captar ARN, para adherirse a superficie sólida, para adaptarse a condiciones en las que no hay suero, para adaptarse a condiciones en suspensión libre de suero, para adaptarse a cultivo celular incrementado, para usarse en el cultivo celular a gran escala, para usarse en el descubrimiento de medicamentos, para usarse en tamizaje de alta productividad, para usarse en un ensayo celular funcional, para usarse en ensayos de potencial de membrana, para usarse en ensayos con células reporteras, para usarse en estudios ELISA, para usarse en ensayos *in vitro*, para usarse en aplicaciones *in vivo*, para usarse en análisis secundario, para usarse en evaluación de compuestos, para usarse en ensayo de unión, para usarse en ensayos panorámicos, para usarse en un ensayo panorámico de anticuerpos, para usarse en ensayos de imagen, para usarse en ensayos de imagen microscópicos, para usarse en placas multipocillos, para

adaptación a cultivos celulares automatizados, para adaptación a cultivos celulares automatizados miniaturizados, para adaptación a cultivos celulares a gran escala automatizados, para adaptación a cultivos celulares en placas multipocillos (6, 12, 24, 48, 96, 384, 1536 o densidad mayor), para usarse chips celulares, para usarse en portaobjetos, para usarse portaobjetos de vidrio, para micromatrices en portaobjetos o portaobjetos de vidrio, para usarse en producción de biológicos y usarse en la producción de reactantes para investigación.

Las pruebas que se pueden usar para caracterizar las células y líneas celulares de la invención y/o paneles emparejados de la invención incluyen, entre otras: análisis de aminoácidos, secuenciación de ADN, secuenciación de proteínas, NMR, prueba para el transporte de proteínas, prueba para el transporte nucleocitoplásmico, prueba para localización subcelular de proteínas, prueba para localización subcelular de ácidos nucleicos, análisis microscópico, análisis submicroscópico, microscopía de fluorescencia, microscopía electrónica, microscopía confocal, tecnología de ablación con láser, cuenta celular y diálisis. El experto sabría como utilizar cualquiera de las pruebas mencionadas en lo anterior.

Según el método, las células se pueden cultivar en cualquier formato de cultivo celular siempre que las células o líneas celulares se dispersen en cultivos individuales antes de realizar el paso de medición de los índices de proliferación. Por ejemplo, por conveniencia, las células inicialmente se pueden combinar para el cultivo en las condiciones deseadas y luego separar células individuales para depositar una célula por pocillo o depósito. Las células se pueden cultivar en placas de cultivo de tejidos de pocillos múltiples. Estas placas se encuentran con facilidad en el comercio y son muy conocidas para el experto en la técnica. En algunos casos, las células, de preferencia, se pueden cultivar en viales o en cualquier otro formato conveniente, los diversos formatos son muy conocidos para el experto en la técnica y fácilmente se encuentran en el comercio.

En realizaciones que incluyen el paso que consiste en medir el índice de proliferación, antes de medir los índices de proliferación, las células se cultivan durante un periodo de tiempo suficientemente largo para que se aclimaten a las condiciones de cultivo. Como se percata el experto, la cantidad de tiempo variará dependiendo de varios factores como el tipo de célula, las condiciones elegidas, el formato de cultivo y puede ser cualquier cantidad de tiempo, desde un día hasta unos cuantos días, una semana o más.

De preferencia, cada cultivo individual en la piedad de cultivos celulares individuales se mantiene en condiciones prácticamente idénticas según lo que se expone adelante y que incluye un esquema de mantenimiento normalizado. Otra particularidad conveniente del método es que se puede mantener al mismo tiempo un número grande de cultivos individuales, de tal manera que una célula con un determinado conjunto de atributos se puede identificar incluso si fuera muy escasa. Por estas y otras razones, de conformidad con la invención, la pluralidad de cultivos celulares individuales se cultivan por medio métodos de cultivo celular automatizado así que las condiciones son prácticamente idénticas para cada pocillo. El cultivo celular automatizado previene la inevitable variabilidad inherente al cultivo celular manual.

Se puede usar cualquier sistema de cultivo celular en el método de la invención. En el comercio se encuentran disponibles varios sistemas de cultivo celular automatizado y serán muy conocidos para el técnico experimentado. En algunas realizaciones, el sistema automatizado es un sistema robótico. De preferencia, el sistema incluye canales que se mueven de manera independiente, un cabezal de canales múltiples (por ejemplo, un cabezal de 96 puntas) y un brazo con abrazadera o grúa y un dispositivo de filtración HEPA para mantener la esterilidad durante el procedimiento. El número de canales en la pipeta debe ser el adecuado para el formato del cultivo. Las pipetas adecuadas tienen, por ejemplo, 96 o 384 canales. Estos sistemas son conocidos y se encuentran disponibles en el comercio. Por ejemplo, se puede usar un instrumento MICROLAB STAR™ (Hamilton) en el método de la invención. El sistema automatizado debe ser capaz de realizar una variedad de operaciones de cultivo celular. Estas operaciones son conocidas para el experto en la técnica. Éstas incluyen, entre otras: eliminar el medio, reemplazar el medio, adicionar reactantes, lavado celular, eliminar la solución de lavado, adicionar agente dispersante, eliminar células del frasco de cultivo, adicionar células a un frasco de cultivo y lo similar.

La producción de una célula o línea celular de la invención puede incluir cualquier número de cultivos celulares individuales. Sin embargo, las ventajas proporcionadas por el método aumentan a medida que aumenta el número de células. No existe un límite teórico superior para el número de células o de cultivos celulares individuales que se pueda utilizar en el método. Según la invención, el número de cultivos celulares individuales puede ser de dos o más pero tiene más ventajas que sea al menos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más cultivos celulares individuales, por ejemplo, al menos 12, al menos 15, al menos 20, al menos 24, al menos 25, al menos 30, al menos 35, al menos 40, al menos 45, al menos 48, al menos 50, al menos 50, al menos 75, al menos 96, al menos 100, al menos 200, al menos 300, al menos 384, al menos 400, al menos 500, al menos 1000, al menos 10,000, al menos 100,000, al menos 500,000 o más.

La facilidad para aislar y volver a aislar a partir de una población de células mixta aquellas células que tienen las propiedades deseadas (por ejemplo, que expresen los ARN deseados a los niveles apropiados) hace posible mantener líneas celulares a una presión de selección con medicamentos mínima o nula. La presión de selección se aplica en un cultivo celular para seleccionar células con secuencias o atributos deseados y por lo general se logra ligando la expresión de un polipéptido de interés con la expresión de un marcador de selección que imparta a las

células resistencia a un correspondiente agente o presión selectiva. La selección con antibióticos incluye, entre otros, el uso de antibióticos (por ejemplo, puromicina, neomicina, G418, higromicina, bleomicina). La selección no antibiótica incluye, entre otros, el uso de carencia de nutrientes, exposición a temperaturas selectivas, exposición a condiciones mutagénicas y expresión de marcadores fluorescentes en donde el marcador de selección puede ser, por ejemplo, glutamina sintetasa, dihidrofolato reductasa (DHFR), oabaína, timidina cinasa (TK), hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) o una proteína fluorescente como GFP. En los aspectos inmediatos de la invención, ninguno de estos pasos de selección se aplican a las células en cultivo. En algunas realizaciones preferidas, las células y líneas celulares de la invención, se mantienen en cultivo sin ninguna presión selectiva. En otras realizaciones, las células y líneas celulares se mantienen sin ningún antibiótico. En el sentido que se utiliza en la presente, el mantenimiento de las células se refiere a cultivar las células después de que se han seleccionado por su expresión de NaV, por ejemplo, a través de separación celular. El mantenimiento no se refiere al paso opcional de desarrollar las células en un medicamento selectivo (por ejemplo, un antibiótico) antes de la clasificación celular en donde el o los marcadores de resistencia a medicamentos introducido a las células permite el enriquecimiento de transfectantes estables en una población mixta.

El mantenimiento de las células sin medicamento tiene varias ventajas. Por ejemplo, las células resistentes a medicamentos no siempre expresan el transgén cotransfectado de interés a los niveles adecuados, porque la selección se basa en la supervivencia de las células que han captado el gen resistente al medicamento, con o sin el transgén. Por otra parte, los medicamentos selectivos con frecuencia son mutagénicos o interfieren de algún otro modo con la fisiología de las células, lo que conduce a resultados sesgados en los ensayos celulares. Por ejemplo, los medicamentos selectivos pueden disminuir la susceptibilidad a la apoptosis (Robinson *et al.*, *Biochemistry*, 36(37): 1169-11178 (1997)), aumentar la reparación de ADN y el metabolismo del medicamento (Deffie *et al.*, *Cancer Res.* 48(13): 3595-3602 (1988)), aumentar el pH celular (Thiebaut *et al.*, *J Histochem Cytochem.* 38(5): 685-690 (1990); Roepe *et al.*, *Biochemistry.* 32(41): 1042-11056 (1993); Simon *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 91(3): 1128-1132 (1994)), disminuir el pH lisosómico y endosómico (Schindler *et al.*, *Biochemistry.* 35(9): 2811-2817 (1996); Altan *et al.*, *J Exp Med.* 187(10): 1583-1598 (1998)), disminuir el potencial de la membrana plasmática (Roepe *et al.*, *Biochemistry.* 32(41):11042-11056 (1993)), aumentar la conductancia de la membrana plasmática al cloruro (Gill *et al.*, *Cell.* 71(1):23-32 (1992)) and ATP (Abraham *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 90(1):312-316 (1993)) y aumentar las velocidades del transporte vesicular (Altan *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(8): 4432-4437 (1999)). La GFP que es un marcador selectivo no antibiótico de uso común puede provocar la muerte celular en ciertas líneas celulares (Hanazono *et al.*, *Hum Gene Ther.* 8(11): 1313-1319 (1997)). Así, las células y líneas celulares de esta invención permiten ensayos de tamizaje que están libres de cualquier artefacto ocasionado por los medicamentos o marcadores selectivos. En algunas realizaciones preferidas, las células no se cultivan con medicamentos selectivos como los antibióticos antes o después de la separación celular, de manera que las células con las propiedades deseadas se aíslan por separación incluso sin comenzar con una población celular enriquecida.

En el presente documento también se desvelan métodos para usar las células y líneas celulares de la invención. Las células o líneas celulares de la invención se pueden usar en cualquier aplicación para la cual se requiera una o varias subunidades funcionales NaV o el canal iónico NaV completo. Las células y líneas celulares se pueden usar, por ejemplo, en un ensayo celular *in vitro* o en un ensayo celular *in vivo* en el que las células se implanten en un animal (por ejemplo, un mamífero no humano) para, por ejemplo, tamizar moduladores de NaV; producir proteína para estudios de cristalografía y unión; e investigar selectividad y dosificación de un compuesto, cinética y estabilidad de unión de un compuesto y su receptor y efectos de la expresión del receptor en la fisiología celular (por ejemplo, electrofisiología, tráfico de pinas, plegamiento de proteínas y regulación de proteínas). Las células y líneas celulares de la presente también se pueden usar en estudios de silenciamiento para investigar las funciones de subunidades NaV específicas.

Las líneas celulares que expresan varias combinaciones de subunidades alfa y beta (por ejemplo, heterotrímeros naturales o heterotrímeros que no se encuentran de manera natural) se pueden usar juntas o separadas como una colección para identificar moduladores de NaV, incluidos los específicos para una NaV particular, una subunidad de un NaV particular o una combinación particular de subunidades NaV y para obtener información acerca de las actividades de subunidades individuales. La invención también proporciona métodos para usar moduladores específicos para formas modificadas particulares; esta información puede ser útil para determinar si el NaV tiene formas modificadas que se encuentran en forma natural. Utilizar las células y líneas celulares de la presente puede ayudar a determinar si las diferentes formas de NaV participan en diferentes patologías relacionadas con el NaV y permiten la selección de moduladores NaV específicos para la enfermedad o e tejido para tratamiento muy dirigido de patologías relacionadas con el NaV.

En el sentido que se utiliza en la presente, un "modulador" incluye cualquier sustancia o compuesto que tenga una actividad moduladora con respecto a por lo menos una subunidad NaV. El modulador puede ser un agonista de NaV (potenciador o activador) o un antagonistas (inhibidor o bloqueador), incluidos los agonistas o antagonistas parciales, agonistas o antagonistas selectivos y agonistas inversos y puede ser un modulador alostérico. Una sustancia o compuesto es un modulador incluso si su actividad moduladora cambia en función de diferentes condiciones o concentraciones. En algunos aspectos de la invención, el modulador altera la selectividad de un canal iónico. Por ejemplo, un modulador puede afectar qué iones son aptos para pasar a través de un canal iónico.

Para identificar un modulador de NaV, uno puede exponer una línea celular de la invención a un compuesto de prueba en condiciones en las que se esperaría que el NaV sea funcional y detecte un cambio estadísticamente significativo (por ejemplo, $p < 0.05$) en la actividad del NaV en comparación con un control adecuado, por ejemplo, células de la línea celular que no está en contacto con el compuesto de prueba. Como alternativa o de manera

5 adicional, se pueden usar controles positivos y/o negativos utilizando agonistas o antagonistas conocidos, células que expresen diferentes combinaciones de subunidades NaV. En algunas realizaciones, la actividad del NaV que se detecta y/o se mide es la despolarización de membrana, el cambio en el potencial de membrana o la fluorescencia que resulta de estos cambios en la membrana.

10 En algunas realizaciones, se exponen una o más líneas celulares de la invención a una pluralidad de compuestos de prueba, por ejemplo, una biblioteca de compuestos de prueba. Una biblioteca de compuestos de prueba se puede tamizar mediante el uso de las líneas celulares de la invención para identificar uno o más moduladores. Los compuestos de prueba pueden ser entidades químicas que incluyen moléculas pequeñas, polipéptidos, péptidos, pseudopéptidos, anticuerpos o sus fracciones de unión al antígeno. En el caso de anticuerpos, éstos pueden ser

15 anticuerpos no humanos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados o anticuerpos totalmente humanos. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos intactos que comprenden todo el complemento de cadenas pesada y ligera o fracciones de unión al antígeno, incluidos los fragmentos de anticuerpos (como Fab y Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb), anticuerpos de una sola subunidad (scFv), anticuerpos de dominio simple, toda o una fracción de unión al antígeno de una cadena pesada o ligera.

20 En el presente documento también se desvelan, en algunas realizaciones, antes de la exposición a un compuesto de prueba, las células se pueden modificar mediante pretratamiento, por ejemplo, con enzimas, incluidas las enzimas provenientes de mamífero o de otros animales, enzimas vegetales, enzimas bacterianas, enzimas que modifican proteínas y enzimas que modifican lípidos y enzimáticas de la cavidad bucal, el tracto gastrointestinal, el estómago o

25 la saliva. Estas enzimas pueden incluir, por ejemplo, cinasas, proteasas, fosfatasas, glicosidasas, oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las células se someten a pretratamiento con al menos una enzima proteolítica como tripsina o furina. Como alternativa, las células se pueden exponer primero al compuesto de prueba y después a tratamiento para identificar compuestos que alteren la modificación del NaV por el tratamiento.

30 En el presente documento también se desvela, se evalúan grandes colecciones de compuestos respecto a la actividad moduladora de NaV en un prueba de tamizaje celular de alta productividad (HTS - *high-throughput screen*), funcional, por ejemplo, utilizando un formato de pocillos de 96, 384, 1536 o mayor densidad. Los aciertos a partir del tamizaje HTS se pueden evaluar después en ensayos adicionales para confirmar la función, por ejemplo, ensayos

35 de determinación de sus estructuras químicas, evaluación de compuestos con estructuras relacionadas para optimizar la actividad y la especificidad y posterior evaluación en modelos animales. En el presente documento también se desvela, el potencial terapéutico de los moduladores se prueba en modelos animales para evaluar su utilidad en el tratamiento de enfermedades y padecimientos humanos, incluyendo epilepsia, parálisis periódica, cardiopatías, enfermedades del sistema nervioso central, ataxia y dolor (crónico o agudo), pérdida de la capacidad para sentir dolor. Como ejemplo, una línea celular de la invención que expresa NaV 1.7, se puede usar para

40 identificar un antagonista de NaV 1.7 para utilizarlo como un analgésico y reducir o eliminar dolor.

Estas y otras realizaciones de la invención se pueden ilustrar también en los siguientes ejemplos no limitativos.

45 Ejemplos

Ejemplo 1 Generar una línea celular que expresa un heterotrímero NaV 1.7 estable

Generar constructos de expresión

50 Se generaron vectores de expresión plásmidos que permiten clonación *streamlined*, con base en pCMV-SCRIPT (Stratagene) y con varios componentes necesarios para transcripción y traducción de un gen de interés. Promotores eucariotas CMV y SV40; secuencias de poliadenilación SV40 y HSV-TK; múltiples sitios de clonación; secuencias Kozak; y casetes de respuesta a neomicina/kanamicina (o casetes de resistencia a ampicilina, higromicina, puromicina, zeocina).

Generación de líneas celulares

60 Se cotransfectaron células 293T con tres plásmidos individuales, uno que codifica para una subunidad NaV 1.7 a (SEQ ID NO: 13), otro que codifica para una NaV 1.7 β 1 humana (SEQ ID NO: 16), y otro que codifica para una NaV 1.7 β 2 humana (SEQ ID NO: 17)), por medio de las técnicas estándar. (Ejemplos de reactantes que se pueden usar para introducir ácidos nucleicos a las células huésped incluyen, entre otros, LIPOFECTAMINE™, LIPOFECTAMINE™ 2000, OLIGOFECTAMINE™, reactantes TFX™, FUGENE® 6, DOTAP/DOPE, Metafectine o FECTURIN™.).

65 Aunque la selección de medicamentos es opcional para producir las células o líneas celulares de la invención,

incluimos un marcador de resistencia a medicamento por plásmido. Las secuencias se sometieron al control del promotor CMV. Una secuencia sin traducir que codifica una secuencia objetivo o blanco para la detección por sonda de señalización también estuvo presente junto con la secuencia que codifica para el marcador de respuesta a medicamentos. Las secuencias blanco utilizadas fueron la secuencia blanco 1 (SEQ ID NO: 1), secuencia blanco 2 (SEQ ID NO: 2), y secuencia blanco 3 (SEQ ID NO: 3). En este ejemplo, el vector que contiene el gen de la subunidad NaV 1.7 α comprende la secuencia blanco 1 (SEQ ID NO: 1); el vector que contiene el gen de la subunidad NaV 1.7 β 1 comprende la secuencia blanco 2 (SEQ ID NO: 2); y el vector que contiene el gen de la subunidad NaV 1.7 β 2 comprende la secuencia blanco 3 (SEQ ID NO: 3).

Las células transfectadas se hicieron proliferar durante 2 días en medio DMEM-FBS, seguidos de 10 días en medio DMEM-FBS con antibiótico. Durante el periodo con antibiótico, los antibióticos se adicionaron al medio en la forma siguiente: puromicina (0.1 μ g/ml), higromicina (100 μ g/ml) y zeocina (200 μ g/ml).

Después del enriquecimiento en antibiótico, las células se subcultivaron 6 a 18 veces en ausencia de la selección de antibiótico para que hubiera tiempo para que la expresión que era estable durante el periodo de tiempo seleccionado se asentara.

Las células se cosecharon y transfectaron con sondas de señalización (SEQ ID NOS: 4, 5, 34) mediante el uso de las técnicas estándar. (Ejemplos de reactantes que se pueden usar para introducir ácidos nucleicos a las células huésped incluyen, entre otros, LIPOFECTAMINE™, LIPOFECTAMINE™ 2000, OLIGOFECTAMINE™, reactantes TFX™, FUGENE® 6, DOTAP/DOPE, Metafectine o FECTURIN™.).

Sonda de señalización 1 (SEQ ID NO: 4), unida a secuencia blanco 1 (SEQ ID NO: 1); sonda de señalización 2 (SEQ ID NO: 5), unida a secuencia blanco 2 (SEQ ID NO: 2); y sonda de señalización 3 (SEQ ID NO: 34), unida a secuencia blanco 3 (SEQ ID NO: 3). Luego, las células se disociaron y se recolectaron para análisis y separación utilizando un separador celular activado por fluorescencia.

Secuencias blanco detectadas por las sondas de señalización

Se utilizaron las siguientes secuencias etiqueta para los transgenes de la subunidad NaV 1.7.

Secuencia blanco 1

5'-GTTCTTAAGGCACAGGAAGTGGGAC-3' (SEQ ID NO: 1) (subunidad NaV 1.7 α)

Secuencia blanco 2

5'-GAAGTTAACCCCTGTCgttctgac-3' (SEQ ID NO: 2) (subunidad NaV 1.7 β 1))

Secuencia blanco 3

5'-GTTCTATAGGGTCTGCTTGTGCTC-3' (SEQ ID NO: 3) (subunidad NaV 1.7 β 2))

Sondas de señalización

Suministradas como reservas de 100 μ M.

Sonda de señalización 1 - Esta sonda se une a la secuencia blanco 1.

5' - **Cy5** GCCAGTCCCAGTTCCTGTGCTTAAGAACCTCGC **BHQ3 quencher -3'** (SEQ ID NO: 4)

Sonda de señalización 2 - Esta sonda se une a la secuencia blanco 2.

5' - **Cy5.5** CGAGTCGCAGAACGACAGGGTAACTTCCTCGC **BHQ3 quencher -3'** (SEQ ID NO: 5)

Sonda de señalización 3 - Esta sonda se une a la secuencia blanco 3.

5' - **Fam** CGAGAGCGACAAGCAGACCCTATAGAACCTCGC **BHQ1 quencher -3'** (SEQ ID NO: 34)

BHQ3 en las sondas de señalización 1 y 2 se puede reemplazar con BHQ2 o una partícula de oro. BHQ1 en la sonda de señalización 3 se puede reemplazar con BHQ2, una particular de oro o DABCYL.

Por otra parte, una sonda similar utilizando un colorante Quasar® Dye (BioSearch) con propiedades espectrales similares al Cy5 se usó en ciertos experimentos. En algunos experimentos, se usaron las sondas 5-MedC y 2-amino dA *mixmer*, en lugar de sondas de ADN.

Se utilizaron métodos analíticos estándar para células compuerta (*gate cells*) que fluorescen por arriba de la línea de fondo y aislar células que quedan dentro de la compuerta definida, directamente en las placas de 96 pocillos. La separación celular por citometría de flujo se manejó de manera que se depositara una sola célula por pocillo. Después de la selección, las células se expandieron en medio carente de medicamento. Se utilizó la siguiente jerarquía de compuerta (*gating*):

compuerta de coincidencia → compuerta *singlets* → compuerta *live* → compuerta *sort* en la gráfica FAM vs. Cy5: 0.1 – 1.0% de células vivas.

Los pasos anteriores se repitieron para obtener un mayor número de células. Por lo menos se completaron cuatro

rondas independientes de los pasos anteriores y para cada una de estas rondas, se realizaron al menos dos ciclos internos de subcultivo celular y aislamiento.

5 Las placas se transfirieron a un manejador de líquidos automatizado Microlabstar (Hamilton Robotics). Las células se incubaron durante 5 a 7 días en una mezcla 1:1 de medio de cultivo completo nuevo (DMEM/10% FBS) y 2 a 3 días con medio de cultivo acondicionado, suplementado con 100 unidades/ml de penicilina y 0.1mg/ml de estreptomina. Luego, las células se dispersaron por tripsinización para reducir al mínimo los agregados y se transfirieron a placas de 96 pocillos. Después de que los clones se dispersaron, las placas se analizaron por imagen para determinar la confluencia de los pocillos (Genetix). Se enfocó cada placa para la adquisición de imágenes
10 confiables en toda la placa. Confluencias reportadas mayores a 70% no contaron. Las mediciones de confluencia se obtuvieron 3 veces al día durante 9 días (es decir, entre los días 1 y 10 posteriores a la dispersión) y se usaron para calcular los índices de proliferación.

15 Las células se ordenaron (se agruparon de manera independiente y se depositaron como cohorte) según el índice de proliferación entre 10 y 11 días después de la operación de dispersión en el paso 7. Los *bins* fueron recolectados independientemente y depositados en placas de 96 pocillos individuales para el manejo descendente; algunos *bins* de proliferación resultaron en más de una placa de 96 pocillos. Los *bins* se calcularon considerando la dispersión de los índices de proliferación y englobando un alto porcentaje del número total de población de células. Dependiendo de la reiteración de separación descrita en el paso 5, se utilizaron entre 5 y 9 *bins* de proliferación con una partición
20 de 1 a 4 días. Por lo tanto, cada *bin* corresponde a un índice de proliferación o un tiempo de duplicación de población entre 8 y 14.4 horas dependiendo de la reiteración.

25 Las células pueden tener tiempos de duplicación de menos de 1 día a más de 2 semanas. Con el fin de procesar los clones más diversos que al mismo tiempo pueden ser razonablemente procesados (*binned*) según el índice de proliferación, es preferible usar de 3 a 9 *bins* con un tiempo de duplicación de 0.25 a 0.7 días por *bin*. El experto en la técnica observará que la estrechez de los *bins* y el número de *bins* se puede ajustar para la situación particular y que la estrechez y número de *bins* se puede ajustar después si las células se sincronizan respecto a su ciclo celular.

30 Las placas se incubaron en condiciones estándar y fijas (humidificadas a 37°C, 5%CO₂) en medio DMEM-10%FBS sin antibiótico. Las placas de células se dividieron para obtener 4 juegos de placas blanco. Estos 4 juegos de placas comprendían todas las placas con todos los bins de proliferación para garantizar que hubiera 4 réplicas del grupo inicial. Hasta 3 placas blanco fueron asignadas para crioconservación (descrita en el paso 10) y el juego restante se trabajó a escala y otra réplica se depositó en la placa para subcultivos y experimentos de ensayo funcional. Se usaron distintos e independientes reactantes de cultivo de tejidos, incubadores, personal y fuentes de dióxido de carbono para placas réplica descendentes. Se realizaron pasos de control de calidad para asegurar la adecuada producción y calidad de todos los reactantes de cultivo de tejidos: cada componente adicionado a cada frasco de medio preparado para utilizarse fue adicionado por una persona designada en una campana designada solo con ese reactante en la campana mientras una segunda persona designada monitoreaba para evitar errores. Las condiciones para el manejo de líquidos se establecieron para eliminar contaminación cruzada entre los pocillos. En
35 todos los pasos se utilizaron puntas nuevas o se utilizaron protocolos rigurosos de lavado con puntas. Las condiciones de manejo de líquidos se establecieron para transferencia de volumen exacto, manipulación eficiente de células, ciclos de lavado, velocidades y ubicaciones de pipeta, número de ciclos de pipeteo para dispersión celular y posición relativa de la punta con la placa.

45 Tres grupos de placas se congelaron de -70 a 80°C. Las placas en cada juego se dejaron primero llegar a confluencias de 70 a 80%. El medio se aspiró y se adicionó FBS 90% y DMSO 5-10%. Las placas se sellaron herméticamente con Parafilm, en forma individual se rodearon con 1 a 5 cm de espuma y luego se colocaron en un congelador a -80°C.

50 El juego restante de placas se mantuvo tal como se describe en el paso 9. Toda la división celular se realizó mediante operaciones de manejo de líquidos automatizadas, que incluyen eliminación del medio, lavado celular, adición de tripsina e incubación, inactivación y pasos de dispersión celular. En algunas operaciones de depósito en el ensayo, las células se disociaron con amortiguador (por ejemplo, CDB, Invitrogen o CellStripper, CellGro) en lugar de tripsina.

55 Se controló la uniformidad y normalización de la célula y las condiciones de cultivo para todas las poblaciones de células. Las diferentes entre las placas debida a ligeras diferencias en índices de proliferación se controló mediante normalización periódica del número de células en las placas cada 2 a 8 subcultivos. Las poblaciones de células que dieron valores atípicos se detectaron y se eliminaron.

60 Las células se mantuvieron durante 3 a 8 semanas para permitir su evolución *in vitro* en estas condiciones. Durante este tiempo, observamos tamaño, morfología, fragilidad, respuesta a tripsinización o disociación, redondez/circularidad promedio posterior a la disociación, porcentaje de viabilidad, tendencia a la microconfluencia u otros aspectos del mantenimiento celular como adherencia a las superficies de la placa de cultivo.

65 Las poblaciones de células se evaluaron de acuerdo a criterios funcionales. Los estuches para ensayo de potencial

de membrana (Molecular Devices/MDS) se utilizaron según las instrucciones del fabricante. Las células se evaluaron a varias densidades diferentes en placas de 96 o 384 pocillos y se analizaron las respuestas. Se utilizaron varios puntos de evaluación posteriores a la aplicación en placa, por ejemplo, 12 a 48 horas después de hacer la aplicación en placa. También se evaluaron diferentes densidades de aplicación en placa para analizar las diferencias en la respuesta.

Las respuestas funcionales a partir de los experimentos realizados números de subcultivos con bajos y altos, se compararon para identificar células con las respuestas más uniformes durante periodos de tiempo definidos, que variaron entre 3 y 9 semanas. También se observaron otras características de las células que cambiaron a través del tiempo.

Las poblaciones de células que cumplieron con los criterios funcionales y otros criterios se evaluaron también para determinar aquellas más aptas para la producción de líneas celulares viables, estables y funcionales. Las poblaciones seleccionadas de células se expandieron en frascos más grandes para cultivo de tejidos y los pasos de caracterización descritos en lo anterior se continuaron o repitieron en esas condiciones. En este punto, se introdujeron operaciones de normalización adicionales, como diferentes densidades celulares de aplicación en la placa, tiempo de subcultivo, formato y tamaño de la caja de cultivo y recubrimiento, optimización de fluidos, optimización de la disociación celular (por ejemplo, tipo, volumen utilizado y amplitud del tiempo) y operaciones de lavado, para obtener subcultivos uniformes y confiables. También se usaron diferencias de temperatura para la normalización (es decir, 30°C vs. 37°C).

Por otra parte, se determinó la viabilidad de las células en cada subcultivo. Se incrementó la intervención manual y las células se observaron más de cerca y se monitorearon. Esta información se usó para ayudar a identificar y seleccionar líneas celulares finales que conservaron las propiedades deseadas. Se seleccionaron las líneas celulares finales y líneas celulares de respaldo que mostraron proliferación uniforme, adherencia adecuada y respuesta funcional.

Las placas congeladas de subcultivos bajos descritas en lo anterior correspondientes a las líneas celulares finales y líneas celulares de respaldo, se descongelaron a 37°C, se lavaron dos veces con DMEM-10% FBS y se incubaron y humidificaron en condiciones de 37°C/5% CO₂. Las células se expandieron luego durante un periodo de 2 a 3 semanas. Se establecieron bancos de células para cada línea celular final y de respaldo consistieron de 15 a 20 viales.

También se puede realizar la siguiente operación para confirmar que las líneas celulares son viables, estables y funcionales. Al menos un vial del banco de células se descongeló y se expandió en el cultivo. Las células resultantes se evaluaron para determinar si presentaban las mismas características por las cuales originalmente se seleccionaron.

Ejemplo 2 Caracterización de la expresión relativa de subunidades NaV 1.7 heterólogas en líneas celulares que expresan NaV 1.7

Se utilizó RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR) para determinar la expresión relativa de las subunidades NaV 1.7 α , β 1 y β 2 en las líneas celulares producidas que expresan NaV 1.7 estable. El ARN total se purificó a partir de 1-3 x 10⁶ células de mamíferos por medio de un estuche de extracción de ARN (RNeasy Mini Kit, Qiagen). El tratamiento con DNasa se hizo según el protocolo de tratamiento riguroso con DNasa (TURBO DNA-free Kit, Ambion). La síntesis de la primera hebra de ADNc se realizó utilizando un estuche de transcriptasa inversa (SuperScript III, Invitrogen) en un volumen de reacción de 20 μ l con 1 μ g de ARN total libre de ADN y 250 ng Random Primers (Invitrogen). Muestras sin transcriptasa inversa y muestras sin ARN se usaron como controles negativos en esta reacción. La síntesis se hizo en un incubador térmico (Mastercycler, Eppendorf) en las siguientes condiciones: 5 min a 25°C, 60 min a 50°C; la terminación de la reacción se llevó a cabo durante 15 min a 70°C.

Para el análisis de la expresión génica, se diseñaron cebadores y sondas para qRT-PCR (sondas MGB TaqMan, Applied Biosystems) para aparearse específicamente con las secuencias blanco u objetivo (SEQ ID NOS: 1 - 3). Para la normalización de la muestra, se utilizaron reactantes control (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)) Pre-Developed Assay (TaqMaN, Applied Biosystems). Las reacciones, incluidos los controles negativos y positivos (ADN plásmido), se realizaron por triplicado con 40 ng de ADNc en un volumen de reacción de 50 μ l. Se determinaron las cantidades relativas de cada una de las tres subunidades NaV 1.7 que se expresaron. Como se muestra en la **Figura 1**, las tres subunidades se expresaron en forma satisfactoria en la línea celular estable que expresa NaV 1.7.

Ejemplo 3 Caracterización de líneas celulares que expresan NaV 1.7 estable para la función de NaV nativo mediante la aplicación de un ensayo electrofisiológico

Se usó un sistema *patch-clamp* (técnica de pinzamiento zonal de membrana) automatizado para registrar corrientes de sodio a partir de las líneas celulares HEK293T estables que expresan subunidades NaV 1.7 α , β 1 y β 2. También se puede usar el siguiente protocolo ilustrado para sistemas QPatch, Sophion o Patchliner, Nanion. La solución de Ringer extracelular contenía 140 mM de NaCl, 4.7 mM de KCl, 2.6 mM de MgCl₂, 11 mM de glucosa y 5 mM de

HEPES, pH 7.4 a temperatura ambiente. La solución de Ringer intracelular contenía 120 mM de CsF, 20 mM de Cs-EGTA, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂ y 10 mM de HEPES, pH 7.2. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente.

5 Las células que expresan en forma estable subunidades NaV 1.7 α , β 1 y β 2 se desarrollaron según los protocolos de cultivo estándar tal como se describe en el **Ejemplo 1**. Las células se cosecharon y se mantuvieron en suspensión con agitación continua hasta por 4 horas sin que hubiera un cambio significativo en la calidad o habilidad para pinzamiento (*patch*). Se realizó un experimento electrofisiológico (célula completa) utilizando la placa de pinzamiento estándar. El orificio de pinzamiento (*patch-clamp*) (micrograbado en el chip) tiene un diámetro de alrededor de 1 μ m y una resistencia de \sim 2 M Ω . El potencial de membrana se fijó a un potencial de retención de -100 mV.

15 La relación entre corriente y voltaje y las características de inactivación del canal de sodio NaV 1.7 humano activado por voltaje y expresado en forma estable en células HEK293T, se muestra en las **Figuras 3A-C**. La **Figura 3A** muestra corrientes de sodio como respuesta a pulsos de despolarización durante 20 ms (milisegundos) de -80 mV a +50 mV. El potencial de retención fue de -100 mV. La **Figura 3B** muestra la relación resultante entre corriente y voltaje (I-V) para corrientes pico del canal de sodio. El límite de activación fue -35 mV (punto medio de activación, $V_a = -24.9$ mV \pm 3.7 mV) y la amplitud de corriente máxima se obtuvo a -10 mV. La **Figura 3C** muestra la gráfica de inactivación para el canal de sodio. El potencial de membrana se mantuvo a un potencial de retención de -100 mV, después se cambió a potenciales de acondicionamiento que variaron de -110 mV a +10 mV para 1000 ms y por último la corriente se midió a un paso de 0 mV. La amplitud de corriente resultante indica la fracción de canales de sodio en estado de inactivación. A potenciales más negativos que -85 mV, los canales estaban predominantemente cerrados, mientras que a potenciales superiores a -50 mV predominó el estado de inactivación. La curva representa el ajuste de Boltzmann a partir del cual se estimó que el valor $V_{1/2}$ para inactivación en estado de equilibrio es -74 mV. El perfil de corriente - voltaje para las líneas celulares que expresan NaV 1.7 estable obtenidas es congruente con el perfil corriente - voltaje reportado con anterioridad ($V_a = -28.0$ mV \pm 1.1 mV; $V_{1/2} = -71.3$ mV \pm 0.8 mV) (Sheets *et al.*, J Physiol. 581(Pt 3):1019-1031. (2007)).

Ejemplo 4 Caracterización de líneas celulares que expresan NaV 1.7 estable para la función de NaV nativo mediante la aplicación de un ensayo de potencial de membrana

30 Las células estables producidas que expresan subunidades NaV 1.7 α , β 1 y β 2 se mantuvieron en condiciones de cultivo celular estándar en medio Eagles modificado de Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagles) suplementado con suero fetal de bovino 10%, glutamina y HEPES. Un día antes del ensayo, las células se cosecharon a partir de las placas de reserva utilizando amortiguador de disociación celular, por ejemplo, CDB (GIBCO) o *cell-stripper* (Mediatech) y se aplicaron en una proporción de 10,000 a 25,000 células por pocillo en placas de 384 pocillos en medio de cultivo. Las placas de ensayo de mantuvieron en un incubador de cultivo celular a 37°C en 5%CO₂ durante 22 a 24 horas. Luego, el medio se eliminó de las placas de ensayo y se adicionó colorante de potencial de membrana de fluorescencia azul (Molecular Devices Inc.) diluido en amortiguador de carga (137 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1.25 mM de CaCl₂, 25 mM de HEPES, 10 mM de glucosa). Las células se incubaron con colorante de potencial de membrana azul durante 1 hora a 37°C. Las placas de ensayo se depositaron en un lector de placas fluorescente de alta productividad (Hamamatsu FDSS). El lector de placas fluorescente midió la fluorescencia celular en imágenes tomadas a la placa con células una vez por segundo y los datos se expresaron como unidades de fluorescencia relativa.

45 La **Figura 4** muestra la respuesta de ensayo de células que expresan NaV 1.7 estable y células control (células progenitoras HEK293T) a la adición de amortiguador y activadores de canal (por ejemplo, veratridina y veneno de alacrán (SV - *scorpion venom*). En una primera operación de adición (Adición 1 en la **Figura 4**), solo se añadió amortiguador, sin compuestos de prueba. Si se desea, prueba se pueden adicionar compuestos de prueba en este paso. En una segunda operación de adición, veratridina y veneno de alacrán, que son activadores de los canales de sodio, se diluyeron en amortiguador de ensayo a la concentración deseada (es decir, 25 μ M de veratridina y 5 - 25 μ g/mL de veneno de alacrán) y se adicionaron en microplacas de microvaloración de polipropileno de 384 pocillos. Una vez unidas, la veratridina y las proteínas de veneno de alacrán modulan la actividad de los canales de sodio activados por voltaje a través de una combinación de mecanismos, entre los que se incluye una alteración de la cinética de activación e inactivación. La activación manifestada por los canales de sodio en células que expresan NaV 1.7 cambia el potencial de membrana de las células y aumenta la señal fluorescente. También se puede usar el ensayo funcional descrito en lo anterior para caracterizar las potencias relativas de los compuestos de prueba en los canales iónicos NaV 1.7.

Ejemplo 5 Caracterización de la regulación de la subunidad NaV 1.7 alfa por las subunidades beta

60 **Regulación de la expresión génica de la subunidad alfa por las subunidades beta**

65 Mezclas de células HEK293T se manipularon para expresar varias mezclas en diferentes proporciones de subunidades α y β por manipulación de las relaciones molares de ADN plásmidos independientes o plásmidos α y de control (por ejemplo, α : β 1: β 2 = 1:1:1). Después de la selección con medicamentos, la expresión de subunidades en seis diferentes mezclas de células, se evaluó con qRT-PCR tal como se describe en el **Ejemplo 2**. El análisis qRT-

PCR indicó que la expresión de una subunidad α en detección de seleccionadas por medicamentos aumentó cuando las tres subunidades NaV 1.7 humanas (es decir, α , $\beta 1$ y $\beta 2$) se cotransfectaron (**Figura 2**, panel a la izquierda) en comparación con la subunidad α sola y el plásmido de control transfectado (**Figura 2**, panel a la derecha). La presencia de los transcritos de la subunidad β afecta la expresión génica de la subunidad α , lo que demuestra la

5

Regulación de las propiedades farmacológicas por subunidades beta

Se utilizó un ensayo celular de potencial de membrana para medir la respuesta a los compuestos de prueba de las células que coexpresan de manera estable las tres subunidades NaV 1.7 (es decir, α , $\beta 1$ y $\beta 2$) y las células de control que expresan de manera estable solo una subunidad NaV 1.7 α . Los compuestos (**Figura 5**) (es decir, C18 y K21) se evaluaron en un ensayo de potencial de membrana realizado prácticamente según el protocolo del **Ejemplo 4**. Específicamente para este ejemplo, los compuestos de prueba se adicionaron en el primer paso de adición.

10

Como se muestra en la **Figura 5**, C18 y K21 potenciaron la respuesta del clon C44 (que expresa las subunidades NaV 1.7 α , $\beta 1$ y $\beta 2$, **Figura 5A**) y bloquearon la respuesta del clon C60 (que expresa la subunidad α de NaV 1.7, **Figura 5B**). La respuesta de ensayo de los dos compuestos de prueba se normalizaron con respecto a la respuesta del amortiguador solo para cada uno de los dos clones.

15

LISTADO DE SECUENCIAS

20

Secuencia objetivo 1

5'-GTTCTTAAGGCACAGGAACTGGGAC-3' (SEQ ID NO: 1)

Secuencia objetivo 2

5'-GAAGTTAACCCCTGTCgttctgacac-3' (SEQ ID NO: 2)

25

Secuencia objetivo 3

5'-GTTCTATAGGGTCTGCTTGTGCTC-3' (SEQ ID NO: 3)

30

Sonda de señalización 1 (unión objetivo 1)

5' - Cy5 GCCAGTCCCAGTTCCTGTGCCTTAAGAACCTCGC BHQ3 quencher -3' (SEQ ID NO: 4)

Sonda de señalización 2 – (unión objetivo 2)

5' - Cy5.5 GCGAGTCGCAGAACGACAGGGTAACTTCTCGC BHQ3 quencher -3' (SEQ ID NO: 5)

35

Homo sapiens (H.s.) SCN1A

atggagcaaacagtgtaccaccaggacctgacagcttcaacttccaccagagaatctctgcggctattgaaagac
gcattgcagaagaaaaggcaagaatccaaaccagacaaaaagatgacgacgaaaatggccaaagccaatagtgc
actggaaagctgaaagaaaccttccatttatttggagacattcctccagagatggtgtcagagcccctggaggacctgga
cccctactatatcaataagaaaactttatagattgaaataaagggaaggccatctccggtcagtgccacctgacctgtac
attttaaactccttcaatcctttaggaaaatagctattaagatttggtagacattcatttccagcatgctaatatgtcactatttg
acaactgtgtttatgacaatgagtaaccctcctgattggacaaagaatgtagaacaccttcacaggaatatacttttg
aatcacttataaaaattattgcaaggggattctgtttagaagatttacttccctcgggatccatggaactggctcgattcactg
tcattacatttgcgtacgtcacagagtttggacctggcaatgtctcggcattgagaacattcagagttcctcggagcattga
agacgatttcagtcattccaggcctgaaaaccattgtgggagccctgatccagctgtgaagaagctctcagatgtaagatc
ctgactgtgtctgtgagcgtatttgcctaaatggcctgcagctgttcattgggcaacctgaggaaataatgtatacaatggc
ctcccaccaatgcttctggaggaacatagtagaaaagaataactgtgaattataatggtacactataaatgaaactgt
ctttgagtttgactggaagtcataatcaagattcaagatacatttctcggagggttttttagatgcactactatgtggaat
agctctgatgcaggccaatgtccagagggatataatgtgtgaaagctggtagaatccaattatggctacacaagctttga
tacctcagttggcctttttgtcctgtttcgaactaatgactcaggactctgggaaaactttatcaactgacattacgtctgct
gggaaaacgtacatgataattttgtattgtcatttctgggctcattctacctaataaattgatcctggctgtgtggccatgg
cctcagaggaacagaatcagccaccttgaagaagcagaacagaaaggccgaatttcagcagatgattgaacagct
taaaagcaacaggaggcagctcagcagggcagcaacggcaactgcccagaaacattccagagagcccagtgagcag
gcaggtctcagacagctcatctgaagccttaagttgagttccaagagtgtaaggaagaagaatcgggaggaagaaa

agaaaacagaagaagcagctctgggtggggaagagaaagatgaggatgaattccaaaaatctgaatctgaggacagcatca
ggaggaaggtttcgtctccattgaagggaaccgattgacatatgaaaagaggtactctccccacaccagctttgttg
agcatccgtggctccctatttccaaaggcgaatagcagaacaagcctttcagctttagaggcagcaaaagatgtg
ggatctgagaacgacttcgagatgatgacacagcacctttgaggataacgagagccgtagagattccttgtttgcccc
gacgacacggagagagacgcaacagcaacctgagtcagaccagtaggtcatcccggatgctggcaggtttccagcgaa
tgggaagatgcacagcactgtgattgcaatgggtgtgtttccttgggtggcacttcagttcctacatgcctgttggaca
gcttctgccagagggaacaaccactgaaactgaaatgagaaaagaaaggtcaagttctccacgtttccatggacttttag
aagatccttccaaaggcaacgagcaatgagfatagccagcatttcaaaaacagtagaagaacttgaagaatccaggc
agaaatgcccaccctgttggfataaaatftccaacatattctaatctgggactgttccataatggfataaaagtgaacatgtg
tcaacctggtgtgatggaccattgtgacctggccatcacatctgtattgtctfaaatacttttactggccatggagcact
atccaatgacggaccattcaataatgtgcttacagtaggaaactgttttactgggactttacagcagaaaatgtttctgaa
aattattgcatcagatcctactatttccaaaggctggaataatcttgacggfittattgtgacgcttagcctggtagaact
ggactcgcgaatgtggaaggattatctgttctccgttcafttcgattgctgcgagfittcaagttggcaaaatctggccaactgt
aaatgctaaataagatcatcggcaatfctgtggggctctgggaaatftaacctcgtcttggccatcatcgttctattttg
ccgtgctggcagctccttggfataaagctacaagattgtgtctgcaagatcggcagtgattgtcaactcccacgtgg
cacatgaatgacttctccactcttctgattgtgtccgctgtgtgtgggagtgagatagacatgtggactgtatg
gaggtgtcgtgcaagccatgtgcttactgtctcatgatggtcatgtgtgattggaacctagtgtcctgaatcttcttgg
cctgtcttgagctcatttagtcagacaaccttcagccactgatgatataatgaaatgaaatctccaaatgtctgtgga
taggatgcacaaggagtagcttatgtgaaaagaaaaatataatgaattattcaacagctcttactaggaaacaaaagattta
gatgaaatfaaacacttgatgatcaacaacaagaaagacagttgtatgtccaatcatacagcaaaatgggaaagatct
tgactatctaaagatgaaatggaactacaagtgtataggaactggcagcagtggtgaaaaatacattatgatgaaagtga
ttacatgtcattcaataaacaccagcttactgtgactgtaccaatfctgtatggagaatctgactttgaaatftaacacg
gaagactttagtagtaatcggatctggaagaaagcaagagaaactgaatgaaagcagtagctcatcagaagtagcac
tgtggacatcggcgcacctgtagaagaacagcccgtagtggaaactgaaagaaacttgaaccagaagcgttttactga
aggctgtgtaaaaatcaaggtgtgcaaatcaatgtggaagaagcagaggaaaacaatgtgtgaaactgagaagga
cgtgttccgaatgtgaacataactgggttgagacctcattgtttcatgattcctctagtagtggtgctctggcattgaga
tatataatfctagcagcaaacgactaagacgaggttggaaatgctgacaaggttttcaacttacatttcaattctggaatgct
tcaaaatgggtggcatalggctatcaacataftcccaatgcctggtgttggctggacttcttaattgttgatgttccattggt
cagtttaacagcaaatccttgggttactcagaacttggagccatcaaatctcaggacactaagagctctgagacctctaa
gagcttatactgatfagaaggatgaggtgtgtgaaatgccctttaggagcaatccatcatgaatgtcttctggt
ttgtcttataatctgctaatttcagcatatggcgtaaaatgttctggcaaatctaccactgtatfaaccacaactggt
gacaggttgcacatgaagacgtgaataatcactgattgcctaaaactaatagaaagaaatgagactgctgatgaaaa
atgtgaaagtaaaccttgataatgtagatfaggatctcttcttctcaagttgccacattcaaaggatggatggatataatgt
atgcagcagttgattccagaaatgtgaaactccagcctaagatgaaagaaagctgtacatgatctttactttgtatfttcatca
tcttgggtccttctcacttgaacctgttattgtgtcatcatagataatftcaaccagcaaaaagaaatgtggaggtcaa
gacatctttatgacagaagaacagaagaataactataatgcaatgaaaaaattaggatcgaaaaaaccgcaaaagcctata
cctcgaccaggaacaaatftcaaggaaatgtcttggacttctgaaccagacaagttttgacataagcatcatgattctcatct
gtcttaacatggtcacaatgattgtggaacagatgaccagatgaaatgtgactaccattttgacgcatcaatctgggt
tcaattgtctatttactggagatgtgtactgaaactcatctctacgccattatatttaccattggatggaatattttgatttg
tgggtgtcattctccttctgtaggtatgttcttccgagctgatagaaaagtattcgtgtcccctaccctgttccgagtgatcc
gtcttctaggattggccgaatctactgtctgatcaagagcaaaagggatccgacgctgctcttcttcttggatgatgcc
cttctcgtgtgttaacatcggcctcactcttctagctatgttcatctacgccatcttgggatgtccaacttgcctatgfta
agagggaagttgggatcagatgacatgttcaactttgagaccttggcaacagcatgatctgcctattccaaatfacaacctgt
ctgctgggatggattgctagcaccattctcaacagtaagccaccgactgtgacctataaaagtfaaccctggaagctc
agttaaggagactgtggaaacctctgttggaafttctttttgtcagttacatcatatcttctctggtgtgtggaacat
gtacatcgggtcatctggagaactcagttgtactgaagaaagtgcagagcctctgagtgaggatgactttgagatgt
tctatgaggtttgggagaagttgatcccagatgcaactcagttcatgaaatftgaaaaatfctcagtttgcagctgcgcttga
accgctctcaatctgcccacaacaaactccagctcattgccatgatttcccagtgatggtgaccgatccac
tgtcttgatacttatttcttttacaagcgggttctaggagagatggagagatggatgctctacgaatacagatggaagag
cgattcatggtcttcaactctcaaggtctcctatcagccaatcaactactttaaaccgaaaacaaggaagatctgct
gtcattatcagcgtgttacagacgccaccttfaagcgaactgtaaaacaagcttcttactgtaataaaaaaacaatc
aaagtggtggctaatcttcttataaaagaagacatgataatgacagaataaatgaaaacttattacagaaaaactgatct
gacctgtccactgcagcttgcaccctctatgaccgggtgcaaaaagccaatgtggaacaaatgagcaagaagccaa
agatgaaaaagccaaagggaataa (SEQ ID NO: 6)

H.s. SCN2A

atggcacagtcagtgctggtagccaggacctgacagcttccgctcttaccagggaatcccttgcctgctattgaacaac
gcaatgacagaagaaagctaaagacccaacacaggaacgcaaggatgaggatgatgaaatggccaaagccaaac
agtgacttggaagcaggaaaatctctccatttattatggagacattcctccagagatgggtgctagtgccctggaggatctg
gaccctactatatacaataaagaacgcttatagtattgaataaaggaaagcaatctctcattcagtgccacccctgcccct
tacatttaactccctcaaccctattagaaaatagctattaagatttggtagactcttattcaatatgctcattatgctcacgatt
cttaccactgtgattatgaccatgagtaacctccagactggacaaaagaatgtggagtatacctttaccaggaaattatacitt
tgaatcacttataaataacttgcaaggggctttgttagaagattcacattttaccgggatccatggaattggtggattfaca
gtcattactttgcatatgtgacagagtttggacctgggcaatgtctcagcgttgagaacattcagagttctccgacattga
aaacaattcagcattccaggcctgaagaccattgtggggccctgatccagtcagtgaagaagctttctgatgctatgact
tgactgtgtctgctaaagcgtgttgcgctaataaggattgacgttctcatgggcaacctacgaaataaatgttgaatggcct
ccagataatctcttgaataaatacactcctcttaacaattcattggatgggaatggtagctacttcaataggacagtg
agcatattaaactgggatgaatataatggagataaaagtcacttttatttttagaggggcaaaaatgatgctctgttggc
cagctcagatgcaggccagtgctcgaaggatcactgtgtagaaggctggtagaaacccaactatggctacacgagctt
tgacacctttagtggccttttgccttattcgtctcatgactcaagacttctggaaaacctttatcaactgacactacgtgct
gctgggaaaacgtacatgataattttgtgctggctatttctgggctcattctataataaattgatcttggctgtggtggcca
tggcctatgaggaacagaatcaggccacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaattcagcagatgctcgaaca
gttgaanaagcaacaagaagaagctcaggcggcagctgcagccgcatctgctgaatcaagagactcagtggtgctggtg
ggataggagttttcagagagttctcagtagcatctaaagtgagctcaaaagtgaanaagagctgaaaaacagaagaaa
gaaaaagaacagaaagaacagctcggagaagaagaagaaaatgacagagtcgaaaaatcggaaatcgaagacagcat
aagaagaaaaggttccgttttcccttggaaaggaagtaggctgacatataaaaagagatttcttctccaccacgcttactg
agcatccgtgctccttttctcctcaagacgcaacagtagggcgaacctttcagctcagaggtcagcaaaaggacattg
gctctgagaatgactttgctgatgatgacacagcactttgaggacaatgacagccgaagagactctctgttccgcca
cagacatggagaacggcggccacagcaatgtcagccaggccagccgtgctccagggtgctccccatctgcccataat
gggaagatgcatagcgtgtggactgcaatggtgtggtctccctggtcgggggcccctctaccctcacatctgctgggcag
ctcctaccagagggcacaactactgaaacagaataaagaagagacggctcagttctatcatgtttccatgatttattgga
agatctacatcaaggcaaaagcaatgagtatagccagttttgaccaacacatggagaactggaagaatcagaca
gaaatgccaccatgctggtataaattgctaataatgtgttggatttgggactgtgtaaacctggttaaggtgaaacacct
gtcaacctggttgaatggaccatfttggacctggccatcacatctgacttcttaatacactctcatggctatggagc
actatccatgacggagcagttcagcagtgactgtctgttggaaacctggtcttcacagggatcttcacagcagaatgtt
tcaagataatgcatgcatcattacttcaagaaggctggaatattttgatggttttattgtgaccttatttattgga
acttggttggcaaatgtggaaggattgcatctccgatctccggctgctccgagtttcaagttggcaaaatcttggcca
actctaaatagctaaatagatcattggcaattctgtggggctctaggaacctcaccttggatttggccatcatcttcat
ttttctgtgctgcccagctcttggtaagagctcaaaaagatgtgtctgcaagattccaatgatttgaactcccacg
tggcacatgcatgacttttccactcctctgctgcttccgctgctgtgtagagagtggaatagagaccatgtgggactgt
atggaggctgctggccaaacctgtgcttactgtcttcatgatggctatggtgattggaatctatggttctgaaaccttctt
ggccttgcctttgagttcctcagttctgacaactctgctgccaactgatgatgataacgaaatgaaatctccagattgctgtg
gaaaggatgcagaaggaatcgaatttgaataaagaaaatagctgaattattcagaagcccttggtaggaagcagaagct
ttagatgaaatfaaccgcttgaagatcaataataaaaaagacagctgtattccaacataaccatagaaataggcaa
agacctcaattatcfaaaagacggaaatggaactactagtgccataggcagcagtgtagaaaaatagctgtggatgaaag
gattacatgctattataaacaacctagcctcactgtgacagtagcaatgtctgttggagaatctgactttgaaaattfaaatac
tgaagaattcagcagcagtgatgagatggaggaaagcaaaagagaagctaaatgcaactagttcatctgaagcagcagc
gttgatattggagctcccggaggagaacagcctgaggttgaacctgaggaatcccttgaacctgaagcctgtttacag

aagactgtgtacggaaagtcaagtggtgfcagataagcatagaagaaggcaaggaaactctggggaatttgaggaaaa
catgctataagatagtgaggacacaattggttcgaaacctcattgcttcatgattctgctgagcagtggggctctggccttga
agafatatacattgagcagcgaaaaaccattaagaccatgtagaatatgctgacaagggtttcacttacatattcctggaa
atgctgctaaagtgggtgcatatggtttcaagtgatfttaccatgctggtgctggctagacttctgattggtgatctca
ctggttagcttaactgcaaatgcttgggttactcagaacttggccatcaaatccctcagaacactaagagctctgaggcc
actgagagcttctcccggttgaaggatgagggttgttaaatgctcttttaggagccattccatcatgaatgacttc
tggtttctgctatcttggctaattcagatcatgggagtgaaatcttctgctggcaagtttaccattgtaataatcacaccat
ggagagatggtgatgtaagcgtggtcaacaactacagtgagtgcaaaagctctcattgagagcaatcaaacctgccaggtgg
aaaaatgtgaaagtaaaccttgataacgtaggacttggatactgctctacttcaagtagccacgttfaaggatggatggat
attatgtatgcagctggtgattcacgaaatgtagaattacaaccaagatgaagacaacctgtacatgatctttatttgcac
tttatttttgggtcattcttacccttgaatctttcattggtgctcatagataactcaaccaagaaaaagatttggaggt
caagacattttatgacagaagaacagaagaatactacaatgcaatgaaaaactgggttcaagaaaccacaaaaacc
atactcagcctgctaacaatccaaggatggtcttggatttgaaccaacaagcttggatgacatgatcctcat
ctgcccttaacatggtcaccatgatggtggaaccgatgaccagagcaagaaatgacaacattctgctgattgtaactgg
tgtttattgtctgttactggagaatggtgctgaaactgactctctctggtactactatttcaacttggatggaatatttga
tgggtggtcattctcattgtaggaatggttctggctgaaactgatagaaaaatfttggctccctaccctgtccgagtgat
ccgcttggcaggatggccgaatcctactgctgatcaaaaggagcaaaagggatccgcacgtctcttcttggatgatgt
ccctctgctggttgaacatcgccctctcttcttctgctgatgctacacccatcttgggatgccaatttgcctatgtt
aagagggaagtggtgctgacatgttcaacttggagaccttggcaacagcatgctgctgttccaaatfacaacctct
gctgctgggatggtgctgacactatcttaatagtgacctccagactgtgacctgacaaagatcaccctggagct
cagttaaaggagactgtggaaacctctgttggatfttcttcttctgctgactacatcatatccttctggtgtggtgaca
tgtacatcgccgtcactcctggagaactcagtggtgctactgaagaaagtcagagcctctgagtgaggatgacttggatg
ttctatgaggttgggagaagttgatccgatgagccagttatagagttgccaacttctgatttgcagatgccctggga
tctctcttctcagcaaaaaccaaaagtcagctcattgccatggatctgcccattgagtggtgacccggatccact
gtcttgacatctatttcttfaaaagcgtgttgggtgagagtgagagatggaatgcccctcgaatacagatggaagagc
gattatggcacaacccctccaaagtctctttagagccatfacgaccaggtgaaacgcaaaacagaggaggtgctgc
tattattatccagagggtctacagacgtactcttgaagcaaaaagtfaaaaggatcaagatatacaagaagacaaa
gcaaaagatgtgatggaacaccatcaaaagatactctcattgataaactgaatgagaattcaactccagagaaaacc
atagacgcttccaccacgtctccacctctgatgatagtgaccacaaccgaaaaagaaaaatftgaaaaagacaatc
agaaaaggaaagacaagggaagatcagggaaagtfaaaagtaa (SEQ ID NO: 7)

H.s. SCN3A

atggcacaggcactgttggtaacccagacctgaaagcttccgcttcttactagagaatctctgctgctatcgaaaaacg
tctgcaagagaaaagccaaagaagcccaaaaaggaaacagataatgatgatgagaacaaacaaagccaaatagtga
cttggagctggaaagaaccttcaatftatgtagacatctccagagatggtgctcagagccccggaggacctggatc
cctactatataaataagaaaactttatagtaataaaggaaagcaatfttccgattcagtgccacctctgcttctatatt
taactccaataaacctgttaggaaatgctatcaagatttggctacattcttattcagcatgcttcatatgctcactattgac
caactgttattatgacctgagcaacctcctgactggacaagaatgtagatcacactcactggaatctataccttga
gtcactfataaaaacttggcaagagggttcttagaagattttacgttctctgctgatccatggaactgctggttccagtg
cattgtgatggcatatgacagagtttggacctggcaatgctcagcgttgaacattcagagttctccgagcactga
aaacaattcagctcattccaggtttaaagaccatttgggggcccctgatccagctggtaaaagacttctgatgtgatcc
tgactgttctgctgagcgttftgctcacttggctgacgctgttcatgggcaatctgaggaataaatgttgcagtgcc
cccaagcattctgcttgaacaaacaccacttctactttaaaggcaaatgattcaaatgggacatttgaatgtaaca
atgagcacattactggaaggattacattggagatgacagctactttatgttggatgggcaaaaagaccttactctgtg
gaaatggctcagatgagccaggttcagaagatacatctgtgtaaggctgctgaaacccaactatggctacaca
agctttagacaccttagctggccttctgctctatcttctgactcatgactcaagactactgggaaaacttaccagttgacatta
cgtgctgctgggaaaacatacatgataatfttctccttggctcatttcttgggctcatttatttggtaattgatcctggctgtgt
ggccatggcctatgaggagcagaatcagccaccttggaaagcagaacaaaaaggccgaattcagcagatgctc

5

gaacagcttaaaaagcaacaggaagaagctcaggcagttgcggcagcatcagctgctcaagagattcagtggaatagg
 tgggttaggagagctgttggaaagtcttcagaagcatcaaagtgagttccaaaagtgctaaagaatggaggaaccgaag
 gaagaaaagaagacagagagagcaccftgaaggaaacaacaaaggagagagagacagcttcccaaatccgaatctga
 agacagcgtcaaaagaagcagcttcttttccatfgatggaacagactgaccagtgacaaaaaattctgctccctcat
 cagtcctcttfgatgatccgtggctccctgtttcccaagacgcaatagcaaaacaagcatttccagttcagagctgggca
 aaggatgttggatctgaaaatgactttgctgatgaaacacagcacatttgaagacagcgaagcaggagagactcactg
 tttgtgcccacagacatggagagcgcacgaacagtaacgttagtcagccagatgctatccaggatggtgccagggctt
 ccagcaaatgggaagatgcacagcactgtgalltcaatgggtgtgttcttgggtgggcttccagctcaacgtcac
 ctactggacaacttccccagagggcaccaccacagaaacggaaatcagaaaagagaaaggttaagctcttaccagattca
 atggagatgctggagatctcttggaaaggcaagagccgtgagcatagccagcattctgaccaacaatggagaact
 tgaagaatctagacagaaatgtccgcatgctggtatagatttccaatgtgtcttctgactgggactgctgtgatgctg
 aaagtaaacatcttgaatftaattgttggatccatttggatcttgcctactatttgcattgtcttaaataccctctttag
 gcatggagcactaccatgactgagcaatfcagtagtgtgtgactgtgaaacctggcttcttaccggatttccagc
 agaaatggttctcaagatcattgcatgacttattactatttccaagaagcgtggaatatttcttggatggaattatgtcagcct
 cagtttaaggagctgtgtctcaaatgtggagggttctgtactgcgcatcactcagactgcttagagtttcaagttggca
 aaaacttggcccacactaaatagctaaftaagatcattggcaattctgtggggctctaggaaacctcacttgggttggcc
 atcatcttctcatttttctgtgtcggcatgcagcttggtaagagctacaagaatgtgtctgcaagatcaatgatgact
 gtactctcccaggtggcacatgaacgacttctccactcttctgattgtgtccgctgctgtgtggagagtgatagag
 accatgtgggactgtatggaggtcgtggccaaacctgtgccttatttcttcatgttggatgctgcaaaccttggg
 tctgaaccttcttggccttattgttgaagttcatttagctcagacaaccttgcctgactgatgatgacaatgaaatgaaatct
 gcagattgcagtaggaagaatgcaaaagggaatgattatgtgaaaaataagatgcccggagtttccaaaaagccttttta
 gaaagccaaaagtataagaatccatgaagcaataagatagacagctgcatgtccaataactggaattgaaataagca
 aagagcttaattatcttagagatgggaatggaaccaccagtggtgtaggtactggaagcagtgftgaaaaatcgaatcga
 tgaatgattatgtcattcataaacaaccaccgctcaccgtcacagtgccaattgcttggagagctgacttggaaa
 ctfaaactgaagagttcagcagtgagtcagaactagaagaaagcaagaaatfaaagcaaccagctcatctgaagg
 aagcacagttgatgttcttaccggagaggtgaaactgaaactgaaccgaaagagaccttaaccggaaagcttgg
 tttactgaaggatgtatfaaaaagtcttccattctgtcaagtaagtaagcaagaagggcaagatctgtggaatcttgc
 aaaaacctgctacagattgttgcacacactggttgcagcttcttctgcttcatgactcttccagtagtggcatgttgc
 tgaagatatacatgaaacgcgaagactatcaaaacctgctagaatgctgacaaaacttaccatataattcattctg
 gaaatgcttcaaatgggttcttattgatttcaaacatatttcaactaatgctgtgctggctagatttctgactgtgatgtt
 ctfttggtagcctggtagcgaatgcttgggctactcagaactcgggtgccatcaaatcattacggacattaaagacttgaagac
 cttaagagccttaccgggttgaaggcatgagggtggttgaatgcttcttggagcaatccctctatcatgaatgtgct
 gttgctgtctcatcttctggtgatcttagcatcatgggtgtaattgttctggcaagttctaccactgtgttaacatgaca
 accggtaaacatgttgaactagtgatgtaacaattgagtgactgtcaggctcttggcaagcaagctcgggtgaaaaactg
 gaaagtaaacattgataatgttggcgtggttacttgcactgcttcaagtgccacatttaaaaggctggatgataatgat
 gcagctgttgaacagagatgttaacttccagctgtatagaagaaatctgtacatgtattataacttctgcatcttcatctt
 tgggtcattcttactctgaatcattcattggtgctatcatagataactcaaccagcaaaaaagaagttggaggtcaagac
 atctttagacagaggaacgaaaaatattacaatgcaatgaagaaacttggatccaagaacctcagaaaccatactc
 gcccgcaaaacaatccaaggaatggtcttgaatttgaaccagacaagcttcttatacagcatatgatccatctgcct
 caacatggtcaccatgatggtgaaacggatgaccagggcaatacatgaccctagtttctccggatcaacctagtgctc
 attgtctgtcactggagaatttgcctgaagctcgtcctccagacactactactactataggtggaacatcttgaactt
 gtgggtgattctctccattgtaggtatgttctggctgagatgatagaaaaagtttctgctccctaccctgttccgagtgatc
 cgtcttggcaggattggccaatctctgctgatcaaaaggagcaaaagggtaccgacgctgctcttcttcttggatgctc
 cctctcgtggttgaacatcggcctcctgcttcttctggtcatgttctatgccatcttgggatgtccaacttgcctatgta
 aaaagggaagctggaattgatgacatgtcaacttggacacttggcaacagcatgatctgctgttccaatfacaacctctg
 ctggctgggatggattgctagcacctattcttaatagtcaccaccgactgtgacctgacacaattcaccctggcagctca
 gftaaggagactgtgggaacctctgttgggatttcttttctgcaattacatcatatcttctggttgggtgaaatg
 tacatcgggtcatctggagaacttcagttgctactgaagaaagtgcagagccctgagtgaggatgacttggatgatt
 ctatgagggttgggaaaagtgtatccgatgcgaccagttatagattcttcaactctgatttgcagctgcccgtgaf
 cctctcttctcatagcaaaaccacaagctcagcttattgcatggatgctgcccaggtcagtggtgaccggatccactg
 tcttgaatttatttgccttcaaaagcgtgttgggtgagagtgagagatggatgcccttcaatacagatggaagacag
 gttatggcatcaaacctccaagctcttattagccttattacaaccatttgaacgtaaaacaagaggaggtgctgccg
 ctatcattcagcgttaattcagatgttattttaaagcaaaaggttaaaaaatatacaagtaactataacaagaggcaatfaaa
 gggaggattgacttactataaaacaagacatgatttgaacaaactaaatgggaactcactccagaaaaaacagatggg
 agttctctaccacctctctctctctatgatagttaacaaaccagacaaggaaggttggagaaagcaaacagaaaa
 aagaaagcaaaaggaaggtcagagaaatcaaaagtaa (SEQ ID NO: 8)

H.s. SCN4A

atggccagaccatctctgtgcacctggcgccctggccctgagtgcttgcgccccctcaccgggagfctactggcagcc
 atagaacagcgggctgggagggaggcccggctgcagcgggaataagcagatggagattgaggagcccgaacgga
 agccacgaaagtactggaggctggcaagaacctaccatgatctacggagacccccgccggaggtcatcggcatccc
 cctggaggacctggatccctactacagcaataagaacctctatctactcaacaaggcaaggtctcatccatgcgcttcca
 gccacacctgctctctacctgctgagccccctcagcgtagtcaggcgcggggccatcaaggtgctcatccatgcgcttcca
 gcatgttcatcatgatcaccatcttgaccaactgcgtattcatgacctgagtgaccgccctccctggccaagaatgtggag
 tacaccttacagggatctacaccttggatccctcatcaagatactggcccggagcttctgtctgacgacttcaacttctc
 cgggacccctggaactggctggactcagtgatcatgatggcgtacctgacagagtttggacttgggcaacatctcag
 cctgaggacctccgggtgctgcgggcccctcaaaacctacacggctatcccagggtgaagacgatctggggggccct
 gatccagctgggaaaaactgaggcagaagtgtgctgctggccccgcgtcaacgacaccaacaccagtggtacagcaat
 gacacgtggtacggcaatgacacatggtatggcaatgagatggtgtacggcaatgactatggtatgccaacgacacgtg
 gaacagccatgcaagctgggccaaccaacgataccttgattgggacgctcatcagtgatgaagggaacttctacttctg
 gagggtccaacgatgccctgctgtgggaacagcagtgatgctgggactgccctgagggttatgagtgcatcaagac
 cgggagggaaccccaacttggctacaccagctatgacacctcagctgggcttctggctcttccgctcatgacacag
 gactattgggagaaccttccagctgacctcagcagcagctggcaagacctacatgatcttctggtgtcatcttctctg
 ggcttcttctacctcaatctgatcctggcctggtggccatggcctatgcccagcagaatgaggccacctggccgag
 gataaggagaagaggaggttcaagcagatgctgagaagtcaaaaagcaccaggaggagctggagaaggccaag
 gccgccaagctctggaaggtggggaggcagatgggaccagccatggcaagactgcaatggcagcctggacac
 atcgaaggaggagaaggagccccgaggcagagcagcagcggagacagcggcatctccgacgcatggaagaactg
 gaagaggccccacaaaagtgccaccatggtgtgacaagtgcgccacaagtgctcatatggaactgctgcgccccgt
 ggctgaagtcaagaacatcaccctgatctgatgaccggttctgtggactgggcatcaccatctgcatctgtctca
 caccctctcatggccatggaacattacccatgacggagcacttgaacagctgctcacttgggcaacctggcttca
 ggcatcttcaagcagagatggttctgaagctgattgcatggaccctacagatattccagcagggttgaatacttcca
 cagcatctctcaccctcagctgtagagctaggcctggccaacgtacaggactgtctgtctacgctccttccgctg
 ctgcgggtctcaagctggccaagctgtggccaacgctgaacatgctcatcaagatcattggcaaltcagtgggggcgtg
 ggtaacctgacgctgggtctggctatcatctgttctcttccgctgggtgggcatgcagctgtttggcaagagctacaagg
 agtgcgtgtgcaagattgccttggactgcaacctgccgctggcaccatgcatgatttctccactcctctctctctctcc
 gcatcctgtcggggagtgatcgagacctgtgggactgcatggaggtggccggccaagccatgtgctcaccgtcttcc
 ctcatgtgcatgtgcatcggcaacttgggtctgaacctgttctggctctgctgctgagctcctcagcggcagactctg
 gcagcctcggatgaggatggcgagatgaacaacctgcagattgcatcggcgcatcaagttgggcatcggttggccaa
 ggcttctctctgggctgctgcatggcaagatcctgagccccaaaggacatcatctcagcctcggggaggctgacggg
 gccggggaggctggagagcgggggagactgccccgaggatgagaagaggagcccccaggaggacctgaa
 gaaggacaatcactcctgaaccacatgggcttggctgacggcccccatccagcctcagctggaccaccttaacttcat
 caacaaccttactgaccatacaggtgccatcgccctccgaggagtccgacctggagatgccaccaggagggaac
 cgacacttctcagagcctgaggatagcaagaagccgccagcctctatgatgggaactgtccgtctgacgacag
 ctgactacaagcccccgaggagacctgaggagcagcagaggagaacccccagggggagcagcctgaggagtg
 ctctactgaggcctgctgcaagcctgccccctctactgagacatctcccaggccgtgggaagaggtgggactc
 tgcgaggcctgcttcaagattgtcagcacaactggtcagaccttcatgttctcatgatcctgctcagcagtggggct
 ctggccttcgaggacatctacattgagcagcggcagtcattcgcaccatctagaatatgccgacaaggtcttccactaca

tcttcatcatggagatgctgctcaaatgggtggcctacggcttfaaggtgtactfcaccaacgcctgggtgctggetcgacttcc
tcatcgtggatgctccatcatcagcttgggtggccaactggctgggctactcggagctgggacccatcaaatccctgcggac
actcggggccctcgtcccctgagggcactgtcccgaftcagggcatgaggggtggtggaacgccctcctagggccc
atccccctcatcatgaatgctgcttgtctgctcctatcttctggctgatctcagcatcatgggtgtcaacctgtttgccggcaa
gttctactactgcatcaacaccaccctctgagagggtcagatctccgaggtcaacaacaagtctgagtgcgagagcctc
atgcacacaggccaggctccgctggctcaatgtcaagggtcaactacgacaacgtgggtctgggctacctcctcctcctgag
gtggccacctcaagggttgatggacatcatgtatgcagccgtggactcccgggagaaggagagcagccgcagtagc
agggtgaaccttacaftgactctctacttftgcatcttcatcatcttggctccttcttaccctcaaccttcttcaatggcgtcatcatt
gacaactcaaccagcagaagaagaagttaggggggaaagacatctttagcgggagaacaagaataataacg
ccatgaagaagcttggctcaagaagcctcagaagccaattccccggccccagaacaagatccagggcatggtgtatga
cctcgtgacgaagcagccctcagatcaccatcatgatcctcatctgctcaacatggcaccatgatggtggagacagac
aacagagccagctcaagggtgacatcctgtacaacatcaacatgatcttcatcatcttcaaggggagtgctgctca
agatgctcgcctcgcagtaacttacccttggctggaacatcttgaacttctgctgctcatcctgtccattgtgggctt
tgcctctctgactgacccagaagtacttctgttaccacgctgttccgtgtgatccgctggcggcggatggcggtgctc
tgcggctgatccggggccaaggcatccggacgctgctgttccctcatgatgctgctccttcccttcaacatcg
gcctcctccttctctgtcatgttcatctactccttctggcatgtccaacttgcctacgtaagaaggagtgggcatcga
tgatgttcaactcagacctcggcaacagcatcatctgctgtcagatcaccacgctggccggctgggacgggctc
ctcaacccatctcaacagcgggccccagactgtgaccccaacctggagaaccggccaccagtgcaagggtgact
gggcaacccctcctcagcctctgcttcttctgagctatatacatctcttctcctcctcctggttcaacatgtacatcgccat
catcttgagaactcaatgtggccacagagagagcagcagcccccttgggtgaagatgactttagatgttctacgagac
atgggagaagttcagccccgacgccaccagttcatcgcctacagccgctctcagacttctggacacctgcaggaac
cgtgaggtgattgccaagcccaacaagatcaagctcatcactggacttgcctatggtgcccaggggacaagatccactgc
ctggacatccttcttgcctgaccaagaggctcctgggtgactctggggaatggacgcccctcaagcagaccatggagga
gaagttatggcagccaacccctcaagggtgctctacgagccatcaccaccacctcaagaggaagcacgagggagt
tgcgcatcaagatccagagggcctaccgcccacctgtacagcgtcctgaagcaggtcctacatgtaccgcca
cagccacgacggcagcgggatgacgccccgtgaaaggagggtgcttggccaacccatgagcaagatgtatggcc
acgagaatgggaacagcagctcgcgaagcccggaggaagaaggcagggcagggcagggcagccacctatggggc
tcatgcccacagccccagacactgctggcctcccgcctcctcccccaggcagactgtcgcgccagggtgtcaagga
gtctcttctag (SEQ ID NO: 9)

H.s. SCN5A

atggcaacttcttacttaccctggggcaccagcagctccgcaggttcacacggggagtcctggcagccatcagaagcg
catggcagagaagcaagcccggcctcaaccacctgcaggagagccgagaggggctgccgagggagggctccc
cgccccagctggacctgcagggcctcaaaaagctgccagatcttatggcaatccacccaagagctcagggagagc
cctggagacctggacccttctatagcaccaaaagacttctcgtactgaataaaggcaagaccttccggttcagt
ggccaacagccttctgtctcctcagctccctccaccatccggagagcggctgtgaagattctggttactcgtcttcaa
catgctcatatgtgaccatctcaccactgctgttcatggcccagcagacctccacctggaccaagtatgtcag
tacacctcaccgccaattfacactttagtctctgtcgaagattctggctcagggcttctgctgacgcttcaacttctctg
ggaccttggactggctggactttagtgtgattatcatggcalacacaactgaatttggacctgggcaatgtctcagcctt
acgaccttccgagctccggccctgaaaactatatacgtcaattcagggtgaagaccatcgtggggccctgatcca
gtctgtgaagaagctggctgatgtatgctcctcagcttctgctcagcgtcttggcctcctcagcctcagcttctat
gggcaacctaaaggcacaagtgcgtgcgaactcagcagctcaacggcaccacacggctcctggagggccgacggctt
ggtctgggaatccctggaccttacctcagtgatccagaaaattacctgctcaagaacggcaccctgatgtgtactgtgtg
ggaacagctctgacgtggacatgtccggaggctaccgggtgcctaaaggcagggcagaaccccaccacggctaca
ccagcttccatttgcctggccttctgactctccgctgatgacgaggactgctggagcgcctctatcagcag
acctcaggtccgaggaagatctacatgatcttctcatgcttgccttctcctgggctccttctcctggtgaacctgatcc
tggcctggtcgaatggcctatgaggagcaaaccaagccaccatcgtgagaccgaggagaaggaaaagcgtctcc
aggaggccatggaatgctcaagaaagaacacgagccctcaccatcaggggtgtggataccgtgtcccgtagctcctt

5

gagatgtccctttggccccagtaaacgccatgagagaagaagcaagaggagaaaacggatgtcttcaggaactgagg
 agtgtggggaggacaggtctccccagctgactcagaagatgggtccagcaatgaatcatctcagcctcaccctgggc
 ctacagcaggactctatgaagccacgttccagccgaggagcatttcccttccagggcagacactgggtctgaagca
 gatttgcagatgatgaaaacagcacagcgggggagagcagagccaccacacatcactgctggtgccctggccctgc
 gccggaccagtgccagggacagccagctcccggaaacctcggctctggccacgccctccatggcaaaaagaacagc
 actgtggactgcaatgggggtgtctcattactgggggagggcagccagaggccacatcccaggaagccactcctcc
 gccctgtgatgctagagcaccgccagacagaccagccatcggaggagccagggcggccagatgctgacctccc
 aggcctcctgtgtatagatggcttcgaggagccagggagcagcggcagcggccctcagcgcagctcctcaccagcg
 cactggaaagagttagaggagtctgccacaagtgtccacatgctggaacctctcggccagcgtacctgatctgggagt
 gctgccgctgtggatgtccatcaagcagggagtgaafttgggtgtatggaccggttactgacctaccatcactatgtg
 catgactcaacacactctcatggcgtggagcactacaacatgacaagtgaatfcagggagatgctgcaggtcggaaa
 cctggtcttcacagggatttccacagcagatgacctcaagatcattcccctcagccctactactactccaacagggct
 ggaacatcttcagacagcatcatcgtcatcttagcctcatggagctggcctgttcccctcatgagcaactgtcgtctgcg
 ctcttcccctgtcgggtctcaagctggccaaatcatggccaccctgaacacactcatcaagatcatcgggaactca
 gtgggggactgggaacctgacctggtgctagccatcatcgtgtcatcttctgtgtgtggcatgagctcttggcaa
 gaactactcggagctgagggacagcagcactcagcctgtgctcctggtgcacatgatggactcttcatgctctcctc
 atcttccgcatcctctgtggagagtggatcgagaccatgtgggactgcatggaggtgtcggggcagctcattatgctgtg
 tcttctgtgtgtatgtcattggcaacctgtgtctctgaatctcttctgctgtcagctcctcagctgcagacaacc
 tcacagccctgatgggacagagagatgaaacaacctccagctggccctggcccgatccagaggggctgctgttgt
 caagcggaccacctgggattctgtgtgtctcctgcccagcggcctcagaagcccgcagcccttggccaggggc
 cagctggccagctgcaatgccaccctactccccgccacccccagagacggagaaggtgctcccaccggcaaggaa
 acacggtttaggaagggcagcaaccagggcacccccgggatccagagcccgtgtgtgtgcccactgctgtg
 gccgagtccagacacagatgaccaagaagaagatgaggagaacacctggggcagggagggaggtccagcaagcagc
 aggaatccagcctgtgtccggggcccagagggccctccggattccaggacctggagccaggtgtcagcagactgcc
 ctctgagggccgagggcagctcatctcagccgactggcggcagcagtggaagcgggaaccagggcccaggggtgcg
 gtgagaccacagggacaggtgctccgagggcagcagcagacatgaccaacaccctgagctcctggagcagatcc
 ctgacctcggccaggtgtcaagaccagaggactcctcactgaaggctgtgtccggcgtgtccctgtgtgctgctg
 gacaccacacagggcccagggaaaggtctgtggcgggtgctgcaagacctgtaccacatcgtggagcacaagctgttgc
 agacatcatccttcatgatcctactcagcagtgagcgtggtcctcagggacatctacatagaggagcggaaagaccat
 caaggttctgtgtgatgcccagcaagatgttcacatgtcttctgtgtggagatgctgtcaagtgggtggctacggctt
 caagaagtacttccaatgctgtgtgtgctgacttctcctcctcgtagacgtctctgtgtcagctgtgtgccaacacc
 tgggttctggcagatggggccatcaagtcactgaggcgtgctgactccgtcctctgagagctctgtcagcttga
 gggcatgaggggtgtgtcaatgccctgtgtggcggccatcccctccatcatgaactgctcctcgtgtcctcacttctg
 ctcatctcagcatcatggcgtgaacctcttgggggaaagttgggaggtgcatcaaccagacagggagactgtcctt
 tgaactacaccatcgtgaacaacaagagccaggtgtgagctctgaactgaccggagaattgtactggaccaaggtgaaag
 tcaacttggacaactgggggcccgggtacctggccctctgcaaggfggcaacattaaaggtggtgagcattatgtatgc
 agctgtggactccaaggggtatgaaagcagcctcagtggaatacaacctctacatgacatctatttgcatttctcact
 ctgtgggtcttctcaccctgaacctcttattgtgtcatcttgacaactcaaccaacagaagaaagttagggggccag
 gacatctcatgacagaggagcagaagaagtactacaatgccatgaagaagctgggtcctcaagaagcccagaagccc
 tcccagggcccctgaacaagtaccagggcttcatatfcgacattgtgaccaagcagggccttggactaccatcatgttct
 atctgttgaatgtgtaccatgatgtgtggagacagatgacaaaagctctgagaaaatcaacatctggccaagatcaacc
 tgccttggggcacttccagagcagtgatgtatgtcaagctggtcctcggccactactacttccaacaagctgggaata
 tcttgcacttctgtgtgtcatcctcctcctcgtggcactgtctcctggacatccagaagacttcttctccccgacgt
 ctccgagtcatccctggcccgaataggccgcatcctcagactgactccaggggccaaggggatccgacgtgtct
 ttgccctcatgatgtccctgctcctctcaacatcgggctgtctcttctcctgtcatgttacttactccttggcatgg
 ccaacttgccttatgtcaagtgggaggtgcatcagcagatgtcaactccagacctcggcaacagcatgtgtgctc
 ttccagatcaccagctggccggctgggatggcctcctcagccccatcctcaacactggccgccctactcagaccac
 tctgcccacagcaatgctcctcgggggactgcccagcccagcctgggcatcctcttctcaccactacatcatcat
 ctcttctcctcgtgtgtaacatgtacattgcatcatcctggagaactcagcgtggccacggagggagcaccgagcc
 cctgagtggagcacttcgatatttctatgagatctgggagaaatfgaccagagccactcagttatgagatctcgggt
 cctgtctgacttggcagctcctgtctgagccactcctgatcccaagcccacagataagcctcatcaacatggacctg
 cccatgtgtgagtgaggaccgcatcattgcatggacattcttctccttccaaaagggctctgggggagctgtggggag
 atggacggcctgaagatccagatggagggagaafttcatggcagccaacctcaagatctctacgagccatcaccac
 cacactcggcgaagcagcaagaggtgtcggcctatgtatccagagagcctccagggcactgtgtcgaacgtctt
 tgaagcagctcctctcttctcctcagcagggcggcagcggcctctccgaagagatgccccagggagggcctc
 atcgcctacgtgtatgagaaacttctcccagccccctggcccacctccagctcctcctcctcctcacttctccacc
 tctatgacagtgactagagccaccagcgaataacctccaggtggggggtctgactacagccagatgaagatctcgc
 cgacttcccccttctcggacagggaccgtgagtcacatgtgta (SEQ ID NO: 10)

H.s. SCN7A

atgttgctcaccagaacctaaggcctgttccctfctaataagagctcttgaactfataaaacagcatattgctaaaacac
ataatgaagaccatgaagaagaagactfaagccaactcctgattggaagttggcaaaaagctccatttattatggaaac
ctttctcaaggaaatgggtgcagagccctgggaagatgtggaccatattactacaagaaaaaatactttcatagatfaaata
aaaatagaacaatctcagattcaatgcgcttccatctgtgtacattgtctcttcaattgtattagaagaacaactatcaag
gttttgatcatcccttttccaactgttattctaaffagtgtcctgattgattgcgtattcatgtcctgactaattggcaaaatgg
agaccagatattagagaatacttggcttggaaattacacattgaaactgttgaactctttgcaagaggtgtctgggcaggat
catttccctcctcgggtgatccatggaaactggctcgaattcagcgttaactgtgttggaggtattataagatactcactctggact
tattccaacgcttcaactcaagaactttgagaatttaaaaatttccctttaaactcaaggtctgaaaaccctttaggggtc
ctgatccactgcttgaagcagcttattgggtcattatcctaactctgttttctgagcatatttcttaattgggatgggctctt
catgggcaactgaaacataaatgtttcgatggcccaagagaatgaaatgaaacctgcacaacagaactgaaaccc
atattatattcagaaacagaaacttttattttggaaggagaaagatatgtctcttgggcaacaggacagatgctggt
cagtgctcgaaggatattgtgtgtaaaagctggcataaatcctgatcaaggcttcaaaatttgacagtttggctgggccc
ttatttccctatttccgttaattggctcaggatfaccctgaagcttattaccagatactttatgtctctgggaaggtctacatg
atatttttgggtgtaagtttttcttctttatattggcaagtttctttaggcatacttggcatggcctatgaagaagaaaag
cagagagttggtaaatatcaagaagattgaacaaaattcaacagactggaaaagaactcaagaaggaaatgaaaca
gatgagggcaagaccatacaaatagaaatgaagaaaaggtcaccaatttccacagacacatcattggatgtgtggaagat
gctactctcagacataaggaagaactgaaatccaagaalatgccattactggtataaattgtaaaaactttcttga
tctggaattgtctccctgttggtaaaatgaaagattgtccatagattataatgacaccattactgatctttcttatacata
tgcataatttaaacgtattttctgacctggagcattatccaatgagtaacaaactaacactcttcaacattggaacct
gttttctcattggaatttccacagcagaatgatttttaaaataatgcaatgcatccatagggatattccaagtaggttgaacat
ttttagatagatgatgttccatggttlaatagaactttgtctagcaaatgttgcaggaatggctcttcttcgattatcaggatg
ttaagaatttcaagttgggaaagtattggccaacttccagattttgatgtggtctcttagtaactcatgggtggccctgaaag
acttggctcgttgtttcacattcatcttcttctgctgcatcggcatgaagctgttggtaagaattatgaagaatttctctgc
cacatagacaaaagactgtcaactcccacgtggcactgatgacttttccactcctctgaatgttccgaattctctgtg
gagagtgggttagagaccttgggactgtatggaggtgagcggcaactcctggtgtatccttttaccctgatggctatttfaat
tggaaatttactggtacttaccctgttctgacctggtgagctcatttagttcatgcaaggatgtaacagctgaagagaataatg
aagcaaaaaatcaccagcttgcagtggaagaatfaaaaaaggaataaactatgtcttctaaaatactatgcaaaacacaa
aatgtcccaaggacacaatggaccatgaaatgaggtatattgtaaaagagatatttctgaccatacccttctgaattgagc
aacacccaagatttcaagataaggaaaaaagcagtgccacagagaaaaacgctactgaaaatgagagccaatcact
tatccccagctcctagtctcagaactgtaccaattgcttccaggaatctgatagaaaactggataaataaggagattca
gagtaagctgtggtgagggcagcaaaagagaaaaaaagcaatctagctcatctgaatcagactgttgaattgctatct
ctgaagaagaagaatgttctatggaggtgaaagatcaaacatctgaaaaatgggtgagacgcggatcttacttggctca
aatcagtgggatccaagaaaggaaaaatctggcagaacatcaggaacctgctgcaagattgtagagaacaattggtt
taagtgtttattgggctgttactctgctcagcactggcactctggcttttgaagataatataatggatcagagaaagacaatta
aaattttatagaatatgctgacatgatcttacttatacttcaatttggaaatgcttctaaaatggatggcatatggttttaaggcc
tatttctaatggctgtacaggctggactcgtggtgttattgtgtttgctttagcttaaataggcaaaactcgggaagaacta
aaacctcttattccatgaaattcctcggccctcagagttctatctcaatttgaagaatgaaggtggttggagagcttggat
caaaaacaccttaccacttgaatgttcttctgtctcctgatgatctggctgatttttagtatcatgggagtagacttattgct

ggcagattctatgaatgcattgaccaacaagtggagaaaggttcctcatctgaagtcataaagaagtggtgaaag
cctctgttfaacgaatccatgctatgggaaaatgcaaaaatgaacttggataatgtggaaatggttctctctgctcaagt
agcaacatftaatggatggatcactatfatgaattcagcaatgattctgtgctgtaataacagcctcatttgaagcaacat
ctacatgattgttactttatcaactftatataatggagatfttccctctgagatgctgattactgttattatgataatfcaaca
agcataaaataaagctgggaggctcaaatatcttataacgggtfaaacagagaaaacagfaccgcaggctgaagaagctaa
tgtatgaggatttcaagaccagtacctgcccattaaacaagctccaaggattcatctttgatgtggaacaagccaagctt
ftaatgtcattgtatggttcttataatgttccaagcaatgccaatgatagacactgatgttcagagctcaaatgtccattg
ctctactggattaactcaatfttgtatgctatactatggaaatgatactgaagctatcgccttccggtgttttattccacat
tgcgtggaacatfttggatttgggttatttctccacacaggactatgctgcctatgacagtaggaacctactgtgcct
cctcactgtgcaactgatactctcaccggatcattcacatgctgcgtctggaaaaggaccaaaagggttccataatctgat
gtctcttggatgctgctcctcccagcattatgaacatcattctctatctctctggtcatgttcatctatgccgtatttgaagt
ataatftgctatgttaaaaaagaagctggaatfatgatgtgcttaatfttgaaccttggcaacagatgctctgcttfttca
agttgcaataatgctgggtggatggatgctgcaatfttcaacagtaaatggctgactgtgactgctgataaaaatfaacc
ctgggactcaagftagaggagatftgggaaccctctgttgggatttttatttggcagttatctctcatatcattggctgatca
ttgtaaatatgtacattgttgtcatggagttttaaattgcttcaagaagaaaaacaagacctgagtgaaagatgatttag
gaaatfttccaggtatggaaaaggfttgcctgatagaccagctacatagactctagcaagcttccagatttgcagctgct
cttgcctcctcttctatggcaaaaccaacaaggccagctcattgcttggacctccccatggctgttggggacagaatt
cattgcctcgatatacttactgttftacaagagagttatgggtcaagatgtgaggatggagaaagtttccagaaatagaat
cagggfttftagccaacctfttaagatcacatgtgagccaattacgactcttgaaacgaaaacaagagcagttcag
caaccatcattcaacgtgcttataaaaatfaccctgagggcaaatgacaaaaatcacatagatftcatatgatagatggtg
acagagatgtcatgctactaaagaaggtgcctatfttgacaaaagctaaggaaaagtcacctattcaaaagccagatctaa
(SEQ ID NO: 11)

H.s. SCN8A

atggcagcgcggctgctgaccaccaggccctgatagttcaagccttccacctgagtcactgccaacattgagagg
cgcaatgctgagagcaagctcaagaaccaccaaaaggccgatggcagtcacgggaggacgatgaggacagcaagcc
caagccaaacagcgacctggaagcagggaaagattgcttctatctacggggacatccccaaaggcctgttgcagttc
cctggaggacttggaccatacttggacgcagaaaacctttagtataaacagagggaaaactctctcagatttagtg
ccacgcctgctgtacatttaagtctttaaactgataagaagaatagctatfaaaatftgatacatcagatfttagcatgat
cattatgtgcactatttgaacactgtgtattcatgactfttagtaacctcctgactggtcgaagaatgtggagtacacgttca
cagggattatacatftgaaactagtgaaaatcattgcaagaggttctgcatagatgctttaccttttacgggaccatgg
aactggttagattcagtgatcatgatggcgtatataacagagtttgaacctaggaatgttccagctctacgcactttcag
ggtactgaggccttgaaaaactattcggtaatcccaggcctgaagacaattgtgggtgcccctgattcagctctgtgaagaaac
tgtcagatgtgatgctgacaggtftctgcctgagtggttctgcttgcctgactggactgcagctgttcatgggaaacctcga
caagtggtgtgtggccataaactcaacgagagctatctgaaaatggcaccaaaaggcttggattgggaaagatataca
acaataaaacaatftctacacagttcctggcatgctggaaccttactctgtgggaacagttctgatgctggcaatgccca
gagggataccagtgatgaaagcaggaaggaaccccaactatggttacacaagtttgaactfttagctggccttctggc
atfttctgcctttagaccaggactattgggaaaactftgatcaattgactttacgagcagccgggaaaacatacatgatctt
ttcgtctgtgcaiccttgggttcttctatctggtaactgatctggctgtggtggccatggcttatgaagaacagaatcag
gcaacactggaggagcagaacaaaagaggctgaatftaaagcaatgtggagcaacttaagaagcaacaggaagag
gcacaggctgctgcatgcccacttccagcaggaactgtctcagaagatgccaatagaggaagaggtgaaagaggagg
ggctccccctggagctcttgaatctctaaactcagctcaaaagatgcaaaaggaagacgtaacaggagaaagaagag
gaagcaaaaaggaactctctgaaggagaggaaggggatcccagaaaggtfttaagtcagagtcagaagatggcat
gagaaaggaagccttctggctgcccagacaacagaataggaggaatfttccatcatgaatcagtcactgctcagatccc
aggctcgccttctctcccgccacaacagcaagcagcagctctcagttcaggggacctgggcggttccgagacccgg
gctccgagaatgagttcgcggtgacgagcacagcagcaggtggaggagagcagggccggcggactccctctcatcc
ccatccgggcccgcgagcggcggagcagctacagcggctacagcggctacagccaggcagccgctcctcgcgcatc
ttccccagcctgcggcgacgtgaaagcgcaacagcagcaggtggactgcaacggcgtggtgctccctcatcggcgcccc

ggctccacatcggcggcgctcctgccagaggctacaactgaggtggaalftaagaagaaggccctggatcttfta
 gttccatggaccaatfagccctctacggcggaaggacagaatcaacagtataatgagtggtttacaatacactagtaga
 agaactggaagagctcagagaaagtcccccatgctgtataaafttccaacactttctcatctgggagtgccacccc
 tactggataaaactgaaagagattggaactfgatagttatggaccctttgtggatttagccatcaccatctgcatcgtctga
 atacactgfttatggcaatggagcaccatcctatgaccaccacaattgaaacatgctctggctgtaggaaatctggtttcactgg
 aatfttcacagcggaaatgtctgaagctcatagccatggatccctactatatttccaagaaggttggaaacatfttgacggga
 ttattgtctccctcagfttaatggaactgagctagcagacgtggaggggcttfcagtgctgcgacttccgattgctccgag
 tcttcaatfggccaaatcctggcccacctgaacatgctaatacaagatttggaaatfagtggtgcccctgggcaacctg
 aactggtgctggccattatgtctcatcttccgctggtggggatgcaactcttggaaaaagctacaagaagagtgctgctgc
 aagatcaaccaggactgtgaactcctcgtggcatatgcatgacttttccattcctcctcattgctttcagtggtgctgc
 ggagtggaftgagaccatgtgggactgcatggaagtggcaggccaggccatgtgctcattgctttatgatggctatggtg
 attggcaactgggtgctgtaacctgttctggccttctcctgagctcctcagtgcaacaacctggctggccacagatga
 cgatggggaaatgaaacaacctccagatctcagtgatccgtatcaagaagggtgtggcctggaccaactaaaaggctcagc
 ccttcatggcaggccactttaagcagcgtgaggtgatgaggtgaagcctctggatgagttgatgaaagaaggccaact
 gctatgccaatcacaccggfagacatccaccggaatggfagctccagaagaatggcaatggcacaaccagcggcatt
 ggagcagcgtggagaagtacatcattgatgaggaccatgcttctcaacaaccccaactgactgtacgggtaccc
 attgctgtggcgagctgactttgagaacctcaacacagaggatgtagcagcagtgctggaatcgaaggcagcaaatg
 aactagatgacaccagctcctctgaaggaaaccattgatatacaaccagaagtagaagggtccctgtggaacagcc
 fgaggaaactfagatccagatgctcctcagaaaggttggctcagcggctcaagtgctggcaggtcaaacatcgaggaa
 gggctaggcaagtctgggtgacatcctgggaaacctgcttctcctcagtgaggacacaactggtttgagacctcatcatct
 catgattctgctgagcagtgccgcccctggcctcggagacatctacattgagcagagaaagaccatccgaccatcctgga
 atatgctgacaagaatctcaccatatacttcatcctggagatgttctcaagtggacagcctatggcttctgcaagttctacca
 atgctggtgtggctggacttctcattggtgctgctctttagtcagcctatagctaagccctgggctactcggaaactagg
 tgcataaagtccctfaggaccctaaagactttgagaccctaaagacctatcacgattgaaaggatgaggggtggtggtg
 aatgcttgggtggcgccatcccctccatcatgaatgctgctggtgtctcatcttctggctgatttccagcatcatgggag
 ttaactgtttggcgggaaagtaccactactgcttfaatgagactctgaaatccgattgaaattgaaatgtaacaataaaaaat
 gaatgtgaaagccttatggaggggaaacaatacagagatcagatggaagaactggaagatcaacttggacaatgttggggc
 aggatacctggccccttcaagtagcaaccttcaaggctggatggacatcatgtatgcagctgtagattcccggagccct
 gatgagcagcctaagtatgaggacaatactacatgtacatctatttgcctctcctccttccgctccttccaccctgaa
 ctgttcatgtgtcatcattgataactcaacaacaaagaaaagtctggaggctcagacatctcatgaccgaagaaca
 gaagaagtactacaatgccatgaaaagctgggctcaagaagccacagaacctattcccccccccttgaacaaaatcc
 aaggaatcgtctttgatgttgcactcagcaagccttgacattgtatcatgatgctcatctgcttlaacatggtgacaatgatg
 tgggagacagacactcaagcaagcagatggagaacatcctctactggattaacctggtgtttgtatcttctcactgtgag
 tgtgtctcaaaatgtttgctgtaggcaactacttaccattggctggacatcttgcacttctggtgtagtcatcctccat
 tgtgggaatgttctggcagataaattgagaatacttggttcccccaacctattccgagctatccgattggcccgtattggg
 cgcacttgcgtctgatcaaaaggcgaagggttccctgctcttggccttaatgatgcttgcctgcccctgttcaaca
 tggccttctgcttctctgctatgttcatcttctcattttgggatgtccaatttgcataatgtaagcagcaggctggtatcg
 atgacatgttcaactfagacattfaggcaacgatgatctgctgttcaaatcaaacctcagctggttggatggcctgc
 tctgcccactcaaacgccccctgactgcagcctagataaggaacaccaggagtggttfaaggagattgtggg
 aaccctcagtgggcacttcttcttgaagctacatcatctcttctcaatgtcgtgaaacatgtacattgccatcatcctg
 gagaactcagtgtagccacagaggaaagtgcagaccctctgagtgaggatgactttgagacctctatgagatctgggag
 aagttcagcccgatccaccagttcattgagctgtaagctggcagacttgcagatgcttggagcatcctctccgagt
 gccaaagccaatcattgagctcatcgtatggatctgccaatggtgagcggggatcgcacatccactgctggacatcct
 ttgcttaccacaagcgggtcctgggagatagcgggagttggacatcctggcagcagatggaagaggggttctggtgc
 atccaactcttcaaaagtctttagcagccaatcaaacacactgctcgaagcagaggaggtatctgcaaggtgctcct
 gcagcgtgctaccggggacattggcaagcggggcttcatctgcaaaaagacaacttcaataagctggagaatggag
 gcacacaccgggagaaaaagagagcaccctctacagcctccctcccgtctatgacagttaactaaacctgaaaag
 gagaaacagcagcgggacaggaaggaaaggaaagagcgaagacaaaagaggtcagagaatcaagtggt
 ag (SEQ ID NO: 12)

H.s. SCN9A

atggcaatgtgcctccccaggacctcagagctttgtccatttcacaaaacagctctcttgccctcattgaacaacgcattgct
gaaagaaatcaaggaaacccaaagaagaaaagaaagatgatgatgaagaagcccaagccaagcagtgacttgaa
gctggcaaaactgccccttcatctatggggacattcctccggcatggtgfcagagccctggaggactggaccctact
atgcagacaaaaagactttcatagatfagaacaaaggaaacaaatctccgtttcaatgccacacctgctttatatactgttct
cctttcagctccttaagaagaataatfataagatfittagtaactcctttatcagcatgctcatatgctgactattctgaaaaact
gcatafittgaccatgaataaccgccggactggaccaaaaatgctgagtagcttttactggaatatacttttgaaact
gttaaaaaactgtgcaagagggcttctgtgtaggaattcacttttctgtagccgtggaactggctggattttgctgctattg
ttttgctgattfcaagaaatfagaacctaggcaatgtttcagctcttcgaacttcagagattgagagcfttgaaaactattct
gtaatccaggccgaagacaattftaggggctttgatccagtcagtgaaagaactttctgatgctcatgatcctgactgtgttc
tgtctgagtggtttgcaactaattggactacagctgttcatgggaaacctgaagcataaatttttcaaaactgtaaaata
tgaacattagaagcataatgaataacctagagagtgaaagaactttagaataatfitttacttgaagatccaaga
tgctctcctttgtgtttcagcacagatcaggtcagtgccagaggggtacacctgtgtgaaaattggcagaacctgatta
tggctacagagctttgacactttcagctgggcttcttagcctgttttaggctaatacceaagattactgggaaacctttac
caacagagctgctgctgctgctgctgcaaaacctacatgatctttgtcgtagtgattttcctgggctcctttatcfaataaacttg
atcctggctgtggttccatggcatatgaagaacagaaccaggcaaacattgaagaagctaaacagaagaattgaattt
caacagatgttagaccgtctaaaaagagcaagaagaagctgaggcaattgcagcggcagcggctgaaatacaagat
taggagaagcagaattatgggctctcagagagttcttgaacatccaaactgagctctaaaagtctaaagaagaag
aaacagaagaagaagaagaatcaaaagaagctctccagtgagagggaaagggagatgctgagaattgtcgaataca
gaaacagaggacagatcaagaagaaagtctccacttgggtgctgaagggcagatggcagcagatgaaagagggtgtc
taccccaatcagtcaccactcagcattcgtggctcctgtttctgcaagcgaagcagcagacaagaacttttagttcaaa
ggcagaggaagagatagatcgtgactgaatttccgatgatgagcagcagcattttggagacaatgagagcagaag
gggctcactgtttgtgccccacagacccagggagcagcagcagtaacatcagccaagccaagtaggtccccaccaatg
ctgccggtgaaagggaatgcaacagctgtgactgcaacgggtgtggtctccctggtgatggagcctcagccctcatg
ctccccaatggacagcttctgcccagaggcagaccaatcaatacacaagaaaggcgttgtatgttctatctcctttcag
aggatgctgaaatgatcccaacctcagacagagagcaatgagtagcaagcatfatacaaacactgtggaagaacttg
aagagtccagacaaaaatgtccacttgggtggtacagattgcaacaaaattctgatctggaattgctcctcatattggataa
aattcaaaaaatgtatctatttattgtaattggtcctttgtagatcttgaattaccattgcatgtttaaacaattattatggc
tatggaacaccaccaatgactgaggaattcaaaatgactgtctataggaatttggctttactggaactttgcagctgaa
atggtattaaaactgattccatggatccatagatfittcaagtaggctggaatafittgacagccttattgtactttaagtt
tagtggagctcttttagcagatgtggaaggattgtcagttctgcatcattcagactgctccagcttcaagttggcaaaat
cctggccaacattgaacatgctgattaagatcattggttaactcagtaggggctctaggtaacctcaccttagtgttggccatca
tcgtcttattttgtgctgctggcatgagctctttgtaagagctcaaaagaatgtgtctgcaagatcaatgatgactgtac
gctcccaggtggcagatgaacgacttctcactcctcctgattgtgttccgctgctgtgtggagagtgatagagacca
tgtgggactgtatggaggtcgtggtcaagctatgtgcttattgtttacatgatgtcatgtcattggaaacctggtgtcct
aaacctatttctggcctfataatgagctcatttagttcagacaatcttacagcaattgaagaagacctgatgcaaaacctc
cagattgcagtgactagaattaaaaagggaataaattatgtgaacaaaccttacgtgaattfcttcaaaagcattttcaaaa
agccaaaagattccaggagataagacaagcagaagatctgaatactaaagaaggaaactataatcttaaccatacactgct
tgaatgagcaaaaggcacaatttctcaaggaaaaagataaaatcagttgttttggagcagcgtggacaacacttgatg
gaagacagtgatggtaactatttaccacatcccaacctcagctgacagtgccaattgcacctggggaatccgatttggga
aaatagaaatgctgaggaaacttagcagtgattcggatagtgaaatagcagaagtgagatgaaccggctcaagctcctcagag
tgcaacagctgataacctttgctggagaaggagaagaagcagaggctgaacctatgaattccgatgaccagaggc
ctgtttcacagatggtgtgtacggaggttctcatgctccaagftaacatagagtcagggaaaggaaaaatctggtggaac
atcaggaacctgctacaagattgtgaacacagttggttgaagcttcaattgtcctcatgatcctgctcagcagtggtgccc
ctggctttgaagatafittatfagaagaaaaagaccattaaagattatcctggagatgacagacaagatcttacttacatctt
cattctggaatgcttcaaatggatagcatatggttataaacatattcacaatgcctggtgttggctggatttctaatgtt
tgtatttcttgggtactttagtgcaaacacttggctactcagatcttggccccattaaatccctcggacactgagagcttt
aagaccttaagagcctfatactagatttgaaggaatgagggtcgttgaatgcaactataggaacaaactcctcatatgaa

tgtgctactgtgtcttataattctggctgataatcagcatcatgggagtaaattgttggctggcaagttctatgagtgtattaac
accacagatgggtcacggttctgcaagtaagttccaatcgtccgaatgtttgccccttatgaatgttagtcaaaatgtgc
gatggaaaaacctgaaagtgaactttgataatgctggacttggfaccctatctctgcttcaagttgcaacttttaagggatggac
gattattatgtatgcagcagtgattctgttaatgtagacaagcagcccaaatatgaatfatagcctctacatgtatatttattgt
cgtctttatcatctttgggtcattctcactttgaacttggcttgcatttggctcatcatagataattcaaccaacagaaaaagaagctt
ggaggtcaagacatctttatgacagaagaacagaagaataactataatgcaatgaaaaagctgggggtccaagaagccaca
aaagccaattctcgcaccagggaaacaaatccaaggatgtatatttgacctagtgacaatacaagcctttgatattagtatcat
ggttcttatctgtctcaacatggttaacatgatggtgtagaaaaggaggggtcaaaagcaacatagactgaaagtttataattggata
aatgtggttttataatcctttcactggagaatgtgtgctaaaactgatcctccagacactactacttcaactgtaggatggaat
atfttgattttgtggtgtgallatctccattgtaggatgttctagctgatttgatgaaacgtattttgtgcccctaccctgttcc
gagtgatccgttccaggatggccgaatcctacgtctagcaaaaggagcaaaagggatccgcacgctgctctttgcttt
gatgatgcccctctgctgttgaatcggcctcctgctctcctgctcatgttcatctacgccatcttggaaatgccaacttt
gacctgtgaaaggaagatggaatfatgacatgttcaatttggaccttggcaacagatgatttggcctgttccaatattac
aacctctgtggctgggatggatgctagcactattcttaacagtaagccaccgactgtgacccaaaaaagttcatctg
gaagttcagttgaaggagactgtgtaaccatctgttgaatattcttftttagttatatacatatccttctggttgggt
gaaactgtacattgcagtcatactggagaatftttagtggcactgaagaaaactgaaacctgtgagtgaggatgactttga
gatgttctatgaggttgggagaagttgatccgatgagaccagttatagagttctetaaactctctgattttgcagctgcc
tggatcctctctctcatagcaaaacccaacaaagtcagctcattgccatggatctgccatggttagtggtagccggatc
cattgtcttgacatcttatttcttacaagcgtgtttgggtgagagtgaggagatgattctctctgacagatggaaga
aaggttcatgtcgaatccttcaaaagctctatgaaccatcacaaccacataaaacggaaacaagaggatgtgtct
gtactgtcattcagcgtctatagacgtaccgcttaaggcaaaatgtcaaaatatacaagtatatacaataaaagatgga
gacagagatgatgattactcaataaaaaagataggctttgataatgtaatgagaactcaagtcagaaaaacagatgc
cacttcatccaccctctccacttcatatgatagtgaacaaagccagacaagagaaatgaaacaagacagaacaga
aaaggaagacaaagggaaagacagcaaggaagcaaaaaatag (SEQ ID NO: 13)

H.s. SCN10A

atggaattcccattggatccctgaaactaacaactcctgctgcttactccggagtcactggtggagatagagaagcaaat
tgcgccaaagcagggaacaaagaagccagagagaagcatagggagcagaaggaccaagaagagagcctcggccc
cagctggacttgaagcctgcaaccagctgcccaagttctatggtgagctcccagcagaactgatcggggagccccggga
ggatctagatccgttctacagcacaccggacattatggtgctgaaacaaagggagaccatftcccggfttagtgccact
cgggcccctgtggctattcagcttccaacctgatcagaagaacggccatcaaaagtgtctgtccactcgtggttcaatttfa
ttacggctcactattttggttaattgtgtgcatgacccgaactgacctccagagaaaattgaatgtcttcaactgtcatttaca
cctttgaagccttgataaagatactggcaagaggattttgtctaaatgagttcacgtacctgagagatccttggaaactggctgg
atfttagcgtcattaccctggcataatgttggcagcaatagatctccgtgggatctcaggcctgcggacattcagagttctta
gagcattaaaaacagtttctgtgatcccaggcctgaaggtcattgtggggccctgattcactcagtgaaagaaactggctga
tgtaccatcctcaccatcttctgctaagttgttttggcttgggtgggctgcaacttcaagggcaacctcaaaaaataatgt
gtcaagaatgacatggctgtcaatgagacaaccaactactcatctacagaaaaccagatctacataaaataaagcgaagc
actctgacccttactgtgtgcaatggatctgactcaggccactgcccgtatggttatacttgcctfaaaactctgacaacc
cggalltfaactacaccagctttgattccttggcttgggcttctctcactgttccgctcatgacacaggattcctggaaacgc
ctctaccagcagacctgaggacttctgggaaaatctataatgatctttttgtgctcgtaatcttctgggatcttctacctggtc
aactgtatcttggctgtagtccatgctgatgaggagcagaaccaggcaaccactgatgaaattgaaagcaagagagaa
gaagttccaggaggccctcagatgctccggaaggagcaggaggtgctagcagcactagggatgacacaacctctctc
cactcccacaatgatccttfaacctcaaaaatgccagtgagagaaggcatagaataagccaagagtgctcagaggg
ctccacagaagacaacaaatcaccctgctctgatcttacaaccagcgcaggatgtctttctaggcctcgcctctggaaaa
cggcgggctagtcatggcagtggttccatttccggctcccctggccgagatctcactcctgaggagtcacagatgatg
gagcttctctggagaccacgaaagccatcgggctctctgctgctgggtgggggtgctggccagcaagcccctcct
agaagcccttctcaaccagcaacctgactccagcagtgagaagatgaacccaaccgcccactagttagctt
tgcctcctggagctgtgatgtctcggcattcagtgaggacaaaagaagacttcttgcagcagaatacttagatgaaccttt

5

ccgggccccaaagggcaatgagtgftgfcagatcataaacctccgctcctfagggaaactcgaggagtctgaacagaagtgcc
accctgctgaccagctfctcagaagfatctgatctgggaltgctgccccatgfgggggaagctcaagacaatfctcttgg
gctgtgacggatccctfctcagagctcaccatcactgtgcatcgtggaacaccatctcatggccatggagccatg
gcatgagccctacctcgaagccatgctccagataggcaacatcgtctttaccatatttttactgctgaaatgcttcaaaat
cattgcccctcagaccatactatttccagaagaagtgaatactcttgactgcatcatcgtcactgtgagtctgctagagctg
ggcgtggccaagaagggagccctgctgctgctcggagctfccgctgctgctgctgattcaagctggccaaatcctggcc
cacctaaacacactcatcaagatcctgaaactcagtgggggcactggggaaacctcaccatcatcctfgccatcattgct
ttgctcttctgctggttggcaagcagctcctaggggaaactaccgtaacaaccgaaaaatctccgcgccccatgaag
actggccccgctggcacaatgacgactctctccactctctcctcattgctctccgctatcctctgfggagagtggattgagaacat
gtgggctgcatggaagtggccaaaaatccatgctcctcctcttcttctgacggtgatgctgtaggaaacctgggtgctg
tcaacctgttcatgcccctgctattgaactcttctcagctgcaaacctcacagccccggagacgatggggaggtgaaaca
cctgaggtggccctggcacggatccaggtcttggccatcgtaccaaacaggctcttgcagctctcagagctctcagagctctgc
ccattccccagccccaaagcagagctgagctgggtggaactcccactctccagctccaaggctgagaaccacattgct
tgccaacactgccaggggagctctgagggctccaagctcccagagggccccaggatgagcagactgacttcatgct
aatccgactgtgtggctctctgcccattctgagggtgaatctgacttctgacttggaggatgatgggtgggaaagatgc
tcagagctccagcaggaagtatccccaaaggacagcaggagcagctgagcaagctcagaggtgtggggaccacct
gacaccagggagcccaggcactggaacatctctgagggactggctccatccctgggtgagactggaaagatgagctg
ttcctcaggtccctgctgagggagtgagcagacacaagctcctctgagggcagcacgggtgactgcttagatcctgaggaa
atcctgaggaagatccctgagctggcagatgacctggaagaaccagatgactgctcagagaagatgactcggccactgt
ccctgctgcaaacctggataccaccaagatgctcctgggatgtgggctggcaggtgcaagactgctaccgctatctgga
gcacagctgggtgagagctctcatctctatgactcctgctcagcagtgatctctggccttgaagactattacctggacca
gaagcccacggfgaagcttctgctggatgactgacagggctctcacttctcttctgcttccagatgctgcttaagtgggt
ggcctatggctcaaaaacttaccatgctcctcctgctggctgactctcctattgtaatatctcactgataagctcaca
gcgaagatctggaatattctgaagtggctccatcaaaagccctcgaacctcgcctctgcggccactgcccgtcttctc
tcgattgaaagcactcgggtggtggtgagatccctggtgggcccacccatccatcatgaatgtcctcctcctgctcctca
tctctgctcatctcagcatcatgggtgtgaacctctcgcagggaaagtttggaggtgcatcaactataccgatggagat
ttccctgtaccttctgattgtgaataacaagctgactgcaagattcaaaactccactggcagcttctctgggtcaatgtg
aaagtcaacttgaatgttcaatgggttacctgactctcaggtgcaacctttaaaggctggatggacattatgtatg
cagctgtgtatccccgggaggtcaacatgcaaccgaagtgaggagacaacgtfatactatgttacttctcactctatca
ttttggaggtctctcactgaatcttcttgggtcataatgacaactcaatcaacagaaaaaaagttagggggcca
ggacatctcatgacagaggagcagaagaatactacaatgcatgaagaagtgggctccaagaagccccagaagccc
atcccacggcccctgacaagttccagggtttcttctgacatcgtgaccagacaagcttctgacatccatcatggtctc
atctgctcaacatgatccatgatggtgagactgatgacaaaagtgaagaaaagacgaaaattctgggcaaaatcaac
cagttcttctggccgtctcacagggcaatgtgcatgaagatgtccttggagcagactactctcaaaatggctggaat
gtgttctgactcattgtgtggttctctccattgagcctgatcttctgcaacttcaagctcactcaaaatctctcccaac
gctctcagagctatccgctggcccgaatggccgcatcctcagactgatccgagcggccaaggggatccgcacactgc
tcttggcctcatgatgctcctgcccctctcaacatcgggctgtgctattccttctcatgttcaactctactctctctggtatg
tccagcttcccatgtgaggtgggaggtggcctcagcagatgctcaactccagacctcgcacaacagatgctgtgccc
tcttccagatfaccagctggccggctgggatggcctcctcagccccatctcaacagggccccctactgtgaccca
atctgcccacagcaatggcaccagaggggactgtggagcccagccgtaggcatcatctctcaccacctacatcatca
tctcctctcatatggtcaacatgtacatgacgtatctggaactcaatgtggccacggagggagacactgagccc
ctgagtggagcacttggacatgttctatgagacctgggagaagttgaccagagggccactcagtttattaccttctgctc
tctggacttctcagacactctctggtccctgagaatccccaaaacccaatcgaatatactgatccagatggacctgctt
tggcctctgagataagatcactgcttggacatccttcttcttcccaagaatgtctagggagatccggggaggtggatt
ctctgaaggcaaatatggaggagaagttatggcaactaatcttcaaaatcactcatgaaccaatgcaaccactctccgat
ggagcaagaagacatctcagccactgctcattcaaaaggcctatcggagctatgtgctgcaccgctccatggcactctaa
caccctatgtgcccagactgagggagggtgctcactcctcagatgaagtttctgcaatcacagcaaatgaaat
tgttactcccagacaactctgaaactgctctgcccacatctccaccgctctatgagagtgtcactagagcctfagtgat
agagcaacatgaggacatctagctcaatacaaaatgaagatgaagccaccagatggagctgattgcccctggccctag
(SEQ ID NO: 14)

H.s. SCN11A

atggatgacagatgctaccagtaatcttccagatgagcggaaftccgcccccttcactccgactctctggetgcaattgag
aagcggatggccatccaaaaggagaaaagaagctaaagaccagacagagagaagfaccagcctcggcctcagcttg
acctaaaaggcctccaggaagtgcccaagctctatggcgacattcctcgtgagctcatagaaaagcctctggaagacttgg
accttctaccgaaatcataagacattatggtgftaaacagaaaaggacaatctaccgctcagtgccaagcatgctctg
ttcaatfttggccttcaatcaatcagaagtttagccatfagagtctcagtcatttctcagcatgttcattatcggcaccg
ttatcatcaactgcgtgttcatggctacagggcctgctaaaaacagcaacagtaacaatactgacattgacagagtggtcttca
ctgggattatatttgaagccttgattaaaatattggcaagagggttcaattctggatgagtttcttctcctcagatccatggaac
tggctggactccattgctcattggaatagcgattgtgctatataaltccaggaaatcaccatcaaaactattgccctcgcgtacctcc
gtgtgtcagagcttgaagcaattcagtagttcacgctgaaggtcatcgtggggccttctacgctctgtggaagagc
tggtaacgtgattatcctcactcttcttccctcagcatcttccctggtaggtcagcagctctcatgggaagctgaacctg
aatgcacatcaggggactgtaaaaatcagtaaccggagccttatgacctgttgaagaaagaaaattcacctga
attcaaaatgtgtgcatctggatgggtaacagtgctgttccatacaaatgaatgtaagcacacccaaaatcaatcctgacta
taattatacgaatttggacaacttggctggtcttcttccatgttccggctgatgacccaagattcctgggagaagccttataca
acagacctcgcgtactactgggctcactcagcttcttctcattgtggtcatttctcctggcctccttaccctgattaaactaacc
ctgctgtgttaccatggcatatgaggagcagaacaagaatfagctgcagagatagaggccaaggaagaaagatgttccag
gaagcccagcagctgttaaggaggaaaaggaggctctggtgcatgggaattgacagaagttcacttacttccctgaa
acatcatatttaccctaaaagagaaaagctcttggtaataagaaaaggagctcttcttggagagctgggaaaagac
cagcctctgggctcagattctgatgaagattgcaaaaaagccacagctcctagagcaaaccaaacgactgtccagaat
ctatcactggaccattgatgagcatggagatccttccaaaggcagagagcactgagtgctgctcagcatcctcacatca
ccatgaaggaaacaagaaaatcacaagagccttctccttgggagaaaacctggcatccaagtaacctgctggaact
gttgcctccagtggtctgtcgttaagaaggtcctgagaactgtgatgactgaccttactgagctggccatcaccatctg
catcatcaaacactgtcttcttggccatggagcatcacaagatggaggccagtttggagaagatgttgaatatagggaatt
ggttttactagcattttatagcagaatgtgcttaaaaatcattgctcctgatccctaccacttctcggcaggctgggaac
atftttgacagcattgtgctctctgagtttgcagatglaatgaactgtgacttcaaaagagaagctggcacttctgcttcc
ttcagatgctcagggtctcaagttagccaaatcctggccaacttgaacacactaataagataatcggcaactctgctgga
gccccttggagcctgactgtggtcctggtcattgtgatcttatttctcagtagttggcatgacgcttttggcctgtagctcaat
tcccaaaagagtcctcaaacctgttaaccggacagggcccacagctctcatgtttacggcactggcacatgggggattctgg
cactccttctagtggtatccgcatcctctcggggaaatggatcgaaaatattggggaatgtatgcaagagcgaatgcatc
atcatcattgtgtgtattgtcttcatattgatcacgggtgataggaaaactgtggtgctcaaccttctcattgcttactgctcaatt
cctttgcaatgaggaagaaatggaaactfagaaggagaggccaggaaaactaaagtccagtagcactggatcgtgattc
cgccgggcttttggttgtgagacacactctgagcatttctgcacaagtgtgctcaggaaagcaaaacttaccacagcaaaa
agaggtggcaggaggtgtgctgcacaaagcaaaagacatctccctgggtcatggagatgaaaaggggctcagagacc
caggaggagcttggatataacctctgtaccaaaagacctgggctcaggcatgattggacttgggtggcaccacttggc
gaggaggaagatgacgttgaatfttctggtgaagataatgcacagcgcacacaaactgagcctgacaacagggcctat
gagctccatcaggagaacaagaagcccacgagccagagagttcaaaagtgtgaaattgacatgttctctgaaatgagcc
tcatctgaccatacagatccccgaaaagatctgatgttaccagtatactatcagaatgtagcaccattgatcttccagatgg
ctttggatggttaccatgagatggttccaaaagcaaccagagagatgttccaaaaggcttgggtgctgttccatgctg
tagcgtggacaagagaagcctccctgggtcatttgggtgaaacctgcgaaaacctgtaccaaaatagtgaaacacagct
ggtttgagagcttattatcttctgattctgctgagcagtggggactgatattgaaatgttacccttgaacacacccaa
aatccaagaattactaaatgtactgacattttttacataattttatcctggagatggtactaaaatgggtagccttccgatt
ggaaaatttaccagtgctgctgctgcttattcatcattgtgattgtctctgtgaccaccttaacttaattggaattg
aagcttccgactctacgagcactgagcctctctgctgctgtccagtttgaaggaaatgaaaggtggtgctcaatgctct
cataggtgccactgcccattctgaatgtttgctgtctgcctcatttctgctcgtattttgtattctgggagtatacttcttct
ggaaaatttggaaaatgcaatgaacagactcagttataaattataccatcattacaataaaagtcaatgtgaaatggc
aatttctctggatcaaccagaagtaacttggacaatgtgggaaatgcttaccctgctctgctgcaagtggcaacatftaag
ggctggatggatataatagcagctgttattccacagagaaaagaacaacagccagatttgagagcaattcactcggfta

catttactctgtagctttatcatctttggetcattcttactctgaatctcttcaatggcgttatcattgacaactcaaccaacagc
agaaaaagttagggtggccaagacattttatgacagaagaacaagaanaaactataatgcaatgaaaaaattaggatccaa
aaaacctcaaaaaccattccacggcctctgaacaaatgtcaaggctctgttctgacatagtcacaagccagatctttgaca
tcatcatataagctcattatcctaaacatgattagcatgatggctgaatcatacaaccaaccaagccatgaaatccatctt
tgaccatctcaactgggctttgtgctcatctttacgttagaatgtctcatcaaatctttgctttgaggcaactactctccaat
ggctggaafttttactgtgtggctgtcttctttccattgtagtacaatgatttctaccttggaaaatcaggagcaccattcct
tccctccgacgctctcagaattgtccgcttggctcggattggccgaatctgaggcttgcgggctgcacgaggaaatcag
gactctctcttctctgatgatgtcgtcttctctgttcaacattggctcttactcttctgattatgtttatctatgcccattctg
ggatgaactggtttccaaagtgaatccagagctggaaatcagatgacataatcaactcaagactttgccagcagcatgctct
gtctctccagataagcacatcagcaggttggatctcctgctcagccccatgctgcgatcaaaagaatcatgtaactcttct
cagaaaactgccacctccctggcatagccacatctactttgtcagttacattatctcttctcattgttcaacatgtaca
ttgctgtgattttagagaactcaatacagccactgaagaaagtgaggaccctttgggtgaagatgactttgacatattttatga
agtgtgggaaaaagttgaccagaagcaacacaattatcaaatcttctcccttctgactttgctgatgcttgccttgcctgagcct
ttgctgtcgaagccaaataaataatcaatttctagtaatggacttcccattgggtgagtgaaatcgcctccactgcatggat
attctttcgccttaccgctagggtactcgggtgctctgatggcctagatagatgaaagcaatgatggaagagaagtctcatg
gaagccaatctctcaagaagtgtatgaacccatagtcaccaccaccaagagaaggaaggaaagaggtgctgctat
tattcaaaaaggcctttcgaagtacatgatgaaggtgaccaaggtgaccaaggtgaccaaaatgacttggaaaacggg
ctcattcaccactccagacttctgcaatggagactgtctagctttgggtggccaagggaaggccactgtgactga
(SEQ ID NO: 15)

H.s. SCN1B

Atggggagggctgctggccttagtggtcggcggcactggtgtcctcagcctgcgggggctgctgagggtggactcg
gagaccgagggcgtgtatgggatgaccttcaaaattcttgcactctctgcaagcggcgcagcgagaccaacgctgagac
cttaccgagtgacccttccgagaaggcactgagggtttgtcaagatcctgctatgagaatgaggtgttgcagct
ggaggaggtgagccttccgaggccgctgtgtggaatggcagccggggcaccaaagacctgcagatctgctat
cttcataccaatgtcacctacaaccactcggcgactacgagtgccacttaccctgcttcttctgaaaactcagag
cacaacaccagctgtcaagaagatccacattgaggtatgtgacaaagccaacagagacatggcatcctgctgtctga
gatcatgatgtatgtctcattgtgtgttgaccatagtgctcgtggcagagatgattactgctacaagaagatcctgccgc
cacggagactgctgcacaggagaatgctcggataactggccatcctctgaaagcaaaagagaactgcacgggctgc
caggtggccgaatag (SEQ ID NO: 16)

5

H.s. SCN2B

Atgcacagagatgctggctacctgcctcagcctcacgggctcagctcttcttcttgggtgccaccaggagc
gagcatggaggtcacagtacctgccacctcaacgtctcaatggctctgaccccgcctgaccttcaactctg
ctacacagtgaaccacaacagttctcctgaaactggacttaccaggatgcaacaactgctctgaggagatgttctccag
ttccgatgaagatcattaacctgaagctggagcgggttcaagaccgctggagttctcaggaaccccaagcaagatcagat
gtctcgtgatgctgagaacgtgcagccggaggatgaggggatttacaactgtacatcatgaacccccctgaccgcca
ccgtggccatggcaagatccatctgcaggctctcatggaagagccccctgagcgggactccacgggtggccctgatttgg
gtgctcctcgcggggcttctggctgtgtctatcttggctgatgggtggtcaagtgtgtgaggaaaaaagagcaga
agctgagcacagatgacctgaagaccgaggaggggcaagaccggagcgtggaaggcaaccggatgatggcgc
gtag (SEQ ID NO: 17)

10

H.s. SCN3B

Atgcctgcttcaatagattgttcccctgcttctctgcttacttactgggtcagtgctcttccctgtgtgtggaagt
gcccctggagacgggagccgtgcaagggaacccatgaagctcgcctgcatctctgcatgaaagagagagggttgg
ggccaccacgggtgtggaatggttctacagcccagggcggtaagatttcttattacagatcggatgcccacca
ggaggtggagagcccccttccagggcgcctgagtggaatggcagcaaggacctgcaggactgtccatcactgtgctc
aacgtcactctgaacactctggcctctacactgcaatgttcccgggagtttgattgagcgcacggcccttggtaa
gacgacggcgtgatccccctaaagatcaccgaggagctggagaggaacttccctctgtgtctcagaaatcatgatg
acatcttctgtgttctcacttggctgctcatcgatgataatgtctacagaaggtctcaaaagccgaagagcca
gcccagaacacgctgactaccttgcattccatctgagaacaaggagaactctcgggtaccagtggaggaatag
(SEQ ID NO: 18)

H.s. SCN4B

Atgccccgggctggggacggaggcaaaagccccggcgagatggctgggactgggcttttgggctctctctgctcccc
gtaacctgtcgtggagggtctgtgggaaggccaccgacatctacgctgcaatggcacggagatcctgctgccctgc
acctctccagctgcttggcttcgaggacctccactccggtggacctacaacagcagtgacgcattcaagattctcataga
gggactgtgagaatgagaagctgacccaaggtgacgttgaagacgatgaccgcatcactctggtaggctctacta
aggagaagatgaacaacattccattgtgctgagggacctggagttcagcgacacgggcaatacacctgccatgtgaag
aacccaaggagaataatccagcaccacgccaccatctctccaagtcggtgatagactggaagaagtggaacaac
agtgacatcatcatctggctgctggggcggggtcategggctcctcatctcatctgctgatcaagaactcatctct
catctgaagaagactgggagaagaagaaggagtgtctcgtgagctcctcggggaatgacaacacggagaacggctt
cctggctccaaggcagaggagaaccacctcaaaagtga (SEQ ID NO: 19)

5 H.s. SCN1A

meqtlvppgpdsfnffreslaaierriaeekaknpkpdkkdddengpkpnsdleagknlpfygdippemvsepl
edldpyyinkktfivlnkgkaifrsatsalyiltfnpnrkiaikilvhsfsmilmctiltnvcvfmtmsnppdwtknvey
tfgytfselikiiargfledftlrpwnwldftvitfayvtefvdlgnvsalrtfrvrlralktisvipglktivgaliqsvkkl
sdvmltvcfslvfaligqlfmgnlrmkciqwppntasleehsieknitvnyngtlinetvfevdwksyiqdsryhyfle
gfdallcgnssdagqcppegymcvmkagrnpnygytsfdtfswafslfrlmtqdfwenlyqltraagktymiffvlvifl
gsfylinilavvamayeeqnatleaeqkeafqmqmieqlkqqeaaqaataatasehsrepsaagrlsdsseaskl
ssksakerrnrkrkqkqeqsggeekdedefqksesedsirrkgfrfsiegnrlyekryssphqslsirsflsprnrsrs
lfsfrgrakdvgsendfaddehstfednesrrdsflvprhgermsnlsqtsrsslavfpangkmhstvdngvsvl
vggsvptspvgqllpegttetemrkrsssfhvsmdfledpsqrqramsiasiltntveelesrqkcppewykfsni
fliwdcspywlvkvhvvnlvmdpfdlaiticivlntlfnamehypmtdhfnvltvgnlvftgiftaemflkiiam
dpyyyfqegwnifdgfivtislvelglanveglsvlrsfrllrvflakswptnlmlikiiignsvgalnltvlaiivfifav
vgmqflfgksykdcvckiasdcqlprwhmndffhsflivfrvlgewietmwdcmevagqamcltvfmmvmvig
nlvvlnlflallssfsadnlaatdddnemnlqiavdrmlhkgvayvkrkiyefiqqsfrkqkildeikplddlnkkds
cmsnhtaeigkdldylkdvngttsigigtssvekyiidesdymfnnpsltvtpiavgesdfenlntedfssesdles
keklnesssssegstvdigapveeqpvvepeetlepeactfegcvqrkccqinveegrqkqwwnlrrtcfrivehvwf
etfivfmillssgalafediyidqrktiktmleyadkvfityifilemllkwvaygyqyftnawewldflivdsvlsltan
algyselgaikslrtlrplrlsrfegmrvvvnallgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkyhcintttgdrfdi
edvnnhtdckliernetarwknvknfdnvgfygylslqvatfkgwmdimyaavdsrnvelqpkycesylymylyf
vififgsfftlnlfigviidnfnqkkkfggqdfmteeqkkyynamkklgskkpqkpprpgnkfqgmvfdfvtrq
vfdisimiliclnmvtmmvetddqseyvttilsrinlvfvlftgecvklislrhyyftigwnifdvvvlsvgmflaeli
ekyfsptlfrvirlarigrilrlkagkirtllfalmmslpalfnigllflvmfiyaifgmsnfayvkrevgidmfnfetf
gmsmiclfqittsagwdgllapilnspkppdcdpnkvnpgssvkgdcgnpsvgiffvsvyiiiisflvvvnmyiavilenfs
vatesaeplseddfemfyevwekfdpdatqfmefeklsqfaalepplnlpqpnklqliamdipmvsgdrihcdil
faftkrvlgesgemdalriqmeerfmasnpsksyqpittlkrkqeevsaviiqrayrrhllkrvtkqasfynknkikg
ganllikedmiidrinensitektdltmstaacppsydrvtkpivekheqegkdekakgk (SEQ ID NO: 20)

10 H.s. SCN2A

maqsvlvppgpdfrffrtreslaaieqriaeekakrpkqerkdeddengpkpnsdleagkslpfygdippemvsvpl
edldpyyinkktfivlnkgkaisrfsatpalyiltfnpirklaikilvhslnmlimctiltnevfmtmsnppdwtknve
yftgiyfteslikilargfcedftflrdpwnwldftvitfayvtefvdlgnvsalrtfrvrlralktisvipglktivgaliqsvk
klsdvmltvcfsvfaliglqlfmglnrnlkclqwpndssfeinitsffnnsldngtffnrtvsifnwdeyedkshfyfl
egqndallecnssdagqcpegyicvkagrnpnygytsfdtfsawflslfrlmtqdfwenlyqltraagktymiffvivi
flgsfylinlilavvamayeeqnatleaeqkeafqmqleqlkkqeeaqaaaaaasrdfsaggigvfvfssess
vasklssksekelknrrkkkkqkeqsgeekndrvrksesedsirrkgrfslegsrltyekrfssphqslsirsqslsppr
nsraslfsfrakdigsendfaddehstfedndsrrdslfvphrhgerrhsnvsqasrasrvlpilpmngkmhsavden
gvvslvggptstlsagqllpegtteteirkrrsssyhvsmdlldedptsqrmsiasiltntmeeleesrqkppcwkyfa
nmcliwdcckpwlkvkhlvnlvmdpfdlaiticivlntlfmamehypmteqfssvsvgnlvftgftaemflkii
amdpyyyfgegwnifdgiivslsmelglanveglsvlrsfrllrvfklakswptlnmlkiiignsvgalnltvlaiivfi
favvgmqflfgksykecvckisndcelprwhmhdfhslfivfrvlgewietmwdcmevagqtmcltvmfmvm
vignlvvlnflalallssfsdnlaatdddnemnlnqiaavgrmqkgidfvkrkirefiqkafvrkqkaldeikpledlnk
kdcscisnhttieigkdlnylkdngttsigigssvekyvvdedymsfinnpsltvtvpiavgesdfenlntefssesdm
eeskeklnatsssegstvdigapaegqpevepeeslepacftedcivrkkccqisieegkglwvwnlrktcykiveh
nwfetfivfmillssgalafediyieqrktiktmleyadkvfityifilemllkwvaygfvyftnawcwlfdlfdvslvs
ltanalgytselgaikslrtlrprlrsrfegmrsvvnullgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkyfycinyttg
emfdvsvvnyseckaliesnqtarwknvknvndvnglyslqvatfkgwmdimyaavdsrnvelqpyednl
ymylyfvififgsfflnlfigviidnfnqkkkfggqdfimteeqkkyynamkklgskkpkqkiprpankfqgmfv
dfvtkqvfdisimiliclnmvtmmvetddqsqemtnilywinlvfivlftgecvklislryyyftigwnifdfvvlisi
vgmflaiekyfvsptlfrvirlarigrilrlikgagirtllfalmmslpalnigllflvmfyaifgmsnfayvkrvagi
ddmfntfetgnsmiclfqittagwdgllapilnsgppdcdpdkdhpqgssvkgdcgnpsvgiffvsvyiiiisflvvn
myiavilenfsvateesaeplesddfemfyevwekfdpdatqfieaklsdadalpplliakpnkvqliamdpmv
sgdrihcdilfaftkrvlgesgemdalriqmeerfmasnpskvsyepittlkrkqeevsaiiiqrayryllkqkvkvs
siykkdkgkecdgtikedtlidklnenstpektmtpststppsydsvtkpekekfekdksekedkkgdireshk
(SEQ ID NO: 21)

H.s. SCN3A

maqallvppgpesfrlftreslaaiekraaeekakkpkkeqdnddenkpkpnsdleagknlpfygdippemvseple
dldpyyinkktfivmngkkaifrsatsalyiltplnpvrkiaikilvhslnmlimctiltnevfmtlsnppdwtknveyt
ftgiyfteslikilargfcedftflrdpwnwldfsvivmayvtefvdlgnvsalrtfrvrlralktisvipglktivgaliqsvk
klsdvmltvcfsvfaliglqlfmglnrnlkclqwpndsafetnttsyfnngtmsngtfnvntmstfnwkdyigddsh
fyvldgqkdppllcngsdagqcpegyicvkagrnpnygytsfdtfsawflslfrlmtqdywenlyqltraagktymif
fvviflgsfylnlilavvamayeeqnatleaeqkeafqmqleqlkkqeeaqavaaasaasrdfsaggigelle
ssseasklssksakewnrkrkrqrehlegnngkgerdsfpksesedsvrssflfsmdgnrltsdkkfcspqslsirsq
slspprnsksifsfrakdvgsendfaddehstfedesrdsrlfvphrhgerrhsnvsqasmssrmvpglpangk
mhstvdengvsvlvggpsaltsptgqlppegttetevrkrllssyqismemledssgrqrvsiasiltntmeeleesrq
kppcwyrfanvflwccdawlkvkhlnlvmdpfdlaiticivlntlfmamehypmteqfssvsvgnlvftgftaemflkii
amdpyyyfgegwnifdgiivslsmelglanveglsvlrsfrllrvfklakswptlnmlkiiignsvgal
nltvlaiivfi favvgmqflfgksykecvckinddctprwhmhdfhslfivfrvlgewietmwdcmevagqtmcl
ivfmlvmvignlvlnflalallssfsdnlaatdddnemnlnqiaavgrmqkgidyvknkmrecfqafrkpkviei
hegnkidsmsntgieiskelnlylrdngttsvgvtgssvekyvidendymsfinnpsltvtvpiavgesdfenlntef
efsseseleskeklnatsssegstvdvvlpregeqaetepeedlkpacftgckkkfpfcqvsteegkglwvwnlrkt
cysivehnwftfivfmillssgalafediyieqrktiktmleyadkvfityifilemllkwvaygfvyftnawcwlfdli
vdvslvslvanalgytselgaikslrtlrprlrsrfegmrsvvnullgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkyf
hcvnmttgnmfdisvnnlsdcqalgkqarwknvknvndvngagylallqvafkgwmdimyaavdsrdvklqp
vyeenlymylyfvififgsfflnlfigviidnfnqkkkfggqdfimteeqkkyynamkklgskkpkqkiprpankf
qgmfvdfvtqvfdisimiliclnmvtmmvetddqgkymtlvlsrinlvfivlftgefvlkvlslrhyyftigwnifdfv
vvlsvilvgmflaiekyfvsptlfrvirlarigrilrlikgagirtllfalmmslpalnigllflvmfyaifgmsnfayv
kkeagiddmfntfetgnsmiclfqittagwdgllapilnsgppdcdpdtihpssvkgdcgnpsvgiffvsvyiiiisflv
vvnmyiavilenfsvateesaeplesddfemfyevwekfdpdatqfiefsklsdfaaalpplliakpnkvqliamdlp
mvsgdrihcdilfaftkrvlgesgemdalriqmedrfmasnpskvsyepittlkrkqeevsaiiiqrnfrcyllkqrk
nissynkcaikgridlpikqdmidklngstpektgssststppsydsvtkpdkekfekdkpekeskgevreng
k (SEQ ID NO: 22)

5

H.s. SCN4A

marpslctlvplgpeclrpftreslaaieqravecearlqrnkqmeieeperkprsdleagknlpmiygdpppevigipl
edldpysnkkftivlnkgkaifrfsatpalyllspsfvrrgaikvlihaldfsmfimitilncvfmtdmsdpppwsknve
yftfgiytfeslikilargfcvddftflrdpwnwldfsvimmaylftfvdlnisalrtfrvrlalktitvipgkktivgaliqsv
kklsvdmilvtfclsvalvlgqlfmglnlrkqcvrwpfpndnttwysndtwygnndtwygnemwygndswyan
dtwnshaswatndtfdwdayisdegnfyflegsndallcgnsddaghcpegyciktgrnpygytsydtffswafal
frlmtqdywenlftlraagktyimiffvviiflgsfylinlilavvamayaqneatlaedkekeeeefqmqmlekfkkhq
eelekakaaqaleggeadgdpahgkdcngsldtsqgekgaprqsdsdgsisdameeleeahqkcppwwykcah
kvlivnccapwllkfkniihlivmdpfdvgititcivlntlfnamehypmtehfdnvtvgnlvftgftaemvklkiam
dpveyfqqgwnifdsiivtllsvelglanvqglsvlrsfrllrvfklakswptlnmlikiignsvgalgnltvlaiivfifav
vgmqfkgksykecvckialdclnprwhmhdfhflivfrilcgevietmwdcmevagqamcltvflvmvignl
vvlntflallssfsadslaadedgemnnlqiaigriklgigafakflglhkgilspkdimlslgeadgageagegeta
pedekkepeedlkkdnhlnhmgldagppssleldhlnfinnpyltiqvpiaseesdlempteetdtfsepedskkp
ppplydgnssvcstadykppedpeeqaenpegeqpeecfteacvqwrpelyvdisqgrgkwwtlrrackfiv
hvwfetfivfymillssgalafediyieqrivirtileyadkvfyifimemllkwwvaygfkvyftnawcwlfdlivdsviis
lvnawlgyselgpkisrlralrpralsrfegmrsvvnallgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkfyycintts
erfdisevnnkseceslmhtgqvrwlvkvnydnvglyslqvatfkgwmdimyaavdsrekeeqpvevny
mylyfvifiifgsfflntlfivviidnfnqqkkkkggkdfmteeqkkyynamkklgskkppkpiqrnkqigmv
dlvtkqafditimiliclnmvtmmvetdnqsqkvdilyinmifiiiftgecvlklalrqqyftvgnwifdfvviisi
vglalsdliqkyfvsptlfrvirlarigrvrlirgagirtllfalmmslpalfnigllflvmfysifgmsnfayvkesgid
dmfnfetfnsiicfeittsagwdgllnplinsgppdcdpnlengtsvkgdcgnpsigicffcsyiiiisflivvnmyiai
ilenfnvateesseplgeddfemfyetwekfdpdatqfiaysrldsvdltlqeprlakpnkiklitdlpmvpgdkihcl
dilfaltkevlgdsgemdalkqtmeekfmaanpskvsyepittlrrkheevcaikiqrayrrhllqrsmkqasymyrh
shdgsddapekeglantmskmyghengsspspeekgeagdagptmgmpispsdtawppppgqvtvp
gvkeslv (SEQ ID NO: 23)

H.s. SCN5A

5

manflprgtssfrfrtreslaaiekmaekqargsttlqesreglpeeaprpqldlqaskkpldygnppqeligelpledl
dpfystqktfivlnkgktifrsatnalyvlsphpirraavkilvhslnfmlimctilncvfmahqhdpppwtkyveytft
aiytfeslvkilargfcflhaftflrdpwnwldfsviimaytftfvdlnvsalrtfrvrlalktisvisgktivgaliqsvkkl
dvmvltvfcslvaligqlfmglnlrhkcvrnftalngtngsveadglvwsldlylsdpenyllkngtsdvlcgnssda
gtcpegyrckagenpdhgytsfdfsawafalfrlmtqdcwerlyqqtlrsagkiymiffmlviflgsfylnlilavva
mayeeqngatiaeeteekkrfqaemmlkhealtirgvdvtvsrslmsplapvnsherrskrrkrmsgteecege
drlpksdsedgpramnhlsrlgrlstrsmkprssrgsiftfrdlgseadfaddenstageseshstllvwpvlrtrsaqg
qpspgtsapghalhgkknstvdncgvvsllgagdeatspgshllrpvmlehpddtttpeepggpqlmsqapcvd
gfeepgarqalsavsvltsaleeleshkcpwcnrlaqryliweccplwmsikqgvklvmdpfdltitmcivlnt
lfmalehynmtsefeemlvqgnlvftgftaemfkiialdpyyyfqqgwnifdsiivlslmelglsrmsnsvlrsfrll
rvfklakswptlntliikiignsvgalgnltvlaiivfifavvgmqfkgknysehrdsdglprwhmmddfhaflifrlc
gewietmwdcmevsgqslcllvflvmvignlvvlntflallssfsadnltpadedremnnlqlalariqrgrlrvkrtrt
wdfccgllrqpqkpaalaaqqglpsciatpyspppetekvpptketrfeegeqpggtpgdpepvcvpiavaesd
tddqeedeenslgtteesskqqsqpsvsggeappdsrtwsqvsatasseaeasasadwrqqwkaepqapgeget
pedscsegstadmntaelleqipdlgqdvkdpedcftegevrrepcavdtqapgvwwrlrktcyhivehswfet
fiifmillsagalafediyieerktikvleyadkmftyvfvlemllkwwvaygfkkyftnawcwlfdlivdsvslvantl
gfaemgpkisrlralrpralsrfegmrsvvnalvgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkfgrcinqtegdpl
nytivnksqceslntgelywtkvknfnfdnvgagylallqvatfkgwmdimyaavdsrgyeeqpqweynlymyi
yfvifiifgsfflntlfivviidnfnqqkkkkggkdfmteeqkkyynamkklgskkppkpiqrnkqigmv
afdvtimfliclnmvtmmvetddqspekinilakinllfvaiiftgecivklaalrhyftnswnifdfvviisvgtvlsd
iiqkyffsptlfrvirlarigrvrlirgagirtllfalmmslpalfnigllflvmfysifgmanfayvkwagiddmfnfq
tfansmlclfqittsagwdgllspilntgppycdptlpnsngsrgdcgspavgilffityiiiisflivvnmyiaiiensvat
eesteplseddmdfmyeiwekfdpeatqfiaysrldsvdldalseprlakpnqislinmldlpmvsgdrihcmldilfatk
rvlgesgemdalkiqmeekfmaanpskisyepittlrrkheevsamviqrafrhllqrslkhasflfrqqagsglseed
aperegliayvmsenfsrplgppsssssisstfppsdsvtratsdnlqvrsgsdysdshsedladfppspdrdresiv
(SEQ ID NO: 24)

H.s. SCN7A (ocasionalmente referida como SCN6A)

mlaspepklvptftkesfelikqhiakthnedheeedlkptpdlevgkklpfiygnlsqgmvspeledvdpuyykkk
ntfivlnkrtifrfnaasilectspncirrtrtikvlpffqllfilisvlidvfmstlnlpkwrpvlentllgiyfeivklfar
gvwagsfslgdwpnwldfsvtveviiryspldftlqtartlrilkiiplnqglkslvglvlihcqligviltfflsifsl
gmgfmglnkhkcfwrpqqenenetlhnrtgnpyyiretenfyylegeryallcgnrdagqcpegycvkvaginpdc
gftnfdsgwalfalfrlmaqdyevlyhqilyasgvymiffvvsflsfymasflgilamayeeekqrvgeiskki
epkfqqtgkelqegnetdeaktiqiemkkspistdtsldvledatlrhkeelekskkicplywykfaktfliwncspcw
lkkefvhriimapftdlfiicilnvcfltlehypmskqntllnignlvfigiftaemifkiamhpygyfvqvwgnifds
mivfhgliclanvagnmallrfrmlrifklgywptfqiilmwslsnswwalkdlvlllftffsaafgmkfkgknyeeef
vchidkdcqlprwhmhdfhslfnvfrilcgevwetlwdcmevagqswcipfylvilignllvlylflavssfssek
dvtacenneaknlqlavarikkinyvllkilcktnvpktdmdhvnvevyvkedisdhtselsntqdfllkdekssgt
eknatenesqslipspvssetvpiasgesdienldnkeiqsksgdgskekikqssseestvdiaiseeemfyggers
khlkngcrrgslgqisgaskkikiwqnrkteckivennwfkcfiglvtllstglafediyndqrktikilleyadmitt
yifilemllkwmaygfkayfngwyrldfvvfvfclsliqtreelkplismkflrplrvlsqfermkvvrvaliktltpt
lnvflvclmiwlfisimgvdlfagrfyecidptsgerfpssevnmksrceallfnesmlwenaknmfdnvgngflslq
vatfngwitimnsaidsvavniqphfevniymycyfinfiifgvflplslmitiidnfnkhkiklggsnifitvkrqky
rrlkkmyedsqrpvprplnkqgfifdvtsqafnvivmvlicqaiammidtdvslqmsialywnsifvmlytm
ecilkiafrcfyftiawnifdfmvvifsitglclpmtvg sylvppslvqlillsriihmlrlgkpkvfhnlmlplmlslpal
lniilliflvmfyavfgmynfayvkeagindvsnfetfgnsmclcfqvaifagwdgmdaifnkswdcdpdkinp
gtqvrgecgnpsvgifyfvsyiliswliivnmyivvmeffniaskknkntlseddrkffqvwrkrdprtqyidsskl
sdfaaldpplfmakpnkgqialdlpmavgdrihclldillafkrvmgqdvrmekvvseiesgfllanpftitcepitt
lkrqeavsatiiqrayknyrlrrndkntsdihmidgdrdvhatkegayfdkakekspiqsqi (SEQ ID
NO: 25)

H.s. SCN8A

maarlappgpdskpftpeslanierriaesklkppkadgshreddedskpkpnsdleagkslpfiygdipqglvav
pledtdpuyytlqktfvlnrgkltlfrsatpalyilspfnlirriaikilihsfsvmiimctiltnvfmftsnppdswknvey
tftgiytfeslvkiiargfcidgftlrdpwnwldfsvimmayitefvnlgnvsalrtfrvlralktisvipglktivgaliqsv
kklsvdmiltvfcslvfaliglqlfmglnrncvwwpinfnesylenktgfdweeyinnktnfytpgmlepllcgn
sdagqcpegycemkagrnpygytsdfdfsawfalfrlmtqdywenlyqltraagktyimiffvlvifvgsfylvnlil
avvamayeeqnatleaeqkeafkamleqkkqeeaaamatsagtvsedaieeeggeeggsprssseiskls
sksakerrnrkrkqkelsegeekgdpekvfksesedgmrrkafrlpdnrigrkfsimnqslsipgspflsrhnskssi
fsfrgprfrdpgsenefaddehstveesegrdsifpirarerssysgysgysqsrssrifsplrsvknstvdengv
vsligpggshiggrllpeatteveikkkpggslvsmdqasygrkdrinsimsvvntlveelesqrkcppcwkyfan
tfliechepywikkeivnlivmdpfdvldaiticivlntlfmamehhpmpqfehvlavgnlvftgiftaemflkiam
dpyyyfqegwnifdgfivslsmelsladvegslvrsfrllrvfkakswptlnmlkiiignsvgalgnltvlaiivfifav
vgmqlfgksykecvckinqdcelprwhmhdfhslfivfrvlgewietmwdcmevagqamclivfmmvmvi
gnlvvlnflallssfsadnlaatdddgemnnlqisvirikkgvawtklvhafmqahfkqreadevklldelyekka
ncianhtgadihrngdfqkngngttsigssvekyiiedhmsfinnpltrvrvpiavgesdfenlntedvssesdpeg
skdklddtssegstidikeveevpveqpeeyldpdacftegcvrkccqvnieeglgkswwilrktcflivehwnf
etfiifmillsagalafediyieqrktirtileyadkvfyifilemllkwtaygvkfftnawcwlflivavslvslianalg
yselgaikslrtlralsrfeqmrsvvvalvgaipsimnvlvclifwlfisimgvnlfagkyhycfnetseirfeied
vnnkteceklmegnnteirwknvkinfdnvgagylallqvafkgwmdimyaavdsrkpdeqpkvedniymiy
fvifiifgsfftlflfigviidfnqqkkkfggqdfimteeqkkynamkklgskkppkpprplnkigivfdvftqqa
fdivimmliclnmvtmmvetdtqskqmenilywinlvfviffceevlkmfalrhyyftigwnifdfvvlsvilsvgmf
ladiiekyfvsptlfrvirlarigrilrlkigakgirtllfalmmslpalfnigllflvmfifsfifgmsnfayvkheagiddmf
nfetfgnsmiclfqittsagwdglllpilnrppdcsldkehpqsgfkgdcgnpsvgiffvsvyiiiisflivvnyiaii lenf
svateeadplseddftfyeiwekfdpdatqfeyckladfadalehplrvpkntieliamdlpmvsgdrihclldilfa
ftkrvlgdsgeldlrrqmeervfasnpskvsyepittlrrkqeavsavlqrayrghlarrgfickktsnklengthre
kkestpstaslpysdsvtkpekekqraeegrerakrkevreskc (SEQ ID NO: 26)

5

H.s. SCN9A

mamlpppgqsfvhftkqslalieqriaerkskepkeekkkdddeapkpssdleagkqlpfygdippgmvspeled
ldpyyadkktfivlnkgktifrnatpalymfspplrrisikilvhsfsmilmctiltncifmtmnpdpdwtknveytft
tgiytfeslvkilarfcvgeftflrdpwnwldfvvifayltefvnlgnvsalrtfrvrlralktisvipglktivgaliqsvkkl
sdvmltvcfslvafaligqlfmgnlkhhkcfmnlennetlesimntleseedfrkyfyylegskdallcgfstddgqpeg
ytcvkiqnpdygytsfdtswafalfrlmtqdywenlyqqltraagktyimiffvviflgsfylinlilavvamayeeq
nqanieeakqkelefqqmldrkkeqeeaeiaaaaaeysirrsrimglsssetskskssakermrrkkknqkkl
sgeekgdaeklsksesedsirrsfhlgeghrahekrstpnqspisirsifrsarrsrtlsfkggrgdigetefadde
hsifgdnesrrgsfvphrpqerrssnisqasrppmlpvngkmhsavdcngvsvlvdgrsalmlpngqllpegtnqi
hkrrcssyllsedmlndpnlrqrmsrasiltntveelesrqkcppwwyrfahkfliwncspywikfkkciyfivm
dpfvldaiticivlntlfmamehmpmteefknlaignlvftgifaemvklIAMDPYEFYQVGNIFDSLIVTSLVE
lfladvegslvrsfrllrvflakswptlnmlkiiignsvgalgnltvlaiivfiavvgmqfkgkycecvckinddctlp
rwhmndffhsflivfrvlgewietmwdcmevagqamclivymmvvignlvvlnflallssfsdnltaiieedp
dannlqjvatrkkginvykqltrefilkafskpkisreirqaedlntkkenyisnhtlaemskghnflkeekdkisgfgss
vdkhlmedsdgqsfihnpsltvtpiapgesdlenmnaeelsdsdseyskvrlnrssssecstvdnplpgegeaeae
pmnsdepeacftdgcvrffsccqvniesgkgiwwnrktcykivehswfesfivlmillssgalafediyierkktikii
leyadkiftiyifilemllkwiagykyftnawcwlfdflivdsvlvtlvantlgysdlgpikslrtralrplrsrfegmrv
vvnaligaipsimnvlvclifwlifsimgvnlfagkyfecintdgsrfpasqvpnrsecfalnmvsnqrvrwnlkvnf
dnvglgylslqvatfkgwtiimyaavdsvnvdqpkpyeyslymyiyfvvfiifgsfftlnlfigviidnfnqqkkkllg
qdifmteeqkkyynamkklsgkpkpkiprpnkiqgcifdltvnaqfdisimvliclnmvtmmvekegqsqhm
tevywinvvfiilftgecvklislrhyyftvgwnifdfvviisivgmfladietyfvsptlfrvirlarigrilrvkgakg
irtllfalmmslpalfnigllflvmfiyafgmsnfayvkkedgindmfnfettgmsmiclfqittsagwdgllapilnsk
ppdcdpkkvhpgssvegdcgnpsvgifvsvyisflvvnmyiavilenfsvateestepseddffemfyevwekf
dpdatqfiefksklsdfaaldppliakpnkvliamdlpmvsgdrihclildilafktkrvlgsegemdsrslrqmeerfms
anpskvsyepittlkrkqedvsatviqrayrryrqrnkvniisyyikdgrdddlInkkdmafndvnensspektat
sstpspsysvtkpdkekyeqdrtekedkgsdeskk (SEQ ID NO: 27)

H.s. SCN10A

5

mefpigsletnfrfrtpepsveiekqiaakqgtkkarekhreqkdqekprpqlldkacnqlpkfygelpaeligeple
dlldpysthrftmvlngkrtisrfsatralwlfspfnlirrtakvsvhswsflfitvtilvncvcmtrtdlpekieyfvfiytf
ealilikilargfclneftylrdpwnwldfsvitlayvgtaidlrsgislrtrvrlralktisvipglktivgalihsvkkladvitf
ifelsv falvgqlfkgnlknkcvkndmavnettnysshkpdidyinkrgtsdpllcngsdsghcpdyiclktsdnp
dfnytsfdfsawafslfrlmtqdsverlyqqltrtsgkiymiffvlviflgsfylvnlilavvttmayeeqnattdieake
kkfqaemlrkeqevlaalgidttshshngsplitsknaserrhrikprvsegstednksprsdpyqnrrmsflglasgk
rrashgsvfhrspgrdislpegvtdgdvfpdgheshrgslggagagqgplprspqpqpsndsrhgedehqpppts
elagavdvsafdagkktflsaeyldepfraqramsvsitsvleeeseqkcppltslsqylwccpmwvkl
ktilflglvtdpfaeltitlcivvntifmamehgmstfeamlqignivftiiftaemvfkiaafpypyyfqqkwnifdci
vtvsllelgvakkgsvlrsfrllrvflakswptlntlikiiignsvgalgnltiilaiivfvfalvgkqllgenymnrknisa
phedwprwhmhdfhsflivfrilcgevienmwacmevgqksicilfltmvlgnlvlnlfiallInsfadnlta
eddgvennlqvalariqvfghrtkqalcsffsrscppqpkapelpvklplssskaenhiaantargssggllqaprgpr
ehsdlianptvwwsvpiaegesdlldleddgedaqsqqevipkgqqeqlqvergdhltprspgtgtssedlpsl
getwkdesvpqvpaeqvddtssegstvdclpceilrkipeladdlepddcftgecirhpcckldttkspwvvgw
qvrktcyrivehswfesfiifmllssglafedyldqkptvkalletdrvftfifvfemllkwwaygfkkyftnawc
ldflivnislistakileysevapikalrtralrplrsrfegmrvvdalvgaipsimnvlvclifwlifsimgvnlfag
kfwrcinytdgefslvplsivnksdckiqnstgffwvvnkvnfdnvamgylallqvafkqwmidmyaavdsre
vnmqpkwednvmylyfviifigfftlnlfvgyiidnfnqqkkkllgqddifmteeqkkyynamkklsgkpkp
piprplnkfqgfvdivtrqafditimvliclnmitmmvetddqseektkilgkinqffvavftgeevmkmfalrqqyft
ngwnvdfvvsiaslifsailkslqsyfptlfrvirlarigrilriraakgirtllfalmmslpalfnigllflvmfiysifg
mssfphvrweagiddmfnqtfansmlcfqittsagwdgllspilntgppydpnlpsnngtrgcdgspavgiifftty
iisflimvnmyiavilenfvateestepseddffdmfyetwekfdpeatqfiftsalsdfadtlsgplripkpnniliq
mdlplypgdkihclildilafktkrvlgsegeldslkanmeekfmatnlskssyepiattlrwkqedisatviqkaysyvl
hrsmalntpcvpraeaaaspdegfvaftanenvlpdksetasatsfppsyesvtrglsvdrvnmrtsssiinedeats
meliappg (SEQ ID NO: 28)

H.s. SCN11A

mddrcypvifpderfrpftsdsaaiekriaiaqkekkskdqtegevpqppqldlksrklpklygdipreliqkpleddp
 dpfyrnhktfmvlnrkrtyrfsakhalifgpfnsirsairsvshslfsmfiigtviincvfmagpaknsnsntdiaecc
 vftgyifealikilargfildefslrdpwnwldsvigiaivsyipgitiklplrtfrvfralkaisvvsrlkvivgallrvskk
 lvnviiltffclsifalvgqqlfmgslnlkcsirdcknisnpeaydhcfekkenspefkmcgwmgnsacsiquyeckht
 kinpdynntnfdnfgwsflamfrlmtqdsweklyqqlrttglysvffivviflgsfylinlflavvtmayeeqnkvaa
 eieakekmfqaqqllkekealvamgirdrsltsletsyftpkkrklfgnkkrksfflresgkdqppgsdsdedcqqk
 pqllqtkrlsqnlslhdhfdhgdplqrqrsalsavsilmtmkeqeksqepclpcgenlaskylvwnccpqlvckvlr
 tvmtdpfelaiteicivntvflamehkhmeasfekmlnignlvftsifiaemclkiialdpyhyfrrgwnifdsivallsfa
 dvmncvlqkrswpflrsfrvrvfklakswptlntlikiignsvgalgstvlvivifsvvgmqfgrsfnsqkspklc
 nptgptvslrhwmgdfwhsflvvfrilcgewienmwecmqeanassslevivfilitvigklvlnlfiiallnsfnsn
 eerngnlegearktkvqlaldrfrfafcfrhtlehfhkwerkqnlppqqkevaggcaaqskdiiplvmemkrgetqe
 elgiltvsktlgvrhdwtwlaplaeeddvefsgednaqritqpepeqqayelhqenkkptsqrvqsveidmfse
 phltiqdrkksdvtlsecstidldqdfgfwlpemvppkqperclpkgfgccfpccsvdkrppvviwvnlrktcy
 qivkhsfwesfiifvillssgalifedvhlenqpkieqellnctdiifthiilemvlkwvafgfgkyftsawccldfiivsv
 ttlinmelksfrlralralsqfegmkvvnaligaipailnvlvclifwlvfcilgvvyffsgkfgkcingtdsvinytii
 tnksqcesgnfswinqvndvgnaylallqvattkfgwmdiiyaavdstekeqqepesnslyiyfvvfiifgsftl
 nlfvigiidnfnqqkklggqdifmteeqkyynamkklgskkppkqpiprlnkccqglvfdivtsqifdiiisliilm
 ismmaesyngpkamksildhlnwvfvvifteclikifalrqqyftngwnlfdevvllsivstmistlenqehipfpptl
 frivrlarigrilrvraargirtllfalmmslpslfnigllflimfiyailgmnwfskvnpesgiddifnktfassmlcfqi
 stsagwdsllsmlrskescnsssenchlpgiatsyfvsvyiiiisflivvmyiavilenfntateesedplgeddfdiyev
 wekfdpeatqfikysalsdfadalpeplrvakpnkyqflvmdlpmvsedrllhcmdilfaftarvlgsgdldsmkam
 meekfmeanplkklyepivttkrkeergaaiiqkafrykymmktkgdqgdqndlenghpsplqlcngdlssfgv
 akgvhcd (SEQ ID NO: 29)

H.s. SCN1B

5 Mgrllalvvgaalvssacggcvevdseteavygmtfkliscskrrsetnaetftewfrqkgtteefvkiiryenevqlce
 derfegrvvwngsrgtkldqldlsifitnvtynhsgdyechvyrlffenyehntsvvkkihievdkandmasivsci
 mmyvlivlvtiwlvaemiyckykaaataetaaqenaseylaitseskenctgvqvae (SEQ ID NO: 30)

H.s. SCN2B

10 Mhrdawlprpafsltglslffslvppgrsmevtpatlnvlnsgdarlpctfnscytvnhkqfslnwtyqecnncseem
 flqfrmkiinlklerrfqrvefsgnpskydvsmlrnvqpdegiyincyimppdrhrghgkihqlvmeepperds
 tvavivgasvggflavvilvmlvkvrrkkeqkldstdlkteeegktdegnpddgak (SEQ ID NO: 31)

H.s. SCN3B

15 Mpfanrlfplaslviywsvcfpvevvpseteavqgnpmklrciscmkreeveattvewfyfpeggkdfliye
 rnhgqvespfgqrlqwngskdlqdvstivlnvlnsdglytcnvsrefefeahrpfvkttriplrvteeagedftsvvse
 immyillvfltlwliemiycyrkvskaeaaqenasdylaiipsenkensavpvee (SEQ ID NO: 32)

H.s. SCN4B

20 Mpgagdgkparwlggtllglflpvtlslevsvkatdiyavngteillpctfsscfgedlhfrwtyssdafkiliegt
 vkneksdpkvtlkdddriltvgstkekmnnisivlrdlefstdgkytchvknpkennlqhhatiflqvvdrlvevndvtl
 iilavvggvgilililikkliifilkktrekkkeclvsngndntenglpgskaeekppskv (SEQ ID NO: 33)

Sonda de señalización 3 – (unión objetivo 3)
 5'- Fam GCGAGAGCGACAAGCAGACCCTATAGAACCTCGC BHQ1 quench -3' (SEQ ID NO: 34)

LISTADO DE SECUENCIAS

- 25 <110> CHROMOCELL CORPORATION
- <120> LÍNEAS CELULARES QUE EXPRESAN NAV Y MÉTODOS PARA SU UTILIZACIÓN
- <130> CHROMO/6 PCT 2 (002298-0013-WO2)
- 30 <140> PCT/US2009/032902
- <141> 02-02-2009

<160> 35

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"

15 <400> 1
gttcttaagg cacaggaact gggac 25

<210> 2
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"

25 <400> 2
gaagtaacc ctgtcgttct gcgac 25

30 <210> 3
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>

<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético"

40 <400> 3
gttctatagg gtctgcttgc cgctc 25

<210> 4
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>

<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: sonda sintética"

50 <400> 4
gccagtccca gttcctgtgc ctaagaacc tcgc 34

<210> 5
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>

<221> fuente
<223> /note="Descripción de secuencia artificial: sonda sintética"

60 <400> 5
gcgagtcgca gaacgacagg gttaacttcc tcgc 34

65 <210> 6

ES 2 640 817 T3

<211> 5997
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 6

atggagcaaa	cagtgcttgt	accaccagga	cctgacagct	tcaacttctt	caccagagaa	60
tctcttgccg	ctattgaaag	acgcattgca	gaagaaaagg	caaagaatcc	caaaccagac	120
aaaaaagatg	acgacgaaaa	tggcccaaag	ccaaatagtg	acttgggaagc	tggaaagaac	180
cttccattta	tttatggaga	cattcctcca	gagatggtgt	cagagcccct	ggaggacctg	240
gaccctact	atatcaataa	gaaaactttt	atagtattga	ataaagggaa	ggccatcttc	300
cggttcagtg	ccacctctgc	cctgtacatt	ttaactcctt	tcaatcctct	taggaaaata	360
gctattaaga	ttttggtaca	ttcattattc	agcatgctaa	ttatgtgcac	tatthtgaca	420
aactgtgtgt	ttatgacaat	gagtaaccct	cctgattgga	caaagaatgt	agaatacacc	480
ttcacaggaa	tataactttt	tgaatcactt	ataaaaatta	tgcaagggg	attctgttta	540
gaagatthta	ctttccttcg	ggatccatgg	aactggctcg	atthtactgt	cattacattt	600
gcgtacgtca	cagagthtgt	ggacctgggc	aatgtctcgg	cattgagaac	attcagagtt	660
ctccgagcat	tgaagacgat	ttcagtcatt	ccaggcctga	aaaccattgt	gggagccctg	720
atccagtctg	tgaagaagct	ctcagatgta	atgatcctga	ctgtgttctg	tctgagcgta	780
thtgcctaa	ttgggctgca	gctgttcatg	ggcaacctga	ggaataaatg	tatacaatgg	840
cctcccacca	atgcttcctt	ggaggaacat	agtatagaaa	agaatataac	tgtgaattat	900
aatggtacac	ttataaatga	aactgtcttt	gagthtgact	ggaagtcata	tattcaagat	960
tcaagatatc	attatthtct	ggagggthtt	ttagatgcac	tactatgtgg	aatagctct	1020
gatgcaggcc	aatgtccaga	gggatatatg	tgtgtgaaag	ctggtagaaa	tcccattat	1080
ggctacacaa	gctthgatac	cttcagthtg	gctththtgt	ccttgthtctg	actaatgact	1140
caggactthct	gggaaaatct	ttatcaactg	acattacgtg	ctgctgggaa	aacgtacatg	1200

ES 2 640 817 T3

atattttttg	tattgggtcat	tttcttgggc	tcattctacc	taataaattt	gatcctggct	1260
gtggtggcca	tggcctacga	ggaacagaat	caggccacct	tggaagaagc	agaacagaaa	1320
gaggccgaat	ttcagcagat	gattgaacag	cttaaaaagc	aacaggaggc	agctcagcag	1380
gcagcaacgg	caactgcctc	agaacattcc	agagagccca	gtgcagcagg	caggctctca	1440
gacagctcat	ctgaagcctc	taagttgagt	tccaagagtg	ctaaggaaag	aagaaatcgg	1500
aggaagaaaa	gaaaacagaa	agagcagtct	ggtggggaag	agaaagatga	ggatgaattc	1560
caaaaatctg	aatctgagga	cagcatcagg	aggaagggtt	ttcgtttctc	cattgaaggg	1620
aaccgattga	catatgaaaa	gaggtactcc	tccccacacc	agtctttggt	gagcatccgt	1680
ggctccctat	ttcaccaag	gcgaaatagc	agaacaagcc	ttttcagctt	tagaggggca	1740
gcaaaggatg	tgggatctga	gaacgacttc	gcagatgatg	agcacagcac	ctttgaggat	1800
aacgagagcc	gtagagattc	cttgtttggt	ccccgacgac	acggagagag	acgcaacagc	1860
aacctgagtc	agaccagtag	gtcatcccgg	atgctggcag	tgtttccagc	gaatgggaag	1920
atgcacagca	ctgtggattg	caatgggtgtg	gtttccttgg	ttggtggacc	ttcagttcct	1980
acatcgctg	ttggacagct	tctgccagag	ggaacaacca	ctgaaactga	aatgagaaaag	2040
agaaggtaaa	gtttcttcca	cgtttccatg	gactttctag	aagatccttc	ccaaaggcaa	2100
cgagcaatga	gtatagccag	cattctaaca	aatacagtag	aagaacttga	agaatccagg	2160
cagaaatgcc	caccctgttg	gtataaattt	tccaacatat	tcttaatctg	ggactgttct	2220
ccatattggt	taaaagtgaa	acatgttgtc	aacctggttg	tgatggaccc	atttgttgac	2280
ctggccatca	ccatctgtat	tgtcttaaat	actcttttca	tggccatgga	gcactatcca	2340
atgacggacc	atttcaataa	tgtgcttaca	gtaggaaact	tggttttcac	tgggatcttt	2400
acagcagaaa	tgtttctgaa	aattattgcc	atggatcctt	actattattt	ccaagaaggc	2460
tggaatatct	ttgacggttt	tattgtgacg	cttagcctgg	tagaacttgg	actcgccaat	2520
gtggaaggat	tatctgttct	ccgttcattt	cgattgctgc	gagttttcaa	gttggcaaaa	2580
tcttggccaa	cgtaaatat	gctaataaag	atcatcggca	attccgtggg	ggctctggga	2640
aatttaacc	tcgtcttggc	catcatcgtc	ttcatTTTTg	ccgtggtcgg	catgcagctc	2700
tttggtaaaa	gctacaaaaga	ttgtgtctgc	aagatcgcca	gtgattgtca	actcccacgc	2760
tggcacatga	atgacttctt	ccaactcctc	ctgattgtgt	tccgcgtgct	gtgtggggag	2820
tggatagaga	ccatgtggga	ctgtatggag	gttgctggtc	aagccatgtg	ccttactgtc	2880
ttcatgatgg	tcatggtgat	tggaaaccta	gtggtcctga	atctctttct	ggccttgctt	2940
ctgagctcat	ttagtgcaga	caaccttgca	gccactgatg	atgataatga	aatgaataat	3000
ctccaaattg	ctgtggatag	gatgcacaaa	ggagtagctt	atgtgaaaag	aaaaatatat	3060
gaatttatc	aacagtcctt	cattaggaaa	caaaagattt	tagatgaaat	taaaccactt	3120

ES 2 640 817 T3

gatgatctaa acaacaagaa agacagttgt atgtccaatc atacagcaga aattgggaaa 3180
gatcttgact atcttaaaga tgtaaatgga actacaagtg gtataggaac tggcagcagt 3240
gttgaanaat acattattga tgaaagtgat tacatgtcat tcataaaca cccagctctt 3300
actgtgactg taccaattgc tgtaggagaa tctgactttg aaaatttaaa cacggaagac 3360
tttagtagtg aatcggatct ggaagaaagc aaagagaaac tgaatgaaag cagtagctca 3420
tcagaaggta gcactgtgga catcggcgca cctgtagaag aacagcccgt agtggaaacct 3480
gaagaaactc ttgaaccaga agcttgtttc actgaaggct gtgtacaaag attcaagtgt 3540
tgtcaaatca atgtggaaga aggcagagga aaacaatggt ggaacctgag aaggacgtgt 3600
ttccgaatag ttgaacataa ctggtttgag accttcattg ttttcatgat tctccttagt 3660
agtgggtgctc tggcatttga agatataat attgatcagc gaaagacgat taagacgatg 3720
ttggaatatg ctgacaaggt tttcacttac attttcattc tggaaatgct tctaaaatgg 3780
gtggcatatg gctatcaaac atatttcacc aatgcctggt gttggctgga cttcttaatt 3840
gttgatgttt cattggtcag tttaacagca aatgccttgg gttactcaga acttggagcc 3900
atcaaactc tcaggacact aagagctctg agacctctaa gagccttatc tcgatttgaa 3960
gggatgaggg tggttgtgaa tgccctttta ggagcaattc catccatcat gaatgtgctt 4020
ctggtttgtc ttatattctg gctaatttc agcatcatgg gcgtaaattt gtttctggc 4080
aaattctacc actgtattaa caccacaact ggtgacaggt ttgacatcga agacgtgaat 4140
aatcactactg attgcctaaa actaatagaa agaaatgaga ctgctcagtg gaaaaatgtg 4200
aaagtaaact ttgataatgt aggatttggg tatctctctt tgcttcaagt tgccacattc 4260
aaaggatgga tggatataat gtatgcagca gttgattcca gaaatgtgga actccagcct 4320
aagtatgaag aaagtctgta catgtatctt tactttgta ttttcatcat ctttgggtcc 4380
ttcttcacct tgaacctggt tattggtgtc atcatagata atttcaacca gcagaaaaag 4440
aagtttggag gtcaagacat ctttatgaca gaagaacaga agaaatacta taatgcaatg 4500
aaaaaattag gatcgaaaaa accgcaaaag cctatacctc gaccaggaaa caaatttcaa 4560
ggaatggctt ttgacttctg aaccagacaa gtttttgaca taagcatcat gattctcatc 4620
tgtcttaaca tggtcacaat gatggtgga acagatgacc agagtgaata tgtgactacc 4680
atthttgtcac gcatcaatct ggtgttcatt gtgtattta ctggagagtg tgtactgaaa 4740
ctcatctctc tacgccatta ttattttacc attggatgga atatttttga ttttgtggtt 4800
gtcattctct ccattgtagg tatgtttctt gccgagctga tagaaaagta tttcgtgtcc 4860
cctaccctgt tccgagtgat ccgtcttctt aggattggcc gaatcctacg tctgatcaaa 4920
ggagcaaagg ggatccgcac gctgctctt gctttgatga tgtccctcc tgcgttgttt 4980
aacatcgcc tctactctt cctagtcag ttctctacg ccatcttgg gatgtccaac 5040
tttgcctatg ttaagagga agttgggatc gatgacatgt tcaactttga gacctttggc 5100

ES 2 640 817 T3

aacagcatga tctgcctatt ccaaattaca acctctgctg gctgggatgg attgctagca 5160
 cccattctca acagtaagcc acccgactgt gaccctaata aagttaaccg tggaagctca 5220
 gttaaggagg actgtgggaa cccatctggt ggaatcttct tttttgtcag ttacatcatc 5280
 atatccttcc tggttgtggt gaacatgtac atcgcgggtca tcttgagaa cttcagtgtt 5340
 gctactgaag aaagtgcaga gcctctgagt gaggatgact ttgagatggt ctatgaggtt 5400
 tgggagaagt ttgatcccga tgcaactcag ttcatggaat ttgaaaaatt atctcagttt 5460
 gcagctgctc ttgaaccgcc tctcaatctg ccacaaccaa acaaactcca gctcattgcc 5520
 atggatttgc ccatggtgag tggtgaccgg atccactgtc ttgatattctt atttgctttt 5580
 acaaagcggg ttctaggaga gagtgagag atggatgctc tacgaatata gatggaagag 5640
 cgattcatgg cttccaatcc ttccaaggtc tcctatcagc caatcactac tactttaaaa 5700
 cgaaaacaag aggaagtatc tgctgtcatt attcagcgtg cttacagacg ccacctttta 5760
 aagcgaactg taaaacaagc ttcctttacg tacaataaaa acaaaatcaa aggtggggct 5820
 aatcttctta taaaagaaga catgataatt gacagaataa atgaaaactc tattacagaa 5880
 aaaactgatc tgaccatgtc cactgcagct tgtccacctt cctatgaccg ggtgacaaaag 5940
 ccaattgtgg aaaaacatga gcaagaagcc aaagatgaaa aagccaaagg gaaataa 5997

<210> 7
 <211> 6018
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 7

atggcacagt cagtgtggt accgccagga cctgacagct tccgcttctt taccagggaa 60
 tcccttctg ctattgaaca acgcattgca gaagagaaag ctaagagacc caaacaggaa 120
 cgcaaggatg aggatgatga aaatggccca aagccaaaca gtgacttggg agcaggaaaa 180
 tctcttccat ttatttatgg agacattcct ccagagatgg tgtcagtgcc cctggaggat 240
 ctggaccctt actatatcaa taagaaaacg tttatagtat tgaataaagg gaaagcaatc 300
 tctcgattca gtgccacccc tgccctttac attttaactc ccttcaacc cttattgaaaa 360
 ttagctatta agatcttgggt acattcttta ttcaatatgc tcattatgtg cacgattctt 420
 accaactgtg tatttatgac catgagtaac cctccagact ggacaaagaa tgtggagtat 480
 acctttacag gaatttatac ttttgaatca cttattaaaa tacttgcaag gggcttttgt 540
 ttagaagatt tcacattttt acgggatcca tggaaattgg tggatttcac agtcattact 600
 tttgcatatg tgacagagtt tgtggacctg ggcaatgtct cagcgttgag aacattcaga 660
 gttctccgag cattgaaaac aatttcagtc attccaggcc tgaagaccat tgtgggggcc 720
 ctgatccagt cagtgaagaa gctttctgat gtcatgatct tgactgtgtt ctgtctaagc 780
 gtgtttgcgc taataggatt gcagttgttc atgggcaacc tacgaaataa atgtttgcaa 840

10

ES 2 640 817 T3

tggcctccag	ataattcttc	ctttgaaata	aatatcactt	ccttctttaa	caattcattg	900
gatgggaatg	gtactacttt	caataggaca	gtgagcatat	ttaactggga	tgaatatatt	960
gaggataaaa	gtcactttta	tttttttagag	gggcaaaatg	atgctctgct	ttgtggcaac	1020
agctcagatg	caggccagtg	tcctgaagga	tacatctgtg	tgaaggctgg	tagaaaaccc	1080
aactatggct	acacgagctt	tgacaccttt	agttgggcct	ttttgtcctt	atctcgtctc	1140
atgactcaag	acttctggga	aaacctttat	caactgacac	tacgtgctgc	tgggaaaacg	1200
tacatgatat	tttttgtgct	ggtcattttc	ttgggctcat	tctatcta	aaatttgatc	1260
ttggctgtgg	tggccatggc	ctatgaggaa	cagaatcagg	ccacattgga	agaggctgaa	1320
cagaaggaag	ctgaatttca	gcagatgctc	gaacagttga	aaaagcaaca	agaagaagct	1380
caggcggcag	ctgcagccgc	atctgctgaa	tcaagagact	tcagtgggtc	tgggtgggata	1440
ggagtttttt	cagagagttc	ttcagtagca	tctaagttga	gctccaaaag	tgaaaaagag	1500
ctgaaaaaca	gaagaaagaa	aaagaaacag	aaagaacagt	ctggagaaga	agagaaaaat	1560
gacagagtcc	gaaaatcggg	atctgaagac	agcataagaa	gaaaagggtt	ccgtttttcc	1620
ttggaaggaa	gtaggctgac	atatgaaaag	agattttctt	ctccacacca	gtccttactg	1680
agcatccgtg	gtccctttt	ctctccaaga	cgcaacagta	gggcgagcct	tttcagcttc	1740
agaggtcgag	caaaggacat	tggctctgag	aatgactttg	ctgatgatga	gcacagcacc	1800
tttgaggaca	atgacagccg	aagagactct	ctgttcgtgc	cgcacagaca	tgggaaacgg	1860
cgccacagca	atgtcagcca	ggccagccgt	gcctccaggg	tgctcccat	cctgcccattg	1920
aatgggaaga	tgcatacgcg	tgtggactgc	aatggtgtgg	tctccctggg	cggggggcct	1980
tctacctca	catctgctgg	gcagctccta	ccagagggca	caactactga	aacagaaata	2040
agaaagagac	ggtccagttc	ttatcatggt	tccatggatt	tattggaaga	tcctacatca	2100
aggcaaagag	caatgagtat	agccagtatt	ttgaccaaca	ccatggaaga	acttgaagaa	2160
tccagacaga	aatgcccacc	atgctgggat	aaatttgcta	atatgtgttt	gatttgggac	2220
tgttgtaaac	catggttaaa	ggtgaaacac	cttgtcaacc	tgggtgtaat	ggaccattt	2280
gttgacctgg	ccatcaccat	ctgcattgtc	ttaaatacac	tcttcatggc	tatggagcac	2340
tatcccatga	cggagcagtt	cagcagtgtg	ctgtctgttg	gaaacctggg	cttcacaggg	2400
atcttcacag	cagaaatggt	tctcaagata	attgccatgg	atccatatta	ttactttcaa	2460
gaaggctgga	atatttttga	tggttttatt	gtgagcctta	gtttaatgga	acttggtttg	2520
gcaaatgtgg	aaggattgtc	agttctccga	tcattccggc	tgctccgagt	tttcaagttg	2580
gcaaaatctt	ggccaactct	aaatatgcta	attaagatca	ttggcaattc	tgtgggggct	2640
ctaggaaaacc	tcaccttggg	attggccatc	atcgtcttca	tttttctgtg	ggtcggcatg	2700
cagctctttg	gtaagagcta	caaagaatgt	gtctgcaaga	tttccaatga	ttgtgaactc	2760

ES 2 640 817 T3

ccacgctggc acatgcatga cttttccac tccttcctga tcgtgttccg cgtgctgtgt 2820
 ggagagtgga tagagacccat gtgggactgt atggaggtcg ctggccaaac catgtgcctt 2880
 actgtcttca tgatggcat ggtgattgga aatctagtgg ttctgaacct cttcttggcc 2940
 ttgcttttga gttccttcag ttctgacaat cttgctgcca ctgatgatga taacgaaatg 3000
 aataatctcc agattgctgt gggaaaggatg cagaaggaa tcgattttgt taaaagaaaa 3060
 atacgtgaat ttattcagaa agcctttggt aggaagcaga aagctttaga tgaattaaa 3120
 cgccttgaag atctaaataa taaaaagac agctgtattt ccaaccatac caccatagaa 3180
 ataggcaaa acctcaatta tctcaaagac ggaaatggaa ctactagtgg cataggcagc 3240
 agtgtagaaa aatatgtcgt ggatgaaagt gattacatgt catttataaa caaccctagc 3300
 ctcaactgta cagtaccaat tgctgttga gaactctgact ttgaaaattt aaatactgaa 3360
 gaattcagca gcgagtcaga tatggaggaa agcaaagaga agctaaatgc aactagtcca 3420
 tctgaaggca gcacggttga tattggagct cccgccgagg gagaacagcc tgaggttgaa 3480
 cctgaggaat cccttgaacc tgaagcctgt tttacagaag actgtgtacg gaagttcaag 3540
 tgttgcaga taagcataga agaaggcaaa gggaaactct ggtggaattt gaggaaaaa 3600
 tgctataaga tagtggagca caattggttc gaaaccttca ttgtcttcat gattctgctg 3660
 agcagtgggg ctctggcctt tgaagatata tacattgagc agcgaaaaac cattaagacc 3720
 atgttagaat atgctgacaa ggttttcaact tacatattca ttctggaaat gctgctaaag 3780
 tgggttgcac atggttttca agtgtatttt accaatgcct ggtgctggct agacttctcg 3840
 attgttgatg tctcaactgg tagcttaact gcaaatgcct tgggttactc agaacttgg 3900
 gccatcaaat ccctcagaac actaagagct ctgaggccac tgagagcttt gtcccggttt 3960
 gaaggaatga gggttgttgt aatgctcctt ttaggagcca ttccatctat catgaatgta 4020
 cttctggttt gtctgatcct ttggctaata ttcagatca tgggagtga tctctttgct 4080
 ggcaagtttt accattgtat taattacacc actggagaga tgtttgatgt aagcgtggtc 4140
 aacaactaca gtgagtcaa agctctcatt gagagcaatc aaactgccag gtggaaaaat 4200
 gtgaaagtaa actttgataa cgtaggactt ggatatctgt ctctacttca agtagccacg 4260
 ttttaaggat ggatggatat tatgtatgca gctgttgatt cacgaaatgt agaattacaa 4320
 cccaagtatg aagacaacct gtacatgat ctttattttg tcatctttat tatttttgg 4380
 tcattcttta ccttgaatct tttcattggt gtcacatag ataactcaa ccaacagaaa 4440
 aagaagtgg gaggtcaaga catttttatg acagaagaac agaagaaata ctacaatgca 4500
 atgaaaaaac tgggttcaaa gaaaccacaa aaaccatac ctgcacctgc taacaaatc 4560
 caaggaatgg tctttgattt tgtaacaaa caagtctttg atatcagcat catgatcctc 4620
 atctgcctta acatggtcac catgatggtg gaaaccgatg accagagtca agaaatgaca 4680
 aacattctgt actggattaa tctgggtttt attgttctgt tcaactggaga atgtgtgctg 4740

ES 2 640 817 T3

aaactgatct ctcttcgtta ctactatctt actattggat ggaatatttt tgattttgtg 4800
 gtggtcattc tctccattgt aggaatgttt ctggctgaac tgatagaaaa gtattttgtg 4860
 tcccctaccc tgttccgagt gatccgtctt gccaggattg gccgaatcct acgtctgac 4920
 aaaggagcaa aggggatccg cacgctgctc tttgctttga tgatgtccct tcctgcggtg 4980
 tttaacatcg gcctccttct tttcctggtc atgttcatct acgccatctt tgggatgtcc 5040
 aattttgctt atgttaagag ggaagtggg atcgatgaca tgttcaactt tgagaccttt 5100
 ggcaacagca tgatctgcct gttccaaatt acaacctctg ctggctggga tggattgcta 5160
 gcacctattc ttaatagtgg acctccagac tgtgacctg acaaagatca ccctggaagc 5220
 tcagttaaag gagactgtgg gaacctatct gttgggattt tcttttttgt cagttacatc 5280
 atcatatcct tcctggttgt ggtgaacatg tacatcgcgg tcatcctgga gaacttcagt 5340
 gttgctactg aagaaagtgc agagcctctg agtgaggatg actttgagat gttctatgag 5400
 gtttgggaga agtttgatcc cgatgcgacc cagtttatag agtttgccaa actttctgat 5460
 tttgcagatg ccctggatcc tcctcttctc atagcaaac ccaacaaagt ccagctcatt 5520
 gccatggatc tgcccatggt gagtggtagc cggatccact gtcttgacat cttatttctg 5580
 tttacaaagc gtgttttggg tgagagtgga gagatggatg cccttcgaat acagatggaa 5640
 gagcgattca tggcatcaaa cccctccaaa gtctcttatg agccattac gaccacgttg 5700
 aaacgcaaac aagaggaggt gtctgctatt attatccaga gggcttacag acgctacctc 5760
 ttgaagcaaa aagttaaaaa ggtatcaagt atatacaaga aagacaaagg caaagaatgt 5820
 gatggaacac ccatcaaaga agatactctc attgataaac tgaatgagaa ttcaactcca 5880
 gagaaaaccg atatgacgcc ttccaccacg tctccaccct cgtatgatag tgtgacaaa 5940
 ccagaaaaag aaaaatttga aaaagacaaa tcagaaaagg aagacaaagg gaaagatatc 6000
 agggaaagta aaaagtaa 6018

<210> 8
 <211> 6003
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 8

atggcacagg cactgttggt acccccagga cctgaaagct tccgcctttt tactagagaa 60
 tctcttctg ctatcgaaaa acgtgctgca gaagagaaag ccaagaagcc caaaaaggaa 120
 caagataatg atgatgagaa caaaccaaag ccaaatagtg acttggaagc tggaaagaac 180
 cttccattta tttatggaga cattcctcca gagatgggtg cagagcccct ggaggacctg 240
 gatccctact atatcaataa gaaaactttt atagtaatga ataaaggaaa ggcaattttc 300
 cgattcagtg ccacctctgc cttgtatatt ttaactccac taaaccctgt taggaaaatt 360
 gctatcaaga ttttggtaga ttctttattc agcatgctta tcatgtgcac tattttgacc 420

10

ES 2 640 817 T3

aactgtgtat ttatgacctt gagcaacct cctgactgga caaagaatgt agagtacaca 480
ttcactggaa tctatacctt tgagtcactt ataaaaatct tggcaagagg gttttgctta 540
gaagatttta cgtttcttcg tgatccatgg aactggctgg atttcagtgt cattgtgatg 600
gcatatgtga cagagtttgt ggacctgggc aatgtctcag cgttgagaac attcagagtt 660
ctccgagcac tgaaaacaat ttcagtcatt ccaggtttaa agaccattgt gggggccctg 720
atccagtcgg taaagaagct ttctgatgtg atgatoctga ctgtgttctg tctgagcgtg 780
tttgctctca ttgggctgca gctgttcatt ggcaatctga ggaataaatg tttgcaagtgg 840
cccccaagcg attctgcttt tgaaccaaac accacttcct actttaatgg cacaatggat 900
tcaaatggga catttgtaa tgtaacaatg agcacattta actggaagga ttacattgga 960
gatgacagtc acttttatgt tttggatggg caaaaagacc ctttactctg tggaaatggc 1020
tcagatgcag gccagtgtcc agaaggatac atctgtgtga aggctggctg aaaccccaac 1080
tatggctaca caagctttga caccttttagc tgggctttcc tgtctctatt tcgactcatg 1140
actcaagact actgggaaaa tctttaccag ttgacattac gtgctgctgg gaaaacatac 1200
atgatatttt ttgtcctggg cattttcttg ggctcatttt atttggtgaa tttgatcctg 1260
gctgtggtgg ccatggccta tgaggagcag aatcaggcca ccttgggaaga agcagaacaa 1320
aaagaggccg aatttcagca gatgctcga cagcttaaaa agcaacagga agaagctcag 1380
gcagttcggg cagcatcagc tgettcaaga gatttcagtg gaatagggtg gttaggagag 1440
ctgttgaaa gttcttcaga agcatcaaag ttgagttcca aaagtgctaa agaatggagg 1500
aaccgaagga agaaaagaag acagagagag caccttgaag gaaacaacaa aggagagaga 1560
gacagctttc ccaaaccga atctgaagac agcgtcaaaa gaagcagctt cttttctcc 1620
atggatggaa acagactgac cagtgacaaa aaattctgct cccctcatca gtctctcttg 1680
agtatccgtg gctccctggt tcccccaaga cgcaatagca aaacaagcat tttcagtttc 1740
agaggtcggg caaaggatgt tggatctgaa aatgactttg ctgatgatga acacagcaca 1800
tttgaagaca gcgaaagcag gagagactca ctgtttgtgc cgcacagaca tggagagcga 1860
cgcaacagta acgttagtca ggccagtatg tcatccagga tgggtgccagg gcttccagca 1920
aatgggaaga tgcacagcac tgtggattgc aatgggtgtg tttccttggg ggggtggacct 1980
tcagctctaa cgtcacctac tggacaactt ccccagagg gcaccaccac agaaacggaa 2040
gtcagaaaaga gaaggttaag ctcttaccag atttcaatgg agatgctgga ggattcctct 2100
ggaaggcaaa gagccgtgag catagccagc attctgacca acacaatgga agaactgaa 2160
gaatctagac agaaatgtcc gccatgctgg tatagatttg ccaatgtggt cttgatctgg 2220
gactgctgtg atgcatggtt aaaagtaaaa catcttgtga atttaattgt tatggatcca 2280
tttgttgatc ttgccatcac tatttgcatt gtcttaata ccctctttat ggccatggag 2340

ES 2 640 817 T3

cactacccca tgactgagca attcagtagt gtgttgactg taggaaacct ggtctttact 2400
 gggattttca cagcagaaat ggttctcaag atcattgccca tggatcctta ttactatttc 2460
 caagaagcct ggaatatctt tgatggaatt attgtcagcc tcagtttaat ggagcttggt 2520
 ctgtcaaatg tggagggatt gtctgtactg cgatcattca gactgcttag agttttcaag 2580
 ttggcaaaat cctggcccac actaaatag ctaattaaga tcattggcaa ttctgtgggg 2640
 gctctaggaa acctcacctt ggtgttgcc atcatcgtct tcatttttgc tgtggtcggc 2700
 atgcagctct ttggtaagag ctacaaagaa tgtgtctgca agatcaatga tgactgtacg 2760
 ctcccacggg ggcacatgaa cgacttcttc cactccttcc tgattgtgtt ccgctgtctg 2820
 tgtggagagt ggatagagac catgtgggac tgtatggagg tcgctggcca aaccatgtgc 2880
 cttattgttt tcatgttggc catggtcatt ggaaccttg tggttctgaa cctctttctg 2940
 gccttattgt tgagttcatt tagctcagac aacctgtctg ctactgatga tgacaatgaa 3000
 atgaataatc tgcagattgc agtaggaaga atgcaaaagg gaattgatta tgtgaaaaat 3060
 aagatgcggg agtgtttcca aaaagccttt tttagaaagc caaaagtat agaaatccat 3120
 gaaggcaata agatagacag ctgcatgtcc aataaactg gaattgaaat aagcaaagag 3180
 ctttaattatc ttagagatgg gaatggaacc accagtgggt taggtactgg aagcagtgtt 3240
 gaaaaatagc taatcgatga aatgattat atgtcattca taaacaaccc cagcctcacc 3300
 gtcacagtgc caattgctgt tggagagtct gactttgaaa acttaaacac tgaagagttc 3360
 agcagtgagt cagaactaga agaaagcaaa gagaaattaa atgcaaccag ctcatctgaa 3420
 ggaagcacag ttgatgttgt tctaccccga gaaggatgaa aagctgaaac tgaacccgaa 3480
 gaagacctta aaccggaagc ttgttttact gaaggatgta ttaaaaagtt tccattctgt 3540
 caagtaagta cagaagaagg caaaggggag atctggtgga atcttcgaaa aacctgctac 3600
 agtattgttg agcacaactg gtttgagact ttcattgtgt tcatgatcct tctcagtagt 3660
 ggtgcatagg cctttgaaga tatatacatt gaacagcgaa agactatcaa aaccatgcta 3720
 gaatatgctg acaaagtctt tacctatata ttcattctgg aaatgcttct caaatgggtt 3780
 gcttatggat ttcaaacata tttcactaat gcctggtgct ggctagatth cttgatcgtt 3840
 gatgtttctt tggtagcct ggtagccaat gctcttgct actcagaact cggtgccatc 3900
 aatcattac ggacattaag agctttaaga cctctaagag ccttatcccg gtttgaaggc 3960
 atgaggggtg ttgtgaatgc tcttgttga gcaattccct ctatcatgaa tgtgctgttg 4020
 gtctgtctca tcttctgggt gatctttagc atcatgggtg tgaatttgtt tgctggcaag 4080
 ttctaccact gtgttaacat gacaacgggt aacatgtttg acattagtga tgttaacaat 4140
 ttgagtgact gtcaggctct tggcaagcaa gctcgggtga aaaacgtgaa agtaaacctt 4200
 gataatgttg gcgctggcta tcttgactg cttcaagtgg ccacatttaa aggctggatg 4260
 gatattatgt atgcagctgt tgattcacga gatgttaaac ttcagcctgt atatgaagaa 4320

ES 2 640 817 T3

aatctgtaca tgtatattata ctttgtcatc tttatcatct ttgggtcatt cttcactctg 4380
aatctattca ttgggtgcat catagataac ttcaaccagc agaaaaagaa gtttgagggt 4440
caagacatct ttatgacaga ggaacagaaa aaatattaca atgcaatgaa gaaacttgga 4500
tccaagaaac ctcagaaacc catacctcgc ccagcaaaca aattccaagg aatggctctt 4560
gattttgtaa ccagacaagt ctttgatata agcatcatga tcctcatctg cctcaacatg 4620
gtcaccatga tgggtgaaac ggatgaccag ggcaaatata tgaccctagt tttgtcccgg 4680
atcaacctag tggtcattgt tctgttcaact ggagaatttg tgctgaagct cgtctccctc 4740
agacactact acttcactat aggctggaac atctttgact ttgtggtggt gattctctcc 4800
attgtaggta tgtttctggc tgagatgata gaaaagtatt ttgtgtcccc taccttgttc 4860
cgagtgatcc gtcttgccag gattggccga atcctacgtc tgatcaaagg agcaaagggg 4920
atccgcaacg tgctctttgc tttgatgatg tcccttctctg cgttgtttaa catcggcctc 4980
ctgctcttcc tggatcatgt tatctatgcc atctttggga tgtccaactt tgcctatggt 5040
aaaaaggaag ctggaattga tgacatgttc aactttgaga cctttggcaa cagcatgatc 5100
tgcttggtcc aaattacaac ctctgctggc tgggatggat tgctagcacc tattcttaat 5160
agtgcaccac ccgactgtga ccctgacaca attcaccctg gcagctcagt taagggagac 5220
tgtgggaacc catctgttgg gattttcttt tttgtcagtt acatcatcat atccttctctg 5280
gttgtggtga acatgtacat cgcggtcatc ctggagaact tcagtggtgc tactgaagaa 5340
agtgcagagc ccctgagtga ggatgacttt gagatgttct atgaggtttg ggaaaagttt 5400
gatcccgatg cgaccagtt tatagagttc tctaaactct ctgattttgc agctgccctg 5460
gatcctcctc ttctcatagc aaaacccaac aaagtccagc ttattgccat ggatctgccc 5520
atggtcagtg gtgaccggat ccactgtctt gatattttat ttgcctttac aaagcgtggt 5580
ttgggtgaga gtggagagat ggatgccctt cgaatacaga tggaagacag gtttatggca 5640
tcaaaccctt ccaaagtctc ttatgagcct attacaacca ctttgaaacg taaacaagag 5700
gaggtgtctg ccgctatcat tcagcgtaat ttcagatggt atcttttaa gcaaaggtta 5760
aaaaatata caagtaacta taacaaagag gcaattaaag ggaggattga cttacctata 5820
aaacaagaca tgattattga caaactaat gggaaactca ctccagaaaa aacagatggg 5880
agttcctcta ccacctctcc tcttctctat gatagtgtaa caaaaccaga caaggaaaag 5940
tttgagaaag acaaaccaga aaaagaaagc aaaggaaaag aggtcagaga aaatcaaaag 6000
taa 6003

<210> 9
<211> 5511
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 9

ES 2 640 817 T3

atggccagac	catctctgtg	caccctggtg	cctctgggce	ctgagtgtct	gogcccccctc	60
acccgggagt	cactggcagc	catagaacag	cgggcggttg	aggaggaggc	ccggctgcag	120
cggaataagc	agatggagat	tgaggagccc	gaacggaagc	cacgaagtga	cttggaggct	180
ggcaagaacc	tacccatgat	ctacggagac	ccccgcgcg	aggtcatcgg	catccccctg	240
gaggacctgg	atccctacta	cagcaataag	aagaccttca	tcgtactcaa	caagggcaag	300
gccatcttcc	gcttctccgc	cacacctget	ctctacctgc	tgagcccctt	cagcgtagtc	360
aggcgcgggg	ccatcaaggt	gctcatccat	gcgtgttca	gcattgttcat	catgatcacc	420
atcttgacca	actgcgtatt	catgacctag	agtgacctgc	ctccctggtc	caagaatgtg	480
gagtacacct	tcacagggat	ctacaccttt	gagtccctca	tcaagatact	ggccccgaggc	540
ttctgtgtcg	acgacttcac	attcctccgg	gacctctgga	actggtctga	cttcagtgtc	600
atcatgatgg	cgtaacctgac	agagtttgtg	gacttgggca	acatctcagc	cctgaggacc	660
ttccgggtgc	tgccggccct	caaaaccatc	acggtcatcc	cagggtgaa	gacgatcgtg	720
ggggccctga	tccagtcggt	gaaaaagctg	tcggatgtga	tgatcctcac	tgtcttctgc	780
ctgagcgtct	ttgcgctggt	aggactgcag	ctcttcatgg	gaaacctgag	gcagaagtgt	840
gtgcgctggc	ccccgcgctt	caacgacacc	aacaccacgt	ggtacagcaa	tgacacgtgg	900
tacggcaatg	acacatggta	tggcaatgag	atgtggtacg	gcaatgactc	atggtatgcc	960
aacgacacgt	ggaacagcca	tgcaagctgg	gccaccaacg	atacctttga	ttgggacgcc	1020
tacatcagtg	atgaagggaa	cttctacttc	ctggagggct	ccaacgatgc	cctgctctgt	1080
gggaacagca	gtgatgctgg	gcactgccct	gagggttatg	agtgcaccaa	gaccgggagg	1140
aaccccaact	atggctacac	cagctatgac	accttcaget	gggccttctt	ggctctcttc	1200
cgctcatga	caaggacta	ttgggagaac	ctcttcagc	tgaccttcg	agcagetggc	1260
aagacctaca	tgatcttctt	cgtggtcatc	atcttctctg	gctctttcta	cctcatcaat	1320
ctgatcctgg	ccgtggtggc	catggcataat	gccgagcaga	atgaggccac	cctggccgag	1380
gataaggaga	aagaggagga	gtttcagcag	atgcttgaga	agttcaaaaa	gcaccaggag	1440
gagctggaga	aggccaaggc	cgcccaagct	ctggaagggtg	gggaggcaga	tggggaccca	1500
gcccattgca	aagactgcaa	tggcagcctg	gacacatcgc	aaggggagaa	gggagccccg	1560
aggcagagca	gcagcggaga	cagcggcatc	tccgacgcca	tggaagaact	ggaagaggcc	1620
cacaaaaagt	gccaccatg	gtggtacaag	tgccccaca	aagtgctcat	atggaactgc	1680
tgcccccctg	ggctgaagtt	caagaacatc	atccacctga	tcgtcatgga	cccgttctgt	1740
gacctgggca	tcaccatctg	catcgtgctc	aacacctctc	tcatggccat	ggaacattac	1800
cccattgacg	agcactttga	caacgtgctc	actgtgggca	acctggtctt	cacaggcatc	1860
ttcacagcag	agatggttct	gaagctgatt	gccatggacc	cctacgagta	tttccagcag	1920

ES 2 640 817 T3

ggttgaata tcttcgacag catcatcgtc accctcagcc tggtagagct aggcctggcc	1980
aacgtacagg gactgtctgt gctacgctcc ttccgtctgc tgcgggtctt caagctggcc	2040
aagtcgtggc caacgctgaa catgctcctc aagatcattg gcaattcagt gggggcgtg	2100
ggtaacctga cgctggtgct ggctatcctc gtgttcatct tcccggtggt gggcatgcag	2160
ctgtttgcca agagctacaa ggagtgcgtg tgcaagattg ccttgactg caacctgccg	2220
cgctggcaca tgcattgattt cttccactcc ttctctcctg tcttccgcat cctgtgcggg	2280
gagtggatcg agacctatgt ggactgcatg gagtgggccg gccaaagccat gtgcctcacc	2340
gtcttcctca tgggtcatggt catcggcaat cttgtggtcc tgaacctgtt cctggctctg	2400
ctgctgagct ccttcagcgc cgacagtctg gcagcctcgg atgaggatgg cgagatgaac	2460
aacctgcaga ttgccatcgg gcgcatcaag ttgggcatcg gctttgcca ggccttcctc	2520
ctggggctgc tgcattggcaa gatcctgagc cccaaggaca tcatgctcag cctcggggag	2580
gctgacgggg ccggggaggc tggagaggcg ggggagactg cccccaggga tgagaagaag	2640
gagccgcccc aggaggacct gaagaaggac aatcacatcc tgaaccacat gggcctggct	2700
gacggccccc catccagcct cgagctggac caccttaact tcatcaaaa cccctacctg	2760
accatacagg tgcccatcgc ctccgaggag tccgacctgg agatgccac cgaggaggaa	2820
accgacactt tctcagagcc tgaggatagc aagaagccgc cgcagcctct ctatgatggg	2880
aactcgtccg tctgcagcac agctgactac aagcccccg aggaggacc tgaggagcag	2940
gcagaggaga accccgaggg ggagcagcct gaggagtgtc tcaactgaggc ctgcgtgcag	3000
cgctggccct gcctctacgt ggacatctcc cagggccgtg ggaagaagtg gtggactctg	3060
cgcagggcct gcttcaagat tgtcagcac aactgggtcg agacctcat tgtcttcatg	3120
atcctgtctc gcagtggggc tctggccttc gaggacatct acattgagca gcggcgagt	3180
attcgacca tcttagaata tgccgacaag gtcttcacct acatcttcat catggagatg	3240
ctgctcaaat ggggtggccta cggtttaaag gtgtacttca ccaacgcctg gtgctggctc	3300
gacttcctca tctgtgatgt ctccatcctc agcttgggtg ccaactggct gggctactcg	3360
gagctgggac ccatcaaatc cctgcggaca ctgcggggcc tgcgtcccct gagggcactg	3420
tcccgattcg agggcatgag ggtggtggtg aacgccctcc tagggccat cccctccatc	3480
atgaatgtgc tgcttgtctg cctcatcttc tggctgatct tcagcatcat ggggtgtcaac	3540
ctgtttgccg gcaagttcta ctactgcatc aacaccacca cctctgagag gttcgacatc	3600
tccgagggtca acaacaagtc tgagtgcgag agcctcatgc acacaggcca ggtccgctgg	3660
ctcaatgtca aggtcaacta cgacaacgtg ggtctgggct acctctccct cctgcaggtg	3720
gccaccttca agggttggat ggacatcatg tatgcagccg tggactcccg ggagaaggag	3780
gagcagccgc agtacagggt gaacctctac atgtacctct actttgtcat ctcatcctc	3840
tttggctcct tcttcaccct caacctcttc attggcgtca tcattgaaa cttcaaccag	3900

ES 2 640 817 T3

cagaagaaga agttaggggg gaaagacatc tttatgacgg aggaacagaa gaaatactat 3960
aacgccatga agaagcttgg ctccaagaag cctcagaagc caattccccg gccccagaac 4020
aagatccagg gcatggtgta tgacctcgtg acgaagcagg ccttcgacat caccatcatg 4080
atcctcatct gcctcaacat ggtcaccatg atggtggaga cagacaacca gagccagctc 4140
aaggtggaca tcctgtataa catcaacatg atcttcatca tcatcttcac aggggagtgc 4200
gtgctcaaga tgctcgccct gcgccagtac tacttcaccg ttggctggaa catctttgac 4260
ttcgtggtcg tcatcctgtc cattgtgggc cttgccctct ctgacctgat ccagaagtac 4320
ttcgtgtcac ccacgctggt ccgtgtgatc cgctggcgc ggattgggcg tgtcctgcgg 4380
ctgatccgcg gggccaaggg catccggacg ctgctgttcg ccctcatgat gtcgctgcct 4440
gccctcttca acatcggcct cctcctcttc ctggctcatgt tcatctactc catcttcggc 4500
atgtccaact ttgcctacgt caagaaggag tcgggcatcg atgatatgtt caacttcgag 4560
accttcggca acagcatcat ctgcctgttc gagatcacca cgtcggcccg ctgggacggg 4620
ctcctcaacc ccatacctcaa cagcgggccc ccagactgtg accccaacct ggagaacccg 4680
ggcaccagtg tcaaggggtga ctgcggcaac ccctccatcg gcatctgett cttctgcagc 4740
tatatcatca tctccttctc catcgtggtc aacatgtaca tcgccatcat cctggagaac 4800
ttcaatgtgg ccacagagga gagcagcag ccccttggtg aagatgactt tgagatgttc 4860
tacgagacat gggagaagt cgaccccgc gccacccagt tcatcgccta cagccgcctc 4920
tcagacttgc tggacaccct gcaggaaccg ctgaggattg ccaagcccaa caagatcaag 4980
ctcatcacac tggacttgcc catggtgcca ggggacaaga tccactgcct ggacatcctc 5040
tttgccctga ccaaagaggt cctgggtgac tctggggaaa tggacgccct caagcagacc 5100
atggaggaga agttcatggc agccaacccc tccaaggtgt cctacgagcc catcaccacc 5160
accctcaaga ggaagcacga ggaggtgtgc gccatcaaga tccagagggc ctaccgcccg 5220
cacctgctac agcgcctccat gaagcaggca tcctacatgt accgccacag ccacgacggc 5280
agcggggatg acgcccctga gaaggagggg ctgcttgcca acacatgag caagatgtat 5340
ggccacgaga atgggaacag cagctcgcca agcccggagg agaagggcga ggcaggggac 5400
gccggacca ctatgggget gatgccatc agcccctcag aactgcctg gcctcccgcc 5460
cctccccag ggcagactgt gcgccaggt gtcaaggagt ctcttgtcta g 5511

<210> 10
<211> 6051
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 10

atggcaaaact tcctattacc tcggggcacc agcagcttcc gcaggttcac acgggagtcc 60
ctggcagcca tcgagaagcg catggcagag aagcaagccc gcggctcaac caccttgcag 120

5

10

ES 2 640 817 T3

gagagccgag aggggctgcc cgaggaggag gctccccggc cccagctgga cctgcaggcc 180
tccaaaaagc tgccagatct ctatggcaat ccacccaag agctcatcgg agagcccctg 240
gaggacctgg accccttcta tagcacccaa aagactttca tcgtactgaa taaaggcaag 300
accatcttcc ggttcagtgc caccaacgcc ttgtatgtcc tcagtccctt ccaccccatc 360
cgggagcggg ctgtgaagat tctggttcac tcgtcttca acatgctcat catgtgcacc 420
atcctcacca actgcgtggt catggcccag cacgaccctc caccctggac caagtatgtc 480
gagtacacct tcaccgccat ttacacctt gagtctctgg tcaagattct ggctcgaggc 540
ttctgcctgc acgcgttcc tttccttcgg gacccatgga actggctgga ctttagtgtg 600
attatcatgg catacacaac tgaatttgtg gacctgggca atgtctcagc cttacgcacc 660
ttccgagtcc tccgggccct gaaaactata tcagtcattt cagggtgaa gaccatcgtg 720
ggggccctga tccagtctgt gaagaagctg gctgatgtga tggctcctcac agtcttctgc 780
ctcagcgtct ttgccctcat cggcctgcag ctcttcatgg gcaacctaa gcaagaagtc 840
gtgcgcaact tcacagcgt caacggcacc aacggctccg tggaggccga cggcttggtc 900
tgggaatccc tggacctta cctcagtgat ccagaaaatt acctgctcaa gaacggcacc 960
tctgatgtgt tactgtgtgg gaacagctct gacgctggga catgtccgga gggctaccgg 1020
tgctaaagg caggcgagaa ccccgaccac ggctacacca gcttcgattc ctttgcctgg 1080
gcctttcttg cactcttccg cctgatgacg caggactgct gggagcgcct ctatcagcag 1140
accctcaggt ccgcaggaa gatctacatg atcttcttca tgcttgtcat cttcctgggg 1200
tccttctacc tgggaacct gatcctggcc gtggtcgcaa tggcctatga ggagcaaac 1260
caagccacca tcgctgagac cgaggagaag gaaaagcgt tccaggaggc catggaaatg 1320
ctcaagaaag aacacgaggc cctcaccatc aggggtgtgg ataccgtgtc ccgtagctcc 1380
ttggagatgt cccctttggc cccagtaaac agccatgaga gaagaagcaa gaggagaaaa 1440
cggatgtctt caggaactga ggagtgtggg gaggacaggc tcccaagtc tgactcagaa 1500
gatggtccca gagcaatgaa tcatctcagc ctacccctg gcctcagcag gacttctatg 1560
aagccacgtt ccagccgagg gagcatttct accttctgca ggcgagacct gggttctgaa 1620
gcagattttg cagatgatga aaacagcaca gcgggggaga gcgagagcca ccacacatca 1680
ctgctggtgc cctggcccct gcgccggacc agtgcccagg gacagcccag tcccgaacc 1740
tcggctcctg gccacgccct ccatggcaaa aagaacagca ctgtggactg caatggggtg 1800
gtctcattac tgggggcagg cgaccagag gccacatccc caggaagcca cctcctccgc 1860
cctgtgatgc tagagcacc gccagacagc accacgccat cggaggagcc aggcggggcc 1920
cagatgctga cctcccaggc tccgtgtgta gatggcttcg aggagccagg agcacggcag 1980
cgggccctca gcgcagtcag cgtcctcacc agcgcactgg aagagttaga ggagtctcgc 2040

ES 2 640 817 T3

cacaagtgtc caccatgctg gaaccgtctc gcccagecgt acctgatctg ggagtgtctc 2100
ccgctgtgga tgtccatcaa gcagggagtg aagttggtgg tcatggaccc gtttactgac 2160
ctcaccatca ctatgtgcat cgtactcaac aactcttca tggcgtgga gactacaac 2220
atgacaagtg aattcgagga gatgtgcag gtcgaaacc tggcttccac agggattttc 2280
acagcagaga tgacctcaa gatcattgcc ctcgaccct actactactt ccaacagggc 2340
tggaacatct tcgacagcat catcgtcatc cttagcctca tggagctggg cctgtcccgc 2400
atgagcaact tgcggtgct gcgctccttc cgctgctgc gggcttcaa gctggccaaa 2460
tcatggccca ccctgaacac actcatcaag atcatcgga actcagtggg ggcactgggg 2520
aacctgacac tgggtgctagc catcatcgtg ttcattcttg ctgtggggg catgcagctc 2580
tttggcaaga actactcggg gctgagggac agcgactcag gcctgctgcc tcgctggcac 2640
atgatggact tctttcatgc cttcctcacc atcttccgca tcctctgtgg agagtggatc 2700
gagaccatgt gggactgcat ggaggtgtcg gggcagtcac tatgcctgct ggtcttcttg 2760
cttgttatgg tcattggcaa ccttgtggtc ctgaatctct tcctggcctt gctgctcagc 2820
tccttcagtg cagacaacct cacagcccct gatgaggaca gagagatgaa caacctccag 2880
ctggccctgg cccgcatcca gaggggcctg cgctttgtca agcggaccac ctgggatttc 2940
tgctgtggtc tcctcgggca gcggcctcag aagcccagc cccttgccgc ccagggccag 3000
ctgccagct gcattgccac cccctactcc ccgccacccc cagagacgga gaaggtgcct 3060
cccaccgca aggaaacacg gtttgaggaa ggcgagcaac caggccaggg ccccccggg 3120
gatccagagc ccgtgtgtgt gcccatcgct gtggccgagt cagacacaga tgaccaagaa 3180
gaagatgagg agaacagcct gggcacggag gaggagtcca gcaagcagca ggaatcccag 3240
cctgtgtccg gtggcccaga ggcccctccg gattccagga cctggagcca ggtgtcagcg 3300
actgcctcct ctgaggccga ggccagtgca tctcaggccg actggcggca gcagtggaaa 3360
gcggaacccc aggcccaggt gtgcggtgag accccagagg acagttgctc cgagggcagc 3420
acagcagaca tgaccaacac cgctgagctc ctggagcaga tccctgacct cggccaggat 3480
gtcaaggacc cagaggactg cttcactgaa ggctgtgtcc ggcgctgtcc ctgctgtgcg 3540
gtggacacca cacagcccc agggaaggtc tggggcggt tgcgcaagac ctgctaccac 3600
atcgtggagc acagctggtt cgagacattc atcatcttca tgatcctact cagcagtgga 3660
gcgctggcct tcgaggacat ctacctagag gagcggaga ccatcaaggt tctgcttgag 3720
tatgccgaca agatgttccac atatgtcttc gtgctggaga tgctgctcaa gtgggtggcc 3780
tacgcttca agaagtactt caccaatgcc tgggtgctggc tcgacttcct catcgtagac 3840
gtctctctgg tcagcctggg ggccaacacc ctgggctttg ccgagatggg ccccatcaag 3900
tcaactcgga cgctgcgtgc actccgtcct ctgagagctc tgtcacgatt tgagggcatg 3960
aggggtggtg tcaatgccct ggtgggcgcc atcccgtcca tcatgaacgt cctcctcgtc 4020

ES 2 640 817 T3

tgectcatct	tetggctcat	cttcagcadc	atgggogtga	acctctttgc	ggggaagttt	4080
gggaggtgca	tcaaccagac	agagggagac	ttgcctttga	actacaccat	cgtgaacaac	4140
aagagccagt	gtgagtcctt	gaacttgacc	ggagaattgt	actggaccaa	ggtgaaagtc	4200
aactttgaca	acgtgggggc	cgggtacctg	gcccttctgc	aggtggcaac	atttaaaggc	4260
tggatggaca	ttatgtatgc	agctgtggac	tccagggggt	atgaagagca	gcctcagtgg	4320
gaatacaacc	tctacatgta	catctatttt	gtcattttca	tcatctttgg	gtctttcttc	4380
accctgaacc	tctttattgg	tgtcatcatt	gacaacttca	accaacagaa	gaaaaagtta	4440
gggggccagg	acatcttcat	gacagaggag	cagaagaagt	actacaatgc	catgaagaag	4500
ctgggctcca	agaagcccca	gaagcccatc	ccacggcccc	tgaacaagta	ccagggcttc	4560
atattcgaca	ttgtgaccaa	gcaggccttt	gacgtcacca	tcatgtttct	gatctgcttg	4620
aatatggtga	ccatgatggt	ggagacagat	gaccaaagtc	ctgagaaaat	caacatcttg	4680
gccaagatca	acctgctctt	tgtggccatc	ttcacaggcg	agtgtattgt	caagctggct	4740
gcctgcgcc	actactactt	caccaacagc	tggaatatct	tcgacttcgt	ggttgtcatc	4800
ctctccatcg	tgggcactgt	gctctcggac	atcatccaga	agtacttctt	ctccccgacg	4860
ctcttccgag	tcatccgcct	ggcccgaata	ggcccgatcc	tcagactgat	ccgaggggcc	4920
aaggggatcc	gcacgctgct	ctttgccctc	atgatgtccc	tgcctgcctt	cttcaacatc	4980
gggctgctgc	tcttctcgt	catgttcate	tactccatct	ttggcatggc	caacttcgct	5040
tatgtcaagt	gggaggctgg	catcgacgac	atgttcaact	tccagacctt	cgccaacagc	5100
atgctgtgcc	tcttccagat	caccacgtcg	gccggctggg	atggcctcct	cagccccatc	5160
ctcaaacctg	ggccgcctta	ctgcgacccc	actctgcccc	acagcaatgg	ctctcggggg	5220
gactgcggga	gcccagccgt	gggcatcctc	ttcttcacca	cctacatcat	catctccttc	5280
ctcatcgtgg	tcaacatgta	cattgccatc	atcctggaga	acttcagcgt	ggccacggag	5340
gagagcaccg	agcccctgag	tgaggacgac	ttcgatatgt	tctatgagat	ctgggagaaa	5400
tttgaccag	aggccactca	gtttattgag	tattcgggtcc	tgtctgactt	tgccgatgcc	5460
ctgtctgagc	cactccgtat	cgccaagccc	aaccagataa	gcctcatcaa	catggacctg	5520
cccattggtga	gtggggaccg	catccattgc	atggacattc	tctttgcctt	cacccaaaagg	5580
gtcctggggg	agtctgggga	gatggacgcc	ctgaagatcc	agatggagga	gaagttcatg	5640
gcagccaacc	catccaagat	ctcctacgag	cccatacca	ccacactccg	gcgcaagcac	5700
gaagaggtgt	cgcccatggt	tatccagaga	gccttccgca	ggcacctgct	gcaacgctct	5760
ttgaagcatg	cctccttctt	cttccgtcag	caggcgggca	gcgccctctc	cgaagaggat	5820
gcccctgagc	gagagggcct	catcgcctac	gtgatgagtg	agaacttctc	ccgaccctt	5880
ggcccacct	ccagctctc	catctctctc	acttctcttc	cacctccta	tgacagtgtc	5940
actagagcca	ccagcgataa	cctccagggtg	cgggggtctg	actacagcca	cagtgaagat	6000
ctcgcgcgact	tcccccttc	tccggacagg	gaccgtgagt	ccatcgtgtg	a	6051

5 <210> 11
 <211> 5049
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 11

ES 2 640 817 T3

atggttgctt caccagaacc taagggcctt gttcccttca ctaaagagtc ttttgaactt	60
ataaaacagc atattgctaa aacacataat gaagaccatg aagaagaaga cttaaagcca	120
actcctgatt tgggaagttg caaaaagctt ccatttattt atggaaacct ttctcaagga	180
atggtgtcag agcccttgga agatgtggac ccatattact acaagaaaaa aaatactttc	240
atagtattaa ataaaaatag aacaatcttc agattcaatg cggcttccat cttgtgtaca	300
ttgtctcctt tcaattgtat tagaagaaca actatcaagg ttttgggtaca tccctttttc	360
caactgttta ttctaattag tgtcctgatt gattgcgtat tcatgtccct gactaatttg	420
cmetaatgga gaccagtatt agagaatact ttgcttggaa tttacacatt tgaataactt	480
gtaaaactct ttgcaagagg tgtctgggca ggatcatttt ccttcctcgg tgatccatgg	540
aactggctcg atttcagcgt aactgtgttt gaggttatta taagatactc acctctggac	600
ttcattccaa cgcttcaaac tgcaagaact ttgagaattt taaaaattat tcctttaaat	660
caaggctctga aatcccttgt aggggtcctg atccactgct tgaagcagct tattggtgtc	720
attatcctaa ctctgttttt tctgagcata ttttctctaa ttgggatggg gctcttcatg	780
ggcaacttga aacataaatg ttttcgatgg cccaagaga atgaaaatga aaccctgcac	840
aacagaactg gaaaccata ttatatcgga gaaacagaaa acttttatta tttggaagga	900
gaaagatatg ctctcctttg tggcaacagg acagatgctg gtcagtgctc tgaaggatat	960
gtgtgtgtaa aagctggcat aaatcctgat caaggcttca caaattttga cagttttggc	1020
tgggccttat ttgccctatt tccgttaatg gctcaggatt accctgaagt actttatcac	1080
cagatacttt atgcttctgg gaaggtctac atgatatttt ttgtggtggg aagttttttg	1140
ttttcctttt atatggcaag tttgttctta ggcatacttg ccatggccta tgaagaagaa	1200
aagcagagag ttggtgaaat atctaagaag attgaaccaa aatttcaaca gactggaaaa	1260
gaacttcaag aaggaaatga aacagatgag gccaaacca tacaatataga aatgaagaaa	1320
aggtcaccaa tttccacaga cacatcattg gatgtgttgg aagatgctac tctcagacat	1380
aaggaagaac ttgaaaaatc caagaagata tgcccattat actggtataa gtttgctaaa	1440
actttcttga tctggaattg ttctccctgt tgggtaaaat tgaagagtt tgtccatagg	1500
attataatgg caccatttac tgatcttttc cttatcatat gcataatttt aaacgtatgt	1560
tttctgacct tggagcatta tccaatgagt aaacaaacta aactcttct caacattgga	1620

ES 2 640 817 T3

aacctggttt tcattggaat tttcacagca gaaatgattt ttaaataat tgcaatgcat 1680
 ccatatgggt atttccaagt aggttgaac atttttgata gcatgatagt gttccatggt 1740
 ttaatagaac tttgtctagc aaatgttgca ggaatggctc ttcttcgatt attcaggatg 1800
 ttaagaatth tcaagtggg aaagtattgg ccaacattcc agatthtgat gtggtctctt 1860
 agtaactcat ggggtggcct gaaagacttg gtcctgttgt tgttcacatt catcttcttt 1920
 tctgctgcat tcggcatgaa gctgtttggt aagaattatg aagaatttgt ctgccacata 1980
 gacaaagact gtcaactccc acgctggcac atgcatgact tttccactc ctctctgaat 2040
 gtgttcogaa ttctctgtgg agagtgggta gagaccttgt gggactgtat ggaggttgca 2100
 ggccaatcct ggtgtattcc tttttacctg atggtcattt taattggaaa ttactggta 2160
 ctttacctgt ttctggcatt ggtgagctca tttagtcat gcaaggatgt aacagctgaa 2220
 gagaataatg aagcaaaaaa tctccagctt gcagtggcaa gaattaaaa aggaataaac 2280
 tatgtgcttc ttaaataact atgcaaaaca caaatgtcc caaaggacac aatggaccat 2340
 gtaaatgagg tatatgttaa agaagatatt tctgaccata ccctttctga attgagcaac 2400
 acccaagatt ttctcaaaga taaggaaaa agcagtggca cagagaaaa cgctactgaa 2460
 aatgagagcc aatcacttat ccccagtcct agtgtctcag aaactgtacc aattgcttca 2520
 ggagaatctg atatagaaaa tctggataat aaggagattc agagtaagtc tggatgagga 2580
 ggcagcaaa agaaaataaa gcaatctagc tcatctgaat gcagtactgt tgatattgct 2640
 atctctgaag aagaagaaat gttctatgga ggtgaaagat caaagcatct gaaaaatggt 2700
 tgcagacgcg gatcttcact tggtaaatc agtggagcat ccaagaaagg aaaaatctgg 2760
 cagaacatca ggaaaacctg ctgcaagatt gtagagaaca attggtttaa gtgttttatt 2820
 gggcttgta ctctgctcag cactggcact ctggcttttg aagatatata tatggatcag 2880
 agaaagacaa ttaaaattht attagaatat gctgacatga tctttactta tatcttcatt 2940
 ctggaaatgc ttctaaaatg gatggcatal ggtthtaagg cctatttctc taatggctgg 3000
 tacaggctgg acttcgtggg tgttattgtg ttttgtctta gcttaatagg caaaactcgg 3060
 gaagaactaa aacctcttat ttccatgaaa ttccttcggc ccctcagagt tctatctcaa 3120
 tttgaaagaa tgaagtggt tgtgagagct ttgatcaaaa caaccttacc cactttgaa 3180
 gtgtttcttg tctgcctgat gatctggctg atthtttagta tcatgggagt agacttattt 3240
 gctggcagat tctatgaatg cattgaccce acaagtggag aaaggthtcc ttcactgaa 3300
 gtcataaata agagtcggtg tgaaagcctt ctgtttaacg aatccatgct atgggaaaa 3360
 gcaaaaatga actttgataa tgttggaat ggtthccttt ctctgcttca agtagcaaca 3420
 ttaaatggat ggatcactat tatgaattca gcaattgatt ctgttgctgt taatatacag 3480
 cctcattttg aagtcaacat ctacatgat tgttacttta tcaactttat tatatttgg 3540
 gtatttctcc ctctgagat gctgattact gttattattg ataatttcaa caagcataaa 3600

ES 2 640 817 T3

ataaagctgg gaggtcaaa tatctttata acggttaaac agagaaaaca gtaccgcagg 3660
ctgaagaagc taatgtatga ggattctcaa agaccagtac ctgccccatt aaacaagctc 3720
caaggattca tctttgatgt ggtaacaagc caagctttta atgtcattgt tatggttctt 3780
atatgtttcc aagcaatagc catgatgata gacactgatg ttcagagtct acaaatgtcc 3840
attgctctct actggattaa ctcaattttt gttatgctat atactatgga atgtatactg 3900
aagctcatcg ctttccgttg tttttatttc accattgctg ggaacatttt tgattttatg 3960
gtggttattt tctccatcac aggactatgt ctgcctatga cagtaggatc ctaccttggtg 4020
cctccttcac ttgtgcaact gatacttctc tcacggatca ttcacatgct gcgtcttgga 4080
aaaggaccaa aggtgtttca taatctgatg cttcctttga tgctgtccct cccagcatta 4140
ttgaacatca ttcttctcat cttcctggtc atgttcatct atgccgtatt tggaatgtat 4200
aattttgctt atgttaaaaa agaagctgga attaatgatg tgtctaattt tgaaaccttt 4260
ggcaacagta tgctctgtct ttttcaagtt gcaatatttg ctggttggga tgggatgctt 4320
gatgcaattt tcaacagtaa atggctctgac tgtgatcctg ataaaattaa ccctgggact 4380
caagttagag gagattgtgg gaaccctctt gttgggattt tttattttgt cagttatatac 4440
ctcatatcat ggctgatcat tgtaaataatg tacattggtg ttgtcatgga gtttttaaat 4500
attgcttcta agaagaaaa caagaccttg agtgaagatg attttaggaa attctttcag 4560
gtatggaaaa ggtttgatcc tgataggacc cagtacatag actctagcaa gctttcagat 4620
tttgacagctg ctcttgatcc tctcttttc atggcaaac caacaaggg ccagctcatt 4680
gctttggacc tccccatggc tgttggggac agaattcatt gcctcgatat cttacttgct 4740
tttacaaga gagttatggg tcaagatgtg aggatggaga aagttgtttc agaaatagaa 4800
tcagggtttt tgtagccaa cccttttaag atcacatgtg agccaattac gactactttg 4860
aaacgaaaac aagaggcagt ttcagcaacc atcattcaac gtgcttataa aaattaccgc 4920
ttgaggcgaa atgacaaaa tacatcagat attcatatga tagatggtga cagagatggt 4980
catgctacta aagaaggtgc ctattttgac aaagctaagg aaaagtcacc tattcaaagc 5040
cagatctaa 5049

<210> 12
<211> 5943
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 12

atggcagcgc ggctgcttgc accaccaggc cctgatagtt tcaagccttt caccctgag 60
tcaactggcaa acattgagag gcgcattgct gagagcaagc tcaagaaacc accaaaggcc 120
gatggcagtc atcgggagga cgatgaggac agcaagccca agccaaacag cgacctggaa 180
gcagggaaga gtttgctttt catctacggg gacatcccc aaggcctggt tgcagttccc 240

5

10

ES 2 640 817 T3

ctggaggact	ttgaccata	ctattingacg	cagaaaacct	ttgtagtatt	aaacagaggg	300
aaaactctct	tcagatttag	tgccacgcct	gccttgtaga	ttttaagtcc	ttttaacctg	360
ataagaagaa	tagctattaa	aattingata	cattcagtat	ttagcatgat	cattatgtgc	420
actattinga	ccaactgtgt	attcatgact	tttagtaacc	ctcctgactg	gtcgaagaat	480
gtggagtaca	cgttcacagg	gatttatata	ttgaaatcac	tagtgaaaat	cattgcaaga	540
ggtttctgca	tagatggctt	taccttttta	cgggacccat	ggaactgggt	agatttcagt	600
gtcatcatga	tggcgtatat	aacagagttt	gtaaacctag	gcaatgtttc	agctctacgc	660
actttcaggg	tactgagggc	tttgaaaact	atctcggtaa	tcccaggcct	gaagacaatt	720
gtgggtgccc	tgattcagtc	tgtgaagaaa	ctgtcagatg	tgatgatcct	gacagtgttc	780
tgcctgagtg	tttttgcctt	gatcggactg	cagctgttca	tggggaacct	tcgaaacaag	840
tgtgttgtgt	ggccataaaa	cttcaacgag	agctatcttg	aaaatggcac	caaaggcttt	900
gattgggaag	agtatatcaa	caataaaaaca	aatttctaca	cagttcctgg	catgctggaa	960
cctttactct	gtgggaacag	ttctgatgct	gggcaatgcc	cagagggata	ccagtgtatg	1020
aaagcaggaa	ggaaccccaa	ctatggttac	acaagttttg	acacttttag	ctgggccttc	1080
ttggcattat	ttcgccttat	gaccaggac	tattgggaaa	acttgatca	attgaactta	1140
cgagcagccg	ggaaaacata	catgatcttc	ttcgtcttgg	tcacttttgt	gggttctttc	1200
tatctggtga	acttgatctt	ggctgtggtg	gccatggctt	atgaagaaca	gaatcaggca	1260
acactggagg	aggcagaaca	aaaagaggct	gaatttaaag	caatgttggg	gcaacttaag	1320
aagcaacagg	aagaggcaca	ggctgctcgc	atggccactt	cagcaggaac	tgtctcagaa	1380
gatgccatag	aggaagaagg	tgaagaagga	gggggctccc	ctcggagctc	ttctgaaatc	1440
tctaaactca	gctcaaagag	tgcaaaggaa	agacgtaaca	ggagaaagaa	gaggaaagca	1500
aaggaactct	ctgaaggaga	ggagaaaggg	gatcccgaga	aggtgtttaa	gtcagagtca	1560
gaagatggca	tgagaaggaa	ggcctttcgg	ctgccagaca	acagaatagg	gaggaaatth	1620
tccatcatga	atcagtcaact	gctcagcatc	ccaggctcgc	ccttcctctc	ccgccacaac	1680
agcaagagca	gcatcttcag	tttcagggga	cctgggctgg	tccgagacct	gggctccgag	1740
aatgagttcg	cgatgacga	gcacagcacg	gtggaggaga	gcgagggccg	ccgggactcc	1800
ctcttcaccc	ccatccgggc	ccgcgagcgc	cggagcagct	acagcggcta	cagcggctac	1860
agccagggca	gccgctcctc	gcgcatcttc	cccagcctgc	ggcgcagcgt	gaagcgcaac	1920
agcacggtgg	actgcaacgg	cggtgtgtcc	ctcatcggcg	gccccggctc	ccacatcggc	1980
gggcgtctcc	tgccagaggc	tacaactgag	gtggaaatta	agaagaaagg	ccctggatct	2040
cttttagttt	ccatggacca	attagcctcc	tacgggcgga	aggacagaat	caacagtata	2100
atgagtggtg	ttacaaatac	actagtagaa	gaactggaag	agtctcagag	aaagtgcccg	2160

ES 2 640 817 T3

ccatgctggt ataaatttgc caacactttc ctcatctggg agtgccaccc ctactggata 2220
 aaactgaaag agattgtgaa cttgatagtt atggaccctt ttgtggattt agccatcacc 2280
 atctgcatcg tcoctgaatac actgtttatg gcaatggagc accatcctat gacaccacaa 2340
 tttgaacatg tcttggtgtg aggaaatctg gttttcactg gaattttcac agcggaaatg 2400
 ttcctgaagc tcatagccat ggatccctac tattatttcc aagaaggttg gaacattttt 2460
 gacggattta ttgtctccct cagttaatg gaactgagtc tagcagacgt ggaggggctt 2520
 tcagtgtgct gatcctttccg attgtctcca gtcttcaaat tggccaaatc ctggcccacc 2580
 ctgaacatgc taatcaagat tattggaaat tcagtgggtg ccctgggcaa cctgacactg 2640
 gtgctggcca ttattgtcct catctttgcc gtggtgggga tgcaactcct tggaaaaagc 2700
 tacaaagagt gtgtctgcaa gatcaaccag gactgtgaac tccctcgctg gcatatgcat 2760
 gactttttcc attccttccct cattgtcttt cgagtgttgt gcggggagtg gattgagacc 2820
 atgtgggact gcatggaagt ggcaggccag gccatgtgcc tcattgtcct tatgatggtc 2880
 atggtgattg gcaacttggg ggtgctgaac ctgtttctgg ccttgctcct gagctccttc 2940
 agtgcagaca acctggctgc cacagatgac gatggggaaa tgaacaacct ccagatctca 3000
 gtgatccgta tcaagaaggg tgtggcctgg accaaactaa aggtgcacgc cttcatgcag 3060
 gccacttta agcagcgtga ggctgatgag gtgaagcctc tggatgagtt gtatgaaaag 3120
 aaggccaact gtatcgccaa tcacaccggt gcagacatcc accggaatgg tgacttccag 3180
 aagaatggca atggcacaac cagcggcatt ggcagcagcg tggagaagta catcattgat 3240
 gaggaccaca tgtccttcat caacaacccc aacttgactg tacgggtacc cattgctgtg 3300
 ggcgagtctg actttgagaa cctcaacaca gaggatgta gcagcagtc ggatcctgaa 3360
 ggcagcaaag ataaactaga tgacaccagc tcctctgaag gaagcaccat tgatatcaaa 3420
 ccagaagtag aagaggtccc tgtggaacag cctgaggaat acttggatcc agatgcctgc 3480
 ttcacagaag gttgtgtcca gcggttcaag tgetgccagg tcaacatcga ggaagggcta 3540
 ggcaagtctt ggtggatcct gcggaaaacc tgcttctca tcgtggagca caactggttt 3600
 gagaccttca tcatcttcat gattctgctg agcagtggcg ccctggcctt cgaggacatc 3660
 tacattgagc agagaaagac catccgcacc atcctggaat atgctgacaa agtcttcacc 3720
 tatatcttca tcoctggagat gttgctcaag tggacagcct atggcttctg caagttcttc 3780
 accaatgect ggtgttggct ggacttctc attgtggctg tctctttagt cagccttata 3840
 gctaattgcc tgggctactc ggaactaggt gccataaagt cccttaggac cctaagagct 3900
 ttgagaccct taagagcctt atcacgattt gaagggatga ggggtgtggt gaatgccttg 3960
 gtgggcgcca tcccctccat catgaatgtg ctgctgggtg gtctcatctt ctggctgatt 4020
 ttcagcatca tgggagttaa cttgtttgcy ggaaagtacc actactgctt taatgagact 4080
 tctgaaatcc gatttgaat tgaagatgtc aacaataaaa ctgaatgtga aaagcttatg 4140

ES 2 640 817 T3

gaggggaaca atacagagat cagatggaag aacgtgaaga tcaactttga caatggtggg 4200
gcaggatacc tggcccttct tcaagtagca accttcaaag gctggatgga catcatgtat 4260
gcagctgtag attcccggaa gcctgatgag cagcctaagt atgaggacia tatctacatg 4320
tacatctatt ttgtcatctt catcatcttc ggctccttct tcaccctgaa cctgttcatt 4380
ggtgtcatca ttgataactt caatcaacaa aagaaaaagt tgggaggtca ggacatcttc 4440
atgaccgaag aacagaagaa gtactacaat gccatgaaaa agctgggctc aaagaagcca 4500
cagaaacctt tccccgccc cttgaacaaa atccaaggaa tcgtctttga ttttgtcact 4560
cagcaagcct ttgacattgt tatcatgatg ctcatctgcc ttaacatggt gacaatgatg 4620
gtggagacag aactcaaaag caagcagatg gagaacatcc tctactggat taacctgggtg 4680
tttgttatct tcttcacctg tgagtgtgtg ctcaaatgt ttgcgttgag gcaactactac 4740
ttcaccattg gctggaacat cttcgacttc gtggtagtca tcctctccat tgtgggaatg 4800
ttcctggcag atataattga gaaatacttt gtttcccaa ccctattccg agtcatccga 4860
ttggcccgtt ttgggcgcat cttgcgtctg atcaaaggcg ccaaagggat tcgtaccctg 4920
ctctttgcct taatgatgtc cttgcctgcc ctgttcaaca tcggccttct gctcttcctg 4980
gtcatgttca tcttctccat ttttgggatg tccaattttg catatgtgaa gcacgaggct 5040
ggtatcgtatg acatgttcaa ctttgagaca tttggcaaca gcatgatctg cctgtttcaa 5100
atcacacctt cagctggttg ggatggcctg ctgctgcca tcctaaaccg cccccctgac 5160
tgcagcctag ataaggaaca cccaggaggt ggctttaagg gagattgtgg gaaccctca 5220
gtgggcatct tcttctttgt aagctacatc atcatctctt tcctaattgt cgtgaacatg 5280
tacattgcca tcctcctgga gaacttcagt gtagccacag aggaaagtgc agaccctctg 5340
agtgaggatg actttgagac cttctatgag atctgggaga agttcgaccg cgatgccacc 5400
cagttcattg agtactgtaa gctggcagac tttgcagatg ccttgagaca tcctctccga 5460
gtgcccagc ccaataccat tgagctcatc gctatggatc tgccaatggt gagcggggat 5520
cgcatccact gcttgagacat cctttttgcc ttcaccaagc gggtcctggg agatagcggg 5580
gagttggaca tcctgaggca gcagatggaa gagcggttcg tggcatcaa tccttccaaa 5640
gtgtcttacg agccaatcac aaccacactg cgtcgcaagc aggaggaggt atctgcagtg 5700
gtcctgcagc gtgcctaccg gggacatttg gcaaggcggg gcttcatctg caaaaagaca 5760
acttctaata agctggagaa tggaggcaca caccgggaga aaaaagagag caccctctct 5820
acagcctccc tcccgtccta tgacagtgta actaaacctg aaaaggagaa acagcagcgg 5880
gcagaggaag gaagaagggg aagagccaaa agacaaaaag aggtcagaga atccaagtgt 5940
tag 5943

<210> 13
<211> 5934
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 13

ES 2 640 817 T3

atggcaatgt	tgctccccc	aggacctcag	agctttgtcc	atctcacaaa	acagtctctt	60
gccctcattg	aacaacgcat	tgctgaaaga	aatcaaagg	aacccaaaga	agaaaagaaa	120
gatgatgatg	aagaagcccc	aaagccaagc	agtgacttgg	aagctggcaa	acaactgccc	180
ttcatctatg	gggacattcc	tcccggcatg	gtgtcagagc	ccctggagga	cttggacccc	240
tactatgcag	acaaaaagac	tttcatagta	ttgaacaaag	ggaaaacaat	cttccgtttc	300
aatgccacac	ctgctttata	tatgctttct	cctttcagtc	ctctaagaag	aatatctatt	360
aagatthtag	tacactcctt	atcagcatg	ctcatcatgt	gcactattct	gacaaactgc	420
atatttatga	ccatgaataa	cccgccggac	tggaccaaaa	atgtcagagta	cacttttact	480
ggaatatata	cttttgaatc	acttgtaaaa	atccttgcaa	gaggcttctg	tgtaggagaa	540
ttcacttttc	ttcgtgacct	gtggaactgg	ctggatthtg	tcgtcattgt	ttttgcgtat	600
ttaacagaat	ttgtaaacct	aggcaatggt	tcagctcttc	gaactttcag	agtattgaga	660
gctttgaaaa	ctatthctgt	aatcccaggc	ctgaagacaa	ttgtaggggc	tttgatccag	720
tcagtgaaga	agctthctga	tgtcatgatc	ctgactgtgt	tctgtctgag	tgtgtttgca	780
ctaattggac	tacagctggt	catgggaaac	ctgaagcata	aatgthttcg	aaattcactt	840
gaaaataatg	aaacattaga	aagcataatg	aataccctag	agagtgaaga	agactthtaga	900
aaatathttt	attacttggg	aggatccaaa	gatgctctcc	thtgtggtht	cagcacagat	960
tcaggtcagt	gtccagaggg	gtacacctgt	gtgaaaattg	gcagaaacct	tgattatggc	1020
tacacgagct	ttgacactth	cagctggggc	thcttagcct	tgthtaggct	aatgacccaa	1080
gattactggg	aaaaccttht	ccaacagacg	ctgcgtgctg	ctggcaaaac	ctacatgatc	1140
thctthtgctg	tagtgattht	cctgggctcc	thttatctaa	taaaccttgat	cctggctgtg	1200
gthgcatgg	catatgaaga	acagaaccag	gcaaacattg	aagaagctaa	acagaaagaa	1260
thtagaathtc	aacagatggt	agacctctt	aaaaagagc	aagaagaagc	tgaggcaatt	1320
gcagcggcag	cggctgaata	tacaagtatt	aggagaagca	gaattatggg	cctctcagag	1380
agthcttctg	aaacatccaa	actgagctct	aaaagtgcta	aagaaagaag	aaacagaaga	1440
aagaaaaaga	atcaaaagaa	gctctccagt	ggagaggaaa	agggagatgc	tgagaaattg	1500
tcgaaatcag	aatcagagga	cagcatcaga	agaaaaagtt	tccaccttgg	tgtcgaaggg	1560
catagggcag	cacatgaaaa	gaggttgtct	acccccaatc	agtcaccact	cagcattcgt	1620
ggctccttgt	thtctgcaag	gcgaagcagc	agaacaagtc	thtttagtht	caaaggcaga	1680
ggaagagata	taggatctga	gactgaatth	gccgatgatg	agcacagcat	thttggagac	1740
aatgagagca	gaaggggctc	actgthtgtg	ccccacagac	cccaggagcg	acgcagcagt	1800

ES 2 640 817 T3

aacatcagcc aagccagtag gtccccacca atgetgccgg tgaacgggaa aatgcacagt 1860
gctgtggact gcaacgggtgt ggtctccctg gttgatggac gctcagccct catgctcccc 1920
aatggacagc ttctgccaga gggcacgacc aatcaaatac acaagaaaag gcgtttagt 1980
tcctatctcc tttcagagga tatgtgaat gatcccaacc tcagacagag agcaatgagt 2040
agagcaagca tattaacaaa cactgtggaa gaacttgaag agtccagaca aaaatgtcca 2100
ccttgggtgt acagatttgc acacaaattc ttgatctgga attgctctcc atattggata 2160
aaattcaaaa agtgtatcta ttttattgta atggatcctt ttgtagatct tgcaattacc 2220
atctgcatag ttttaaacac attatttatg gctatggaac accaccaat gactgaggaa 2280
ttcaaaaatg tacttgctat aggaaatttg gtctttactg gaatctttgc agctgaaatg 2340
gtattaaaac tgattgccat ggatccatat gagtatttcc aagtaggctg gaatattttt 2400
gacagcetta ttgtgacttt aagtttagtg gagctcttcc tagcagatgt ggaaggattg 2460
tcagttctgc gatcattcag actgctccga gtcttcaagt tggcaaaatc ctggccaaca 2520
ttgaacatgc tgattaagat cattggtaac tcagtagggg ctctaggtaa cctcacctta 2580
gtgttgcca tcatcgtctt catttttgcgt gtggtcggca tgcagctctt tggaagagc 2640
tacaagaat gtgtctgcaa gatcaatgat gactgtacgc tcccacggtg gcacatgaac 2700
gacttcttcc actccttccct gattgtgttc cgcgtgctgt gtggagagtg gatagagacc 2760
atgtgggact gtatggaggt cgctggtcaa gctatgtgcc ttattgttta catgatggtc 2820
atggtcattg gaaacctggg ggtcctaaac ctatttctgg ccttattatt gagctcattt 2880
agttcagaca atcttacagc aattgaagaa gacctgatg caaacaacct ccagattgca 2940
gtgactagaa ttaaaaaggg aataaattat gtgaacaaa ccttacgtga atttattcta 3000
aaagcatttt ccaaaaagcc aaagatttcc agggagataa gacaagcaga agatctgaat 3060
actaagaagg aaaactatat ttctaacct acacttgctg aaatgagcaa aggtcacaat 3120
ttcctcaagg aaaaagataa aatcagtggt tttggaagca gcgtggaca acacttgatg 3180
gaagacagtg atggtcaatc atttattcac aatcccagcc tcacagtgac agtgccaatt 3240
gcacctgggg aatccgattt ggaaaatatg aatgctgagg aacttagcag tgattcggat 3300
agtgaatata gcaaagtgag attaaaccgg tcaagctcct cagagtgcag cacagttgat 3360
aaccttttgc ctggagaagg agaagaagca gaggetgaac ctatgaattc cgatgagcca 3420
gaggcctggt tcacagatgg ttgtgtacgg aggttctcat gctgccaagt taacatagag 3480
tcagggaaag gaaaaatctg gtggaacatc aggaaaacct gctacaagat tgttgaacac 3540
agttggtttg aaagcttcat tgcctcatg atcctgctca gcagtgggtc cctggctttt 3600
gaagatattt atattgaaag gaaaaagacc attaaagatta tcctggagta tgcagacaag 3660
atcttcaact acatcttcat tctggaaatg cttctaaaat ggatagcata tggttataaa 3720
acatatttca ccaatgcctg gtgttggtg gatttcttaa ttgttgatgt ttctttggtt 3780

ES 2 640 817 T3

actttagtgg caaacactct tggctactca gatettggcc ccattaaatc ccttcggaca 3840
ctgagagctt taagacctct aagagcctta tctagatttg aaggaatgag ggtcgttggtg 3900
aatgcactca taggagcaat tccttccatc atgaatgtgc tacttggtg tcttatattc 3960
tggctgatat tcagcatcat gggagtaaat ttgtttgctg gcaagttcta tgagtgtatt 4020
aacaccacag atgggtcacg gtttctgca agtcaagttc caaatcgttc cgaatgtttt 4080
gcccttatga atgttagtca aaatgtgcga tggaaaaacc tgaaagtgaa ctttgataat 4140
gtcggacttg gttacctatc tctgcttcaa gttgcaactt ttaagggatg gacgattatt 4200
atgtatgcag cagtggattc tgtaaatgta gacaagcagc ccaaataatga atatagcctc 4260
tacatgtata tttattttgt cgtctttatc atctttgggt cattcttcac tttgaacttg 4320
ttcattgggtg tcatcataga taatttcaac caacagaaaa agaagcttgg aggtcaagac 4380
atctttatga cagaagaaca gaagaaatac tataatgcaa tgaaaaagct ggggtccaag 4440
aagccacaaa agccaattcc tcgaccaggg aacaaaatcc aaggatgat atttgacctc 4500
gtgacaaaac aagcctttga tattagtatc atggttctta tctgtctcaa catggttaacc 4560
atgatgtag aaaaggaggg tcaaagtcaa catatgactg aagttttata ttggataaat 4620
gtggttttta taatcctttt cactggagaa tgtgtgctaa aactgatctc cctcagacac 4680
tactacttca ctgtaggatg gaatattttt gattttgtgg ttgtgattat ctccattgta 4740
ggtatgtttc tagctgattt gattgaaacg tattttgtgt cccctaccct gttccgagtg 4800
atccgtcttg ccaggattgg ccgaatccta cgtctagtca aaggagcaaa ggggatccgc 4860
acgctgctct ttgctttgat gatgtccctt cctgcggttg ttaacatcgg cctcctgctc 4920
ttcctggtca tgttcactca cgccatcttt ggaatgtcca actttgccta tgttaaaaag 4980
gaagatggaa ttaatgacat gttcaatttt gagacccttg gcaacagtat gatttgctg 5040
ttccaaatta caacctctgc tggctgggat ggattgctag cacctattct taacagtaag 5100
ccacccgact gtgacccaaa aaaagttcat cctggaagtt cagttgaagg agactgtggg 5160
aaccatctg ttggaatatt ctactttgtt agttatatca tcatatcctt cctggttggtg 5220
gtgaacatgt acattgcagt catactggag aattttagtg ttgccactga agaaagtact 5280
gaacctctga gtgaggatga ctttgagatg ttctatgagg tttgggagaa gtttgatccc 5340
gatgagcccc agtttataga gttctctaaa ctctctgatt ttgcagctgc cctggatcct 5400
cctcttctca tagcaaaaacc caacaaagtc cagctcattg ccatggatct gcccatgggt 5460
agtggtgacc ggatccattg tcttgacatc ttatttgctt ttacaaagcg tgttttgggt 5520
gagagtgggg agatggattc tcttcgttca cagatggaag aaaggttcat gtctgcaaat 5580
ccttccaaag tgcctatga acccatcaca accacactaa aacggaaaca agaggatgtg 5640
tctgctactg tcattcagcg tgettataga cgttaccgct taaggcaaaa tgtcaaaaat 5700
atatcaagta tatacataaa agatggagac agagatgatg atttactcaa taaaaagat 5760
atggcctttg ataatgtaa tgagaactca agtcagaaa aacagatgc cacttcatcc 5820
accacctctc caccttcata tgatagtgtg acaaagccag acaaagagaa atatgaacaa 5880
gacagaacag aaaaggaaga caaagggaaa gacagcaagg aaagcaaaaa atag 5934

5 <210> 14
<211> 5871

ES 2 640 817 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 14

5

atggaattcc ccattggatc cctcgaact aacaacttcc gtcgctttac tccggagtca	60
ctggtggaga tagagaagca aattgctgcc aagcagggaa caaagaaagc cagagagaag	120
catagggagc agaaggacca agaagagaag cctcggcccc agctggactt gaaagcctgc	180
aaccagctgc ccaagttcta tggtagctc ccagcagaac tgatcgggga gccctggag	240
gatctagatc cgttctacag cacacaccgg acatttatgg tgctgaacaa agggaggacc	300
atttcccggt ttagtgccac tcgggccctg tggctattca gtcctttcaa cctgatcaga	360
agaacggcca tcaagtgtc tgtccactcg tggttcagtt tatttattac ggtcactatt	420
ttggttaatt gtgtgtgcat gaccggaact gaccttcag agaaaattga atatgtcttc	480
actgtcattt acacctttga agccttgata aagatactgg caagaggatt ttgtctaaat	540
gagttcacgt acctgagaga tccttggaac tggetggatt ttagcgtcat taccctggca	600
tatgttgga cagcaataga tctccgtggg atctcaggcc tgcggacatt cagagttctt	660
agagcattaa aaacagtttc tgtgatccca ggctgaagg tcattgtggg ggccctgatt	720
cactcagtga agaaactggc tgatgtgacc atcctcacca tcttctgcct aagtgttttt	780
gccttggtgg ggctgcaact cttcaagggc aaacctaaaa ataaatgtgt caagaatgac	840
atggetgtca atgagacaac caactactca tctcacagaa aaccagatat ctacataaat	900
aagcgaggca cttctgacct cttactgtgt ggcaatggat ctgactcagg ccactgccct	960
gatggttata tctgccttaa aacttctgac aaccgggatt ttaactacac cagctttgat	1020
tcctttgctt gggttttct ctcactgttc cgcctcatga cacaggattc ctgggaacgc	1080
ctctaccagc agaccctgag gacttctggg aaaatctata tgatcttttt tgtgctcgta	1140
atcttcctgg gatctttcta cctggccaac ttgatcttgg ctgtagtcac catggcgtat	1200
gaggagcaga accaggcaac cactgatgaa attgaagcaa aggagaagaa gttccaggag	1260
gccctcgaga tgctccggaa ggagcaggag gtgctagcag cactagggat tgacacaacc	1320
tctctccact ccacaatgg atcaccttta acctcaaaa atgccagtga gagaaggcat	1380
agaataaagc caagagtgtc agagggctcc acagaagaca acaaatcacc ccgctctgat	1440
ccttacaacc agcgcaggat gtcttttcta ggctcgcct ctggaaaacg ccgggctagt	1500

ES 2 640 817 T3

catggcagtg tgttccattt ccgggccctt ggccgagata tctcactccc tgagggagtc 1560
 acagatgatg gagtctttcc tggagaccac gaaagccatc ggggctctct gctgctgggt 1620
 gggggtgctg gccagcaagg cccctccctt agaagccctc ttcctcaacc cagcaaccct 1680
 gactccaggc atggagaaga tgaacaccaa ccgcccacca ctagtgagct tgcccctgga 1740
 gctgtcgatg tctcggcatt cgatgcagga caaagaaga ctttcttgtc agcagaatac 1800
 ttagatgaac ctttccgggc ccaaagggca atgagtgttg tcagtatcat aacctccgtc 1860
 cttgaggaac tcgaggagtc tgaacagaag tgcccaccct gcttgaccag cttgtctcag 1920
 aagtatctga tctgggattg ctgccccatg tgggtgaagc tcaagacaat tctctttggg 1980
 cttgtgacgg atccctttgc agagctcacc atcaccctgt gcatcgtggt gaacaccatc 2040
 ttcattggcca tggagcacca tggcatgagc cctaccctcg aagccatgct ccagataggc 2100
 aacatcgtct ttaccatatt ttttactget gaaatggtct tcaaatcat tgecttcgac 2160
 ccatactatt atttccagaa gaagtggaat atctttgact gcatcatcgt cactgtgagt 2220
 ctgctagagc tgggcgtggc caagaagggg agcctgtctg tgctgaggag cttccgcttg 2280
 ctgcccgtat tcaagctggc caaatcctgg cccaccctaa acacactcat caagatcatc 2340
 ggaaactcag tgggggcact ggggaacctc accatcatcc tggccatcat tgtctttgtc 2400
 tttgctctgg ttggcaagca gctcctaggg gaaaactacc gtaacaaccg aaaaaatac 2460
 tccgcgcccc atgaagactg gccccgctgg cacatgcacg acttcttcca ctctttcctc 2520
 attgtcttcc gtatcctctg tggagagtgg attgagaaca tgtgggcctg catggaagt 2580
 ggccaaaaat ccatatgcct catccttttc ttgacggtga tgggtgctagg gaacctggtg 2640
 gtgcttaacc tgttcatcgc cctgctattg aactctttca gtgctgacaa cctcacagcc 2700
 ccggaggacg atggggaggt gaacaacctg caggtggccc tggcacggat ccaggtcttt 2760
 ggccatcgta ccaaacaggc tctttgcagc ttcttcagca ggtcctgccc attccccag 2820
 cccaaggcag agcctgagct ggtggtgaaa ctcccactct ccagctccaa ggctgagaac 2880
 cacattgctg ccaaacactgc cagggggagc tctggagggc tccaagctcc cagaggcccc 2940
 agggatgagc acagtgactt catcgctaat ccgactgtgt gggctctctgt gccattgct 3000
 gagggatgaat ctgatcttga tgacttgag gatgatggtg ggaagatgc tcagagcttc 3060
 cagcaggaag tgatccocaa aggacagcag gagcagctgc agcaagtcga gaggtgtggg 3120
 gaccacctga caccaggag cccaggcact ggaacatctt ctgaggacct ggctccatcc 3180
 ctgggtgaga cgtggaaga tgagtctgtt cctcaggtcc ctgctgaggg agtggacgac 3240
 acaagctcct ctgagggcag cacggtggac tgcctagatc ctgaggaaat cctgaggaag 3300
 atccctgagc tggcagatga cctggaagaa ccagatgact gcttcacaga aggatgcatt 3360
 cgccactgct cctgctgcaa actggatacc accaagagtc catgggatgt gggctggcag 3420
 gtgccaaga cttgctaccg tatcgtggag cacagctggt ttgagagctt catcatcttc 3480

ES 2 640 817 T3

atgatcctgc tcagcagtgg atctctggcc tttgaagact attacctgga ccagaagccc 3540
acgggtgaaag ctttgctgga gtacactgac agggcttca cctttatctt tgtgttcgag 3600
atgctgctta agtgggtggc ctatggcttc aaaaagtact tcaccaatgc ctgggtgctgg 3660
ctggacttcc tcattgtgaa tatctcactg ataagtctca cagcgaagat tctggaatat 3720
tctgaagtgg ctcccatcaa agcccttcga acccttcgcg ctctgcggcc actgcgggct 3780
ctttctcgat ttgaaggcat gcgggtggtg gtggatgccc tgggtgggccc cateccatcc 3840
atcatgaatg tcctcctcgt ctgcctcadc ttctggctca tcttcagcat catgggtgtg 3900
aacctcttcg caggggaagt ttggaggtgc atcaactata ccgatggaga gttttccctt 3960
gtacctttgt cgattgtgaa taacaagtct gactgcaaga ttcaaaactc cactggcagc 4020
ttcttctggg tcaatgtgaa agtcaacttt gataatggtg caatgggtta ccttgcaact 4080
ctgcaggtgg caacctttaa aggctggatg gacattatgt atgcagctgt tgattcccgg 4140
gagggtcaaca tgcaacccaa gtgggaggac aacgtgtaca tgtatttgta ctttgcctc 4200
ttcatcattt ttggaggctt cttcacactg aatctctttg ttggggctcat aattgacaac 4260
ttcaatcaac agaaaaaaaa gttagggggc caggacatct tcatgacaga ggagcagaag 4320
aaatactaca atgccatgaa gaagtgggc tccaagaagc ccagaagcc cateccacgg 4380
cccctgaaca agttccaggg ttttgtcttt gacatcgtga ccagacaagc ttttgacatc 4440
accatcatgg tcctcatctg cctcaacatg atcaccatga tgggtggagac tgatgaccaa 4500
agtgaagaaa agacgaaaat tctgggcaaa atcaaccagt tctttgtggc cgtcttcaca 4560
ggcgaatgtg tcatgaagat gttcgctttg aggcagtact acttcacaaa tggctggaat 4620
gtgtttgact tcattgtggt ggttctctcc attgcgagcc tgattttttc tgcaattctt 4680
aagtcacttc aaagttactt ctccccaacg ctcttcagag tcatccgcct ggcccgaatt 4740
ggccgcatcc tcagactgat ccgagcggcc aaggggatcc gcacactgct ctttgccctc 4800
atgatgtccc tgctgccct ctcaacatc gggctggtgc tattccttgt catgttcac 4860
tactctatct tcggtatgtc cagctttccc catgtgaggt gggaggctgg catcgacgac 4920
atgttcaact tccagacctt cgccaacagc atgetgtgcc tcttccagat taccacgtcg 4980
gccggctggg atggcctcct cagccccatc ctcaacacag ggcccccta ctgtgacccc 5040
aatctgcccc acagcaatgg caccagaggg gactgtggga gccagccgt aggcacatc 5100
ttcttcacca cctacatcat catctccttc ctcatcatgg tcaacatgta cattgcagtg 5160
attctggaga acttcaatgt ggccacggag gagagcactg agccctgag tgaggacgac 5220
tttgacatgt tctatgagac ctgggagaag tttgaccag aggccactca gtttattacc 5280
ttttctgctc tctcggactt tgcagacact ctctctggtc ccctgagaat cccaaaacce 5340
aatcgaataa tactgatcca gatggacctg cctttggctc ctggagataa gatccactgc 5400

ES 2 640 817 T3

ttggacatcc tttttgcttt caccaagaat gtcctaggag aatccgggga gttggattct 5460
 ctgaaggcaa atatggagga gaagtttatg gcaactaatc tttcaaaatc atcctatgaa 5520
 ccaatagcaa ccaactctccg atggaagcaa gaagacattt cagccactgt cattcaaaag 5580
 gcctatcgga gctatgtgct gcaccgctcc atggcactct ctaacacccc atgtgtgccc 5640
 agagctgagg aggaggctgc atcaactcca gatgaagggtt ttggttcatt cacagcaaat 5700
 gaaaattgtg tactcccaga caaatctgaa actgcttctg ccacatcatt cccaccgtcc 5760
 tatgagagtg tcaactagagg ccttagtgat agagtcaaca tgaggacatc tagctcaata 5820
 caaaatgaag atgaagccac cagtatggag ctgattgccc ctgggccccta g 5871

5 <210> 15
 <211> 5376
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 15

atggatgaca gatgctaccc agtaatcttt ccagatgagc ggaatttccg ccccttcaact 60
 tccgactctc tggctgcaat tgagaagcgg attgccatcc aaaaggagaa aaagaagtct 120
 aaagaccaga caggagaagt accccagcct cggcctcagc ttgacctaaa ggcctccagg 180
 aagttgccc aagctctatgg cgacattcct cgtgagctca taggaaagcc tctggaagac 240
 ttggacccat tctaccgaaa tcataagaca tttatggtgt taaacagaaa gaggacaatc 300
 taccgcttca gtgccaaagca tgccttgctc atttttgggc ctttcaattc aatcagaagt 360
 ttagccatta gagtctcagt ccattcattg ttcagcatgt tcattatcgg caccgttatc 420
 atcaactgcg tgttcatggc tacaggcctc gctaaaaaca gcaacagtaa caatactgac 480
 attgcagagt gtgtcttcac tgggatttat atttttgaag ctttgattaa aatattggca 540
 agaggtttca ttctggatga gttttcttcc cttcgagatc catggaactg gctggactcc 600
 attgtcattg gaatagcgat tgtgtcatat attccaggaa tcaccatcaa actattgccc 660
 ctgcgtacct tccgtgtggt cagagctttg aaagcaattt cagtagtttc acgtctgaag 720
 gtcacgtggt gggccttgct acgctctgtg aagaagctgg tcaacgtgat taccctcacc 780
 ttcttttgcc tcagcatctt tgccttggtg ggtcagcagc tcttcatggg aagtctgaac 840
 ctgaaatgca tctcgaggga ctgtaaaaat atcagtaacc cgggaagctta tgaccattgc 900
 tttgaaaaga aagaaaattc acctgaattc aaaatgtgtg gcatctggat gggtaacagt 960
 gcctgttcca tacaatatga atgtaagcac accaaaatta atcctgacta taattatacg 1020
 aattttgaca actttggctg gtcttttctt gccatgttcc ggctgatgac ccaagattcc 1080
 tgggagaagc tttatcaaca gaccctgcgt actactgggc tctactcagt cttcttcttc 1140
 attgtggtca ttttctggtg ctcttcttac ctgattaact taaccctggc tgttgttacc 1200
 atggcatatg aggagcagaa caagaatgta gctgcagaga tagaggccaa ggaaaagatg 1260

ES 2 640 817 T3

tttcaggaag cccagcagct gttaaaggag gaaaaggagg ctctggttgc catgggaatt 1320
 gacagaagtt cacttacttc ccttgaaca tcatatttta ccccaaaaa gagaaagctc 1380
 tttgtaata agaaaaggaa gtccttcttt ttgagagagt ctgggaaaga ccagcctcct 1440
 gggtcagatt ctgatgaaga ttgccaaaa aagccacagc tcctagagca aaccaaacga 1500
 ctgtcccaga atctatcact ggaccacttt gatgagcatg gagatcctct ccaaaggcag 1560
 agagcactga gtgctgtcag catcctcacc atcaccatga aggaacaaga aaaatcacia 1620
 gagcctgtgc tccttctgtg agaaaacctg gcatccaagt acctcgtgtg gaactgttgc 1680
 cccagtggc tgtgcttaa gaagtcctg agaactgtga tgactgacct gtttactgag 1740
 ctggccatca ccatctgcat catcatcaac actgtcttct tggccatgga gcatcacaag 1800
 atggaggcca gttttgagaa gatgttgaat ataggggaatt tggttttcac tagcattttt 1860
 atagcagaaa tgtgcetaaa aatcattgcg ctcgatccct accactactt tcgccgaggc 1920
 tggaacattt ttgacagcat tgttctctt ctgagttttg cagatgtaat gaactgtgta 1980
 cttcaaaaga gaagctggcc attcttgcgt tccttcagag tgctcagggc cttcaagtta 2040
 gccaaatcct ggccaacttt gaacacacta attaagataa tcggcaactc tgtcggagcc 2100
 cttggaagcc tgactgtggt cctggtcatt gtgatcttta ttttctcagt agttggcatg 2160
 cagctttttg gccgtagctt caattccaa aagagtcaa aactctgtaa cccgacaggc 2220
 ccgacagtct catgtttacg gcactggcac atgggggatt tctggcactc cttcctagtg 2280
 gtattccgca tcctctgcgg ggaatggatc gaaaatatgt gggaatgtat gcaagaagcg 2340
 aatgcatcat catcattgtg tgttattgtc ttcatattga tcacgggtgat aggaaaactt 2400
 gtgggtctca acctcttcat tgccttactg ctcaattcct ttagcaatga ggaaagaaat 2460
 ggaaacttag aaggagaggc caggaaaact aaagtccagt tagcactgga tcgattccgc 2520
 cgggcttttt gttttgtgag acacactctt gagcatttct gtcacaagtg gtgcaggaag 2580
 caaaacttac cacagcaaaa agaggtggca ggaggctgtg ctgcacaaag caagacatc 2640
 attcccctgg tcatggagat gaaaaggggc tcagagacct aggaggagct tggataacta 2700
 acctctgtac caaagaccct gggcgtcagg catgattgga cttggttggc accacttgcg 2760
 gaggaggaag atgacgttga attttctggt gaagataatg cacagcgcac cacacaacct 2820
 gagcctgaac aacaggccta tgagctccat caggagaaca agaagccac gagccagaga 2880
 gttcaaagtg tggaaattga catgttctct gaagatgagc ctcatctgac catacaggat 2940
 ccccgaaaga agtctgatgt taccagtata ctatcagaat gtagcaccat tgatcttccg 3000
 gatggctttg gatggttacc tgagatggtt cccaaaaagc aaccagagag atgtttgccc 3060
 aaaggctttg gttgctgctt tccatgctgt agcgtggaca agagaaagcc tcctgggctc 3120
 atttggtgga acctgcggaa aacctgctac caaatagtga aacacagctg gtttgagagc 3180
 tttattatct ttgtgattct gctgagcagt ggggcactga tatttgaaga tgttcacctt 3240

ES 2 640 817 T3

gagaaccaac ccaaaatcca agaattacta aattgtactg acattatatt tacacatatt 3300
tttatcctgg agatgggtact aaaatgggta gccttcggat ttggaaagta tttcaccagt 3360
gcctgggtgct gccttgattt catcattgtg attgtctctg tgaccaccct cattaactta 3420
atggaattga agtccttccg gactctacga gcactgagge ctcttcgtgc gctgtcccag 3480
tttgaaggaa tgaaggtggg ggtcaatgct ctcataggtg ccataacctgc cattctgaat 3540
gttttgcttg tctgcctcat tttctggctc gtattttgta ttctgggagt ataactcttt 3600
tctggaaaat ttgggaaatg cattaatgga acagactcag ttataaatta taccatcatt 3660
acaaataaaa gtcaatgtga aagtggcaat ttctcttggg tcaaccagaa agtcaacttt 3720
gacaatgtgg gaaatgctta cctcgtctg ctgcaagtgg caacatttaa gggctggatg 3780
gatattatat atgcagctgt tgattccaca gagaagaac aacagccaga gtttgagagc 3840
aattcactcg gttacattta ctctgtagtc tttatcatct ttggetcatt ctctcactctg 3900
aatctcttca ttggcgttat cattgacaac ttcaaccaac agcagaaaaa gttaggtggc 3960
caagacattt ttatgacaga agaacagaag aaatactata atgcaatgaa aaaattagga 4020
tccaaaaaac ctcaaaaacc cattccacgg cctctgaaca aatgtcaagg tctcgtgttc 4080
gacatagtca caagccagat ctttgacatc atcatcataa gtctcattat cctaaacatg 4140
attagcatga tggctgaatc atacaacca cccaagcca tgaaatccat ccttgaccat 4200
ctcaactggg tctttgtggg catctttacg ttagaatgtc tcatcaaaat ctttgetttg 4260
aggcaatact acttcaccaa tggctggaat ttatttgact gtgtggctgt gcttctttcc 4320
attgttagta caatgatttc taccttgtaa aatcaggagc acattccttt ccctccgagc 4380
ctcttcagaa ttgtccgctt ggetcggatt ggccgaatcc tgaggcttgt cggggetgca 4440
cgaggaatca ggactctcct ctttgetctg atgatgtcgc ttccttctct gttcaacatt 4500
ggtcttctac tctttctgat tatgtttatc tatgccattc tgggtatgaa ctggttttcc 4560
aaagtgaatc cagagtctgg aatcgatgac atattcaact tcaagacttt tgccagcagc 4620
atgctctgtc tcttcagat aagcacatca gcaggttggg attcctctgt cagccccatg 4680
ctgcatgcaa aagaatcatg taactcttcc tcagaaaact gccacctccc tggcatagcc 4740
acatcctact ttgtcagtta cattatcatc tcctttctca ttgttgtcaa catgtacatt 4800
gctgtgattt tagagaactt caatacagcc actgaagaaa gtgaggacc cttgggtgaa 4860
gatgactttg acatatttta tgaagtgtgg gaaaagtgtg acccagaagc aacacaattt 4920
atcaaatatt ctgccctttc tgactttgct gatgccttgc ctgagccttt gcgtgtcgca 4980
aagccaaata aatatcaatt tctagtaatg gacttgccca tgggtgagtga agatcgctc 5040
cactgcatgg atattctttt cgccttcacc gctagggtag tcggtggctc tgatggccta 5100
gatagtatga aagcaatgat ggaagagaag ttcatggaag ccaatcctct caagaagttg 5160
tatgaacca tagtcaccac caccaagaga aaggaagagg aaagaggtgc tgctattatt 5220
caaaaggcct ttcgaaagta catgatgaag gtgaccaagg gtgaccaagg tgaccaaatt 5280
gacttgaaa acgggcctca ttcaccactc cagactcttt gcaatggaga cttgtctagc 5340
tttgggtggg ccaagggcaa ggtccactgt gactga 5376

5 <210> 16
<211> 657

ES 2 640 817 T3

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 16

5
 atggggagggc tgcctggcctt agtggtcggc gcggcactgg tgcctcagc ctgcgggggc 60
 tgcgtggagg tggactcggg gaccgaggcc gtgtatggga tgaccttcaa aattctttgc 120
 atctcctgca agcgccgcag cgagaccaac gctgagacct tcaccgagtg gaccttccgc 180
 cagaagggca ctgaggagt tgtcaagatc ctgcgctatg agaatgaggt gttgcagctg 240
 gaggaggatg agcgcttcga gggccgcgtg gtgtggaatg gcagccgggg caccaaagac 300
 ctgcaggatc tgtctatctt catcaccaat gtcacctaca accactcggg cgactacgag 360
 tgccacgtct accgcctgct cttcttcgaa aactacgagc acaacaccag cgtcgtcaag 420
 aagatccaca ttgaggtagt ggacaaagcc aacagagaca tggcatccat cgtgtctgag 480
 atcatgatgt atgtgctcat tgtggtgtg accatatggc tcgtggcaga gatgatttac 540
 tgctacaaga agatcgctgc cgccacggag actgctgcac aggagaatgc ctcggaatac 600
 ctggccatca cctctgaaag caaagagaac tgcacgggcg tccaggtggc cgaatag 657

<210> 17
<211> 648
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 17

10
 atgcacagag atgcctggct acctcgccct gccttcagcc tcacggggct cagtctcttt 60
 ttctctttgg tgccaccagg acggagcatg gaggtcacag tacctgccac cctcaacgtc 120
 ctcaatggct ctgacgccc cctgccctgc accttcaact cctgctacac agtgaaccac 180
 aaacagttct ccctgaactg gacttaccag gagtgcaaca actgctctga ggagatgttc 240
 ctccagttcc gcatgaagat cattaacctg aagctggagc ggtttcaaga ccgctggag 300
 ttctcagggg accccagcaa gtacgatgtg tcggtgatgc tgagaaacgt gcagccggag 360
 gatgagggga tttacaactg ctacatcatg aacccccctg accgccaccg tggccatggc 420
 aagatccatc tgcaggctct catggaagag cccctgagc gggactccac ggtggccgtg 480
 attgtgggtg cctccgtcgg gggcttctct gctgtgggtca tcttgggtgct gatggtggtc 540
 aagtgtgtga ggagaaaaaa agagcagaag ctgagcacag atgacctgaa gaccgaggag 600
 15 gagggcaaga cggacggtga aggcaaccgg gatgatggcg ccaagtag 648

<210> 18
<211> 648
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 18

20

ES 2 640 817 T3

atgcctgcct tcaatagatt gtttccccctg gcttctctcg tgcttateta ctgggtcagt 60
 gtctgcttcc ctgtgtgtgt ggaagtgcc tcgagacgg aggccgtgca gggcaacccc 120
 atgaagctgc gctgcatctc ctgcatgaag agagaggagg tggaggccac cacggtggtg 180
 gaatggttct acaggcccga gggcggtaaa gatttcctta tttacgagta tcggaatggc 240
 caccaggagg tggagagccc ctttcagggg cgcctgcagt ggaatggcag caaggacctg 300
 caggacgtgt ccatcactgt gctcaacgtc actctgaacg actctggcct ctacacctgc 360
 aatgtgtccc gggagtttga gtttgaggcg catcggccct ttgtgaagac gacgcggctg 420
 atccccctaa gagtcaccga ggaggctgga gaggacttca cctctgtggt ctcagaaatc 480
 atgatgtaca tccttctggt cttcctcacc ttgtggctgc tcatcgagat gatataattgc 540
 tacagaaagg tctcaaaagc cgaagaggca gcccaagaaa acgcgtctga ctaccttgc 600
 atcccatctg agaacaagga gaactctgcg gtaccagtgg aggaatag 648

<210> 19
 <211> 687
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 19

atgcccgggg ctgggggacgg aggcaaagcc ccggcgagat ggctgggcac tgggcttttg 60
 ggcctcttcc tgctccccgt aaccctgtcg ctggagggtgt ctgtgggaaa ggccaccgac 120
 atctacgctg tcaatggcac ggagatcctg ctgcccctgca ccttctccag ctgctttggc 180
 ttcgaggacc tccacttccg gtggacctac aacagcagtg acgcattcaa gattctcata 240
 gaggggactg tgaagaatga gaagtctgac cccaaggtga cgttgaaaga cgatgaccgc 300
 atcactctgg taggctctac taaggagaag atgaacaaca tttccattgt gctgagggac 360
 ctggagttca gcgacacggg caaatacacc tgccatgtga agaaccctca ggagaataat 420
 ctccagcacc acgccaccat cttcctccaa gtcggtgata gactggaaga agtggacaac 480
 acagtgacac tcatcatcct ggctgtcgtg ggcgggggtca tcgggctcct catcctcatc 540
 ctgctgatca agaaactcat catcttcatc ctgaagaaga ctcgggagaa gaagaaggag 600
 tgtctcgtga gctcctcggg gaatgacaac acggagaacg gcttgctggt ctccaaggca 660
 gaggagaaac caccttcaaa agtgtga 687

10

<210> 20
 <211> 1998
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 20

ES 2 640 817 T3

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 Gly
 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

ES 2 640 817 T3

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

ES 2 640 817 T3

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 Gly Thr
 660 665 670

Thr Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val
 675 680 685

Ser Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser
 690 695 700

Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg
 705 710 715 720

Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile
 725 730 735

Trp Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu
 740 745 750

Val Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val
 755 760 765

ES 2 640 817 T3

Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His
 770 775 780

Phe Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe
 785 790 795 800

Thr Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr
 805 810 815

Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser
 820 825 830

Leu Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg
 835 840 845

Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr
 850 855 860

Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly
 865 870 875 880

Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val
 885 890 895

Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile
 900 905 910

Ala Ser Asp Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His
 915 920 925

Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr
 930 935 940

Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val
 945 950 955 960

Phe Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe
 965 970 975

Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr
 980 985 990

Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met
 995 1000 1005

His Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile
 1010 1015 1020

Gln Gln Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys

ES 2 640 817 T3

1025	1030	1035
Pro Leu Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn 1040 1045 1050		
His Thr Ala Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val 1055 1060 1065		
Asn Gly Thr Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys 1070 1075 1080		
Tyr Ile Ile Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro 1085 1090 1095		
Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe 1100 1105 1110		
Glu Asn Leu Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu 1115 1120 1125		
Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly 1130 1135 1140		
Ser Thr Val Asp Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val 1145 1150 1155		
Glu Pro Glu Glu Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly 1160 1165 1170		
Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly 1175 1180 1185		
Arg Gly Lys Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile 1190 1195 1200		
Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu 1205 1210 1215		
Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln 1220 1225 1230		
Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe 1235 1240 1245		
Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr 1250 1255 1260		
Gly Tyr Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe 1265 1270 1275		

ES 2 640 817 T3

Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu
 1280 1285 1290
 Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg
 1295 1300 1305
 Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg
 1310 1315 1320
 Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn
 1325 1330 1335
 Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met
 1340 1345 1350
 Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr
 1355 1360 1365
 Thr Thr Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr
 1370 1375 1380
 Asp Cys Leu Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys
 1385 1390 1395
 Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser
 1400 1405 1410
 Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr
 1415 1420 1425
 Ala Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu
 1430 1435 1440
 Glu Ser Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe
 1445 1450 1455
 Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp
 1460 1465 1470
 Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe
 1475 1480 1485
 Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu
 1490 1495 1500
 Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys
 1505 1510 1515

ES 2 640 817 T3

Phe Gln Gly Met Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp
 1520 1525 1530
 Ile Ser Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met
 1535 1540 1545
 Val Glu Thr Asp Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser
 1550 1555 1560
 Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val
 1565 1570 1575
 Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp
 1580 1585 1590
 Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met
 1595 1600 1605
 Phe Leu Ala Glu Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu
 1610 1615 1620
 Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu
 1625 1630 1635
 Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met
 1640 1645 1650
 Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu
 1655 1660 1665
 Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr
 1670 1675 1680
 Val Lys Arg Glu Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr
 1685 1690 1695
 Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala
 1700 1705 1710
 Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro
 1715 1720 1725
 Asp Cys Asp Pro Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly
 1730 1735 1740
 Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr
 1745 1750 1755

ES 2 640 817 T3

Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val
 1760 1765 1770

Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro
 1775 1780 1785

Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys
 1790 1795 1800

Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser
 1805 1810 1815

Gln Phe Ala Ala Ala Leu Glu Pro Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro
 1820 1825 1830

Asn Lys Leu Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly
 1835 1840 1845

Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg
 1850 1855 1860

Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met
 1865 1870 1875

Glu Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln
 1880 1885 1890

Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala
 1895 1900 1905

Val Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr
 1910 1915 1920

Val Lys Gln Ala Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly
 1925 1930 1935

Gly Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile
 1940 1945 1950

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

Ala Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val
 1970 1975 1980

Glu Lys His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys
 1985 1990 1995

<210> 21

<211> 2005

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 21

ES 2 640 817 T3

Met Ala Gln Ser Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Arg Phe
 1 5 10 15

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

Lys Ala Lys Arg Pro Lys Gln Glu Arg Lys Asp Glu Asp Asp Glu Asn
 35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 640 817 T3

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

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

Asn Leu Arg Asn Lys Cys Leu Gln Trp Pro Pro Asp Asn Ser Ser Phe
 275 280 285

Glu Ile Asn Ile Thr Ser Phe Phe Asn Asn Ser Leu Asp Gly Asn Gly
 290 295 300

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

Glu Asp Lys Ser His Phe Tyr Phe Leu Glu Gly Gln Asn Asp Ala Leu
 325 330 335

Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Ile
 340 345 350

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ala Ser Ala Glu Ser Arg Asp Phe Ser Gly Ala Gly Gly Ile
 465 470 475 480

Gly Val Phe Ser Glu Ser Ser Ser Val Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys
 485 490 495

Ser Glu Lys Glu Leu Lys Asn Arg Arg Lys Lys Lys Lys Gln Lys Glu

ES 2 640 817 T3

500					505					510					
Gln	Ser	Gly	Glu	Glu	Glu	Lys	Asn	Asp	Arg	Val	Arg	Lys	Ser	Glu	Ser
		515					520					525			
Glu	Asp	Ser	Ile	Arg	Arg	Lys	Gly	Phe	Arg	Phe	Ser	Leu	Glu	Gly	Ser
	530					535					540				
Arg	Leu	Thr	Tyr	Glu	Lys	Arg	Phe	Ser	Ser	Pro	His	Gln	Ser	Leu	Leu
545					550					555					560
Ser	Ile	Arg	Gly	Ser	Leu	Phe	Ser	Pro	Arg	Arg	Asn	Ser	Arg	Ala	Ser
				565					570					575	
Leu	Phe	Ser	Phe	Arg	Gly	Arg	Ala	Lys	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu	Asn	Asp
			580					585					590		
Phe	Ala	Asp	Asp	Glu	His	Ser	Thr	Phe	Glu	Asp	Asn	Asp	Ser	Arg	Arg
		595					600					605			
Asp	Ser	Leu	Phe	Val	Pro	His	Arg	His	Gly	Glu	Arg	Arg	His	Ser	Asn
	610					615					620				
Val	Ser	Gln	Ala	Ser	Arg	Ala	Ser	Arg	Val	Leu	Pro	Ile	Leu	Pro	Met
625					630					635					640
Asn	Gly	Lys	Met	His	Ser	Ala	Val	Asp	Cys	Asn	Gly	Val	Val	Ser	Leu
				645					650					655	
Val	Gly	Gly	Pro	Ser	Thr	Leu	Thr	Ser	Ala	Gly	Gln	Leu	Leu	Pro	Glu
			660					665						670	
Gly	Thr	Thr	Thr	Glu	Thr	Glu	Ile	Arg	Lys	Arg	Arg	Ser	Ser	Ser	Tyr
		675					680							685	
His	Val	Ser	Met	Asp	Leu	Leu	Glu	Asp	Pro	Thr	Ser	Arg	Gln	Arg	Ala
	690					695					700				
Met	Ser	Ile	Ala	Ser	Ile	Leu	Thr	Asn	Thr	Met	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu
705					710					715					720
Ser	Arg	Gln	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Trp	Tyr	Lys	Phe	Ala	Asn	Met	Cys
				725					730					735	
Leu	Ile	Trp	Asp	Cys	Cys	Lys	Pro	Trp	Leu	Lys	Val	Lys	His	Leu	Val
			740					745					750		
Asn	Leu	Val	Val	Met	Asp	Pro	Phe	Val	Asp	Leu	Ala	Ile	Thr	Ile	Cys
		755					760						765		

ES 2 640 817 T3

Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr
770 775 780

Glu Gln Phe Ser Ser Val Leu Ser Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly
785 790 795 800

Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr
805 810 815

Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Ser
820 825 830

Leu Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val
835 840 845

Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp
850 855 860

Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala
865 870 875 880

Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala
885 890 895

Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val Cys
900 905 910

Lys Ile Ser Asn Asp Cys Glu Leu Pro Arg Trp His Met His Asp Phe
915 920 925

Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile
930 935 940

Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Thr Met Cys Leu
945 950 955 960

Thr Val Phe Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn
965 970 975

Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ser Asp Asn Leu Ala
980 985 990

Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Gly
995 1000 1005

Arg Met Gln Lys Gly Ile Asp Phe Val Lys Arg Lys Ile Arg Glu
1010 1015 1020

ES 2 640 817 T3

Phe Ile Gln Lys Ala Phe Val Arg Lys Gln Lys Ala Leu Asp Glu
 1025 1030 1035
 Ile Lys Pro Leu Glu Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Ile
 1040 1045 1050
 Ser Asn His Thr Thr Ile Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asn Tyr Leu
 1055 1060 1065
 Lys Asp Gly Asn Gly Thr Thr Ser Gly Ile Gly Ser Ser Val Glu
 1070 1075 1080
 Lys Tyr Val Val Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn
 1085 1090 1095
 Pro Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp
 1100 1105 1110
 Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Glu Phe Ser Ser Glu Ser Asp Met
 1115 1120 1125
 Glu Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Ala Thr Ser Ser Ser Glu Gly
 1130 1135 1140
 Ser Thr Val Asp Ile Gly Ala Pro Ala Glu Gly Glu Gln Pro Glu
 1145 1150 1155
 Val Glu Pro Glu Glu Ser Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu
 1160 1165 1170
 Asp Cys Val Arg Lys Phe Lys Cys Cys Gln Ile Ser Ile Glu Glu
 1175 1180 1185
 Gly Lys Gly Lys Leu Trp Trp Asn Leu Arg Lys Thr Cys Tyr Lys
 1190 1195 1200
 Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile
 1205 1210 1215
 Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Glu
 1220 1225 1230
 Gln Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val
 1235 1240 1245
 Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala
 1250 1255 1260

ES 2 640 817 T3

Tyr Gly Phe Gln Val Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp
 1265 1270 1275

 Phe Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala
 1280 1285 1290

 Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu
 1295 1300 1305

 Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met
 1310 1315 1320

 Arg Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met
 1325 1330 1335

 Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile
 1340 1345 1350

 Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn
 1355 1360 1365

 Tyr Thr Thr Gly Glu Met Phe Asp Val Ser Val Val Asn Asn Tyr
 1370 1375 1380

 Ser Glu Cys Lys Ala Leu Ile Glu Ser Asn Gln Thr Ala Arg Trp
 1385 1390 1395

 Lys Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Leu Gly Tyr Leu
 1400 1405 1410

 Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met
 1415 1420 1425

 Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr
 1430 1435 1440

 Glu Asp Asn Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile
 1445 1450 1455

 Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile
 1460 1465 1470

 Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile
 1475 1480 1485

 Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys
 1490 1495 1500

 Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Ala Asn

ES 2 640 817 T3

1505		1510		1515
Lys Phe Gln Gly Met Val	Phe Asp Phe Val Thr	Lys Gln Val Phe		
1520	1525	1530		
Asp Ile Ser Ile Met Ile	Leu Ile Cys Leu Asn Met	Val Thr Met		
1535	1540	1545		
Met Val Glu Thr Asp Asp	Gln Ser Gln Glu Met Thr	Asn Ile Leu		
1550	1555	1560		
Tyr Trp Ile Asn Leu Val	Phe Ile Val Leu Phe Thr	Gly Glu Cys		
1565	1570	1575		
Val Leu Lys Leu Ile Ser	Leu Arg Tyr Tyr Tyr Phe	Thr Ile Gly		
1580	1585	1590		
Trp Asn Ile Phe Asp Phe	Val Val Val Ile Leu Ser	Ile Val Gly		
1595	1600	1605		
Met Phe Leu Ala Glu Leu	Ile Glu Lys Tyr Phe Val	Ser Pro Thr		
1610	1615	1620		
Leu Phe Arg Val Ile Arg	Leu Ala Arg Ile Gly Arg	Ile Leu Arg		
1625	1630	1635		
Leu Ile Lys Gly Ala Lys	Gly Ile Arg Thr Leu Leu	Phe Ala Leu		
1640	1645	1650		
Met Met Ser Leu Pro Ala	Leu Phe Asn Ile Gly Leu	Leu Leu Phe		
1655	1660	1665		
Leu Val Met Phe Ile Tyr	Ala Ile Phe Gly Met Ser	Asn Phe Ala		
1670	1675	1680		
Tyr Val Lys Arg Glu Val	Gly Ile Asp Asp Met Phe	Asn Phe Glu		
1685	1690	1695		
Thr Phe Gly Asn Ser Met	Ile Cys Leu Phe Gln Ile	Thr Thr Ser		
1700	1705	1710		
Ala Gly Trp Asp Gly Leu	Leu Ala Pro Ile Leu Asn	Ser Gly Pro		
1715	1720	1725		
Pro Asp Cys Asp Pro Asp	Lys Asp His Pro Gly Ser	Ser Val Lys		
1730	1735	1740		
Gly Asp Cys Gly Asn Pro	Ser Val Gly Ile Phe Phe	Phe Val Ser		
1745	1750	1755		

ES 2 640 817 T3

Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala
 1760 1765 1770
 Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu
 1775 1780 1785
 Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu
 1790 1795 1800
 Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile Glu Phe Ala Lys Leu
 1805 1810 1815
 Ser Asp Phe Ala Asp Ala Leu Asp Pro Pro Leu Leu Ile Ala Lys
 1820 1825 1830
 Pro Asn Lys Val Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser
 1835 1840 1845
 Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys
 1850 1855 1860
 Arg Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln
 1865 1870 1875
 Met Glu Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr
 1880 1885 1890
 Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser
 1895 1900 1905
 Ala Ile Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg Tyr Leu Leu Lys Gln
 1910 1915 1920
 Lys Val Lys Lys Val Ser Ser Ile Tyr Lys Lys Asp Lys Gly Lys
 1925 1930 1935
 Glu Cys Asp Gly Thr Pro Ile Lys Glu Asp Thr Leu Ile Asp Lys
 1940 1945 1950
 Leu Asn Glu Asn Ser Thr Pro Glu Lys Thr Asp Met Thr Pro Ser
 1955 1960 1965
 Thr Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro Glu Lys
 1970 1975 1980
 Glu Lys Phe Glu Lys Asp Lys Ser Glu Lys Glu Asp Lys Gly Lys
 1985 1990 1995
 Asp Ile Arg Glu Ser Lys Lys
 2000 2005

5 <210> 22
 <211> 2000
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 22

ES 2 640 817 T3

Met Ala Gln Ala Leu Leu Val Pro Pro Gly Pro Glu Ser Phe Arg Leu
 1 5 10 15

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

Lys Ala Lys Lys Pro Lys Lys Glu Gln Asp Asn Asp Asp Glu Asn Lys
 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 Met Asn Lys Gly
 85 90 95

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

Pro Leu Asn Pro Val 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 Leu 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 Leu 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 Ser Val Ile Val Met 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

ES 2 640 817 T3

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 Leu Gln Trp Pro Pro Ser Asp Ser Ala Phe Glu
 275 280 285

Thr Asn Thr Thr Ser Tyr Phe Asn Gly Thr Met Asp Ser Asn Gly Thr
 290 295 300

Phe Val Asn Val Thr Met Ser Thr Phe Asn Trp Lys Asp Tyr Ile Gly
 305 310 315 320

Asp Asp Ser His Phe Tyr Val Leu Asp Gly Gln Lys Asp Pro Leu Leu
 325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Gly Ile Gly Gly Leu Gly Glu
 465 470 475 480

ES 2 640 817 T3

Leu Leu Glu Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala
 485 490 495
 Lys Glu Trp Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Glu His Leu
 500 505 510
 Glu Gly Asn Asn Lys Gly Glu Arg Asp Ser Phe Pro Lys Ser Glu Ser
 515 520 525
 Glu Asp Ser Val Lys Arg Ser Ser Phe Leu Phe Ser Met Asp Gly Asn
 530 535 540
 Arg Leu Thr Ser Asp Lys Lys Phe Cys Ser Pro His Gln Ser Leu Leu
 545 550 555 560
 Ser Ile Arg Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Lys Thr Ser
 565 570 575
 Ile Phe Ser Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp
 580 585 590
 Phe Ala Asp Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Ser Glu Ser Arg Arg
 595 600 605
 Asp Ser Leu Phe Val Pro His Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn
 610 615 620
 Val Ser Gln Ala Ser Met Ser Ser Arg Met Val Pro Gly Leu Pro Ala
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu
 645 650 655
 Val Gly Gly Pro Ser Ala Leu Thr Ser Pro Thr Gly Gln Leu Pro Pro
 660 665 670
 Glu Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu Val Arg Lys Arg Arg Leu Ser Ser
 675 680 685
 Tyr Gln Ile Ser Met Glu Met Leu Glu Asp Ser Ser Gly Arg Gln Arg
 690 695 700
 Ala Val Ser Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Met Glu Glu Leu Glu
 705 710 715 720
 Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Arg Phe Ala Asn Val
 725 730 735

ES 2 640 817 T3

Phe Leu Ile Trp Asp Cys Cys Asp Ala Trp Leu Lys Val Lys His Leu
740 745 750

Val Asn Leu Ile Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile
755 760 765

Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met
770 775 780

Thr Glu Gln Phe Ser Ser Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr
785 790 795 800

Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Val Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro
805 810 815

Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Ile Ile Val
820 825 830

Ser Leu Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ser Asn Val Glu Gly Leu Ser
835 840 845

Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser
850 855 860

Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly
865 870 875 880

Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe
885 890 895

Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val
900 905 910

Cys Lys Ile Asn Asp Asp Cys Thr Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp
915 920 925

Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp
930 935 940

Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Thr Met Cys
945 950 955 960

Leu Ile Val Phe Met Leu Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu
965 970 975

Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ser Asp Asn Leu
980 985 990

Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val

ES 2 640 817 T3

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

ES 2 640 817 T3

Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly
 1250 1255 1260
 Phe Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu
 1265 1270 1275
 Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Val Ala Asn Ala Leu Gly
 1280 1285 1290
 Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala
 1295 1300 1305
 Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val
 1310 1315 1320
 Val Val Asn Ala Leu Val Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val
 1325 1330 1335
 Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly
 1340 1345 1350
 Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Val Asn Met Thr
 1355 1360 1365
 Thr Gly Asn Met Phe Asp Ile Ser Asp Val Asn Asn Leu Ser Asp
 1370 1375 1380
 Cys Gln Ala Leu Gly Lys Gln Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val
 1385 1390 1395
 Asn Phe Asp Asn Val Gly Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Leu Gln Val
 1400 1405 1410
 Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp
 1415 1420 1425
 Ser Arg Asp Val Lys Leu Gln Pro Val Tyr Glu Glu Asn Leu Tyr
 1430 1435 1440
 Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe
 1445 1450 1455
 Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln
 1460 1465 1470
 Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu
 1475 1480 1485

ES 2 640 817 T3

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys
 1490 1495 1500

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Ala Asn Lys Phe Gln Gly Met
 1505 1510 1515

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met
 1520 1525 1530

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp
 1535 1540 1545

Asp Gln Gly Lys Tyr Met Thr Leu Val Leu Ser Arg Ile Asn Leu
 1550 1555 1560

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Phe Val Leu Lys Leu Val
 1565 1570 1575

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp
 1580 1585 1590

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu
 1595 1600 1605

Met Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile
 1610 1615 1620

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala
 1625 1630 1635

Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro
 1640 1645 1650

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile
 1655 1660 1665

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Lys Glu
 1670 1675 1680

Ala Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser
 1685 1690 1695

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly
 1700 1705 1710

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Ala Pro Pro Asp Cys Asp Pro
 1715 1720 1725

ES 2 640 817 T3

Asp Thr Ile His Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn
 1730 1735 1740

 Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser
 1745 1750 1755

 Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn
 1760 1765 1770

 Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp
 1775 1780 1785

 Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp
 1790 1795 1800

 Ala Thr Gln Phe Ile Glu Phe Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala
 1805 1810 1815

 Ala Leu Asp Pro Pro Leu Leu Ile Ala Lys Pro Asn Lys Val Gln
 1820 1825 1830

 Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His
 1835 1840 1845

 Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu
 1850 1855 1860

 Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Asp Arg Phe
 1865 1870 1875

 Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr
 1880 1885 1890

 Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Ala Ile Ile Gln
 1895 1900 1905

 Arg Asn Phe Arg Cys Tyr Leu Leu Lys Gln Arg Leu Lys Asn Ile
 1910 1915 1920

 Ser Ser Asn Tyr Asn Lys Glu Ala Ile Lys Gly Arg Ile Asp Leu
 1925 1930 1935

 Pro Ile Lys Gln Asp Met Ile Ile Asp Lys Leu Asn Gly Asn Ser
 1940 1945 1950

 Thr Pro Glu Lys Thr Asp Gly Ser Ser Ser Thr Thr Ser Pro Pro
 1955 1960 1965

 Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro Asp Lys Glu Lys Phe Glu Lys
 1970 1975 1980

 Asp Lys Pro Glu Lys Glu Ser Lys Gly Lys Glu Val Arg Glu Asn
 1985 1990 1995

 Gln Lys
 2000

ES 2 640 817 T3

<211> 1836
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 23

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

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

Val Glu Glu Glu Ala Arg Leu Gln Arg Asn Lys Gln Met Glu Ile Glu
 35 40 45

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

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

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

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

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

Ile His Ala Leu Phe Ser Met Phe Ile Met Ile Thr Ile Leu Thr Asn
 130 135 140

Cys Val Phe Met Thr Met Ser Asp Pro Pro Pro Trp Ser Lys Asn Val
 145 150 155 160

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

Leu Ala Arg Gly Phe Cys Val Asp Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro
 180 185 190

ES 2 640 817 T3

Trp Asn Trp Leu Asp Phe Ser Val Ile Met Met Ala Tyr Leu Thr Glu
 195 200 205

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

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

Gly Ala Leu Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu
 245 250 255

Thr Val Phe Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Val Gly Leu Gln Leu Phe
 260 265 270

Met Gly Asn Leu Arg Gln Lys Cys Val Arg Trp Pro Pro Phe Asn
 275 280 285

Asp Thr Asn Thr Thr Trp Tyr Ser Asn Asp Thr Trp Tyr Gly Asn Asp
 290 295 300

Thr Trp Tyr Gly Asn Glu Met Trp Tyr Gly Asn Asp Ser Trp Tyr Ala
 305 310 315 320

Asn Asp Thr Trp Asn Ser His Ala Ser Trp Ala Thr Asn Asp Thr Phe
 325 330 335

Asp Trp Asp Ala Tyr Ile Ser Asp Glu Gly Asn Phe Tyr Phe Leu Glu
 340 345 350

Gly Ser Asn Asp Ala Leu Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly His
 355 360 365

Cys Pro Glu Gly Tyr Glu Cys Ile Lys Thr Gly Arg Asn Pro Asn Tyr
 370 375 380

Gly Tyr Thr Ser Tyr Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu Ala Leu Phe
 385 390 395 400

Arg Leu Met Thr Gln Asp Tyr Trp Glu Asn Leu Phe Gln Leu Thr Leu
 405 410 415

Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Val Ile Ile Phe
 420 425 430

Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met
 435 440 445

Ala Tyr Ala Glu Gln Asn Glu Ala Thr Leu Ala Glu Asp Lys Glu Lys

ES 2 640 817 T3

450 455 460

Glu Glu Glu Phe Gln Gln Met Leu Glu Lys Phe Lys Lys His Gln Glu
465 470 475 480

Glu Leu Glu Lys Ala Lys Ala Ala Gln Ala Leu Glu Gly Gly Glu Ala
485 490 495

Asp Gly Asp Pro Ala His Gly Lys Asp Cys Asn Gly Ser Leu Asp Thr
500 505 510

Ser Gln Gly Glu Lys Gly Ala Pro Arg Gln Ser Ser Ser Gly Asp Ser
515 520 525

Gly Ile Ser Asp Ala Met Glu Glu Leu Glu Glu Ala His Gln Lys Cys
530 535 540

Pro Pro Trp Trp Tyr Lys Cys Ala His Lys Val Leu Ile Trp Asn Cys
545 550 555 560

Cys Ala Pro Trp Leu Lys Phe Lys Asn Ile Ile His Leu Ile Val Met
565 570 575

Asp Pro Phe Val Asp Leu Gly Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr
580 585 590

Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Glu His Phe Asp Asn
595 600 605

Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu
610 615 620

Met Val Leu Lys Leu Ile Ala Met Asp Pro Tyr Glu Tyr Phe Gln Gln
625 630 635 640

Gly Trp Asn Ile Phe Asp Ser Ile Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu
645 650 655

Leu Gly Leu Ala Asn Val Gln Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg
660 665 670

Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met
675 680 685

Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr
690 695 700

Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln
705 710 715 720

ES 2 640 817 T3

Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys Ile Ala Leu Asp
 725 730 735
 Cys Asn Leu Pro Arg Trp His Met His Asp Phe Phe His Ser Phe Leu
 740 745 750
 Ile Val Phe Arg Ile Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp
 755 760 765
 Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Leu Met
 770 775 780
 Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu
 785 790 795 800
 Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Ser Leu Ala Ala Ser Asp Glu Asp
 805 810 815
 Gly Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Ile Gly Arg Ile Lys Leu Gly
 820 825 830
 Ile Gly Phe Ala Lys Ala Phe Leu Leu Gly Leu Leu His Gly Lys Ile
 835 840 845
 Leu Ser Pro Lys Asp Ile Met Leu Ser Leu Gly Glu Ala Asp Gly Ala
 850 855 860
 Gly Glu Ala Gly Glu Ala Gly Glu Thr Ala Pro Glu Asp Glu Lys Lys
 865 870 875 880
 Glu Pro Pro Glu Glu Asp Leu Lys Lys Asp Asn His Ile Leu Asn His
 885 890 895
 Met Gly Leu Ala Asp Gly Pro Pro Ser Ser Leu Glu Leu Asp His Leu
 900 905 910
 Asn Phe Ile Asn Asn Pro Tyr Leu Thr Ile Gln Val Pro Ile Ala Ser
 915 920 925
 Glu Glu Ser Asp Leu Glu Met Pro Thr Glu Glu Glu Thr Asp Thr Phe
 930 935 940
 Ser Glu Pro Glu Asp Ser Lys Lys Pro Pro Gln Pro Leu Tyr Asp Gly
 945 950 955 960
 Asn Ser Ser Val Cys Ser Thr Ala Asp Tyr Lys Pro Pro Glu Glu Asp
 965 970 975

ES 2 640 817 T3

Pro Glu Glu Gln Ala Glu Glu Asn Pro Glu Gly Glu Gln Pro Glu Glu
 980 985 990

Cys Phe Thr Glu Ala Cys Val Gln Arg Trp Pro Cys Leu Tyr Val Asp
 995 1000 1005

Ile Ser Gln Gly Arg Gly Lys Lys Trp Trp Thr Leu Arg Arg Ala
 1010 1015 1020

Cys Phe Lys Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val
 1025 1030 1035

Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile
 1040 1045 1050

Tyr Ile Glu Gln Arg Arg Val Ile Arg Thr Ile Leu Glu Tyr Ala
 1055 1060 1065

Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Met Glu Met Leu Leu Lys
 1070 1075 1080

Trp Val Ala Tyr Gly Phe Lys Val Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys
 1085 1090 1095

Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val Ser Ile Ile Ser Leu Val
 1100 1105 1110

Ala Asn Trp Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Pro Ile Lys Ser Leu
 1115 1120 1125

Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe
 1130 1135 1140

Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro
 1145 1150 1155

Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile
 1160 1165 1170

Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr Tyr
 1175 1180 1185

Cys Ile Asn Thr Thr Thr Ser Glu Arg Phe Asp Ile Ser Glu Val
 1190 1195 1200

Asn Asn Lys Ser Glu Cys Glu Ser Leu Met His Thr Gly Gln Val
 1205 1210 1215

ES 2 640 817 T3

Arg Trp Leu Asn Val Lys Val Asn Tyr Asp Asn Val Gly Leu Gly
 1220 1225 1230

Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp
 1235 1240 1245

Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Glu Lys Glu Glu Gln Pro
 1250 1255 1260

Gln Tyr Glu Val Asn Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe
 1265 1270 1275

Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val
 1280 1285 1290

Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly Lys
 1295 1300 1305

Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met
 1310 1315 1320

Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro
 1325 1330 1335

Gln Asn Lys Ile Gln Gly Met Val Tyr Asp Leu Val Thr Lys Gln
 1340 1345 1350

Ala Phe Asp Ile Thr Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val
 1355 1360 1365

Thr Met Met Val Glu Thr Asp Asn Gln Ser Gln Leu Lys Val Asp
 1370 1375 1380

Ile Leu Tyr Asn Ile Asn Met Ile Phe Ile Ile Ile Phe Thr Gly
 1385 1390 1395

Glu Cys Val Leu Lys Met Leu Ala Leu Arg Gln Tyr Tyr Phe Thr
 1400 1405 1410

Val Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile
 1415 1420 1425

Val Gly Leu Ala Leu Ser Asp Leu Ile Gln Lys Tyr Phe Val Ser
 1430 1435 1440

Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Val
 1445 1450 1455

Leu Arg Leu Ile Arg Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe

ES 2 640 817 T3

1460		1465		1470
Ala Leu Met Met Ser Leu Pro	Ala Leu Phe Asn Ile	Gly Leu Leu		
1475	1480	1485		
Leu Phe Leu Val Met Phe Ile	Tyr Ser Ile Phe Gly	Met Ser Asn		
1490	1495	1500		
Phe Ala Tyr Val Lys Lys Glu	Ser Gly Ile Asp Asp	Met Phe Asn		
1505	1510	1515		
Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser	Ile Ile Cys Leu Phe	Glu Ile Thr		
1520	1525	1530		
Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly	Leu Leu Asn Pro Ile	Leu Asn Ser		
1535	1540	1545		
Gly Pro Pro Asp Cys Asp Pro	Asn Leu Glu Asn Pro	Gly Thr Ser		
1550	1555	1560		
Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn	Pro Ser Ile Gly Ile	Cys Phe Phe		
1565	1570	1575		
Cys Ser Tyr Ile Ile Ile Ser	Phe Leu Ile Val Val	Asn Met Tyr		
1580	1585	1590		
Ile Ala Ile Ile Leu Glu Asn	Phe Asn Val Ala Thr	Glu Glu Ser		
1595	1600	1605		
Ser Glu Pro Leu Gly Glu Asp	Asp Phe Glu Met Phe	Tyr Glu Thr		
1610	1615	1620		
Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp	Ala Thr Gln Phe Ile	Ala Tyr Ser		
1625	1630	1635		
Arg Leu Ser Asp Phe Val Asp	Thr Leu Gln Glu Pro	Leu Arg Ile		
1640	1645	1650		
Ala Lys Pro Asn Lys Ile Lys	Leu Ile Thr Leu Asp	Leu Pro Met		
1655	1660	1665		
Val Pro Gly Asp Lys Ile His	Cys Leu Asp Ile Leu	Phe Ala Leu		
1670	1675	1680		
Thr Lys Glu Val Leu Gly Asp	Ser Gly Glu Met Asp	Ala Leu Lys		
1685	1690	1695		
Gln Thr Met Glu Glu Lys Phe	Met Ala Ala Asn Pro	Ser Lys Val		
1700	1705	1710		

ES 2 640 817 T3

Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys His Glu Glu
 1715 1720 1725

Val Cys Ala Ile Lys Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu
 1730 1735 1740

Gln Arg Ser Met Lys Gln Ala Ser Tyr Met Tyr Arg His Ser His
 1745 1750 1755

Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ala Pro Glu Lys Glu Gly Leu Leu Ala
 1760 1765 1770

Asn Thr Met Ser Lys Met Tyr Gly His Glu Asn Gly Asn Ser Ser
 1775 1780 1785

Ser Pro Ser Pro Glu Glu Lys Gly Glu Ala Gly Asp Ala Gly Pro
 1790 1795 1800

Thr Met Gly Leu Met Pro Ile Ser Pro Ser Asp Thr Ala Trp Pro
 1805 1810 1815

Pro Ala Pro Pro Pro Gly Gln Thr Val Arg Pro Gly Val Lys Glu
 1820 1825 1830

Ser Leu Val
 1835

5 <210> 24
 <211> 2016
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24

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

Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Lys Arg Met Ala Glu Lys Gln
 20 25 30

Ala Arg Gly Ser Thr Thr Leu Gln Glu Ser Arg Glu Gly Leu Pro Glu
 35 40 45

Glu Glu Ala Pro Arg Pro Gln Leu Asp Leu Gln Ala Ser Lys Lys Leu
 50 55 60

Pro Asp Leu Tyr Gly Asn Pro Pro Gln Glu Leu Ile Gly Glu Pro Leu
 65 70 75 80

10 Glu Asp Leu Asp Pro Phe Tyr Ser Thr Gln Lys Thr Phe Ile Val Leu

ES 2 640 817 T3

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

ES 2 640 817 T3

Thr Ser Phe Asp Ser Phe Ala Trp Ala Phe Leu Ala Leu Phe Arg Leu
 355 360 365

Met Thr Gln Asp Cys Trp Glu Arg Leu Tyr Gln Gln Thr Leu Arg Ser
 370 375 380

Ala Gly Lys Ile Tyr Met Ile Phe Phe Met Leu Val Ile Phe Leu Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Tyr Leu Val Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr
 405 410 415

Glu Glu Gln Asn Gln Ala Thr Ile Ala Glu Thr Glu Glu Lys Glu Lys
 420 425 430

Arg Phe Gln Glu Ala Met Glu Met Leu Lys Lys Glu His Glu Ala Leu
 435 440 445

Thr Ile Arg Gly Val Asp Thr Val Ser Arg Ser Ser Leu Glu Met Ser
 450 455 460

Pro Leu Ala Pro Val Asn Ser His Glu Arg Arg Ser Lys Arg Arg Lys
 465 470 475 480

Arg Met Ser Ser Gly Thr Glu Glu Cys Gly Glu Asp Arg Leu Pro Lys
 485 490 495

Ser Asp Ser Glu Asp Gly Pro Arg Ala Met Asn His Leu Ser Leu Thr
 500 505 510

Arg Gly Leu Ser Arg Thr Ser Met Lys Pro Arg Ser Ser Arg Gly Ser
 515 520 525

Ile Phe Thr Phe Arg Arg Arg Asp Leu Gly Ser Glu Ala Asp Phe Ala
 530 535 540

Asp Asp Glu Asn Ser Thr Ala Gly Glu Ser Glu Ser His His Thr Ser
 545 550 555 560

Leu Leu Val Pro Trp Pro Leu Arg Arg Thr Ser Ala Gln Gly Gln Pro
 565 570 575

Ser Pro Gly Thr Ser Ala Pro Gly His Ala Leu His Gly Lys Lys Asn
 580 585 590

Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Leu Gly Ala Gly Asp
 595 600 605

ES 2 640 817 T3

Pro Glu Ala Thr Ser Pro Gly Ser His Leu Leu Arg Pro Val Met Leu
610 615 620

Glu His Pro Pro Asp Thr Thr Thr Pro Ser Glu Glu Pro Gly Gly Pro
625 630 635 640

Gln Met Leu Thr Ser Gln Ala Pro Cys Val Asp Gly Phe Glu Glu Pro
645 650 655

Gly Ala Arg Gln Arg Ala Leu Ser Ala Val Ser Val Leu Thr Ser Ala
660 665 670

Leu Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg His Lys Cys Pro Pro Cys Trp Asn
675 680 685

Arg Leu Ala Gln Arg Tyr Leu Ile Trp Glu Cys Cys Pro Leu Trp Met
690 695 700

Ser Ile Lys Gln Gly Val Lys Leu Val Val Met Asp Pro Phe Thr Asp
705 710 715 720

Leu Thr Ile Thr Met Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Leu
725 730 735

Glu His Tyr Asn Met Thr Ser Glu Phe Glu Glu Met Leu Gln Val Gly
740 745 750

Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Thr Phe Lys Ile
755 760 765

Ile Ala Leu Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Gln Gly Trp Asn Ile Phe
770 775 780

Asp Ser Ile Ile Val Ile Leu Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ser Arg
785 790 795 800

Met Ser Asn Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe
805 810 815

Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Thr Leu Ile Lys Ile Ile
820 825 830

Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile
835 840 845

Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Asn
850 855 860

ES 2 640 817 T3

Tyr Ser Glu Leu Arg Asp Ser Asp Ser Gly Leu Leu Pro Arg Trp His
 865 870 875 880
 Met Met Asp Phe Phe His Ala Phe Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Cys
 885 890 895
 Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ser Gly Gln
 900 905 910
 Ser Leu Cys Leu Leu Val Phe Leu Leu Val Met Val Ile Gly Asn Leu
 915 920 925
 Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala
 930 935 940
 Asp Asn Leu Thr Ala Pro Asp Glu Asp Arg Glu Met Asn Asn Leu Gln
 945 950 955 960
 Leu Ala Leu Ala Arg Ile Gln Arg Gly Leu Arg Phe Val Lys Arg Thr
 965 970 975
 Thr Trp Asp Phe Cys Cys Gly Leu Leu Arg Gln Arg Pro Gln Lys Pro
 980 985 990
 Ala Ala Leu Ala Ala Gln Gly Gln Leu Pro Ser Cys Ile Ala Thr Pro
 995 1000 1005
 Tyr Ser Pro Pro Pro Pro Glu Thr Glu Lys Val Pro Pro Thr Arg
 1010 1015 1020
 Lys Glu Thr Arg Phe Glu Glu Gly Glu Gln Pro Gly Gln Gly Thr
 1025 1030 1035
 Pro Gly Asp Pro Glu Pro Val Cys Val Pro Ile Ala Val Ala Glu
 1040 1045 1050
 Ser Asp Thr Asp Asp Gln Glu Glu Asp Glu Glu Asn Ser Leu Gly
 1055 1060 1065
 Thr Glu Glu Glu Ser Ser Lys Gln Gln Glu Ser Gln Pro Val Ser
 1070 1075 1080
 Gly Gly Pro Glu Ala Pro Pro Asp Ser Arg Thr Trp Ser Gln Val
 1085 1090 1095
 Ser Ala Thr Ala Ser Ser Glu Ala Glu Ala Ser Ala Ser Gln Ala
 1100 1105 1110
 Asp Trp Arg Gln Gln Trp Lys Ala Glu Pro Gln Ala Pro Gly Cys

ES 2 640 817 T3

1115		1120		1125
Gly Glu Thr Pro Glu Asp Ser Cys Ser Glu Gly Ser Thr Ala Asp 1130 1135 1140				
Met Thr Asn Thr Ala Glu Leu Leu Glu Gln Ile Pro Asp Leu Gly 1145 1150 1155				
Gln Asp Val Lys Asp Pro Glu Asp Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val 1160 1165 1170				
Arg Arg Cys Pro Cys Cys Ala Val Asp Thr Thr Gln Ala Pro Gly 1175 1180 1185				
Lys Val Trp Trp Arg Leu Arg Lys Thr Cys Tyr His Ile Val Glu 1190 1195 1200				
His Ser Trp Phe Glu Thr Phe Ile Ile Phe Met Ile Leu Leu Ser 1205 1210 1215				
Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Leu Glu Glu Arg Lys 1220 1225 1230				
Thr Ile Lys Val Leu Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Met Phe Thr Tyr 1235 1240 1245				
Val Phe Val Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Phe 1250 1255 1260				
Lys Lys Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile 1265 1270 1275				
Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Val Ala Asn Thr Leu Gly Phe 1280 1285 1290				
Ala Glu Met Gly Pro Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu 1295 1300 1305				
Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val 1310 1315 1320				
Val Asn Ala Leu Val Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu 1325 1330 1335				
Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val 1340 1345 1350				
Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gln Thr Glu 1355 1360 1365				

ES 2 640 817 T3

Gly Asp Leu Pro Leu Asn Tyr Thr Ile Val Asn Asn Lys Ser Gln
 1370 1375 1380

Cys Glu Ser Leu Asn Leu Thr Gly Glu Leu Tyr Trp Thr Lys Val
 1385 1390 1395

Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Leu
 1400 1405 1410

Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala
 1415 1420 1425

Val Asp Ser Arg Gly Tyr Glu Glu Gln Pro Gln Trp Glu Tyr Asn
 1430 1435 1440

Leu Tyr Met Tyr Ile Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser
 1445 1450 1455

Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe
 1460 1465 1470

Asn Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr
 1475 1480 1485

Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser
 1490 1495 1500

Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Leu Asn Lys Tyr Gln
 1505 1510 1515

Gly Phe Ile Phe Asp Ile Val Thr Lys Gln Ala Phe Asp Val Thr
 1520 1525 1530

Ile Met Phe Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu
 1535 1540 1545

Thr Asp Asp Gln Ser Pro Glu Lys Ile Asn Ile Leu Ala Lys Ile
 1550 1555 1560

Asn Leu Leu Phe Val Ala Ile Phe Thr Gly Glu Cys Ile Val Lys
 1565 1570 1575

Leu Ala Ala Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Asn Ser Trp Asn Ile
 1580 1585 1590

Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Thr Val Leu
 1595 1600 1605

ES 2 640 817 T3

Ser Asp Ile Ile Gln Lys Tyr Phe Phe Ser Pro Thr Leu Phe Arg
 1610 1615 1620

Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Arg
 1625 1630 1635

Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser
 1640 1645 1650

Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met
 1655 1660 1665

Phe Ile Tyr Ser Ile Phe Gly Met Ala Asn Phe Ala Tyr Val Lys
 1670 1675 1680

Trp Glu Ala Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Gln Thr Phe Ala
 1685 1690 1695

Asn Ser Met Leu Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp
 1700 1705 1710

Asp Gly Leu Leu Ser Pro Ile Leu Asn Thr Gly Pro Pro Tyr Cys
 1715 1720 1725

Asp Pro Thr Leu Pro Asn Ser Asn Gly Ser Arg Gly Asp Cys Gly
 1730 1735 1740

Ser Pro Ala Val Gly Ile Leu Phe Phe Thr Thr Tyr Ile Ile Ile
 1745 1750 1755

Ser Phe Leu Ile Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Ile Ile Leu Glu
 1760 1765 1770

Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Thr Glu Pro Leu Ser Glu
 1775 1780 1785

Asp Asp Phe Asp Met Phe Tyr Glu Ile Trp Glu Lys Phe Asp Pro
 1790 1795 1800

Glu Ala Thr Gln Phe Ile Glu Tyr Ser Val Leu Ser Asp Phe Ala
 1805 1810 1815

Asp Ala Leu Ser Glu Pro Leu Arg Ile Ala Lys Pro Asn Gln Ile
 1820 1825 1830

Ser Leu Ile Asn Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile
 1835 1840 1845

ES 2 640 817 T3

His Cys Met Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly
 1850 1855 1860

Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Lys Ile Gln Met Glu Glu Lys
 1865 1870 1875

Phe Met Ala Ala Asn Pro Ser Lys Ile Ser Tyr Glu Pro Ile Thr
 1880 1885 1890

Thr Thr Leu Arg Arg Lys His Glu Glu Val Ser Ala Met Val Ile
 1895 1900 1905

Gln Arg Ala Phe Arg Arg His Leu Leu Gln Arg Ser Leu Lys His
 1910 1915 1920

Ala Ser Phe Leu Phe Arg Gln Gln Ala Gly Ser Gly Leu Ser Glu
 1925 1930 1935

Glu Asp Ala Pro Glu Arg Glu Gly Leu Ile Ala Tyr Val Met Ser
 1940 1945 1950

Glu Asn Phe Ser Arg Pro Leu Gly Pro Pro Ser Ser Ser Ser Ile
 1955 1960 1965

Ser Ser Thr Ser Phe Pro Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Arg Ala
 1970 1975 1980

Thr Ser Asp Asn Leu Gln Val Arg Gly Ser Asp Tyr Ser His Ser
 1985 1990 1995

Glu Asp Leu Ala Asp Phe Pro Pro Ser Pro Asp Arg Asp Arg Glu
 2000 2005 2010

Ser Ile Val
 2015

<210> 25
 <211> 1682
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 25

Met Leu Ala Ser Pro Glu Pro Lys Gly Leu Val Pro Phe Thr Lys Glu
 1 5 10 15

Ser Phe Glu Leu Ile Lys Gln His Ile Ala Lys Thr His Asn Glu Asp
 20 25 30

His Glu Glu Glu Asp Leu Lys Pro Thr Pro Asp Leu Glu Val Gly Lys
 35 40 45

10

ES 2 640 817 T3

Lys Leu Pro Phe Ile Tyr Gly Asn Leu Ser Gln Gly Met Val Ser Glu
 50 55 60

Pro Leu Glu Asp Val Asp Pro Tyr Tyr Tyr Lys Lys Lys Asn Thr Phe
 65 70 75 80

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

Ile Leu Cys Thr Leu Ser Pro Phe Asn Cys Ile Arg Arg Thr Thr Ile
 100 105 110

Lys Val Leu Val His Pro Phe Phe Gln Leu Phe Ile Leu Ile Ser Val
 115 120 125

Leu Ile Asp Cys Val Phe Met Ser Leu Thr Asn Leu Pro Lys Trp Arg
 130 135 140

Pro Val Leu Glu Asn Thr Leu Leu Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ile Leu
 145 150 155 160

Val Lys Leu Phe Ala Arg Gly Val Trp Ala Gly Ser Phe Ser Phe Leu
 165 170 175

Gly Asp Pro Trp Asn Trp Leu Asp Phe Ser Val Thr Val Phe Glu Val
 180 185 190

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

Arg Thr Leu Arg Ile Leu Lys Ile Ile Pro Leu Asn Gln Gly Leu Lys
 210 215 220

Ser Leu Val Gly Val Leu Ile His Cys Leu Lys Gln Leu Ile Gly Val
 225 230 235 240

Ile Ile Leu Thr Leu Phe Phe Leu Ser Ile Phe Ser Leu Ile Gly Met
 245 250 255

Gly Leu Phe Met Gly Asn Leu Lys His Lys Cys Phe Arg Trp Pro Gln
 260 265 270

Glu Asn Glu Asn Glu Thr Leu His Asn Arg Thr Gly Asn Pro Tyr Tyr
 275 280 285

Ile Arg Glu Thr Glu Asn Phe Tyr Tyr Leu Glu Gly Glu Arg Tyr Ala
 290 295 300

ES 2 640 817 T3

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

ES 2 640 817 T3

				565					570					575			
Val	Phe	His	Gly	Leu	Ile	Glu	Leu	Cys	Leu	Ala	Asn	Val	Ala	Gly	Met		
			580					585					590				
Ala	Leu	Leu	Arg	Leu	Phe	Arg	Met	Leu	Arg	Ile	Phe	Lys	Leu	Gly	Lys		
		595					600					605					
Tyr	Trp	Pro	Thr	Phe	Gln	Ile	Leu	Met	Trp	Ser	Leu	Ser	Asn	Ser	Trp		
	610					615					620						
Val	Ala	Leu	Lys	Asp	Leu	Val	Leu	Leu	Leu	Phe	Thr	Phe	Ile	Phe	Phe		
625					630					635					640		
Ser	Ala	Ala	Phe	Gly	Met	Lys	Leu	Phe	Gly	Lys	Asn	Tyr	Glu	Glu	Phe		
				645					650					655			
Val	Cys	His	Ile	Asp	Lys	Asp	Cys	Gln	Leu	Pro	Arg	Trp	His	Met	His		
			660					665					670				
Asp	Phe	Phe	His	Ser	Phe	Leu	Asn	Val	Phe	Arg	Ile	Leu	Cys	Gly	Glu		
		675					680						685				
Trp	Val	Glu	Thr	Leu	Trp	Asp	Cys	Met	Glu	Val	Ala	Gly	Gln	Ser	Trp		
	690					695					700						
Cys	Ile	Pro	Phe	Tyr	Leu	Met	Val	Ile	Leu	Ile	Gly	Asn	Leu	Leu	Val		
705					710					715					720		
Leu	Tyr	Leu	Phe	Leu	Ala	Leu	Val	Ser	Ser	Phe	Ser	Ser	Cys	Lys	Asp		
				725						730				735			
Val	Thr	Ala	Glu	Glu	Asn	Asn	Glu	Ala	Lys	Asn	Leu	Gln	Leu	Ala	Val		
			740					745					750				
Ala	Arg	Ile	Lys	Lys	Gly	Ile	Asn	Tyr	Val	Leu	Leu	Lys	Ile	Leu	Cys		
		755					760					765					
Lys	Thr	Gln	Asn	Val	Pro	Lys	Asp	Thr	Met	Asp	His	Val	Asn	Glu	Val		
	770					775					780						
Tyr	Val	Lys	Glu	Asp	Ile	Ser	Asp	His	Thr	Leu	Ser	Glu	Leu	Ser	Asn		
785					790					795					800		
Thr	Gln	Asp	Phe	Leu	Lys	Asp	Lys	Glu	Lys	Ser	Ser	Gly	Thr	Glu	Lys		
				805					810					815			
Asn	Ala	Thr	Glu	Asn	Glu	Ser	Gln	Ser	Leu	Ile	Pro	Ser	Pro	Ser	Val		
			820					825					830				

ES 2 640 817 T3

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

Asp Asn Lys Glu Ile Gln Ser Lys Ser Gly Asp Gly Gly Ser Lys Glu
850 855 860

Lys Ile Lys Gln Ser Ser Ser Ser Glu Cys Ser Thr Val Asp Ile Ala
865 870 875 880

Ile Ser Glu Glu Glu Glu Met Phe Tyr Gly Gly Glu Arg Ser Lys His
885 890 895

Leu Lys Asn Gly Cys Arg Arg Gly Ser Ser Leu Gly Gln Ile Ser Gly
900 905 910

Ala Ser Lys Lys Gly Lys Ile Trp Gln Asn Ile Arg Lys Thr Cys Cys
915 920 925

Lys Ile Val Glu Asn Asn Trp Phe Lys Cys Phe Ile Gly Leu Val Thr
930 935 940

Leu Leu Ser Thr Gly Thr Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Met Asp Gln
945 950 955 960

Arg Lys Thr Ile Lys Ile Leu Leu Glu Tyr Ala Asp Met Ile Phe Thr
965 970 975

Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Met Ala Tyr Gly Phe
980 985 990

Lys Ala Tyr Phe Ser Asn Gly Trp Tyr Arg Leu Asp Phe Val Val Val
995 1000 1005

Ile Val Phe Cys Leu Ser Leu Ile Gly Lys Thr Arg Glu Glu Leu
1010 1015 1020

Lys Pro Leu Ile Ser Met Lys Phe Leu Arg Pro Leu Arg Val Leu
1025 1030 1035

Ser Gln Phe Glu Arg Met Lys Val Val Val Arg Ala Leu Ile Lys
1040 1045 1050

Thr Thr Leu Pro Thr Leu Asn Val Phe Leu Val Cys Leu Met Ile
1055 1060 1065

Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asp Leu Phe Ala Gly Arg
1070 1075 1080

ES 2 640 817 T3

Phe Tyr Glu Cys Ile Asp Pro Thr Ser Gly Glu Arg Phe Pro Ser
 1085 1090 1095
 Ser Glu Val Met Asn Lys Ser Arg Cys Glu Ser Leu Leu Phe Asn
 1100 1105 1110
 Glu Ser Met Leu Trp Glu Asn Ala Lys Met Asn Phe Asp Asn Val
 1115 1120 1125
 Gly Asn Gly Phe Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Asn Gly
 1130 1135 1140
 Trp Ile Thr Ile Met Asn Ser Ala Ile Asp Ser Val Ala Val Asn
 1145 1150 1155
 Ile Gln Pro His Phe Glu Val Asn Ile Tyr Met Tyr Cys Tyr Phe
 1160 1165 1170
 Ile Asn Phe Ile Ile Phe Gly Val Phe Leu Pro Leu Ser Met Leu
 1175 1180 1185
 Ile Thr Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Lys His Lys Ile Lys Leu
 1190 1195 1200
 Gly Gly Ser Asn Ile Phe Ile Thr Val Lys Gln Arg Lys Gln Tyr
 1205 1210 1215
 Arg Arg Leu Lys Lys Leu Met Tyr Glu Asp Ser Gln Arg Pro Val
 1220 1225 1230
 Pro Arg Pro Leu Asn Lys Leu Gln Gly Phe Ile Phe Asp Val Val
 1235 1240 1245
 Thr Ser Gln Ala Phe Asn Val Ile Val Met Val Leu Ile Cys Phe
 1250 1255 1260
 Gln Ala Ile Ala Met Met Ile Asp Thr Asp Val Gln Ser Leu Gln
 1265 1270 1275
 Met Ser Ile Ala Leu Tyr Trp Ile Asn Ser Ile Phe Val Met Leu
 1280 1285 1290
 Tyr Thr Met Glu Cys Ile Leu Lys Leu Ile Ala Phe Arg Cys Phe
 1295 1300 1305
 Tyr Phe Thr Ile Ala Trp Asn Ile Phe Asp Phe Met Val Val Ile
 1310 1315 1320

ES 2 640 817 T3

Phe Ser Ile Thr Gly Leu Cys Leu Pro Met Thr Val Gly Ser Tyr
 1325 1330 1335

 Leu Val Pro Pro Ser Leu Val Gln Leu Ile Leu Leu Ser Arg Ile
 1340 1345 1350

 Ile His Met Leu Arg Leu Gly Lys Gly Pro Lys Val Phe His Asn
 1355 1360 1365

 Leu Met Leu Pro Leu Met Leu Ser Leu Pro Ala Leu Leu Asn Ile
 1370 1375 1380

 Ile Leu Leu Ile Phe Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala Val Phe Gly
 1385 1390 1395

 Met Tyr Asn Phe Ala Tyr Val Lys Lys Glu Ala Gly Ile Asn Asp
 1400 1405 1410

 Val Ser Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Leu Cys Leu Phe
 1415 1420 1425

 Gln Val Ala Ile Phe Ala Gly Trp Asp Gly Met Leu Asp Ala Ile
 1430 1435 1440

 Phe Asn Ser Lys Trp Ser Asp Cys Asp Pro Asp Lys Ile Asn Pro
 1445 1450 1455

 Gly Thr Gln Val Arg Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile
 1460 1465 1470

 Phe Tyr Phe Val Ser Tyr Ile Leu Ile Ser Trp Leu Ile Ile Val
 1475 1480 1485

 Asn Met Tyr Ile Val Val Val Met Glu Phe Leu Asn Ile Ala Ser
 1490 1495 1500

 Lys Lys Lys Asn Lys Thr Leu Ser Glu Asp Asp Phe Arg Lys Phe
 1505 1510 1515

 Phe Gln Val Trp Lys Arg Phe Asp Pro Asp Arg Thr Gln Tyr Ile
 1520 1525 1530

 Asp Ser Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala Ala Leu Asp Pro Pro
 1535 1540 1545

 Leu Phe Met Ala Lys Pro Asn Lys Gly Gln Leu Ile Ala Leu Asp
 1550 1555 1560

 Leu Pro Met Ala Val Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu

ES 2 640 817 T3

1565 1570 1575

Leu Ala Phe Thr Lys Arg Val Met Gly Gln Asp Val Arg Met Glu
1580 1585 1590

Lys Val Val Ser Glu Ile Glu Ser Gly Phe Leu Leu Ala Asn Pro
1595 1600 1605

Phe Lys Ile Thr Cys Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys
1610 1615 1620

Gln Glu Ala Val Ser Ala Thr Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Lys Asn
1625 1630 1635

Tyr Arg Leu Arg Arg Asn Asp Lys Asn Thr Ser Asp Ile His Met
1640 1645 1650

Ile Asp Gly Asp Arg Asp Val His Ala Thr Lys Glu Gly Ala Tyr
1655 1660 1665

Phe Asp Lys Ala Lys Glu Lys Ser Pro Ile Gln Ser Gln Ile
1670 1675 1680

5
<210> 26
<211> 1980
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ala Ala Arg Leu Leu Ala Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Lys Pro
1 5 10 15

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

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

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

Leu Pro Phe Ile Tyr Gly Asp Ile Pro Gln Gly Leu Val Ala Val Pro
65 70 75 80

Leu Glu Asp Phe Asp Pro Tyr Tyr Leu Thr Gln Lys Thr Phe Val Val
85 90 95

Leu Asn Arg Gly Lys Thr Leu Phe Arg Phe Ser Ala Thr Pro Ala Leu
100 105 110

10

ES 2 640 817 T3

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

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

Asn Cys Val Phe Met Thr Phe Ser Asn Pro Pro Asp Trp Ser Lys Asn
 145 150 155 160

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

Ile Ile Ala Arg Gly Phe Cys Ile Asp Gly Phe Thr Phe Leu Arg Asp
 180 185 190

Pro Trp Asn Trp Leu Asp Phe Ser Val Ile Met Met Ala Tyr Ile Thr
 195 200 205

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

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

Val Gly Ala Leu Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile
 245 250 255

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

Phe Met Gly Asn Leu Arg Asn Lys Cys Val Val Trp Pro Ile Asn Phe
 275 280 285

Asn Glu Ser Tyr Leu Glu Asn Gly Thr Lys Gly Phe Asp Trp Glu Glu
 290 295 300

Tyr Ile Asn Asn Lys Thr Asn Phe Tyr Thr Val Pro Gly Met Leu Glu
 305 310 315 320

Pro Leu Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly
 325 330 335

Tyr Gln Cys Met Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser
 340 345 350

Phe Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu Ala Leu Phe Arg Leu Met Thr
 355 360 365

Gln Asp Tyr Trp Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly

ES 2 640 817 T3

370		375		380
Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Val Gly Ser Phe				
385		390		395 400
Tyr Leu Val Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu				
	405		410	415
Gln Asn Gln Ala Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe				
	420		425	430
Lys Ala Met Leu Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Glu Ala Gln Ala				
	435		440	445
Ala Ala Met Ala Thr Ser Ala Gly Thr Val Ser Glu Asp Ala Ile Glu				
	450		455	460
Glu Glu Gly Glu Glu Gly Gly Gly Ser Pro Arg Ser Ser Ser Glu Ile				
465		470		480
Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg Arg Asn Arg Arg Lys				
	485		490	495
Lys Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ser Glu Gly Glu Glu Lys Gly Asp Pro				
	500		505	510
Glu Lys Val Phe Lys Ser Glu Ser Glu Asp Gly Met Arg Arg Lys Ala				
	515		520	525
Phe Arg Leu Pro Asp Asn Arg Ile Gly Arg Lys Phe Ser Ile Met Asn				
	530		535	540
Gln Ser Leu Leu Ser Ile Pro Gly Ser Pro Phe Leu Ser Arg His Asn				
545		550		560
Ser Lys Ser Ser Ile Phe Ser Phe Arg Gly Pro Gly Arg Phe Arg Asp				
	565		570	575
Pro Gly Ser Glu Asn Glu Phe Ala Asp Asp Glu His Ser Thr Val Glu				
	580		585	590
Glu Ser Glu Gly Arg Arg Asp Ser Leu Phe Ile Pro Ile Arg Ala Arg				
	595		600	605
Glu Arg Arg Ser Ser Tyr Ser Gly Tyr Ser Gly Tyr Ser Gln Gly Ser				
610		615		620
Arg Ser Ser Arg Ile Phe Pro Ser Leu Arg Arg Ser Val Lys Arg Asn				
625		630		635 640

ES 2 640 817 T3

Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Ile Gly Gly Pro Gly
645 650 655

Ser His Ile Gly Gly Arg Leu Leu Pro Glu Ala Thr Thr Glu Val Glu
660 665 670

Ile Lys Lys Lys Gly Pro Gly Ser Leu Leu Val Ser Met Asp Gln Leu
675 680 685

Ala Ser Tyr Gly Arg Lys Asp Arg Ile Asn Ser Ile Met Ser Val Val
690 695 700

Thr Asn Thr Leu Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Gln Arg Lys Cys Pro
705 710 715 720

Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ala Asn Thr Phe Leu Ile Trp Glu Cys His
725 730 735

Pro Tyr Trp Ile Lys Leu Lys Glu Ile Val Asn Leu Ile Val Met Asp
740 745 750

Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu
755 760 765

Phe Met Ala Met Glu His His Pro Met Thr Pro Gln Phe Glu His Val
770 775 780

Leu Ala Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met
785 790 795 800

Phe Leu Lys Leu Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly
805 810 815

Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Ser Leu Ser Leu Met Glu Leu
820 825 830

Ser Leu Ala Asp Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu
835 840 845

Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu
850 855 860

Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu
865 870 875 880

Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu
885 890 895

ES 2 640 817 T3

Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys Ile Asn Gln Asp Cys
 900 905 910
 Glu Leu Pro Arg Trp His Met His Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile
 915 920 925
 Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys
 930 935 940
 Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Ile Val Phe Met Met Val
 945 950 955 960
 Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu
 965 970 975
 Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Gly
 980 985 990
 Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ser Val Ile Arg Ile Lys Lys Gly Val
 995 1000 1005
 Ala Trp Thr Lys Leu Lys Val His Ala Phe Met Gln Ala His Phe
 1010 1015 1020
 Lys Gln Arg Glu Ala Asp Glu Val Lys Pro Leu Asp Glu Leu Tyr
 1025 1030 1035
 Glu Lys Lys Ala Asn Cys Ile Ala Asn His Thr Gly Ala Asp Ile
 1040 1045 1050
 His Arg Asn Gly Asp Phe Gln Lys Asn Gly Asn Gly Thr Thr Ser
 1055 1060 1065
 Gly Ile Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp Glu Asp His
 1070 1075 1080
 Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Asn Leu Thr Val Arg Val Pro Ile
 1085 1090 1095
 Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Asp Val
 1100 1105 1110
 Ser Ser Glu Ser Asp Pro Glu Gly Ser Lys Asp Lys Leu Asp Asp
 1115 1120 1125
 Thr Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Ile Asp Ile Lys Pro Glu Val
 1130 1135 1140

ES 2 640 817 T3

Glu Glu Val Pro Val Glu Gln Pro Glu Glu Tyr Leu Asp Pro Asp
 1145 1150 1155
 Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln
 1160 1165 1170
 Val Asn Ile Glu Glu Gly Leu Gly Lys Ser Trp Trp Ile Leu Arg
 1175 1180 1185
 Lys Thr Cys Phe Leu Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe
 1190 1195 1200
 Ile Ile Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu
 1205 1210 1215
 Asp Ile Tyr Ile Glu Gln Arg Lys Thr Ile Arg Thr Ile Leu Glu
 1220 1225 1230
 Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu
 1235 1240 1245
 Leu Lys Trp Thr Ala Tyr Gly Phe Val Lys Phe Phe Thr Asn Ala
 1250 1255 1260
 Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Ala Val Ser Leu Val Ser
 1265 1270 1275
 Leu Ile Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys
 1280 1285 1290
 Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser
 1295 1300 1305
 Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Val Gly Ala
 1310 1315 1320
 Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp
 1325 1330 1335
 Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Tyr
 1340 1345 1350
 His Tyr Cys Phe Asn Glu Thr Ser Glu Ile Arg Phe Glu Ile Glu
 1355 1360 1365
 Asp Val Asn Asn Lys Thr Glu Cys Glu Lys Leu Met Glu Gly Asn
 1370 1375 1380
 Asn Thr Glu Ile Arg Trp Lys Asn Val Lys Ile Asn Phe Asp Asn

ES 2 640 817 T3

1385		1390		1395
Val Gly Ala Gly Tyr Leu	Ala Leu Leu Gln Val	Ala Thr Phe Lys		
1400	1405	1410		
Gly Trp Met Asp Ile Met	Tyr Ala Ala Val Asp Ser	Arg Lys Pro		
1415	1420	1425		
Asp Glu Gln Pro Lys Tyr	Glu Asp Asn Ile Tyr Met	Tyr Ile Tyr		
1430	1435	1440		
Phe Val Ile Phe Ile Ile	Phe Gly Ser Phe Phe Thr	Leu Asn Leu		
1445	1450	1455		
Phe Ile Gly Val Ile Ile	Asp Asn Phe Asn Gln Gln	Lys Lys Lys		
1460	1465	1470		
Phe Gly Gly Gln Asp Ile	Phe Met Thr Glu Glu Gln	Lys Lys Tyr		
1475	1480	1485		
Tyr Asn Ala Met Lys Lys	Leu Gly Ser Lys Lys Pro	Gln Lys Pro		
1490	1495	1500		
Ile Pro Arg Pro Leu Asn	Lys Ile Gln Gly Ile Val	Phe Asp Phe		
1505	1510	1515		
Val Thr Gln Gln Ala Phe	Asp Ile Val Ile Met Met	Leu Ile Cys		
1520	1525	1530		
Leu Asn Met Val Thr Met	Met Val Glu Thr Asp Thr	Gln Ser Lys		
1535	1540	1545		
Gln Met Glu Asn Ile Leu	Tyr Trp Ile Asn Leu Val	Phe Val Ile		
1550	1555	1560		
Phe Phe Thr Cys Glu Cys	Val Leu Lys Met Phe Ala	Leu Arg His		
1565	1570	1575		
Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly	Trp Asn Ile Phe Asp Phe	Val Val Val		
1580	1585	1590		
Ile Leu Ser Ile Val Gly	Met Phe Leu Ala Asp Ile	Ile Glu Lys		
1595	1600	1605		
Tyr Phe Val Ser Pro Thr	Leu Phe Arg Val Ile Arg	Leu Ala Arg		
1610	1615	1620		
Ile Gly Arg Ile Leu Arg	Leu Ile Lys Gly Ala Lys	Gly Ile Arg		
1625	1630	1635		

ES 2 640 817 T3

Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn
 1640 1645 1650

Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Phe Ser Ile Phe
 1655 1660 1665

Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys His Glu Ala Gly Ile Asp
 1670 1675 1680

Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu
 1685 1690 1695

Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Leu Pro
 1700 1705 1710

Ile Leu Asn Arg Pro Pro Asp Cys Ser Leu Asp Lys Glu His Pro
 1715 1720 1725

Gly Ser Gly Phe Lys Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile
 1730 1735 1740

Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Ile Val Val
 1745 1750 1755

Asn Met Tyr Ile Ala Ile Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr
 1760 1765 1770

Glu Glu Ser Ala Asp Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Thr Phe
 1775 1780 1785

Tyr Glu Ile Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile
 1790 1795 1800

Glu Tyr Cys Lys Leu Ala Asp Phe Ala Asp Ala Leu Glu His Pro
 1805 1810 1815

Leu Arg Val Pro Lys Pro Asn Thr Ile Glu Leu Ile Ala Met Asp
 1820 1825 1830

Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu
 1835 1840 1845

Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Asp Ser Gly Glu Leu Asp
 1850 1855 1860

Ile Leu Arg Gln Gln Met Glu Glu Arg Phe Val Ala Ser Asn Pro
 1865 1870 1875

ES 2 640 817 T3

Ser Lys Val Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Arg Arg Lys
 1880 1885 1890

Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Val Leu Gln Arg Ala Tyr Arg Gly
 1895 1900 1905

His Leu Ala Arg Arg Gly Phe Ile Cys Lys Lys Thr Thr Ser Asn
 1910 1915 1920

Lys Leu Glu Asn Gly Gly Thr His Arg Glu Lys Lys Glu Ser Thr
 1925 1930 1935

Pro Ser Thr Ala Ser Leu Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro
 1940 1945 1950

Glu Lys Glu Lys Gln Gln Arg Ala Glu Glu Gly Arg Arg Glu Arg
 1955 1960 1965

Ala Lys Arg Gln Lys Glu Val Arg Glu Ser Lys Cys
 1970 1975 1980

<210> 27
 <211> 1977
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 27

Met Ala Met Leu Pro Pro Pro Gly Pro Gln Ser Phe Val His Phe Thr
 1 5 10 15

Lys Gln Ser Leu Ala Leu Ile Glu Gln Arg Ile Ala Glu Arg Lys Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ile Phe Arg Phe Asn Ala Thr Pro Ala Leu Tyr Met Leu Ser Pro Phe
 100 105 110

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

5

10

ES 2 640 817 T3

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

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

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

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

Phe Val Val Ile Val Phe Ala Tyr Leu Thr Glu Phe Val Asn Leu Gly
195 200 205

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

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

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

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

His Lys Cys Phe Arg Asn Ser Leu Glu Asn Asn Glu Thr Leu Glu Ser
275 280 285

Ile Met Asn Thr Leu Glu Ser Glu Glu Asp Phe Arg Lys Tyr Phe Tyr
290 295 300

Tyr Leu Glu Gly Ser Lys Asp Ala Leu Leu Cys Gly Phe Ser Thr Asp
305 310 315 320

Ser Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Thr Cys Val Lys Ile Gly Arg Asn
325 330 335

Pro Asp Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu
340 345 350

Ala Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Tyr Trp Glu Asn Leu Tyr Gln
355 360 365

Gln Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Val
370 375 380

ES 2 640 817 T3

Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn Leu Ile Leu Ala Val
 385 390 395 400

Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala Asn Ile Glu Glu Ala
 405 410 415

Lys Gln Lys Glu Leu Glu Phe Gln Gln Met Leu Asp Arg Leu Lys Lys
 420 425 430

Glu Gln Glu Glu Ala Glu Ala Ile Ala Ala Ala Ala Ala Glu Tyr Thr
 435 440 445

Ser Ile Arg Arg Ser Arg Ile Met Gly Leu Ser Glu Ser Ser Ser Glu
 450 455 460

Thr Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg Arg Asn Arg Arg
 465 470 475 480

Lys Lys Lys Asn Gln Lys Lys Leu Ser Ser Gly Glu Glu Lys Gly Asp
 485 490 495

Ala Glu Lys Leu Ser Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser Ile Arg Arg Lys
 500 505 510

Ser Phe His Leu Gly Val Glu Gly His Arg Arg Ala His Glu Lys Arg
 515 520 525

Leu Ser Thr Pro Asn Gln Ser Pro Leu Ser Ile Arg Gly Ser Leu Phe
 530 535 540

Ser Ala Arg Arg Ser Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser Phe Lys Gly Arg
 545 550 555 560

Gly Arg Asp Ile Gly Ser Glu Thr Glu Phe Ala Asp Asp Glu His Ser
 565 570 575

Ile Phe Gly Asp Asn Glu Ser Arg Arg Gly Ser Leu Phe Val Pro His
 580 585 590

Arg Pro Gln Glu Arg Arg Ser Ser Asn Ile Ser Gln Ala Ser Arg Ser
 595 600 605

Pro Pro Met Leu Pro Val Asn Gly Lys Met His Ser Ala Val Asp Cys
 610 615 620

Asn Gly Val Val Ser Leu Val Asp Gly Arg Ser Ala Leu Met Leu Pro
 625 630 635 640

ES 2 640 817 T3

Asn Gly Gln Leu Leu Pro Glu Gly Thr Thr Asn Gln Ile His Lys Lys
645 650 655

Arg Arg Cys Ser Ser Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Met Leu Asn Asp Pro
660 665 670

Asn Leu Arg Gln Arg Ala Met Ser Arg Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr
675 680 685

Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro Trp Trp Tyr
690 695 700

Arg Phe Ala His Lys Phe Leu Ile Trp Asn Cys Ser Pro Tyr Trp Ile
705 710 715 720

Lys Phe Lys Lys Cys Ile Tyr Phe Ile Val Met Asp Pro Phe Val Asp
725 730 735

Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met
740 745 750

Glu His His Pro Met Thr Glu Glu Phe Lys Asn Val Leu Ala Ile Gly
755 760 765

Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Ala Ala Glu Met Val Leu Lys Leu
770 775 780

Ile Ala Met Asp Pro Tyr Glu Tyr Phe Gln Val Gly Trp Asn Ile Phe
785 790 795 800

Asp Ser Leu Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Phe Leu Ala Asp
805 810 815

Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe
820 825 830

Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile
835 840 845

Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile
850 855 860

Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser
865 870 875 880

Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys Ile Asn Asp Asp Cys Thr Leu Pro Arg
885 890 895

Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val

ES 2 640 817 T3

900	905	910
Leu Cys Gly 915	Glu Trp Ile 920	Thr Met Trp Asp Cys Met 925
Gly Gln Ala Met Cys Leu 930	Ile Val Tyr Met Met 935	Val Met Val Ile Gly 940
Asn Leu Val Val Leu 945	Asn Leu Phe Leu Ala 950	Leu Leu Leu Ser Ser Phe 955
Ser Ser Asp Asn Leu Thr 965	Ala Ile Glu Glu Asp Pro 970	Asp Ala Asn Asn 975
Leu Gln Ile Ala Val Thr 980	Arg Ile Lys Lys Gly Ile 985	Asn Tyr Val Lys 990
Gln Thr Leu Arg Glu Phe 995	Ile Leu Lys Ala Phe Ser 1000	Lys Lys Pro Lys 1005
Ile Ser Arg Glu Ile Arg 1010	Gln Ala Glu Asp Leu Asn 1015	Thr Lys Lys 1020
Glu Asn Tyr Ile Ser 1025	Asn His Thr Leu Ala Glu 1030	Met Ser Lys Gly 1035
His Asn Phe Leu Lys Glu 1040	Lys Asp Lys Ile Ser 1045	Gly Phe Gly Ser 1050
Ser Val Asp Lys His Leu 1055	Met Glu Asp Ser Asp 1060	Gly Gln Ser Phe 1065
Ile His Asn Pro Ser Leu 1070	Thr Val Thr Val Pro 1075	Ile Ala Pro Gly 1080
Glu Ser Asp Leu Glu Asn 1085	Met Asn Ala Glu Glu 1090	Leu Ser Ser Asp 1095
Ser Asp Ser Glu Tyr Ser 1100	Lys Val Arg Leu Asn 1105	Arg Ser Ser Ser 1110
Ser Glu Cys Ser Thr Val 1115	Asp Asn Pro Leu Pro 1120	Gly Glu Gly Glu 1125
Glu Ala Glu Ala Glu Pro 1130	Met Asn Ser Asp Glu 1135	Pro Glu Ala Cys 1140
Phe Thr Asp Gly Cys Val 1145	Arg Arg Phe Ser Cys 1150	Cys Gln Val Asn 1155

ES 2 640 817 T3

Ile Glu Ser Gly Lys Gly Lys Ile Trp Trp Asn Ile Arg Lys Thr
 1160 1165 1170

Cys Tyr Lys Ile Val Glu His Ser Trp Phe Glu Ser Phe Ile Val
 1175 1180 1185

Leu Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile
 1190 1195 1200

Tyr Ile Glu Arg Lys Lys Thr Ile Lys Ile Ile Leu Glu Tyr Ala
 1205 1210 1215

Asp Lys Ile Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys
 1220 1225 1230

Trp Ile Ala Tyr Gly Tyr Lys Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys
 1235 1240 1245

Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Thr Leu Val
 1250 1255 1260

Ala Asn Thr Leu Gly Tyr Ser Asp Leu Gly Pro Ile Lys Ser Leu
 1265 1270 1275

Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe
 1280 1285 1290

Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Ile Gly Ala Ile Pro
 1295 1300 1305

Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile
 1310 1315 1320

Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr Glu
 1325 1330 1335

Cys Ile Asn Thr Thr Asp Gly Ser Arg Phe Pro Ala Ser Gln Val
 1340 1345 1350

Pro Asn Arg Ser Glu Cys Phe Ala Leu Met Asn Val Ser Gln Asn
 1355 1360 1365

Val Arg Trp Lys Asn Leu Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Leu
 1370 1375 1380

Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Thr
 1385 1390 1395

ES 2 640 817 T3

Ile Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Val Asn Val Asp Lys Gln
1400 1405 1410

Pro Lys Tyr Glu Tyr Ser Leu Tyr Met Tyr Ile Tyr Phe Val Val
1415 1420 1425

Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly
1430 1435 1440

Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly
1445 1450 1455

Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala
1460 1465 1470

Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg
1475 1480 1485

Pro Gly Asn Lys Ile Gln Gly Cys Ile Phe Asp Leu Val Thr Asn
1490 1495 1500

Gln Ala Phe Asp Ile Ser Ile Met Val Leu Ile Cys Leu Asn Met
1505 1510 1515

Val Thr Met Met Val Glu Lys Glu Gly Gln Ser Gln His Met Thr
1520 1525 1530

Glu Val Leu Tyr Trp Ile Asn Val Val Phe Ile Ile Leu Phe Thr
1535 1540 1545

Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe
1550 1555 1560

Thr Val Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Ile Ser
1565 1570 1575

Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Asp Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Val
1580 1585 1590

Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg
1595 1600 1605

Ile Leu Arg Leu Val Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu
1610 1615 1620

Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu
1625 1630 1635

ES 2 640 817 T3

Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser
 1640 1645 1650

Asn Phe Ala Tyr Val Lys Lys Glu Asp Gly Ile Asn Asp Met Phe
 1655 1660 1665

Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile
 1670 1675 1680

Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn
 1685 1690 1695

Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro Lys Lys Val His Pro Gly Ser
 1700 1705 1710

Ser Val Glu Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile Phe Tyr
 1715 1720 1725

Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met
 1730 1735 1740

Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu
 1745 1750 1755

Ser Thr Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu
 1760 1765 1770

Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile Glu Phe
 1775 1780 1785

Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala Ala Leu Asp Pro Pro Leu Leu
 1790 1795 1800

Ile Ala Lys Pro Asn Lys Val Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro
 1805 1810 1815

Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala
 1820 1825 1830

Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp Ser Leu
 1835 1840 1845

Arg Ser Gln Met Glu Glu Arg Phe Met Ser Ala Asn Pro Ser Lys
 1850 1855 1860

Val Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu
 1865 1870 1875

Asp Val Ser Ala Thr Val Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg Tyr Arg

ES 2 640 817 T3

1880		1885		1890
Leu Arg Gln Asn Val Lys Asn Ile Ser Ser Ile Tyr Ile Lys Asp				
1895		1900		1905
Gly Asp Arg Asp Asp Asp Leu Leu Asn Lys Lys Asp Met Ala Phe				
1910		1915		1920
Asp Asn Val Asn Glu Asn Ser Ser Pro Glu Lys Thr Asp Ala Thr				
1925		1930		1935
Ser Ser Thr Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro				
1940		1945		1950
Asp Lys Glu Lys Tyr Glu Gln Asp Arg Thr Glu Lys Glu Asp Lys				
1955		1960		1965
Gly Lys Asp Ser Lys Glu Ser Lys Lys				
1970		1975		

<210> 28
 <211> 1956
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 28

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

10

ES 2 640 817 T3

His Ser Trp Phe Ser Leu Phe Ile Thr Val Thr Ile Leu Val Asn Cys
 130 135 140

Val Cys Met Thr Arg Thr Asp Leu Pro Glu Lys Ile Glu Tyr Val Phe
 145 150 155 160

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

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

Asp Phe Ser Val Ile Thr Leu Ala Tyr Val Gly Thr Ala Ile Asp Leu
 195 200 205

Arg Gly Ile Ser Gly Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu Lys
 210 215 220

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

His Ser Val Lys Lys Leu Ala Asp Val Thr Ile Leu Thr Ile Phe Cys
 245 250 255

Leu Ser Val Phe Ala Leu Val Gly Leu Gln Leu Phe Lys Gly Asn Leu
 260 265 270

Lys Asn Lys Cys Val Lys Asn Asp Met Ala Val Asn Glu Thr Thr Asn
 275 280 285

Tyr Ser Ser His Arg Lys Pro Asp Ile Tyr Ile Asn Lys Arg Gly Thr
 290 295 300

Ser Asp Pro Leu Leu Cys Gly Asn Gly Ser Asp Ser Gly His Cys Pro
 305 310 315 320

Asp Gly Tyr Ile Cys Leu Lys Thr Ser Asp Asn Pro Asp Phe Asn Tyr
 325 330 335

Thr Ser Phe Asp Ser Phe Ala Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu
 340 345 350

Met Thr Gln Asp Ser Trp Glu Arg Leu Tyr Gln Gln Thr Leu Arg Thr
 355 360 365

Ser Gly Lys Ile Tyr Met Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly
 370 375 380

Ser Phe Tyr Leu Val Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Thr Met Ala Tyr

ES 2 640 817 T3

Ile Leu Phe Gly Leu Val Thr Asp Pro Phe Ala Glu Leu Thr Ile Thr
660 665 670

Leu Cys Ile Val Val Asn Thr Ile Phe Met Ala Met Glu His His Gly
675 680 685

Met Ser Pro Thr Phe Glu Ala Met Leu Gln Ile Gly Asn Ile Val Phe
690 695 700

Thr Ile Phe Phe Thr Ala Glu Met Val Phe Lys Ile Ile Ala Phe Asp
705 710 715 720

Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Lys Lys Trp Asn Ile Phe Asp Cys Ile Ile
725 730 735

Val Thr Val Ser Leu Leu Glu Leu Gly Val Ala Lys Lys Gly Ser Leu
740 745 750

Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys
755 760 765

Ser Trp Pro Thr Leu Asn Thr Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val
770 775 780

Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Leu Ala Ile Ile Val Phe Val
785 790 795 800

Phe Ala Leu Val Gly Lys Gln Leu Leu Gly Glu Asn Tyr Arg Asn Asn
805 810 815

Arg Lys Asn Ile Ser Ala Pro His Glu Asp Trp Pro Arg Trp His Met
820 825 830

His Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Ile Leu Cys Gly
835 840 845

Glu Trp Ile Glu Asn Met Trp Ala Cys Met Glu Val Gly Gln Lys Ser
850 855 860

Ile Cys Leu Ile Leu Phe Leu Thr Val Met Val Leu Gly Asn Leu Val
865 870 875 880

Val Leu Asn Leu Phe Ile Ala Leu Leu Leu Asn Ser Phe Ser Ala Asp
885 890 895

Asn Leu Thr Ala Pro Glu Asp Asp Gly Glu Val Asn Asn Leu Gln Val
900 905 910

ES 2 640 817 T3

Ala Leu Ala Arg Ile Gln Val Phe Gly His Arg Thr Lys Gln Ala Leu
 915 920 925

Cys Ser Phe Phe Ser Arg Ser Cys Pro Phe Pro Gln Pro Lys Ala Glu
 930 935 940

Pro Glu Leu Val Val Lys Leu Pro Leu Ser Ser Ser Lys Ala Glu Asn
 945 950 955 960

His Ile Ala Ala Asn Thr Ala Arg Gly Ser Ser Gly Gly Leu Gln Ala
 965 970 975

Pro Arg Gly Pro Arg Asp Glu His Ser Asp Phe Ile Ala Asn Pro Thr
 980 985 990

Val Trp Val Ser Val Pro Ile Ala Glu Gly Glu Ser Asp Leu Asp Asp
 995 1000 1005

Leu Glu Asp Asp Gly Gly Glu Asp Ala Gln Ser Phe Gln Gln Glu
 1010 1015 1020

Val Ile Pro Lys Gly Gln Gln Glu Gln Leu Gln Gln Val Glu Arg
 1025 1030 1035

Cys Gly Asp His Leu Thr Pro Arg Ser Pro Gly Thr Gly Thr Ser
 1040 1045 1050

Ser Glu Asp Leu Ala Pro Ser Leu Gly Glu Thr Trp Lys Asp Glu
 1055 1060 1065

Ser Val Pro Gln Val Pro Ala Glu Gly Val Asp Asp Thr Ser Ser
 1070 1075 1080

Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp Cys Leu Asp Pro Glu Glu Ile Leu
 1085 1090 1095

Arg Lys Ile Pro Glu Leu Ala Asp Asp Leu Glu Glu Pro Asp Asp
 1100 1105 1110

Cys Phe Thr Glu Gly Cys Ile Arg His Cys Pro Cys Cys Lys Leu
 1115 1120 1125

Asp Thr Thr Lys Ser Pro Trp Asp Val Gly Trp Gln Val Arg Lys
 1130 1135 1140

Thr Cys Tyr Arg Ile Val Glu His Ser Trp Phe Glu Ser Phe Ile
 1145 1150 1155

ES 2 640 817 T3

Ile Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ser Leu Ala Phe Glu Asp
 1160 1165 1170

Tyr Tyr Leu Asp Gln Lys Pro Thr Val Lys Ala Leu Leu Glu Tyr
 1175 1180 1185

Thr Asp Arg Val Phe Thr Phe Ile Phe Val Phe Glu Met Leu Leu
 1190 1195 1200

Lys Trp Val Ala Tyr Gly Phe Lys Lys Tyr Phe Thr Asn Ala Trp
 1205 1210 1215

Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asn Ile Ser Leu Ile Ser Leu
 1220 1225 1230

Thr Ala Lys Ile Leu Glu Tyr Ser Glu Val Ala Pro Ile Lys Ala
 1235 1240 1245

Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg
 1250 1255 1260

Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asp Ala Leu Val Gly Ala Ile
 1265 1270 1275

Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu
 1280 1285 1290

Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Trp
 1295 1300 1305

Arg Cys Ile Asn Tyr Thr Asp Gly Glu Phe Ser Leu Val Pro Leu
 1310 1315 1320

Ser Ile Val Asn Asn Lys Ser Asp Cys Lys Ile Gln Asn Ser Thr
 1325 1330 1335

Gly Ser Phe Phe Trp Val Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val
 1340 1345 1350

Ala Met Gly Tyr Leu Ala Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly
 1355 1360 1365

Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Glu Val Asn
 1370 1375 1380

Met Gln Pro Lys Trp Glu Asp Asn Val Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe
 1385 1390 1395

Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Gly Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe

ES 2 640 817 T3

1400		1405		1410
Val Gly	Val Ile Ile Asp	Asn Phe Asn Gln Gln	Lys Lys Lys Leu	
1415		1420	1425	
Gly Gly	Gln Asp Ile Phe	Met Thr Glu Glu Gln	Lys Lys Tyr Tyr	
1430		1435	1440	
Asn Ala	Met Lys Lys Leu	Gly Ser Lys Lys Pro	Gln Lys Pro Ile	
1445		1450	1455	
Pro Arg	Pro Leu Asn Lys	Phe Gln Gly Phe Val	Phe Asp Ile Val	
1460		1465	1470	
Thr Arg	Gln Ala Phe Asp	Ile Thr Ile Met Val	Leu Ile Cys Leu	
1475		1480	1485	
Asn Met	Ile Thr Met Met	Val Glu Thr Asp Asp	Gln Ser Glu Glu	
1490		1495	1500	
Lys Thr	Lys Ile Leu Gly	Lys Ile Asn Gln Phe	Phe Val Ala Val	
1505		1510	1515	
Phe Thr	Gly Glu Cys Val	Met Lys Met Phe Ala	Leu Arg Gln Tyr	
1520		1525	1530	
Tyr Phe	Thr Asn Gly Trp	Asn Val Phe Asp Phe	Ile Val Val Val	
1535		1540	1545	
Leu Ser	Ile Ala Ser Leu	Ile Phe Ser Ala Ile	Leu Lys Ser Leu	
1550		1555	1560	
Gln Ser	Tyr Phe Ser Pro	Thr Leu Phe Arg Val	Ile Arg Leu Ala	
1565		1570	1575	
Arg Ile	Gly Arg Ile Leu	Arg Leu Ile Arg Ala	Ala Lys Gly Ile	
1580		1585	1590	
Arg Thr	Leu Leu Phe Ala	Leu Met Met Ser Leu	Pro Ala Leu Phe	
1595		1600	1605	
Asn Ile	Gly Leu Leu Leu	Phe Leu Val Met Phe	Ile Tyr Ser Ile	
1610		1615	1620	
Phe Gly	Met Ser Ser Phe	Pro His Val Arg Trp	Glu Ala Gly Ile	
1625		1630	1635	
Asp Asp	Met Phe Asn Phe	Gln Thr Phe Ala Asn	Ser Met Leu Cys	
1640		1645	1650	

ES 2 640 817 T3

Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ser
 1655 1660 1665
 Pro Ile Leu Asn Thr Gly Pro Pro Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Pro
 1670 1675 1680
 Asn Ser Asn Gly Thr Arg Gly Asp Cys Gly Ser Pro Ala Val Gly
 1685 1690 1695
 Ile Ile Phe Phe Thr Thr Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Ile Met
 1700 1705 1710
 Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Asn Val Ala
 1715 1720 1725
 Thr Glu Glu Ser Thr Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Asp Met
 1730 1735 1740
 Phe Tyr Glu Thr Trp Glu Lys Phe Asp Pro Glu Ala Thr Gln Phe
 1745 1750 1755
 Ile Thr Phe Ser Ala Leu Ser Asp Phe Ala Asp Thr Leu Ser Gly
 1760 1765 1770
 Pro Leu Arg Ile Pro Lys Pro Asn Arg Asn Ile Leu Ile Gln Met
 1775 1780 1785
 Asp Leu Pro Leu Val Pro Gly Asp Lys Ile His Cys Leu Asp Ile
 1790 1795 1800
 Leu Phe Ala Phe Thr Lys Asn Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Leu
 1805 1810 1815
 Asp Ser Leu Lys Ala Asn Met Glu Glu Lys Phe Met Ala Thr Asn
 1820 1825 1830
 Leu Ser Lys Ser Ser Tyr Glu Pro Ile Ala Thr Thr Leu Arg Trp
 1835 1840 1845
 Lys Gln Glu Asp Ile Ser Ala Thr Val Ile Gln Lys Ala Tyr Arg
 1850 1855 1860
 Ser Tyr Val Leu His Arg Ser Met Ala Leu Ser Asn Thr Pro Cys
 1865 1870 1875
 Val Pro Arg Ala Glu Glu Glu Ala Ala Ser Leu Pro Asp Glu Gly
 1880 1885 1890

ES 2 640 817 T3

Phe Val Ala Phe Thr Ala Asn Glu Asn Cys Val Leu Pro Asp Lys
 1895 1900 1905

Ser Glu Thr Ala Ser Ala Thr Ser Phe Pro Pro Ser Tyr Glu Ser
 1910 1915 1920

Val Thr Arg Gly Leu Ser Asp Arg Val Asn Met Arg Thr Ser Ser
 1925 1930 1935

Ser Ile Gln Asn Glu Asp Glu Ala Thr Ser Met Glu Leu Ile Ala
 1940 1945 1950

Pro Gly Pro
 1955

<210> 29
 <211> 1791
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 29

Met Asp Asp Arg Cys Tyr Pro Val Ile Phe Pro Asp Glu Arg Asn Phe
 1 5 10 15

Arg Pro Phe Thr Ser Asp Ser Leu Ala Ala Ile Glu Lys Arg Ile Ala
 20 25 30

Ile Gln Lys Glu Lys Lys Lys Ser Lys Asp Gln Thr Gly Glu Val Pro
 35 40 45

Gln Pro Arg Pro Gln Leu Asp Leu Lys Ala Ser Arg Lys Leu Pro Lys
 50 55 60

Leu Tyr Gly Asp Ile Pro Arg Glu Leu Ile Gly Lys Pro Leu Glu Asp
 65 70 75 80

Leu Asp Pro Phe Tyr Arg Asn His Lys Thr Phe Met Val Leu Asn Arg
 85 90 95

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

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

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

Phe Met Ala Thr Gly Pro Ala Lys Asn Ser Asn Ser Asn Asn Thr Asp
 145 150 155 160

10

ES 2 640 817 T3

Ile Ala Glu Cys Val Phe Thr Gly Ile Tyr Ile Phe Glu Ala Leu Ile
 165 170 175

Lys Ile Leu Ala Arg Gly Phe Ile Leu Asp Glu Phe Ser Phe Leu Arg
 180 185 190

Asp Pro Trp Asn Trp Leu Asp Ser Ile Val Ile Gly Ile Ala Ile Val
 195 200 205

Ser Tyr Ile Pro Gly Ile Thr Ile Lys Leu Leu Pro Leu Arg Thr Phe
 210 215 220

Arg Val Phe Arg Ala Leu Lys Ala Ile Ser Val Val Ser Arg Leu Lys
 225 230 235 240

Val Ile Val Gly Ala Leu Leu Arg Ser Val Lys Lys Leu Val Asn Val
 245 250 255

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

Gln Leu Phe Met Gly Ser Leu Asn Leu Lys Cys Ile Ser Arg Asp Cys
 275 280 285

Lys Asn Ile Ser Asn Pro Glu Ala Tyr Asp His Cys Phe Glu Lys Lys
 290 295 300

Glu Asn Ser Pro Glu Phe Lys Met Cys Gly Ile Trp Met Gly Asn Ser
 305 310 315 320

Ala Cys Ser Ile Gln Tyr Glu Cys Lys His Thr Lys Ile Asn Pro Asp
 325 330 335

Tyr Asn Tyr Thr Asn Phe Asp Asn Phe Gly Trp Ser Phe Leu Ala Met
 340 345 350

Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Ser Trp Glu Lys Leu Tyr Gln Gln Thr
 355 360 365

Leu Arg Thr Thr Gly Leu Tyr Ser Val Phe Phe Phe Ile Val Val Ile
 370 375 380

Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn Leu Thr Leu Ala Val Val Thr
 385 390 395 400

Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Lys Asn Val Ala Ala Glu Ile Glu Ala
 405 410 415

ES 2 640 817 T3

Lys Glu Lys Met Phe Gln Glu Ala Gln Gln Leu Leu Lys Glu Glu Lys
 420 425 430

Glu Ala Leu Val Ala Met Gly Ile Asp Arg Ser Ser Leu Thr Ser Leu
 435 440 445

Glu Thr Ser Tyr Phe Thr Pro Lys Lys Arg Lys Leu Phe Gly Asn Lys
 450 455 460

Lys Arg Lys Ser Phe Phe Leu Arg Glu Ser Gly Lys Asp Gln Pro Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Asp Ser Asp Glu Asp Cys Gln Lys Lys Pro Gln Leu Leu Glu
 485 490 495

Gln Thr Lys Arg Leu Ser Gln Asn Leu Ser Leu Asp His Phe Asp Glu
 500 505 510

His Gly Asp Pro Leu Gln Arg Gln Arg Ala Leu Ser Ala Val Ser Ile
 515 520 525

Leu Thr Ile Thr Met Lys Glu Gln Glu Lys Ser Gln Glu Pro Cys Leu
 530 535 540

Pro Cys Gly Glu Asn Leu Ala Ser Lys Tyr Leu Val Trp Asn Cys Cys
 545 550 555 560

Pro Gln Trp Leu Cys Val Lys Lys Val Leu Arg Thr Val Met Thr Asp
 565 570 575

Pro Phe Thr Glu Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Ile Ile Asn Thr Val
 580 585 590

Phe Leu Ala Met Glu His His Lys Met Glu Ala Ser Phe Glu Lys Met
 595 600 605

Leu Asn Ile Gly Asn Leu Val Phe Thr Ser Ile Phe Ile Ala Glu Met
 610 615 620

Cys Leu Lys Ile Ile Ala Leu Asp Pro Tyr His Tyr Phe Arg Arg Gly
 625 630 635 640

Trp Asn Ile Phe Asp Ser Ile Val Ala Leu Leu Ser Phe Ala Asp Val
 645 650 655

Met Asn Cys Val Leu Gln Lys Arg Ser Trp Pro Phe Leu Arg Ser Phe
 660 665 670

ES 2 640 817 T3

Arg Val Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn
 675 680 685
 Thr Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Ser Leu
 690 695 700
 Thr Val Val Leu Val Ile Val Ile Phe Ile Phe Ser Val Val Gly Met
 705 710 715 720
 Gln Leu Phe Gly Arg Ser Phe Asn Ser Gln Lys Ser Pro Lys Leu Cys
 725 730 735
 Asn Pro Thr Gly Pro Thr Val Ser Cys Leu Arg His Trp His Met Gly
 740 745 750
 Asp Phe Trp His Ser Phe Leu Val Val Phe Arg Ile Leu Cys Gly Glu
 755 760 765
 Trp Ile Glu Asn Met Trp Glu Cys Met Gln Glu Ala Asn Ala Ser Ser
 770 775 780
 Ser Leu Cys Val Ile Val Phe Ile Leu Ile Thr Val Ile Gly Lys Leu
 785 790 795 800
 Val Val Leu Asn Leu Phe Ile Ala Leu Leu Leu Asn Ser Phe Ser Asn
 805 810 815
 Glu Glu Arg Asn Gly Asn Leu Glu Gly Glu Ala Arg Lys Thr Lys Val
 820 825 830
 Gln Leu Ala Leu Asp Arg Phe Arg Arg Ala Phe Cys Phe Val Arg His
 835 840 845
 Thr Leu Glu His Phe Cys His Lys Trp Cys Arg Lys Gln Asn Leu Pro
 850 855 860
 Gln Gln Lys Glu Val Ala Gly Gly Cys Ala Ala Gln Ser Lys Asp Ile
 865 870 875 880
 Ile Pro Leu Val Met Glu Met Lys Arg Gly Ser Glu Thr Gln Glu Glu
 885 890 895
 Leu Gly Ile Leu Thr Ser Val Pro Lys Thr Leu Gly Val Arg His Asp
 900 905 910
 Trp Thr Trp Leu Ala Pro Leu Ala Glu Glu Glu Asp Asp Val Glu Phe
 915 920 925
 Ser Gly Glu Asp Asn Ala Gln Arg Ile Thr Gln Pro Glu Pro Glu Gln

ES 2 640 817 T3

930	935	940
Gln Ala Tyr Glu Leu His Gln Glu Asn Lys Lys Pro Thr Ser Gln Arg 945	950	955
Val Gln Ser Val Glu Ile Asp Met Phe Ser Glu Asp Glu Pro His Leu 965	970	975
Thr Ile Gln Asp Pro Arg Lys Lys Ser Asp Val Thr Ser Ile Leu Ser 980	985	990
Glu Cys Ser Thr Ile Asp Leu Gln Asp Gly Phe Gly Trp Leu Pro Glu 995	1000	1005
Met Val Pro Lys Lys Gln Pro Glu Arg Cys Leu Pro Lys Gly Phe 1010	1015	1020
Gly Cys Cys Phe Pro Cys Cys Ser Val Asp Lys Arg Lys Pro Pro 1025	1030	1035
Trp Val Ile Trp Trp Asn Leu Arg Lys Thr Cys Tyr Gln Ile Val 1040	1045	1050
Lys His Ser Trp Phe Glu Ser Phe Ile Ile Phe Val Ile Leu Leu 1055	1060	1065
Ser Ser Gly Ala Leu Ile Phe Glu Asp Val His Leu Glu Asn Gln 1070	1075	1080
Pro Lys Ile Gln Glu Leu Leu Asn Cys Thr Asp Ile Ile Phe Thr 1085	1090	1095
His Ile Phe Ile Leu Glu Met Val Leu Lys Trp Val Ala Phe Gly 1100	1105	1110
Phe Gly Lys Tyr Phe Thr Ser Ala Trp Cys Cys Leu Asp Phe Ile 1115	1120	1125
Ile Val Ile Val Ser Val Thr Thr Leu Ile Asn Leu Met Glu Leu 1130	1135	1140
Lys Ser Phe Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu 1145	1150	1155
Ser Gln Phe Glu Gly Met Lys Val Val Val Asn Ala Leu Ile Gly 1160	1165	1170
Ala Ile Pro Ala Ile Leu Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe 1175	1180	1185

ES 2 640 817 T3

Trp Leu Val Phe Cys Ile Leu Gly Val Tyr Phe Phe Ser Gly Lys
1190 1195 1200

Phe Gly Lys Cys Ile Asn Gly Thr Asp Ser Val Ile Asn Tyr Thr
1205 1210 1215

Ile Ile Thr Asn Lys Ser Gln Cys Glu Ser Gly Asn Phe Ser Trp
1220 1225 1230

Ile Asn Gln Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Asn Ala Tyr Leu
1235 1240 1245

Ala Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Ile
1250 1255 1260

Tyr Ala Ala Val Asp Ser Thr Glu Lys Glu Gln Gln Pro Glu Phe
1265 1270 1275

Glu Ser Asn Ser Leu Gly Tyr Ile Tyr Phe Val Val Phe Ile Ile
1280 1285 1290

Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile
1295 1300 1305

Asp Asn Phe Asn Gln Gln Gln Lys Lys Leu Gly Gly Gln Asp Ile
1310 1315 1320

Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys
1325 1330 1335

Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Leu Asn
1340 1345 1350

Lys Cys Gln Gly Leu Val Phe Asp Ile Val Thr Ser Gln Ile Phe
1355 1360 1365

Asp Ile Ile Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Asn Met Ile Ser Met
1370 1375 1380

Met Ala Glu Ser Tyr Asn Gln Pro Lys Ala Met Lys Ser Ile Leu
1385 1390 1395

Asp His Leu Asn Trp Val Phe Val Val Ile Phe Thr Leu Glu Cys
1400 1405 1410

Leu Ile Lys Ile Phe Ala Leu Arg Gln Tyr Tyr Phe Thr Asn Gly
1415 1420 1425

ES 2 640 817 T3

Trp Asn Leu Phe Asp Cys Val Val Val Leu Leu Ser Ile Val Ser
1430 1435 1440

Thr Met Ile Ser Thr Leu Glu Asn Gln Glu His Ile Pro Phe Pro
1445 1450 1455

Pro Thr Leu Phe Arg Ile Val Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile
1460 1465 1470

Leu Arg Leu Val Arg Ala Ala Arg Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe
1475 1480 1485

Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ser Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu
1490 1495 1500

Leu Phe Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ala Ile Leu Gly Met Asn Trp
1505 1510 1515

Phe Ser Lys Val Asn Pro Glu Ser Gly Ile Asp Asp Ile Phe Asn
1520 1525 1530

Phe Lys Thr Phe Ala Ser Ser Met Leu Cys Leu Phe Gln Ile Ser
1535 1540 1545

Thr Ser Ala Gly Trp Asp Ser Leu Leu Ser Pro Met Leu Arg Ser
1550 1555 1560

Lys Glu Ser Cys Asn Ser Ser Ser Glu Asn Cys His Leu Pro Gly
1565 1570 1575

Ile Ala Thr Ser Tyr Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu
1580 1585 1590

Ile Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Asn
1595 1600 1605

Thr Ala Thr Glu Glu Ser Glu Asp Pro Leu Gly Glu Asp Asp Phe
1610 1615 1620

Asp Ile Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Glu Ala Thr
1625 1630 1635

Gln Phe Ile Lys Tyr Ser Ala Leu Ser Asp Phe Ala Asp Ala Leu
1640 1645 1650

Pro Glu Pro Leu Arg Val Ala Lys Pro Asn Lys Tyr Gln Phe Leu
1655 1660 1665

ES 2 640 817 T3

Val Met Asp Leu Pro Met Val Ser Glu Asp Arg Leu His Cys Met
 1670 1675 1680

Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Ala Arg Val Leu Gly Gly Ser Asp
 1685 1690 1695

Gly Leu Asp Ser Met Lys Ala Met Met Glu Glu Lys Phe Met Glu
 1700 1705 1710

Ala Asn Pro Leu Lys Lys Leu Tyr Glu Pro Ile Val Thr Thr Thr
 1715 1720 1725

Lys Arg Lys Glu Glu Glu Arg Gly Ala Ala Ile Ile Gln Lys Ala
 1730 1735 1740

Phe Arg Lys Tyr Met Met Lys Val Thr Lys Gly Asp Gln Gly Asp
 1745 1750 1755

Gln Asn Asp Leu Glu Asn Gly Pro His Ser Pro Leu Gln Thr Leu
 1760 1765 1770

Cys Asn Gly Asp Leu Ser Ser Phe Gly Val Ala Lys Gly Lys Val
 1775 1780 1785

His Cys Asp
 1790

<210> 30
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 30

Met Gly Arg Leu Leu Ala Leu Val Val Gly Ala Ala Leu Val Ser Ser
 1 5 10 15

Ala Cys Gly Gly Cys Val Glu Val Asp Ser Glu Thr Glu Ala Val Tyr
 20 25 30

Gly Met Thr Phe Lys Ile Leu Cys Ile Ser Cys Lys Arg Arg Ser Glu
 35 40 45

Thr Asn Ala Glu Thr Phe Thr Glu Trp Thr Phe Arg Gln Lys Gly Thr
 50 55 60

Glu Glu Phe Val Lys Ile Leu Arg Tyr Glu Asn Glu Val Leu Gln Leu
 65 70 75 80

Glu Glu Asp Glu Arg Phe Glu Gly Arg Val Val Trp Asn Gly Ser Arg
 85 90 95

10

ES 2 640 817 T3

Gly Thr Lys Asp Leu Gln Asp Leu Ser Ile Phe Ile Thr Asn Val Thr
 100 105 110

Tyr Asn His Ser Gly Asp Tyr Glu Cys His Val Tyr Arg Leu Leu Phe
 115 120 125

Phe Glu Asn Tyr Glu His Asn Thr Ser Val Val Lys Lys Ile His Ile
 130 135 140

Glu Val Val Asp Lys Ala Asn Arg Asp Met Ala Ser Ile Val Ser Glu
 145 150 155 160

Ile Met Met Tyr Val Leu Ile Val Val Leu Thr Ile Trp Leu Val Ala
 165 170 175

Glu Met Ile Tyr Cys Tyr Lys Lys Ile Ala Ala Ala Thr Glu Thr Ala
 180 185 190

Ala Gln Glu Asn Ala Ser Glu Tyr Leu Ala Ile Thr Ser Glu Ser Lys
 195 200 205

Glu Asn Cys Thr Gly Val Gln Val Ala Glu
 210 215

<210> 31
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 31

Met His Arg Asp Ala Trp Leu Pro Arg Pro Ala Phe Ser Leu Thr Gly
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Phe Phe Ser Leu Val Pro Pro Gly Arg Ser Met Glu Val
 20 25 30

Thr Val Pro Ala Thr Leu Asn Val Leu Asn Gly Ser Asp Ala Arg Leu
 35 40 45

Pro Cys Thr Phe Asn Ser Cys Tyr Thr Val Asn His Lys Gln Phe Ser
 50 55 60

Leu Asn Trp Thr Tyr Gln Glu Cys Asn Asn Cys Ser Glu Glu Met Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Phe Arg Met Lys Ile Ile Asn Leu Lys Leu Glu Arg Phe Gln
 85 90 95

Asp Arg Val Glu Phe Ser Gly Asn Pro Ser Lys Tyr Asp Val Ser Val
 100 105 110

10

ES 2 640 817 T3

Met Leu Arg Asn Val Gln Pro Glu Asp Glu Gly Ile Tyr Asn Cys Tyr
 115 120 125

Ile Met Asn Pro Pro Asp Arg His Arg Gly His Gly Lys Ile His Leu
 130 135 140

Gln Val Leu Met Glu Glu Pro Pro Glu Arg Asp Ser Thr Val Ala Val
 145 150 155 160

Ile Val Gly Ala Ser Val Gly Gly Phe Leu Ala Val Val Ile Leu Val
 165 170 175

Leu Met Val Val Lys Cys Val Arg Arg Lys Lys Glu Gln Lys Leu Ser
 180 185 190

Thr Asp Asp Leu Lys Thr Glu Glu Glu Gly Lys Thr Asp Gly Glu Gly
 195 200 205

Asn Pro Asp Asp Gly Ala Lys
 210 215

<210> 32
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 32

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

Tyr Trp Val Ser Val Cys Phe Pro Val Cys Val Glu Val Pro Ser Glu
 20 25 30

Thr Glu Ala Val Gln Gly Asn Pro Met Lys Leu Arg Cys Ile Ser Cys
 35 40 45

Met Lys Arg Glu Glu Val Glu Ala Thr Thr Val Val Glu Trp Phe Tyr
 50 55 60

Arg Pro Glu Gly Gly Lys Asp Phe Leu Ile Tyr Glu Tyr Arg Asn Gly
 65 70 75 80

His Gln Glu Val Glu Ser Pro Phe Gln Gly Arg Leu Gln Trp Asn Gly
 85 90 95

Ser Lys Asp Leu Gln Asp Val Ser Ile Thr Val Leu Asn Val Thr Leu
 100 105 110

Asn Asp Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Asn Val Ser Arg Glu Phe Glu Phe

10

ES 2 640 817 T3

```

                115                120                125
Glu Ala His Arg Pro Phe Val Lys Thr Thr Arg Leu Ile Pro Leu Arg
 130                135                140
Val Thr Glu Glu Ala Gly Glu Asp Phe Thr Ser Val Val Ser Glu Ile
 145                150                155                160
Met Met Tyr Ile Leu Leu Val Phe Leu Thr Leu Trp Leu Leu Ile Glu
                165                170                175
Met Ile Tyr Cys Tyr Arg Lys Val Ser Lys Ala Glu Glu Ala Ala Gln
                180                185                190
Glu Asn Ala Ser Asp Tyr Leu Ala Ile Pro Ser Glu Asn Lys Glu Asn
                195                200                205
Ser Ala Val Pro Val Glu Glu
 210                215

```

<210> 33
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

5

```

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

```

10

ES 2 640 817 T3

Tyr Thr Cys His Val Lys Asn Pro Lys Glu Asn Asn Leu Gln His His
 130 135 140

Ala Thr Ile Phe Leu Gln Val Val Asp Arg Leu Glu Glu Val Asp Asn
 145 150 155 160

Thr Val Thr Leu Ile Ile Leu Ala Val Val Gly Gly Val Ile Gly Leu
 165 170 175

Leu Ile Leu Ile Leu Leu Ile Lys Lys Leu Ile Ile Phe Ile Leu Lys
 180 185 190

Lys Thr Arg Glu Lys Lys Lys Glu Cys Leu Val Ser Ser Ser Gly Asn
 195 200 205

Asp Asn Thr Glu Asn Gly Leu Pro Gly Ser Lys Ala Glu Glu Lys Pro
 210 215 220

Pro Ser Lys Val
 225

- 5 <210> 34
- <211> 34
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /note="Descripción de secuencia artificial: sonda sintética"
- <400> 34
- gcgagagcga caagcagacc ctatagaacc tcgc 34
- 15 <210> 35
- <211> 6
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- 20 <220>
- <221> fuente
- <223> /note="Descripción de secuencia artificial: marcador 6xHis sintético"
- <400> 35

25 His His His His His His
 1 5

REIVINDICACIONES

1. Una línea celular manipulada genéticamente para expresar de manera estable un NaV 1.7 humano que comprende una subunidad alfa 9 de NaV, una subunidad beta 1 de NaV y una subunidad beta 2 de NaV, en la que la línea celular se produce mediante un método que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una pluralidad de células que expresan mRNA que codifica o codifican el NaV 1.7 humano;
- b) dispersar las células individualmente en recipientes de cultivo individuales, proporcionando de este modo una pluralidad de cultivos celulares separados;
- c) cultivar las células con un conjunto de condiciones de cultivo deseadas usando un método de cultivo celular automatizado **caracterizado porque** las condiciones son sustancialmente idénticas para cada uno de los cultivos celulares separados, durante el cual se normaliza el cultivo de las diversas células por cultivo celular separado, y en el que se hacen pases de los cultivos separados en el mismo calendario;
- d) someter a ensayo los cultivos de células separados para medir la expresión del NaV 1.7 humano al menos dos veces y para medir un factor Z' en el ensayo de potencial de membrana; e
- e) identificar un cultivo celular separado que expresa el NaV 1.7 humano a un nivel uniforme en ambos ensayos y que produce un factor Z' de al menos 0,6 en el ensayo de potencial de membrana, obteniendo de este modo dicha colección de células;

en la que el ensayo de potencial de membrana comprende:

- i) cultivar en placas células de la línea celular a 10.000 - 25.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de crecimiento;
- ii) mantener las células en la placa de 384 pocillos en una incubadora de cultivo celular a 37 °C con CO₂ al 5% durante 22-24 horas;
- iii) retirar el medio de crecimiento de la placa de 384 pocillos;
- iv) incubar las células en la placa de 384 pocillos con un colorante de potencial de membrana de fluorescencia azul diluido en un tampón de carga que comprende NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,25 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM durante 1 hora a 37 °C;
- v) añadir a las células incubadas a) 25 µM de veratridina y 5-25 µg/ml de veneno de escorpión para pocillos de control positivo; o b) un tampón de control para pocillos de control negativo;
- vi) cargar la placa de 384 pocillos en un lector de placas fluorescentes de alto rendimiento; y
- vii) medir las señales de fluorescencia de células de los pocillos de control positivo y los pocillos de control negativo,

en la que el factor Z' se calcula usando las señales de fluorescencia de células medidas de la etapa vii) y usando la ecuación:

$$\text{Factor Z}' = 1 - ((3\sigma_{\text{control positivo}} + 3\sigma_{\text{control negativo}}) / (\mu_{\text{control positivo}} - \mu_{\text{control negativo}}))$$

en la que control σ_{positivo} representa una desviación típica de los controles positivos del ensayo; control σ_{negativo} representa una desviación típica de los controles negativos del ensayo; control μ_{positivo} representa el valor medio de los controles positivos; y control μ_{negativo} representa el valor medio de los controles negativos.

2. La línea celular de la reivindicación 1, en la que la línea celular es capaz de producir un factor Z' de al menos 0,7 que se puede mantener durante múltiples pases, o en la que la línea celular se cultiva en ausencia de presión selectiva.

3. La línea celular de la reivindicación 1 o 2, en la que el NaV no comprende ningún marcador polipeptídico.

4. Un método para identificar un modulador NaV 1.7 humano, que comprende poner en contacto una célula en la línea celular de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 con un compuesto de ensayo; y detectar un cambio en la función de un NaV 1.7 humano en la célula en comparación con una célula no en contacto con el compuesto de ensayo, en el que un cambio en dicha función indica que el compuesto de ensayo es un modulador de NaV 1.7 humano.

5. El método de la reivindicación 4, en el que el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, un polipéptido, un péptido, o un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo.

6. El método de la reivindicación 4 o 5, en el que los pasos se realizan de una manera de alto rendimiento.

7. Una colección de células manipuladas genéticamente para expresar de manera estable un NaV 1.7 humano que comprende una subunidad alfa 9 de NaV, una subunidad beta 1 de NaV y una subunidad beta 2 de NaV a un nivel uniforme en el tiempo, en la que la colección de las células es capaz de producir un factor Z' de al menos 0,6 en un ensayo de potencial de membrana, en la que el ensayo de potencial de membrana comprende:

- i) cultivar en placas células de la línea celular a 10.000 - 25.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de crecimiento;
- ii) mantener las células en la placa de 384 pocillos en una incubadora de cultivo celular a 37 °C con CO₂ al 5% durante 22-24 horas;
- 5 iii) retirar el medio de crecimiento de la placa de 384 pocillos;
- iv) incubar las células en la placa de 384 pocillos con un colorante de potencial de membrana de fluorescencia azul diluido en un tampón de carga que comprende NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,25 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM durante 1 hora a 37 °C;
- 10 v) añadir a las células incubadas a) 25 µM de veratridina y 5-25 µg/ml de veneno de escorpión para pocillos de control positivo; o b) un tampón de control para pocillos de control negativo;
- vi) cargar la placa de 384 pocillos en un lector de placas fluorescentes de alto rendimiento; y
- vii) medir las señales de fluorescencia de células de los pocillos de control positivo y los pocillos de control negativo,

15 en la que el factor Z' se calcula usando las señales de fluorescencia de células medidas de la etapa vii) y usando la ecuación:

$$\text{Factor Z}' = 1 - ((3\sigma_{\text{control positivo}} + 3\sigma_{\text{control negativo}}) / (\mu_{\text{control positivo}} - \mu_{\text{control negativo}}))$$

20 en la que control σ_{positivo} representa una desviación típica de los controles positivos del ensayo; control σ_{negativo} representa una desviación típica de los controles negativos del ensayo; control μ_{positivo} representa el valor medio de los controles positivos; y control μ_{negativo} representa el valor medio de los controles negativos, y en la que la colección de células se realiza mediante un método que comprende las etapas de

- 25 a) proporcionar una pluralidad de células que expresan mRNA que codifica o codifican el NaV 1.7 humano;
- b) dispersar las células individualmente en recipientes de cultivo individuales, proporcionando de este modo una pluralidad de cultivos celulares separados;
- c) cultivar las células con un conjunto de condiciones de cultivo deseadas usando un método de cultivo celular automatizado **caracterizado porque** las condiciones son sustancialmente idénticas para cada uno de los cultivos celulares separados, durante el cual se normaliza el cultivo de las diversas células por cultivo celular separado, y
- 30 en el que se hacen pases de los cultivos separados en el mismo calendario;
- d) someter a ensayo los cultivos de células separados para medir la expresión del NaV 1.7 humano al menos dos veces y para medir un factor Z' en el ensayo de potencial de membrana; e
- e) identificar un cultivo celular separado que expresa el NaV 1.7 humano a un nivel uniforme en ambos ensayos
- 35 y que produce un factor Z' de al menos 0,6 en el ensayo de potencial de membrana, obteniendo de este modo dicha colección de células.

8. Un método para producir una colección de células manipuladas genéticamente para expresar de manera estable un NaV 1.7 humano que comprende una subunidad alfa 9 de NaV, una subunidad beta 1 de NaV y una subunidad beta 2 de NaV a un nivel uniforme en el tiempo, en el que la colección de células es capaz de producir un factor Z' de al menos 0,6 en un ensayo de potencial de membrana, en el que el ensayo de potencial de membrana comprende:

40

- 45 i) cultivar en placas células de la línea celular a 10.000 - 25.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos en medio de crecimiento;
- ii) mantener las células en la placa de 384 pocillos en una incubadora de cultivo celular a 37 °C con CO₂ al 5% durante 22-24 horas;
- iii) retirar el medio de crecimiento de la placa de 384 pocillos;
- 50 iv) incubar las células en la placa de 384 pocillos con un colorante de potencial de membrana de fluorescencia azul diluido en un tampón de carga que comprende NaCl 137 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,25 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM durante 1 hora a 37 °C;
- v) añadir a las células incubadas a) 25 µM de veratridina y 5-25 µg/ml de veneno de escorpión para pocillos de control positivo; o b) un tampón de control para pocillos de control negativo;
- 55 vi) cargar la placa de 384 pocillos en un lector de placas fluorescentes de alto rendimiento; y
- vii) medir las señales de fluorescencia de células de los pocillos de control positivo y los pocillos de control negativo,

en el que el factor Z' se calcula usando las señales de fluorescencia de células medidas de la etapa vii) y usando la ecuación:

60

$$\text{Factor Z}' = 1 - ((3\sigma_{\text{control positivo}} + 3\sigma_{\text{control negativo}}) / (\mu_{\text{control positivo}} - \mu_{\text{control negativo}}))$$

en el que control σ_{positivo} representa una desviación típica de los controles positivos del ensayo; control σ_{negativo} representa una desviación típica de los controles negativos del ensayo; control μ_{positivo} representa el valor medio de los controles positivos; y control μ_{negativo} representa el valor medio de los controles negativos,

65 en el que el método comprende las etapas de:

ES 2 640 817 T3

- a) proporcionar una pluralidad de células que expresan mRNA que codifica o codifican el NaV 1.7 humano;
- b) dispersar las células individualmente en recipientes de cultivo individuales, proporcionando de este modo una pluralidad de cultivos celulares separados;
- 5 c) cultivar las células con un conjunto de condiciones de cultivo deseadas usando un método de cultivo celular automatizado **caracterizado porque** las condiciones son sustancialmente idénticas para cada uno de los cultivos celulares separados, durante el cual se normaliza el cultivo de las diversas células por cultivo celular separado, y en el que se hacen pases de los cultivos separados en el mismo calendario;
- d) someter a ensayo los cultivos de células separados para medir la expresión del NaV 1.7 humano al menos dos veces y para medir un factor Z' en el ensayo de potencial de membrana; e
- 10 e) identificar un cultivo celular separado que expresa el NaV 1.7 humano a un nivel uniforme en ambos ensayos y que produce un factor Z' de al menos 0,6 en el ensayo de potencial de membrana, obteniendo de este modo dicha colección de células.

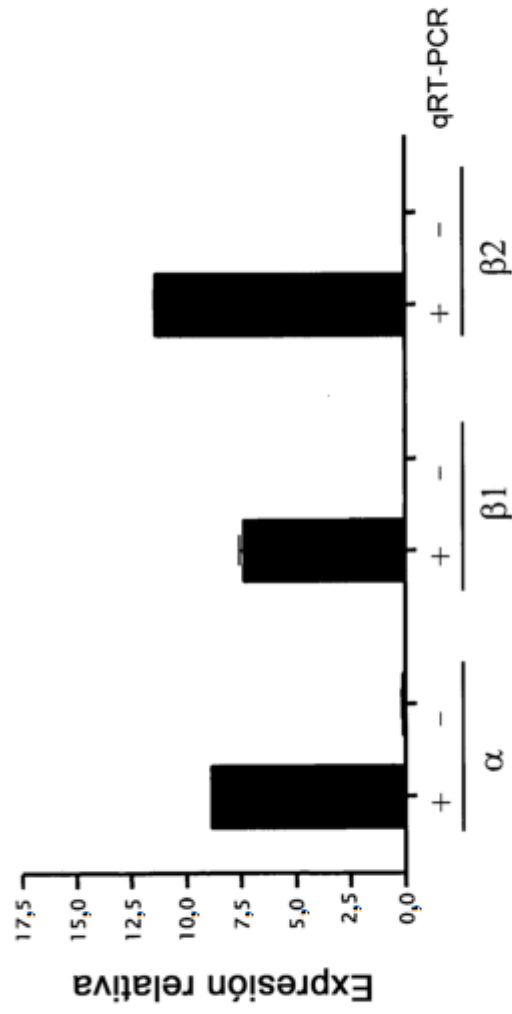


FIG. 1

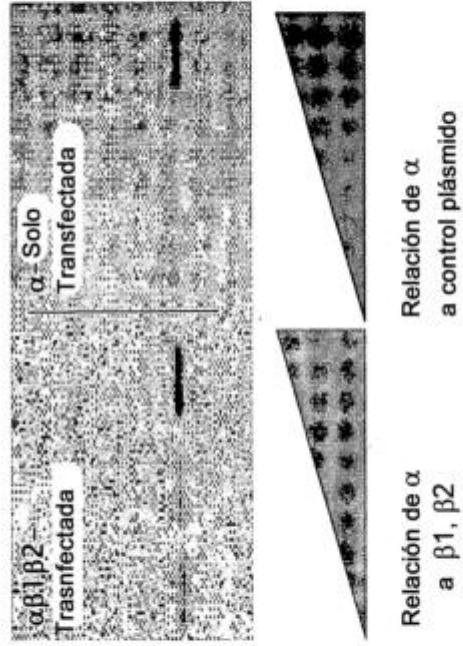


FIG. 2

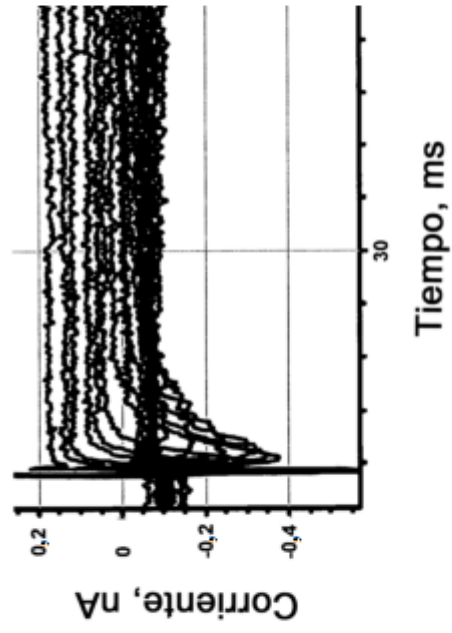


FIG. 3A

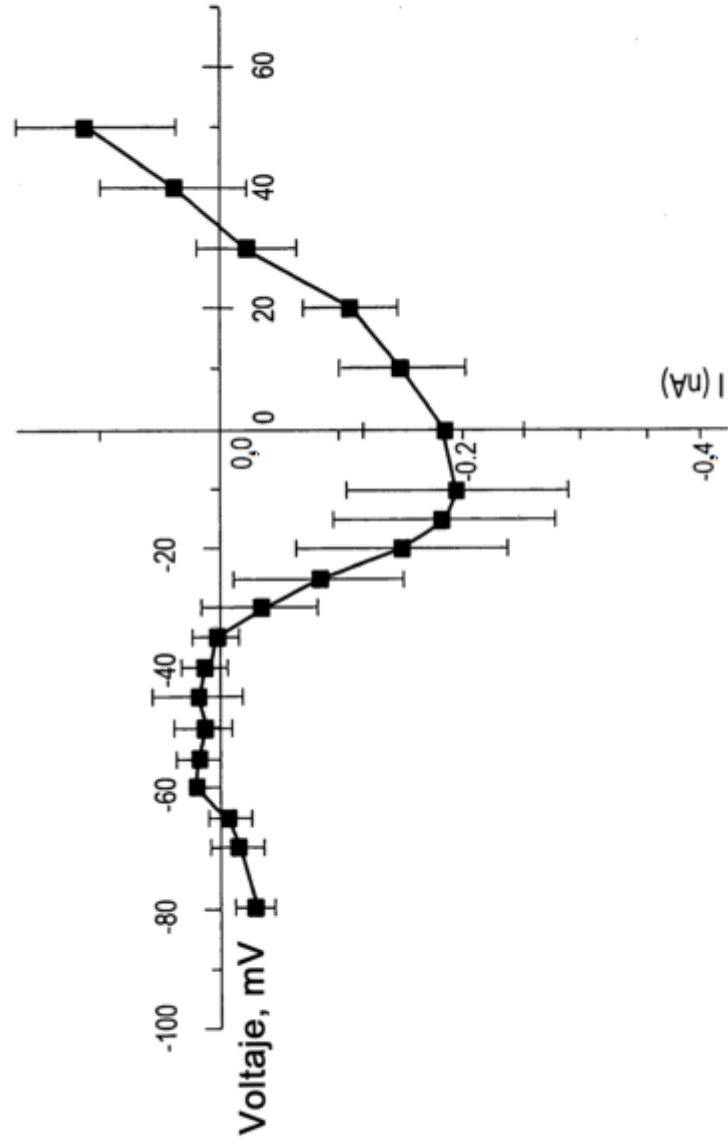


FIG. 3B

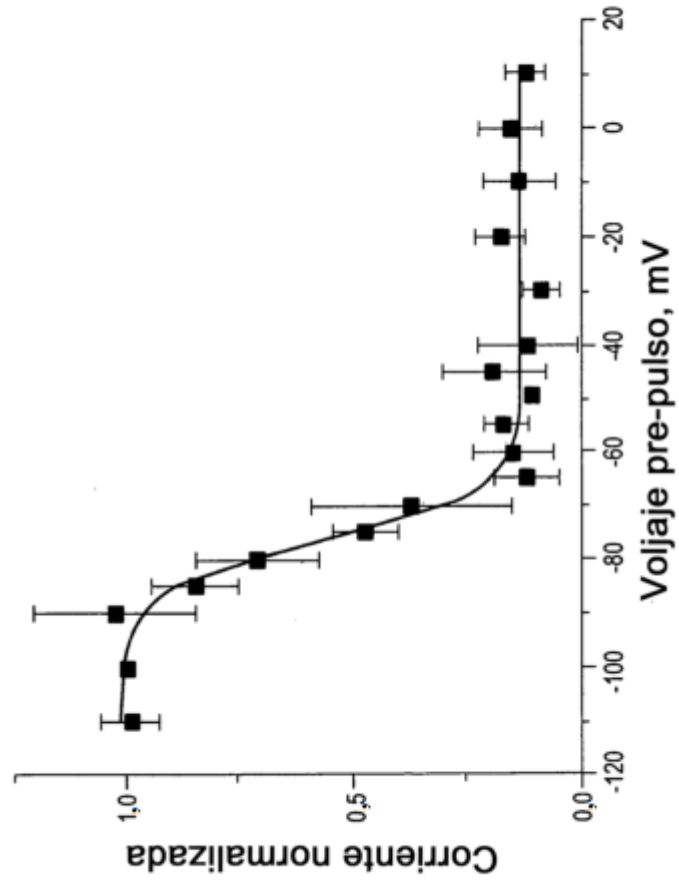


FIG. 3C

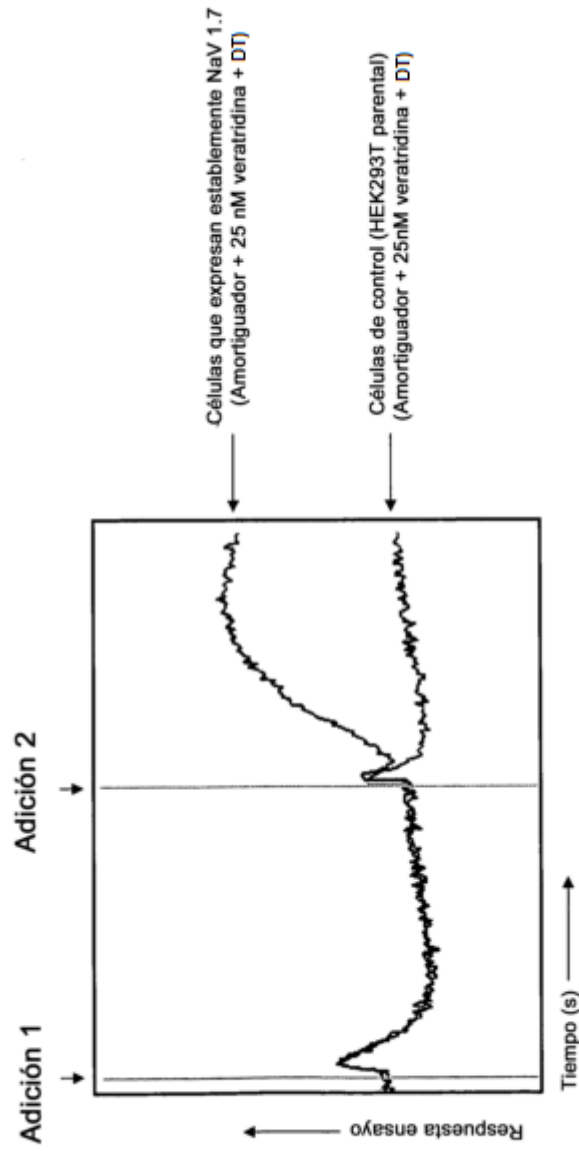


FIG. 4

FIG. 5A

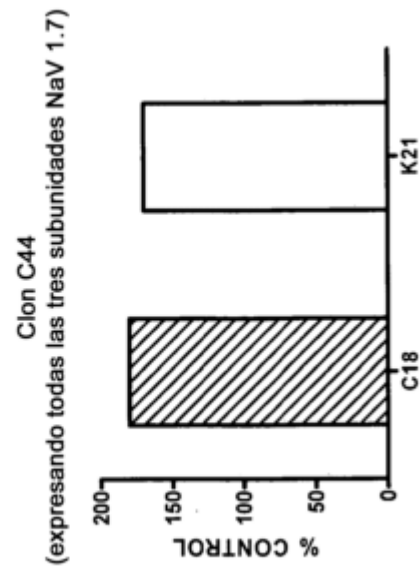


FIG. 5B

