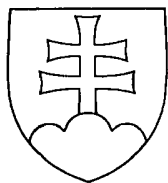


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1115-97

(22) Dátum podania: 18.11.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/558 666,
08/007 312,
08/725 304

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

**C 12N 15/54,
C 12Q 1/48**

(32) Dátum priority: 16.11.95, 27.02.96, 21.10.96

(33) Krajina priority: US, US, US

(40) Dátum zverejnenia: 06.05.98

(86) Číslo PCT: PCT/US96/19337, 18.11.96

(71) Prihlasovateľ: ICOS CORPORATION, Bothell, WA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Hoekstra Merl F., Snohomish, WA, US;
Holtzman Doug A., Seattle, WA, US;
Keegan Kathleen S., Mercer Island, WA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kináza príbuzná PIK kontrolného prvku bunkového cyklu, látky a spôsoby**

(57) Anotácia:
Sú uvedené nukleotidové sekvencie kódujúce proteíny príbuzné fosfatidylinozitol kináze (PIK) kontrolného prvku bunkového cyklu, ktoré sú dôležité pre odpoveď buniek na poškodenie DNA. Tieto kinázy príbuzné PIK majú svoju úlohu v regulačných cestách zastavujúcich bunkový cyklus po poškodení DNA, aby umožnili opravu DNA pred mitózou alebo iniciáciu replikácie DNA. Konkrétne je uvedená kináza príbuzná PIK kontrolného prvku cyklu ľudských buniek, MCCS1, a polynukleotidové sekvencie kódujúce MCCS1, a tiež stanovenia zamerané na identifikáciu modulátorov MCCS1, ktoré sú napríklad užitočné ako adjuvanty pri chemoterapii a ožarovaní, ďalej stanovenia zamerané na identifikáciu modulátorov proteínu príbuzného fosfatidylinozitol kináze (PIK) kontrolného prvku bunkového cyklu, ktorá je označovaná ako ATM.

Kináza príbuzná PIK kontrolného prvku bunkového cyklu, látky a spôsoby

Oblasť techniky

Vynález sa všeobecne týka génov kódujúcich kinázu príbuznú fosfatidylinozitol kináza (PIK) kontrolného prvku bunecného cyklu a proteínov, ktoré sú dôležité pre odpoveď buniek na poškodenie DNA. Kinázy kontrolného prvku majú dôležitú úlohu pri dozore nad poškodením DNA, ku ktorému dochádza v dôsledku replikačných chýb, chybného párovania DNA, liečby ožiarovaním a podávania chemoterapeutik. Tieto kinázy musia byť prítomné v regulačných cestách zaisťujúcich zastavenie bunecného cyklu, ktorý poskytuje bunkám upozornenie, že došlo k poškodeniu DNA a čas, aby boli lézie opravené pred zahájením replikácie DNA. Konkrétne sa vynález týka novej kinázy príbuznej PIK človeka, "Mammalian Cell Cycle Surveillance 1" (MCCS1) (v preklade "dozor nad cyklom buniek cicavca č. 1"), polynukleotidov kódujúcich túto kinázu príbuznú PIK a spôsobov stanovenia a modulácie enzymatickej aktivity tejto a príbuzných kináz.

Doterajší stav techniky

Proces rastu a delenia eukaryontnej bunky predstavuje somatický alebo mitotický bunecný cyklus, ktorý sa skladá z štyroch fáz: fáza G_1 , fáza S, fáza G_2 a fáza M. Fázy G_1 , S a G_2 sa kolektívne označujú ako interfázy bunecného cyklu. Vo všetkých druhoch eukaryontných buniek je bunecný cyklus štruktúrne a funkčne konzervovaný, pokiaľ sa týka jeho základného priebehu a spôsobu regulácie. Behom fázy G_1 (medzera - gap) postupujú biosyntetické aktivity v bunke vysokou rýchlosťou. Fáza S (syntéza) začína pri zahájení syntézy DNA a končí, keď bol obsah DNA v jadre bunky replikovaný a vytvorili sa dva totožné súbory chromozómov.

Potom bunky vstupujú do fázy G_2 (medzera - gap), ktorá pokračuje tak dlho, kým nezačne mitóza. Behom mitózy dochádza k párovaniu a separácii chromozómov za vzniku dvoch nových jadier. Pri cytokinéze sa samotná bunka štiepi na dve dcérske bunky, z ktorých každá obdrží jedno jadro obsahujúce jeden z dvoch súborov chromozómov. Mitóza a cytokinéza dohromady tvoria fázu M (mitóza) bunecného cyklu. Cytokinéza zakončuje fázu M a označuje začiatok interfázy nasledujúceho bunecného cyklu. Poradie, v ktorom prebiehajú jednotlivé procesy v bunecnom cykle je prísne regulované tak, že začiatok jedného procesu bunecného cyklu je závislý od dokončenia predchádzajúceho procesu bunecného cyklu. Tým je zabezpečená vernosť duplikácie a segregácie genetického materiálu z jednej generácie na druhú.

Pod označením "kontrolné prvky" (checkpoints) bunecného cyklu sa rozumejú proteíny, signály, procesy a regulátory spätnej väzby, ktoré integrujú diskontinuálne procesy prebiehajúce pri replikácii buniek, aby sa zachovali podstatné závislosti v rámci bunecného cyklu. Tento vynález sa špecificky týka kontrolného prvku bunecného cyklu, ktorý zaisťuje, že mitóza je odložená dovtedy, kým nie je ukončená syntéza DNA a/alebo presná oprava poškodenia DNA.

Zlyhanie kontrolných prvkov bunecného cyklu predisponuje individuá pre veľa chorobných stavov, ako sú rakovina, ataxia telangiectasia, abnormality embrya a rôzne imunologické poruchy spojené s vývojom aberantných B- a T-buniek alebo priamo také chorobné stavy vyvoláva. Hore uvedené imunologické poruchy sú spojené s patologickými stavmi ako sú lupus, artritída a autoimunitné choroby. Preto sa intenzívny výskum zamerá na identifikáciu kontrolných prvkov bunecného cyklu a proteínov, ktoré sú podstatné pre funkciu týchto kontrolných prvkov.

Pri genetickej analýze kvasiniek *Schizosaccharomyces pombe* a *Saccharomyces cerevisiae* bol identifikovaný rad génov, ktoré sú dôležité pre zastavenie bunecného cyklu a opravy DNA v odpovedi na ionizujúce žiarenie (prehľad viď Carr a Hoekstra, *Trends in Cell Biology*, 5: 32 až 40 (1995)). Jeden z takých génov, ktorý bol identifikovaný v obidvoch kvasinkách, je potrebný pre kontrolný prvok poškodenia DNA, ktorý zastavuje bunecný cyklus vo fáze G₂ a tiež pre príbuzný kontrolný prvok, ktorý monitoruje dokončenie syntézy DNA a zastavuje bunecný cyklus vo fáze S. Tento gén, ktorý bol označený ako rad3+ v *S. pombe* [Seaton et al., *Gene*, 119: 83 až 89 (1992)] a MEC1/ESR1 v *S. cerevisiae* [Kato et al., *Nuc. Acids Res.* 22 (15): 3104 až 3112 (1994)], je v tomto opise ďalej označovaný názvom rad3+. Bunky obsahujúce mutácie génu rad3+ nie sú schopné zaznamenať alebo riadne odpovedať na poškodenie DNA a po expozícii klastogénnym činidlám alebo procesom (napríklad ionizačnému žiareniu, činidlám poškodzujúcim DNA a mutáciám ovplyvňujúcim integritu chromozómu, strácajú svoju životaschopnosť rýchlejšie ako bunky divokého typu [viď Weinert et al., *Genes & Development*, 8: 652 až 665 (1994) a Al-Khodairy et al., *Embo. J.* 11(4): 1343 až 1350 (1992)]. Citlivosť voči ionizačnému žiareniu (rádiosenzitivita) môže byť vyvolaná defektmi v odpovediach kontrolných prvkov alebo defektmi priamo pri reakciách opravy DNA.

Produktom génu rad3+ je približne 270kDa proteín, ktorý spadá do rastúcej triedy vysokomolekulárnych kináz príbuzných PIK. Diskusia vzťahujúca sa k tejto triede kináz je uvedená v publikácii Hunter, *Cell*, 83: 1 až 4 (1995). Primárne štruktúry katalytických domén, ktoré sa vyskytujú v členoch tejto triedy génov majú tesný vzťah k dobre charakterizovaným fosfatidylinozitol kinázam. Tento štruktúrny vzťah stál na počiatku predpokladu, že kinázy príbuzné PIK

by mohli byť schopné fosforylovať lipidy. Keď sa však u kináz príbuzných PIK skúša substrátová špecificnosť, zdá sa, že tieto enzýmy pôsobia ako proteín kinázy a okolnosť, či fosforylujú fosfatidylinozitidy, je potrebné preukázať. Hartley et al. (Cell 82: 849 až 856 (1995) oznámili, že purifikované prípravky s vysokou proteín kinázovou aktivitou nevykazujú lipid kinázovú aktivitu. Ďalšie identifikované kinázy príbuzné PIK zahŕňajú produkt génu TEL1 z *S. cerevisiae*, ktorý ovplyvňuje dĺžku telomeru, Greenwell et al., Cell 82: 823 až 829 (1995) a produkt génu Mei41+ z *Drosophila melanogaster*, ktorý je dôležitý pre kontrolný prvok vo fáze G₂ a pre miotický vývoj (Hari et al., Cell 82: 815 až 821 (1995)), produkt génu DNA-PK z myši, ktorý je dôležitý pri prešmykoch imunoglobulínu a pri spracovaní zlomov dvojreťazcovej DNA a produkt génu FRAP, ktorý je dôležitý pri prechodu z fázy G₁ do fázy S [Brown E. et al., Nature, 377: 441 až 446 (1995)]. Mutácia génu DNA-PK môžu mať za následok syndróm prudkej kombinovanej imunitnej nedostatočnosti (Severe Combined Immunodeficiency Syndrome - SCID) (Hartley et al., hore uvedená citácia).

U človeka je známe menej o molekulárnych zložkách potrebných pre funkciu kontrolných prvkov. Jedna zložka mechanizmu kontrolného prvku u cicavca bola identifikovaná analýzou syndrómu choroby človeka ataxia-telangiectasia (AT). Pacienti postihnutí AT vykazujú rozmanitý súbor klinických symptómov, vrátane predispozície k rôznym typom nádorov. Fibroblasty pacientov postihnutých AT sú rádiosenzitívne a po ošetrovaní ionizačným žiarením pri nich nedochádza k zastaveniu bunecného cyklu, čo vedie k javu označovanému názvom rádiorezistentná syntéza DNA. Existuje tu jasná reminiscencia na poruchu rad3 pri *S. pombe*, kde bunky nie sú schopné zaznamenať alebo správne odpovedať na poškodenie DNA. Zaujímavé je, že nedávno bol opísaný (Savitsky et al., Science, 268: 1749 až 1753 (1995)) lokus zodpovedný za AT,

mutovaný gén ataxie-telangiectasie (ATM), pričom parciálna cDNA kóduje proteín s aminokyselinovou podobnosťou vzhľadom ku génu rad3+. V citácii Savitsky et al., Human Molecular Genetics, 4 (11): 2025 až 2032 (1995) je opísaná izolácia cDNA kódujúca ATM plnej dĺžky. Zvýšená rádiosenzitivita rad3+ kvasinkových mutantov a buniek cicavcov postrádajúcich funkčný ATM ukazuje, že tieto proteíny by mohli zahŕňať triedu proteínových kontrolných prvkov.

Kuerbitz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7492 až 7495 (1992) tvrdí, že pre kontrolný prvok vo fáze G₁ a pre zastavenie bunecného cyklu pozorované po poškodení DNA je potrebný nádorový supresor p53. Ožiarenie buniek má za následok zvýšenie hladiny p53, ktoré vedie k transkripčnej aktivácii p53 responzívnych génov. Jedným takým p53-indukovaným cieľom je produkt génu WAF1 (tiež nazývaného p21, CIP1 a sdil). WAF1 je členom rozširujúcej sa triedy regulátorov bunecného cyklu, ktoré sú označované názvom proteíny inhibujúce cyklin-dependentnú kinázu. Aktivity cyklin-dependentných kináz riadia priechody v bunecnom cyklu. Transkripčná aktivácia WAF1 teda zaistuje priamu väzbu medzi indukciou p53, ktorá je závislá od poškodenia buniek a inhibíciou kináz, ktoré sú podstatné pre pokračovanie bunecného cyklu (pozri Elledge a Harper, Current Opinion in Cell Biology 6: 847 až 852 (1994)). Mutácie génu p53 sú jednými z najčastejších genetických zmien pri rakovinách človeka. Tak napríklad Baker et al. (Science, 244: 217 až 221 (1989)) uvádzajú, že približne 70 % karcinómov kolorekta obsahuje delécie v géne p53 alebo mutantné kópie tohto génu. Okrem toho Fearon et al. (Cell 61: 759 až 767 (1990)) uvádzajú, že nádory prsníka, pľúc, močového mechúra a mozgu sú spojené so stratou chromozómu 17p, čo je oblasť, v ktorej je gén p53 umiestnený.

V súčasnosti je pomerne málo známe o molekulárnych zložkách kontrolných prvkov fázy G_2 v bunkách cicavcov. Kofeín je chemická látka, ktorá eliminuje riadenie kontrolným prvkom fázy G_2 . Russell et al. (Cancer Res., 55: 1639 až 1642 (1995)) a Powell et al. (Cancer Res., 55: 1643 až 1648, (1995)) uvádzajú, že analýza bunecných línií odlišujúcich sa iba prítomnosťou alebo neprítomnosťou funkčného génu p53 ukázala prednostnú senzitivizáciu voči ionizačnému žiareniu zvýšenú kofeínom pri bunkách postrádajúcich p53-dependentný kontrolný prvok fázy G_1 . Konverzia potenciálne letálneho poškodenia na letálne poškodenie je teda väčšia v bunkách postrádajúcich kontrolné prvky fázy G_1 a G_2 v porovnaní s bunkami, v ktorých je kontrolný prvok fázy G_1 neporušený.

Zatiaľ čo pri niektorých bunkách dochádza k zastaveniu bunecného cyklu v odpovedi na poškodenie DNA, iné bunky zrejme zodpovedajú na poškodenie DNA zahájením vnútorného samovražedného programu označovaného názvom apoptóza alebo programovaná smrť buniek. Faktory určujúce, ku ktorému z týchto procesov dôjde, nie sú dosiaľ plne objasnené. Nedávna práca ukázala na dôležitú úlohu génu p53 ako pri regulácii priechodov bunecného cyklu vo fáze G_1 , tak pri apoptóze. Symonds et al. (Cell 78, 703 až 711 (1994)) uvádzajú, že p53 dependentná apoptóza potlačuje rast nádorov a ich progresiu in vivo.

Pri liečbe nádorov sa na nádorové bunky aplikujú vysoké dávky žiarenia a chemoterapia, aby sa ich DNA do tej miery poškodila, aby bunky zahynuli. Hoci sú však nádorové bunky obsahujúce mutácie v génu p53 defektné z hľadiska kontrolného prvku vo fáze G_1 , sú stále ešte schopné opraviť si poškodenie DNA vyvolané radiáciou alebo chemoterapiou. Tento vynález je založený na predpoklade, že by inhibícia kontrolného prvku vo fáze G_2 u nádorových buniek mala viesť k stavu, kedy by boli nádorové bunky neschopné opraviť si poškodenia

DNA, čím by teda boli nádorové bunky senzitivované voči činidlám poškodzujúcim DNA. Normálne bunky obsahujúce neporušené kontrolné prvky G_1 a G_2 by mali byť schopné opraviť si poškodenie DNA v prítomnosti inhibítora špecifického voči kontrolnému prvku G_2 . Liečenie nádorových ochorení podávaním inhibítora špecifického voči kontrolnému prvku G_2 s nasledujúcou aplikáciou rádiácie alebo chemoterapie by teda malo zvýšiť účinnosť usmrcovania buniek a tým zaistiť možnosť zníženia požadovanej dávky toxických činidiel poškodzujúcich DNA.

Pretrváva teda potreba identifikovať proteíny cicavcov, ktoré slúžia ako kontrolné prvky bunecného cyklu, aby bolo možné vyvinúť terapie chorobných stavov človeka, ktoré sú spojené s defektnými kontrolnými prvkami bunecného cyklu. Pretrváva aj potreba izolovať gény kódujúce tieto proteíny, ktoré by mohli byť samotné užitočné ako liečivá alebo ktoré by umožnili vývoj terapeuticky užitočných modulátorov proteínov kódovaných týmito génmi.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú nové humánne kinázy príbuzné PIK, ktoré sú dôležité pre kontrolný prvok bunecného cyklu, ktorý responduje vo fáze G_2 bunecného cyklu na poškodenú a nereplikovanú DNA.

Jedným z aspektov tohto vynálezu sú purifikované a izolované polynukleotidy (napríklad DNA a RNA, a to ako kódujúce, tak nekódujúce reťazce týchto DNA a RNA), ktoré kódujú kinázu príbuznú PIK kontrolného prvku bunecného cyklu, MCCS1, a polynukleotidy kódujúce iné kinázy príbuzné PIK kontrolného prvku bunecného cyklu, ktoré vykazujú asi 50%, asi 60% alebo asi 65% nukleotidovú zhodu s oblasťou polynukleotidu MCCS1, ktoré kódujú MCCS1 kinázovú doménu

(MCCS1 α nukleotidy 6579 až 7562 zo SEQ ID NO: 30 alebo MCCS1 β nukleotidy 6457 až 7440 zo SEQ ID NO: 32). Alternatívne vykazujú kinázy príbuzné PIK typu MCCS1 asi 40%, asi 45% alebo asi 50% aminokyselinovú zhodu s MCCS1 kinázovou doménu (MCCS1 α aminokyseliny 2083 až 2410 zo SEQ ID NO: 31 alebo MCCS1 β aminokyseliny 2152 až 2480 zo SEQ ID NO: 33). Polynukleotidy spadajúce do rozsahu tohto vynálezu zahŕňajú genómové DNA, RNA, cDNA a úplne alebo sčasti chemicky syntetizované DNA. Prednostné polynukleotidy podľa vynálezu zahŕňajú sekvenciu DNA MCCS1 α znázornenú v SEQ ID NO: 30, čiastočnú sekvenciu DNA MCCS1 β znázornenú v SEQ ID NO: 3, sekvenciu DNA MCCS1 β s plnou dĺžkou znázornenú v SEQ ID NO: 32 a sekvencie DNA, ktoré hybridizujú k nekódujúcim reťazcom takých sekvencií za stringentných podmienok, alebo ktoré by takto hybridizovali, keby nebola redundancia genetického kódu. Ako príklad stringentných hybridizačných podmienok je možné uviesť hybridizáciu pri 65°C v 3X SSC, 20mM fosforečnane sodnom s pH 6,8 a premývanie pri 65°C v 0,2X SSC. Odborníkom v tomto odbore je zrejmé, že tieto podmienky je možné obmeňovať v závislosti od dĺžky a obsahu nukleotidovej bázy GC v sekvenciách, ktoré majú byť hybridizované. Pre stanovenie presných hybridizačných podmienok je možné použiť štandardné postupy tohto odboru, viď Sambrook et al., 9.47 až 9.51 v Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, USA (1989). DNA MCCS1 α majúca sekvenciu SEQ ID NO: 30 bola uložená v zbierke ATCC (American Type Culture Collection, 12301, Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, USA 3. novembra 1995, ako inzert v plazmide pBSHFB/HT2-27 v E. coli DH5 α a bolo jej pridelené prírastkové číslo zbierky ATCC 69951. DNA MCCS1 β majúca sekvenciu SEQ ID NO: 32 bola uložená v zbierke ATCC 7. novembra 1995, ako inzert v plazmide 517 v E. coli DH5 α a bolo jej pridelené prírastkové číslo zbierky ATCC 69950.

Informácie o sekvenciách DNA uvedené v opise tohto vynálezu umožňujú identifikovať a izolovať DNA kódujúce príbuzné molekuly dobre známymi technikami, ako je hybridizácia DNA/DNA opísaná hore a klonovanie pri použití reťazovej reakcie katalyzovanej polymerázou (PCR). Ako ukazuje jedna séria príkladov, znalosť sekvencie cDNA kódujúcej MCCS1 umožňuje izoláciu DNA/DNA hybridizáciou sekvencií genómovej DNA kódujúcich kinázu a regulačných sekvencií riadiacich expresiu, ako sú promotory, operátory apod. Podobne tiež znalosť čiastočnej sekvencie cDNA kódujúcej MCCS1 β umožňuje izolovať úplnú cDNA. Podobne sa tiež očakáva, že DNA/DNA hybridizačné postupy vykonávané pri použití sekvencií DNA podľa tohto vynálezu za stringentných podmienok umožnia izolovať DNA kódujúce alelové varianty kinázy príbuznej PIK; nehumánnych druhov enzýmov homologických vzhľadom ku kináza príbuznej PIK a iných štruktúrne príbuzných proteínov vykazujúcich jednu alebo viacej ich enzymatických účinností alebo schopností reagovať s členmi alebo regulátormi v ceste kontrolného prvku bunecného cyklu, na ktorom sa MCCS1 podieľa. Detegovateľne označené polynukleotidy podľa vynálezu budú tiež užitočné pri hybridizačných stanoveniach za účelom detekcie schopnosti buniek syntetizovať MCCS1. Informácie o sekvenciách DNA uvedené v tomto opise tiež umožňujú pri použití stratégií homológnej rekombinácie alebo "knockout" (viď Capecchi, Science, 244: 1288 až 1292 (1989)) vyvinúť hlodavcov, ktorí nie sú schopní exprimovať funkčný MCCS1 alebo ktorí exprimujú variantný MCCS1. Takí hlodavci sú užitoční ako modely pre štúdium aktivít MCCS1 a modulátorov MCCS1 in vivo. O polynukleotidy podľa vynálezu sa tiež môžu opierať diagnostické metódy užitočné pre identifikáciu genetických zmien v mieste MCCS1, ktoré sú príčinou chorobného stavu alebo stavov. Pri použití vynálezu sa tiež stanú dostupnými kódujúce polynukleotidy, ktoré sú schopné regulovať expresiu MCCS1, v takých bunkách, ktoré túto látku obyčajne exprimujú.

Predmetom vynálezu sú tiež autonómne sa replikujúce rekombinantné konštrukty, ako sú vektory plazmidovej a vírusovej DNA, ktoré obsahujú polynukleotidy podľa vynálezu, najmä vektory, v ktorých sú polynukleotidy funkčne viazané k endogénnej alebo heterológnej expresnej kontrolnej sekvencii DNA a transkripčnému terminátoru.

Ďalším aspektom vynálezu sú hostiteľské bunky, najmä unicelulárne hostiteľské bunky, ako prokaryontné a eukaryontné bunky, ktoré sú stabilne transformované alebo transfekované DNA podľa vynálezu spôsobom umožňujúcim expresiu kinázy príbuznej PIK v týchto bunkách. Hostiteľské bunky podľa vynálezu sú vysoko užitočné pri mnohých spôsoboch produkcie MCCS1 vo veľkom meradle, pri ktorých sa bunky pestujú vo vhodnom kultivačnom médiu a požadované enzýmy sa izolujú z buniek alebo média, v ktorom bunky rastú.

Do rozsahu vynálezu spadajú tiež MCCS1 produkty obsahujúce časť alebo celú aminokyselinovú sekvenciu, ktorá je znázornená v SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 4 alebo SEQ ID NO: 33. Očakáva sa, že pri použití hostiteľských buniek cicavcov dôjde k post-translačným modifikáciám (napríklad myristoylácii, glykozylácii, skráteniu, lipidácii a fosforylácii tyrozínu, serínu alebo treonínu), ktoré môžu byť potrebné pre udelenie optimálnej biologickej účinnosti rekombinantným expresným produktom podľa vynálezu. Enzymovými produktmi podľa vynálezu môžu byť polypeptidy s plnou dĺžkou, ich fragmenty alebo varianty. Varianty zahŕňajú produkty MCCS1, v ktorých je jedna alebo viacej špecifikovaných (tzn. prirodzene kódovaných) aminokyselín deletovaných alebo nahradených, alebo v ktorých je jedna alebo viaceré nešpecifikované aminokyseliny pridaná: 1. bez straty kinázovej aktivity špecifickej pre MCCS1; alebo 2. s elimináciou kinázovej aktivity špecifickej pre MCCS1; alebo 3. s elimináciou

schopnosti interakcie s členmi alebo regulátormi cesty kontrolného prvku bunečného cyklu. Substráty pre MCCS1 a proteíny interagujúce s MCCS1 je možné identifikovať rôznymi skúškami.

Substráty pre MCCS1 sa môžu identifikovať skúškou kinázovej aktivity pri použití skúšaných zlúčenín. Kináza MCCS1 sa resuspenduje v kinázovom tlmivom roztoku a inkubuje buď v prítomnosti alebo v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny (napríklad kazeínu, histónu H1 alebo vhodného substrátového peptidu). Molárne množstvo fosfátu premeneného kinázou na skúšanú zlúčeninu sa stanoví autorádiografiou alebo scintiláciou. Premena fosfátu na skúšanú zlúčeninu ukazuje, že skúšaná zlúčenina je substrátom pre kinázu.

Interagujúce proteíny je možné stanoviť nasledujúcimi skúškami:

Prvá skúška, ktorá sa používa podľa vynálezu, predstavuje dvojhybridový screening. Dvojhybridový systém bol vyvinutý pri kvasinkách (Chien et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 9578 až 9582 (1991)) a je založený na funkčnej in vivo rekonštitúcii transkripčného faktoru, ktorý aktivuje reportérový gén. Konkrétne sa polynukleotid kódujúci proteín vykazujúci interakciu s MCCS1 izoluje nasledujúcim spôsobom: Vhodná hostiteľská bunka sa transformuje alebo transfekuje konštruktom DNA zahŕňajúcim reportérový gén, ktorý je pod kontrolou promotora regulovaného transkripčným faktorom obsahujúcim väzbovú doménu DNA a aktivačnú doménu; v hostiteľských bunkách sa exprimuje prvá hybridná sekvencia DNA kódujúca prvý fúzovaný produkt časti alebo celej MCCS1 a buď väzbové domény DNA alebo aktivačné domény transkripčného faktoru; v hostiteľských bunkách sa exprimuje knižnica sekvencií druhej hybridnej DNA kódujúcej druhý fúzovaný produkt časti alebo všetkých väzbových proteínov putatívnej

MCCS1 a väzbovej domény DNA alebo aktivačnej domény transkripčného faktoru, ktorá nebola zavedená do prvého fúzo-
ného produktu; deteguje sa väzba proteínu interagujúceho
s MCCS1 k MCCS1 v konkrétnej hostiteľskej bunke detekciou
produkcie produktu reportérového génu v hostiteľskej bunke;
a z tejto konkrétnej hostiteľskej bunky sa izolujú sekvencie
druhej hybridnej DNA kódujúcej interagujúci proteín. V sú-
časnosti sa pri vykonávaní tejto skúšky prednostne používa
promotor *lexA* na poháňanie expresie reportérového génu, *lacZ*
reportérového génu, transkripčného faktoru obsahujúceho DNA
väzbovú doménu *lexA* a transaktivačnú doménu *GAL4* a kvasinko-
vých hostiteľských buniek.

Iné stanovenia pre identifikáciu proteínov, ktoré
interagujú s MCCS1, môžu zahŕňať imobilizáciu MCCS1 alebo
skúšobného proteínu, detegovateľné značenie neimobilizova-
ného väzbového partnera, spoločnú inkubáciu väzbových par-
tnerov a stanovenie množstva naviazaného značiaceho činidla.
Naviazané značiace činidlo ukazuje, že skúšaný proteín inter-
aguje s MCCS1.

Iný typ stanovenia, ktorým sa identifikujú proteíny
interagujúce s MCCS1, zahŕňa imobilizáciu MCCS1 alebo jej
fragmentu na pevnom nosiči, ktorý je potiahnutý (alebo ktorý
je napustený) fluorescenčným činidlom, značenie skúšaného
proteínu zlúčeninou schopnou excitovať fluorescenčné činidlo,
kontaktovanie imobilizovaného MCCS1 so značeným skúšaným
proteínom, detekciu svetelnej emisie fluorescenčného činidla
a identifikáciu interagujúcich proteínov, ako skúšaných pro-
teínov vyvolávajúcich emisiu svetla fluorescenčného činidla.
Alternatívne je pri tejto skúške možné imobilizovať putatívny
interagujúci proteín a značiť MCCS1.

Do rozsahu tohto vynálezu spadajú tiež protilátky
(napríklad monoklonálne a polyklonálne protilátky, jedno-

reťazcové protilátky, chimérické protilátky, CDR-rúbované protilátky apod.) a iné väzbové proteíny (ako sú proteíny identifikované pri hore uvedených skúškach, ktoré sú špecifické voči MCCS1 kinázam podľa tohto vynálezu. Väzbové proteíny je možné vyvinúť pri použití izolovaných prírodných alebo rekombinantných enzýmov. Väzbové proteíny sú samotné ďalej užitočné pre purifikáciu rekombinantných a prirodzene sa vyskytujúcich enzýmov a pre identifikáciu buniek produkujúcich tieto enzýmy. Konkrétnymi ilustratívnymi monoklonálnymi protilátkami podľa tohto vynálezu sú monoklonálne protilátky produkované hybridomálnymi bunecnými líniami 224C a 224F, ktoré boli uložené v zbierke kultúr ATCC (American Type Culture Collection, 12301, Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, USA) 7. novembra 1996, pričom dostali pridelené prírastkové čísla HB12233 (lína 224C) a HB 12234 (lína 224F). Skúšky zamerané na detekciu a kvantifikáciu proteínov v bunkách a tekutinách môžu zahŕňať jediné protilátku alebo niekoľko protilátok ("sendvičové stanovenie"). Väzbové proteíny sú tiež zjavne užitočné pri modulácii (tzn. blokovaní, inhibícii alebo stimulácii) interakcií enzým/substrát alebo enzým/regulátor. Do rozsahu vynálezu spadajú tiež anti-idiotypické protilátky, ktoré sú špecifické voči väzbovým proteínom pre kinázu príbuznú PIK.

Vynález je založený na predpoklade, že mutácie génu MCCS1 majúce za následok stratu normálnej funkcie produktu génu MCCS1 sú príčinou chorobných stavov človeka, na ktorých sa podieľa zlyhanie kontrolného prvku fázy G₂ bunecného cyklu. Génová terapia zameraná na reštauráciu aktivity MCCS1 by teda bola indikovaná pri liečení takých chorobných stavov (ako je napríklad rakovina vajec). Doprava funkčného génu MCCS1 do vhodných buniek sa vykonáva in vivo alebo ex vivo pri použití vírusových vektorov (napríklad pri použití vektorov odvodených od adenovírusu, adenoasociovaného vírusu alebo retrovírusu) alebo ex vivo pri použití fyzikálnych

metód prenosu DNA (napríklad pri použití lipozómov alebo chemického pôsobenia). Prehľad technológie génovej terapie je možné nájsť v publikáciách Friedmann, Science, 244: 1275 až 1281 (1989); Verma, Scientific American: 68 až 84 (1990) a Miller, Nature, 357: 455 až 460 (1992). Tiež sa predpokladá, že hore uvedená génová terapia by mohla byť užitočná aj pri liečbe iných chorobných stavov človeka, pri ktorých dochádza k bráneniu expresie alebo inhibícii aktivity MCCS1. Predpokladá sa, že terapia "antisense" alebo génová terapia by mohla byť aplikovaná za účelom negatívnej regulácie expresie MCCS1. Kódujúce (antisense) nukleové kyseliny (prednostne 10 až 20bp oligonukleotidy) schopné špecificky viazať kontrolnú sekvenciu expresie MCCS1 alebo MCCS1 RNA sa zavedú do buniek (napríklad prostredníctvom vírusového vektoru alebo koloidného disperzného systému, ako je lipozóm). Kódujúca nukleová kyselina sa naviaže k cieľovej MCCS1 sekvencii v bunke a zabráni transkripcii alebo translácii tejto cieľovej sekvencie. Pre terapeutické využitie tohto vynálezu sú konkrétne uvažované fosfotioátové a metylfosfátové kódujúce oligonukleotidy. Kódujúce oligonukleotidy môžu byť ďalej modifikované polylyzínom, transferin polylyzínom alebo cholesterolovými skupinami u 5' konca.

Okrem toho, keď je napríklad určitá konkrétna forma rakoviny dôsledkom mutácie v inom géne ako géne MCCS1, ako v géne p53, môže sa použiť činidlo inhibujúce transkripciu enzymatickej aktivity MCCS1 a teda kontrolného prvku fázy G₂ bunčného cyklu pre senzitivizáciu rakovinových buniek voči chemoterapii alebo radiačnej terapii. Terapeutickú hodnotu takého činidla je možné osvetliť ďalej uvedeným spôsobom: Súčasná radiačná terapia alebo chemoterapia vo väčšine prípadov nijak nečelí schopnosti p53 mutantnej rakovinovej bunky zaznamenať a opraviť poškodenie DNA, ktoré je dôsledkom liečby. Vďaka tomu si môže rakovinová bunka jednoducho opraviť poškodenú DNA. Modulačné činidlá podľa tohto

vynálezu môžu teda slúžiť ako adjuvanty pri chemoterapii a radiačnej terapii alebo môžu byť priamo účinné ako chemoterapeutické liečivá.

Činidlá modulujúce MCCS1 kinázovú aktivitu je možné identifikovať inkubáciou skúšanej zlúčeniny s MCCS1 imunopurifikovanou z buniek prirodzene exprimujúcich túto kinázu príbuznú PIK, s MCCS1 získanú z rekombinantných prokaryontných alebo eukaryontných hostiteľských buniek exprimujúcich tento enzým alebo s purifikovanou MCCS1, pričom sa stanovuje účinok skúšanej zlúčeniny na aktivitu MCCS1. Aktivita kinázy príbuznej PIK sa môže merať stanovením počtu ^{32}P -fosfátu preneseného kinázou z gama- ^{32}P -ATP buď na seba samú (autofosforylácia) alebo na exogénny substrát, ako je lipid alebo proteín. Množstvo fosfátu zavedeného do substrátu sa merí scintiláciou alebo autorádiografiou. Zvýšenie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je aktivátorom kinázy MCCS1. Naopak, zníženie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že modulátor je inhibítorom MCCS1 kinázy. Modulátory môžu modulovať ako MCCS1, tak ATM, alebo môžu modulovať len jeden z týchto enzýmov. Činidlá modulujúce MCCS1 sa hľadajú screeningom pri stanovení kinázy, ktoré je opísané hore, pri ktorom je fosforylačným enzýmom ATM.

Pri skúške, ktorá má v súčasnosti prednosť, sa MCCS1 - špecifická protilátka naviazaná na agarózové perly inkubuje s bunecným lyzátom pripraveným z hostiteľských buniek exprimujúcich túto kinázu. Perly sa premyjú, aby sa odstránili proteíny nešpecificky naviazané na perly a potom sa perly resuspendujú v kinázovom tlmivom roztoku. Reakcia

sa zahájí prídavkom gama- ^{32}P -ATP a vhodného exogénneho substrátu, ako lipidu alebo peptidu. Aktivita kinázy sa merí stanovením počtu molov ^{32}P -fosfátu preneseného buď na samotnú kinázu alebo na pridaný substrát. V prednostnom rozpracovaní sa používajú hostiteľské bunky, ktoré neobsahujú endogénnu MCCS1 a/alebo ATM kinázovú aktivitu. Selektivita zlúčeniny ktorá moduluje kinázovú aktivitu MCCS1 sa môže vyhodnotiť porovnaním jej účinku na MCCS1 s účinkom na iné známe kinázy príbuzné PIK. Kombinácia rekombinantných produktov MCCS1 podľa vynálezu s produktmi iných kináz príbuzných PIK v sérii nezávislých stanovení predstavuje systém pre vývoj selektívnych modulátorov MCCS1.

Pri použití stanovenia hore opísaného typu sa môžu na modulačnú aktivitu skúšať ďalej tiež kombinatoriálne knižnice, peptidy a mimetiká peptidov, definované chemické látky, oligonukleotidy a knižnice prírodných produktov.

Skúška zameraná na identifikáciu modulátorov aktivity kinázy MCCS1 sa napríklad vykonáva tak, že sa prípravok obsahujúci kinázu MCCS1 v kinázovom tlmivom roztoku inkubuje s gama- ^{32}P -ATP a exogénnym substrátom pre kinázu jednak v prítomnosti a jednak v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny a merí sa počet molov fosfátu preneseného na substrát. Zvýšenie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je aktivátorom tejto kinázy MCCS1. Naopak, zníženie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že modulátor je inhibítorom tejto kinázy MCCS1.

Skúšanie zamerané na identifikáciu zlúčenín, ktoré modulujú interakciu MCCS1 s inými proteínmi sa môže vykonať ďalej uvedeným spôsobom: Vhodná hostiteľská bunka sa transformuje alebo transfekuje konštruktom DNA zahŕňajúcim reportérový gén, ktorý je pod kontrolou promotora regulovaného transkripčným faktorom obsahujúcim väzbovú doménu DNA a aktivačnú doménu; v hostiteľských bunkách sa exprimuje prvá hybridná sekvencia DNA kódujúca prvý fúzovaný produkt časti alebo celej MCCS1 a väzbové domény DNA alebo aktivačné domény transkripčného faktora; v hostiteľských bunkách sa exprimuje sekvencia druhej hybridnej DNA kódujúcej časť alebo celý proteín, ktorý interaguje s MCCS1 a väzbovou doménu DNA alebo aktivačnú doménu transkripčného faktora, ktorá nebola zavedená do prvého fúzovaného produktu. Účinok skúšanej zlúčeniny na interakciu medzi MCCS1 a proteínom sa vykonáva detekciou väzby proteínu interagujúceho s MCCS1 k MCCS1 v konkrétnej hostiteľskej bunke meraním produkcie produktu reportérového génu v hostiteľskej bunke v prítomnosti alebo v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny; a identifikujú sa modulačné zlúčeniny, ako tie zlúčeniny, ktoré menia produkciu produktu reportérového génu v porovnaní s produkciou produktu reportérového génu v neprítomnosti modulačnej zlúčeniny. V súčasnosti sa pri vykonávaní tejto skúšky prednostne používa promotor *lexA* na poháňanie expresie reportérového génu, *lacZ* reportérového génu, transkripčného faktora obsahujúceho DNA väzbovú doménu *lexA* a transaktivačnú doménu *GAL4* a kvasinkových hostiteľských buniek.

Iný typ stanovenia pre identifikáciu zlúčenín, ktoré modulujú interakciu MCCS1 s interagujúcim proteínom, môžu zahŕňať imobilizáciu MCCS1 alebo prírodného proteínu interagujúceho s MCCS1, detegovateľné značenie neimobilizovaného väzbového partnera, spoločnú inkubáciu väzbových partnerov a stanovenie účinku skúšanej zlúčeniny na množstvo naviazaného značiaceho činidla. Zníženie množstva naviaza-

ného značiaceho činidla v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s množstvom naviazaného značiaceho činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšané činidlo je inhibítorom interakcie medzi MCCS1 a proteínom. Naopak, zvýšenie množstva naviazaného značiaceho činidla v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s množstvom naviazaného značiaceho činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že putatívny modulátor je aktivátorom interakcie medzi MCCS1 a proteínom.

Ešte ďalší typ stanovenia, ktoré sa podľa vynálezu používa na identifikáciu zlúčenín modulujúcich väzbu medzi MCCS1 a interagujúcim proteínom, zahŕňa imobilizáciu MCCS1 alebo jej fragmentu na pevnom nosiči, ktorý je potiahnutý (alebo ktorý je napustený) fluorescenčným činidlom, značenie interagujúceho proteínu zlúčeninou schopnou excitovať fluorescenčné činidlo, kontaktovanie imobilizovanej MCCS1 so značeným interagujúcim proteínom v prítomnosti alebo neprítomnosti skúšanej zlúčeniny, detekciu svetelnej emisie fluorescenčného činidla a identifikáciu modulujúcich zlúčenín, ako skúšaných zlúčenín, ktoré ovplyvňujú emisiu svetla fluorescenčného činidla v porovnaní s emisiou svetla fluorescenčného činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny. Alternatívne je pri tejto skúške možné imobilizovať proteín interagujúci s MCCS1 a značiť MCCS1.

Podľa vynálezu je tiež možné uskutočňovať komplementačné stanovenie založené na bunkách za účelom identifikácie zlúčenín modulujúcich aktivitu MCCS1 alebo ATM. Toto stanovenie zahŕňa komplementáciu fenotypového rysu spojeného s genetickou alteráciou bunky. Tak napríklad genetická alterácia identifikovaná ako *esrl-1* má za následok citlivosť buniek voči poškodeniu DNA v kvasinkových bunkách (Kato et al., *Nuc. Acids Res.* 22 (15): 3104 až 3112 (1994)). Bunky *esrl-1* nie sú schopné zaznamenať poškodenie DNA po expozícii

DNA škodlivým činidlá, ako je ionizačné žiarenie alebo klastogénne činidlo, alebo na toto poškodenie riadne reagovať. Fenotypový rys geneticky pozmenenej bunky sa doplní transformáciou a expresiou M CCS1 alebo ATM v tejto bunke. Transformované bunky sa exponujú pôsobeniu vplyvu poškodzujúceho DNA (napríklad ionizačného žiarenia) v prítomnosti alebo neprítomnosti skúšanej zlúčeniny a merí sa citlivosť buniek na poškodenie DNA. Činidlá ovplyvňujúce citlivosť buniek na škodlivé pôsobenie M CCS1 a/alebo ATM sa identifikujú ako modulátory.

Modulátory M CCS1 môžu ovplyvňovať jej kinázovú aktivitu, jej lokalizáciu v bunke a/alebo jej interakcie s členmi cesty kontrolného prvku bunčného cyklu. Modulátory M CCS1 je možné spracovávať na prostriedky obsahujúce farmaceuticky vhodné nosiče. Také prostriedky môžu prídavne obsahovať chemoterapeutické činidlá. Dávkové množstvá, ktoré sú ilustrované v tomto opise postačujú na moduláciu aktivity M CCS1 in vivo. Selektívne modulátory môžu napríklad zahŕňať polypeptidy alebo peptidy, ktoré sa špecificky viažu k M CCS1 alebo nukleovej kyseline M CCS1, oligonukleotidy, ktoré sa špecificky viažu ku kináza príbuznej PIK alebo nukleovej kyseline kinázy príbuznej PIK a/alebo inej nepeptidovej zlúčeniny (napríklad izolované alebo syntetické organické molekuly, ktoré špecificky reagujú s M CCS1 alebo nukleovou kyselinou M CCS1). Do rozsahu tohto vynálezu spadá tiež použitie mutantných foriem M CCS1, ktoré ovplyvňujú enzymatickú aktivitu alebo bunčnú lokalizáciu M CCS1 divokého typu. V súčasnosti sú za prednostné oblasti kináz príbuzných PIK, ktoré predstavujú ciele pre vývoj selektívnych modulátorov, považované napríklad nasledujúce štyri oblasti: M CCS1 α aminoterminálna efektorová doména (aminokyseliny 1 až 1081 zo SEQ ID NO: 31), M CCS1 β aminoterminálna efektorová doména (aminokyseliny 1 až 1150 zo SEQ ID NO: 33), M CCS1 α rad3+ doména (aminokyseliny 1082 až 2082 zo SEQ ID NO: 31),

MCCS1 β rad3+ doména (aminokyseliny 1151 až 2151 zo SEQ ID NO: 33), MCCS1 α PIK doména (aminokyseliny 2083 až 2410 zo SEQ ID NO: 31) a MCCS1 β PIK doména (aminokyseliny 2152 až 2480 zo SEQ ID NO: 33).

Príklady rozpracovania vynálezu

Vynález je bližšie ilustrovaný v nasledujúcich príkladoch. Príklad 1 podrobne opisuje izoláciu rôznych cDNA kódujúcich kináz MCCS1. Príklad 2 opisuje mapovanie génu MCCS1 človeka v ľudskom chromozómu 3. V príklade 3 je opísaná rekombinantná expresia MCCS1 v bunkách *E. coli*. V príklade 4 je opísaná rekombinantná expresia MCCS1 v hmyzích bunkách. V príklade 4 sú okrem toho uvedené stanovenia, ktorými sa merí aktivita kinázy MCCS1. Príklad 5 opisuje produkciu MCCS1-špecifickej polyklonálnej a monoklonálnej protilátky. V príklade 6 je opísaná imunoprecipitácia aktivity spojennej s MCCS1 kinázou pochádzajúcej z myších vajec. V príklade 7 sa skúša expresia MCCS1 mRNA v rôznych ľudských tkanivách a rakovinových bunčných líniách. V príklade 8 sú opísané analýzy MCCS1 mRNA a expresia proteínu v myších vajciach. V príklade 9 sú opísané analýzy expresie MCCS1 proteínu v miotických bunkách. V príklade 10 sú opísané stanovenia substrátov a interagujúcich proteínov MCCS1. V príklade 11 sú opísané modulátory a stanovenia používané v prípade modulátorov kinázovej aktivity MCCS1. V príklade 12 je opísané komplementačné stanovenie založené na bunkách zamerané na identifikácii modulátorov MCCS1 a/alebo ATM a príklad 13 opisuje kinázovú aktivitu ATM.

P r í k l a d 1

Rôzne cDNA kódujúce kinázu príbuznú PIK MCCS1 boli izolované pri použití série PCR reakcií.

Priradenie aminokyselinových sekvencií *S. pombe* rad3+ (Hari et al., hore uvedená citácia) a *S. cerevisiae* MEC1 (Kato et al., hore uvedená citácia) sa stalo základom pre konštrukciu siedmich degenerovaných oligonukleotidov kódujúcich oblasti najvyššej homológie/najnižšej degenerácie medzi sekvenciami (alebo komplementárnymi k týmto oblastiam) a obsahujúcich vhodné reštrikčné miesta pre uľahčenie klonovania amplifikačných produktov. Tieto oligonukleotidy boli potom použité na stanovenie založené na PCR zamerané na izoláciu príbuznej sekvencie človeka.

Najskôr boli PCR amplifikácie vykonané na prípravkoch cDNA pochádzajúcich z T-buniek potkanov, ľudských jednodjadrových buniek periférnej krvi (PBMC) a genómovej DNA z *S. cerevisiae*. Pre prvotné amplifikácie bolo použitých 5 oligonukleotidových párov: oDH15a/oDH16, oDH15b/oDH16, oDH17a/oDH16, oDH15a/oDH17b a oDH15b/oDH17b. Sekvencie oligonukleotidových prajmerov zahrňajú inozíny a sú uvedené ďalej, pričom pre polohy degenerovaných polynukleotidov je použité názvoslovie IUPAC.

oDH15a (SEQ ID NO: 5)

5' GCA GAC GGA TCC GGI WCI GAY GGI AAY HTI TAY 3'

oDH15b (SEQ ID NO: 6)

5' GCA GAC GGA TCC GGI WCI GAY GGI AAY 3'

oDH16 (SEQ ID NO: 7)

5' GCA GAC GAA TTC RCA RTY RAA RTC IAC RTG 3'

oDH17a (SEQ ID NO: 8)

5' GCA GAC GGA TCC AAR TTY

CCI CCI RTI YTI TAY SAR TGG TT 3'

oDH17b (SEQ ID NO: 9)

5' GCA GAC GAA TCC AAC CAY

TSR TAI ARI AYI GGI GGR AAY TT 3'

Pre PCR sa použije reakčná zmes skladajúca sa z 1X PCR tlmivého roztoku (Perkin Elmer Cetus, Emeryville, Kalifornia, USA), 2 až 3 μ M oDH prajmerov, 1,5mM chloridu mangánatého, 200 μ M fosfátov dNTP a 0,5 μ M polymerázy Ampli-taq. Reakcia sa vykonáva v zariadení Perkin-Elmer Cetus Thermocycler Model 480 za nasledujúcich podmienok: denaturácia pri 94°C počas 1 minúty, teplotná hybridizácia pri 64°C počas 2 minút a predlžovanie pri 72°C počas 1 minúty (3 cykly). Potom sa postup opakuje s teplotnou hybridizáciou pri 60°C (3 cykly), pri 56°C (3 cykly), dokončí sa denaturáciou pri 94°C počas 1 minúty. Nasleduje teplotná hybridizácia pri 54°C počas 2 minút a predlžovanie pri 72°C počas 1 minúty (30 cyklov). Produkty PCR sa oddelia na 2 alebo 4% Tris acetáte EDTA (TAE) agarózovom géli a ofarbí etídium-bromidom. DNA produkty sa vizualizujú UV fluorescenciou.

Z primárnych amplifikácií kvasinkovej genómovej DNA, cDNA T-buniek potkanov a ľudskej PBMC cDNA, poskytne viditeľný amplifikačný produkt iba jediná reakcia, a to reakcia kvasinkovej genómovej DNA (oDH17a/oDH16) za vzniku produktu, ktorý má očakávanú veľkosť v oblasti génu *S. cerevisiae* MEC1 medzi použitými prajmermi. Preto bola uskutočnená ďalšia analýza oDH17a/oDH16 amplifikáciou pri použití T-buniek potkanov a PBMC cDNA. Pre odstránenie oligonukleotidov a "dimérnych prajmerov", ktoré by mohli interferovať s nasledujúcou PCR reakciou boli primárne reakčné zmesi pred reamplifikáciou purifikované.

Bola použitá hniezdová (nested) stratégia PCR a amplifikácie boli opakované s dvojicami prajmerov oDH18a/oDH16 a oDH18b/oDH16 za reakčných podmienok opísaných hore s nasledujúcim usporiadaním cyklu: denaturácia 1 minúta pri 94°C, teplotná hybridizácia 1 minúta pri 55°C a predlžovanie 30 sekúnd pri 72°C (30 cyklov). Sekvencie oligonukleotidových prajmerov oDH18a a oDH18b zahrňajú inozíny a sú uvedené

ďalej, pričom pre polohy degenerovaných polynukleotidov je použité názvoslovie IUPAC.

oDH18a (SEQ ID NO: 10)

5' GCA GAC GGA TCC YTI GGI YTI GGI GAY CGI CA 3'

oDH18b (SEQ ID NO: 11)

5' GCA GAC GGA TCC YTI GGI YTI GGI GAY AGR CA 3'

Pri reamplifikácii primárnych reakčných produktov získaných pri použití kvasinkovej genómovej a ľudskej PMBC cDNA bol pozorovaný približne 90bp produkt (čo zodpovedá očakávanej veľkosti amplifikačného produktu v prípade použitia týchto prajmerov. Žiadny 90bp produkt nebol pozorovaný v prípade reamplifikácie primárneho reakčného produktu cDNA z T-buniek potkanov, a preto nebola táto reakcia ďalej analyzovaná.

Okrem približne 90bp produktu bolo tiež prítomných niekoľko nešpecifických pásov, hoci týchto nešpecifických pásov bolo podstatne menej, ako keď bola reamplifikácia vykonaná s primárnym reakčným produktom získaným pri použití oDH17a/oDH16. Zatiaľ čo približne 90bp produkt bol prítomný v reamplifikačných produktoch získaných pri použití ako oDH18a/oDH16, tak oDH18b/oDH16 a primárneho reakčného produktu kvasinkovej genómovej DNA, fragment s vhodnou veľkosťou bol v prípade reamplifikácie ľudského primárneho reakčného produktu PMBC cDNA získaný len pri použití oDH18a/oDH16. Predpokladá sa, že táto skutočnosť odráža využitie kodónu v ľudskom géne (porovnaj prajmery oDH18a a oDH18b). Približne 90bp produkt z reamplifikácie primárneho reakčného produktu ľudskej PMBC cDNA pri použití oDH18a/oDH16 bol purifikovaný na géli a subklonovaný do klonovacieho vektoru pBluescript SKII+ (Stratagene, La Jolla, Kalifornia, USA) a sekvenovaný.

Analýza sekvencie kódovanej 90bp produktom ukázala, že dedukovaná aminokyselinová sekvencia bola podobná sekvencii *S. cerevisiae* MEC1 a *S. pombe* rad3+, ale nebola s nimi identická. Pre identifikáciu väčšej oblasti kódujúcej sekvencie a pre rozšírenie porovnania sekvencií bol pre použitie pri prídavných amplifikačných reakciách syntetizovaný nedegenerovaný oligonukleotid, ktorého sekvencia bola označená ako SEQ ID NO: 12

ODH23 5' GACGCAGAATTCACCAGTCAAAGAATCAAAGAG 3'.

Reamplifikácia primárneho reakčného produktu PBMC cDNA s ODH17a/ODH23 viedla k tvorbe 174bp amplifikačného produktu. Tento fragment bol purifikovaný, subklonovaný a sekvenovaný, ako je to opísané hore. Počítačová analýza konceptuálneho translačného produktu potvrdila jeho vzťah (podobnosť, ale nie identitu) k MEC1 a rad3+. Tento fragment PCR sa použil ako próba pre screening plazmidovej knižnice obsahujúcej makrofágovú cDNA za nasledujúcich hybridizačných podmienok: inkubácia nitrocelulóзовých filtrov s rádioizotopom značnými próbami v médiu 3X SSC, 5X Denhardtov roztok, 0,1% sarkozyl, 20mM tlmivý roztok na báze fosforečnanu sodného (pH 6,8), 100 µg/ml jednoreťazcovej DNA z lososej spermy počas 18 až 24 hodín pri 65°C. Premývanie bolo vykonané trikrát v 0,2X SSC, 0,1% SDS pri 65°C počas 30 minút (s výmenami premývacieho tlmivého roztoku). Boli izolované 4 pozitívne klony a pri každom z nich bola stanovená nukleotidová sekvencia. Počítačová analýza týchto 4 sekvencií ukázala, že sa jedná o prekrývajúce sa klony pochádzajúce z miesta vykazujúceho homológiu vzhľadom ku génu rad3+ z *S. pombe*. Klon 517 (ATCC 69950) obsahuje 2,8kbp inzert. Jeho sekvencia DNA je uvedená v SEQ ID NO: 3 a príslušná dedukovaná aminokyselinová sekvencia je uvedená v SEQ ID NO: 4. Tento klon obsahuje otvorený čítací rámec kódujúci aminoterminálny skrátенý proteínový produkt z 870 aminokyselín. Zhoda s C-terminálnou

sekvenciou rad3+ robí 39 %. Proteínový produkt tohto cDNA inzertu bol označený skratkou MCCS1 β .

Sekvencia klonu 517 bola použitá na konštrukciu oligonukleotidov

mo3 5'-CTAGAGAGCCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 13) a

mo6 5'-TCGAGCTATGCTACTAGTGGGC-3' (SEQ ID NO: 14).

Tieto oligonukleotidy boli použité na vytvorenie próby pri použití gélovo purifikovaného fragmentu EcoRI pochádzajúceho z klonu 517, ako templátu. Boli použité nasledujúce podmienky PCR: 50 ng fragmentu DNA, 1X PCR tlmivý roztok (Perkin-Elmer Cetus), 1,5mM chlorid horečnatý, 200 μ M dATP, dGTP a TTP, 1 μ M dCTP, 50 μ Ci α^{32} P-dCTP, 10 ng/ml každého oligonukleotidu, 1U AmpliTaq (Perkin-Elmer Cetus). Reakcia bola uskutočnená v zariadení Perkin-Elmer Cetus Thermocycler Model 480, pričom počiatočný denaturačný cyklus bol vykonaný pri 94°C (4 minúty) a potom nasledovalo 20 cyklov pri 94°C (15 sekúnd) 60°C (15 sekúnd) a 72°C (30 sekúnd). Neinkorporované nukleotidy boli odstránené na stĺpci Stratagene Nuc-trap, Push Column.

Pretože analýzy Northern Blot ukázali, že expresia mRNA zodpovedajúca klonu 517 je najvyššia vo vajciach, bolo 10⁶ klonov z cDNA knižnice ľudských vajec (Stratagene č. 939202) podrobených screeningu s próbou vytvorenou pomocou PCR, pričom bolo získaných 11 klonov. Pre analýzu boli zvolené dva najdlhšie klony HT2 a HT9. HT2 obsahuje 4,7kb inzert (zodpovedajúci sekvencii od nukleotidu 2974 zo SEQ ID NO: 30 za sekvenciou SEQ ID NO: 1 s ohľadom na smer expresie. HT9 obsahuje 5485bp inzert (zodpovedajúci nukleotidom 2152 až 7624 zo SEQ ID NO: 30). Analýza nukleotidovej sekvencie ukázala, že v oblasti spoločnej pre obidva klony cDNA je vložený jediný pár báz T v nukleotidovej polohe 3233 HT9.

Vloženie tohto nukleotidu spôsobuje posun a potom termináciu predpovedaného aminokyselinového čítacieho rámca a zdá sa, že sa jedná o omyl zavedený reverznou transkriptázou do klonu HT9.

Za účelom izolácie klonu obsahujúceho prídavný 2,5kb bol podrobený screeningu 1 milión klonov z každej z troch prídavných cDNA knižníc. cDNA knižnica z fetálneho ľudského mozgu (Stratagene č. 93206), cDNA knižnica z ľudského srdca (Stratagene č. 936207) a cDNA knižnice z ľudskej aorty (ClonTech Laboratories č. HL1136a, Palo Alto, Kalifornia, USA). Sekvencia najkrajnejšej 5' oblasti HT9 bola použitá na konštrukciu a syntézu dvoch oligonukleotidov

oHT9-1 5'-CCTAGTCCAGTAAACTTGC-3' (SEQ ID NO: 15) a

oHT9-4 5'-TTTGCGGCCCTTCCAATATC-3' (SEQ ID NO: 16).

Tieto oligonukleotidy boli použité pre vytvorenie 317bp PCR próby za podmienok, ktoré boli použité pre konštrukciu próby uvedenej hore. Z cDNA knižnice z ľudského srdca ani aorty neboli získané žiadne pozitívne klony, zatiaľ čo z cDNA knižnice z fetálneho ľudského mozgu boli získané 2 pozitívne klony. Jeden z týchto klonov, HFB2, obsahuje 4,5kb cDNA inzert zahŕňajúci približne 2300 bp prídavnej sekvencie. Inzert HFB2 zodpovedá nukleotidom 1 až 3194 zo SEQ ID NO: 30.

Z klonov HFB2, HT9 a HT2 bola skonštruovaná kompozitná cDNA kódujúca MCCS1 α . Tieto tri klony boli spojené. Rozštiepením HFB2 pri použití reštrikčných enzýmov KpnI a Sali bol vytvorený fragment zahŕňajúci 5' koniec tohto kompozitného klonu. Štiepením HT9 pozícií reštrikčných enzýmov KpnI a NotI bol vytvorený fragment obsahujúci 3' konce tohto kompozitného klonu. Tieto izolované fragmenty boli potom ligované do vektoru pBS SK⁻ (Stratagene), ktorý bol pred tým rozštiepený

reštrikčnými enzýmami SalI a NotI. Oblasť fragmentu NT9 obsahujúca jednonukleotidový inzert bola nahradená fragmentom EcorV obsahujúcim nukleotidy 3174 až 5282 z klonu HT2. Výsledný plazmid obsahujúci 7621pb inzert bol označený názvom pBSHFB2HT2-27 (ATCC 69951). Sekvencia DNA tohto inzertu je uvedená v SEQ ID NO: 1 a zodpovedajúca dedukovaná aminokyselínová sekvencia je uvedená v SEQ ID NO: 2. Kódujúca doména tejto cDNA začína s ATG v nukleotidovej pozícii 333 a končí terminačným kodónom v nukleotidovej polohe 7560, čo predpovedá kódujúcu sekvenciu 2409 aminokyselín a 265kDa proteín. Proteínový produkt tohto cDNA inzertu bol označený skratkou MCCS1 α . Následná analýza sekvencie tohto inzertu v plazmide pBSHFB2HT2-27 (ATCC 69951) ukázala sekvenačné omyly v SEQ ID NO: 1. Opravená sekvencia DNA je uvedená v SEQ ID NO: 23 a zodpovedajúca dedukovaná aminokyselínová sekvencia je uvedená v SEQ ID NO: 24. I ďalšia analýza sekvencie inzertu v plazmide pBSHFB2HT2-27 ukázala sekvenačný omyl v SEQ ID NO: 23. V nukleotidovej pozícii 6317 (SEQ ID NO: 23) bol omylom uvedený "G" a medzi polohami 6338 a 6339 sekvencie chýba "A". Opravená sekvencia DNA MCCS1 α je uvedená v SEQ ID NO: 30 a príslušná dedukovaná aminokyselínová sekvencia je uvedená v SEQ ID NO: 31.

Porovnanie predpovedanej aminokyselínovej sekvencie MCCS1 α z čiastočnou aminokyselínovou sekvenciou MCCS1 β predpovedanou z klonu 517 ukázalo prítomnosť 70aminokyselínovej delécie v produkte MCCS1 α . Aminokyselínová sekvencia klonu 517 MCCS1 β zodpovedá aminokyselínám MCCS1 α v rozmedzí polôh 1611 až 2410 zo SEQ ID NO: 31. K 70aminokyselínovej delícii v MCCS1 α (tzn. delícii 70 aminokyselín, ktoré, pokiaľ by boli vložené, poskytli by produkt totožný s MCCS1 β) dochádza medzi aminokyselínami 2065 a 2066 zo SEQ ID NO: 31, 17 aminokyselín pred (s ohľadom na smer expresie) kinázovou doménou. Pretože si obidva klony uchovávajú otvorený čítací rámec, bol klon cDNA pBSHFB2HT2-27 zrejme vytvorený z alternatívne

zostrihnutej mRNA. Karboxyterminálne domény obsahujúce kinázové domény sú v klone MCCS1 α (aminokyseliny 2083 až 2410 zo SEQ ID NO: 31 a klone MCCS1 β (aminokyseliny 543 až 870 zo SEQ ID NO: 4) totožné.

Kompozitný klon obsahujúci úplnú kódujúcu sekvenciu MCCS1 β (s 70aminokyselinovým inzertom) je uvedený v SEQ ID NO: 32. Aminokyselinová sekvencia dedukovaná z tohto klonu je uvedená v SEQ ID NO: 33. Tento klon je skonštruovaný nahradením sekvencie medzi miestom BSTXI, ktoré sa štiepi za nukleotidom 3229 a miestom NotI v polylinkerovej sekvencii pri 3'-konci pBSHFB2HT2-27 (SEQ ID NO: 1) sekvenciou obsiahnutou v HT2 medzi miestom BstXI a miestom NotI pri 3' konci HT2. Tento klon teda obsahuje sekvencie, ktoré sú identické s nukleotidmi MCCS1 α 1 až 5 159 zo SEQ ID NO: 1 (ktoré kódujú aminokyseliny 1 až 1609 zo SEQ ID NO: 2) pripojené k sekvenciám, ktoré sú identické s nukleotidmi klonu 517 v polohe 1 až 2610 v SEQ ID NO: 3 (ktoré kódujú aminokyseliny 1 až 870 zo SEQ ID NO: 4). Ako už bolo uvedené hore, následná sekvenčná analýza odhalila omyly v nukleotidoch 1 až 5159 v SEQ ID NO: 1. Opravená DNA MCCS1 β a dedukované aminokyselinové sekvencie zahrňajúce rovnaké opravy, aké sa vyskytujú v sekvenciách MCCS1 α SEQ ID NO: 23 a 24, sú uvedené ako sekvencie SEQ ID NO: 25 a 26. Klon zodpovedajúci SEQ ID NO: 25 predstavuje cDNA kódujúcu MCCS1 β kinázu v úplnej dĺžke. Ďalšie sekvencie MCCS1 β zahrňajú opravy chýb, ktoré boli identifikované pri novom sekvenovaní klonu MCCS1 α a sú znázornené v SEQ ID NO: 32 a 33.

Produkty MCCS1 je možné rozdeliť do troch oblastí na základe podobnosti s inými kinázami príbuznými PIK. Tieto oblasti zahrňajú: aminoterminálnu doménu (MCCS1 α aminokyseliny 1 až 1081 zo SEQ ID NO: 31 a MCCS1 β aminokyseliny 1 až 1150 zo SEQ ID NO: 33), oblasť, ktorá je podobná rad3+ (MCCS1 α aminokyseliny 1082 až 2082 zo SEQ ID NO: 31 a MCCS1 β

aminokyseliny 1151 až 2151 zo SEQ ID NO: 33) a doménu PIK (MCCS1 α aminokyseliny 2083 až 2410 zo SEQ ID NO: 31 a MCCS1 β aminokyseliny 2152 až 2480 zo SEQ ID NO: 33), ktorá zahŕňa kinázovú doménu. Aminoterminálna oblasť a oblasť rad3+ sú regulačné domény modulujúce kinázovú aktivitu enzýmu a tieto oblasti sa podieľajú na interakciách s asociovanými proteínmi.

Výsledky porovnania nukleotidových a aminokyselinových sekvencií MCCS1 α a MCCS1 β so sekvenciami iných kináz príbuzných PIK a nepríbuzných PIK sú uvedené v tabuľke 1. Konkrétne bol porovnávaný 3' koniec MCCS1 α (nukleotidy 6579 až 7652 zo SEQ ID NO: 30, ktoré kódujú kinázovú doménu), 3' koniec MCCS1 β (nukleotidy 1627 až 2379 zo SEQ ID NO: 32, ktoré kódujú kinázovú doménu), doména rad3+ MCCS1 α (nukleotidy 3576 až 6578 zo SEQ ID NO: 30) a doména rad3+ MCCS1 β (nukleotidy 1 až 1626 klonu 517 zo SEQ ID NO: 3) s analogickou oblasťou ľudského ATM [Savitski et al., hore uvedená citácia], humánnej DNA-PK [Huntley et al., Cell, 82: 849 až 856 (1995)], ľudského FRAP [Brown et al., hore uvedená citácia], ľudského p110 [Hu et al., Mol. Cell. Biol. 13(12): 7677 až 7688 (1993)], *S. cerevisiae* MEC1 [Weinert et al., Genes Def., 8(6): 652 až 665 (1994)], *S. pombe* rad3+ [Seaton et al., hore uvedená citácia a Hari et al., Cell., 82: 815 až 821 (1995)] a cAMP dependentné proteín kinázy (PKA) [Beebe et al., Mol. Endocrinol., 4(3): 465 až 475 (1990)]. V tabuľke 1 je pre každú kinázu zhoda (totožnosť) nukleotidov v percentách uvedená na hornom riadku, zhoda (totožnosť) aminokyselín je uvedená na prostrednom riadku a podobnosť aminokyselín v % (tzn. identické aminokyseliny a konzervatívne obmeny aminokyselín vrátane) je uvedená na spodnom riadku. Označenie "konzervatívne obmeny", ako sa používa v tejto súvislosti označuje biologicky podobné zvyšky. Ako príklady konzervatívnych obmien je možné uviesť nahradenie hydrofóbneho zvyšku, ako je zvyšok izoleucínu, valínu, leucínu alebo metionínu, iným takým zvyškom alebo

nahradenie polárneho zvyšku iným polárnym zvyškom, ako napríklad nahradenie lyzínu arginínom, kyseliny aspartovej kyselinou glutámovou, asparagínu glutamínom apod. Skratka "NS" uvedená v tabuľke 1 znamená, že príslušná hodnota nebola stanovená buď z toho dôvodu, že nukleotidová sekvencia kódujúca kinázu (tzn. rad3+) nebola verejne dostupná alebo z toho dôvodu, že kináza (tzn. FRAP, p110 β alebo PKA) neobsahuje konkrétne porovnávanú doménu.

T a b u l' k a 1

Proteín kináza	MCCS1 α /MCCS1 β kinázová doména	MCCS1 α <i>rad3</i> + doména	MCCS1 β <i>rad3</i> + doména
<i>S. pombe rad3</i> +	ND	ND	ND
	56	22	30
	72	46	53
<i>S. cerevisiae</i> <i>MEC1</i>	51	42	44
	45	21	24
	63	46	49
h - ATM	50	41	41
	38	22	24
	60	46	47
h - DNA-PK	43	39	43
	29	19	20
	53	45	49
h - FRAP	45	ND	ND
	37	ND	ND
	61	ND	ND
h - p110 β	45	ND	ND
	24	ND	ND
	54	ND	ND
h - PKA	39	ND	ND
	16	ND	ND
	39	ND	ND

P r í k l a d 2

Prostredníctvom stanovenia založeného na PCR bol gén MCCS1 zamapovaný do chromozómu 3. Ako templát boli použité ľudské/hlodavčie somatické bunecné hybridy obsahujúce rôzne ľudské chromozomálne panely dostupné v NIGMS Human Genetic Mutant Cell Repository [Drwina et al., Genomics, 16: 311 až 314 (1993)].

Pre amplifikáciu časti tohto génu boli použité dva oligonukleotidové prajmery oDH23 (SEQ ID NO: 12) a

oDH26 5' TGGTTTCTGAGAACATTCCTGA 3' (SEQ ID NO: 19),

založené na cDNA sekvencii MCCS1 α . Tieto prajmery poskytnú 237bp PCR produkty. PCR sa vykonáva za týchto podmienok: 50 ng genómovej DNA, 0,5 μ g každého z prajmerov, 200 μ M rôznej dNTP, 1,5mM chlorid horečnatý, 1X PCR tlmivý roztok (Perkin-Elmer Cetus) a jedna jednotka polymerázy Amplitaq (Perkin-Elmer Cetus) v reakčnom objeme 25 μ l. Vzorky boli denaturované 4 minúty a potom bolo vykonaných 35 cyklov denaturácie (45 sekúnd), teplotná hybridizácia (30 sekúnd) a predlžovanie (45 sekúnd) v zariadení Model 480 Cetus Thermocycler. 5 μ l výsledného produktu PCR bolo podrobených elektroforéze na 3% agarózovom géli a ofarbených etídiumbromidom. DNA zodpovedajúca hybridu ľudského/hlodavčieho chromozómu 3 poskytla pozitívny amplifikačný produkt.

Pri druhom súbore amplifikačných reakcií boli rovnaké oligonukleotidové prajmery použité na sublokalizáciu génu MCCS1 do špecifickej oblasti chromozómu 3. Templáty pre tieto amplifikácie zahŕňali vzorky DNA od pacientov s obmedzeným chromozómom 3 [Leach et al., Genomics 24: 549 až 556 (1994)]. Amplifikácie boli uskutočňované spôsobom opísaným

v predchádzajúcom odseku. Profil pozitívnych amplifikačných produktov zúžil lokalizáciu do intervalu q21 až q25.1.

P r í k l a d 3

Polynukleotidy kódujúce karboxyterminálne časti kinázy MCCS1 β príbuznej PIK boli exprimované rekombinantnými technikami v *E. coli*.

Boli skonštruované dva expresné plazmidy *E. coli* exprimujúce buď karboxyterminálny aminokyselinový zvyšok 423 alebo 571 kinázy v expresnom/purifikačnom systéme s fúzovaným proteínom Pinpoint (Promega, Madison, Wisconsin, USA). Použitý postup sa dá v krátkosti opísať takto: sekvencia DNA kódujúca karboxyterminálnu časť kinázy (nukleotidy 1339 až 2630 alebo nukleotidy 898 až 2630 zo SEQ ID NO. 3) sa fúzuje do rámca s karboxylovým koncom 13kDa peptidu pochádzajúceho z transkarboxylázového komplexu *Propionibacterium shermanii*. Táto oblasť podlieha biotinácii v *E. coli*, a teda poskytuje prostriedok pre monitorovanie expresie a purifikácie fúzovaných proteínov. Expresia sa poháňa tac promotorom v "pinpointe" Xa3. Expresia fúzovaného proteínu sa indukuje 0,1mM IPTG a potvrdí pri použití streptavidin alkalickéj fosfatázy pri použití formátu pseudo-Western podľa inštrukcií výrobcu.

P r í k l a d 4

Rekombinantné verzie MCCS1 môžu byť tiež exprimované v kvasinkách alebo hmyzích bunkách SF9 pri použití baculovírusového expresného systému. Kináza FRAP bola exprimovaná, purifikovaná a bola enzymaticky účinná po expresii v systéme baculovírusu (Brown et al., hore uvedená citácia).

Kódujúca oblasť MCCS1 sa fúzuje pri aminokonci k heterologickej peptidovej sekvencii, ako značiacej (tag) sek-

vencii FLAG

MDYKDDDDK (SEQ ID NO: 20)

alebo 6-histidínovej značke (tag) a rekonštruuje do vhodných vektorov. Po expresii v hmyzích bunkách sa použije monoklonálna protilátka rozoznávajúca značku FLAG (Eastman Kodak, Rochester, New York, USA) pre purifikáciu veľkých množstiev fúzovaného proteínu FLAG-kináza príbuzná PIK). Infikované hmyzie bunky sa inkubujú 48 hodín a potom podrobí lýze v lyzačnom tlmivom roztoku (25mM 2-glycerolfosfát, 50mM fosforečnan sodný s pH 7,2, 0,5% Triton-X 100, 2mM EDTA, 2mM EGTA, 25mM fluorid sodný, 100 μ M vanadičnan sodný, 1mM PMSF, 1 μ g/ml leupeptín, 1 μ g/ml pepstatín, 1mM benzamidín a 2mM DTT). Exprimované fúzované proteíny FLAG sa purifikujú na stípci afinitnej živice M2 (Eastman Kodak) obsahujúcej anti-FLAG protilátku. Stípec sa premyje 20 stípcovými objemami lyzačného tlmivého roztoku, 5 objemami 0,5M chloridu lítneho, 50mM Tris s pH 7,6 a 1mM DTT a potom sa eluuje buď 0,1M glycínom s pH 3,0 s nasledujúcou okamžitou neutralizáciou, alebo sa vykoná kompetitívna elúcia pri použití peptidu FLAG. V prípade proteínov značených 6 histidínmi sa na purifikáciu proteínu použije Ni-NTA agaróza (Qiagen).

Krátko po podaní prihlášky USSN 08/558,666 opísali Antony M. Carr a jeho spolupracovníci (osobné zdelenie) gén identifikovaný ako ATR. ATR zrejme kóduje rovnaký alebo blízko príbuzný proteín MCCS1, čo vyplýva z porovnania aminokyselinových sekvencií ATR a MCCS1. Sekvencia DNA ATR je uvedená ako SEQ ID NO: 28 a dedukovaná aminokyselinová sekvencia ako SEQ ID NO: 29. Rozdiely medzi ATR a MCCS1 β zahŕňajú: ATR obsahuje prídavne 98 aminokyselinových zvyškov pri N-konci, v nukleotidovej polohe 1284 (SEQ ID NO: 32) sa vyskytuje konzervatívna zmena bázy z "A" (MCCS1 β) na "T" (ATR) a v nukleotidovej polohe 4176 je prítomná prídavná konzervatívna zmena bázy z "C" (MCCS1 β) na "T" (ATR).

Značka FLAG bola fúzovaná k aminokoncu skrátenej molekuly ATR postrádajúcej prvých 66 aminokyselín ATR. Značka FLAG bola pridaná PCR nasledujúcim spôsobom: na PCR reakciu sa použije oligomér FLAG-ATR

5'-CGGGATCCGCCATGGACTACAAGGACGATGACAAGATGTTGCTTGATTTTC-3'

a oligomér HFB24

5'-CTTAAGCCGCATGAGCACACCGTC-3'.

PCR sa uskutočňuje za nasledujúcich podmienok: 100 ng pCDNAATR (získané od A. M. Carra) ako templát, 1X PCR tlmivý roztok (Perkin-Elmer Cetus), 1,5mM chlorid horečnatý, 200 μ M každý z dATP, dGTP, dCTP a TTP, 10 ng/ μ l každého z prajmerov, 1U AmpliTaq (Perkin-Elmer Cetus). Reakčná zmes sa denaturuje pri 94°C (4 minúty) a potom sa vykoná 30 cyklov pri 94°C (30 sekúnd), 60°C (30 sekúnd) a 72°C (30 sekúnd). Výsledný, približne 800bp PCR produkt sa štiepi BamHI a NheI a liguje k 10kb fragmentu ATR expresného plazmidu cicavca, pCDNAATR rozštiepenému BamHI a BstXI spolu so zvyškom ATR kódujúcich sekvencií obsiahnutých v 2,5kb BstXI až NheI fragmentu. Sekvenčná analýza potvrdí adíciu značky FLAG. Inzert obsiahnutý v tomto plazmide sa potom použije na konštrukciu baculovírusového expresného plazmidu, ktorý má exprimovať FLAG-značený ATR-trunkát. 5' koniec ATR obsiahnutý vo fragmente BamHI až BstXI a 3' koniec ATR obsiahnutý vo fragmente BstXI až Sali pochádzajúcim z pBTM ATR sa liguje k baculovírusovému expresnému vektoru, pFB (Gibco/BRL), ktorý bol rozštiepený BamHI a Sali. Tento plazmid bol označený skratkou pFMBCCS/ β FLAG.

Úplná kódujúca oblasť ATR bola fúzovaná pomocou PCR pri aminokonci k šesť-histidínovej značke. Pri PCR reakcii, ktorej účelom bolo pridať šesť-histidínovú značku k sekven-

ciám kódujúcim aminokoniem ATR, boli použité oligonukleotidy MCCS6his

5'-CGGGATCCAGCATGCATCACCATCACCATCACATGGGGGAACATGGGC-3'

a FrpI

5'-CATGACCACTGGCCATTCCACACG-3'.

PCR sa uskutočnila za týchto podmienok: Ako templát bolo použitých 100 ng PstA 12ATR (získaného od A. M. Carra); 1X PCR tlmivý roztok (Perkin-Elmer Cetus); 1,5mM chlorid horečnatý, vždy 200 μ M dATP, dGTP, dCTP a TTP; 10 ng/ μ l každý prajmer, 1U AmpliTaq (Perkin-Elmer Cetus). Reakčná zmes bola denaturovaná 4 minúty pri 94°C a potom bolo vykonaných 25 cyklov pri 94°C (30 sekúnd), 60°C (30 sekúnd) a 72°C (30 sekúnd). Približne 800bp PCR produkt bol rozštiepený BamHI a MscI a ligovaný k dvoma iným fragmentom, 10kb fragmentu z pcDNAATR, rozštiepenému BamHI a BstXI a približne 3kb fragmentu MscI až BstXI obsahujúcemu zvyšok ATR kódujúci sekvencie. Adícia šesť-histidínovej značky bola overená analýzou sekvencie. Výsledný plazmid kódujúci molekulu ATR s úplnou dĺžkou označenej šesť-histidínovou značkou bol označený ako pcDNA6hisATR.

Pre zostrojenie baculovírusového expresného plazmidu exprimujúceho celú kódujúcu sekvenciu ATR bol 1,2kb BamHI až AgeI fragment z pFBMCCS/ β FLAG ligovaný k BamHI až AgeI fragmentu z pcDNA6hisATR. Výsledný plazmid označený ako pFB/His-X6MCCS1 bol transformovaný do E. coli kmeňa DH5 α (Gibco/BRL) za účelom screeningu rekombinantov. Plazmid bol purifikovaný pri použití súpravy Wizard Mini-Prep Kit (Promega) a potom transformovaný do buniek E. coli α SF9 (Invitrogen) pri použití protokolu Cellfectin opísaného firmou Gibco/BRL.

48 hodín po transfekcii sa peleta buniek SF9 a baculovírus produkovaný tranfekovanými bunkami zoberie. Vírus sa skladuje pri 4°C v Graceho úplnom médiu s obsahom 10 % FBS, zmesi penicilínu a streptomycínu a gentamicínu. Tento vírusový prípravok sa použije na vytvorenie rezervného vírusového prípravku s vysokým titrom (P2). Rezervný vírusový prípravok P2 sa použije na infekciu 50ml kultúry buniek SF9. Bunky sa zhromaždia 48 hodín po infekcii a odstredia pri nízkej rýchlosti, aby došlo k peletizácii bez lýzy. Bunečná peleta sa pred lýzou skladuje 24 hodín pri -20°C. Bunky sa podrobia lýze v 5 ml lyzačného tlmivého roztoku (50mM Tris, pH 8,0; 500mM chlorid sodný, 1% NP40; 100µM PMSF). Expresia ATR sa potvrdí imunoblotom pri použití polyklonálnej protilátky anti-AgDH2, ako próby. Baculovírus FBHisX6 ATR produkoval približne 300kDa proteín, ktorý bol imunoreaktívny s anti-AgDH2 protilátkami a spoločne migroval s proteínom v extrakte buniek z myších vajec.

Rezervný vírusový prípravok P2 bol tiež použitý na infekciu dvojlitrovej kultúry buniek SF9. Bunky boli zhromaždené 48 hodín po infekcii, odstredené pri nízkej rýchlosti, aby došlo k peletizácii bez lýzy a peleta bola skladovaná pri -20°C. Bunečná peleta zo 150 ml kultúry bola podrobená lýze v 7,5 ml lyzačného tlmivého roztoku (50mM fosforečnan sodný, pH 7,2; 0,5% NP-40; 10mM imidazol, 25mM fluorid sodný, 100µM vanadičnan sodný; 0,5mM AEBSF; 1 µg/ml leupeptín; 1 µg/ml pepstatín A) a lyzát bol inkubovaný na ľade počas 15 minút. Potom bol lyzát 30 minút odstredovaný pri 10 000 x g. Supernatant bol odstránený a všetka DNA v lyzáte získanom z rozbitých jadier bola podrobená šmykovému namáhaniu odsatím ihlou číslo 20. Časticová látka bola odstránená filtráciou cez filter s priemermi pórov 0,8 µm a potom cez filter s priemermi pórov 0,2 µm. V čírom lyzáte bola nastavená koncentrácia β-merkptoetanolu 5mM a chloridu sodného 0,4M. Stĺpec Ni-NTA-agarózy s objemom 1 ml (Qiagen)

bol ekvilibrovaný v tlmivom roztoku A (0,4M chlorid sodný; 5mM β -merkaptoetanol; 0,1% Triton X100, 50mM fosforečnan sodný; 10mM imidazol; 25mM fluorid sodný; 100 μ M vanadičnan sodný; 0,5mM AEBSF; 1 μ g/ml leupeptín a 1 μ g/ml pepstatín A) a potom bol na stípec nanosený vyčerený lyzát. Nanášanie vzorky bolo vykonané prietokovou rýchlosťou 0,25 ml/min. Potom bol stípec premytý 5 ml tlmivého roztoku A a eluovaný 10 ml tlmivého roztoku A s imidazolovým gradientom 50 až 500mM. Boli zberané frakcie s objemom 0,5 ml a tieto frakcie boli skúšané na kinázovú aktivitu nasledujúcim spôsobom: 5 μ l každej frakcie bolo inkubovaných v kinázovom tlmivom roztoku, 10 μ Ci 32 P-gama ATP, 10 μ M ATP a 5 μ g substrátu PHAS-1 (Stratagene) a inkubovaných 20 minút pri 37°C. Reakčná zmes bola nanosená na fosfocelulózové rotačné stípce a centrifugovaná pri 2500 x g. Stípce boli dvakrát premyté 0,5 ml 75mM kyseliny fosforečnej a raz 0,5 ml absolútneho etanolu. Fosfocelulózové disky boli potom prenesené do scintilačných nádob a bola zaznamenaná rádioaktivita prenesená do proteínov PHAS-1 v počtoch rozpadov za minútu. Aktivita voči PHAS-1 bola zistená vo frakciách 4 až 9 a imunoblotová analýza potvrdila, že tiež ATR bol prítomný v rovnakých frakciách.

Plazmidová DNA kódujúca MCCS1 bola transformovaná do diploidného kvasinkového kmeňa esrl-1

Mata leu2-1 his4-4can1 ura3 cyh2 ade6 ade2 esrl-1/MAT α
leu2-27his4 trp1 met2 ade2 esrl-1

a bunky boli pestované do semilogaritmickej fázy v médiu obsahujúcom buď galaktózu alebo glukózu. Bunky boli pelletizované a premyté. Všetky stupne boli vykonávané pri 4°C. Bunečná pasta bola resuspendovaná v tlmivom roztoku (20mM Tris s pH 8,0, 300mM chlorid sodný, 10% glycerol, 0,1mM PMSF, 0,25 mg/ml pepstatín, leupeptín a aprotinín) a potom

boli bunky podrobené lýze vo francúzskom lise alebo pri použití sklenených periel. Po nízkorychlostnom otáčaní (10K) a vysokorychlostnom otáčaní (100K) bola lýza overená mikroskopicky a supernatant bol nanesený na 1,5 ml stĺpci Ni-NTA agarózy (Qiagen, Inc., Chatsworth, Kalifornia, USA), ktorý bol predbežne premytý 1X tlmivým roztokom. Stĺpec bol premytý 6 objemami stĺpca tlmivého roztoku a potom bol postupne eluovaný 8 ml 10mM, 50mM, 100mM a 250mM imidazolu v tlmivom roztoku. Frakcie boli zhromaždené a bola vykonaná analýza Western pri použití 15 μ l každého elučného piku. Kinázová aktivita bola meraná spôsobom opísaným hore.

P r í k l a d 5

Polyklonálne a monoklonálne protilátky špecifické voči MCCS1 boli vytvorené pri použití štandardných techník tohto odboru.

Boli skonštruované dva rozdielne bakteriálne expresné plazmidy, pGEX1-MEC a pGEX3-MEC pre rekombinantnú produkciu častí polypeptidu MCCS1, ako produktov fúzovaných ku karboxylovému koncu glutation S-transferázy (GST). Obidva plazmidy boli použité na vytvorenie antigénov AgDH-2 (z pGEX1-MEC) a AgDH-3 (z pGEX3-MEC) pre použitie pri štandardnom imunizačnom protokole. p-GEX1-MEC obsahuje EcoRI fragment kódujúci aminokyselinové zvyšky 566 až 870 zo SEQ ID NO: 4, ktorý je fúzovaný k GST vo vektore pGEX1 (Pharmacia Biotech, Milwaukee, Wisconsin, USA); p-GEX3-MEC obsahuje EcoRI fragment kódujúci aminokyselinové zvyšky 118 až 567 zo SEQ ID NO: 4, ktorý je fúzovaný k GST vo vektore pGEX3 (Pharmacia Biotech). Indukcia promotora pGEX tac 0,1mM IPTG viedla k vysokej úrovni expresie každého fúzaného proteínu v nerozpustnej forme (inkluzné telesá). Po lýze indukovaných kultúr vo francúzskom lise boli extrakty z AgDH-2 a AgDH-3 centrifugované cez 35% roztok sacharózy

obsahujúcej 0,1M chlorid sodný, 0,01M Tris s pH 7,5 a 0,001M EDTA (STE). Pelety boli dvakrát premyté a potom resuspendované v STE.

Pre vytvorenie polyklonálneho antiséra v králikoch boli AgDH-2 a AgDH-3 ďalej purifikované pri použití preparatívnej elektroforézy na SDS polyakrylamidovom géli a elektroelúciou každého antigénu z plátkov gélu. Primárna imunizácia samíc novozélandského bieleho králika bola vykonaná vždy pri použití 200 µg každého antigénu zmiešaného s úplným Freundovým adjuvantom. Tento prostriedok bol podaný subkutánnou injekciou v niekoľkých miestach. Následné imunizácie boli vykonané pri použití 100 µg antigénu zmiešaného s neúplným Freundovým adjuvantom približne v 21-denných intervaloch. Odbery krvi boli uskutočnené po 3., 4. a 5. imunizáciách. Analýza Western blot extraktov tkaniva ľudských vajec ukázala reaktivitu protilátky proti približne 270kDa proteínu v imúnnom, ale nie v preimúnnom antiséru. Imúnne sérum okrem toho ukázalo reaktivitu proti MCCS pinpoint fúzovaným proteínom opísaným v príklade 3, čo predstavuje dôkaz vytvorenia MCCS1 špecifických protilátok.

MCCS1-špecifické protilátky boli purifikované ďalej uvedeným spôsobom. Prípravky s inkluznými telesami z AgDH-2 a AgDH-3 boli kopulované ku kyanogenbromidom (CNBr)-aktivovanej Sepharose (Pharmacia, Alameda, Kalifornia, USA). Antigen (2 mg) bol solubilizovaný v 1% SDS (konečný objem 4 ml) a dialyzovaný cez noc proti kopulačnému tlmivému roztoku (0,1M hydrogenuhličitan sodný/0,1% SDS). Ku každému antigénovému prípravku bolo pred inkubáciou s CNBr Sepharose pridaných 0,5 ml 5M chloridu sodného. Lyofilizovaná CNBr Sepharose (0,4 g/antigen) bola resuspendovaná v 1mM kyseline chlorovodíkovej a premytá vo fritovom filtre 250 ml 1mM kyseliny chlorovodíkovej pridanej v niekoľkých alikvótnych dieloch behom 15 minút. CNBr-Sepharose premytá kyselinou

chlorovodíkovou bola potom prenesená do 15ml skúmavky so zaklápacím uzáverom a premytá 2 x 5 ml kopulačného tlmivého roztoku. K premytej Sepharose bol potom pridaný prípravok s dialyzovaným antigénom a potom nasledovala inkubácia pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny na pomaly sa otáčajúcom kotúči. Sepharose bola raz premytá 5 ml kopulačného tlmivého roztoku, raz 10 ml 0,1M Tris s pH 8,0 a potom inkubovaná v 10 ml 0,1M Tris s pH 8,0 2 hodiny pri teplote miestnosti, aby boli blokované všetky zvyšné reaktívne skupiny živice. Kopulačná účinnosť bola podľa analýzy SDS-PAGE 60 až 80%. Stĺpce s antigénom boli potom premyté 15 ml 6M hydrochloridu guanidínu (na odstránenie nekopulovaného antigénu), 25 ml tlmivého roztoku A (50mM Tris, pH 7,4), 15 ml tlmivého roztoku B (4,5M chlorid horečnatý/1 mg/ml BSA/50mM Tris s pH 7,4) a potom 50 ml tlmivého roztoku A. Potom bolo 30 ml králičieho séra z imunizovaných zvierat (králik 4747 imunizovaný AgDH-3 a králik 4779 imunizovaný AgDH-2) nechaných prejsť stĺpcom s príslušným antigénom v priebehu 3 hodín. Potom boli stĺpce premyté 20 ml tlmivého roztoku A, 40 ml 1M hydrochloridu guanidínu a potom ekvilibrované pri použití ďalších 20 ml tlmivého roztoku A. Elúcia protilátok anti-AgDH-3 a anti-AgDH-2 z príslušných antigénových stĺpcov bola potom vykonaná 10 ml tlmivého roztoku B. Boli zoberané 1ml frakcie. Frakcie obsahujúce IgG boli spojené a dialyzované proti 1 litru fosforečnanom tlmeného roztoku chloridu sodného (PBS) počas 3 hodín a potom cez noc proti 1 litru PBS s obsahom 35 % glycerolu.

Kopuláciou 15-aminokyselinového peptidu (zvyšky 1359 až 1373) ku Keyhole Limpet Hemocyanin - pri použití EDC spôsobom opísaným výrobcom (Pierce) a nasledujúcim injekčným podaním kopulovaného imunogénu králikom sa vytvoria antipeptidové protilátky proti ľudskému proteínu ATM. Protilátky sa najskôr vyzrážajú zo séra (# 6076) rovnakým objemom nasýteného roztoku chloridu amónneho a potom sa resuspendujú a dia-

lyzujú proti PBS. Afinitná purifikácia sa uskutoční pri použití peptidového stĺpca pripraveného kopuláciou antigénneho peptidu k Sepharose (Pharmacia) aktivovanej kyanogénbromidom (podľa inštrukcií výrobcu). Potom sa protilátky naviažu na peptidový stĺpec a premyjú 2M KCl-BPS. Elúcia sa vykoná 20 ml 0,1 M NaI (v 1mM tiosíranu sodnom), ktorý sa ihneď nato dialyzuje proti PBS.

Na vytvorenie monoklonálnych protilátok sa samice myši Balb/c imunizujú 50 µg AgDH-2 alebo AgDH-3. Ďalšie myši sa imunizujú 25 až 50 µg AgDH-2 alebo AgDH-3 v spojení s rovnakým molárnym množstvom mAb 61F3B, čo je monoklonálna protilátka vykazujúca špecifickú reaktivitu voči GST. Tretia skupina myší sa imunizuje plátkami polyakrylamidového gélu so SDS, ktorý obsahuje AgDH-2 alebo AgDH-3. Imunogén pre každú skupinu myší sa pripraví v kompletnom Freundovom adjuvans a nasledujúce posilňovacie dávky (25 µg) (podávané v intervaloch približne 21 dní) sa pripravia v nekompletnom Freundovom médiu. Bunečné línie produkujúce monoklonálne protilátky boli izolované spôsobom, ktorý je možné v krátkosti opísať takto: Suspenzia jednotlivých buniek sa vytvorí rozmelením sleziny imunizovaných myší v RPMI bez séra 1640, ktoré je doplnené L-glutamínom (2mM), pyrohroznanom sodným (1mM), penicilínom (10 U/ml) a streptomycínom (100 µg/ml) (RPMI, Gibco, Kanada). Suspenzia buniek sa prefiltruje cez sterilný bunečný sito (Nitex, veľkosť otvoru 212 µm) (Becton Dickinson, Parsippany, New Jersey, USA) a bunky sa dvakrát premyjú centrifugáciou pri 200 x g počas 5 minút s následným resuspendovaním pelety v 20 ml RPMI bez séra. Týmto spôsobom sa pripravia tymocyty odobrané trom naivným myšiam Balb/c.

Myelomárne bunky NS-1 uchovávané v logaritmickej fáze v RPMI s 11 % fetálneho hovädzieho séra (FBS) (Hyclone Laboratories, Inc., Logan, Utah, USA) počas 3 dní pred fú-

ziou sa 5 minút odstreďujú pri 200 x g a vzniknutá peleta sa dvakrát premyje spôsobom opísaným v predchádzajúcom odseku. Po premytí sa objem každej bunecnej suspenzie upraví na 10 ml RPMI bez séra, 10 μ l vzniknutého prípravku sa zriedi v pomere 10 : 100. Z každého zriedeného prípravku sa odoberie 20 μ l a k tejto vzorke sa pridá vždy 20 μ l 0,4% trypanovej modrosti v 0,85% roztoku chloridu sodného (Gibco), zmes sa vnesie do hemacytometru a zmerí.

Slezinové bunky (2×10^8) sa zmiešajú s 4×10^7 buniek NS-1, zmes sa odstredí a supernatant sa odsaje. Bunecná peleta sa rozruší poklepom na skúmavku, k bunkám sa za miešania v priebehu 1 minúty pridajú 2 ml 50% roztoku polyetylén glykolu s molekulovou hmotnosťou 1500 v 75mM HEPES s pH 8,0 a teplote 37°C (Boehringer Mannheim) a potom v priebehu 7 minút 14 ml RPMI bez séra. Pridá sa ďalších 16 ml RPMI a bunky sa 10 minút odstreďujú pri 200 x g. Supernatant sa odloží a peleta sa resuspenduje v 200 ml RPMI s obsahom FBS (15%), hypoxantínu sodného (100 μ M), aminopterínu (0,4 μ M), tymidínu (HAT, Gibco) (16 μ M), IL-6 (Mallinckrodt, Folcrosť, Pensylvánia, USA) (25 U/ml) a $1,5 \times 10^6$ tymocytov/ml. Suspenzia sa rozdelí do 10 96-jamkových platní s plochým dnom pre tkanivové kultúry v množstve 200 μ l/jamka. Bunkám v jamkách sa v čase medzi fúziou a screeningom 3 až 4 x odsaje približne polovina média pomocou ihly č. 18 a toto médium sa nahradí hore opísaným médium, ktoré však obsahuje 10 U/ml IL-6 a neobsahuje tymocyty.

Screening na fúziu sa vykonáva, keď bunky dosiahnu 60 až 80% konfluencie (7. až 9. deň) pri použití ELISA na AgDH-2 versus AgDH-3. Misky Immunlon 4 (Dynatech, Cambridge, MA, USA) sa pri 4°C cez noc poťahujú proteínom v 30mM uhličitanovom tlmivom roztoku s pH 9,6. Na každú jamku pripadne 100 ng proteínu. Misky sa blokujú 0,5% želatínou z rybasej kože v PBS počas 1 hodiny pri 37°C (100 μ g želatíny na jamku),

premyjú 3 x PBS s obsahom Tween 20 (0,05%) (PBST) a pridá sa 50 μ l supernatantu kultúry. Po 30-minútovej inkubácii pri 37°C a premytí, ktoré sa vykonáva hore opísaným spôsobom, sa pridá 50 μ l konjugátu chrovej peroxidázy a kozieho protimyšieho IgG/fc (Jackson, ImmunoResearch, West Grove, PA, USA) zriedeného v pomere 1 : 10 000 pomocou PBST. Misky sa inkubujú hore opísaným spôsobom, štyrikrát premyjú PBST a pridá sa 100 μ l substrátu obsahujúceho 100 μ g/ml tetrametylbenzidínu a 0,15 μ l/ml peroxidu vodíka v 100mM octane sodnom s pH 5,5. Farebná reakcia sa zastaví za 5 až 10 minút prídavkom 50 μ l 15% kyseliny sírovej. V čítacom zariadení pre misky sa zistí hodnota A_{490} .

53 hybridomálnych vzoriek pozitívnych pri teste ELISA sa podrobí screeningu na schopnosť imunoblotovať a imunoprecipitovať MCCS z lyzátu buniek myších vajec. Imunoblotová analýza pri použití extraktu z myších vajec je opísaná v príklade 6. Imunoprecipitácie sa uskutočňujú takto: Použije sa 6% SDS polyakrylamidový gél, nasleduje prenos na Immobilon-PVDF v 192mM glycínu, 25mM Tris bázy, 0,1% SDS, 20% metanolu a potom sa vykoná blokovanie (1 hodina v 5% sušenom odtučnenom mlieku, 20mM Tris s pH 7,5, 100mM chloridu sodnom s 0,1 % Tween 20) a nastrihá sa príslušný počet prúžkov. Primárna protilátka (supernatant z jamky) sa zriedi hore uvedeným blokovacím roztokom a 1 hodinu inkubuje pri teplote miestnosti, 4 x premyje v blokovacom roztoku bez mlieka, inkubuje v kozom protimyšom IgG (H+L) HRP (BioRad č. 170-6516), opäť premyje blokovacím roztokom bez mlieka, preniesie na reagens NEN Renaissance ECL a 5 minút vyvíja.

Imunoprecipitácia sa vykonáva takto: 50 μ l hybridomálneho supernatantu sa 1 hodinu inkubuje na ľade s 300 μ g lyzátu buniek z vajec (pripraveného spôsobom opísaným v príklade 6). Pridá sa 30 μ l 50% suspenzie proteín A-agarózy (Pierce, Rockford, IL, USA) vopred naviazanej na králičiu

protimyšiu mostíkovú protilátku (5 µg/reakcia) (Pierce) a potom nasleduje inkubácia pri 4°C za súčasného premiešavania kývaním. Imunitné komplexy sa 3 x premyjú v lyzačnom tlmivom roztoku a potom sa komplex antigén/protilátka eluuje varením v SDS vzorkovom tlmivom roztoku (2% SDS, 20mM Tris, pH 6,8, 20% glycerol, 0,001% brómfenolová modrosť). Výsledný supernatant sa oddelí na 6% SDS polyakrylamidovom géli a prenesie na Immobilon-PVDF (Millipore). Imunoblot sa vytvorí pri použití afinitne purifikovaného králičieho anti-AgDH-2 polyklonálneho antiséra. 4 hybridomy sa klonujú a charakterizujú skúškami zahrňajúcimi imunoblotovanie, imunoprecipitáciu a imunoprecipitáciu/pôsobenie kinázy spôsobmi opísanými v príklade 6. 4 hybridomálne bunecné línie sa označia šiframi 224B, 224C (ATCC HB 12233), 224F (ATCC HB 12234) a 224G. Všetky štyri monoklonálne protilátky rozpoznávajú MCCS1 pri imunoblotovaní a imunoprecipitácii.

P r í k l a d 6

Proteín kinázová aktivita spojená s MCCS1 sa imunoprecipituje pri použití MCCS1-špecifických polyklonálnych protilátok opísaných v príklade 5.

Z čerstvého tkaniva vajec myší Balb/c sa zhotovia extrakty. Rozmelené vajcia sa homogenizujú na ľade v lyzačnom tlmivom roztoku (50mM fosforečnan sodný, pH 7,2; 0,5% Triton X-100; 2mM EDTA; 2mM EGTA; 25mM fluorid sodný; 25mM 2-glycerofosfát; 1mM fenylmetylsulfonylfluorid (PMSF); 1 µg/ml leupeptín; 1 µg/ml pepstatín A; 2mM DTT) pri použití 10 až 15 zdvihov tesne uloženého homogenizátoru (dounce) a inkubujú na ľade počas 30 minút. Lyzát sa odstredí pri 13 000 x g (10 minút, 4°C, stolná ultracentrifúga TL-100, Beckman), aby sa odstránili nerozbité bunky a iné nerozpustné látky. Alikvóty bunecného lyzátu sa zmrazia v kvapalnom dusíku a skladujú pri -70°C. 500 µg extraktu z vajec sa

inkubuje buď s 5 μg afinitne purifikovanej anti-AgDH-2 polyklonálnej protilátky alebo 5 μg purifikovaného králičieho IgG (Zymed, So., San Francisco, CA, USA) v 1 ml lyzačného tlmivého roztoku počas 1 hodiny na ľade v mikrocentrifugačných skúmavkách. K extraktom sa pridá 30 μl proteín A Sepharosových periel (Repligen, Cambridge, MA, USA) (premytých lyzačným tlmivým roztokom) a nasleduje inkubácia ďalších 30 minút pri 4°C na výkyvnej podložke. Imunitný komplex/proteín A Sepharosové perly sa premyjú 4 x 1 ml lyzačného tlmivého roztoku, 1 x 1 ml kinázového tlmivého roztoku (25mM HEPES, pH 7,7; 50mM chlorid draselný; 10mM chlorid horečnatý; 0,1% NP-40; 2% glycerol; 1mM DTT) a potom inkubujú v 20 μl kinázového tlmivého roztoku s 10 μCi ATP (50 Ci/ml) 20 minút pri 37°C. Reakcia s kinázou sa zastaví 20 μl 2X SDS vzorkového tlmivého roztoku a zmes sa zahreje na 100°C a potom sa vykoná separácia na 6% polyakrylamidovom géli. Gély sa fixujú zmesou 20% metanolu a 7% kyseliny octovej a potom, pred autorádiografiou, vysušia na papieri Whatman 3MM. Zatiaľ čo pri kontrolných imunoprecipitáciách nebola zistená žiadna alebo bola zistená len malá fosforylácia, imunoprecipitácie pri použití anti-AgDH-2 protilátky vykazovali dva hlavné fosforylačné pásy približne pri 300 kDa a 180 kDa. Okrem toho bolo prítomných niekoľko vedľajších fosforylačných produktov, z ktorých jeden migroval súčasne so samotným proteínom MCCS1, čo sa prejavilo pri analýze Western blot (opis analýzy Western blot je uvedený v príklade 8). Analýza 300kDa proteínu na fosfoaminokyseliny ukázala prítomnosť fosfoserínových zvyškov. Prídavkom 5 μg AgDH-2, ale nie AgDH-3, sa dramaticky znížila alebo vymizla kinázová aktivita spojená s MCCS1 nájdená v imunoprecipitátoch.

P r í k l a d 7

Profil expresie MCCS1 v rôznych ľudských tkanivách bol zisťovaný pomocou hybridizácie Northern blot.

Nylónové membrány obsahujúce 2 µg podľa veľkosti frakcionovanej polyA+ RNA z rôznych ľudských tkanív boli získané od firmy Clontech Laboratories Inc. Postupuje sa presne podľa hybridizačného protokolu dodaného výrobcom, iba s tým rozdielom, že sa posledné premývanie vykonáva pri 55°C, a nie pri 50°C, aby sa minimalizovala možnosť krížovej hybridizácie k príbuzným sekvenciám. ³²P-značená DNA hybridizačná próba sa vytvorí pomocou PCR. DNA kódujúca 30 % karboxyterminálneho MCCS1α sa použije ako templát pre amplifikáciu 1,3kb fragmentu v prítomnosti ³²P-dCTP pri použití prajmerov 279-3

5'-TGGATGATGACAGCTGTGTC-3' (SEQ ID NO: 21)

a 279-6

5'-TGTAGTCGCTGCTCAATGTC-3' (SEQ ID NO: 22).

Výsledky analýzy Northern blot ukazujú, že sa MCCS1 exprimuje ako približne 9kb mRNA v celom radu ľudských tkanív. Najvyššiu hladinu MCCS1 mRNA obsahuje tkanivo vajec, napriek tomu, že sa tento transkript tiež exprimuje v tenkom čreve, vaječníkoch, prostate, týmuse, slezine, srdci, lymfocytoch periférnej krvi, tlstom čreve, mozgu, placentе, kostrovom svalstve, obličkách a slinivke brušnej.

Tiež bola skúmaná expresia MCCS1 mRNA v bunčných líniách ľudskej rakoviny pri použití RNA blotu bunčnej línie ľudskej rakoviny od firmy Clontech. Tento RNA blot obsahuje RNA z bunčných línií HL-60 (promyelocytická leukémia), HeLa (karcinóm maternicového čapíka), K562 (chronická myelogenná leukémia), MOLT-4 (lymfoblastová leukémia), Raji (Burkittov lymfóm), SW480 (kolorektálny adenokarcinóm), A549 (karcinóm pľúc) a G361 (melanóm). Analýza Northern blot

bola vykonávaná podľa inštrukcií výrobcu, pričom hybridizácia sa vykonávala pri 65°C pri použití 2,0kb fragmentu KpnI-SalI z MCCS1 parciálneho klonu HFB2. Expresia bola pozorovaná pri bunčných líniách HL-60, HeLa, K-562, Raji, SW480 a G361, pričom najvyššia hladina expresie bola zistená pri bunčnej línii G361. Detegovateľná, ale nízka hladina expresie bola pozorovaná v bunčných líniách MOLT-4 a A549.

P r í k l a d 8

Expresia MCCS1 mRNA a proteínu v normálnych a ožiarených myších vajciach a v myších embryách bola meraná in situ hybridizácií, imunofarbením a/alebo imunoblotovaním.

In situ hybridizácia

Tkanivo vajec normálnych a ožiarených myších samcov Balb/c sa nareže na plátky s hrúbkou 6 μ m a spracuje na preparáty umiestnením na sklíčka Superfrost Plus^(R) (VWR Scientific) a usušením na vzduchu pri teplote miestnosti cez noc. Rezy sa skladujú pri -70°C, pokiaľ sa ihneď nepoužijú. Tkanivové rezy sa fixujú v 4% paraformaldehyde (Sigma) v PBS počas 20 minút pri 4°C, dehydratujú sa pôsobením 70%, 95% a 100% etanolu, vždy počas 1 minúty pri 4°C a nakoniec sa usušia na vzduchu (30 minút pri teplote miestnosti). Potom sa preparáty acetylujú v roztoku 0,25% (objemovo) acetanhydridu (Sigma)/0,1M trietanolamínu s pH 8,0 za miešania pri teplote miestnosti počas 10 minút, oplachujú sa 0,2X SSC počas 10 minút pri teplote miestnosti za miešania a nakoniec sa dehydratujú spôsobom opísaným hore a usušia na vzduchu. Tkanivo sa hybridizuje in situ s digoxigeninom značenou jednoreťazcovou mRNA získanou z myší MCCS1 DNA pomocou in vitro RNA transkripcie, pri ktorej sa inkorporuje digoxigén-UTP (Boehringer Mannheim). Značená ribopróba (viď sekvencia SEQ ID NO: 27) (1 μ g/rez) a dietylpyrokarbonátom (depc)-

ošetrená voda sa pridá k hybridizačnému tlmivému roztoku do konečnej koncentrácie formamidu 50%, chloridu sodného 0,3M, Tris s pH 7,5 20mM, dextransulfátu 10%, Denhardtovho roztoku 1X, ditiotreitolu (DTT) 100mM a EDTA 5mM. Na každý rez sa nanesie 20 µl roztoku a preparát sa zakryje sterilným krycím prúžkom bez RNázy 22 x 22. mRNA ako v reze, tak v roztoku próby sa denaturuje zahrievaním preparátov na 85°C počas 10 minút v sušiarni. Hybridizácia sa uskutočňuje cez noc (12 až 16 hodín) pri 50°C.

Po hybridizácii sa rezy 1 hodinu oplachujú pri teplote miestnosti 4X SSC/10mM DTT, potom 30 minút pri 50°C v 50% formamide/2X SSC/10mM DTT, 30 minút pri 37°C v roztoku 500mM chloridu sodného, 10mM Tris-HCl, 1mM EDTA s pH 7,5 (tlmivý roztok NTE), 30 minút pri 37°C v kúpeli RNázy A (Boehringer Mannheim) s koncentráciou 10 µg/ml v tlmivom roztoku NTE, 15 minút pri 37°C v tlmivom roztoku NTE, 15 minút pri teplote miestnosti v 2X SSC, 15 minút pri teplote miestnosti v 0,1X SSC a 2 minúty pri teplote miestnosti v 100mM Tris-HCl, 150mM chloridu sodnom s pH 7,5 (tlmivý roztok 1). Pre detekciu značených riboprób sa asi 30 minút blokujú pri teplote miestnosti v roztoku normálneho ovčieho séra (Harlan Bioproducts for Science, Indianapolis, IN, USA) (5%) a Tritonu X-100 (Sigma) (0,3%) v tlmivom roztoku 1 za mierneho miešania. Potom sa na tkanivo nanesie konjugát ovčieho α-digoxigenin - zlato (Goldmark Biologicals, Philipburg, PA, USA) (150 µl/rez) a nasleduje dvojhodinová inkubácia pri teplote miestnosti. Preparáty sa premývajú tlmivým roztokom 1 (3 x 5 minút), sterilnou deionizovanou vodou (5 x 3 minúty), nadbytok kvapaliny sa z preparátu odstráni odsatím filtračným papierom a na každý rez sa nanesú 2 kvapky strieborného zosilňovacieho roztoku a 2 kvapky iniciačného roztoku (Goldmark Biologicals). Chemická reakcia sa nechá prebiehať 23 minút pri teplote miestnosti, potom sa rezy dôkladne opláchnu sterilnou deionizovanou vodou, dofarbia

farbivom Nuclear Fast Red (Vector), opäť opláchnu sterilnou deionizovanou vodou, usušia pri teplote miestnosti na vzduchu cez noc a upevnia tesniacom prostriedkom Cytoseal 60 (VWR).

Ako vo vajciach normálnych, tak vo vajciach ožiarených myší bol pozorovaný signál v cytoplazme spermatogónií a spermatocytov. Hladina expresie v ožiarených vajciach nebola zvýšená nad hladinu pozorovanú v normálnych vajciach.

Imunofarbenie

Tkanivo vajec normálnych myších samcov Balb/c sa nareže na plátky s hrúbkou 6 μm , zachytí na sklíčkach pre preparáty Superfrost Plus^(R) (VWR Scientific) a usuší sa cez noc pri teplote miestnosti. Pokiaľ sa rezy ihneď nepoužívajú, skladujú sa pri -70°C . Rezy sa fixujú v chladnom (4°C) acetóne 10 minút pri teplote miestnosti. Keď sa preparáty vyberú z acetónového kúpeľa, nechá sa acetón z rezov odpariť. Každý tkanivový rez sa blokuje 150 μl roztoku normálneho séra potkana (Harlan Bioproducts) (30%), normálneho kozieho séra (Vector Laboratories) (5%) a hovädzieho sérového albumínu (BSA) (Sigma) (1%) v 1X TBS 30 minút pri teplote miestnosti. Po blokovaní sa roztok opatrne odsaje z rezov filtračným papierom. Blokovacím roztokom sa jednotlivito zriedi anti-AgDH-3 a anti-AgDH-2-polyklonálna protilátka a preimunitné sérum z rovnakých králikov v pomere 1 : 50 a 1 : 100 a 100 μl zriedenej vzorky sa nanesie na každý tkanivový rez a potom sa rezy inkubujú pri 37°C počas 30 minút. Roztok protilátky sa opatrne z rezov odstráni odsatím filtračným papierom a nenaviazaná protilátka sa z rezov odstráni premývaním preparátov 1X TBS (3 x 5 minút). Nadbytok TBS sa z preparátu odstráni odsatím filtračným papierom a na každý rez sa nanesie 100 μl biotinylovanej kozej protikráličej protilátky obsiahnutej v kite Elite

Rabbit IgG Vectastain ABC kit (Vector) pripravené podľa príbaleného letáku a rezy sa inkubujú 15 minút pri 37°C. Po inkubácii sa preparáty dvakrát premyjú (vždy 5 minút) v 1X TBS a na každý rez sa nanesie 100 µl konjugátu streptavidin-zlato (Goldmark Biologicals) zriedeného v pomere 1 : 100 roztokom obsahujúcim normálne sérum potkana (5%) a BSA (1%). Rezy sa inkubujú 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom sa preparáty oplachujú 3 x 1X TBS (s každým kúpelom počas 5 minút) a na 5 minút pri teplote miestnosti nanesie 100 µl 1% glutaraldehydu (Sigma) v tlmivom roztoku TBS. Potom sa preparáty oplachujú TBS (3 x 5 minút) a sterilnou deionizovanou vodou (4 x 3 minúty). Nadbytok kvapaliny sa z každého preparátu odsaje filtračným papierom a na každý rez sa nanesú 2 kvapky strieborného zosilňovacieho roztoku a 2 kvapky iniciačného roztoku (Goldmark Biologicals). Chemická reakcia sa nechá prebiehať 13 minút pri teplote miestnosti, potom sa rezy dôkladne opláchnu sterilnou deionizovanou vodou, dofarbia farbivom Nuclear Fast Red (Vector), opäť opláchnu sterilnou deionizovanou vodou, usušia sa cez noc pri teplote miestnosti na vzduchu a upevnia tesniacim prostriedkom Cytoseal 60 (VWR).

Signál bol detegovaný v spermatogóniách a primárnych spermatocytoch v prípade obidvoch polyklonálnych protilátok, ale nie v prípade preimunitného séra z rovnakých zvierat.

Imunoblotovanie

Čerstvo získané myšie vajcia sa rozmelňa žiletkou v chladnom PBS a rozmelnené tkanivo sa premení na bunečnú suspenziu pri použití voľne uloženého homogenizátoru (dounce). Bunečná suspenzia sa povarí s rovnakým objemom 2X SDS vzorkového tlmivého roztoku. Alikvóty (50 µg) každého extraktu sa separujú na 6% polyakrylamidovom géli, nasleduje prenos na membrány Immobilon (Millipore, Bedford, MA, USA) a ana-

lýza na anti-MCCS1-reaktivitu pri použití afinitne purifikovaných protilátok z príkladu 5 a HRP-konjugovanej kozej protikráličej sekundárnej protilátky a súpravy Renaissance Enhanced Chemiluminescence Kit (DuPont/Nen, Boston, MA, USA). Extrakty pripravené z čerstvých myších vajec obsahujú vysokomolekulárnu látku (asi 294 kDa), ktorá je rozpoznaná obidvoma afinitne purifikovanými antisérami. Žiadna reaktivita voči tomuto proteínu nebola pozorovaná pri ktoromkoľvek preimunitnom séru. Dôležité je, že signál získaný z každého afinitne purifikovaného séra bol špecificky blokováný po preinkubácii protilátky so zodpovedajúcim imunogénom.

Je možné zhrnúť, že vysoká hladina MCCS1 mRNA a proteínu bola detegovaná v myších vajciach, a to vo spermatogóniách a primárnych spermatocytoch, teda bunkách, ktoré sú v časných štádiách miózy. To naznačuje, že MCCS1 hrá dôležitú úlohu pri meiotickom delení buniek. Mióza je špecializovaná forma delenia buniek, ktorá produkuje germinálne bunky u vyšších eukaryontov. Mióza sa odlišuje od mitózy dvoma charakteristickými vlastnosťami. Zatiaľ čo pri mitotickom delení buniek vznikajú geneticky totožné bunky obsahujúce dva od každého chromozómu, mitotické delenie buniek má za následok tvorbu buniek obsahujúcich jeden od každého chromozómu. V časných štádiách miózy, behom procesu redukčného delenia sa sesterské chromatidy párujú a v niektorých oblastiach podliehajú recipročnej rekombinácii. Behom tohto procesu sú tieto bunky exponované zlomom v reťazci DNA. Je pravdepodobné, že bunečná odpoveď na zlomy reťazca DNA behom miózy je podobná, ako bunečná odpoveď, ktorá je pozorovaná pri negerminálnych bunkách v odpovedi na poškodenie DNA indukované ožiarením. Táto interpretácia je ďalej opodstatnená štúdiami, ktoré ukazujú, že MEC1 je behom sporulácie regulovaná na 10- až 20-násobok, čo ukazuje, že MCCS1 má, okrem úlohy pri oprave DNA, tiež dôležitú úlohu behom miózy.

P r í k l a d 9

Za účelom identifikácie buniek vo vyvíjajúcich sa vajciach myši, ktoré exprimujú MCCS1, bola vykonaná analýza Western blot na expresiu MCCS1 v rámci populácie miotických buniek. Extrakty purifikovaných pachytenických spermatocytov, guľatých spermatidov, kondenzujúcich spermatidov a epididymálnych buniek spermy boli skúšané na expresiu MCCS1 spôsobom opísaným v príklade 8.

Pachytenické spermatocyty, guľaté a kondenzujúce spermatidy boli pripravené z vypúzdrených vajec dospelaj myši postupnou disociáciou pri použití kolagenázy a trypsín-DNázy 1. Bunky boli separované na oddelené populácie na základe sedimentácie pri jednotkovej gravitácii v 2% až 4% BSA gradiente v obohatenom Krebs-Ringerovom hydrogenuhličitanovom médiu (Enriched Krebs Ringer Bicarbonate Medium - EKRB). Populácia pachytenických spermatocytov a guľatých spermatidov vykazovala vždy aspoň 85% čistotu, zatiaľ čo populácia kondenzujúcich spermatidov vykazovala čistotu asi 40 až 50 % (pričom bola znečistená predovšetkým enukleovanými reziduálnymi telesami a určitým množstvom guľatých spermatidov). Sperma bola získaná z cauda epididymides. Purifikované populácie spermatogénnych buniek boli suspendované priamo v SDS-vzorkovom tlmivom roztoku s obsahom DTT (40mM) zahriatom na 100°C (5 minút) a množstvo proteínu v každej vzorke bolo stanovené postupom Amido-Black.

Najvyššia hladina proteínu MCCS1 bola nájdená v pachytenických spermatocytoch a podstatne nižšia hladina bola zistená v guľatých spermatidoch. V populácii kondenzujúcich spermatidov bola hladina MCCS1 proteínu ešte nižšia, ťažko detegovateľná, a to môže odrážať prítomnosť guľatých spermatidov v tomto preparáte (pozri hore). Analýza Western

blot teda potvrdzuje imunocytochemické údaje a naznačuje úlohu MCCS1 v mitotických bunkách.

P r í k l a d 1 0

Substráty MCCS1 a proteíny, ktoré interagujú s MCCS1 (napríklad členové cesty kontrolného prvku bunecného cyklu a proteíny lokalizujúce MCCS1 v bunkách) je možné identifikovať rôznymi skúškami.

A) Identifikácia substrátu

Substráty MCCS1 je možné identifikovať použitím skúšaných zlúčenín pri skúškach na kinázovou aktivitu. Kináza MCCS1 sa resuspenduje v 20 μ l kinázového tlmivého roztoku (25mM HEPES, pH 7,4, 25mM chlorid draselný, 10mM chlorid horečnatý, 1mM DTT, 2% glycerol, 0,1% NP40, 0,5mM ATP, 10 μ Ci gama-³²P-ATP) a inkubuje 30 minút buď v prítomnosti alebo v neprítomnosti 4 μ g skúšanej zlúčeniny (napríklad kazeínu, histónu H1 alebo vhodného substrátového peptidu). Separácia reakčných zmesí sa vykonáva na 12% gélu PAGE a potom sa gél vysuší na papieri Whatman a uskutoční sa autorádiografia. Množstvo fosfátu (v moloch) preneseného kinázou na skúšanú zlúčeninu sa merí autorádiografiou alebo scintiláciou. Prenos fosfátu ukazuje, že skúšaná zlúčenina je substrátom pre kinázu.

Proteín PHAS-1 bol identifikovaný ako in vitro substrát pre ATR (príklad 4). PHAS-1 je za tepla a v kyslom prostredí stály proteín, ktorý sa fosforyluje na niekoľkých miestach in vivo v odpovedi na inzulín a rastové faktory. PHAS-1 sa viaže k mRNA faktoru viazajúcemu sa na čiapku "mRNA cap binding factor", EIF-4E a zabraňuje translácii mRNA upravených čiapkou. Fosforylácia PHAS-1 na špecifickom serínovom zvyšku má za následok disociáciu PHAS-1 formy

EIF-4E, a teda uvoľnenie inhibície translácie mRNA upravených čiapkou. Tento mechanizmus umožňuje rýchlu syntézu proteínu v odpovedi na konkrétny stimul. PHAS-1 môže byť fosforylovaný niekoľkými proteín kinázami in vivo, vrátane proteín kinázy, ktorá je citlivá na rapamycín. Pretože je rapamycín-senzitívna proteín kináza, FRAP, príbuzná ATR, bolo by rozumné predpokladať, že bude dochádzať k prekrývaniu substrátovej špecifickosti medzi FRAP a ATR a že PHAS-1 bude substrátom pre obidve tieto proteínkinázy in vitro. Na overenie tejto hypotézy bol ATR imunoprecipitovaný z bunecného extraktu myších vajec alebo His-označeného ATR purifikovaného z baculovírusom infikovaných buniek SF9 (príklad 4) inkubovaný s 10 µg PHAS-1 (Stratagene) v kinázovom tlmiacom roztoku (25mM HEPES, pH 7,4, 25mM chlorid draselný, 10mM chlorid horečnatý, 1mM DTT, 0,1% NM-40), 10µM ATP a 10 µCi ³²P-gama-ATP počas 20 minút pri 37°C. Pretože je známe, že fosforylovaný PHAS-1 sa viaže k papieru z fosfocelulózy, reakčná zmes bola nanosená na rotačný stípc z fosfocelulózy a podrobená centrifugácii pri 2500 x g. Stípce boli premyté 2 x 0,5 ml 75mM kyseliny fosforečnej a 1 x 0,5 ml absolútneho etanolu. Disky z fosfocelulózy boli potom prenesené do scintilačných nádob a boli zmerané a zaznamenané hodnoty reaktivity prenesenej do proteínov PHAS-1 (rozpad za minútu). ATR ľahko fosforyluje PHAS-1, zatiaľ čo negatívne kontroly vykazujú len malú alebo nevykazujú žiadnu fosforyláciu PHAS-1. Pre mapovanie, ktorý zvyšok bol fosforylovaný, boli syntetizované nasledujúce peptidy reprezentujúce sekvencie PHAS-1 obsahujúce serínové a treonínové zvyšky.

Peptid PH-1

MSGGSSCQTPSRAIPATRR (SEQ ID NO: 36)

Peptid PH-2

GDYSTTPGGTLFSTTPGGTRR (SEQ ID NO: 37)

Peptid PH-3

ECRNSPVTKTRR (SEQ ID NO: 38)

Peptid PH-4

GVTSPSSDEPRR (SEQ ID NO: 39)

Peptid PH-5

MEASQSHLRR (SEQ ID NO: 40)

Peptid PH-6

RRNSPEDKRAGG (SEQ ID NO: 41)

Peptid PH-7

GEESQFEMDIRR (SEQ ID NO: 42)

Tieto peptidy sa skúšali pri rovnakej reakcii s kinázou za účelom stanovenia, ktorý alebo ktoré peptidy sú fosforylované ATR. Tento alebo tieto peptidy boli potom použité ako substráty pre ATR alebo MCCS1 pri stanoveniach, ako je stanovenie opísané v príklade 11, za účelom identifikácie modulátorov.

Rovnaké reakcie s kinázou boli tiež použité na stanovenie, či sú proteíny, ako je histón H1 (Upstate Biotechnology Inc., Waltham, NY, USA) a myelínový bázický proteín (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA), ktoré sú známymi substrátmi iných proteín kináz, tiež substráty pre MCCS1 a ATR. Za podmienok tohto stanovenia nebola zistená žiadna fosforylácia pri históne H1, ani myelínového bázického proteínu. Okrem toho nebol pri tejto skúške fosforylovaný ani peptid z p53, o ktorom je známe, že je substrátom pre DNA-PK.

B) Identifikácia interagujúcich proteínov

Interagujúce proteíny je možné identifikovať nasledujúcimi skúškami:

Prvá skúška vykonávaná podľa vynálezu predstavuje dvojhybridový screening. Dvojhybridový systém bol vyvinutý v kvasinkách (Chien et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 9578 až 9582 (1991)) a je založený na funkčnej in vivo rekonštitúcii transkripčného faktoru, ktorý aktivuje reportérový gén. Konkrétne sa polynukleotid kódujúci proteín, ktorý interaguje s MCCS1 izoluje tak, že sa vhodné hostiteľské bunky transformujú alebo transfekujú DNA konštruktom zahŕňajúcim reportérový gén, ktorý je pod kontrolou promotora regulovaného transkripčným faktorom obsahujúcim väzbovú doménu DNA a aktivačnú doménu; v hostiteľských bunkách sa exprimuje prvá hybridná sekvencia DNA kódujúca prvý fúzovaný produkt časti alebo celej MCCS1 a buď väzbové domény DNA alebo aktivačné domény transkripčného faktoru; v hostiteľských bunkách sa exprimuje knižnica sekvencií druhej hybridnej DNA kódujúcej druhý fúzovaný produkt časti alebo všetkých väzbových proteínov putatívnej MCCS1 a väzbovej domény DNA alebo aktivačnej domény transkripčného faktoru, ktorá nebola zavedená do prvého fúzovaného produktu; deteguje sa väzba proteínu interagujúceho s MCCS1 k MCCS1 v konkrétnej hostiteľskej bunke detekciou produkcie produktu reportérového génu v hostiteľskej bunke; a z tejto konkrétnej hostiteľskej bunky sa izolujú sekvencie druhej hybridnej DNA kódujúcej interagujúci proteín. V súčasnosti sa pri uskutočňovaní tejto skúšky prednostne používa promotor lexA na poháňanie expresie reportérového génu, lacZ reportérového génu, transkripčného faktoru obsahujúceho väzbovú doménu DNA lexA a transaktivačnú doménu GAL4 a kvasinkových hostiteľských buniek.

Iné stanovenia pre identifikáciu proteínov, ktoré interagujú s MCCS1, môžu zahŕňať imobilizáciu MCCS1 alebo skúšobného proteínu, detegovateľné značenie neimobilizovaného väzbového partnera, spoločnú inkubáciu väzbových partnerov a stanovenie množstva naviazaného značiaceho činidla.

Naviazané značiace činidlo ukazuje, že skúšaný proteín interaguje s MCCS1.

Iný typ stanovenia, ktorým sa identifikujú proteíny interagujúce s MCCS1, zahŕňa imobilizáciu MCCS1 alebo jej fragmentu na pevnom nosiči, ktorý je potiahnutý (alebo ktorý je napustený) fluorescenčným činidlom, značenie skúšaného proteínu zlúčeninou schopnou excitovať fluorescenčné činidlo, kontaktovanie imobilizovaného MCCS1 so značeným skúšaným proteínom, detekciu svetelnej emisie fluorescenčného činidla a identifikáciu interagujúcich proteínov, ako skúšaných proteínov vyvolávajúcich emisiu svetla fluorescenčného činidla. Alternatívne je pri tejto skúške možné imobilizovať putatívny interagujúci proteín a značiť MCCS1.

P r í k l a d 1 1

Modulátory MCCS1 zahŕňajú varianty MCCS1 a iné molekuly. Tieto modulátory môžu ovplyvňovať MCCS1 kinázovú aktivitu, jej umiestnenie v bunke a/alebo jej interakciu s členmi cesty kontrolného prvku bunecného cyklu. V súčasnosti sú za prednostné oblasti MCCS1, ktoré predstavujú ciele pre mutáciu alebo vývoj selektívnych modulátorov, považované nasledujúce štyri oblasti: MCCS1 α aminoterminálna efektorová doména (aminokyseliny 1 až 1081 zo SEQ ID NO: 31), MCCS1 β aminoterminálna efektorová doména (aminokyseliny 1 až 1150 zo SEQ ID NO: 33), MCCS1 α rad3+ doména (aminokyseliny 1082 až 2082 zo SEQ ID NO: 31), MCCS1 β rad3+ doména (aminokyseliny 1151 až 2151 zo SEQ ID NO: 33), MCCS1 α PIK doména (aminokyseliny 2083 až 2410 zo SEQ ID NO: 31) a MCCS1 β PIK doména (aminokyseliny 2152 až 2480 zo SEQ ID NO: 33).

Varianty MCCS1 vykazujúce mutácie v kinázovej doméne môžu byť užitočné ako rádiosenzitizačné činidlá. Do rozsahu vynálezu spadajú predovšetkým mutácie spočívajúce v tom, že

sa v MCCS1 α nahradí kyselina aspartová v aminokyselinovej polohe 2241, asparagín v aminokyselinovej polohe 2246 a kyselina aspartová v aminokyselinovej polohe 2260 SEQ ID NO: 31 alanínom alebo metionínom. Tiež sem spadajú zodpovedajúce mutácie MCCS1 β . Analogické mutácie v rad3+ génu majú za následok vznik kvasiniek, ktoré sú hypersenzitívne voči radiácii. Okrem toho sa mutácie kinázovej domény ATM vyskytujú u pacientov s AT, čo je choroba vyvolávajúca citlivosť voči ožiareniu.

Pri použití podobných stanovení, ako sú stanovenia hore opísaného typu, sa môžu na modulačnú aktivitu skúšať ďalej tiež kombinatoriálne knižnice, peptidy a mimetiká peptidov, definované chemické látky, oligonukleotidy a knižnice prírodných produktov.

Skúška zameraná na identifikáciu modulátorov aktivity kinázy MCCS1 sa napríklad vykonáva tak, že sa prípravok obsahujúci kinázu MCCS1 v kinázovom tlmivom roztoku inkubuje s gama-³²P-ATP a exogénnym substrátom pre kinázu jednak v prítomnosti a jednak v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny a merí sa počet molov fosfátu preneseného na substrát. Tak napríklad sa 2 μ l 50mM imidazolovej elučnej vzorky pridajú ku kinázovému tlmivému roztoku (pozri príklad 6), reakčná zmes sa inkubuje pri 37°C počas 20 minút, vzorky sa analyzujú SDS Page a potom podrobia autorádiografii alebo analýze Western. Zvýšenie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je aktivátorom tejto kinázy MCCS1. Naopak, zníženie počtu molov fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že modulátor je inhibítorom tejto kinázy MCCS1.

Skúšanie zamerané na identifikáciu zlúčenín, ktoré modulujú interakciu MCCS1 s inými proteínmi sa môže uskutočniť ďalej uvedeným spôsobom: Vhodná hostiteľská bunka sa transformuje alebo transfekuje konštruktom DNA zahrňajúcim reportérový gén, ktorý je pod kontrolou promotora regulovaného transkripčným faktorom obsahujúcim väzbovú doménu DNA a aktivačnú doménu; v hostiteľských bunkách sa exprimuje prvá hybridná sekvencia DNA kódujúca prvý fúzovaný produkt časti alebo celej MCCS1 a väzbovej domény DNA alebo aktivačnej domény transkripčného faktora; v hostiteľských bunkách sa exprimuje sekvencia druhej hybridnej DNA kódujúcej časť alebo celý proteín, ktorý interaguje s MCCS1 a väzbovou doménu DNA alebo aktivačnou doménou transkripčného faktora, ktorá nebola zavedená do prvého fúzovaného produktu. Účinok skúšanej zlúčeniny na interakciu medzi MCCS1 a proteínom sa vykonáva detekciou väzby proteínu interagujúceho s MCCS1 k MCCS1 v konkrétnej hostiteľskej bunke meraním produkcie produktu reportérového génu v hostiteľskej bunke v prítomnosti alebo v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny; a identifikujú sa modulačné zlúčeniny, ako tie zlúčeniny, ktoré menia produkciu produktu reportérového génu v porovnaní s produkciou produktu reportérového génu v neprítomnosti modulačnej zlúčeniny. V súčasnosti sa pri uskutočňovaní tejto skúšky prednostne používa promotor *lexA* na poháňanie expície reportérového génu, *lacZ* reportérového génu, transkripčného faktora obsahujúceho DNA väzbovú doménu *lexA* a transaktivačnú doménu *GAL4* a kvasinkových hostiteľských buniek.

Iný typ stanovenia pre identifikáciu zlúčenín, ktoré modulujú interakciu MCCS1 s interagujúcim proteínom, môžu zahrňať imobilizáciu MCCS1 alebo prírodného proteínu interagujúceho s MCCS1, detegovateľné značenie neimobilizovaného väzbového partnera, spoločnú inkubáciu väzbových partnerov a stanovenie účinku skúšanej zlúčeniny na množstvo

naviazaného značiaceho činidla. Zníženie množstva naviazaného značiaceho činidla v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s množstvom naviazaného značiaceho činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšané činidlo je inhibítorom interakcie medzi MCCS1 a proteínom. Naopak, zvýšenie množstva naviazaného značiaceho činidla v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s množstvom naviazaného značiaceho činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že putatívny modulátor je aktivátorom interakcie medzi MCCS1 a proteínom.

Ešte ďalší typ stanovenia, ktoré sa podľa vynálezu používa na identifikáciu zlúčenín modulujúcich väzbu medzi MCCS1 a interagujúcim proteínom, zahŕňa imobilizáciu MCCS1 alebo jej fragmentu na pevnom nosiči, ktorý je potiahnutý (alebo ktorý je napustený) fluorescenčným činidlom, značenie interagujúceho proteínu zlúčeninou schopnou excitovať fluorescenčné činidlo, kontaktovanie imobilizovaného MCCS1 so značeným interagujúcim proteínom v prítomnosti alebo neprítomnosti skúšanej zlúčeniny, detekcia svetelnej emisie fluorescenčného činidla a identifikácia modulujúcich zlúčenín, ako skúšaných zlúčeniny, ktoré ovplyvňujú emisiu svetla fluorescenčného činidla v porovnaní s emisiou svetla fluorescenčného činidla v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny. Alternatívne je pri tejto skúške možné imobilizovať proteín interagujúci s MCCS1 a značiť MCCS1.

P r í k l a d 1 2

Komplementačné skúšky na báze buniek pre identifikáciu modulátorov MCCS1 alebo ATM sú opísané ďalej.

Pri jednom type stanovenia sa hostiteľské bunky (napríklad kvasinkové bunky *esr1-1*) transformujú DNA kódujúcou MCCS1 spôsobom opísaným v príklade 4. Kvasinkový kmeň

esr1-1 je normálne citlivý voči pôsobeniu ultrafialového svetla, ale kvasinkové bunky esr1-1 exprimujúce MCCS1 alebo ATR už citlivé voči pôsobeniu UV svetla nie sú. Transformované kvansinkové bunky sa exponujú skúšaným zlúčeninám a stanovuje sa účinok skúšaných zlúčenín na UV senzitivitu transformovaných hostiteľských buniek. Pokiaľ sú skúšané zlúčeniny inhibítormi aktivity MCCS1 alebo ATR, vracajú UV senzitivitu bunkám esr1-1 transformovaným v MCCS1. Alternatívne sa miesto kvasinkových buniek esr1-1 používajú ako hostiteľské bunky dvojnásobné mutantné kvasinkové bunky esr1-1 tell. Gén TEL1 je homologný vzhľadom k ATM. TEL1 mutácia je opísaná v Morrow et al., Cell, 82: 831 až 840 (1995). Podľa vynálezu je možné konkrétne tiež DNA kódujúcou ATM (SEQ ID NO: 34) transformovať mutantné hostiteľské kvasinky esr1-1 alebo dvojnásobne mutantné hostiteľské kvasinky esr1-1 tell.

V alternatívnom rozpracovaní zahrňajú tieto stanovenia použitie klastogénnych činidiel alebo postupov miesto ošetrenia UV žiarením. Môže sa napríklad použiť spracovanie infračerveným žiarením, hydroxymočovinou alebo činidlami poškodzujúcimi DNA. Ako vhodné hostiteľské bunky pre také rozpracovanie prichádzajú do úvahy bunky, ktoré sú citlivé voči takým alternatívnym klastogénnym činidlám alebo postupom.

Pri inom type komplementačného stanovenia sa používajú hostiteľské bunky cicavcov, ako sú bunčné línie pochádzajúce z buniek AT pacientov. Ako to bolo opísané hore v súvislosti s kvasinkovými bunkami, bunky cicavcov sa transfekujú DNA kódujúcej MCCS1, ATR alebo ATM a potom exponujú skúšaným zlúčeninám. Pokiaľ sú skúšané zlúčeniny inhibítormi aktivity MCCS1, ATR alebo ATM, navracajú bunkám príslušný fenotyp netransformovaných hostiteľských buniek (napríklad citlivosť voči infračervenému žiareniu).

Hore uvedené stanovenia sa môže použiť na identifikáciu zlúčenín, ktoré inhibujú aktivitu MCCS1, ATR a ATM alebo zlúčenín, ktoré inhibujú aktivitu iba jedného z týchto enzýmov.

Pri alternatívnom typu stanovenia sa môžu kvasinkové bunky alebo hostiteľské bunky cicavcov transformovať DNA kódujúcou chimérické polypeptidy zahrňajúcej rôzne kombinácie domén MCCS1 a ATM. MCCS1 a ATM vykazujú štruktúrne podobnosti a chimérické polypeptidy obsahujúce časti MCCS1 a ATM sú užitočné pre objasnenie aktívnych miest a väzbových domén ako MCCS1, tak ATM. Polynukleotidy kódujúce tieto chimérické polypeptidy je možné pripraviť štandardnými technikami molekulárnej biológie, ktoré sú známe odborníkom v tomto odbore a ktorých príklady sú uvedené v tomto opise. Chimérické polypeptidy sa exprimujú v hostiteľských bunkách a modulátory týchto chimér je možné identifikovať pri použití stanovení uvedených v tomto opise.

P r í k l a d 1 3

Ako MCCS1, tak ATM sa podieľa na kontrolných prvkoch miózy I. Pretože, ako bolo ukázané, MCCS1 vykazuje kinázovú aktivitu, boli vykonané skúšky zamerané na zistenie, či ATM tiež vykazuje kinázovú aktivitu. Pre stanovenie kinázovej aktivity ATM bol ATM imunoprecipitovaný z fibroblastov MRC-5 (ATCC # 171-CCL) polyklonálnym antisérom 6076. Bunky MRC-5 sú diploidné fibroblasty pľúc ľudského embrya. Bunky MRC-5 boli získané od ATCC v pasáži 19 a uchovávané v minimálnom esenciálnom médiu (MEM) doplnenom fetálnym hovädzím sérom (10%), penicilínom (100 U/ml), streptomycínom (100 mg/ml) a neesenciálnymi aminokyselinami (100mM). Médium a jeho doplnky boli získané od firmy Gibco Life Technologies. Bunečné línie boli uchovávané v inkubátore nasýtenom

vodou s teplotou 37°C s 5 % C. Extrakty buniek MRC-5 boli pripravené v 10cm miskách lýzou buniek v logaritmickej fáze v 0,5 ml lyzačného tlmivého roztoku I (50mM fosforečnan sodný, pH 7,2; 0,5% Triton X-100; 2mM EDTA; 2mM EGTA; 25mM fluorid sodný; 25mM 2-glycerofosfát; 1mM fenylmetylsulfonylfluorid (PMSF); 1 µg/ml leupeptín, 1 µg/ml pepstatín A; 2mM DTT) na ľade. Bunky boli zbrané z misiek pomocou gumovej špachtle potom spracované ultrazvukom v zariadení Sonifier 250 (Branson Ultrasonics Corp., Danbury, CT, USA) pri 100% výkonu počas 90 sekúnd. Lyzáty boli vyčerené dvojminútovým odstredovaním pri 4°C v mikrocentrifúge. Predbežné čerenie bolo vykonané pri použití 10 µg purifikovaného králičieho IgG (Zymed) a 30 µl suspenzie Proteín A - agarózy (Pierce). Potom nasledovala inkubácia (60 minút pri 4°C za pretrepávania zmesi). K predčereným lyzátom bolo pridaných 10 µg afinitne purifikovaného antiséra 6076 (alebo 10 µg antiséra 6076 predbežne blokovaného počas 30 minút pri použití 0,04 mg peptidu P45) a zmes bola 60 minút inkubovaná na ľade. Imunoprecipitáty boli zhromaždené prídavkom 30 µl suspenzie Proteín A - agarózy a nasledujúcou inkubáciou (30 minút pri 4°C za pretrepávania zmesi). Nasledovalo štvornásobné premytie v lyzačnom tlmivom roztoku I.

Reakcia s kinázou bola vykonaná postupom, ktorý je možné v krátkosti opísať takto: imunoprecipitát sa raz premyje kinázovým tlmivým roztokom (25µM HEPES, pH 7,7; 50mM chlorid draselný; 10mM chlorid horečnatý; 0,1% NP-40; 2% glycerol; 1mM DTT) a potom sa vykoná inkubácia v 20 µl kinázového tlmivého roztoku obsahujúceho 10µM ATP + 10 µCi gama-³²P-ATP (50 Ci/mmol) behom 20 minút pri 37°C. Reakcia sa zastaví prídavkom 20 µl 2X SDS vzorkového tlmivého roztoku a päťminútovým varením. Vykoná sa separácia na 6% polyakrylamidovom géli s SDS. Gély sa vysušia a exponujú na röntgenografický film (Kodak, XAR-5) pri -80°C cez noc.

10cm misky s bunkami MRC-5 v logaritmickej fáze sa raz opláchnu PBS a potom inkubujú v Dulbeccom modifikovanom Eaglovom médiu (bez metionínu) s obsahom dialyzovaného fetálneho hovädzieho séra (2 %) počas 30 minút. Bunky sa označia prídavkom 200 μCi ^{35}S -metionínu (1000 Ci/mmol TRAN ^{35}S -LABEL, ICN Radiochemicals) počas 2 hodín. Označené bunky sa raz premyjú PBS a pred imunoprecipitáciou sa zmrazia pri 80°C.

Inkubáciou imunoprecipitovaných komplexov v kinázovom tlmivom roztoku sa získa fosforylovaný produkt s molekulovou hmotnosťou približne 350 000, ktorý v polyakrylamidových géloch migruje spoločne s ATM. Podobné výsledky sa získajú v prípade imunitných komplexov ATR, ktoré sú imunoprecipitované anti-AgDH-2 (MCCS1) polyklonálnym antisérom z príkladu 5. Zdá sa teda, že ATR a ATM sú schopné autofosforylácie alebo asociácie s proteín kinázou.

Pre stanovenie úlohy ATR a ATM pri mióze sa pre lokalizáciu ATR a ATM v miotických chromozómoch použije technika imunofarbenia povrchu rozprestrených myších spermatocytov. Použijú sa protilátky rozoznávajúce ATR a ATM a myšie protilátky proti Cor1. Cor1 je zložkou axiálnych/laterálnych prvkov synapsie chromozómov (Dobson et al., J. Cell. Sci., 107: 2749 až 2760 (1984)). K Cor1 chromozomálnemu farbeniu dochádza, keď sa začínajú formovať axiálne prvky medzi sesterskými chromatidmi každého homológu v leptonele alebo miotickej profáze, pred zahájením synapsie. Pri synapsii homologných bivalentov sa k sebe priradia axiálne prvky z dvoch homologov a medzi nimi sa vytvorí centrálny prvok doplňujúci túto štruktúru, ktorá sa označuje názvom synaptonemálny komplex (SC).

Keď sa začínajú objavovať krátke úseky Cor1, pred akúkoľvek známkou synapsie, nie je možné detegovať ani ATR ani ATM. Keď homológy zahája synapsiu, obidva tieto proteíny sú pozorované u párovacích vidličiek (pairing forks); umiestnenie a správanie týchto dvoch proteínov sa však významne odlišuje. Pri normálnych zygoténnych jadrách je v štádiu, behom ktorého dochádza k synapsii homológov, ATR pozorovaný v malých množstvách a prechodne v oddelených ohniskách pozdĺž asynaptických (nepárovaných) os. Keď dôjde k synapsii homológov, ATR z týchto miest vymizne. V oblastiach, v ktorých je synapsia spozdená, je však často v blízkosti proximálnych koncov autozomálnych bivalentov pozorovaná akumulácia ohnisiek ATR pozdĺž os, pri ktorých nedošlo k synapsii. ATR bol detegovaný v podobných miestach pri týchto dvoch axiálnych prvkoch. V jadrách, v ktorých celý autozóm nenašiel svojho homológneho párovacieho partnera, sú ohniská ATR detegovateľné pozdĺž celej dĺžky týchto os, pri ktorých neprebehla synapsia. U samcov, pri ktorých chromozóm X nemá žiadny homológ, sú ohniská ATR rozmiestnené pozdĺž nepárovanej osy.

Tiež ATM bol vizualizovaný v podobe ohnisiek a bol prvýkrát detegovaný behom zygonemy pri synapsii homológov. Rozmiestnenie ATM sa však líši od rozmiestnenia ATR. ATM bol prvýkrát pozorovaný pozdĺž synaptických os, keď prišli do styku homológne autozomálne axiálne prvky. Behom stredného pachynema, po dokončení autozomálnej synapsie bola však ohniská ATM pozorovaná na ose chromozómu X. Lokalizácia ATM zostala zachovaná v plne synaptovaných bivalentoch i v pachynema, čo je podštádium, ktoré trvá 3 dni pri myších oocytoch a 6 dní pri myších spermatocytoch. Behom pachynema sa počet ohnisiek postupne znižuje, krátko sa ustáľuje v strednom pachynema a nakoniec mizne v strednom až pozdnom pachynema. ATR a ATM proteín kinázy teda hrajú dôležité a komplementárne úlohy v rôznych štádiách miózy I.

Účasť ATR behom časnej miotickej profázy je zrejme prechodná, zatiaľ čo úloha ATM sa zdá byť dlhšia. Ako ATR, tak ATM však koordinujú rôzne procesy miotickej profázy tým, že zaisťujú podobné funkcie kontrolných prvkov.

Hore uvedené ilustratívne príklady sa vzťahujú k rozpracovaniu vynálezu, ktorým sa v súčasnosti venuje prednosť. Odborníkom v tomto odbore je však zrejmé, že môže existovať celý rad modifikácií a variácií vynálezu, pričom všetky také modifikácie a variácie spadajú do rozsahu ochrany tohto vynálezu, pokiaľ sa na nich vzťahujú ďalej uvedené patentové nároky.

ZOZNAM SEKVENCII

(1) VŠEOBECNÉ INFORMÁCIE:

- (i) PRIHLASOVATEĽ: ICOS Corporation
- (ii) NÁZOV VYNÁLEZU: Kináza príbuzná PIK kontrolného prvku bunecného cyklu, látky a spôsoby
- (iii) POČET SEKVENCII: 42
- (iv) ADRESA PRE KOREŠPONDENCIU:
 - (A) ADRESÁT: Marshall, O'Toole, Gerstein, Murray & Borun
 - (B) ULICA: 6300 Sears Tower, 233 S. Wacker Drive
 - (C) MESTO: Chicago
 - (D) ŠTÁT: Illinois
 - (E) ZEM: USA
 - (F) PSČ: 60606 (ZIP)
- (v) STROJNE ČITATEĽNÁ FORMA:
 - (A) TYP MÉDIA: Disketa
 - (B) POČÍTAČ: IBM PC kompatibilný
 - (C) OPERAČNÝ SYSTÉM: PC-DOS/MS-DOS
 - (D) SOFTWARE: Patentin Release #1.0, verzia #1.30
- (vi) ÚDAJE VZŤAHUJÚCE SA K TEJTO PRIHLÁŠKE:
 - (A) ČÍSLO PRIHLÁŠKY: PV 1115-97
 - (B) DÁTUM PODANIA: 15.08.1997
 - (C) ZATRIEDENIE:
- (viii) INFORMÁCIE O ZÁSTUPCOVI:
 - (A) MENO: Advokátska kancelária Bušová, Ursínyová, Bušo ,Tobrucká 6,811 02 BRATISLAVA
 - (C) SPISOVÁ ZNAČKA: AKP 500-514-97-Bu
- (ix) INFORMÁCIE O TELEKOMUNIKAČNOM SPOJENÍ:
 - (A) TELEFÓN: 5361528
 - (B) TELEFAX: 5361665
 - (C) TELEX:

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 1:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 7621 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: cDNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: pBSHFB2HT2-27
- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: CDS
 - (B) UMIESTNENIE: 333..7559
- (xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 1:

CTTGTGAAGA GAATGTTTTA CACTCTTGTT AGTGAAGTTT ATTCTTTAAA AGTCAATCGT	60
CAAGGATTTA GCAAATGAAT TAGCACITTCG GATATACTTG TTTATTTAAT ATCTTTTTTG	120
TTTATTTCAA AGAATTCAGT AATTGGATCA TAACGAGACT TCTGCGGATT GCAGCAACTC	180
CCTCCTGTCA TTTGTTACAC AAGAAAATCT GTGAAGTCAT CTGTTTCAATTA TTATTTCTTT	240
TTAAAAGCAA GAGTCCTGCT ATTTTTGGGG TACTCACAAA AGAATTATTA CAACTTTTTG	300
AAGACTTGGT TTACCTCCAT AGAAGAAATG TG ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG	353
Met Gly His Ala Val Glu Trp	
1 5	
CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA	401
Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly	
10 15 20	
TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG ATG AGT ATG CAA AAA TTA GAA	449
Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu Met Ser Met Gln Lys Leu Glu	
25 30 35	
TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ACG GTT CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT	497
Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Thr Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile	
40 45 50 55	
GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT	545
Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val	
60 65 70	
CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT	593
Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe	
75 80 85	
TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC	641
Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser	
90 95 100	
ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG	689
Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met	
105 110 115	
GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA	737
Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile	
120 125 130 135	
AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT	785
Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro	
140 145 150	
GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA CTC TGT GTC ATG TTT GAA GAC	833
Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp	
155 160 165	
GGT GTG CTC ATG CGG CTT AAG TCT GAT TTG CTA AAA GCA GCT TTG TGC	881
Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys	
170 175 180	
CAT TTA CTG CAG TAT TTC CTT AAA TTT GTG CCA GCT GGG TAT GAA TCT	929
His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser	
185 190 195	
GCT TTA CAA GTC AGG AAG GTC TAT GTG AGA AAT ATT TGT AAA GCT CTT	977
Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu	
200 205 210 215	

TTG GAT GTG CTT GGA ATT GAG GTA GAT GCA GAG TAC TTG TTG GGC CCA	1025
Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro	
220 225 230	
CTT TAT GCA GCT TTG AAA ATG GAA AGT ATG GAA ATC ATT GAG GAG ATT	1073
Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile	
235 240 245	
CAA TGC CAA ACT CAA CAG GAA AAC CTC AGC AGT AAT AGT GAT GGA ATA	1121
Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile	
250 255 260	
TCA CCC AAA AGG CGT CGT CTC AGC TCG TCT CTA AAC CCT TCT AAA AGA	1169
Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg	
265 270 275	
GCA CCA AAA CAG ACT GAG GAA ATT AAA CAT GTG GAC ATG AAC CAA AAG	1217
Ala Pro Lys Gln Thr Glu Glu Ile Lys His Val Asp Met Asn Gln Lys	
280 285 290 295	
AGC ATA TTA TGG AGT GCA CTG AAA CAG AAA GCT GAA TCC CTT CAG ATT	1265
Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile	
300 305 310	
TCC CTT GAA TAC AGT GGC CTA AAG AAT CCT GTT ATT GAG ATG TTA GAA	1313
Ser Leu Glu Tyr Ser Gly Leu Lys Asn Pro Val Ile Glu Met Leu Glu	
315 320 325	
GGA ATT GCT GTT GTC TTA CAA CTG ACT GCT CTG TGT ACT GTT CAT TGT	1361
Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr Ala Leu Cys Thr Val His Cys	
330 335 340	
TCT CAT CAA AAC ATG AAC TGC CGT ACT TTC AAG GAC TGT CAA CAT AAA	1409
Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr Phe Lys Asp Cys Gln His Lys	
345 350 355	
TCC AAG AAG AAA CCT TCT GTA GTG ATA ACT TGG ATG TCA TTG GAT TTT	1457
Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe	
360 365 370 375	
TAC ACA ACA GTG CTT AAG AGC TGT AGA AGG TTG TTA GAA TCT GTT CAG	1505
Tyr Thr Thr Val Leu Lys Ser Cys Arg Arg Leu Leu Glu Ser Val Gln	
380 385 390	
AAA CGG ACT GGA GGC AAC ATT GAT AAG GTG GTG AAA ATT TAT GAT GCT	1553
Lys Arg Thr Gly Gly Asn Ile Asp Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala	
395 400 405	
TTG ATT TAT ATG CAA GTA AAC AGT TCA TTT GAA GAT CAT ATC CTG GAA	1601
Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu	
410 415 420	
GAT TTA TGT GGA ATG CTC TCA CTT CCA TGG ATT TAT TCC CAT TCT GAT	1649
Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp	
425 430 435	
GAT GGC TGT TTA AAG TTG ACC ACA TTT GCC GCT AAT CTT CTA ACA TTA	1697
Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu	
440 445 450 455	
AGC TGT AGG ATT TCA GAT AGC TAT TCA CCA CAG GCA CAA TCA CGA TGT	1745
Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys	
460 465 470	
GTG TTT CTT CTG ACT CTG TTT CCA AGA AGA ATA TTC CTT GAG TGG AGA	1793
Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg	
475 480 485	

ACA GCA GTT TAC AAC TGG GCC CTG CAG AGC TCC CAT GAA GTA ATC CGG 1841
Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg
490 495 500

GCT AGT TGT GTT AGT GGA TTT TTT ATC TTA TTG CAG CAG CAG AAT TCT 1889
Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser
505 510 515

TGT AAC AGA GTT CCC AAG ATT CTT ATA GAT AAA GTC AAA GAT GAT TCT 1937
Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser
520 525 530 535

GAC ATT GTC AAG AAA GAA TTT GCT TCT ATA CTT GGT CAA CTT GTC TGT 1985
Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys
540 545 550

ACT CTT CAC GGC ATG TTT TAT CTG ACA AGT TCT TTA ACA GAA CCT TTC 2033
Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe
555 560 565

TCT GAA CAC GGA CAT GTG GAC CTC TTC TGT AGG AAC TTG AAA GCC ACT 2081
Ser Glu His Gly His Val Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr
570 575 580

TCT CAA CAT GAA TGT TCA TCT TCT CAA CTA AAA GCT TCT GTC TGC AAG 2129
Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys
585 590 595

CCA TTC CTT TTC CTA CTG AAA AAA AAA ATA CCT AGT CCA GTA AAA CTT 2177
Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu
600 605 610 615

GCT TTC ATA GAT AAT CTA CAT CAT CTT TGT AAG CAT CTT GAT TTT AGA 2225
Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg
620 625 630

GAA GAT GAA ACA GAT GTA AAA GCA GTT CTT GGA ACT TTA TTA AAT TTA 2273
Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu
635 640 645

ATG GAA GAT CCA GAC AAA GAT GTT AGA GTG GCT TTT AGT GGA AAT ATC 2321
Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile
650 655 660

AAG CAC ATA TTG GAA TCC TTG GAC TCT GAA GAT GGA TTT ATA AAG GAG 2369
Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu
665 670 675

CTT TTT GTC TTA AGA ATG AAG GAA GCA TAT ACA CAT GCC CAA ATA TCA 2417
Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser
680 685 690 695

AGA AAT AAT GAG CTG AAG GAT ACC TTG ATT CTT ACA ACA GGG GAT ATT 2465
Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile
700 705 710

GGA AGG GCC GCA AAA GGA GAT TTG GTA CCA TTT GCA CTC TTA CAC TTA 2513
Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu
715 720 725

TTG CAT TGT TTG TTA TCC AAG TCA GCA TCT GTC TCT GGA GCA GCA TAC 2561
Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr
730 735 740

ACA GAA ATT AGA GCT CTG GTT GCA GCT AAA AGT GTT AAA CTG CAA AGT 2609
Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser
745 750 755

TTT	TTC	AGC	CAG	TAT	AAG	AAA	CCC	ATC	TGT	CAG	TTT	TTG	GTA	GAA	TCC	2657
Phe	Phe	Ser	Gln	Tyr	Lys	Lys	Pro	Ile	Cys	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Ser	
760					765					770					775	
CTT	CAC	TCT	AGT	CAG	ATG	ACA	GCA	CTT	CCG	AAT	ACT	CCA	TGC	CAG	AAT	2705
Leu	His	Ser	Ser	Gln	Met	Thr	Ala	Leu	Pro	Asn	Thr	Pro	Cys	Gln	Asn	
				780					785					790		
GCT	GAC	GTG	CGA	AAA	CAA	GAT	GTG	GCT	CAC	CAG	AGA	GAA	ATG	GCT	TTA	2753
Ala	Asp	Val	Arg	Lys	Gln	Asp	Val	Ala	His	Gln	Arg	Glu	Met	Ala	Leu	
			795					800					805			
AAT	ACG	TTG	TCT	GAA	ATT	GCC	AAC	GTT	TTC	GAC	TTT	CCT	GAT	CTT	AAT	2801
Asn	Thr	Leu	Ser	Glu	Ile	Ala	Asn	Val	Phe	Asp	Phe	Pro	Asp	Leu	Asn	
		810					815					820				
CGT	TTT	CTT	ACT	AGG	ACA	TTA	CAA	GTT	CTA	CTA	CCT	GAT	CTT	GCT	GCC	2849
Arg	Phe	Leu	Thr	Arg	Thr	Leu	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Leu	Ala	Ala	
	825					830					835					
AAA	GCA	AGC	CCT	GCA	GCT	TCT	GCT	CTC	ATT	CGA	ACT	TTA	GGA	AAA	CAA	2897
Lys	Ala	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Ala	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	Gln	
840					845					850					855	
TTA	AAT	GTC	AAT	CGT	AGA	GAG	ATT	TTA	ATA	AAC	AAC	TTC	AAA	TAT	ATT	2945
Leu	Asn	Val	Asn	Arg	Arg	Glu	Ile	Leu	Ile	Asn	Asn	Phe	Lys	Tyr	Ile	
				860					865					870		
TTT	TCT	CAT	TTG	GTC	TGT	TCT	TGT	TCC	AAA	GAT	GAA	TTA	GAA	CGT	GCC	2993
Phe	Ser	His	Leu	Val	Cys	Ser	Cys	Ser	Lys	Asp	Glu	Leu	Glu	Arg	Ala	
			875					880					885			
CTT	CAT	TAT	CTG	AAG	AAT	GAA	ACA	GAA	ATT	GAA	CTG	GGG	AGC	CTG	TTG	3041
Leu	His	Tyr	Leu	Lys	Asn	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	
		890					895					900				
AGA	CAA	GAT	TTC	CAA	GGA	TTG	CAT	AAT	GAA	TTA	TTG	CTG	CGT	ATT	GGA	3089
Arg	Gln	Asp	Phe	Gln	Gly	Leu	His	Asn	Glu	Leu	Leu	Leu	Arg	Ile	Gly	
	905					910					915					
GAA	CAC	TAT	CAA	CAG	GTT	TTT	AAT	GGT	TTG	TCA	ATA	CTT	GCC	TCA	TTT	3137
Glu	His	Tyr	Gln	Gln	Val	Phe	Asn	Gly	Leu	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Phe	
920					925					930					935	
GCA	TCC	AGT	GAT	GAT	CCA	TAT	CAG	GGC	CCG	AGA	GAT	ATC	ATA	TCA	CCT	3185
Ala	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Tyr	Gln	Gly	Pro	Arg	Asp	Ile	Ile	Ser	Pro	
				940					945					950		
GAA	CTG	ATG	GCT	GAT	TAT	TTA	CAA	CCC	AAA	TTG	TTG	GGC	ATT	TTG	GCT	3233
Glu	Leu	Met	Ala	Asp	Tyr	Leu	Gln	Pro	Lys	Leu	Leu	Gly	Ile	Leu	Ala	
			955					960					965			
TTT	TTT	AAC	ATG	CAG	TTA	CTG	AGC	TCT	AGT	GTT	GGC	ATT	GAA	GAT	AAG	3281
Phe	Phe	Asn	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Gly	Ile	Glu	Asp	Lys	
		970					975					980				
AAA	ATG	GCC	TTG	AAC	AGT	TTG	ATG	TCT	TTG	ATG	AAG	TTA	ATG	GGA	CCC	3329
Lys	Met	Ala	Leu	Asn	Ser	Leu	Met	Ser	Leu	Met	Lys	Leu	Met	Gly	Pro	
	985					990					995					
AAA	CAT	GTC	AGT	TCT	GTG	AGG	GTG	AAG	ATG	ATG	ACC	ACA	CTG	AGA	ACT	3377
Lys	His	Val	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Lys	Met	Met	Thr	Thr	Leu	Arg	Thr	
1000					1005					1010					1015	
GGC	CTT	CGA	TTC	AAG	GAT	GAT	TTT	CCT	GAA	TTG	TGT	TGC	AGA	GCT	TGG	3425
Gly	Leu	Arg	Phe	Lys	Asp	Asp	Phe	Pro	Glu	Leu	Cys	Cys	Arg	Ala	Trp	
				1020					1025					1030		

GAC TGC TTT GTT CGC TGC CTG GAT CAT GCT TGT CTG GGC TCC CTT CTC Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu 1035 1040 1045	3473
AGT CAT GTA ATA GTA GCT TTG TTA CCT CTT ATA CAC ATC CAG CCT AAA Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys 1050 1055 1060	3521
GAA ACT GCA GCT ATC TTC CAC TAC CTC ATA ATT GAA AAC AGG GAT GCT Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala 1065 1070 1075	3569
GTG CAA GAT TTT CTT CAT GAA ATA TAT TTT TTA CCT GAT CAT CCA GAA Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu 1080 1085 1090 1095	3617
TTA AAA AAG ATA AAA GCC GTT CTC CAG GAA TAC AGA AAG GAG ACC TCT Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser 1100 1105 1110	3665
GAG AGC ACT GAT CTT CAG ACA ACT CTT CAG CTC TCT ATG AAG GCC ATT Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile 1115 1120 1125	3713
CAA CAT GAA AAT GTC GAT GTT CGT ATT CAT GCT CTT ACA AGC TTG AAG Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys 1130 1135 1140	3761
GAA ACC TTG TAT AAA AAT CAG GAA AAA CTG ATA AAG TAT GCA ACA GAC Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp 1145 1150 1155	3809
AGT GAA ACA GTA GAA CCT ATT ATC TCA CAG TTG GTG ACA GTG CTT TTG Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu 1160 1165 1170 1175	3857
AAA GGT TGC CAA GAT GCA AAC TCT CAA GCT CGG TTG CTC TGT GGG GAA Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu 1180 1185 1190	3905
TGT TTA GGG GAA TTG GGG GCG ATA GAT CCA GGT CGA TTA GAT TTC TCA Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser 1195 1200 1205	3953
ACA ACT GAA ACT CAA GGA AAA GAT TTT ACA TTT GTG ACT GGA GTA GAA Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu 1210 1215 1220	4001
GAT TCA AGC TTT GCC TAT GGA TTA TTG ATG GAG CTA ACA AGA GCT TAC Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr 1225 1230 1235	4049
CTT GCG TAT GCT GAT AAT AGC CGA GCT CCA GAT TCA GCT GCC TAT GCC Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala Pro Asp Ser Ala Ala Tyr Ala 1240 1245 1250 1255	4097
ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC AAC Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn 1260 1265 1270	4145
GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG GAA Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu 1275 1280 1285	4193
ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG TCA Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser 1290 1295 1300	4241

ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG GGT Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly 1305 1310 1315	4289
AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT ACA Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr 1320 1325 1330 1335	4337
AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC ATT Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile 1340 1345 1350	4385
ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT ATT Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile 1355 1360 1365	4433
CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG GTT Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val 1370 1375 1380	4481
TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC ATA Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile 1385 1390 1395	4529
AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG ACT Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr 1400 1405 1410 1415	4577
GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA TTT Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe 1420 1425 1430	4625
CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA AAT Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn 1435 1440 1445	4673
AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG AGT Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser 1450 1455 1460	4721
GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA GCT Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala 1465 1470 1475	4769
TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA TCA Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser 1480 1485 1490 1495	4817
TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT TTA Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu 1500 1505 1510	4865
CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT GAA CCT GAT GGA GTG TCC GGA GTC Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ser Gly Val 1515 1520 1525	4913
AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT GAA Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu 1530 1535 1540	4961
CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC AGG His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg 1545 1550 1555	5009
GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG ATC ATT CAT TAC CAT GGT GTA GTA Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val 1560 1565 1570 1575	5057

AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG GTG Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val 1580 1585 1590	5105
AAT GGA GTG CAT GCT AAC AGG TCC GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC ACG Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr 1595 1600 1605	5153
TAC AGA GTG GAA GCA GCT TGG AAA TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG GAA Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu 1610 1615 1620	5201
AAC TAT TTG GCA GCA GAT GGA AAA TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA CTG Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu 1625 1630 1635	5249
GGA CAG CTA TTA TTA TCA GCC AAA AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT TAT Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr 1640 1645 1650 1655	5297
GAC TCA CTG AAA CTA GTG AGA GCA GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA GCT Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala 1660 1665 1670	5345
GCA AGC TTT GAA AGA GGC TCC TAC CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT GTG Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val 1675 1680 1685	5393
AGA TTG CAC ATG TTA TGT GAG TTG GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT TTC Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe 1690 1695 1700	5441
CAG CAT TCT CCA GGT GAC AGT TCT CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG GTA Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val 1705 1710 1715	5489
GCT CGA CTA GAA ATG ACC CAG AAT TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT ATC Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile 1720 1725 1730 1735	5537
CTG GCT CTC CGG AGG GCT TTA CTA AGC CTC AAC AAA AGA CCA GAT TAC Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr 1740 1745 1750	5585
AAT GAA ATG GTT GGA GAA TGC TGG CTG CAG AGT GCC AGG GTA GCT AGA Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg 1755 1760 1765	5633
AAG GCT GGT CAC CAC CAG ACA GCC TAC AAT GCT CTC CTT AAT GCA GGG Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly 1770 1775 1780	5681
GAA TCA CGA CTC GCT GAA CTG TAC GTG GAA AGG GCA AAG TGG CTC TGG Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp 1785 1790 1795	5729
TCC AAG GGT GAT GTT CAC CAG GCA CTA ATT GTT CTT CAA AAA GGT GTT Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val 1800 1805 1810 1815	5777
GAA TTA TGT TTT CCT GAA AAT GAA ACC CCA CCT GAG GGT AAG AAC ATG Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met 1820 1825 1830	5825
TTA ATC CAT GGT CGA GCT ATG CTA CTA GTG GGC CGA TTT ATG GAA GAA Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu 1835 1840 1845	5873

ACA GCT AAC TTT GAA AGC AAT GCA ATT ATG AAA AAA TAT AAG GAT GTG Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val 1850 1855 1860	5921
ACC GCG TGC CTG CCA GAA TGG GAG GAT GGG CAT TTT TAC CTT GCC AAG Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys 1865 1870 1875	5969
TAC TAT GAC AAA TTG ATG CCC ATG GTC ACA GAC AAC AAA ATG GAA AAG Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys 1880 1885 1890 1895	6017
CAA GGT GAT CTC ATC CGG TAT ATA GTT CTT CAT TTT GGC AGA TCT CTA Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu 1900 1905 1910	6065
CAA TAT GGA AAT CAG TTC ATA TAT CAG TCA ATG CCA CGA ATG TTA ACT Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr 1915 1920 1925	6113
CTA TGG CTT GAT TAT GGT ACA AAG GCA TAT GAA TGG GAA AAA GCT GGC Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly 1930 1935 1940	6161
CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG AAT GAT TTG GGT AAA ATA AAC AAG Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys 1945 1950 1955	6209
GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT TTA GCT CCA TAT CAA TTT TTG ACT Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr 1960 1965 1970 1975	6257
GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA ATT TGT CAT TCT CAC GAT GAA GTT Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu Val 1980 1985 1990	6305
TTT GTT GTG CTT GAT GGA AAT AAT AGC CAA GTA TTT CTA GCC TAT CCT Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn Ser Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro 1995 2000 2005	6353
CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA GCT GTG TCA AAG TCA TCT TAT CCC Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro 2010 2015 2020	6401
ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA ATC CTC AAT AAA GCT ATT CAT ATG Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met 2025 2030 2035	6449
AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA GAT Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp 2040 2045 2050 2055	6497
AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA CCG GTG GAA ATT CTT GCT TCT CTT Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu 2060 2065 2070	6545
CAG AAA CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC TAC Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr 2075 2080 2085	6593
ATC ATG ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA CTA Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu 2090 2095 2100	6641
ATG GAA TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA GAG Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu 2105 2110 2115	6689

TCT CGT AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA CTA Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu 2120 2125 2130 2135	6737
AAT GAT GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT TTG Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu 2140 2145 2150	6785
AGA CCT ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG ACA Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr 2155 2160 2165	6833
GGA AAA GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA TCT Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser 2170 2175 2180	6881
GAA AAA CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT CCT Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro 2185 2190 2195	6929
ATT TTT CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA TGG Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp 2200 2205 2210 2215	6977
TAC AGT AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA ATG Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met 2220 2225 2230	7025
GTT GGT TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT CTC Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu 2235 2240 2245	7073
TTT GAT TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT CTT Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu 2250 2255 2260	7121
TTC AAT AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT CGC Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg 2265 2270 2275	7169
CTG ACT CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG GGT Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly 2280 2285 2290 2295	7217
CTT TTT CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT CAG Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln 2300 2305 2310	7265
CGA GAG CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT CTT Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu 2315 2320 2325	7313
GTG GAA TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG AAT Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn 2330 2335 2340	7361
GAA ACT GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT GAC Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp 2345 2350 2355	7409
ATT GAG CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG ACA Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr 2360 2365 2370 2375	7457
GGA CTG CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA GAA Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu 2380 2385 2390	7505

GCT ACT GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT CCA 7553
Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro
2395 2400 2405

TAT ATG TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA ATAATCTAAA AGTAAAAAAA 7609
Tyr Met

AAAAAAAAAA AA 7621

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 2:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 2409 aminokyselín
 - (B) TYP: aminokyselina
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 2:

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

Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu
245 250 255

Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270

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

His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300

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

Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335

Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Thr Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Arg Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Arg Thr Gly Gly Asn Ile Asp Lys
385 390 395 400

Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser Ser
405 410 415

Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu Pro
420 425 430

Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr Phe
435 440 445

Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr Ser
450 455 460

Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro Arg
465 470 475 480

Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu Gln
485 490 495

Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe Ile
500 505 510

Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu Ile
515 520 525

Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala Ser
530 535 540

Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu Thr
545 550 555 560

Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu Phe
565 570 575

Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser Gln
580 585 590

Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys Lys
595 600 605

Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His Leu
610 615 620

Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala Val
625 630 635 640

Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val Arg
645 650 655

Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp Ser
660 665 670

Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu Ala
675 680 685

Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr Leu
690 695 700

Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu Val
705 710 715 720

Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser Ala
725 730 735

Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala Ala
740 745 750

Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro Ile
755 760 765

Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala Leu
770 775 780

Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val Ala
785 790 795 800

His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn Val
805 810 815

Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln Val
820 825 830

Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala Leu
835 840 845

Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile Leu
850 855 860

Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys Ser
865 870 875 880

Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr Glu
885 890 895

Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His Asn
900 905 910

Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn Gly
915 920 925

Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln Gly
930 935 940

Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln Pro
945 950 955 960

Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser Ser
965 970 975

Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met Ser
980 985 990

Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val Lys
995 1000 1005

Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe Pro
1010 1015 1020

Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp His
1025 1030 1035 1040

Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro
1045 1050 1055

Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu
1060 1065 1070

Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr
1075 1080 1085

Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln
1090 1095 1100

Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu
1105 1110 1115 1120

Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile
1125 1130 1135

His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys
1140 1145 1150

Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser
1155 1160 1165

Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln
1170 1175 1180

Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp
1185 1190 1195 1200

Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe
1205 1210 1215

Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu
1220 1225 1230

Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala
1235 1240 1245

Pro Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp
1250 1255 1260

Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg
1265 1270 1275 1280

Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg
1285 1290 1295

Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro
1300 1305 1310

Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser
1315 1320 1325

Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys
1330 1335 1340

Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr
1345 1350 1355 1360

Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn
1365 1370 1375

Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys
1380 1385 1390

His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu
1395 1400 1405

Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr
1410 1415 1420

Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro
1425 1430 1435 1440

His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val
1445 1450 1455

Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro
1460 1465 1470

Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg
1475 1480 1485

Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile
1490 1495 1500

Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu
1505 1510 1515 1520

Pro Asp Gly Val Ser Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser
1525 1530 1535

Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp
1540 1545 1550

Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile
1555 1560 1565

Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu
1570 1575 1580

Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu
1585 1590 1595 1600

Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu
1605 1610 1615

Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser
1620 1625 1630

Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys
1635 1640 1645

Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu
1650 1655 1660

Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln
1665 1670 1675 1680

Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu Glu
1685 1690 1695

His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln
1700 1705 1710

Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser
1715 1720 1725

Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu Ser
1730 1735 1740

Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp Leu
1745 1750 1755 1760

Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala Tyr
1765 1770 1775

Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr Val
1780 1785 1790

Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala Leu
1795 1800 1805

Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu Thr
1810 1815 1820

Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu Leu
1825 1830 1835 1840

Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile
1845 1850 1855

Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp
1860 1865 1870

Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val
1875 1880 1885

Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val
1890 1895 1900

Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln
1905 1910 1915 1920

Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala
1925 1930 1935

Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn
1940 1945 1950

Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu
1955 1960 1965

Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile
1970 1975 1980

Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn Ser
1985 1990 1995 2000

Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala
2005 2010 2015

Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile
2020 2025 2030

Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly
2035 2040 2045

Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro
2050 2055 2060

Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys
2065 2070 2075 2080

Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp
2085 2090 2095

Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys
2100 2105 2110

Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg
2115 2120 2125

Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp
2130 2135 2140

Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys
2145 2150 2155 2160

Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu
2165 2170 2175

Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe
2180 2185 2190

Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr
2195 2200 2205

Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg
2210 2215 2220

Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp
2225 2230 2235 2240

Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val
2245 2250 2255

His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val
2260 2265 2270

Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met
2275 2280 2285

Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr
2290 2295 2300

Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys
2305 2310 2315 2320

Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly
2325 2330 2335

His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys
2340 2345 2350

Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile
 2355 2360 2365

Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His
 2370 2375 2380

Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln
 2385 2390 2395 2400

Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
 2405

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 3:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 2835 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: cDNA

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: 517

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KĹÚČ: CDS
- (B) UMIESTNENIE: 1..2610

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 3:

GTG GAA GCA GCT TGG AAA TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG GAA AAC TAT	48
Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr	
1 5 10 15	
TTG GCA GCA GAT GGA AAA TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA CTG GGA CAG	96
Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln	
20 25 30	
CTA TTA TTA TCA GCC AAA AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT TAT GAC TCA	144
Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser	
35 40 45	
CTG AAA CTA GTG AGA GCA GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA GCT GCA AGC	192
Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser	
50 55 60	
TTT GAA AGA GGC TCC TAC CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT GTG AGA TTG	240
Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu	
65 70 75 80	
CAC ATG TTA TGT GAG TTG GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT TTC CAG CAT	288
His Met Leu Cys Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His	
85 90 95	
TCT CCA GGT GAC AGT TCT CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG GTA GCT CGA	336
Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg	
100 105 110	
CTA GAA ATG ACC CAG AAT TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT ATC CTG GCT	384
Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala	
115 120 125	

CTC	CGG	AGG	GCT	TTA	CTA	AGC	CTC	AAC	AAA	AGA	CCA	GAT	TAC	AAT	GAA	432
Leu	Arg	Arg	Ala	Leu	Leu	Ser	Leu	Asn	Lys	Arg	Pro	Asp	Tyr	Asn	Glu	
	130					135					140					
ATG	GTT	GGA	GAA	TGC	TGG	CTG	CAG	AGT	GCC	AGG	GTA	GCT	AGA	AAG	GCT	480
Met	Val	Gly	Glu	Cys	Trp	Leu	Gln	Ser	Ala	Arg	Val	Ala	Arg	Lys	Ala	
	145				150					155					160	
GGT	CAC	CAC	CAG	ACA	GCC	TAC	AAT	GCT	CTC	CTT	AAT	GCA	GGG	GAA	TCA	528
Gly	His	His	Gln	Thr	Ala	Tyr	Asn	Ala	Leu	Leu	Asn	Ala	Gly	Glu	Ser	
				165					170					175		
CGA	CTC	GCT	GAA	CTG	TAC	GTG	GAA	AGG	GCA	AAG	TGG	CTC	TGG	TCC	AAG	576
Arg	Leu	Ala	Glu	Leu	Tyr	Val	Glu	Arg	Ala	Lys	Trp	Leu	Trp	Ser	Lys	
			180					185					190			
GGT	GAT	GTT	CAC	CAG	GCA	CTA	ATT	GTT	CTT	CAA	AAA	GGT	GTT	GAA	TTA	624
Gly	Asp	Val	His	Gln	Ala	Leu	Ile	Val	Leu	Gln	Lys	Gly	Val	Glu	Leu	
	195						200					205				
TGT	TTT	CCT	GAA	AAT	GAA	ACC	CCA	CCT	GAG	GGT	AAG	AAC	ATG	TTA	ATC	672
Cys	Phe	Pro	Glu	Asn	Glu	Thr	Pro	Pro	Glu	Gly	Lys	Asn	Met	Leu	Ile	
	210					215					220					
CAT	GGT	CGA	GCT	ATG	CTA	CTA	GTG	GGC	CGA	TTT	ATG	GAA	GAA	ACA	GCT	720
His	Gly	Arg	Ala	Met	Leu	Leu	Val	Gly	Arg	Phe	Met	Glu	Glu	Thr	Ala	
	225				230					235					240	
AAC	TTT	GAA	AGC	AAT	GCA	ATT	ATG	AAA	AAA	TAT	AAG	GAT	GTG	ACC	GCG	768
Asn	Phe	Glu	Ser	Asn	Ala	Ile	Met	Lys	Lys	Tyr	Lys	Asp	Val	Thr	Ala	
				245					250					255		
TGC	CTG	CCA	GAA	TGG	GAG	GAT	GGG	CAT	TTT	TAC	CTT	GCC	AAG	TAC	TAT	816
Cys	Leu	Pro	Glu	Trp	Glu	Asp	Gly	His	Phe	Tyr	Leu	Ala	Lys	Tyr	Tyr	
			260					265					270			
GAC	AAA	TTG	ATG	CCC	ATG	GTC	ACA	GAC	AAC	AAA	ATG	GAA	AAG	CAA	GGT	864
Asp	Lys	Leu	Met	Pro	Met	Val	Thr	Asp	Asn	Lys	Met	Glu	Lys	Gln	Gly	
		275				280						285				
GAT	CTC	ATC	CGG	TAT	ATA	GTT	CTT	CAT	TTT	GGC	AGA	TCT	CTA	CAA	TAT	912
Asp	Leu	Ile	Arg	Tyr	Ile	Val	Leu	His	Phe	Gly	Arg	Ser	Leu	Gln	Tyr	
	290					295					300					
GGA	AAT	CAG	TTC	ATA	TAT	CAG	TCA	ATG	CCA	CGA	ATG	TTA	ACT	CTA	TGG	960
Gly	Asn	Gln	Phe	Ile	Tyr	Gln	Ser	Met	Pro	Arg	Met	Leu	Thr	Leu	Trp	
	305				310					315					320	
CTT	GAT	TAT	GGT	ACA	AAG	TCA	TAT	GAA	TGG	GAA	AAA	GCT	GGC	CGC	TCC	1008
Leu	Asp	Tyr	Gly	Thr	Lys	Ser	Tyr	Glu	Trp	Glu	Lys	Ala	Gly	Arg	Ser	
				325					330					335		
GAT	CGT	GTA	CAA	ATG	AGG	AAT	GAT	TTG	GGT	AAA	ATA	AAC	AAG	GTT	ATC	1056
Asp	Arg	Val	Gln	Met	Arg	Asn	Asp	Leu	Gly	Lys	Ile	Asn	Lys	Val	Ile	
			340					345					350			
ACA	GAG	CAT	ACA	AAC	TAT	TTA	GCT	CCA	TAT	CAA	TTT	TTG	ACT	GCT	TTT	1104
Thr	Glu	His	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ala	Pro	Tyr	Gln	Phe	Leu	Thr	Ala	Phe	
		355					360					365				
TCA	CAA	TTG	ATC	TCT	CGA	ATT	TGT	CAT	TCT	CAC	GAT	GAA	GTT	TTT	GTT	1152
Ser	Gln	Leu	Ile	Ser	Arg	Ile	Cys	His	Ser	His	Asp	Glu	Val	Phe	Val	
	370					375					380					

GTC Val 385	TTG Leu	ATG Met	GAA Glu	ATA Ile	ATA Ile	GCC Ala	AAA Lys	GTA Val	TTT Phe	CTA Leu	GCC Ala	TAT Tyr	CCT Pro	CAA Gln	CAA Gln	1200
					390					395					400	
GCA Ala	ATG Met	TGG Trp	ATG Met	ATG Met	ACA Thr	GCT Ala	GTG Val	TCA Ser	AAG Lys	TCA Ser	TCT Ser	TAT Tyr	CCC Pro	ATG Met	CGT Arg	1248
				405					410					415		
GTG Val	AAC Asn	AGA Arg	TGC Cys	AAG Lys	GAA Glu	ATC Ile	CTC Leu	AAT Asn	AAA Lys	GCT Ala	ATT Ile	CAT His	ATG Met	AAA Lys	AAA Lys	1296
			420					425				430				
TCC Ser	TTA Leu	GAG Glu	AAG Lys	TTT Phe	GTT Val	GGA Gly	GAT Asp	GCA Ala	ACT Thr	CGC Arg	CTA Leu	ACA Thr	GAT Asp	AAG Lys	CTT Leu	1344
		435					440					445				
CTA Leu	GAA Glu	TTG Leu	TGC Cys	AAT Asn	AAA Lys	CCG Pro	GTT Val	GAT Asp	GGA Gly	AGT Ser	AGT Ser	TCC Ser	ACA Thr	TTA Leu	AGC Ser	1392
		450				455					460					
ATG Met	AGC Ser	ACT Thr	CAT His	TTT Phe	AAA Lys	ATG Met	CTT Leu	AAA Lys	AAG Lys	CTG Leu	GTA Val	GAA Glu	GAA Glu	GCA Ala	ACA Thr	1440
					470					475					480	
TTT Phe	AGT Ser	GAA Glu	ATC Ile	CTC Leu	ATT Ile	CCT Pro	CTA Leu	CAA Gln	TCA Ser	GTC Val	ATG Met	ATA Ile	CCT Pro	ACA Thr	CTT Leu	1488
				485					490					495		
CCA Pro	TCA Ser	ATT Ile	CTG Leu	GGT Gly	ACC Thr	CAT His	GCT Ala	AAC Asn	CAT His	GCT Ala	AGC Ser	CAT His	GAA Glu	CCA Pro	TTT Phe	1536
			500					505					510			
CCT Pro	GGA Gly	CAT His	TGG Trp	GCC Ala	TAT Tyr	ATT Ile	GCA Ala	GGG Gly	TTT Phe	GAT Asp	GAT Asp	ATG Met	GTG Val	GAA Glu	ATT Ile	1584
		515					520					525				
CTT Leu	GCT Ala	TCT Ser	CTT Leu	CAG Gln	AAA Lys	CCA Pro	AAG Lys	AAG Lys	ATT Ile	TCT Ser	TTA Leu	AAA Lys	GGC Gly	TCA Ser	GAT Asp	1632
	530					535					540					
GGA Gly	AAG Lys	TTC Phe	TAC Tyr	ATC Ile	ATG Met	ATG Met	TGT Cys	AAG Lys	CCA Pro	AAA Lys	GAT Asp	GAC Asp	CTG Leu	AGA Arg	AAG Lys	1680
	545				550					555					560	
GAT Asp	TGT Cys	AGA Arg	CTA Leu	ATG Met	GAA Glu	TTC Phe	AAT Asn	TCC Ser	TTG Leu	ATT Ile	AAT Asn	AAG Lys	TGC Cys	TTA Leu	AGA Arg	1728
				565					570				575			
AAA Lys	GAT Asp	GCA Ala	GAG Glu	TCT Ser	CGT Arg	AGA Arg	AGA Arg	GAA Glu	CTT Leu	CAT His	ATT Ile	CGA Arg	ACA Thr	TAT Tyr	GCA Ala	1776
			580					585					590			
GTT Val	ATT Ile	CCA Pro	CTA Leu	AAT Asn	GAT Asp	GAA Glu	TGT Cys	GGG Gly	ATT Ile	ATT Ile	GAA Glu	TGG Trp	GTG Val	AAC Asn	AAC Asn	1824
		595					600					605				
ACT Thr	GCT Ala	GGT Gly	TTG Leu	AGA Arg	CCT Pro	ATT Ile	CTG Leu	ACC Thr	AAA Lys	CTA Leu	TAT Tyr	AAA Lys	GAA Glu	AAG Lys	GGA Gly	1872
	610					615					620					
GTG Val	TAT Tyr	ATG Met	ACA Thr	GGA Gly	AAA Lys	GAA Glu	CTT Leu	CGC Arg	CAG Gln	TGT Cys	ATG Met	CTA Leu	CCA Pro	AAG Lys	TCA Ser	1920
	625				630					635					640	
GCA Ala	GCT Ala	TTA Leu	TCT Ser	GAA Glu	AAA Lys	CTC Leu	AAA Lys	GTA Val	TTC Phe	CGA Arg	GAA Glu	TTT Phe	CTC Leu	CTG Leu	CCC Pro	1968
				645					650					655		

AGG CAT CCT CCT ATT TTT CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT 2016
Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp
660 665 670

CCT ACA TCA TGG TAC AGT AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA 2064
Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala
675 680 685

GTA ATG TCA ATG GTT GGT TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT 2112
Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly
690 695 700

GAA AAT ATT CTC TTT GAT TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT 2160
Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp
705 710 715 720

TTC AAT TGT CTT TTC AAT AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT 2208
Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile
725 730 735

GTG CCA TTT CGC CTG ACT CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG 2256
Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met
740 745 750

GGA ACA GAG GGT CTT TTT CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG 2304
Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu
755 760 765

ATG CGT GAT CAG CGA GAG CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA 2352
Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu
770 775 780

CAT GAT CCT CTT GTG GAA TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA 2400
His Asp Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys
785 790 795 800

GCG CCA CTG AAT GAA ACT GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC 2448
Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr
805 810 815

CAT GTT CTT GAC ATT GAG CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA 2496
His Val Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg
820 825 830

AAT AGA GTG ACA GGA CTG CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC 2544
Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr
835 840 845

CTT ATA CAA GAA GCT ACT GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT 2592
Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu
850 855 860

GGT TGG ACT CCA TAT ATG TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA 2640
Gly Trp Thr Pro Tyr Met
865 870

ATAATCTAAA AGTAATGCAT TTGGTATGAA TCTGTGGTTG TATCTGTTCA ATTCTAAAGT 2700

ACAACATAAAA TTTACGTTCT CAGCAACTGT TATTTCTCTC TGATCATTAA TTATATGTAA 2760

AATAATATAC ATTCAGTTAT TAAGAAATAA ACTGCTTTCT TAATAAAAAA AAAAAAATAA 2820

AAAAAATAAA AAAAA 2835

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 4:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 870 aminokyselín
 - (B) TYP: aminokyselina
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 4:

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

Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr
290 295 300

Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp
305 310 315 320

Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ser Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser
325 330 335

Asp Arg Val Gln Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile
340 345 350

Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe
355 360 365

Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val
370 375 380

Val Leu Met Glu Ile Ile Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln
385 390 395 400

Ala Met Trp Met Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg
405 410 415

Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys
420 425 430

Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu
435 440 445

Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser
450 455 460

Met Ser Thr His Phe Lys Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr
465 470 475 480

Phe Ser Glu Ile Leu Ile Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu
485 490 495

Pro Ser Ile Leu Gly Thr His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe
500 505 510

Pro Gly His Trp Ala Tyr Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile
515 520 525

Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp
530 535 540

Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys
545 550 555 560

Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg
565 570 575

Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala
580 585 590

Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn
595 600 605

Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly
610 615 620

Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser
625 630 635 640

Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro
645 650 655

Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp
660 665 670

Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala
675 680 685

Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly
690 695 700

Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp
705 710 715 720

Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile
725 730 735

Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met
740 745 750

Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu
755 760 765

Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu
770 775 780

His Asp Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys
785 790 795 800

Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr
805 810 815

His Val Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg
820 825 830

Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr
835 840 845

Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu
850 855 860

Gly Trp Thr Pro Tyr Met
865 870

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 5:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 33 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: prajmer oDH15a

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KLÚČ: modifikovaná báza
- (B) UMIESTNENIE: skupina (15, 18, 24, 30)
- (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 5:

GCAGACGGAT CCGGNWCNGA YGGNAAYHTN TAY

33

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 6:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 27 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KĹÚČ: modifikovaná báza
- (B) UMIESTNENIE: skupina (15, 18, 24)
- (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 6:

GCAGACGGAT CCGGNWCNGA YGGNAAY

27

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 7:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 30 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: prajmer oDH16

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KĹÚČ: modifikovaná báza
- (B) UMIESTNENIE: 24
- (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 7:

GCAGACGAAT TCRCARTYRA ARTCNACRTG

30

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 8:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 41 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: prajmer oDH17a

- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: modifikovaná báza
 - (B) UMIESTNENIE: skupina (21, 24, 27, 30)
 - (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 8:

GCAGACGGAT CCAARTTYCC NCCNRTNYTN TAYSARTGGT T 41

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 9:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 41 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oDH17b

- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: modifikovaná báza
 - (B) UMIESTNENIE: skupina (24, 27, 30, 33)
 - (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 9:

GCAGACGAAT CCAACCAYS RTANARNAYN GGNGGRAAYT T 41

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 10:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 32 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oDH18a

- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: modifikovaná báza
 - (B) UMIESTNENIE: skupina (15, 18, 21, 24, 30)
 - (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 10:

GCAGACGGAT CCYTNGGNYT NGNGAYCGN CA 32

- (2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 11:
- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 32 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
 - (ii) TYP MOLEKULY: DNA
 - (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oDH18b

 - (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KĹÚČ: modifikovaná báza
 - (B) UMIESTNENIE: skupina (15, 18, 21)
 - (D) INÉ INFORMÁCIE: Nukleotidy v týchto polohách sú inozíny

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 11:

GCAGACGGAT CCYTNGGNYT NGGNGAYAGR CA

32

- (2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 12:
- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 33 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
 - (ii) TYP MOLEKULY: DNA
 - (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oDH23

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 12:

GACGCAGAAT TCACCAGTCA AAGAATCAAA GAG

33

- (2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 13:
- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 16 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
 - (ii) TYP MOLEKULY: DNA
 - (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer mo3

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 13:

CTACAGAGCC AAGGAG

16

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 14:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 22 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer mo6

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 14:

TCGAGCTATG CTACTAGTGTG GC

22

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 15:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 17 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oHT9-1

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 15:

CCAGTAAACT TGCTTTC

17

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 16:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 20 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer oHT9-4

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 16:

TTTGCGGCC TTCCAATATC

20

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 17:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 7440 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna

- (ii) TYP MOLEKULY: cDNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: MCCS1beta
- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: CDS
 - (B) UMIESTNENIE: 1..7437

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 17:

ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT	48
Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser	
1 5 10 15	
CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG	96
Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu	
20 25 30	
ATG AGT ATG CAA AAA TTA GAA TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ACG GTT	144
Met Ser Met Gln Lys Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Thr Val	
35 40 45	
CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA	192
Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu	
50 55 60	
CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT	240
Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile	
65 70 75 80	
AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA	288
Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly	
85 90 95	
CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA	336
Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu	
100 105 110	
TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA	384
Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu	
115 120 125	
GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA	432
Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu	
130 135 140	
GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA	480
Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys	
145 150 155 160	
CTC TGT GTC ATG TTT GAA GAC GGT GTG CTC ATG CGG CTT AAG TCT GAT	528
Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp	
165 170 175	
TTG CTA AAA GCA GCT TTG TGC CAT TTA CTG CAG TAT TTC CTT AAA TTT	576
Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe	
180 185 190	
GTG CCA GCT GGG TAT GAA TCT GCT TTA CAA GTC AGG AAG GTC TAT GTG	624
Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val	
195 200 205	
AGA AAT ATT TGT AAA GCT CTT TTG GAT GTG CTT GGA ATT GAG GTA GAT	672
Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp	
210 215 220	

GCA Ala 225	GAG Glu	TAC Tyr	TTG Leu	TTG Leu	GGC Gly 230	CCA Pro	CTT Leu	TAT Tyr	GCA Ala 235	GCT Ala 235	TTG Leu	AAA Lys	ATG Met	GAA Glu 240	AGT Ser 240	720
ATG Met	GAA Glu	ATC Ile	ATT Ile	GAG Glu 245	GAG Glu 245	ATT Ile	CAA Gln	TGC Cys	CAA Gln 250	ACT Thr	CAA Gln	CAG Gln	GAA Glu 255	AAC Asn 255	CTC Leu	768
AGC Ser	AGT Ser	AAT Asn	AGT Ser	GAT Asp 260	GGA Gly	ATA Ile	TCA Ser	CCC Pro 265	AAA Lys	AGG Arg	CGT Arg	CGT Arg	CTC Leu 270	AGC Ser	TCG Ser	816
TCT Ser	CTA Leu	AAC Asn 275	CCT Pro	TCT Ser	AAA Lys	AGA Arg	GCA Ala 280	CCA Pro	AAA Lys	CAG Gln	ACT Thr	GAG Glu 285	GAA Glu	ATT Ile	AAA Lys	864
CAT His	GTG Val	GAC Asp	ATG Met	AAC Asn	CAA Gln 295	AAG Lys	AGC Ser	ATA Ile	TTA Leu	TGG Trp 300	AGT Ser	GCA Ala	CTG Leu	AAA Lys	CAG Gln	912
AAA Lys 305	GCT Ala	GAA Glu	TCC Ser	CTT Leu	CAG Gln 310	ATT Ile	TCC Ser	CTT Leu	GAA Glu 315	TAC Tyr 315	AGT Ser	GGC Gly	CTA Leu	AAG Lys	AAT Asn 320	960
CCT Pro	GTT Val	ATT Ile	GAG Glu	ATG Met 325	TTA Leu	GAA Glu	GGA Gly	ATT Ile	GCT Ala 330	GTT Val	GTC Val	TTA Leu	CAA Gln	CTG Leu 335	ACT Thr	1008
GCT Ala	CTG Leu	TGT Cys	ACT Thr 340	GTT Val	CAT His	TGT Cys	TCT Ser	CAT His 345	CAA Gln	AAC Asn	ATG Met	AAC Asn	TGC Cys 350	CGT Arg	ACT Thr	1056
TTC Phe	AAG Lys	GAC Asp 355	TGT Cys	CAA Gln	CAT His	AAA Lys	TCC Ser	AAG Lys	AAG Lys	AAA Lys	CCT Pro	TCT Ser	GTA Val	GTG Val	ATA Ile	1104
ACT Thr	TGG Trp 370	ATG Met	TCA Ser	TTG Leu	GAT Asp	TTT Phe 375	TAC Tyr	ACA Thr	ACA Thr	GTG Val	CTT Leu	AAG Lys	AGC Ser	TGT Cys	AGA Arg	1152
AGG Arg 385	TTG Leu	TTA Leu	GAA Glu	TCT Ser	GTT Val 390	CAG Gln	AAA Lys	CGG Arg	ACT Thr	GGA Gly 395	GGC Gly 395	AAC Asn	ATT Ile	GAT Asp 400	AAG Lys 400	1200
GTG Val	GTG Val	AAA Lys	ATT Ile	TAT Tyr 405	GAT Asp	GCT Ala	TTG Leu	ATT Ile	TAT Tyr 410	ATG Met	CAA Gln	GTA Val	AAC Asn	AGT Ser 415	TCA Ser	1248
TTT Phe	GAA Glu	GAT Asp	CAT His 420	ATC Ile	CTG Leu	GAA Glu	GAT Asp	TTA Leu 425	TGT Cys	GGA Gly	ATG Met	CTC Leu	TCA Ser 430	CTT Leu	CCA Pro	1296
TGG Trp	ATT Ile	TAT Tyr 435	TCC Ser	CAT His	TCT Ser	GAT Asp	GAT Asp	GGC Gly 440	TGT Cys	TTA Leu	AAG Lys	TTG Leu 445	ACC Thr	ACA Thr	TTT Phe	1344
GCC Ala 450	GCT Ala	AAT Asn	CTT Leu	CTA Leu	ACA Thr 455	TTA Leu	AGC Ser	TGT Cys	AGG Arg	ATT Ile	TCA Ser	GAT Asp	AGC Ser	TAT Tyr	TCA Ser	1392
CCA Pro 465	CAG Gln	GCA Ala	CAA Gln	TCA Ser	CGA Arg 470	TGT Cys	GTG Val	TTT Phe	CTT Leu	CTG Leu 475	ACT Thr	CTG Leu	TTT Phe	CCA Pro	AGA Arg 480	1440
AGA Arg	ATA Ile	TTC Phe	CTT Leu	GAG Glu 485	TGG Trp	AGA Arg	ACA Thr	GCA Ala	GTT Val 490	TAC Tyr	AAC Asn	TGG Trp	GCC Ala	CTG Leu 495	CAG Gln	1488

AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	CGG	GCT	AGT	TGT	GTT	AGT	GGA	TTT	TTT	ATC	1536
Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	Arg	Ala	Ser	Cys	Val	Ser	Gly	Phe	Phe	Ile	
			500					505					510			
TTA	TTG	CAG	CAG	CAG	AAT	TCT	TGT	AAC	AGA	GTT	CCC	AAG	ATT	CTT	ATA	1584
Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ser	Cys	Asn	Arg	Val	Pro	Lys	Ile	Leu	Ile	
		515					520					525				
GAT	AAA	GTC	AAA	GAT	GAT	TCT	GAC	ATT	GTC	AAG	AAA	GAA	TTT	GCT	TCT	1632
Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Asp	Ser	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Glu	Phe	Ala	Ser	
	530					535					540					
ATA	CTT	GGT	CAA	CTT	GTC	TGT	ACT	CTT	CAC	GGC	ATG	TTT	TAT	CTG	ACA	1680
Ile	Leu	Gly	Gln	Leu	Val	Cys	Thr	Leu	His	Gly	Met	Phe	Tyr	Leu	Thr	
545					550					555					560	
AGT	TCT	TTA	ACA	GAA	CCT	TTC	TCT	GAA	CAC	GGA	CAT	GTG	GAC	CTC	TTC	1728
Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Pro	Phe	Ser	Glu	His	Gly	His	Val	Asp	Leu	Phe	
				565					570					575		
TGT	AGG	AAC	TTG	AAA	GCC	ACT	TCT	CAA	CAT	GAA	TGT	TCA	TCT	TCT	CAA	1776
Cys	Arg	Asn	Leu	Lys	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Glu	Cys	Ser	Ser	Ser	Gln	
			580					585					590			
CTA	AAA	GCT	TCT	GTC	TGC	AAG	CCA	TTC	CTT	TTC	CTA	CTG	AAA	AAA	AAA	1824
Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Cys	Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Lys	Lys	
		595					600					605				
ATA	CCT	AGT	CCA	GTA	AAA	CTT	GCT	TTC	ATA	GAT	AAT	CTA	CAT	CAT	CTT	1872
Ile	Pro	Ser	Pro	Val	Lys	Leu	Ala	Phe	Ile	Asp	Asn	Leu	His	His	Leu	
	610					615					620					
TGT	AAG	CAT	CTT	GAT	TTT	AGA	GAA	GAT	GAA	ACA	GAT	GTA	AAA	GCA	GTT	1920
Cys	Lys	His	Leu	Asp	Phe	Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	Asp	Val	Lys	Ala	Val	
625				630						635					640	
CTT	GGA	ACT	TTA	TTA	AAT	TTA	ATG	GAA	GAT	CCA	GAC	AAA	GAT	GTT	AGA	1968
Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu	Met	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Asp	Val	Arg	
				645					650					655		
GTG	GCT	TTT	AGT	GGA	AAT	ATC	AAG	CAC	ATA	TTG	GAA	TCC	TTG	GAC	TCT	2016
Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Asn	Ile	Lys	His	Ile	Leu	Glu	Ser	Leu	Asp	Ser	
			660					665					670			
GAA	GAT	GGA	TTT	ATA	AAG	GAG	CTT	TTT	GTC	TTA	AGA	ATG	AAG	GAA	GCA	2064
Glu	Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Arg	Met	Lys	Glu	Ala	
		675					680					685				
TAT	ACA	CAT	GCC	CAA	ATA	TCA	AGA	AAT	AAT	GAG	CTG	AAG	GAT	ACC	TTG	2112
Tyr	Thr	His	Ala	Gln	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Glu	Leu	Lys	Asp	Thr	Leu	
	690					695					700					
ATT	CTT	ACA	ACA	GGG	GAT	ATT	GGA	AGG	GCC	GCA	AAA	GGA	GAT	TTG	GTA	2160
Ile	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Gly	Arg	Ala	Ala	Lys	Gly	Asp	Leu	Val	
705					710					715					720	
CCA	TTT	GCA	CTC	TTA	CAC	TTA	TTG	CAT	TGT	TTG	TTA	TCC	AAG	TCA	GCA	2208
Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	His	Leu	Leu	His	Cys	Leu	Leu	Ser	Lys	Ser	Ala	
				725					730					735		
TCT	GTC	TCT	GGA	GCA	GCA	TAC	ACA	GAA	ATT	AGA	GCT	CTG	GTT	GCA	GCT	2256
Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Ala	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Ala	Leu	Val	Ala	Ala	
			740						745				750			
AAA	AGT	GTT	AAA	CTG	CAA	AGT	TTT	TTC	AGC	CAG	TAT	AAG	AAA	CCC	ATC	2304
Lys	Ser	Val	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Phe	Ser	Gln	Tyr	Lys	Lys	Pro	Ile	
		755					760					765				

TGT Cys	CAG Gln	TTT Phe	TTG Leu	GTA Val	GAA Glu	TCC Ser	CTT Leu	CAC His	TCT Ser	AGT Ser	CAG Gln	ATG Met	ACA Thr	GCA Ala	CTT Leu	2352
	770					775					780					
CCG Pro	AAT Asn	ACT Thr	CCA Pro	TGC Cys	CAG Gln	AAT Asn	GCT Ala	GAC Asp	GTG Val	CGA Arg	AAA Lys	CAA Gln	GAT Asp	GTG Val	GCT Ala	2400
	785				790					795					800	
CAC His	CAG Gln	AGA Arg	GAA Glu	ATG Met	GCT Ala	TTA Leu	AAT Asn	ACG Thr	TTG Leu	TCT Ser	GAA Glu	ATT Ile	GCC Ala	AAC Asn	GTT Val	2448
				805					810					815		
TTC Phe	GAC Asp	TTT Phe	CCT Pro	GAT Asp	CTT Leu	AAT Asn	CGT Arg	TTT Phe	CTT Leu	ACT Thr	AGG Arg	ACA Thr	TTA Leu	CAA Gln	GTT Val	2496
			820					825						830		
CTA Leu	CTA Leu	CCT Pro	GAT Asp	CTT Leu	GCT Ala	GCC Ala	AAA Lys	GCA Ala	AGC Ser	CCT Pro	GCA Ala	GCT Ala	TCT Ser	GCT Ala	CTC Leu	2544
		835					840					845				
ATT Ile	CGA Arg	ACT Thr	TTA Leu	GGA Gly	AAA Lys	CAA Gln	TTA Leu	AAT Asn	GTC Val	AAT Asn	CGT Arg	AGA Arg	GAG Glu	ATT Ile	TTA Leu	2592
	850					855					860					
ATA Ile	AAC Asn	AAC Asn	TTC Phe	AAA Lys	TAT Tyr	ATT Ile	TTT Phe	TCT Ser	CAT His	TTG Leu	GTC Val	TGT Cys	TCT Ser	TGT Cys	TCC Ser	2640
	865				870					875					880	
AAA Lys	GAT Asp	GAA Glu	TTA Leu	GAA Glu	CGT Arg	GCC Ala	CTT Leu	CAT His	TAT Tyr	CTG Leu	AAG Lys	AAT Asn	GAA Glu	ACA Thr	GAA Glu	2688
				885					890					895		
ATT Ile	GAA Glu	CTG Leu	GGG Gly	AGC Ser	CTG Leu	TTG Leu	AGA Arg	CAA Gln	GAT Asp	TTC Phe	CAA Gln	GGA Gly	TTG Leu	CAT His	AAT Asn	2736
			900					905						910		
GAA Glu	TTA Leu	TTG Leu	CTG Leu	CGT Arg	ATT Ile	GGA Gly	GAA Glu	CAC His	TAT Tyr	CAA Gln	CAG Gln	GTT Val	TTT Phe	AAT Asn	GGT Gly	2784
		915					920					925				
TTG Leu	TCA Ser	ATA Ile	CTT Leu	GCC Ala	TCA Ser	TTT Phe	GCA Ala	TCC Ser	AGT Ser	GAT Asp	GAT Asp	CCA Pro	TAT Tyr	CAG Gln	GGC Gly	2832
	930					935					940					
CCG Pro	AGA Arg	GAT Asp	ATC Ile	ATA Ile	TCA Ser	CCT Pro	GAA Glu	CTG Leu	ATG Met	GCT Ala	GAT Asp	TAT Tyr	TTA Leu	CAA Gln	CCC Pro	2880
	945				950					955					960	
AAA Lys	TTG Leu	TTG Leu	GGC Gly	ATT Ile	TTG Leu	GCT Ala	TTT Phe	TTT Phe	AAC Asn	ATG Met	CAG Gln	TTA Leu	CTG Leu	AGC Ser	TCT Ser	2928
				965					970					975		
AGT Ser	GTT Val	GGC Gly	ATT Ile	GAA Glu	GAT Asp	AAG Lys	AAA Lys	ATG Met	GCC Ala	TTG Leu	AAC Asn	AGT Ser	TTG Leu	ATG Met	TCT Ser	2976
			980				985						990			
TTG Leu	ATG Met	AAG Lys	TTA Leu	ATG Met	GGA Gly	CCC Pro	AAA Lys	CAT His	GTC Val	AGT Ser	TCT Ser	GTG Val	AGG Arg	GTG Val	AAG Lys	3024
		995				1000							1005			
ATG Met	ATG Met	ACC Thr	ACA Thr	CTG Leu	AGA Arg	ACT Thr	GGC Gly	CTT Leu	CGA Arg	TTC Phe	AAG Lys	GAT Asp	GAT Asp	TTT Phe	CCT Pro	3072
	1010					1015					1020					
GAA Glu	TTG Leu	TGT Cys	TGC Cys	AGA Arg	GCT Ala	TGG Trp	GAC Asp	TGC Cys	TTT Phe	GTT Val	CGC Arg	TGC Cys	CTG Leu	GAT Asp	CAT His	3120
	1025				1030					1035					1040	

GCT TGT CTG GGC TCC CTT CTC AGT CAT GTA ATA GTA GCT TTG TTA CCT Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro 1045 1050 1055	3168
CTT ATA CAC ATC CAG CCT AAA GAA ACT GCA GCT ATC TTC CAC TAC CTC Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu 1060 1065 1070	3216
ATA ATT GAA AAC AGG GAT GCT GTG CAA GAT TTT CTT CAT GAA ATA TAT Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr 1075 1080 1085	3264
TTT TTA CCT GAT CAT CCA GAA TTA AAA AAG ATA AAA GCC GTT CTC CAG Phe Leu Pro Asp His Pro Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln 1090 1095 1100	3312
GAA TAC AGA AAG GAG ACC TCT GAG AGC ACT GAT CTT CAG ACA ACT CTT Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu 1105 1110 1115 1120	3360
CAG CTC TCT ATG AAG GCC ATT CAA CAT GAA AAT GTC GAT GTT CGT ATT Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile 1125 1130 1135	3408
CAT GCT CTT ACA AGC TTG AAG GAA ACC TTG TAT AAA AAT CAG GAA AAA His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys 1140 1145 1150	3456
CTG ATA AAG TAT GCA ACA GAC AGT GAA ACA GTA GAA CCT ATT ATC TCA Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser 1155 1160 1165	3504
CAG TTG GTG ACA GTG CTT TTG AAA GGT TGC CAA GAT GCA AAC TCT CAA Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln 1170 1175 1180	3552
GCT CGG TTG CTC TGT GGG GAA TGT TTA GGG GAA TTG GGG GCG ATA GAT Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp 1185 1190 1195 1200	3600
CCA GGT CGA TTA GAT TTC TCA ACA ACT GAA ACT CAA GGA AAA GAT TTT Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe 1205 1210 1215	3648
ACA TTT GTG ACT GGA GTA GAA GAT TCA AGC TTT GCC TAT GGA TTA TTG Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu 1220 1225 1230	3696
ATG GAG CTA ACA AGA GCT TAC CTT GCG TAT GCT GAT AAT AGC CGA GCT Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala 1235 1240 1245	3744
CCA GAT TCA GCT GCC TAT GCC ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT GAC Pro Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp 1250 1255 1260	3792
TGT AGA GAG ATG GAG ACC AAC GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG AGA Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg 1265 1270 1275 1280	3840
TTT CCT GAG CAT GTT CGG GAA ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC AGA Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg 1285 1290 1295	3888
TAC AAG AGT TCT CAG AAG TCA ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG CCA Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro 1300 1305 1310	3936

ATT TAC TTA AGT AAA TTG GGT AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA TCT Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser 1315 1320 1325	3984
TGG GCA GGT TAT CTT ATT ACA AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT AAA Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys 1330 1335 1340	4032
ATT TTC ACC TGC TGT AGC ATT ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG ACC Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr 1345 1350 1355 1360	4080
ATC TAT CTT CTT CCA CAT ATT CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT AAT Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn 1365 1370 1375	4128
CAA GAA GAT CAG CAG GAG GTT TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA AAG Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys 1380 1385 1390	4176
CAT GAC GAT CAG CAT ACC ATA AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT CTG His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu 1395 1400 1405	4224
TGT CAA CTC AGT ACA CAG ACT GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC ACA Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr 1410 1415 1420	4272
CAG TGG GCA AGG CAC AAA TTT CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT CCA Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro 1425 1430 1435 1440	4320
CAC AGC AAA TCA AAC AGA AAT AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT GTG His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val 1445 1450 1455	4368
GAT TAT GAA GAC TAT CAG AGT GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA CCC Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro 1460 1465 1470	4416
CAG GAT ACT CTG GCA GTA GCT TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA CGA Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg 1475 1480 1485	4464
GCT GTA ATG CAC TTT GAA TCA TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT ATT Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile 1490 1495 1500	4512
CAG GAA CAT CTT GGA TTT TTA CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT GAA Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu 1505 1510 1515 1520	4560
CCT GAT GGA GTG TCC GGA GTC AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA TCT Pro Asp Gly Val Ser Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser 1525 1530 1535	4608
CTA AAA GAA CAG ATC CTT GAA CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG GAT Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp 1540 1545 1550	4656
GCC ACT GCT TGT TAT GAC AGG GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG ATC Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile 1555 1560 1565	4704
ATT CAT TAC CAT GGT GTA GTA AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG CTG Ile His Tyr His Gly Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu 1570 1575 1580	4752

TCT Ser 1585	ACT Thr 1585	GTT Val 1585	ATC Ile 1585	ACT Thr 1590	CAG Gln 1590	GTG Val 1590	AAT Asn 1590	GGA Gly 1590	GTG Val 1595	CAT His 1595	GCT Ala 1595	AAc Asn 1595	AGG Arg 1595	TCC Ser 1600	GAG Glu 1600	4800
TGG Trp 1605	ACA Thr 1605	GAT Asp 1605	GAA Glu 1605	TTA Leu 1605	AAC Asn 1610	ACG Thr 1610	TAC Tyr 1610	AGA Arg 1610	GTG Val 1610	GAA Glu 1615	GCA Ala 1615	GCT Ala 1615	TGG Trp 1615	AAA Lys 1615	TTG Leu 1615	4848
TCA Ser 1620	CAG Gln 1620	TGG Trp 1620	GAT Asp 1620	TTG Leu 1620	GTG Val 1625	GAA Glu 1625	AAC Asn 1625	TAT Tyr 1625	TTG Leu 1625	GCA Ala 1630	GCA Ala 1630	GAT Asp 1630	GGA Gly 1630	AAA Lys 1630	TCT Ser 1630	4896
ACA Thr 1635	ACA Thr 1635	TGG Trp 1635	AGT Ser 1635	GTC Val 1640	AGA Arg 1640	CTG Leu 1640	GGA Gly 1640	CAG Gln 1640	CTA Leu 1645	TTA Leu 1645	TTA Leu 1645	TCA Ser 1645	GCC Ala 1645	AAA Lys 1645	AAA Lys 1645	4944
AGA Arg 1650	GAT Asp 1650	ATC Ile 1650	ACA Thr 1650	GCT Ala 1655	TTT Phe 1655	TAT Tyr 1655	GAC Asp 1655	TCA Ser 1660	CTG Leu 1660	AAA Lys 1660	CTA Leu 1660	GTG Val 1660	AGA Arg 1660	GCA Ala 1660	GAA Glu 1660	4992
CAA Gln 1665	ATT Ile 1665	GTA Val 1665	CCT Pro 1665	CTT Leu 1670	TCA Ser 1670	GCT Ala 1670	GCA Ala 1670	AGC Ser 1675	TTT Phe 1675	GAA Glu 1675	AGA Arg 1675	GGC Gly 1675	TCC Ser 1680	TAC Tyr 1680	CAA Gln 1680	5040
CGA Arg 1685	GGA Gly 1685	TAT Tyr 1685	GAA Glu 1685	TAT Tyr 1685	ATT Ile 1690	GTG Val 1690	AGA Arg 1690	TTG Leu 1690	CAC His 1695	ATG Met 1695	TTA Leu 1695	TGT Cys 1695	GAG Glu 1695	TTG Leu 1695	GAG Glu 1695	5088
CAT His 1700	AGC Ser 1700	ATC Ile 1700	AAA Lys 1700	CCA Pro 1705	CTT Leu 1705	TTC Phe 1705	CAG Gln 1705	CAT His 1705	TCT Ser 1710	CCA Pro 1710	GGT Gly 1710	GAC Asp 1710	AGT Ser 1710	TCT Ser 1710	CAA Gln 1710	5136
GAA Glu 1715	GAT Asp 1715	TCT Ser 1715	CTA Leu 1715	AAC Asn 1720	TGG Trp 1720	GTA Val 1720	GCT Ala 1720	CGA Arg 1725	CTA Leu 1725	GAA Glu 1725	ATG Met 1725	ACC Thr 1725	CAG Gln 1725	AAT Asn 1725	TCC Ser 1725	5184
TAC Tyr 1730	AGA Arg 1730	GCC Ala 1730	AAG Lys 1730	GAG Glu 1735	CCT Pro 1735	ATC Ile 1735	CTG Leu 1735	GCT Ala 1740	CTC Leu 1740	CGG Arg 1740	AGG Arg 1740	GCT Ala 1740	TTA Leu 1740	CTA Leu 1740	AGC Ser 1740	5232
CTC Leu 1745	AAC Asn 1745	AAA Lys 1745	AGA Arg 1745	CCA Pro 1750	GAT Asp 1750	TAC Tyr 1750	AAT Asn 1755	GAA Glu 1755	ATG Met 1755	GTT Val 1755	GGA Gly 1755	GAA Glu 1755	TGC Cys 1760	TGG Trp 1760	CTG Leu 1760	5280
CAG Gln 1765	AGT Ser 1765	GCC Ala 1765	AGG Arg 1765	GTA Val 1770	GCT Ala 1770	AGA Arg 1770	AAG Lys 1770	GCT Ala 1770	GGT Gly 1770	CAC His 1770	CAC His 1770	CAG Gln 1775	ACA Thr 1775	GCC Ala 1775	TAC Tyr 1775	5328
AAT Asn 1780	GCT Ala 1780	CTC Leu 1780	CTT Leu 1780	AAT Asn 1785	GCA Ala 1785	GGG Gly 1785	GAA Glu 1785	TCA Ser 1785	CGA Arg 1790	CTC Leu 1790	GCT Ala 1790	GAA Glu 1790	CTG Leu 1790	TAC Tyr 1790	GTG Val 1790	5376
GAA Glu 1795	AGG Arg 1795	GCA Ala 1795	AAG Lys 1795	TGG Trp 1800	CTC Leu 1800	TGG Trp 1800	TCC Ser 1800	AAG Lys 1800	GGT Gly 1805	GAT Asp 1805	GTT Val 1805	CAC His 1805	CAG Gln 1805	GCA Ala 1805	CTA Leu 1805	5424
ATT Ile 1810	GTT Val 1810	CTT Leu 1810	CAA Gln 1810	AAA Lys 1815	GGT Gly 1815	GTT Val 1815	GAA Glu 1815	TTA Leu 1815	TGT Cys 1820	TTT Phe 1820	CCT Pro 1820	GAA Glu 1820	AAT Asn 1820	GAA Glu 1820	ACC Thr 1820	5472
CCA Pro 1825	CCT Pro 1825	GAG Glu 1825	GGT Gly 1825	AAG Lys 1830	AAC Asn 1830	ATG Met 1830	TTA Leu 1835	ATC Ile 1835	CAT His 1835	GGT Gly 1835	CGA Arg 1835	GCT Ala 1835	ATG Met 1835	CTA Leu 1835	CTA Leu 1835	5520
GTG Val 1845	GGC Gly 1845	CGA Arg 1845	TTT Phe 1845	ATG Met 1845	GAA Glu 1850	GAA Glu 1850	ACA Thr 1850	GCT Ala 1850	AAC Asn 1850	TTT Phe 1850	GAA Glu 1850	AGC Ser 1850	AAT Asn 1850	GCA Ala 1850	ATT Ile 1850	5568

ATG AAA AAA TAT AAG GAT GTG ACC GCG TGC CTG CCA GAA TGG GAG GAT Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp 1860 1865 1870	5616
GGG CAT TTT TAC CTT GCC AAG TAC TAT GAC AAA TTG ATG CCC ATG GTC Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val 1875 1880 1885	5664
ACA GAC AAC AAA ATG GAA AAG CAA GGT GAT CTC ATC CGG TAT ATA GTT Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val 1890 1895 1900	5712
CTT CAT TTT GGC AGA TCT CTA CAA TAT GGA AAT CAG TTC ATA TAT CAG Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln 1905 1910 1915 1920	5760
TCA ATG CCA CGA ATG TTA ACT CTA TGG CTT GAT TAT GGT ACA AAG GCA Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala 1925 1930 1935	5808
TAT GAA TGG GAA AAA GCT GGC CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG AAT Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn 1940 1945 1950	5856
GAT TTG GGT AAA ATA AAC AAG GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT TTA Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu 1955 1960 1965	5904
GCT CCA TAT CAA TTT TTG ACT GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA ATT Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile 1970 1975 1980	5952
TGT CAT TCT CAC GAT GAA GTT TTT GTT GTG CTT GAT GGA AAT AAT AGC Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn Ser 1985 1990 1995 2000	6000
CAA GTA TTT CTA GCC TAT CCT CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA GCT Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala 2005 2010 2015	6048
GTG TCA AAG TCA TCT TAT CCC ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA ATC Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile 2020 2025 2030	6096
CTC AAT AAA GCT ATT CAT ATG AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT GGA Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly 2035 2040 2045	6144
GAT GCA ACT CGC CTA ACA GAT AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA CCG Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro 2050 2055 2060	6192
GTT GAT GGA AGT AGT TCC ACA TTA AGC ATG AGC ACT CAT TTT AAA ATG Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys Met 2065 2070 2075 2080	6240
CTT AAA AAG CTG GTA GAA GAA GCA ACA TTT AGT GAA ATC CTC ATT CCT Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile Pro 2085 2090 2095	6288
CTA CAA TCA GTC ATG ATA CCT ACA CTT CCA TCA ATT CTG GGT ACC CAT Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr His 2100 2105 2110	6336
GCT AAC CAT GCT AGC CAT GAA CCA TTT CCT GGA CAT TGG GCC TAT ATT Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr Ile 2115 2120 2125	6384

GCA GGG TTT GAT GAT ATG GTG GAA ATT CTT GCT TCT CTT CAG AAA CCA Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro 2130 2135 2140	6432
AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC TAC ATC ATG ATG Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met 2145 2150 2155 2160	6480
TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA CTA ATG GAA TTC Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe 2165 2170 2175	6528
AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA GAG TCT CGT AGA Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg 2180 2185 2190	6576
AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA CTA AAT GAT GAA Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu 2195 2200 2205	6624
TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT TTG AGA CCT ATT Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile 2210 2215 2220	6672
CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG ACA GGA AAA GAA Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu 2225 2230 2235 2240	6720
CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA TCT GAA AAA CTC Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu 2245 2250 2255	6768
AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT CCT ATT TTT CAT Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe His 2260 2265 2270	6816
GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA TGG TAC AGT AGT Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser 2275 2280 2285	6864
AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA ATG GTT GGT TAT Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr 2290 2295 2300	6912
ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT CTC TTT GAT TCT Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser 2305 2310 2315 2320	6960
TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT CTT TTC AAT AAG Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys 2325 2330 2335	7008
GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT CGC CTG ACT CAT Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His 2340 2345 2350	7056
AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG GGT CTT TTT CGA Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg 2355 2360 2365	7104
AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT CAG CGA GAG CCT Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro 2370 2375 2380	7152
TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT CTT GTG GAA TGG Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp 2385 2390 2395 2400	7200

AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG AAT GAA ACT GGA	7248
Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly	
2405 2410 2415	
GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT GAC ATT GAG CAG	7296
Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu Gln	
2420 2425 2430	
CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG ACA GGA CTG CCG	7344
Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro	
2435 2440 2445	
TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA GAA GCT ACT GAT	7392
Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp	
2450 2455 2460	
GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT CCA TAT ATG	7437
Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met	
2465 2470 2475	
TGA	7440

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 18:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 2479 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 18:

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

Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe
180 185 190

Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val
195 200 205

Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp
210 215 220

Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser
225 230 235 240

Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu
245 250 255

Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270

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

His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300

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

Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335

Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Thr Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Arg Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Arg Thr Gly Gly Asn Ile Asp Lys
385 390 395 400

Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser Ser
405 410 415

Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu Pro
420 425 430

Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr Phe
435 440 445

Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr Ser
450 455 460

Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro Arg
465 470 475 480

Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu Gln
485 490 495

Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe Ile
500 505 510

Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu Ile
515 520 525

Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala Ser
530 535 540

Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu Thr
545 550 555 560

Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu Phe
565 570 575

Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser Gln
580 585 590

Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys Lys
595 600 605

Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His Leu
610 615 620

Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala Val
625 630 635 640

Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val Arg
645 650 655

Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp Ser
660 665 670

Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu Ala
675 680 685

Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr Leu
690 695 700

Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu Val
705 710 715 720

Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser Ala
725 730 735

Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala Ala
740 745 750

Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro Ile
755 760 765

Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala Leu
770 775 780

Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val Ala
785 790 795 800

His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn Val
805 810 815

Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln Val
820 825 830

Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala Leu
835 840 845

Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile Leu
850 855 860

Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys Ser
865 870 875 880

Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr Glu
885 890 895

Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His Asn
900 905 910

Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn Gly
915 920 925

Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln Gly
930 935 940

Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln Pro
945 950 955 960

Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser Ser
965 970 975

Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met Ser
980 985 990

Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val Lys
995 1000 1005

Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe Pro
1010 1015 1020

Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp His
1025 1030 1035 1040

Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro
1045 1050 1055

Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu
1060 1065 1070

Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr
1075 1080 1085

Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln
1090 1095 1100

Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu
1105 1110 1115 1120

Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile
1125 1130 1135

His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys
1140 1145 1150

Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser
1155 1160 1165

Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln
1170 1175 1180

Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp
1185 1190 1195 1200

Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe
1205 1210 1215

Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu
1220 1225 1230

Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala
1235 1240 1245

Pro Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp
1250 1255 1260

Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg
1265 1270 1275 1280

Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg
1285 1290 1295

Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro
1300 1305 1310

Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser
1315 1320 1325

Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys
1330 1335 1340

Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr
1345 1350 1355 1360

Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn
1365 1370 1375

Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys
1380 1385 1390

His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu
1395 1400 1405

Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr
1410 1415 1420

Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro
1425 1430 1435 1440

His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val
1445 1450 1455

Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro
1460 1465 1470

Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg
1475 1480 1485

Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile
1490 1495 1500

Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu
1505 1510 1515 1520

Pro Asp Gly Val Ser Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser
1525 1530 1535

Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp
1540 1545 1550

Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile
1555 1560 1565

Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu
1570 1575 1580

Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu
1585 1590 1595 1600

Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu
1605 1610 1615

Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser
1620 1625 1630

Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys
1635 1640 1645

Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu
1650 1655 1660

Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln
1665 1670 1675 1680

Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu Glu
1685 1690 1695

His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln
1700 1705 1710

Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser
1715 1720 1725

Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu Ser
1730 1735 1740

Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp Leu
1745 1750 1755 1760

Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala Tyr
1765 1770 1775

Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr Val
1780 1785 1790

Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala Leu
1795 1800 1805

Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu Thr
1810 1815 1820

Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu Leu
1825 1830 1835 1840

Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile
1845 1850 1855

Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp
1860 1865 1870

Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val
1875 1880 1885

Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val
1890 1895 1900

Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln
1905 1910 1915 1920

Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala
1925 1930 1935

Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn
1940 1945 1950

Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu
1955 1960 1965

Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile
1970 1975 1980

Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn Ser
1985 1990 1995 2000

Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala
2005 2010 2015

Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile
2020 2025 2030

Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly
2035 2040 2045

Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro
2050 2055 2060

Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys Met
2065 2070 2075 2080

Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile Pro
2085 2090 2095

Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr His
2100 2105 2110

Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr Ile
2115 2120 2125

Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro
2130 2135 2140

Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met
2145 2150 2155 2160

Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe
2165 2170 2175

Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg
2180 2185 2190

Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu
2195 2200 2205

Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile
2210 2215 2220

Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu
2225 2230 2235 2240

Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu
2245 2250 2255

Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe His
2260 2265 2270

Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser
2275 2280 2285

Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr
2290 2295 2300

Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser
2305 2310 2315 2320

Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys
2325 2330 2335

Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His
2340 2345 2350

Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg
2355 2360 2365

Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro
2370 2375 2380

Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp
2385 2390 2395 2400

Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly
2405 2410 2415

Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu Gln
2420 2425 2430

Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro
2435 2440 2445

Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp
2450 2455 2460

Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
2465 2470 2475

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 19:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 23 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: prajmer ODH26

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 19:

TGGTTTCTGA GAACATTCCC TGA

23

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 20:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 9 aminokyselín
- (B) TYP: aminokyselina
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:

- (B) KLON: FLAG tag

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 20:

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 21:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 20 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLÓGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer 279-3

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 21:

TGGATGATGA CAGCTGTGTC

20

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 22:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 20 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLÓGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: DNA
- (vii) BEZPROSTREDNÝ ZDROJ:
 - (B) KLON: prajmer 279-6

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 22:

TGTAGTCGCT GCTCAATGTC

20

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 23:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 7624 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLÓGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: cDNA
- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KĹÚČ: CDS
 - (B) UMIESTNENIE: 333..7562

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 23:

CTTGTGAAGA GAATGTTTTA CACTCTTGTT AGTGAAGTTT ATTCTTTTAA AGTCAATCGT 60

CAAGGATTTA GCAAATGAAT TAGCACTTCG GATATACTTG TTTATTTAAT ATCTTTTTTG 120

TTTATTTCAA AGAATTCAGT AATTGGATCA TAACGAGACT TCTGCGGATT GCAGCAACTC	180
CCTCCTGTCA TTTGTTACAC AAGAAAATCT GTGAAGTCAT CTGTTTCATTA TTATTTCTTT	240
TTAAAAGCAA GAGTCCTGCT ATTTTTGGGG TACTCACAAA AGAATTATTA CAACTTTTTG	300
AAGACTTGGT TTACCTCCAT AGAAGAAATG TG ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG	353
Met Gly His Ala Val Glu Trp	
1 5	
CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA	401
Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly	
10 15 20	
TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG ATG AGT ATG CAA AAT TTA GAA	449
Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu	
25 30 35	
TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ATG GTT CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT	497
Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Met Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile	
40 45 50 55	
GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT	545
Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val	
60 65 70	
CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT	593
Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe	
75 80 85	
TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC	641
Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser	
90 95 100	
ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG	689
Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met	
105 110 115	
GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA	737
Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile	
120 125 130 135	
AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT	785
Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro	
140 145 150	
GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA CTC TGT GTC ATG TTT GAA GAC	833
Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp	
155 160 165	
GGT GTG CTC ATG CGG CTT AAG TCT GAT TTG CTA AAA GCA GCT TTG TGC	881
Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys	
170 175 180	
CAT TTA CTG CAG TAT TTC CTT AAA TTT GTG CCA GCT GGG TAT GAA TCT	929
His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser	
185 190 195	
GCT TTA CAA GTC AGG AAG GTC TAT GTG AGA AAT ATT TGT AAA GCT CTT	977
Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu	
200 205 210 215	
TTG GAT GTG CTT GGA ATT GAG GTA GAT GCA GAG TAC TTG TTG GGC CCA	1025
Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro	
220 225 230	

CTT	TAT	GCA	GCT	TTG	AAA	ATG	GAA	AGT	ATG	GAA	ATC	ATT	GAG	GAG	ATT	1073
Leu	Tyr	Ala	Ala	Leu	Lys	Met	Glu	Ser	Met	Glu	Ile	Ile	Glu	Glu	Ile	
		235						240					245			
CAA	TGC	CAA	ACT	CAA	CAG	GAA	AAC	CTC	AGC	AGT	AAT	AGT	GAT	GGA	ATA	1121
Gln	Cys	Gln	Thr	Gln	Gln	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asn	Ser	Asp	Gly	Ile	
		250					255				260					
TCA	CCC	AAA	AGG	CGT	CGT	CTC	AGC	TCG	TCT	CTA	AAC	CCT	TCT	AAA	AGA	1169
Ser	Pro	Lys	Arg	Arg	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	Pro	Ser	Lys	Arg	
	265					270					275					
GCA	CCA	AAA	CAG	ACT	GAG	GAA	ATT	AAA	CAT	GTG	GAC	ATG	AAC	CAA	AAG	1217
Ala	Pro	Lys	Gln	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	His	Val	Asp	Met	Asn	Gln	Lys	
	280				285					290					295	
AGC	ATA	TTA	TGG	AGT	GCA	CTG	AAA	CAG	AAA	GCT	GAA	TCC	CTT	CAG	ATT	1265
Ser	Ile	Leu	Trp	Ser	Ala	Leu	Lys	Gln	Lys	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Ile	
			300						305					310		
TCC	CTT	GAA	TAC	AGT	GGC	CTA	AAG	AAT	CCT	GTT	ATT	GAG	ATG	TTA	GAA	1313
Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser	Gly	Leu	Lys	Asn	Pro	Val	Ile	Glu	Met	Leu	Glu	
			315					320					325			
GGA	ATT	GCT	GTT	GTC	TTA	CAA	CTG	ACT	GCT	CTG	TGT	ACT	GTT	CAT	TGT	1361
Gly	Ile	Ala	Val	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Leu	Cys	Thr	Val	His	Cys	
		330					335					340				
TCT	CAT	CAA	AAC	ATG	AAC	TGC	CGT	ACT	TTC	AAG	GAC	TGT	CAA	CAT	AAA	1409
Ser	His	Gln	Asn	Met	Asn	Cys	Arg	Thr	Phe	Lys	Asp	Cys	Gln	His	Lys	
	345					350					355					
TCC	AAG	AAG	AAA	CCT	TCT	GTA	GTG	ATA	ACT	TGG	ATG	TCA	TTG	GAT	TTT	1457
Ser	Lys	Lys	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ile	Thr	Trp	Met	Ser	Leu	Asp	Phe	
	360				365					370					375	
TAC	ACA	AAA	GTG	CTT	AAG	AGC	TGT	AGA	AGT	TTG	TTA	GAA	TCT	GTT	CAG	1505
Tyr	Thr	Lys	Val	Leu	Lys	Ser	Cys	Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Ser	Val	Gln	
			380						385					390		
AAA	CTG	GAC	CTG	GAG	GCA	ACC	ATT	GAT	AAG	GTG	GTG	AAA	ATT	TAT	GAT	1553
Lys	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Ile	Asp	Lys	Val	Val	Lys	Ile	Tyr	Asp	
			395					400					405			
GCT	TTG	ATT	TAT	ATG	CAA	GTA	AAC	AGT	TCA	TTT	GAA	GAT	CAT	ATC	CTG	1601
Ala	Leu	Ile	Tyr	Met	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Phe	Glu	Asp	His	Ile	Leu	
		410					415					420				
GAA	GAT	TTA	TGT	GGA	ATG	CTC	TCA	CTT	CCA	TGG	ATT	TAT	TCC	CAT	TCT	1649
Glu	Asp	Leu	Cys	Gly	Met	Leu	Ser	Leu	Pro	Trp	Ile	Tyr	Ser	His	Ser	
	425					430					435					
GAT	GAT	GGC	TGT	TTA	AAG	TTG	ACC	ACA	TTT	GCC	GCT	AAT	CTT	CTA	ACA	1697
Asp	Asp	Gly	Cys	Leu	Lys	Leu	Thr	Thr	Phe	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Thr	
	440				445					450					455	
TTA	AGC	TGT	AGG	ATT	TCA	GAT	AGC	TAT	TCA	CCA	CAG	GCA	CAA	TCA	CGA	1745
Leu	Ser	Cys	Arg	Ile	Ser	Asp	Ser	Tyr	Ser	Pro	Gln	Ala	Gln	Ser	Arg	
			460						465					470		
TGT	GTG	TTT	CTT	CTG	ACT	CTG	TTT	CCA	AGA	AGA	ATA	TTC	CTT	GAG	TGG	1793
Cys	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Leu	Phe	Pro	Arg	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu	Trp	
			475					480					485			
AGA	ACA	GCA	GTT	TAC	AAC	TGG	GCC	CTG	CAG	AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	1841
Arg	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Trp	Ala	Leu	Gln	Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	
		490					495						500			

CGG Arg 505	GCT Ala 505	AGT Ser	TGT Cys	GTT Val	AGT Ser	GGA Gly 510	TTT Phe	TTT Phe	ATC Ile	TTA Leu	TTG Leu 515	CAG Gln	CAG Gln	CAG Gln	AAT Asn	1889
TCT Ser 520	TGT Cys	AAC Asn	AGA Arg	GTT Val	CCC Pro 525	AAG Lys	ATT Ile	CTT Leu	ATA Ile	GAT Asp 530	AAA Lys	GTC Val	AAA Lys	GAT Asp 535	GAT Asp 535	1937
TCT Ser	GAC Asp	ATT Ile	GTC Val	AAG Lys 540	AAA Lys	GAA Glu	TTT Phe	GCT Ala	TCT Ser	ATA Ile	CTT Leu	GGT Gly	CAA Gln	CTT Leu 550	GTC Val	1985
TGT Cys	ACT Thr	CTT Leu	CAC His 555	GGC Gly	ATG Met	TTT Phe	TAT Tyr	CTG Leu 560	ACA Thr	AGT Ser	TCT Ser	TTA Leu	ACA Thr 565	GAA Glu	CCT Pro	2033
TTC Phe	TCT Ser	GAA Glu 570	CAC His	GGA Gly	CAT His	GTG Val	GAC Asp 575	CTC Leu	TTC Phe	TGT Cys	AGG Arg	AAC Asn 580	TTG Leu	AAA Lys	GCC Ala	2081
ACT Thr 585	TCT Ser	CAA Gln	CAT His	GAA Glu	TGT Cys	TCA Ser 590	TCT Ser	TCT Ser	CAA Gln	CTA Leu	AAA Lys 595	GCT Ala	TCT Ser	GTC Val	TGC Cys	2129
AAG Lys 600	CCA Pro	TTC Phe	CTT Leu	TTC Phe 605	CTA Leu	CTG Leu	AAA Lys	AAA Lys	AAA Lys	ATA Ile 610	CCT Pro	AGT Ser	CCA Pro	GTA Val	AAA Lys 615	2177
CTT Leu	GCT Ala	TTC Phe	ATA Ile	GAT Asp 620	AAT Asn	CTA Leu	CAT His	CAT His	CTT Leu 625	TGT Cys	AAG Lys	CAT His	CTT Leu	GAT Asp 630	TTT Phe	2225
AGA Arg	GAA Glu	GAT Asp	GAA Glu 635	ACA Thr	GAT Asp	GTA Val	AAA Lys	GCA Ala 640	GTT Val	CTT Leu	GGA Gly	ACT Thr	TTA Leu 645	TTA Leu	AAT Asn	2273
TTA Leu	ATG Met	GAA Glu 650	GAT Asp	CCA Pro	GAC Asp	AAA Lys	GAT Asp 655	GTT Val	AGA Arg	GTG Val	GCT Ala	TTT Phe 660	AGT Ser	GGA Gly	AAT Asn	2321
ATC Ile 665	AAG Lys	CAC His	ATA Ile	TTG Leu	GAA Glu	TCC Ser 670	TTG Leu	GAC Asp	TCT Ser	GAA Glu	GAT Asp 675	GGA Gly	TTT Phe	ATA Ile	AAG Lys	2369
GAG Glu 680	CTT Leu	TTT Phe	GTC Val	TTA Leu	AGA Arg 685	ATG Met	AAG Lys	GAA Glu	GCA Ala	TAT Tyr 690	ACA Thr	CAT His	GCC Ala	CAA Gln	ATA Ile 695	2417
TCA Ser	AGA Arg	AAT Asn	AAT Asn	GAG Glu 700	CTG Leu	AAG Lys	GAT Asp	ACC Thr	TTG Leu 705	ATT Ile	CTT Leu	ACA Thr	ACA Thr	GGG Gly 710	GAT Asp	2465
ATT Ile	GGA Gly	AGG Arg	GCC Ala 715	GCA Ala	AAA Lys	GGA Gly	GAT Asp 720	TTG Leu	GTA Val	CCA Pro	TTT Phe	GCA Ala 725	CTC Leu	TTA Leu	CAC His	2513
TTA Leu	TTG Leu 730	CAT His	TGT Cys	TTG Leu	TTA Leu	TCC Ser 735	AAG Lys	TCA Ser	GCA Ala	TCT Ser	GTC Val 740	TCT Ser	GGA Gly	GCA Ala	GCA Ala	2561
TAC Tyr	ACA Thr 745	GAA Glu	ATT Ile	AGA Arg	GCT Ala	CTG Leu 750	GTT Val	GCA Ala	GCT Ala	AAA Lys	AGT Ser 755	GTT Val	AAA Lys	CTG Leu	CAA Gln	2609
AGT Ser 760	TTT Phe	TTC Phe	AGC Ser	CAG Gln	TAT Tyr 765	AAG Lys	AAA Lys	CCC Pro	ATC Ile	TGT Cys 770	CAG Gln	TTT Phe	TTG Leu	GTA Val	GAA Glu 775	2657

TCC	CTT	CAC	TCT	AGT	CAG	ATG	ACA	GCA	CTT	CCG	AAT	ACT	CCA	TGC	CAG	2705
Ser	Leu	His	Ser	Ser	Gln	Met	Thr	Ala	Leu	Pro	Asn	Thr	Pro	Cys	Gln	
				780					785					790		
AAT	GCT	GAC	GTG	CGA	AAA	CAA	GAT	GTG	GCT	CAC	CAG	AGA	GAA	ATG	GCT	2753
Asn	Ala	Asp	Val	Arg	Lys	Gln	Asp	Val	Ala	His	Gln	Arg	Glu	Met	Ala	
			795					800					805			
TTA	AAT	ACG	TTG	TCT	GAA	ATT	GCC	AAC	GTT	TTC	GAC	TTT	CCT	GAT	CTT	2801
Leu	Asn	Thr	Leu	Ser	Glu	Ile	Ala	Asn	Val	Phe	Asp	Phe	Pro	Asp	Leu	
		810					815					820				
AAT	CGT	TTT	CTT	ACT	AGG	ACA	TTA	CAA	GTT	CTA	CTA	CCT	GAT	CTT	GCT	2849
Asn	Arg	Phe	Leu	Thr	Arg	Thr	Leu	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Leu	Ala	
	825					830					835					
GCC	AAA	GCA	AGC	CCT	GCA	GCT	TCT	GCT	CTC	ATT	CGA	ACT	TTA	GGA	AAA	2897
Ala	Lys	Ala	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Ala	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	
840					845					850					855	
CAA	TTA	AAT	GTC	AAT	CGT	AGA	GAG	ATT	TTA	ATA	AAC	AAC	TTC	AAA	TAT	2945
Gln	Leu	Asn	Val	Asn	Arg	Arg	Glu	Ile	Leu	Ile	Asn	Asn	Phe	Lys	Tyr	
				860					865					870		
ATT	TTT	TCT	CAT	TTG	GTC	TGT	TCT	TGT	TCC	AAA	GAT	GAA	TTA	GAA	CGT	2993
Ile	Phe	Ser	His	Leu	Val	Cys	Ser	Cys	Ser	Lys	Asp	Glu	Leu	Glu	Arg	
			875					880					885			
GCC	CTT	CAT	TAT	CTG	AAG	AAT	GAA	ACA	GAA	ATT	GAA	CTG	GGG	AGC	CTG	3041
Ala	Leu	His	Tyr	Leu	Lys	Asn	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Ser	Leu	
		890					895					900				
TTG	AGA	CAA	GAT	TTC	CAA	GGA	TTG	CAT	AAT	GAA	TTA	TTG	CTG	CGT	ATT	3089
Leu	Arg	Gln	Asp	Phe	Gln	Gly	Leu	His	Asn	Glu	Leu	Leu	Leu	Arg	Ile	
	905					910					915					
GGA	GAA	CAC	TAT	CAA	CAG	GTT	TTT	AAT	GGT	TTG	TCA	ATA	CTT	GCC	TCA	3137
Gly	Glu	His	Tyr	Gln	Gln	Val	Phe	Asn	Gly	Leu	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	
920					925					930					935	
TTT	GCA	TCC	AGT	GAT	GAT	CCA	TAT	CAG	GGC	CCG	AGA	GAT	ATC	ATA	TCA	3185
Phe	Ala	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro	Tyr	Gln	Gly	Pro	Arg	Asp	Ile	Ile	Ser	
				940					945					950		
CCT	GAA	CTG	ATG	GCT	GAT	TAT	TTA	CAA	CCC	AAA	TTG	TTG	GGC	ATT	TTG	3233
Pro	Glu	Leu	Met	Ala	Asp	Tyr	Leu	Gln	Pro	Lys	Leu	Leu	Gly	Ile	Leu	
			955					960					965			
GCT	TTT	TTT	AAC	ATG	CAG	TTA	CTG	AGC	TCT	AGT	GTT	GGC	ATT	GAA	GAT	3281
Ala	Phe	Phe	Asn	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Gly	Ile	Glu	Asp	
		970					975					980				
AAG	AAA	ATG	GCC	TTG	AAC	AGT	TTG	ATG	TCT	TTG	ATG	AAG	TTA	ATG	GGA	3329
Lys	Lys	Met	Ala	Leu	Asn	Ser	Leu	Met	Ser	Leu	Met	Lys	Leu	Met	Gly	
	985					990					995					
CCC	AAA	CAT	GTC	AGT	TCT	GTG	AGG	GTG	AAG	ATG	ATG	ACC	ACA	CTG	AGA	3377
Pro	Lys	His	Val	Ser	Ser	Val	Arg	Val	Lys	Met	Met	Thr	Thr	Leu	Arg	
1000						1005				1010					1015	
ACT	GGC	CTT	CGA	TTC	AAG	GAT	GAT	TTT	CCT	GAA	TTG	TGT	TGC	AGA	GCT	3425
Thr	Gly	Leu	Arg	Phe	Lys	Asp	Asp	Phe	Pro	Glu	Leu	Cys	Cys	Arg	Ala	
				1020					1025					1030		
TGG	GAC	TGC	TTT	GTT	CGC	TGC	CTG	GAT	CAT	GCT	TGT	CTG	GGC	TCC	CTT	3473
Trp	Asp	Cys	Phe	Val	Arg	Cys	Leu	Asp	His	Ala	Cys	Leu	Gly	Ser	Leu	
			1035					1040					1045			

CTC AGT CAT GTA ATA GTA GCT TTG TTA CCT CTT ATA CAC ATC CAG CCT Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro 1050 1055 1060	3521
AAA GAA ACT GCA GCT ATC TTC CAC TAC CTC ATA ATT GAA AAC AGG GAT Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp 1065 1070 1075	3569
GCT GTG CAA GAT TTT CTT CAT GAA ATA TAT TTT TTA CCT GAT CAT CCA Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro 1080 1085 1090 1095	3617
GAA TTA AAA AAG ATA AAA GCC GTT CTC CAG GAA TAC AGA AAG GAG ACC Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr 1100 1105 1110	3665
TCT GAG AGC ACT GAT CTT CAG ACA ACT CTT CAG CTC TCT ATG AAG GCC Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala 1115 1120 1125	3713
ATT CAA CAT GAA AAT GTC GAT GTT CGT ATT CAT GCT CTT ACA AGC TTG Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu 1130 1135 1140	3761
AAG GAA ACC TTG TAT AAA AAT CAG GAA AAA CTG ATA AAG TAT GCA ACA Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr 1145 1150 1155	3809
GAC AGT GAA ACA GTA GAA CCT ATT ATC TCA CAG TTG GTG ACA GTG CTT Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu 1160 1165 1170 1175	3857
TTG AAA GGT TGC CAA GAT GCA AAC TCT CAA GCT CGG TTG CTC TGT GGG Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly 1180 1185 1190	3905
GAA TGT TTA GGG GAA TTG GGG GCG ATA GAT CCA GGT CGA TTA GAT TTC Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe 1195 1200 1205	3953
TCA ACA ACT GAA ACT CAA GGA AAA GAT TTT ACA TTT GTG ACT GGA GTA Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val 1210 1215 1220	4001
GAA GAT TCA AGC TTT GCC TAT GGA TTA TTG ATG GAG CTA ACA AGA GCT Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala 1225 1230 1235	4049
TAC CTT GCG TAT GCT GAT AAT AGC CGA GCT CAA GAT TCA GCT GCC TAT Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr 1240 1245 1250 1255	4097
GCC ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr 1260 1265 1270	4145
AAC GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg 1275 1280 1285	4193
GAA ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys 1290 1295 1300	4241
TCA ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu 1305 1310 1315	4289

GGT AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile 1320 1325 1330 1335	4337
ACA AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser 1340 1345 1350	4385
ATT ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His 1355 1360 1365	4433
ATT CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu 1370 1375 1380	4481
GTT TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr 1385 1390 1395	4529
ATA AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln 1400 1405 1410 1415	4577
ACT GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys 1420 1425 1430	4625
TTT CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg 1435 1440 1445	4673
AAT AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln 1450 1455 1460	4721
AGT GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val 1465 1470 1475	4769
GCT TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu 1480 1485 1490 1495	4817
TCA TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe 1500 1505 1510	4865
TTA CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT GAA CCT GAT GGA GTG GCC GGA Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly 1515 1520 1525	4913
GTC AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu 1530 1535 1540	4961
GAA CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp 1545 1550 1555	5009
AGG GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG ATC ATT CAT TAC CAT GGT GTA Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val 1560 1565 1570 1575	5057
GTA AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln 1580 1585 1590	5105

GTG AAT GGA GTG CAT GCT AAC AGG TCC GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC	5153
Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn	
1595 1600 1605	
ACG TAC AGA GTG GAA GCA GCT TGG AAA TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG	5201
Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val	
1610 1615 1620	
GAA AAC TAT TTG GCA GCA GAT GGA AAA TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA	5249
Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg	
1625 1630 1635	
CTG GGA CAG CTA TTA TTA TCA GCC AAA AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT	5297
Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe	
1640 1645 1650 1655	
TAT GAC TCA CTG AAA CTA GTG AGA GCA GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA	5345
Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser	
1660 1665 1670	
GCT GCA AGC TTT GAA AGA GGC TCC TAC CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT	5393
Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile	
1675 1680 1685	
GTG AGA TTG CAC ATG TTA TGT GAG TTG GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT	5441
Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu	
1690 1695 1700	
TTC CAG CAT TCT CCA GGT GAC AGT TCT CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG	5489
Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp	
1705 1710 1715	
GTA GCT CGA CTA GAA ATG ACC CAG AAT TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT	5537
Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro	
1720 1725 1730 1735	
ATC CTG GCT CTC CGG AGG GCT TTA CTA AGC CTC AAC AAA AGA CCA GAT	5585
Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp	
1740 1745 1750	
TAC AAT GAA ATG GTT GGA GAA TGC TGG CTG CAG AGT GCC AGG GTA GCT	5633
Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala	
1755 1760 1765	
AGA AAG GCT GGT CAC CAC CAG ACA GCC TAC AAT GCT CTC CTT AAT GCA	5681
Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala	
1770 1775 1780	
GGG GAA TCA CGA CTC GCT GAA CTG TAC GTG GAA AGG GCA AAG TGG CTC	5729
Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu	
1785 1790 1795	
TGG TCC AAG GGT GAT GTT CAC CAG GCA CTA ATT GTT CTT CAA AAA GGT	5777
Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly	
1800 1805 1810 1815	
GTT GAA TTA TGT TTT CCT GAA AAT GAA ACC CCA CCT GAG GGT AAG AAC	5825
Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn	
1820 1825 1830	
ATG TTA ATC CAT GGT CGA GCT ATG CTA CTA GTG GGC CGA TTT ATG GAA	5873
Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met Glu	
1835 1840 1845	
GAA ACA GCT AAC TTT GAA AGC AAT GCA ATT ATG AAA AAA TAT AAG GAT	5921
Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp	
1850 1855 1860	

GTG ACC GCG TGC CTG CCA GAA TGG GAG GAT GGG CAT TTT TAC CTT GCC	5969
Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala	
1865 1870 1875	
AAG TAC TAT GAC AAA TTG ATG CCC ATG GTC ACA GAC AAC AAA ATG GAA	6017
Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met Val Thr Asp Asn Lys Met Glu	
1880 1885 1890 1895	
AAG CAA GGT GAT CTC ATC CGG TAT ATA GTT CTT CAT TTT GGC AGA TCT	6065
Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile Val Leu His Phe Gly Arg Ser	
1900 1905 1910	
CTA CAA TAT GGA AAT CAG TTC ATA TAT CAG TCA ATG CCA CGA ATG TTA	6113
Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr Gln Ser Met Pro Arg Met Leu	
1915 1920 1925	
ACT CTA TGG CTT GAT TAT GGT ACA AAG GCA TAT GAA TGG GAA AAA GCT	6161
Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala	
1930 1935 1940	
GGC CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG AAT GAT TTG GGT AAA ATA AAC	6209
Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn	
1945 1950 1955	
AAG GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT TTA GCT CCA TAT CAA TTT TTG	6257
Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu	
1960 1965 1970 1975	
ACT GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA ATT TGT CAT TCT CAC GAT GAA	6305
Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu	
1980 1985 1990	
GTT TTT GTT GTG CTT GAT GGA AAT AAT AGC CAA GTA TTT CTA GCC TAT	6353
Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn Ser Gln Val Phe Leu Ala Tyr	
1995 2000 2005	
CCT CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA GCT GTG TCA AAG TCA TCT TAT	6401
Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr	
2010 2015 2020	
CCC ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA ATC CTC AAT AAA GCT ATT CAT	6449
Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His	
2025 2030 2035	
ATG AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA	6497
Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr	
2040 2045 2050 2055	
GAT AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA CCG GTG GAA ATT CTT GCT TCT	6545
Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro Val Glu Ile Leu Ala Ser	
2060 2065 2070	
CTT CAG AAA CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC	6593
Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe	
2075 2080 2085	
TAC ATC ATG ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA	6641
Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg	
2090 2095 2100	
CTA ATG GAA TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA	6689
Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala	
2105 2110 2115	
GAG TCT CGT AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA	6737
Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro	
2120 2125 2130 2135	

CTA AAT GAT GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly 2140 2145 2150	6785
TTG AGA CCT ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met 2155 2160 2165	6833
ACA GGA AAA GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu 2170 2175 2180	6881
TCT GAA AAA CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro 2185 2190 2195	6929
CCT ATT TTT CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser 2200 2205 2210 2215	6977
TGG TAC AGT AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser 2220 2225 2230	7025
ATG GTT GGT TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile 2235 2240 2245	7073
CTC TTT GAT TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys 2250 2255 2260	7121
CTT TTC AAT AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe 2265 2270 2275	7169
CGC CTG ACT CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu 2280 2285 2290 2295	7217
GGT CTT TTT CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp 2300 2305 2310	7265
CAG CGA GAG CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro 2315 2320 2325	7313
CTT GTG GAA TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu 2330 2335 2340	7361
AAT GAA ACT GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu 2345 2350 2355	7409
GAC ATT GAG CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val 2360 2365 2370 2375	7457
ACA GGA CTG CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln 2380 2385 2390	7505
GAA GCT ACT GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr 2395 2400 2405	7553

CCA TAT ATG TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA ATAATCTAAA 7602
Pro Tyr Met
2410

AGTAAAAAAA AAAAAAAAAA AA 7624

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 24:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 2410 aminokyselín
 - (B) TYP: aminokyselina
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 24:

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

Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270

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

His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300

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

Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335

Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr Ile Asp
385 390 395 400

Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser
405 410 415

Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu
420 425 430

Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr
435 440 445

Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr
450 455 460

Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro
465 470 475 480

Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu
485 490 495

Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe
500 505 510

Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu
515 520 525

Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala
530 535 540

Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu
545 550 555 560

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu
565 570 575

Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser
580 585 590

Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys
595 600 605

Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His
610 615 620

Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala
625 630 635 640

Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val
645 650 655

Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp
660 665 670

Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu
675 680 685

Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr
690 695 700

Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu
705 710 715 720

Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser
725 730 735

Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala
740 745 750

Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro
755 760 765

Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala
770 775 780

Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val
785 790 795 800

Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn
805 810 815

Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln
820 825 830

Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala
835 840 845

Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile
850 855 860

Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys
865 870 875 880

Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr
885 890 895

Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His
900 905 910

Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn
915 920 925

Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln
930 935 940

Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln
945 950 955 960

Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser
965 970 975

Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met
980 985 990

Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val
995 1000 1005

Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe
1010 1015 1020

Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp
1025 1030 1035 1040

His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu
1045 1050 1055

Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr
1060 1065 1070

Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile
1075 1080 1085

Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu
1090 1095 1100

Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr
1105 1110 1115 1120

Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg
1125 1130 1135

Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu
1140 1145 1150

Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile
1155 1160 1165

Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser
1170 1175 1180

Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile
1185 1190 1195 1200

Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp
1205 1210 1215

Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu
1220 1225 1230

Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg
1235 1240 1245

Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr
1250 1255 1260

Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg
1265 1270 1275 1280

Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr
1285 1290 1295

Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys
1300 1305 1310

Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala
1315 1320 1325

Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser
1330 1335 1340

Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val
1345 1350 1355 1360

Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys
1365 1370 1375

Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu
1380 1385 1390

Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp
1395 1400 1405

Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu
1410 1415 1420

Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys
1425 1430 1435 1440

Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr
1445 1450 1455

Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile
1460 1465 1470

Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr
1475 1480 1485

Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn
1490 1495 1500

Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His
1505 1510 1515 1520

Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro
1525 1530 1535

Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg
1540 1545 1550

Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln
1555 1560 1565

Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln
1570 1575 1580

Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser
1585 1590 1595 1600

Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys
1605 1610 1615

Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
1620 1625 1630

Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys
1635 1640 1645

Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala
1650 1655 1660

Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr
1665 1670 1675 1680

Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu
1685 1690 1695

Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser
1700 1705 1710

Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn
1715 1720 1725

Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu
1730 1735 1740

Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp
1745 1750 1755 1760

Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala
1765 1770 1775

Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr
1780 1785 1790

Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala
1795 1800 1805

Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu
1810 1815 1820

Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu
1825 1830 1835 1840

Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala
1845 1850 1855

Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu
1860 1865 1870

Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met
1875 1880 1885

Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile
1890 1895 1900

Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr
1905 1910 1915 1920

Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys
1925 1930 1935

Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg
1940 1945 1950

Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr
1955 1960 1965

Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg
1970 1975 1980

Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn
1985 1990 1995 2000

Ser Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr
2005 2010 2015

Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu
2020 2025 2030

Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val
2035 2040 2045

Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys
2050 2055 2060

Pro Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu
2065 2070 2075 2080

Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp
2085 2090 2095

Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn
2100 2105 2110

Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile
2115 2120 2125

Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu
2130 2135 2140

Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr
2145 2150 2155 2160

Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met
2165 2170 2175

Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu
2180 2185 2190

Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg
2195 2200 2205

Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys
2210 2215 2220

Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly
2225 2230 2235 2240

Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys
2245 2250 2255

Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu
2260 2265 2270

Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly
2275 2280 2285

Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val
2290 2295 2300

Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu
2305 2310 2315 2320

Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys
2325 2330 2335

Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu
2340 2345 2350

Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val
2355 2360 2365

Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly
 2370 2375 2380

His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys
 2385 2390 2395 2400

Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
 2405 2410

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 25:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 7502 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) RETAZCOVOSŤ: jeden retazec
- (D) TOPOLÓGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: cDNA

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KLÚČ: CDS
- (B) UMIESTNENIE: 1..7440

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 25:

ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT	48
Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser	
1 5 10 15	
CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG	96
Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu	
20 25 30	
ATG AGT ATG CAA AAT TTA GAA TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ATG GTT	144
Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Met Val	
35 40 45	
CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA	192
Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu	
50 55 60	
CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT	240
Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile	
65 70 75 80	
AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA	288
Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly	
85 90 95	
CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA	336
Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu	
100 105 110	
TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA	384
Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu	
115 120 125	
GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA	432
Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu	
130 135 140	
GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA	480
Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys	
145 150 155 160	

CTC	TGT	GTC	ATG	TTT	GAA	GAC	GGT	GTG	CTC	ATG	CGG	CTT	AAG	TCT	GAT	528
Leu	Cys	Val	Met	Phe	Glu	Asp	Gly	Val	Leu	Met	Arg	Leu	Lys	Ser	Asp	
				165					170					175		
TTG	CTA	AAA	GCA	GCT	TTG	TGC	CAT	TTA	CTG	CAG	TAT	TTC	CTT	AAA	TTT	576
Leu	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Cys	His	Leu	Leu	Gln	Tyr	Phe	Leu	Lys	Phe	
			180					185					190			
GTG	CCA	GCT	GGG	TAT	GAA	TCT	GCT	TTA	CAA	GTC	AGG	AAG	GTC	TAT	GTG	624
Val	Pro	Ala	Gly	Tyr	Glu	Ser	Ala	Leu	Gln	Val	Arg	Lys	Val	Tyr	Val	
		195					200					205				
AGA	AAT	ATT	TGT	AAA	GCT	CTT	TTG	GAT	GTG	CTT	GGA	ATT	GAG	GTA	GAT	672
Arg	Asn	Ile	Cys	Lys	Ala	Leu	Leu	Asp	Val	Leu	Gly	Ile	Glu	Val	Asp	
	210					215					220					
GCA	GAG	TAC	TTG	TTG	GGC	CCA	CTT	TAT	GCA	GCT	TTG	AAA	ATG	GAA	AGT	720
Ala	Glu	Tyr	Leu	Leu	Gly	Pro	Leu	Tyr	Ala	Ala	Leu	Lys	Met	Glu	Ser	
	225				230				235						240	
ATG	GAA	ATC	ATT	GAG	GAG	ATT	CAA	TGC	CAA	ACT	CAA	CAG	GAA	AAC	CTC	768
Met	Glu	Ile	Ile	Glu	Glu	Ile	Gln	Cys	Gln	Thr	Gln	Gln	Glu	Asn	Leu	
				245				250						255		
AGC	AGT	AAT	AGT	GAT	GGA	ATA	TCA	CCC	AAA	AGG	CGT	CGT	CTC	AGC	TCG	816
Ser	Ser	Asn	Ser	Asp	Gly	Ile	Ser	Pro	Lys	Arg	Arg	Arg	Leu	Ser	Ser	
			260					265					270			
TCT	CTA	AAC	CCT	TCT	AAA	AGA	GCA	CCA	AAA	CAG	ACT	GAG	GAA	ATT	AAA	864
Ser	Leu	Asn	Pro	Ser	Lys	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	
		275					280					285				
CAT	GTG	GAC	ATG	AAC	CAA	AAG	AGC	ATA	TTA	TGG	AGT	GCA	CTG	AAA	CAG	912
His	Val	Asp	Met	Asn	Gln	Lys	Ser	Ile	Leu	Trp	Ser	Ala	Leu	Lys	Gln	
	290					295					300					
AAA	GCT	GAA	TCC	CTT	CAG	ATT	TCC	CTT	GAA	TAC	AGT	GGC	CTA	AAG	AAT	960
Lys	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Ile	Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser	Gly	Leu	Lys	Asn	
	305				310					315					320	
CCT	GTT	ATT	GAG	ATG	TTA	GAA	GGA	ATT	GCT	GTT	GTC	TTA	CAA	CTG	ACT	1008
Pro	Val	Ile	Glu	Met	Leu	Glu	Gly	Ile	Ala	Val	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	
				325					330					335		
GCT	CTG	TGT	ACT	GTT	CAT	TGT	TCT	CAT	CAA	AAC	ATG	AAC	TGC	CGT	ACT	1056
Ala	Leu	Cys	Thr	Val	His	Cys	Ser	His	Gln	Asn	Met	Asn	Cys	Arg	Thr	
			340					345					350			
TTC	AAG	GAC	TGT	CAA	CAT	AAA	TCC	AAG	AAG	AAA	CCT	TCT	GTA	GTG	ATA	1104
Phe	Lys	Asp	Cys	Gln	His	Lys	Ser	Lys	Lys	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ile	
		355					360					365				
ACT	TGG	ATG	TCA	TTG	GAT	TTT	TAC	ACA	AAA	GTG	CTT	AAG	AGC	TGT	AGA	1152
Thr	Trp	Met	Ser	Leu	Asp	Phe	Tyr	Thr	Lys	Val	Leu	Lys	Ser	Cys	Arg	
	370					375					380					
AGT	TTG	TTA	GAA	TCT	GTT	CAG	AAA	CTG	GAC	CTG	GAG	GCA	ACC	ATT	GAT	1200
Ser	Leu	Leu	Glu	Ser	Val	Gln	Lys	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Ile	Asp	
	385				390					395					400	
AAG	GTG	GTG	AAA	ATT	TAT	GAT	GCT	TTG	ATT	TAT	ATG	CAA	GTA	AAC	AGT	1248
Lys	Val	Val	Lys	Ile	Tyr	Asp	Ala	Leu	Ile	Tyr	Met	Gln	Val	Asn	Ser	
				405					410					415		
TCA	TTT	GAA	GAT	CAT	ATC	CTG	GAA	GAT	TTA	TGT	GGA	ATG	CTC	TCA	CTT	1296
Ser	Phe	Glu	Asp	His	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Cys	Gly	Met	Leu	Ser	Leu	
			420					425					430			

CCA	TGG	ATT	TAT	TCC	CAT	TCT	GAT	GAT	GGC	TGT	TTA	AAG	TTG	ACC	ACA	1344
Pro	Trp	Ile	Tyr	Ser	His	Ser	Asp	Asp	Gly	Cys	Leu	Lys	Leu	Thr	Thr	
	435						440					445				
TTT	GCC	GCT	AAT	CTT	CTA	ACA	TTA	AGC	TGT	AGG	ATT	TCA	GAT	AGC	TAT	1392
Phe	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ile	Ser	Asp	Ser	Tyr	
	450					455					460					
TCA	CCA	CAG	GCA	CAA	TCA	CGA	TGT	GTG	TTT	CTT	CTG	ACT	CTG	TTT	CCA	1440
Ser	Pro	Gln	Ala	Gln	Ser	Arg	Cys	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Leu	Phe	Pro	
465					470					475					480	
AGA	AGA	ATA	TTC	CTT	GAG	TGG	AGA	ACA	GCA	GTT	TAC	AAC	TGG	GCC	CTG	1488
Arg	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu	Trp	Arg	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Trp	Ala	Leu	
			485						490					495		
CAG	AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	CGG	GCT	AGT	TGT	GTT	AGT	GGA	TTT	TTT	1536
Gln	Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	Arg	Ala	Ser	Cys	Val	Ser	Gly	Phe	Phe	
			500					505					510			
ATC	TTA	TTG	CAG	CAG	CAG	AAT	TCT	TGT	AAC	AGA	GTT	CCC	AAG	ATT	CTT	1584
Ile	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ser	Cys	Asn	Arg	Val	Pro	Lys	Ile	Leu	
		515					520					525				
ATA	GAT	AAA	GTC	AAA	GAT	GAT	TCT	GAC	ATT	GTC	AAG	AAA	GAA	TTT	GCT	1632
Ile	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Asp	Ser	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Glu	Phe	Ala	
	530					535					540					
TCT	ATA	CTT	GGT	CAA	CTT	GTC	TGT	ACT	CTT	CAC	GGC	ATG	TTT	TAT	CTG	1680
Ser	Ile	Leu	Gly	Gln	Leu	Val	Cys	Thr	Leu	His	Gly	Met	Phe	Tyr	Leu	
545					550					555					560	
ACA	AGT	TCT	TTA	ACA	GAA	CCT	TTC	TCT	GAA	CAC	GGA	CAT	GTG	GAC	CTC	1728
Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Pro	Phe	Ser	Glu	His	Gly	His	Val	Asp	Leu	
				565					570					575		
TTC	TGT	AGG	AAC	TTG	AAA	GCC	ACT	TCT	CAA	CAT	GAA	TGT	TCA	TCT	TCT	1776
Phe	Cys	Arg	Asn	Leu	Lys	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Glu	Cys	Ser	Ser	Ser	
			580					585					590			
CAA	CTA	AAA	GCT	TCT	GTC	TGC	AAG	CCA	TTC	CTT	TTC	CTA	CTG	AAA	AAA	1824
Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Cys	Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Lys	
		595					600					605				
AAA	ATA	CCT	AGT	CCA	GTA	AAA	CTT	GCT	TTC	ATA	GAT	AAT	CTA	CAT	CAT	1872
Lys	Ile	Pro	Ser	Pro	Val	Lys	Leu	Ala	Phe	Ile	Asp	Asn	Leu	His	His	
	610					615					620					
CTT	TGT	AAG	CAT	CTT	GAT	TTT	AGA	GAA	GAT	GAA	ACA	GAT	GTA	AAA	GCA	1920
Leu	Cys	Lys	His	Leu	Asp	Phe	Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	Asp	Val	Lys	Ala	
625					630					635					640	
GTT	CTT	GGA	ACT	TTA	TTA	AAT	TTA	ATG	GAA	GAT	CCA	GAC	AAA	GAT	GTT	1968
Val	Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu	Met	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Asp	Val	
				645					650					655		
AGA	GTG	GCT	TTT	AGT	GGA	AAT	ATC	AAG	CAC	ATA	TTG	GAA	TCC	TTG	GAC	2016
Arg	Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Asn	Ile	Lys	His	Ile	Leu	Glu	Ser	Leu	Asp	
			660					665					670			
TCT	GAA	GAT	GGA	TTT	ATA	AAG	GAG	CTT	TTT	GTC	TTA	AGA	ATG	AAG	GAA	2064
Ser	Glu	Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Arg	Met	Lys	Glu	
		675					680					685				
GCA	TAT	ACA	CAT	GCC	CAA	ATA	TCA	AGA	AAT	AAT	GAG	CTG	AAG	GAT	ACC	2112
Ala	Tyr	Thr	His	Ala	Gln	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Glu	Leu	Lys	Asp	Thr	
	690					695					700					

TTG Leu 705	ATT Ile	CTT Leu	ACA Thr	ACA Thr	GGG Gly 710	GAT Asp	ATT Ile	GGA Gly	AGG Arg	GCC Ala 715	GCA Ala	AAA Lys	GGA Gly	GAT Asp	TTG Leu 720	2160
GTA Val	CCA Pro	TTT Phe	GCA Ala	CTC Leu 725	TTA Leu	CAC His	TTA Leu	TTG Leu	CAT His 730	TGT Cys	TTG Leu	TTA Leu	TCC Ser	AAG Lys 735	TCA Ser	2208
GCA Ala	TCT Ser	GTC Val	TCT Ser 740	GGA Gly	GCA Ala	GCA Ala	TAC Tyr	ACA Thr 745	GAA Glu	ATT Ile	AGA Arg	GCT Ala	CTG Leu 750	GTT Val	GCA Ala	2256
GCT Ala	AAA Lys	AGT Ser 755	GTT Val	AAA Lys	CTG Leu	CAA Gln	AGT Ser 760	TTT Phe	TTC Phe	AGC Ser	CAG Gln	TAT Tyr 765	AAG Lys	AAA Lys	CCC Pro	2304
ATC Ile 770	TGT Cys	CAG Gln	TTT Phe	TTG Leu	GTA Val 775	GAA Glu	TCC Ser	CTT Leu	CAC His	TCT Ser	AGT Ser 780	CAG Gln	ATG Met	ACA Thr	GCA Ala	2352
CTT Leu 785	CCG Pro	AAT Asn	ACT Thr	CCA Pro	TGC Cys 790	CAG Gln	AAT Asn	GCT Ala	GAC Asp	GTG Val 795	CGA Arg	AAA Lys	CAA Gln	GAT Asp	GTG Val 800	2400
GCT Ala	CAC His	CAG Gln	AGA Arg	GAA Glu 805	ATG Met	GCT Ala	TTA Leu	AAT Asn	ACG Thr 810	TTG Leu	TCT Ser	GAA Glu	ATT Ile	GCC Ala 815	AAC Asn	2448
GTT Val	TTC Phe	GAC Asp	TTT Phe 820	CCT Pro	GAT Asp	CTT Leu	AAT Asn	CGT Arg 825	TTT Phe	CTT Leu	ACT Thr	AGG Arg	ACA Thr 830	TTA Leu	CAA Gln	2496
GTT Val	CTA Leu	CTA Leu 835	CCT Pro	GAT Asp	CTT Leu	GCT Ala	GCC Ala 840	AAA Lys	GCA Ala	AGC Ser	CCT Pro	GCA Ala 845	GCT Ala	TCT Ser	GCT Ala	2544
CTC Leu 850	ATT Ile	CGA Arg	ACT Thr	TTA Leu	GGA Gly 855	AAA Lys	CAA Gln	TTA Leu	AAT Asn	GTC Val 860	AAT Asn	CGT Arg	AGA Arg	GAG Glu	ATT Ile	2592
TTA Leu 865	ATA Ile	AAC Asn	AAC Asn	TTC Phe	AAA Lys 870	TAT Tyr	ATT Ile	TTT Phe	TCT Ser	CAT His 875	TTG Leu	GTC Val	TGT Cys	TCT Ser	TGT Cys 880	2640
TCC Ser	AAA Lys	GAT Asp	GAA Glu	TTA Leu 885	GAA Glu	CGT Arg	GCC Ala	CTT Leu	CAT His 890	TAT Tyr	CTG Leu	AAG Lys	AAT Asn	GAA Glu 895	ACA Thr	2688
GAA Glu	ATT Ile	GAA Glu	CTG Leu 900	GGG Gly	AGC Ser	CTG Leu	TTG Leu	AGA Arg 905	CAA Gln	GAT Asp	TTC Phe	CAA Gln	GGA Gly 910	TTG Leu	CAT His	2736
AAT Asn	GAA Glu 915	TTA Leu	TTG Leu	CTG Leu	CGT Arg	ATT Ile	GGA Gly 920	GAA Glu	CAC His	TAT Tyr	CAA Gln	CAG Gln	GTT Val	TTT Phe	AAT Asn	2784
GGT Gly 930	TTG Leu	TCA Ser	ATA Ile	CTT Leu	GCC Ala	TCA Ser 935	TTT Phe	GCA Ala	TCC Ser	AGT Ser	GAT Asp 940	GAT Asp	CCA Pro	TAT Tyr	CAG Gln	2832
GGC Gly 945	CCG Pro	AGA Arg	GAT Asp	ATC Ile	ATA Ile 950	TCA Ser	CCT Pro	GAA Glu	CTG Leu	ATG Met 955	GCT Ala	GAT Asp	TAT Tyr	TTA Leu	CAA Gln 960	2880
CCC Pro	AAA Lys	TTG Leu	TTG Leu	GGC Gly 965	ATT Ile	TTG Leu	GCT Ala	TTT Phe	TTT Phe	AAC Asn 970	ATG Met	CAG Gln	TTA Leu	CTG Leu	AGC Ser 975	2928

TCT	AGT	GTT	GGC	ATT	GAA	GAT	AAG	AAA	ATG	GCC	TTG	AAC	AGT	TTG	ATG	2976
Ser	Ser	Val	Gly	Ile	Glu	Asp	Lys	Lys	Met	Ala	Leu	Asn	Ser	Leu	Met	
			980					985					990			
TCT	TTG	ATG	AAG	TTA	ATG	GGA	CCC	AAA	CAT	GTC	AGT	TCT	GTG	AGG	GTG	3024
Ser	Leu	Met	Lys	Leu	Met	Gly	Pro	Lys	His	Val	Ser	Ser	Val	Arg	Val	
		995					1000					1005				
AAG	ATG	ATG	ACC	ACA	CTG	AGA	ACT	GGC	CTT	CGA	TTC	AAG	GAT	GAT	TTT	3072
Lys	Met	Met	Thr	Thr	Leu	Arg	Thr	Gly	Leu	Arg	Phe	Lys	Asp	Asp	Phe	
	1010					1015				1020						
CCT	GAA	TTG	TGT	TGC	AGA	GCT	TGG	GAC	TGC	TTT	GTT	CGC	TGC	CTG	GAT	3120
Pro	Glu	Leu	Cys	Cys	Arg	Ala	Trp	Asp	Cys	Phe	Val	Arg	Cys	Leu	Asp	
1025					1030					1035					1040	
CAT	GCT	TGT	CTG	GGC	TCC	CTT	CTC	AGT	CAT	GTA	ATA	GTA	GCT	TTG	TTA	3168
His	Ala	Cys	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	His	Val	Ile	Val	Ala	Leu	Leu	
				1045					1050						1055	
CCT	CTT	ATA	CAC	ATC	CAG	CCT	AAA	GAA	ACT	GCA	GCT	ATC	TTC	CAC	TAC	3216
Pro	Leu	Ile	His	Ile	Gln	Pro	Lys	Glu	Thr	Ala	Ala	Ile	Phe	His	Tyr	
			1060					1065					1070			
CTC	ATA	ATT	GAA	AAC	AGG	GAT	GCT	GTG	CAA	GAT	TTT	CTT	CAT	GAA	ATA	3264
Leu	Ile	Ile	Glu	Asn	Arg	Asp	Ala	Val	Gln	Asp	Phe	Leu	His	Glu	Ile	
		1075					1080						1085			
TAT	TTT	TTA	CCT	GAT	CAT	CCA	GAA	TTA	AAA	AAG	ATA	AAA	GCC	GTT	CTC	3312
Tyr	Phe	Leu	Pro	Asp	His	Pro	Glu	Leu	Lys	Lys	Ile	Lys	Ala	Val	Leu	
	1090					1095					1100					
CAG	GAA	TAC	AGA	AAG	GAG	ACC	TCT	GAG	AGC	ACT	GAT	CTT	CAG	ACA	ACT	3360
Gln	Glu	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Asp	Leu	Gln	Thr	Thr	
1105					1110					1115					1120	
CTT	CAG	CTC	TCT	ATG	AAG	GCC	ATT	CAA	CAT	GAA	AAT	GTC	GAT	GTT	CGT	3408
Leu	Gln	Leu	Ser	Met	Lys	Ala	Ile	Gln	His	Glu	Asn	Val	Asp	Val	Arg	
				1125					1130					1135		
ATT	CAT	GCT	CTT	ACA	AGC	TTG	AAG	GAA	ACC	TTG	TAT	AAA	AAT	CAG	GAA	3456
Ile	His	Ala	Leu	Thr	Ser	Leu	Lys	Glu	Thr	Leu	Tyr	Lys	Asn	Gln	Glu	
			1140					1145					1150			
AAA	CTG	ATA	AAG	TAT	GCA	ACA	GAC	AGT	GAA	ACA	GTA	GAA	CCT	ATT	ATC	3504
Lys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asp	Ser	Glu	Thr	Val	Glu	Pro	Ile	Ile	
		1155					1160					1165				
TCA	CAG	TTG	GTG	ACA	GTG	CTT	TTG	AAA	GGT	TGC	CAA	GAT	GCA	AAC	TCT	3552
Ser	Gln	Leu	Val	Thr	Val	Leu	Leu	Lys	Gly	Cys	Gln	Asp	Ala	Asn	Ser	
	1170					1175					1180					
CAA	GCT	CGG	TTG	CTC	TGT	GGG	GAA	TGT	TTA	GGG	GAA	TTG	GGG	GCG	ATA	3600
Gln	Ala	Arg	Leu	Leu	Cys	Gly	Glu	Cys	Leu	Gly	Glu	Leu	Gly	Ala	Ile	
1185					1190					1195					1200	
GAT	CCA	GGT	CGA	TTA	GAT	TTC	TCA	ACA	ACT	GAA	ACT	CAA	GGA	AAA	GAT	3648
Asp	Pro	Gly	Arg	Leu	Asp	Phe	Ser	Thr	Thr	Glu	Thr	Gln	Gly	Lys	Asp	
				1205					1210					1215		
TTT	ACA	TTT	GTG	ACT	GGA	GTA	GAA	GAT	TCA	AGC	TTT	GCC	TAT	GGA	TTA	3696
Phe	Thr	Phe	Val	Thr	Gly	Val	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Ala	Tyr	Gly	Leu	
			1220					1225					1230			
TTG	ATG	GAG	CTA	ACA	AGA	GCT	TAC	CTT	GCG	TAT	GCT	GAT	AAT	AGC	CGA	3744
Leu	Met	Glu	Leu	Thr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Ala	Tyr	Ala	Asp	Asn	Ser	Arg	
		1235					1240					1245				

GCT CAA GAT TCA GCT GCC TAT GCC ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr 1250 1255 1260	3792
GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC AAC GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg 1265 1270 1275 1280	3840
AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG GAA ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr 1285 1290 1295	3888
AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG TCA ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys 1300 1305 1310	3936
CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG GGT AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala 1315 1320 1325	3984
TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT ACA AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser 1330 1335 1340	4032
AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC ATT ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val 1345 1350 1355 1360	4080
ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT ATT CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys 1365 1370 1375	4128
AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG GTT TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu 1380 1385 1390	4176
AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC ATA AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp 1395 1400 1405	4224
CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG ACT GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu 1410 1415 1420	4272
ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA TTT CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys 1425 1430 1435 1440	4320
CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA AAT AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr 1445 1450 1455	4368
GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG AGT GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile 1460 1465 1470	4416
CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA GCT TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr 1475 1480 1485	4464
CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA TCA TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn 1490 1495 1500	4512
ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT TTA CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His 1505 1510 1515 1520	4560

GAA CCT GAT GGA GTG GCC GGA GTC AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro	4608
1525 1530 1535	
TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT GAA CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg	4656
1540 1545 1550	
GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC AGG GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln	4704
1555 1560 1565	
ATC ATT CAT TAC CAT GGT GTA GTA AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln	4752
1570 1575 1580	
CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG GTG AAT GGA GTG CAT GCT AAC AGG TCC Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser	4800
1585 1590 1600	
GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC ACG TAC AGA GTG GAA GCA GCT TGG AAA Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys	4848
1605 1610 1615	
TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG GAA AAC TAT TTG GCA GCA GAT GGA AAA Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys	4896
1620 1625 1630	
TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA CTG GGA CAG CTA TTA TTA TCA GCC AAA Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys	4944
1635 1640 1645	
AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT TAT GAC TCA CTG AAA CTA GTG AGA GCA Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala	4992
1650 1655 1660	
GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA GCT GCA AGC TTT GAA AGA GGC TCC TAC Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr	5040
1665 1670 1675 1680	
CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT GTG AGA TTG CAC ATG TTA TGT GAG TTG Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu	5088
1685 1690 1695	
GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT TTC CAG CAT TCT CCA GGT GAC AGT TCT Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser	5136
1700 1705 1710	
CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG GTA GCT CGA CTA GAA ATG ACC CAG AAT Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn	5184
1715 1720 1725	
TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT ATC CTG GCT CTC CGG AGG GCT TTA CTA Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu	5232
1730 1735 1740	
AGC CTC AAC AAA AGA CCA GAT TAC AAT GAA ATG GTT GGA GAA TGC TGG Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp	5280
1745 1750 1755 1760	
CTG CAG AGT GCC AGG GTA GCT AGA AAG GCT GGT CAC CAC CAG ACA GCC Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala	5328
1765 1770 1775	
TAC AAT GCT CTC CTT AAT GCA GGG GAA TCA CGA CTC GCT GAA CTG TAC Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr	5376
1780 1785 1790	

GTG GAA AGG GCA AAG TGG CTC TGG TCC AAG GGT GAT GTT CAC CAG GCA Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala 1795 1800 1805	5424
CTA ATT GTT CTT CAA AAA GGT GTT GAA TTA TGT TTT CCT GAA AAT GAA Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu 1810 1815 1820	5472
ACC CCA CCT GAG GGT AAG AAC ATG TTA ATC CAT GGT CGA GCT ATG CTA Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu 1825 1830 1835 1840	5520
CTA GTG GGC CGA TTT ATG GAA GAA ACA GCT AAC TTT GAA AGC AAT GCA Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala 1845 1850 1855	5568
ATT ATG AAA AAA TAT AAG GAT GTG ACC GCG TGC CTG CCA GAA TGG GAG Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu 1860 1865 1870	5616
GAT GGG CAT TTT TAC CTT GCC AAG TAC TAT GAC AAA TTG ATG CCC ATG Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met 1875 1880 1885	5664
GTC ACA GAC AAC AAA ATG GAA AAG CAA GGT GAT CTC ATC CGG TAT ATA Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile 1890 1895 1900	5712
GTT CTT CAT TTT GGC AGA TCT CTA CAA TAT GGA AAT CAG TTC ATA TAT Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr 1905 1910 1915 1920	5760
CAG TCA ATG CCA CGA ATG TTA ACT CTA TGG CTT GAT TAT GGT ACA AAG Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys 1925 1930 1935	5808
GCA TAT GAA TGG GAA AAA GCT GGC CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg 1940 1945 1950	5856
AAT GAT TTG GGT AAA ATA AAC AAG GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr 1955 1960 1965	5904
TTA GCT CCA TAT CAA TTT TTG ACT GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg 1970 1975 1980	5952
ATT TGT CAT TCT CAC GAT GAA GTT TTT GTT GTG CTT GAT GGA AAT AAT Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn 1985 1990 1995 2000	6000
AGC CAA GTA TTT CTA GCC TAT CCT CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA Ser Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr 2005 2010 2015	6048
GCT GTG TCA AAG TCA TCT TAT CCC ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu 2020 2025 2030	6096
ATC CTC AAT AAA GCT ATT CAT ATG AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val 2035 2040 2045	6144
GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA GAT AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys 2050 2055 2060	6192

CCG GTT GAT GGA AGT AGT TCC ACA TTA AGC ATG AGC ACT CAT TTT AAA Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys 2065 2070 2075 2080	6240
ATG CTT AAA AAG CTG GTA GAA GAA GCA ACA TTT AGT GAA ATC CTC ATT Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile 2085 2090 2095	6288
CCT CTA CAA TCA GTC ATG ATA CCT ACA CTT CCA TCA ATT CTG GGT ACC Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr 2100 2105 2110	6336
CAT GCT AAC CAT GCT AGC CAT GAA CCA TTT CCT GGA CAT TGG GCC TAT His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr 2115 2120 2125	6384
ATT GCA GGG TTT GAT GAT ATG GTG GAA ATT CTT GCT TCT CTT CAG AAA Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys 2130 2135 2140	6432
CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC TAC ATC ATG Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met 2145 2150 2155 2160	6480
ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA CTA ATG GAA Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu 2165 2170 2175	6528
TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA GAG TCT CGT Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg 2180 2185 2190	6576
AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA CTA AAT GAT Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp 2195 2200 2205	6624
GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT TTG AGA CCT Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro 2210 2215 2220	6672
ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG ACA GGA AAA Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys 2225 2230 2235 2240	6720
GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA TCT GAA AAA Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys 2245 2250 2255	6768
CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT CCT ATT TTT Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe 2260 2265 2270	6816
CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA TGG TAC AGT His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser 2275 2280 2285	6864
AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA ATG GTT GGT Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly 2290 2295 2300	6912
TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT CTC TTT GAT Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp 2305 2310 2315 2320	6960
TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT CTT TTC AAT Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn 2325 2330 2335	7008

AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT CGC CTG ACT Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr 2340 2345 2350	7056
CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG GGT CTT TTT His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe 2355 2360 2365	7104
CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT CAG CGA GAG Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu 2370 2375 2380	7152
CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT CTT GTG GAA Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu 2385 2390 2395 2400	7200
TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG AAT GAA ACT Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr 2405 2410 2415	7248
GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT GAC ATT GAG Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu 2420 2425 2430	7296
CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG ACA GGA CTG Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu 2435 2440 2445	7344
CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA GAA GCT ACT Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr 2450 2455 2460	7392
GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT CCA TAT ATG Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met 2465 2470 2475 2480	7440
TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA ATAATCTAAA AGTAAAAAAA AAAAAAAAAA	7500
AA	7502

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 26:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 2480 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 26:

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

Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly
85 90 95

Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu
100 105 110

Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu
115 120 125

Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu
130 135 140

Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys
145 150 155 160

Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp
165 170 175

Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe
180 185 190

Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val
195 200 205

Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp
210 215 220

Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser
225 230 235 240

Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu
245 250 255

Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270

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

His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300

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

Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335

Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr Ile Asp
385 390 395 400

Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser
405 410 415

Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu
420 425 430

Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr
435 440 445

Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr
450 455 460

Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro
465 470 475 480

Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu
485 490 495

Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe
500 505 510

Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu
515 520 525

Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala
530 535 540

Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu
545 550 555 560

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu
565 570 575

Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser
580 585 590

Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys
595 600 605

Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His
610 615 620

Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala
625 630 635 640

Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val
645 650 655

Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp
660 665 670

Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu
675 680 685

Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr
690 695 700

Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu
705 710 715 720

Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser
725 730 735

Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala
740 745 750

Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro
755 760 765

Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala
770 775 780

Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val
785 790 795 800

Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn
805 810 815

Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln
820 825 830

Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala
835 840 845

Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile
850 855 860

Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys
865 870 875 880

Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr
885 890 895

Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His
900 905 910

Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn
915 920 925

Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln
930 935 940

Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln
945 950 955 960

Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser
965 970 975

Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met
980 985 990

Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val
995 1000 1005

Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe
1010 1015 1020

Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp
1025 1030 1035 1040

His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu
1045 1050 1055

Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr
1060 1065 1070

Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile
1075 1080 1085

Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu
1090 1095 1100

Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr
1105 1110 1115 1120

Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg
1125 1130 1135

Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu
1140 1145 1150

Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile
1155 1160 1165

Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser
1170 1175 1180

Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile
1185 1190 1195 1200

Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp
1205 1210 1215

Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu
1220 1225 1230

Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg
1235 1240 1245

Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr
1250 1255 1260

Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg
1265 1270 1275 1280

Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr
1285 1290 1295

Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys
1300 1305 1310

Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala
1315 1320 1325

Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser
1330 1335 1340

Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val
1345 1350 1355 1360

Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys
1365 1370 1375

Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu
1380 1385 1390

Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp
1395 1400 1405

Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu
1410 1415 1420

Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys
1425 1430 1435 1440

Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr
1445 1450 1455

Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile
1460 1465 1470

Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr
1475 1480 1485

Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn
1490 1495 1500

Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His
1505 1510 1515 1520

Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro
1525 1530 1535

Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg
1540 1545 1550

Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln
1555 1560 1565

Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln
1570 1575 1580

Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser
1585 1590 1595 1600

Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys
1605 1610 1615

Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
1620 1625 1630

Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys
1635 1640 1645

Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala
1650 1655 1660

Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr
1665 1670 1675 1680

Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu
1685 1690 1695

Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser
1700 1705 1710

Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn
1715 1720 1725

Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu
1730 1735 1740

Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp
1745 1750 1755 1760

Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala
1765 1770 1775

Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr
1780 1785 1790

Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala
1795 1800 1805

Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu
1810 1815 1820

Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu
1825 1830 1835 1840

Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala
1845 1850 1855

Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu
1860 1865 1870

Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met
1875 1880 1885

Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile
1890 1895 1900

Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr
1905 1910 1915 1920

Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys
1925 1930 1935

Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg
1940 1945 1950

Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr
1955 1960 1965

Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg
1970 1975 1980

Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Asp Gly Asn Asn
1985 1990 1995 2000

Ser Gln Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr
2005 2010 2015

Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu
2020 2025 2030

Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val
2035 2040 2045

Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys
2050 2055 2060

Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys
2065 2070 2075 2080

Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile
2085 2090 2095

Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr
2100 2105 2110

His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr
2115 2120 2125

Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys
2130 2135 2140

Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met
2145 2150 2155 2160

Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu
2165 2170 2175

Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg
2180 2185 2190

Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp
2195 2200 2205

Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro
2210 2215 2220

Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys
2225 2230 2235 2240

Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys
2245 2250 2255

Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe
2260 2265 2270

His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser
2275 2280 2285

Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly
2290 2295 2300

Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp
2305 2310 2315 2320

Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn
2325 2330 2335

Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr
2340 2345 2350

His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe
2355 2360 2365

Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu
2370 2375 2380

Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu
2385 2390 2395 2400

Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr
2405 2410 2415

Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu
2420 2425 2430

Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu
2435 2440 2445

Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr
2450 2455 2460

Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
2465 2470 2475 2480

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 27:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 878 bázových párov

(B) TYP: nukleová kyselina

(C) REŤAZCOVOSŤ: jeden reťazec

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: DNA

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 27:

ATCCATTGTG TTGGAAAGGA ATGATGAATG TGGGATTATT GAATGGGTGA ACAATACTGC 60
TGGCTTGAGA CCTATTCTGA CCAAAATATA TAAAGAAAAG GGAGTGTATA TGACAGGAAA 120
GGAGCTTCGC CAGTGTATGC TACCAAAGTC AGCAGCTTTA TCTGAAAAAC TCAAAGTATT 180
CCAAGAATTA CTCCTGCCCA GGCATCCTCC TGTTTTTCAT GAGTGGTTTC TGAGAACATT 240
CCCTGATCCT ACATCATGGT ACAGTAGCAG ATCTGCATAT TGCCGCTCTA CTGCAGTCAT 300
GTCAATGGTT GGCTACATCC TGGGGCTTGG AGACCGTCAT GGTGAAAACA TTCTTTTTGA 360
CTCTTTCACT GGTGAATGTG TACATGTAGA TTTCAACTGT CTTTTTAATA AGGGAGAAAAC 420
GTTTGAAGTT CCGGAAATTG TACCATTTCG ACTGACTCAT AATATGGTTA ATGGAATGGG 480
TCCTATGGGA ACAGAGGGTC TATTTCGAAG AGCATGTGAA GTTACACTGA GACTGATGAG 540
GGATCAGAGA GAACCTTTAA TGAGTGTCTT AAAGACTTTT CTACACGATC CTCTAGTGGA 600
GTGGAGTAAA CCAGTGAAGG GACTCTCAA AGCACCCTG AATGAAACCG GGAAGTTGT 660
CAATGAGAAG GCCAAGACCC ATGTTCTTGA CATTGAACAA CGACTACAAG GTGTGATCAA 720
AACCCGAAAT AGAGTAACAG GGCTGCCATT ATCTATTGAA GGACATGTGC ATTACCTCAT 780
ACAAGAAGCT ACTGATGAAA ACTTACTCTG TCAGATGTAC CTTGGTTGGA CCCCATATAT 840
GTAAAATAAA ATTATTTCAA AGAAAAAAA AAAAAAAA 878

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 28:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 7935 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: cDNA

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

- (A) MENO/KĹÚČ: CDS
- (B) UMIESTNENIE: 1..7932

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 28:

ATG GGG GAA CAT GGC CTG GAG CTG GCT TCC ATG ATC CCC GCC CTG CGG 48
Met Gly Glu His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Met Ile Pro Ala Leu Arg
1 5 10 15
GAG CTG GGC AGT GCC ACA CCA GAG GAA TAT AAT ACA GTT GTA CAG AAG 96
Glu Leu Gly Ser Ala Thr Pro Glu Glu Tyr Asn Thr Val Val Gln Lys
20 25 30

CCA	AGA	CAA	ATT	CTG	TGT	CAA	TTC	ATT	GAC	CGG	ATA	CTT	ACA	GAT	GTA	144
Pro	Arg	Gln	Ile	Leu	Cys	Gln	Phe	Ile	Asp	Arg	Ile	Leu	Thr	Asp	Val	
		35					40					45				
AAT	GTT	GTT	GCT	GTA	GAA	CTT	GTA	AAG	AAA	ACT	GAC	TCT	CAG	CCA	ACC	192
Asn	Val	Val	Ala	Val	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Pro	Thr	
	50					55					60					
TCC	GTG	ATG	TTG	CTT	GAT	TTC	ATC	CAG	CAT	ATC	ATG	AAA	TCC	TCC	CCA	240
Ser	Val	Met	Leu	Leu	Asp	Phe	Ile	Gln	His	Ile	Met	Lys	Ser	Ser	Pro	
	65				70					75					80	
CTT	ATG	TTT	GTA	AAT	GTG	AGT	GGA	AGC	CAT	GAG	CGC	AAA	GGC	AGT	TGT	288
Leu	Met	Phe	Val	Asn	Val	Ser	Gly	Ser	His	Glu	Arg	Lys	Gly	Ser	Cys	
				85					90					95		
ATT	GAA	TTC	AGT	AAT	TGG	ATC	ATA	ACG	AGA	CTT	CTG	CGG	ATT	GCA	GCA	336
Ile	Glu	Phe	Ser	Asn	Trp	Ile	Ile	Thr	Arg	Leu	Leu	Arg	Ile	Ala	Ala	
			100					105					110			
ACT	CCC	TCC	TGT	CAT	TTG	TTA	CAC	AAG	AAA	ATC	TGT	GAA	GTC	ATC	TGT	384
Thr	Pro	Ser	Cys	His	Leu	Leu	His	Lys	Lys	Ile	Cys	Glu	Val	Ile	Cys	
		115					120					125				
TCA	TTA	TTA	TTT	CTT	TTT	AAA	AGC	AAG	AGT	CCT	GCT	ATT	TTT	GGG	GTA	432
Ser	Leu	Leu	Phe	Leu	Phe	Lys	Ser	Lys	Ser	Pro	Ala	Ile	Phe	Gly	Val	
	130					135					140					
CTC	ACA	AAA	GAA	TTA	TTA	CAA	CTT	TTT	GAA	GAC	TTG	GTT	TAC	CTC	CAT	480
Leu	Thr	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Leu	Phe	Glu	Asp	Leu	Val	Tyr	Leu	His	
	145				150					155					160	
AGA	AGA	AAT	GTG	ATG	GGT	CAT	GCT	GTG	GAA	TGG	CCA	GTG	GTC	ATG	AGC	528
Arg	Arg	Asn	Val	Met	Gly	His	Ala	Val	Glu	Trp	Pro	Val	Val	Met	Ser	
				165					170					175		
CGA	TTT	TTA	AGT	CAA	TTA	GAT	GAA	CAC	ATG	GGA	TAT	TTA	CAA	TCA	GCT	576
Arg	Phe	Leu	Ser	Gln	Leu	Asp	Glu	His	Met	Gly	Tyr	Leu	Gln	Ser	Ala	
			180					185					190			
CCT	TTG	CAG	TTG	ATG	AGT	ATG	CAA	AAT	TTA	GAA	TTT	ATT	GAA	GTC	ACT	624
Pro	Leu	Gln	Leu	Met	Ser	Met	Gln	Asn	Leu	Glu	Phe	Ile	Glu	Val	Thr	
		195					200					205				
TTA	TTA	ATG	GTT	CTT	ACT	CGT	ATT	ATT	GCA	ATT	GTG	TTT	TTT	AGA	AGG	672
Leu	Leu	Met	Val	Leu	Thr	Arg	Ile	Ile	Ala	Ile	Val	Phe	Phe	Arg	Arg	
	210					215					220					
CAA	GAA	CTC	TTA	CTT	TGG	CAG	ATA	GGT	TGT	GTT	CTG	CTA	GAG	TAT	GGT	720
Gln	Glu	Leu	Leu	Leu	Trp	Gln	Ile	Gly	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Tyr	Gly	
	225				230					235					240	
AGT	CCA	AAA	ATT	AAA	TCC	CTA	GCA	ATT	AGC	TTT	TTA	ACA	GAA	CTT	TTT	768
Ser	Pro	Lys	Ile	Lys	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Phe	Leu	Thr	Glu	Leu	Phe	
				245					250					255		
CAG	CTT	GGA	GGA	CTA	CCA	GCA	CAA	CCA	GCT	AGC	ACT	TTT	TTC	AGC	TCA	816
Gln	Leu	Gly	Gly	Leu	Pro	Ala	Gln	Pro	Ala	Ser	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	
			260					265					270			
TTT	TTG	GAA	TTA	TTA	AAA	CAC	CTT	GTA	GAA	ATG	GAT	ACT	GAC	CAA	TTG	864
Phe	Leu	Glu	Leu	Leu	Lys	His	Leu	Val	Glu	Met	Asp	Thr	Asp	Gln	Leu	
		275					280						285			
AAA	CTC	TAT	GAA	GAG	CCA	TTA	TCA	AAG	CTG	ATA	AAG	ACA	CTA	TTT	CCC	912
Lys	Leu	Tyr	Glu	Glu	Pro	Leu	Ser	Lys	Leu	Ile	Lys	Thr	Leu	Phe	Pro	
	290					295					300					

TTT	GAA	GCA	GAA	GCT	TAT	AGA	AAT	ATT	GAA	CCT	GTC	TAT	TTA	AAT	ATG	960
Phe	Glu	Ala	Glu	Ala	Tyr	Arg	Asn	Ile	Glu	Pro	Val	Tyr	Leu	Asn	Met	
305					310					315					320	
CTG	CTG	GAA	AAA	CTC	TGT	GTC	ATG	TTT	GAA	GAC	GGT	GTG	CTC	ATG	CGG	1008
Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Cys	Val	Met	Phe	Glu	Asp	Gly	Val	Leu	Met	Arg	
				325					330						335	
CTT	AAG	TCT	GAT	TTG	CTA	AAA	GCA	GCT	TTG	TGC	CAT	TTA	CTG	CAG	TAT	1056
Leu	Lys	Ser	Asp	Leu	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Cys	His	Leu	Leu	Gln	Tyr	
			340					345						350		
TTC	CTT	AAA	TTT	GTG	CCA	GCT	GGG	TAT	GAA	TCT	GCT	TTA	CAA	GTC	AGG	1104
Phe	Leu	Lys	Phe	Val	Pro	Ala	Gly	Tyr	Glu	Ser	Ala	Leu	Gln	Val	Arg	
		355					360						365			
AAG	GTC	TAT	GTG	AGA	AAT	ATT	TGT	AAA	GCT	CTT	TTG	GAT	GTG	CTT	GGA	1152
Lys	Val	Tyr	Val	Arg	Asn	Ile	Cys	Lys	Ala	Leu	Leu	Asp	Val	Leu	Gly	
	370					375					380					
ATT	GAG	GTA	GAT	GCA	GAG	TAC	TTG	TTG	GGC	CCA	CTT	TAT	GCA	GCT	TTG	1200
Ile	Glu	Val	Asp	Ala	Glu	Tyr	Leu	Leu	Gly	Pro	Leu	Tyr	Ala	Ala	Leu	
385					390					395					400	
AAA	ATG	GAA	AGT	ATG	GAA	ATC	ATT	GAG	GAG	ATT	CAA	TGC	CAA	ACT	CAA	1248
Lys	Met	Glu	Ser	Met	Glu	Ile	Ile	Glu	Glu	Ile	Gln	Cys	Gln	Thr	Gln	
				405					410					415		
CAG	GAA	AAC	CTC	AGC	AGT	AAT	AGT	GAT	GGA	ATA	TCA	CCC	AAA	AGG	CGT	1296
Gln	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asn	Ser	Asp	Gly	Ile	Ser	Pro	Lys	Arg	Arg	
			420					425						430		
CGT	CTC	AGC	TCG	TCT	CTA	AAC	CCT	TCT	AAA	AGA	GCA	CCA	AAA	CAG	ACT	1344
Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Leu	Asn	Pro	Ser	Lys	Arg	Ala	Pro	Lys	Gln	Thr	
			435				440						445			
GAG	GAA	ATT	AAA	CAT	GTG	GAC	ATG	AAC	CAA	AAG	AGC	ATA	TTA	TGG	AGT	1392
Glu	Glu	Ile	Lys	His	Val	Asp	Met	Asn	Gln	Lys	Ser	Ile	Leu	Trp	Ser	
	450					455					460					
GCA	CTG	AAA	CAG	AAA	GCT	GAA	TCC	CTT	CAG	ATT	TCC	CTT	GAA	TAC	AGT	1440
Ala	Leu	Lys	Gln	Lys	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Ile	Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser	
465					470					475					480	
GGC	CTA	AAG	AAT	CCT	GTT	ATT	GAG	ATG	TTA	GAA	GGA	ATT	GCT	GTT	GTC	1488
Gly	Leu	Lys	Asn	Pro	Val	Ile	Glu	Met	Leu	Glu	Gly	Ile	Ala	Val	Val	
				485					490					495		
TTA	CAA	CTG	ACT	GCT	CTG	TGT	ACT	GTT	CAT	TGT	TCT	CAT	CAA	AAC	ATG	1536
Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Leu	Cys	Thr	Val	His	Cys	Ser	His	Gln	Asn	Met	
			500					505					510			
AAC	TGC	CGT	ACT	TTC	AAG	GAC	TGT	CAA	CAT	AAA	TCC	AAG	AAG	AAA	CCT	1584
Asn	Cys	Arg	Thr	Phe	Lys	Asp	Cys	Gln	His	Lys	Ser	Lys	Lys	Lys	Pro	
		515					520						525			
TCT	GTA	GTG	ATA	ACT	TGG	ATG	TCA	TTG	GAT	TTT	TAC	ACA	AAA	GTG	CTT	1632
Ser	Val	Val	Ile	Thr	Trp	Met	Ser	Leu	Asp	Phe	Tyr	Thr	Lys	Val	Leu	
	530					535					540					
AAG	AGC	TGT	AGA	AGT	TTG	TTA	GAA	TCT	GTT	CAG	AAA	CTG	GAC	CTG	GAG	1680
Lys	Ser	Cys	Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Ser	Val	Gln	Lys	Leu	Asp	Leu	Glu	
545					550					555					560	
GCA	ACC	ATT	GAT	AAG	GTG	GTG	AAA	ATT	TAT	GAT	GCT	TTG	ATT	TAT	ATG	1728
Ala	Thr	Ile	Asp	Lys	Val	Val	Lys	Ile	Tyr	Asp	Ala	Leu	Ile	Tyr	Met	
				565					570					575		

CAA	GTA	AAC	AGT	TCA	TTT	GAA	GAT	CAT	ATC	CTG	GAA	GAT	TTA	TGT	GGT	1776
Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Phe	Glu	Asp	His	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Cys	Gly	
		580						585					590			
ATG	CTC	TCA	CTT	CCA	TGG	ATT	TAT	TCC	CAT	TCT	GAT	GAT	GGC	TGT	TTA	1824
Met	Leu	Ser	Leu	Pro	Trp	Ile	Tyr	Ser	His	Ser	Asp	Asp	Gly	Cys	Leu	
		595					600					605				
AAG	TTG	ACC	ACA	TTT	GCC	GCT	AAT	CTT	CTA	ACA	TTA	AGC	TGT	AGG	ATT	1872
Lys	Leu	Thr	Thr	Phe	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ile	
	610					615					620					
TCA	GAT	AGC	TAT	TCA	CCA	CAG	GCA	CAA	TCA	CGA	TGT	GTG	TTT	CTT	CTG	1920
Ser	Asp	Ser	Tyr	Ser	Pro	Gln	Ala	Gln	Ser	Arg	Cys	Val	Phe	Leu	Leu	
625					630					635					640	
ACT	CTG	TTT	CCA	AGA	AGA	ATA	TTC	CTT	GAG	TGG	AGA	ACA	GCA	GTT	TAC	1968
Thr	Leu	Phe	Pro	Arg	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu	Trp	Arg	Thr	Ala	Val	Tyr	
			645						650					655		
AAC	TGG	GCC	CTG	CAG	AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	CGG	GCT	AGT	TGT	GTT	2016
Asn	Trp	Ala	Leu	Gln	Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	Arg	Ala	Ser	Cys	Val	
		660						665					670			
AGT	GGA	TTT	TTT	ATC	TTA	TTG	CAG	CAG	CAG	AAT	TCT	TGT	AAC	AGA	GTT	2064
Ser	Gly	Phe	Phe	Ile	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ser	Cys	Asn	Arg	Val	
		675					680					685				
CCC	AAG	ATT	CTT	ATA	GAT	AAA	GTC	AAA	GAT	GAT	TCT	GAC	ATT	GTC	AAG	2112
Pro	Lys	Ile	Leu	Ile	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Asp	Ser	Asp	Ile	Val	Lys	
	690					695					700					
AAA	GAA	TTT	GCT	TCT	ATA	CTT	GGT	CAA	CTT	GTC	TGT	ACT	CTT	CAC	GGC	2160
Lys	Glu	Phe	Ala	Ser	Ile	Leu	Gly	Gln	Leu	Val	Cys	Thr	Leu	His	Gly	
705					710					715					720	
ATG	TTT	TAT	CTG	ACA	AGT	TCT	TTA	ACA	GAA	CCT	TTC	TCT	GAA	CAC	GGA	2208
Met	Phe	Tyr	Leu	Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Pro	Phe	Ser	Glu	His	Gly	
				725				730						735		
CAT	GTG	GAC	CTC	TTC	TGT	AGG	AAC	TTG	AAA	GCC	ACT	TCT	CAA	CAT	GAA	2256
His	Val	Asp	Leu	Phe	Cys	Arg	Asn	Leu	Lys	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Glu	
			740					745					750			
TGT	TCA	TCT	TCT	CAA	CTA	AAA	GCT	TCT	GTC	TGC	AAG	CCA	TTC	CTT	TTC	2304
Cys	Ser	Ser	Ser	Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Cys	Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	
		755					760					765				
CTA	CTG	AAA	AAA	AAA	ATA	CCT	AGT	CCA	GTA	AAA	CTT	GCT	TTC	ATA	GAT	2352
Leu	Leu	Lys	Lys	Lys	Ile	Pro	Ser	Pro	Val	Lys	Leu	Ala	Phe	Ile	Asp	
	770					775					780					
AAT	CTA	CAT	CAT	CTT	TGT	AAG	CAT	CTT	GAT	TTT	AGA	GAA	GAT	GAA	ACA	2400
Asn	Leu	His	His	Leu	Cys	Lys	His	Leu	Asp	Phe	Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	
785					790					795					800	
GAT	GTA	AAA	GCA	GTT	CTT	GGA	ACT	TTA	TTA	AAT	TTA	ATG	GAA	GAT	CCA	2448
Asp	Val	Lys	Ala	Val	Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu	Met	Glu	Asp	Pro	
			805					810						815		
GAC	AAA	GAT	GTT	AGA	GTG	GCT	TTT	AGT	GGA	AAT	ATC	AAG	CAC	ATA	TTG	2496
Asp	Lys	Asp	Val	Arg	Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Asn	Ile	Lys	His	Ile	Leu	
			820					825					830			
GAA	TCC	TTG	GAC	TCT	GAA	GAT	GGA	TTT	ATA	AAG	GAG	CTT	TTT	GTC	TTA	2544
Glu	Ser	Leu	Asp	Ser	Glu	Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	
		835					840					845				

AGA	ATG	AAG	GAA	GCA	TAT	ACA	CAT	GCC	CAA	ATA	TCA	AGA	AAT	AAT	GAG	2592
Arg	Met	Lys	Glu	Ala	Tyr	Thr	His	Ala	Gln	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Glu	
	850					855					860					
CTG	AAG	GAT	ACC	TTG	ATT	CTT	ACA	ACA	GGG	GAT	ATT	GGA	AGG	GCC	GCA	2640
Leu	Lys	Asp	Thr	Leu	Ile	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Gly	Arg	Ala	Ala	
	865				870					875					880	
AAA	GGA	GAT	TTG	GTA	CCA	TTT	GCA	CTC	TTA	CAC	TTA	TTG	CAT	TGT	TTG	2688
Lys	Gly	Asp	Leu	Val	Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	His	Leu	Leu	His	Cys	Leu	
				885					890					895		
TTA	TCC	AAG	TCA	GCA	TCT	GTC	TCT	GGA	GCA	GCA	TAC	ACA	GAA	ATT	AGA	2736
Leu	Ser	Lys	Ser	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Ala	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	
			900					905					910			
GCT	CTG	GTT	GCA	GCT	AAA	AGT	GTT	AAA	CTG	CAA	AGT	TTT	TTC	AGC	CAG	2784
Ala	Leu	Val	Ala	Ala	Lys	Ser	Val	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Phe	Ser	Gln	
		915					920					925				
TAT	AAG	AAA	CCC	ATC	TGT	CAG	TTT	TTG	GTA	GAA	TCC	CTT	CAC	TCT	AGT	2832
Tyr	Lys	Lys	Pro	Ile	Cys	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	Ser	Leu	His	Ser	Ser	
	930					935					940					
CAG	ATG	ACA	GCA	CTT	CCG	AAT	ACT	CCA	TGC	CAG	AAT	GCT	GAC	GTG	CGA	2880
Gln	Met	Thr	Ala	Leu	Pro	Asn	Thr	Pro	Cys	Gln	Asn	Ala	Asp	Val	Arg	
	945				950					955					960	
AAA	CAA	GAT	GTG	GCT	CAC	CAG	AGA	GAA	ATG	GCT	TTA	AAT	ACG	TTG	TCT	2928
Lys	Gln	Asp	Val	Ala	His	Gln	Arg	Glu	Met	Ala	Leu	Asn	Thr	Leu	Ser	
				965					970					975		
GAA	ATT	GCC	AAC	GTT	TTC	GAC	TTT	CCT	GAT	CTT	AAT	CGT	TTT	CTT	ACT	2976
Glu	Ile	Ala	Asn	Val	Phe	Asp	Phe	Pro	Asp	Leu	Asn	Arg	Phe	Leu	Thr	
			980					985					990			
AGG	ACA	TTA	CAA	GTT	CTA	CTA	CCT	GAT	CTT	GCT	GCC	AAA	GCA	AGC	CCT	3024
Arg	Thr	Leu	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Leu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ser	Pro	
		995					1000					1005				
GCA	GCT	TCT	GCT	CTC	ATT	CGA	ACT	TTA	GGA	AAA	CAA	TTA	AAT	GTC	AAT	3072
Ala	Ala	Ser	Ala	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Asn	Val	Asn	
	1010					1015					1020					
CGT	AGA	GAG	ATT	TTA	ATA	AAC	AAC	TTC	AAA	TAT	ATT	TTT	TCT	CAT	TTG	3120
Arg	Arg	Glu	Ile	Leu	Ile	Asn	Asn	Phe	Lys	Tyr	Ile	Phe	Ser	His	Leu	
	1025				1030					1035					1040	
GTC	TGT	TCT	TGT	TCC	AAA	GAT	GAA	TTA	GAA	CGT	GCC	CTT	CAT	TAT	CTG	3168
Val	Cys	Ser	Cys	Ser	Lys	Asp	Glu	Leu	Glu	Arg	Ala	Leu	His	Tyr	Leu	
				1045					1050					1055		
AAG	AAT	GAA	ACA	GAA	ATT	GAA	CTG	GGG	AGC	CTG	TTG	AGA	CAA	GAT	TTC	3216
Lys	Asn	Glu	Thr	Glu	Ile	Glu	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	Arg	Gln	Asp	Phe	
			1060					1065					1070			
CAA	GGA	TTG	CAT	AAT	GAA	TTA	TTG	CTG	CGT	ATT	GGA	GAA	CAC	TAT	CAA	3264
Gln	Gly	Leu	His	Asn	Glu	Leu	Leu	Leu	Arg	Ile	Gly	Glu	His	Tyr	Gln	
		1075				1080						1085				
CAG	GTT	TTT	AAT	GGT	TTG	TCA	ATA	CTT	GCC	TCA	TTT	GCA	TCC	AGT	GAT	3312
Gln	Val	Phe	Asn	Gly	Leu	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Phe	Ala	Ser	Ser	Asp	
	1090					1095					1100					
GAT	CCA	TAT	CAG	GGC	CCG	AGA	GAT	ATC	ATA	TCA	CCT	GAA	CTG	ATG	GCT	3360
Asp	Pro	Tyr	Gln	Gly	Pro	Arg	Asp	Ile	Ile	Ser	Pro	Glu	Leu	Met	Ala	
	1105				1110					1115					1120	

GAT TAT TTA CAA CCC AAA TTG TTG GGC ATT TTG GCT TTT TTT AAC ATG Asp Tyr Leu Gln Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met 1125 1130 1135	3408
CAG TTA CTG AGC TCT AGT GTT GGC ATT GAA GAT AAG AAA ATG GCC TTG Gln Leu Leu Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu 1140 1145 1150	3456
AAC AGT TTG ATG TCT TTG ATG AAG TTA ATG GGA CCC AAA CAT GTC AGT Asn Ser Leu Met Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser 1155 1160 1165	3504
TCT GTG AGG GTG AAG ATG ATG ACC ACA CTG AGA ACT GGC CTT CGA TTC Ser Val Arg Val Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe 1170 1175 1180	3552
AAG GAT GAT TTT CCT GAA TTG TGT TGC AGA GCT TGG GAC TGC TTT GTT Lys Asp Asp Phe Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val 1185 1190 1195 1200	3600
CGC TGC CTG GAT CAT GCT TGT CTG GGC TCC CTT CTC AGT CAT GTA ATA Arg Cys Leu Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile 1205 1210 1215	3648
GTA GCT TTG TTA CCT CTT ATA CAC ATC CAG CCT AAA GAA ACT GCA GCT Val Ala Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala 1220 1225 1230	3696
ATC TTC CAC TAC CTC ATA ATT GAA AAC AGG GAT GCT GTG CAA GAT TTT Ile Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe 1235 1240 1245	3744
CTT CAT GAA ATA TAT TTT TTA CCT GAT CAT CCA GAA TTA AAA AAG ATA Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile 1250 1255 1260	3792
AAA GCC GTT CTC CAG GAA TAC AGA AAG GAG ACC TCT GAG AGC ACT GAT Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp 1265 1270 1275 1280	3840
CTT CAG ACA ACT CTT CAG CTC TCT ATG AAG GCC ATT CAA CAT GAA AAT Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn 1285 1290 1295	3888
GTC GAT GTT CGT ATT CAT GCT CTT ACA AGC TTG AAG GAA ACC TTG TAT Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr 1300 1305 1310	3936
AAA AAT CAG GAA AAA CTG ATA AAG TAT GCA ACA GAC AGT GAA ACA GTA Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val 1315 1320 1325	3984
GAA CCT ATT ATC TCA CAG TTG GTG ACA GTG CTT TTG AAA GGT TGC CAA Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln 1330 1335 1340	4032
GAT GCA AAC TCT CAA GCT CGG TTG CTC TGT GGG GAA TGT TTA GGG GAA Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu 1345 1350 1355 1360	4080
TTG GGG GCG ATA GAT CCA GGT CGA TTA GAT TTC TCA ACA ACT GAA ACT Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr 1365 1370 1375	4128
CAA GGA AAA GAT TTT ACA TTT GTG ACT GGA GTA GAA GAT TCA AGC TTT Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe 1380 1385 1390	4176

GCC TAT GGA TTA TTG ATG GAG CTA ACA AGA GCT TAC CTT GCG TAT GCT 4224
Ala Tyr Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala
1395 1400 1405

GAT AAT AGC CGA GCT CAA GAT TCA GCT GCC TAT GCC ATT CAG GAG TTG 4272
Asp Asn Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu
1410 1415 1420

CTT TCT ATT TAT GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC AAC GGC CCA GGT CAC 4320
Leu Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His
1425 1430 1435 1440

CAA TTG TGG AGG AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG GAA ATA CTA GAA CCT 4368
Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro
1445 1450 1455

CAT CTA AAT ACC AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG TCA ACC GAT TGG TCT 4416
His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser
1460 1465 1470

GGA GTA AAG AAG CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG GGT AGT AAC TTT GCA 4464
Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala
1475 1480 1485

GAA TGG TCA GCA TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT ACA AAG GTT CGA CAT 4512
Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His
1490 1495 1500

GAT CTT GCC AGT AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC ATT ATG ATG AAG CAT 4560
Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His
1505 1510 1515 1520

GAT TTC AAA GTG ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT ATT CTG GTG TAT GTC 4608
Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val
1525 1530 1535

TTA CTG GGT TGT AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG GTT TAT GCA GAA ATT 4656
Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile
1540 1545 1550

ATG GCA GTT CTA AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC ATA AAT ACC CAA GAC 4704
Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp
1555 1560 1565

ATT GCA TCT GAT CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG ACT GTG TTC TCC ATG 4752
Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met
1570 1575 1580

CTT GAC CAT CTC ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA TTT CAG GCA CTG AAA 4800
Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys
1585 1590 1595 1600

GCT GAG AAA TGT CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA AAT AAG GTA GAC TCA 4848
Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser
1605 1610 1615

ATG GTA TCT ACT GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG AGT GTA ACC CGT TTT 4896
Met Val Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe
1620 1625 1630

CTA GAC CTC ATA CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA GCT TCC TTT CGC TCC 4944
Leu Asp Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser
1635 1640 1645

AAA GCA TAC ACA CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA TCA TTT ATT ACA GAA 4992
Lys Ala Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu
1650 1655 1660

AAG AAG CAA AAT ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT TTA CAG AAA TTG TAT 5040
Lys Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr
1665 1670 1675 1680

GCT GCT ATG CAT GAA CCT GAT GGA GTG GCC GGA GTC AGT GCA ATT AGA 5088
Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg
1685 1690 1695

AAG GCA GAA CCA TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT GAA CAT GAA AGC CTT 5136
Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu
1700 1705 1710

GGC TTG CTG AGG GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC AGG GCT ATT CAG CTA 5184
Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu
1715 1720 1725

GAA CCA GAC CAG ATC ATT CAT TAT CAT GGT GTA GTA AAG TCC ATG TTA 5232
Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu
1730 1735 1740

GGT CTT GGT CAG CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG GTG AAT GGA GTG CAT 5280
Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His
1745 1750 1755 1760

GCT AAC AGG TCC GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC ACG TAC AGA GTG GAA 5328
Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu
1765 1770 1775

GCA GCT TGG AAA TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG GAA AAC TAT TTG GCA 5376
Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala
1780 1785 1790

GCA GAT GGA AAA TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA CTG GGA CAG CTA TTA 5424
Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu
1795 1800 1805

TTA TCA GCC AAA AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT TAT GAC TCA CTG AAA 5472
Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys
1810 1815 1820

CTA GTG AGA GCA GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA GCT GCA AGC TTT GAA 5520
Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu
1825 1830 1835 1840

AGA GGC TCC TAC CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT GTG AGA TTG CAC ATG 5568
Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met
1845 1850 1855

TTA TGT GAG TTG GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT TTC CAG CAT TCT CCA 5616
Leu Cys Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro
1860 1865 1870

GGT GAC AGT TCT CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG GTA GCT CGA CTA GAA 5664
Gly Asp Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu
1875 1880 1885

ATG ACC CAG AAT TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT ATC CTG GCT CTC CGG 5712
Met Thr Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg
1890 1895 1900

AGG GCT TTA CTA AGC CTC AAC AAA AGA CCA GAT TAC AAT GAA ATG GTT 5760
Arg Ala Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val
1905 1910 1915 1920

GGA GAA TGC TGG CTG CAG AGT GCC AGG GTA GCT AGA AAG GCT GGT CAC 5808
Gly Glu Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His
1925 1930 1935

CAC His	CAG Gln	ACA Thr	GCC Ala	TAC Tyr	AAT Asn	GCT Ala	CTC Leu	CTT Leu	AAT Asn	GCA Ala	GGG Gly	GAA Glu	TCA Ser	CGA Arg	CTC Leu	5856	
			1940				1945				1950						
GCT Ala	GAA Glu	CTG Leu	TAC Tyr	GTG Val	GAA Glu	AGG Arg	GCA Ala	AAG Lys	TGG Trp	CTC Leu	TGG Trp	TCC Ser	AAG Lys	GGT Gly	GAT Asp	5904	
			1955				1960				1965						
GTT Val	CAC His	CAG Gln	GCA Ala	CTA Leu	ATT Ile	GTT Val	CTT Leu	CAA Gln	AAA Lys	GGT Gly	GTT Val	GAA Glu	TTA Leu	TGT Cys	TTT Phe	5952	
			1970				1975				1980						
CCT Pro	GAA Glu	AAT Asn	GAA Glu	ACC Thr	CCA Pro	CCT Pro	GAG Glu	GGT Gly	AAG Lys	AAC Asn	ATG Met	TTA Leu	ATC Ile	CAT His	GGT Gly	6000	
			1985				1990				1995				2000		
CGA Arg	GCT Ala	ATG Met	CTA Leu	CTA Leu	GTG Val	GGC Gly	CGA Arg	TTT Phe	ATG Met	GAA Glu	GAA Glu	ACA Thr	GCT Ala	AAC Asn	TTT Phe	6048	
			2005				2010				2015						
GAA Glu	AGC Ser	AAT Asn	GCA Ala	ATT Ile	ATG Met	AAA Lys	AAA Lys	TAT Tyr	AAG Lys	GAT Asp	GTG Val	ACC Thr	GCG Ala	TGC Cys	CTG Leu	6096	
			2020				2025				2030						
CCA Pro	GAA Glu	TGG Trp	GAG Glu	GAT Asp	GGG Gly	CAT His	TTT Phe	TAC Tyr	CTT Leu	GCC Ala	AAG Lys	TAC Tyr	TAT Tyr	GAC Asp	AAA Lys	6144	
			2035				2040				2045						
TTG Leu	ATG Met	CCC Pro	ATG Met	GTC Val	ACA Thr	GAC Asp	AAC Asn	AAA Lys	ATG Met	GAA Glu	AAG Lys	CAA Gln	GGT Gly	GAT Asp	CTC Leu	6192	
			2050				2055				2060						
ATC Ile	CGG Arg	TAT Tyr	ATA Ile	GTT Val	CTT Leu	CAT His	TTT Phe	GGC Gly	AGA Arg	TCT Ser	CTA Leu	CAA Gln	TAT Tyr	GGA Gly	AAT Asn	6240	
			2065				2070				2075				2080		
CAG Gln	TTC Phe	ATA Ile	TAT Tyr	CAG Gln	TCA Ser	ATG Met	CCA Pro	CGA Arg	ATG Met	TTA Leu	ACT Thr	CTA Leu	TGG Trp	CTT Leu	GAT Asp	6288	
			2085				2090				2095						
TAT Tyr	GGT Gly	ACA Thr	AAG Lys	GCA Ala	TAT Tyr	GAA Glu	TGG Trp	GAA Glu	AAA Lys	GCT Ala	GGC Gly	CGC Arg	TCC Ser	GAT Asp	CGT Arg	6336	
			2100				2105				2110						
GTA Val	CAA Gln	ATG Met	AGG Arg	AAT Asn	GAT Asp	TTG Leu	GGT Gly	AAA Lys	ATA Ile	AAC Asn	AAG Lys	GTT Val	ATC Ile	ACA Thr	GAG Glu	6384	
			2115				2120				2125						
CAT His	ACA Thr	AAC Asn	TAT Tyr	TTA Leu	GCT Ala	CCA Pro	TAT Tyr	CAA Gln	TTT Phe	TTG Leu	ACT Thr	GCT Ala	TTT Phe	TCA Ser	CAA Gln	6432	
			2130				2135				2140						
TTG Leu	ATC Ile	TCT Ser	CGA Arg	ATT Ile	TGT Cys	CAT His	TCT Ser	CAC His	GAT Asp	GAA Glu	GTT Val	TTT Phe	GTT Val	GTC Val	TTG Leu	6480	
			2145				2150				2155				2160		
ATG Met	GAA Glu	ATA Ile	ATA Ile	GCC Ala	AAA Lys	GTA Val	TTT Phe	CTA Leu	GCC Ala	TAT Tyr	CCT Pro	CAA Gln	CAA Gln	GCA Ala	ATG Met	6528	
			2165				2170				2175						
TGG Trp	ATG Met	ATG Met	ACA Thr	GCT Ala	GTG Val	TCA Ser	AAG Lys	TCA Ser	TCT Ser	TAT Tyr	CCC Pro	ATG Met	CGT Arg	GTG Val	AAC Asn	6576	
			2180				2185				2190						
AGA Arg	TGC Cys	AAG Lys	GAA Glu	ATC Ile	CTC Leu	AAT Asn	AAA Lys	GCT Ala	ATT Ile	CAT His	ATG Met	AAA Lys	AAA Lys	TCC Ser	TTA Leu	6624	
			2195				2200				2205						

GAG AAG TTT GTT GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA GAT AAG CTT CTA GAA Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu 2210 2215 2220	6672
TTG TGC AAT AAA CCG GTT GAT GGA AGT AGT TCC ACA TTA AGC ATG AGC Leu Cys Asn Lys Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser 2225 2230 2235 2240	6720
ACT CAT TTT AAA ATG CTT AAA AAG CTG GTA GAA GAA GCA ACA TTT AGT Thr His Phe Lys Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser 2245 2250 2255	6768
GAA ATC CTC ATT CCT CTA CAA TCA GTC ATG ATA CCT ACA CTT CCA TCA Glu Ile Leu Ile Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser 2260 2265 2270	6816
ATT CTG GGT ACC CAT GCT AAC CAT GCT AGC CAT GAA CCA TTT CCT GGA Ile Leu Gly Thr His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly 2275 2280 2285	6864
CAT TGG GCC TAT ATT GCA GGG TTT GAT GAT ATG GTG GAA ATT CTT GCT His Trp Ala Tyr Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala 2290 2295 2300	6912
TCT CTT CAG AAA CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys 2305 2310 2315 2320	6960
TTC TAC ATC ATG ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys 2325 2330 2335	7008
AGA CTA ATG GAA TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp 2340 2345 2350	7056
GCA GAG TCT CGT AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile 2355 2360 2365	7104
CCA CTA AAT GAT GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala 2370 2375 2380	7152
GGT TTG AGA CCT ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr 2385 2390 2395 2400	7200
ATG ACA GGA AAA GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala 2405 2410 2415	7248
TTA TCT GAA AAA CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His 2420 2425 2430	7296
CCT CCT ATT TTT CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr 2435 2440 2445	7344
TCA TGG TAC AGT AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met 2450 2455 2460	7392
TCA ATG GTT GGT TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn 2465 2470 2475 2480	7440

ATT CTC TTT GAT TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn 2485 2490 2495	7488
TGT CTT TTC AAT AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro 2500 2505 2510	7536
TTT CGC CTG ACT CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr 2515 2520 2525	7584
GAG GGT CTT TTT CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg 2530 2535 2540	7632
GAT CAG CGA GAG CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp 2545 2550 2555 2560	7680
CCT CTT GTG GAA TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro 2565 2570 2575	7728
CTG AAT GAA ACT GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val 2580 2585 2590	7776
CTT GAC ATT GAG CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg 2595 2600 2605	7824
GTG ACA GGA CTG CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile 2610 2615 2620	7872
CAA GAA GCT ACT GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp 2625 2630 2635 2640	7920
ACT CCA TAT ATG TGA Thr Pro Tyr Met	7935

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 29:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 2644 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 29:

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

Asn Val Val Ala Val Glu Leu Val Lys Lys Thr Asp Ser Gln Pro Thr
50 55 60

Ser Val Met Leu Leu Asp Phe Ile Gln His Ile Met Lys Ser Ser Pro
65 70 75 80

Leu Met Phe Val Asn Val Ser Gly Ser His Glu Arg Lys Gly Ser Cys
85 90 95

Ile Glu Phe Ser Asn Trp Ile Ile Thr Arg Leu Leu Arg Ile Ala Ala
100 105 110

Thr Pro Ser Cys His Leu Leu His Lys Lys Ile Cys Glu Val Ile Cys
115 120 125

Ser Leu Leu Phe Leu Phe Lys Ser Lys Ser Pro Ala Ile Phe Gly Val
130 135 140

Leu Thr Lys Glu Leu Leu Gln Leu Phe Glu Asp Leu Val Tyr Leu His
145 150 155 160

Arg Arg Asn Val Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser
165 170 175

Arg Phe Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala
180 185 190

Pro Leu Gln Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr
195 200 205

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

Gln Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe
245 250 255

Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser
260 265 270

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

Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro
290 295 300

Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met
305 310 315 320

Leu Leu Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg
325 330 335

Leu Lys Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr
340 345 350

Phe Leu Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg
355 360 365

Lys Val Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly
370 375 380

Ile Glu Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu
385 390 395 400

Lys Met Glu Ser Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln
405 410 415

Gln Glu Asn Leu Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg
420 425 430

Arg Leu Ser Ser Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg Ala Pro Lys Gln Thr
435 440 445

Glu Glu Ile Lys His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser
450 455 460

Ala Leu Lys Gln Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile Ser Leu Glu Tyr Ser
465 470 475 480

Gly Leu Lys Asn Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val
485 490 495

Leu Gln Leu Thr Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met
500 505 510

Asn Cys Arg Thr Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro
515 520 525

Ser Val Val Ile Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu
530 535 540

Lys Ser Cys Arg Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu
545 550 555 560

Ala Thr Ile Asp Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met
565 570 575

Gln Val Asn Ser Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly
580 585 590

Met Leu Ser Leu Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu
595 600 605

Lys Leu Thr Thr Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile
610 615 620

Ser Asp Ser Tyr Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu
625 630 635 640

Thr Leu Phe Pro Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr
645 650 655

Asn Trp Ala Leu Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val
660 665 670

Ser Gly Phe Phe Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val
675 680 685

Pro Lys Ile Leu Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys
690 695 700

Lys Glu Phe Ala Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly
705 710 715 720

Met Phe Tyr Leu Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly
725 730 735

His Val Asp Leu Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu
740 745 750

Cys Ser Ser Ser Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe
755 760 765

Leu Leu Lys Lys Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp
770 775 780

Asn Leu His His Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr
785 790 795 800

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

Asp Lys Asp Val Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu
820 825 830

Glu Ser Leu Asp Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu
835 840 845

Arg Met Lys Glu Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu
850 855 860

Leu Lys Asp Thr Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala
865 870 875 880

Lys Gly Asp Leu Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu
885 890 895

Leu Ser Lys Ser Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg
900 905 910

Ala Leu Val Ala Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln
915 920 925

Tyr Lys Lys Pro Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser
930 935 940

Gln Met Thr Ala Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg
945 950 955 960

Lys Gln Asp Val Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser
965 970 975

Glu Ile Ala Asn Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr
980 985 990

Arg Thr Leu Gln Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro
995 1000 1005

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

Arg Arg Glu Ile Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu
1025 1030 1035 1040

Val Cys Ser Cys Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu
1045 1050 1055

Lys Asn Glu Thr Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe
1060 1065 1070

Gln Gly Leu His Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln
1075 1080 1085

Gln Val Phe Asn Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp
1090 1095 1100

Asp Pro Tyr Gln Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala
1105 1110 1115 1120

Asp Tyr Leu Gln Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met
1125 1130 1135

Gln Leu Leu Ser Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu
1140 1145 1150

Asn Ser Leu Met Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser
1155 1160 1165

Ser Val Arg Val Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe
1170 1175 1180

Lys Asp Asp Phe Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val
1185 1190 1195 1200

Arg Cys Leu Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile
1205 1210 1215

Val Ala Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala
1220 1225 1230

Ile Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe
1235 1240 1245

Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile
1250 1255 1260

Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp
1265 1270 1275 1280

Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn
1285 1290 1295

Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr
1300 1305 1310

Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val
1315 1320 1325

Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln
1330 1335 1340

Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu
1345 1350 1355 1360

Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr
1365 1370 1375

Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe
1380 1385 1390

Ala Tyr Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala
1395 1400 1405

Asp Asn Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu
1410 1415 1420

Leu Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His
1425 1430 1435 1440

Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro
1445 1450 1455

His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser
1460 1465 1470

Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala
1475 1480 1485

Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His
1490 1495 1500

Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His
1505 1510 1515 1520

Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val
1525 1530 1535

Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile
1540 1545 1550

Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp
1555 1560 1565

Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met
1570 1575 1580

Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys
1585 1590 1595 1600

Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser
1605 1610 1615

Met Val Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe
1620 1625 1630

Leu Asp Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser
1635 1640 1645

Lys Ala Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu
1650 1655 1660

Lys Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr
1665 1670 1675 1680

Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg
1685 1690 1695

Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu
1700 1705 1710

Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu
1715 1720 1725

Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu
1730 1735 1740

Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His
1745 1750 1755 1760

Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu
1765 1770 1775

Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala
1780 1785 1790

Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu
1795 1800 1805

Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys
1810 1815 1820

Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu
1825 1830 1835 1840

Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met
1845 1850 1855

Leu Cys Glu Leu Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro
1860 1865 1870

Gly Asp Ser Ser Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu
1875 1880 1885

Met Thr Gln Asn Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg
1890 1895 1900

Arg Ala Leu Leu Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val
1905 1910 1915 1920

Gly Glu Cys Trp Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His
1925 1930 1935

His Gln Thr Ala Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu
1940 1945 1950

Ala Glu Leu Tyr Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp
1955 1960 1965

Val His Gln Ala Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe
1970 1975 1980

Pro Glu Asn Glu Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly
1985 1990 1995 2000

Arg Ala Met Leu Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe
2005 2010 2015

Glu Ser Asn Ala Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu
2020 2025 2030

Pro Glu Trp Glu Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys
2035 2040 2045

Leu Met Pro Met Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu
2050 2055 2060

Ile Arg Tyr Ile Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn
2065 2070 2075 2080

Gln Phe Ile Tyr Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp
2085 2090 2095

Tyr Gly Thr Lys Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg
2100 2105 2110

Val Gln Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu
2115 2120 2125

His Thr Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln
2130 2135 2140

Leu Ile Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu
2145 2150 2155 2160

Met Glu Ile Ile Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met
2165 2170 2175

Trp Met Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn
2180 2185 2190

Arg Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu
2195 2200 2205

Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu
2210 2215 2220

Leu Cys Asn Lys Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser
2225 2230 2235 2240

Thr His Phe Lys Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser
2245 2250 2255

Glu Ile Leu Ile Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser
2260 2265 2270

Ile Leu Gly Thr His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly
2275 2280 2285

His Trp Ala Tyr Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala
2290 2295 2300

Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys
2305 2310 2315 2320

Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys
2325 2330 2335

Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp
2340 2345 2350

Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile
2355 2360 2365

Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala
2370 2375 2380

Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr
2385 2390 2395 2400

Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala
2405 2410 2415

Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His
2420 2425 2430

Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr
2435 2440 2445

Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met
2450 2455 2460

Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn
2465 2470 2475 2480

Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn
2485 2490 2495

Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro
2500 2505 2510

Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr
 2515 2520 2525

Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg
 2530 2535 2540

Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp
 2545 2550 2555 2560

Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro
 2565 2570 2575

Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val
 2580 2585 2590

Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg
 2595 2600 2605

Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile
 2610 2615 2620

Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp
 2625 2630 2635 2640

Thr Pro Tyr Met

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 30:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 7624 bázových párov
 - (B) TYP: nukleová kyselina
 - (C) REĹAZCOVOSŤ: jeden reťazec
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna
- (ii) TYP MOLEKULY: cDNA
- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
 - (A) MENO/KLÚČ: CDS
 - (B) UMIESTNENIE: 333..7562
- (xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 30:

CTTGTGAAGA GAATGTTTTA CACTCTTGTT AGTGAAGTTT ATTCTTTAAA AGTCAATCGT 60

CAAGGATTTA GCAAATGAAT TAGCACTTCG GATATACTTG TTTATTTAAT ATCTTTTTTG 120

TTTATTTCAA AGAATTCAGT AATTGGATCA TAACGAGACT TCTGCCGATT GCAGCAACTC 180

CCTCCTGTCA TTTGTTACAC AAGAAAATCT GTGAAGTCAT CTGTTTCATTA TTATTTCTTT 240

TTAAAAGCAA GAGTCCTGCT ATTTTTGGGG TACTCACAAA AGAATTATTA CAACTTTTTG 300

AAGACTTGGT TTACCTCCAT AGAAGAAATG TG ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG 353
 Met Gly His Ala Val Glu Trp
 1 5

CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA 401
 Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser Gln Leu Asp Glu His Met Gly
 10 15 20

TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG ATG AGT ATG CAA AAT TTA GAA 449
 Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu Met Ser Met Gln Asn Leu Glu
 25 30 35

TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ATG GTT CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Met Val Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile 40 45 50 55	497
GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val 60 65 70	545
CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe 75 80 85	593
TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser 90 95 100	641
ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu Leu Lys His Leu Val Glu Met 105 110 115	689
GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile 120 125 130 135	737
AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro 140 145 150	785
GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA CTC TGT GTC ATG TTT GAA GAC Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys Leu Cys Val Met Phe Glu Asp 155 160 165	833
GGT GTG CTC ATG CGG CTT AAG TCT GAT TTG CTA AAA GCA GCT TTG TGC Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys 170 175 180	881
CAT TTA CTG CAG TAT TTC CTT AAA TTT GTG CCA GCT GGG TAT GAA TCT His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser 185 190 195	929
GCT TTA CAA GTC AGG AAG GTC TAT GTG AGA AAT ATT TGT AAA GCT CTT Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu 200 205 210 215	977
TTG GAT GTG CTT GGA ATT GAG GTA GAT GCA GAG TAC TTG TTG GGC CCA Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro 220 225 230	1025
CTT TAT GCA GCT TTG AAA ATG GAA AGT ATG GAA ATC ATT GAG GAG ATT Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile 235 240 245	1073
CAA TGC CAA ACT CAA CAG GAA AAC CTC AGC AGT AAT AGT GAT GGA ATA Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile 250 255 260	1121
TCA CCC AAA AGG CGT CGT CTC AGC TCG TCT CTA AAC CCT TCT AAA AGA Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg 265 270 275	1169
GCA CCA AAA CAG ACT GAG GAA ATT AAA CAT GTG GAC ATG AAC CAA AAG Ala Pro Lys Gln Thr Glu Glu Ile Lys His Val Asp Met Asn Gln Lys 280 285 290 295	1217
AGC ATA TTA TGG AGT GCA CTG AAA CAG AAA GCT GAA TCC CTT CAG ATT Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile 300 305 310	1265

TCC	CTT	GAA	TAC	AGT	GGC	CTA	AAG	AAT	CCT	GTT	ATT	GAG	ATG	TTA	GAA	1313
Ser	Leu	Glu	Tyr	Ser	Gly	Leu	Lys	Asn	Pro	Val	Ile	Glu	Met	Leu	Glu	
			315					320					325			
GGA	ATT	GCT	GTT	GTC	TTA	CAA	CTG	ACT	GCT	CTG	TGT	ACT	GTT	CAT	TGT	1361
Gly	Ile	Ala	Val	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Ala	Leu	Cys	Thr	Val	His	Cys	
		330					335					340				
TCT	CAT	CAA	AAC	ATG	AAC	TGC	CGT	ACT	TTC	AAG	GAC	TGT	CAA	CAT	AAA	1409
Ser	His	Gln	Asn	Met	Asn	Cys	Arg	Thr	Phe	Lys	Asp	Cys	Gln	His	Lys	
		345				350					355					
TCC	AAG	AAG	AAA	CCT	TCT	GTA	GTG	ATA	ACT	TGG	ATG	TCA	TTG	GAT	TTT	1457
Ser	Lys	Lys	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ile	Thr	Trp	Met	Ser	Leu	Asp	Phe	
				360		365				370					375	
TAC	ACA	AAA	GTG	CTT	AAG	AGC	TGT	AGA	AGT	TTG	TTA	GAA	TCT	GTT	CAG	1505
Tyr	Thr	Lys	Val	Leu	Lys	Ser	Cys	Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Ser	Val	Gln	
			380					385						390		
AAA	CTG	GAC	CTG	GAG	GCA	ACC	ATT	GAT	AAG	GTG	GTG	AAA	ATT	TAT	GAT	1553
Lys	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Ile	Asp	Lys	Val	Val	Lys	Ile	Tyr	Asp	
			395					400					405			
GCT	TTG	ATT	TAT	ATG	CAA	GTA	AAC	AGT	TCA	TTT	GAA	GAT	CAT	ATC	CTG	1601
Ala	Leu	Ile	Tyr	Met	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Phe	Glu	Asp	His	Ile	Leu	
		410					415					420				
GAA	GAT	TTA	TGT	GGA	ATG	CTC	TCA	CTT	CCA	TGG	ATT	TAT	TCC	CAT	TCT	1649
Glu	Asp	Leu	Cys	Gly	Met	Leu	Ser	Leu	Pro	Trp	Ile	Tyr	Ser	His	Ser	
		425				430					435					
GAT	GAT	GGC	TGT	TTA	AAG	TTG	ACC	ACA	TTT	GCC	GCT	AAT	CTT	CTA	ACA	1697
Asp	Asp	Gly	Cys	Leu	Lys	Leu	Thr	Thr	Phe	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Thr	
		440			445					450					455	
TTA	AGC	TGT	AGG	ATT	TCA	GAT	AGC	TAT	TCA	CCA	CAG	GCA	CAA	TCA	CGA	1745
Leu	Ser	Cys	Arg	Ile	Ser	Asp	Ser	Tyr	Ser	Pro	Gln	Ala	Gln	Ser	Arg	
			460					465						470		
TGT	GTG	TTT	CTT	CTG	ACT	CTG	TTT	CCA	AGA	AGA	ATA	TTC	CTT	GAG	TGG	1793
Cys	Val	Phe	Leu	Leu	Thr	Leu	Phe	Pro	Arg	Arg	Ile	Phe	Leu	Glu	Trp	
			475					480					485			
AGA	ACA	GCA	GTT	TAC	AAC	TGG	GCC	CTG	CAG	AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	1841
Arg	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Trp	Ala	Leu	Gln	Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	
		490					495					500				
CGG	GCT	AGT	TGT	GTT	AGT	GGA	TTT	TTT	ATC	TTA	TTG	CAG	CAG	CAG	AAT	1889
Arg	Ala	Ser	Cys	Val	Ser	Gly	Phe	Phe	Ile	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	
		505				510					515					
TCT	TGT	AAC	AGA	GTT	CCC	AAG	ATT	CTT	ATA	GAT	AAA	GTC	AAA	GAT	GAT	1937
Ser	Cys	Asn	Arg	Val	Pro	Lys	Ile	Leu	Ile	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Asp	
		520			525					530				535		
TCT	GAC	ATT	GTC	AAG	AAA	GAA	TTT	GCT	TCT	ATA	CTT	GGT	CAA	CTT	GTC	1985
Ser	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Glu	Phe	Ala	Ser	Ile	Leu	Gly	Gln	Leu	Val	
			540					545						550		
TGT	ACT	CTT	CAC	GGC	ATG	TTT	TAT	CTG	ACA	AGT	TCT	TTA	ACA	GAA	CCT	2033
Cys	Thr	Leu	His	Gly	Met	Phe	Tyr	Leu	Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Pro	
			555					560					565			
TTC	TCT	GAA	CAC	GGA	CAT	GTG	GAC	CTC	TTC	TGT	AGG	AAC	TTG	AAA	GCC	2081
Phe	Ser	Glu	His	Gly	His	Val	Asp	Leu	Phe	Cys	Arg	Asn	Leu	Lys	Ala	
		570					575					580				

ACT	TCT	CAA	CAT	GAA	TGT	TCA	TCT	TCT	CAA	CTA	AAA	GCT	TCT	GTC	TGC	2129
Thr	Ser	Gln	His	Glu	Cys	Ser	Ser	Ser	Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Cys	
585						590					595					
AAG	CCA	TTC	CTT	TTC	CTA	CTG	AAA	AAA	AAA	ATA	CCT	AGT	CCA	GTA	AAA	2177
Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Lys	Lys	Ile	Pro	Ser	Pro	Val	Lys	
600					605					610					615	
CTT	GCT	TTC	ATA	GAT	AAT	CTA	CAT	CAT	CTT	TGT	AAG	CAT	CTT	GAT	TTT	2225
Leu	Ala	Phe	Ile	Asp	Asn	Leu	His	His	Leu	Cys	Lys	His	Leu	Asp	Phe	
				620					625					630		
AGA	GAA	GAT	GAA	ACA	GAT	GTA	AAA	GCA	GTT	CTT	GGA	ACT	TTA	TTA	AAT	2273
Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	Asp	Val	Lys	Ala	Val	Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Asn	
			635					640					645			
TTA	ATG	GAA	GAT	CCA	GAC	AAA	GAT	GTT	AGA	GTG	GCT	TTT	AGT	GGA	AAT	2321
Leu	Met	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Asp	Val	Arg	Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Asn	
		650				655						660				
ATC	AAG	CAC	ATA	TTG	GAA	TCC	TTG	GAC	TCT	GAA	GAT	GGA	TTT	ATA	AAG	2369
Ile	Lys	His	Ile	Leu	Glu	Ser	Leu	Asp	Ser	Glu	Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	
	665					670					675					
GAG	CTT	TTT	GTC	TTA	AGA	ATG	AAG	GAA	GCA	TAT	ACA	CAT	GCC	CAA	ATA	2417
Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Arg	Met	Lys	Glu	Ala	Tyr	Thr	His	Ala	Gln	Ile	
680					685					690					695	
TCA	AGA	AAT	AAT	GAG	CTG	AAG	GAT	ACC	TTG	ATT	CTT	ACA	ACA	GGG	GAT	2465
Ser	Arg	Asn	Asn	Glu	Leu	Lys	Asp	Thr	Leu	Ile	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	
				700				705						710		
ATT	GGA	AGG	GCC	GCA	AAA	GGA	GAT	TTG	GTA	CCA	TTT	GCA	CTC	TTA	CAC	2513
Ile	Gly	Arg	Ala	Ala	Lys	Gly	Asp	Leu	Val	Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	His	
			715				720						725			
TTA	TTG	CAT	TGT	TTG	TTA	TCC	AAG	TCA	GCA	TCT	GTC	TCT	GGA	GCA	GCA	2561
Leu	Leu	His	Cys	Leu	Leu	Ser	Lys	Ser	Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Ala	
		730					735					740				
TAC	ACA	GAA	ATT	AGA	GCT	CTG	GTT	GCA	GCT	AAA	AGT	GTT	AAA	CTG	CAA	2609
Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Ala	Leu	Val	Ala	Ala	Lys	Ser	Val	Lys	Leu	Gln	
	745					750					755					
AGT	TTT	TTC	AGC	CAG	TAT	AAG	AAA	CCC	ATC	TGT	CAG	TTT	TTG	GTA	GAA	2657
Ser	Phe	Phe	Ser	Gln	Tyr	Lys	Lys	Pro	Ile	Cys	Gln	Phe	Leu	Val	Glu	
760					765					770					775	
TCC	CTT	CAC	TCT	AGT	CAG	ATG	ACA	GCA	CTT	CCG	AAT	ACT	CCA	TGC	CAG	2705
Ser	Leu	His	Ser	Ser	Gln	Met	Thr	Ala	Leu	Pro	Asn	Thr	Pro	Cys	Gln	
				780				785						790		
AAT	GCT	GAC	GTG	CGA	AAA	CAA	GAT	GTG	GCT	CAC	CAG	AGA	GAA	ATG	GCT	2753
Asn	Ala	Asp	Val	Arg	Lys	Gln	Asp	Val	Ala	His	Gln	Arg	Glu	Met	Ala	
			795					800					805			
TTA	AAT	ACG	TTG	TCT	GAA	ATT	GCC	AAC	GTT	TTC	GAC	TTT	CCT	GAT	CTT	2801
Leu	Asn	Thr	Leu	Ser	Glu	Ile	Ala	Asn	Val	Phe	Asp	Phe	Pro	Asp	Leu	
		810					815					820				
AAT	CGT	TTT	CTT	ACT	AGG	ACA	TTA	CAA	GTT	CTA	CTA	CCT	GAT	CTT	GCT	2849
Asn	Arg	Phe	Leu	Thr	Arg	Thr	Leu	Gln	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Leu	Ala	
	825					830					835					
GCC	AAA	GCA	AGC	CCT	GCA	GCT	TCT	GCT	CTC	ATT	CGA	ACT	TTA	GGA	AAA	2897
Ala	Lys	Ala	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Ala	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	
840					845					850					855	

CAA TTA AAT GTC AAT CGT AGA GAG ATT TTA ATA AAC AAC TTC AAA TAT Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr	2945
860 865 870	
ATT TTT TCT CAT TTG GTC TGT TCT TGT TCC AAA GAT GAA TTA GAA CGT Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg	2993
875 880 885	
GCC CTT CAT TAT CTG AAG AAT GAA ACA GAA ATT GAA CTG GGG AGC CTG Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu	3041
890 895 900	
TTG AGA CAA GAT TTC CAA GGA TTG CAT AAT GAA TTA TTG CTG CGT ATT Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile	3089
905 910 915	
GGA GAA CAC TAT CAA CAG GTT TTT AAT GGT TTG TCA ATA CTT GCC TCA Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser	3137
920 925 930 935	
TTT GCA TCC AGT GAT GAT CCA TAT CAG GGC CCG AGA GAT ATC ATA TCA Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser	3185
940 945 950	
CCT GAA CTG ATG GCT GAT TAT TTA CAA CCC AAA TTG TTG GGC ATT TTG Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu	3233
955 960 965	
GCT TTT TTT AAC ATG CAG TTA CTG AGC TCT AGT GTT GGC ATT GAA GAT Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp	3281
970 975 980	
AAG AAA ATG GCC TTG AAC AGT TTG ATG TCT TTG ATG AAG TTA ATG GGA Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met Ser Leu Met Lys Leu Met Gly	3329
985 990 995	
CCC AAA CAT GTC AGT TCT GTG AGG GTG AAG ATG ATG ACC ACA CTG AGA Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val Lys Met Met Thr Thr Leu Arg	3377
1000 1005 1010 1015	
ACT GGC CTT CGA TTC AAG GAT GAT TTT CCT GAA TTG TGT TGC AGA GCT Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala	3425
1020 1025 1030	
TGG GAC TGC TTT GTT CGC TGC CTG GAT CAT GCT TGT CTG GGC TCC CTT Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp His Ala Cys Leu Gly Ser Leu	3473
1035 1040 1045	
CTC AGT CAT GTA ATA GTA GCT TTG TTA CCT CTT ATA CAC ATC CAG CCT Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu Pro Leu Ile His Ile Gln Pro	3521
1050 1055 1060	
AAA GAA ACT GCA GCT ATC TTC CAC TAC CTC ATA ATT GAA AAC AGG GAT Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp	3569
1065 1070 1075	
GCT GTG CAA GAT TTT CTT CAT GAA ATA TAT TTT TTA CCT GAT CAT CCA Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro	3617
1080 1085 1090 1095	
GAA TTA AAA AAG ATA AAA GCC GTT CTC CAG GAA TAC AGA AAG GAG ACC Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr	3665
1100 1105 1110	
TCT GAG AGC ACT GAT CTT CAG ACA ACT CTT CAG CTC TCT ATG AAG GCC Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala	3713
1115 1120 1125	

ATT CAA CAT GAA AAT GTC GAT GTT CGT ATT CAT GCT CTT ACA AGC TTG Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg Ile His Ala Leu Thr Ser Leu 1130 1135 1140	3761
AAG GAA ACC TTG TAT AAA AAT CAG GAA AAA CTG ATA AAG TAT GCA ACA Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr 1145 1150 1155	3809
GAC AGT GAA ACA GTA GAA CCT ATT ATC TCA CAG TTG GTG ACA GTG CTT Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile Ser Gln Leu Val Thr Val Leu 1160 1165 1170 1175	3857
TTG AAA GGT TGC CAA GAT GCA AAC TCT CAA GCT CGG TTG CTC TGT GGG Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly 1180 1185 1190	3905
GAA TGT TTA GGG GAA TTG GGG GCG ATA GAT CCA GGT CGA TTA GAT TTC Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe 1195 1200 1205	3953
TCA ACA ACT GAA ACT CAA GGA AAA GAT TTT ACA TTT GTG ACT GGA GTA Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp Phe Thr Phe Val Thr Gly Val 1210 1215 1220	4001
GAA GAT TCA AGC TTT GCC TAT GGA TTA TTG ATG GAG CTA ACA AGA GCT Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala 1225 1230 1235	4049
TAC CTT GCG TAT GCT GAT AAT AGC CGA GCT CAA GAT TCA GCT GCC TAT Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr 1240 1245 1250 1255	4097
GCC ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr 1260 1265 1270	4145
AAC GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg Arg Phe Pro Glu His Val Arg 1275 1280 1285	4193
GAA ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys 1290 1295 1300	4241
TCA ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu 1305 1310 1315	4289
GGT AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile 1320 1325 1330 1335	4337
ACA AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser 1340 1345 1350	4385
ATT ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His 1355 1360 1365	4433
ATT CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu 1370 1375 1380	4481
GTT TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu Lys His Asp Asp Gln His Thr 1385 1390 1395	4529

ATA AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln 1400 1405 1410 1415	4577
ACT GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu Thr Gln Trp Ala Arg His Lys 1420 1425 1430	4625
TTT CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys Pro His Ser Lys Ser Asn Arg 1435 1440 1445	4673
AAT AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln 1450 1455 1460	4721
AGT GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val 1465 1470 1475	4769
GCT TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr Arg Ala Val Met His Phe Glu 1480 1485 1490 1495	4817
TCA TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn Ile Gln Glu His Leu Gly Phe 1500 1505 1510	4865
TTA CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT GAA CCT GAT GGA GTG GCC GGA Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly 1515 1520 1525	4913
GTC AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu 1530 1535 1540	4961
GAA CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp 1545 1550 1555	5009
AGG GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG ATC ATT CAT TAC CAT GGT GTA Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln Ile Ile His Tyr His Gly Val 1560 1565 1570 1575	5057
GTA AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln 1580 1585 1590	5105
GTG AAT GGA GTG CAT GCT AAC AGG TCC GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn 1595 1600 1605	5153
ACG TAC AGA GTG GAA GCA GCT TGG AAA TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val 1610 1615 1620	5201
GAA AAC TAT TTG GCA GCA GAT GGA AAA TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg 1625 1630 1635	5249
CTG GGA CAG CTA TTA TTA TCA GCC AAA AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe 1640 1645 1650 1655	5297
TAT GAC TCA CTG AAA CTA GTG AGA GCA GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser 1660 1665 1670	5345

GCT Ala	GCA Ala	AGC Ser	TTT Phe	GAA Glu	AGA Arg	GGC Gly	TCC Ser	TAC Tyr	CAA Gln	CGA Arg	GGA Gly	TAT Tyr	GAA Glu	TAT Tyr	ATT Ile	5393
			1675				1680						1685			
GTG Val	AGA Arg	TTG Leu	CAC His	ATG Met	TTA Leu	TGT Cys	GAG Glu	TTG Leu	GAG Glu	CAT His	AGC Ser	ATC Ile	AAA Lys	CCA Pro	CTT Leu	5441
			1690				1695					1700				
TTC Phe	CAG Gln	CAT His	TCT Ser	CCA Pro	GGT Gly	GAC Asp	AGT Ser	TCT Ser	CAA Gln	GAA Glu	GAT Asp	TCT Ser	CTA Leu	AAC Asn	TGG Trp	5489
			1705			1710					1715					
GTA Val	GCT Ala	CGA Arg	CTA Leu	GAA Glu	ATG Met	ACC Thr	CAG Gln	AAT Asn	TCC Ser	TAC Tyr	AGA Arg	GCC Ala	AAG Lys	GAG Glu	CCT Pro	5537
					1725					1730					1735	
ATC Ile	CTG Leu	GCT Ala	CTC Leu	CGG Arg	AGG Arg	GCT Ala	TTA Leu	CTA Leu	AGC Ser	CTC Leu	AAC Asn	AAA Lys	AGA Arg	CCA Pro	GAT Asp	5585
				1740					1745					1750		
TAC Tyr	AAT Asn	GAA Glu	ATG Met	GTT Val	GGA Gly	GAA Glu	TGC Cys	TGG Trp	CTG Leu	CAG Gln	AGT Ser	GCC Ala	AGG Arg	GTA Val	GCT Ala	5633
				1755				1760					1765			
AGA Arg	AAG Lys	GCT Ala	GGT Gly	CAC His	CAC His	CAG Gln	ACA Thr	GCC Ala	TAC Tyr	AAT Asn	GCT Ala	CTC Leu	CTT Leu	AAT Asn	GCA Ala	5681
			1770				1775					1780				
GGG Gly	GAA Glu	TCA Ser	CGA Arg	CTC Leu	GCT Ala	GAA Glu	CTG Leu	TAC Tyr	GTG Val	GAA Glu	AGG Arg	GCA Ala	AAG Lys	TGG Trp	CTC Leu	5729
			1785				1790				1795					
TGG Trp	TCC Ser	AAG Lys	GGT Gly	GAT Asp	GTT Val	CAC His	CAG Gln	GCA Ala	CTA Leu	ATT Ile	GTT Val	CTT Leu	CAA Gln	AAA Lys	GGT Gly	5777
				1800		1805				1810					1815	
GTT Val	GAA Glu	TTA Leu	TGT Cys	TTT Phe	CCT Pro	GAA Glu	AAT Asn	GAA Glu	ACC Thr	CCA Pro	CCT Pro	GAG Glu	GGT Gly	AAG Lys	AAC Asn	5825
				1820					1825					1830		
ATG Met	TTA Leu	ATC Ile	CAT His	GGT Gly	CGA Arg	GCT Ala	ATG Met	CTA Leu	CTA Leu	GTG Val	GGC Gly	CGA Arg	TTT Phe	ATG Met	GAA Glu	5873
				1835				1840					1845			
GAA Glu	ACA Thr	GCT Ala	AAC Asn	TTT Phe	GAA Glu	AGC Ser	AAT Asn	GCA Ala	ATT Ile	ATG Met	AAA Lys	AAA Lys	TAT Tyr	AAG Lys	GAT Asp	5921
			1850				1855				1860					
GTG Val	ACC Thr	GCG Ala	TGC Cys	CTG Leu	CCA Pro	GAA Glu	TGG Trp	GAG Glu	GAT Asp	GGG Gly	CAT His	TTT Phe	TAC Tyr	CTT Leu	GCC Ala	5969
			1865			1870					1875					
AAG Lys	TAC Tyr	TAT Tyr	GAC Asp	AAA Lys	TTG Leu	ATG Met	CCC Pro	ATG Met	GTC Val	ACA Thr	GAC Asp	AAC Asn	AAA Lys	ATG Met	GAA Glu	6017
					1885				1890					1895		
AAG Lys	CAA Gln	GGT Gly	GAT Asp	CTC Leu	ATC Ile	CGG Arg	TAT Tyr	ATA Ile	GTT Val	CTT Leu	CAT His	TTT Phe	GGC Gly	AGA Arg	TCT Ser	6065
				1900				1905					1910			
CTA Leu	CAA Gln	TAT Tyr	GGA Gly	AAT Asn	CAG Gln	TTC Phe	ATA Ile	TAT Tyr	CAG Gln	TCA Ser	ATG Met	CCA Pro	CGA Arg	ATG Met	TTA Leu	6113
			1915				1920					1925				
ACT Thr	CTA Leu	TGG Trp	CTT Leu	GAT Asp	TAT Tyr	GGT Gly	ACA Thr	AAG Lys	GCA Ala	TAT Tyr	GAA Glu	TGG Trp	GAA Glu	AAA Lys	GCT Ala	6161
			1930			1935					1940					

GGC CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG AAT GAT TTG GGT AAA ATA AAC Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn 1945 1950 1955	6209
AAG GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT TTA GCT CCA TAT CAA TTT TTG Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu 1960 1965 1970 1975	6257
ACT GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA ATT TGT CAT TCT CAC GAT GAA Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg Ile Cys His Ser His Asp Glu 1980 1985 1990	6305
GTT TTT GTT GTC TTG ATG GAA ATA ATA GCC AAA GTA TTT CTA GCC TAT Val Phe Val Val Leu Met Glu Ile Ile Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr 1995 2000 2005	6353
CCT CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA GCT GTG TCA AAG TCA TCT TAT Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr 2010 2015 2020	6401
CCC ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA ATC CTC AAT AAA GCT ATT CAT Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu Ile Leu Asn Lys Ala Ile His 2025 2030 2035	6449
ATG AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr 2040 2045 2050 2055	6497
GAT AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA CCG GTG GAA ATT CTT GCT TCT Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys Pro Val Glu Ile Leu Ala Ser 2060 2065 2070	6545
CTT CAG AAA CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe 2075 2080 2085	6593
TAC ATC ATG ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg 2090 2095 2100	6641
CTA ATG GAA TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala 2105 2110 2115	6689
GAG TCT CGT AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro 2120 2125 2130 2135	6737
CTA AAT GAT GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly 2140 2145 2150	6785
TTG AGA CCT ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met 2155 2160 2165	6833
ACA GGA AAA GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu 2170 2175 2180	6881
TCT GAA AAA CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro 2185 2190 2195	6929
CCT ATT TTT CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser 2200 2205 2210 2215	6977

TGG TAC AGT AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser 2220 2225 2230	7025
ATG GTT GGT TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile 2235 2240 2245	7073
CTC TTT GAT TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys 2250 2255 2260	7121
CTT TTC AAT AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe 2265 2270 2275	7169
CGC CTG ACT CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu 2280 2285 2290 2295	7217
GST CTT TTT CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp 2300 2305 2310	7265
CAG CGA GAG CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro 2315 2320 2325	7313
CTT GTG GAA TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu 2330 2335 2340	7361
AAT GAA ACT GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu 2345 2350 2355	7409
GAC ATT GAG CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val 2360 2365 2370 2375	7457
ACA GGA CTG CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln 2380 2385 2390	7505
GAA GCT ACT GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr 2395 2400 2405	7553
CCA TAT ATG TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA ATAATCTAAA Pro Tyr Met 2410	7602
AGTAAAAAAAA AAAAAAAAAA AA	7624

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 31:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 2410 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 31:

Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser
1 5 10 15
Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu
20 25 30
Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Met Val
35 40 45
Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu
50 55 60
Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile
65 70 75 80
Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly
85 90 95
Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu
100 105 110
Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu
115 120 125
Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu
130 135 140
Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys
145 150 155 160
Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp
165 170 175
Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe
180 185 190
Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val
195 200 205
Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp
210 215 220
Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser
225 230 235 240
Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu
245 250 255
Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270
Ser Leu Asn Pro Ser Lys Arg Ala Pro Lys Gln Thr Glu Glu Ile Lys
275 280 285
His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300
Lys Ala Glu Ser Leu Gln Ile Ser Leu Glu Tyr Ser Gly Leu Lys Asn
305 310 315 320
Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335
Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr Ile Asp
385 390 395 400

Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser
405 410 415

Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu
420 425 430

Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr
435 440 445

Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr
450 455 460

Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro
465 470 475 480

Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu
485 490 495

Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe
500 505 510

Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu
515 520 525

Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala
530 535 540

Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu
545 550 555 560

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu
565 570 575

Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser
580 585 590

Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys
595 600 605

Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His
610 615 620

Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala
625 630 635 640

Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val
645 650 655

Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp
660 665 670

Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu
675 680 685

Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr
690 695 700

Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu
705 710 715 720

Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser
725 730 735

Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala
740 745 750

Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro
755 760 765

Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala
770 775 780

Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val
785 790 795 800

Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn
805 810 815

Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln
820 825 830

Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala
835 840 845

Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile
850 855 860

Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys
865 870 875 880

Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr
885 890 895

Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His
900 905 910

Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn
915 920 925

Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln
930 935 940

Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln
945 950 955 960

Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser
965 970 975

Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met
980 985 990

Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val
995 1000 1005

Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe
1010 1015 1020

Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp
1025 1030 1035 1040

His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu
1045 1050 1055

Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr
1060 1065 1070

Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile
1075 1080 1085

Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu
1090 1095 1100

Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr
1105 1110 1115 1120

Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg
1125 1130 1135

Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu
1140 1145 1150

Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile
1155 1160 1165

Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser
1170 1175 1180

Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile
1185 1190 1195 1200

Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp
1205 1210 1215

Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu
1220 1225 1230

Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg
1235 1240 1245

Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr
1250 1255 1260

Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg
1265 1270 1275 1280

Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr
1285 1290 1295

Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys
1300 1305 1310

Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala
1315 1320 1325

Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser
1330 1335 1340

Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val
1345 1350 1355 1360

Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys
1365 1370 1375

Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu
1380 1385 1390

Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp
1395 1400 1405

Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu
1410 1415 1420

Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys
1425 1430 1435 1440

Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr
1445 1450 1455

Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile
1460 1465 1470

Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr
1475 1480 1485

Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn
1490 1495 1500

Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His
1505 1510 1515 1520

Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro
1525 1530 1535

Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg
1540 1545 1550

Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln
1555 1560 1565

Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln
1570 1575 1580

Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser
1585 1590 1595 1600

Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys
1605 1610 1615

Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
1620 1625 1630

Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys
1635 1640 1645

Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala
1650 1655 1660

Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr
1665 1670 1675 1680

Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu
1685 1690 1695

Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser
1700 1705 1710

Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn
1715 1720 1725

Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu
1730 1735 1740

Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp
1745 1750 1755 1760

Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala
1765 1770 1775

Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr
1780 1785 1790

Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala
1795 1800 1805

Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu
1810 1815 1820

Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu
1825 1830 1835 1840

Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala
1845 1850 1855

Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu
1860 1865 1870

Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met
1875 1880 1885

Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile
1890 1895 1900

Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr
1905 1910 1915 1920

Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys
1925 1930 1935

Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg
1940 1945 1950

Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr
1955 1960 1965

Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg
1970 1975 1980

Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Met Glu Ile Ile
1985 1990 1995 2000

Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr
2005 2010 2015

Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu
2020 2025 2030

Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val
2035 2040 2045

Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys
2050 2055 2060

Pro Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys Pro Lys Lys Ile Ser Leu
2065 2070 2075 2080

Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met Met Cys Lys Pro Lys Asp
2085 2090 2095

Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu Phe Asn Ser Leu Ile Asn
2100 2105 2110

Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg Arg Arg Glu Leu His Ile
2115 2120 2125

Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp Glu Cys Gly Ile Ile Glu
2130 2135 2140

Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro Ile Leu Thr Lys Leu Tyr
2145 2150 2155 2160

Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys Glu Leu Arg Gln Cys Met
2165 2170 2175

Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys Leu Lys Val Phe Arg Glu
2180 2185 2190

Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe His Glu Trp Phe Leu Arg
2195 2200 2205

Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser Ser Arg Ser Ala Tyr Cys
2210 2215 2220

Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly Tyr Ile Leu Gly Leu Gly
2225 2230 2235 2240

Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp Ser Leu Thr Gly Glu Cys
2245 2250 2255

Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn Lys Gly Glu Thr Phe Glu
2260 2265 2270

Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr His Asn Met Val Asn Gly
2275 2280 2285

Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe Arg Arg Ala Cys Glu Val
2290 2295 2300

Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu Pro Leu Met Ser Val Leu
2305 2310 2315 2320

Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu Trp Ser Lys Pro Val Lys
2325 2330 2335

Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr Gly Glu Val Val Asn Glu
2340 2345 2350

Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu Gln Arg Leu Gln Gly Val
2355 2360 2365

Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu Pro Leu Ser Ile Glu Gly
2370 2375 2380

His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr Asp Glu Asn Leu Leu Cys
2385 2390 2395 2400

Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
2405 2410

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 32:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

- (A) DĹŽKA: 7502 bázových párov
- (B) TYP: nukleová kyselina
- (C) REĤAZCOVOSŤ: jeden reťazec
- (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: cDNA

(ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:

(A) MENO/KLÚČ: CDS

(B) UMIESTNENIE: 1..7440

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 32:

ATG GGT CAT GCT GTG GAA TGG CCA GTG GTC ATG AGC CGA TTT TTA AGT	48
Met Gly His Ala Val Glu Trp Pro Val Val Met Ser Arg Phe Leu Ser	
1 5 10 15	
CAA TTA GAT GAA CAC ATG GGA TAT TTA CAA TCA GCT CCT TTG CAG TTG	96
Gln Leu Asp Glu His Met Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Pro Leu Gln Leu	
20 25 30	
ATG AGT ATG CAA AAT TTA GAA TTT ATT GAA GTC ACT TTA TTA ATG GTT	144
Met Ser Met Gln Asn Leu Glu Phe Ile Glu Val Thr Leu Leu Met Val	
35 40 45	
CTT ACT CGT ATT ATT GCA ATT GTG TTT TTT AGA AGG CAA GAA CTC TTA	192
Leu Thr Arg Ile Ile Ala Ile Val Phe Phe Arg Arg Gln Glu Leu Leu	
50 55 60	
CTT TGG CAG ATA GGT TGT GTT CTG CTA GAG TAT GGT AGT CCA AAA ATT	240
Leu Trp Gln Ile Gly Cys Val Leu Leu Glu Tyr Gly Ser Pro Lys Ile	
65 70 75 80	
AAA TCC CTA GCA ATT AGC TTT TTA ACA GAA CTT TTT CAG CTT GGA GGA	288
Lys Ser Leu Ala Ile Ser Phe Leu Thr Glu Leu Phe Gln Leu Gly Gly	
85 90 95	
CTA CCA GCA CAA CCA GCT AGC ACT TTT TTC AGC TCA TTT TTG GAA TTA	336
Leu Pro Ala Gln Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ser Ser Phe Leu Glu Leu	
100 105 110	
TTA AAA CAC CTT GTA GAA ATG GAT ACT GAC CAA TTG AAA CTC TAT GAA	384
Leu Lys His Leu Val Glu Met Asp Thr Asp Gln Leu Lys Leu Tyr Glu	
115 120 125	
GAG CCA TTA TCA AAG CTG ATA AAG ACA CTA TTT CCC TTT GAA GCA GAA	432
Glu Pro Leu Ser Lys Leu Ile Lys Thr Leu Phe Pro Phe Glu Ala Glu	
130 135 140	
GCT TAT AGA AAT ATT GAA CCT GTC TAT TTA AAT ATG CTG CTG GAA AAA	480
Ala Tyr Arg Asn Ile Glu Pro Val Tyr Leu Asn Met Leu Leu Glu Lys	
145 150 155 160	
CTC TGT GTC ATG TTT GAA GAC GGT GTG CTC ATG CGG CTT AAG TCT GAT	528
Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp	
165 170 175	
TTG CTA AAA GCA GCT TTG TGC CAT TTA CTG CAG TAT TTC CTT AAA TTT	576
Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe	
180 185 190	
GTG CCA GCT GGG TAT GAA TCT GCT TTA CAA GTC AGG AAG GTC TAT GTG	624
Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val	
195 200 205	
AGA AAT ATT TGT AAA GCT CTT TTG GAT GTG CTT GGA ATT GAG GTA GAT	672
Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp	
210 215 220	

GCA Ala 225	GAG Glu 225	TAC Tyr 225	TTG Leu 225	TTG Leu 230	GGC Gly 230	CCA Pro 230	CTT Leu 230	TAT Tyr 230	GCA Ala 235	GCT Ala 235	TTG Leu 235	AAA Lys 235	ATG Met 240	GAA Glu 240	AGT Ser 240	720
ATG Met 245	GAA Glu 245	ATC Ile 245	ATT Ile 245	GAG Glu 245	GAG Glu 250	ATT Ile 250	CAA Gln 250	TGC Cys 250	CAA Gln 250	ACT Thr 250	CAA Gln 255	CAG Gln 255	GAA Glu 255	AAC Asn 255	CTC Leu 255	768
AGC Ser 260	AGT Ser 260	AAT Asn 260	AGT Ser 260	GAT Asp 260	GGA Gly 265	ATA Ile 265	TCA Ser 265	CCC Pro 265	AAA Lys 265	AGG Arg 265	CGT Arg 270	CGT Arg 270	CTC Leu 270	AGC Ser 270	TCG Ser 270	816
TCT Ser 275	CTA Leu 275	AAC Asn 275	CCT Pro 275	TCT Ser 280	AAA Lys 280	AGA Arg 280	GCA Ala 280	CCA Pro 280	AAA Lys 285	CAG Gln 285	ACT Thr 285	GAG Glu 285	GAA Glu 285	ATT Ile 285	AAA Lys 285	864
CAT His 290	GTG Val 290	GAC Asp 290	ATG Met 295	AAC Asn 295	CAA Gln 295	AAG Lys 295	AGC Ser 295	ATA Ile 295	TTA Leu 300	TGG Trp 300	AGT Ser 300	GCA Ala 300	CTG Leu 300	AAA Lys 300	CAG Gln 300	912
AAA Lys 305	GCT Ala 305	GAA Glu 305	TCC Ser 310	CTT Leu 310	CAG Gln 310	ATT Ile 310	TCC Ser 315	CTT Leu 315	GAA Glu 315	TAC Tyr 315	AGT Ser 315	GGC Gly 315	CTA Leu 320	AAG Lys 320	AAT Asn 320	960
CCT Pro 325	GTT Val 325	ATT Ile 325	GAG Glu 325	ATG Met 325	TTA Leu 330	GAA Glu 330	GGA Gly 330	ATT Ile 330	GCT Ala 330	GTT Val 335	GTC Val 335	TTA Leu 335	CAA Gln 335	CTG Leu 335	ACT Thr 335	1008
GCT Ala 340	CTG Leu 340	TGT Cys 340	ACT Thr 340	GTT Val 345	CAT His 345	TGT Cys 345	TCT Ser 345	CAT His 345	CAA Gln 345	AAC Asn 345	ATG Met 350	AAC Asn 350	TGC Cys 350	CGT Arg 350	ACT Thr 350	1056
TTC Phe 355	AAG Lys 355	GAC Asp 355	TGT Cys 355	CAA Gln 360	CAT His 360	AAA Lys 360	TCC Ser 360	AAG Lys 360	AAG Lys 365	AAA Lys 365	CCT Pro 365	TCT Ser 365	GTA Val 365	GTG Val 365	ATA Ile 365	1104
ACT Thr 370	TGG Trp 370	ATG Met 375	TCA Ser 375	TTG Leu 375	GAT Asp 375	TTT Phe 375	TAC Tyr 375	ACA Thr 375	AAA Lys 380	GTG Val 380	CTT Leu 380	AAG Lys 380	AGC Ser 380	TGT Cys 380	AGA Arg 380	1152
AGT Ser 385	TTG Leu 385	TTA Leu 390	GAA Glu 390	TCT Ser 390	GTT Val 390	CAG Gln 390	AAA Lys 395	CTG Leu 395	GAC Asp 395	CTG Leu 395	GAG Glu 395	GCA Ala 395	ACC Thr 400	ATT Ile 400	GAT Asp 400	1200
AAG Lys 405	GTG Val 405	GTG Val 405	AAA Lys 410	ATT Ile 410	TAT Tyr 410	GAT Asp 410	GCT Ala 415	TTG Leu 415	ATT Ile 415	TAT Tyr 415	ATG Met 415	CAA Gln 415	GTA Val 415	AAC Asn 415	AGT Ser 415	1248
TCA Ser 420	TTT Phe 420	GAA Glu 420	GAT Asp 420	CAT His 425	ATC Ile 425	CTG Leu 425	GAA Glu 425	GAT Asp 425	TTA Leu 425	TGT Cys 425	GGA Gly 430	ATG Met 430	CTC Leu 430	TCA Leu 430	CTT Leu 430	1296
CCA Pro 435	TGG Trp 435	ATT Ile 435	TAT Tyr 435	TCC Ser 440	CAT His 440	TCT Ser 440	GAT Asp 440	GAT Asp 445	GGC Gly 445	TGT Cys 445	TTA Leu 445	AAG Lys 445	TTG Leu 445	ACC Thr 445	ACA Thr 445	1344
TTT Phe 450	GCC Ala 450	GCT Ala 450	AAT Asn 455	CTT Leu 455	CTA Leu 455	ACA Thr 455	TTA Leu 455	AGC Ser 460	TGT Cys 460	AGG Arg 460	ATT Ile 460	TCA Ser 460	GAT Asp 460	AGC Ser 460	TAT Tyr 460	1392
TCA Ser 465	CCA Pro 465	CAG Gln 470	GCA Ala 470	CAA Gln 470	TCA Ser 470	CGA Arg 470	TGT Cys 475	GTG Val 475	TTT Phe 475	CTT Leu 475	CTG Leu 475	ACT Thr 475	CTG Leu 475	TTT Phe 475	CCA Pro 475	1440
AGA Arg 485	AGA Arg 485	ATA Ile 485	TTC Phe 485	CTT Leu 485	GAG Glu 485	TGG Trp 485	AGA Arg 485	ACA Thr 485	GCA Ala 485	GTT Val 485	TAC Tyr 485	AAC Asn 485	TGG Trp 485	GCC Ala 485	CTG Leu 485	1488

CAG	AGC	TCC	CAT	GAA	GTA	ATC	CGG	GCT	AGT	TGT	GTT	AGT	GGA	TTT	TTT	1536
Gln	Ser	Ser	His	Glu	Val	Ile	Arg	Ala	Ser	Cys	Val	Ser	Gly	Phe	Phe	
			500					505					510			
ATC	TTA	TTG	CAG	CAG	CAG	AAT	TCT	TGT	AAC	AGA	GTT	CCC	AAG	ATT	CTT	1584
Ile	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ser	Cys	Asn	Arg	Val	Pro	Lys	Ile	Leu	
		515					520					525				
ATA	GAT	AAA	GTC	AAA	GAT	GAT	TCT	GAC	ATT	GTC	AAG	AAA	GAA	TTT	GCT	1632
Ile	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Asp	Ser	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Glu	Phe	Ala	
	530					535					540					
TCT	ATA	CTT	GGT	CAA	CTT	GTC	TGT	ACT	CTT	CAC	GGC	ATG	TTT	TAT	CTG	1680
Ser	Ile	Leu	Gly	Gln	Leu	Val	Cys	Thr	Leu	His	Gly	Met	Phe	Tyr	Leu	
545					550					555					560	
ACA	AGT	TCT	TTA	ACA	GAA	CCT	TTC	TCT	GAA	CAC	GGA	CAT	GTG	GAC	CTC	1728
Thr	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Pro	Phe	Ser	Glu	His	Gly	His	Val	Asp	Leu	
				565					570					575		
TTC	TGT	AGG	AAC	TTG	AAA	GCC	ACT	TCT	CAA	CAT	GAA	TGT	TCA	TCT	TCT	1776
Phe	Cys	Arg	Asn	Leu	Lys	Ala	Thr	Ser	Gln	His	Glu	Cys	Ser	Ser	Ser	
			580					585					590			
CAA	CTA	AAA	GCT	TCT	GTC	TGC	AAG	CCA	TTC	CTT	TTC	CTA	CTG	AAA	AAA	1824
Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Val	Cys	Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Lys	
		595				600						605				
AAA	ATA	CCT	AGT	CCA	GTA	AAA	CTT	GCT	TTC	ATA	GAT	AAT	CTA	CAT	CAT	1872
Lys	Ile	Pro	Ser	Pro	Val	Lys	Leu	Ala	Phe	Ile	Asp	Asn	Leu	His	His	
	610					615					620					
CTT	TGT	AAG	CAT	CTT	GAT	TTT	AGA	GAA	GAT	GAA	ACA	GAT	GTA	AAA	GCA	1920
Leu	Cys	Lys	His	Leu	Asp	Phe	Arg	Glu	Asp	Glu	Thr	Asp	Val	Lys	Ala	
625					630					635					640	
GTT	CTT	GGA	ACT	TTA	TTA	AAT	TTA	ATG	GAA	GAT	CCA	GAC	AAA	GAT	GTT	1968
Val	Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu	Met	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Asp	Val	
				645					650					655		
AGA	GTG	GCT	TTT	AGT	GGA	AAT	ATC	AAG	CAC	ATA	TTG	GAA	TCC	TTG	GAC	2016
Arg	Val	Ala	Phe	Ser	Gly	Asn	Ile	Lys	His	Ile	Leu	Glu	Ser	Leu	Asp	
			660					665					670			
TCT	GAA	GAT	GGA	TTT	ATA	AAG	GAG	CTT	TTT	GTC	TTA	AGA	ATG	AAG	GAA	2064
Ser	Glu	Asp	Gly	Phe	Ile	Lys	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Arg	Met	Lys	Glu	
		675					680					685				
GCA	TAT	ACA	CAT	GCC	CAA	ATA	TCA	AGA	AAT	AAT	GAG	CTG	AAG	GAT	ACC	2112
Ala	Tyr	Thr	His	Ala	Gln	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Glu	Leu	Lys	Asp	Thr	
	690					695					700					
TTG	ATT	CTT	ACA	ACA	GGG	GAT	ATT	GGA	AGG	GCC	GCA	AAA	GGA	GAT	TTG	2160
Leu	Ile	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	Ile	Gly	Arg	Ala	Ala	Lys	Gly	Asp	Leu	
705					710					715					720	
GTA	CCA	TTT	GCA	CTC	TTA	CAC	TTA	TTG	CAT	TGT	TTG	TTA	TCC	AAG	TCA	2208
Val	Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	His	Leu	Leu	His	Cys	Leu	Leu	Ser	Lys	Ser	
				725					730					735		
GCA	TCT	GTC	TCT	GGA	GCA	GCA	TAC	ACA	GAA	ATT	AGA	GCT	CTG	GTT	GCA	2256
Ala	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Ala	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Ala	Leu	Val	Ala	
			740				745						750			
GCT	AAA	AGT	GTT	AAA	CTG	CAA	AGT	TTT	TTC	AGC	CAG	TAT	AAG	AAA	CCC	2304
Ala	Lys	Ser	Val	Lys	Leu	Gln	Ser	Phe	Phe	Ser	Gln	Tyr	Lys	Lys	Pro	
		755					760					765				

ATC Ile 770	TGT Cys 770	CAG Gln 770	TTT Phe 770	TTG Leu 770	GTA Val 775	GAA Glu 775	TCC Ser 775	CTT Leu 775	CAC His 775	TCT Ser 780	AGT Ser 780	CAG Gln 780	ATG Met 780	ACA Thr 780	GCA Ala 780	2352
CTT Leu 785	CCG Pro 785	AAT Asn 785	ACT Thr 785	CCA Pro 790	TGC Cys 790	CAG Gln 790	AAT Asn 790	GCT Ala 790	GAC Asp 795	GTG Val 795	CGA Arg 795	AAA Lys 795	CAA Gln 800	GAT Asp 800	GTG Val 800	2400
GCT Ala 805	CAC His 805	CAG Gln 805	AGA Arg 805	GAA Glu 805	ATG Met 805	GCT Ala 810	TTA Leu 810	AAT Asn 810	ACG Thr 810	TTG Leu 810	TCT Ser 810	GAA Glu 815	ATT Ile 815	GCC Ala 815	AAC Asn 815	2448
GTT Val 820	TTC Phe 820	GAC Asp 820	TTT Phe 820	CCT Pro 820	GAT Asp 820	CTT Leu 825	AAT Asn 825	CGT Arg 825	TTT Phe 825	CTT Leu 825	ACT Thr 830	AGG Arg 830	ACA Thr 830	TTA Leu 830	CAA Gln 830	2496
GTT Val 835	CTA Leu 835	CTA Leu 835	CCT Pro 835	GAT Asp 835	CTT Leu 840	GCT Ala 840	GCC Ala 840	AAA Lys 840	GCA Ala 840	AGC Ser 845	CCT Pro 845	GCA Ala 845	GCT Ala 845	TCT Ser 845	GCT Ala 845	2544
CTC Leu 850	ATT Ile 850	CGA Arg 850	ACT Thr 850	TTA Leu 850	GGA Gly 850	AAA Lys 855	CAA Gln 855	TTA Leu 855	AAT Asn 855	GTC Val 860	AAT Asn 860	CGT Arg 860	AGA Arg 860	GAG Glu 860	ATT Ile 860	2592
TTA Leu 865	ATA Ile 865	AAC Asn 865	AAC Asn 865	TTC Phe 870	AAA Lys 870	TAT Tyr 870	ATT Ile 870	TTT Phe 870	TCT Ser 875	CAT His 875	TTG Leu 875	GTC Val 875	TGT Cys 875	TCT Ser 880	TGT Cys 880	2640
TCC Ser 885	AAA Lys 885	GAT Asp 885	GAA Glu 885	TTA Leu 885	GAA Glu 885	CGT Arg 890	GCC Ala 890	CTT Leu 890	CAT His 890	TAT Tyr 890	CTG Leu 890	AAG Lys 890	AAT Asn 890	GAA Glu 895	ACA Thr 895	2688
GAA Glu 900	ATT Ile 900	GAA Glu 900	CTG Leu 900	GGG Gly 900	AGC Ser 900	CTG Leu 905	TTG Leu 905	AGA Arg 905	CAA Gln 905	GAT Asp 905	TTC Phe 910	CAA Gln 910	GGA Gly 910	TTG Leu 910	CAT His 910	2736
AAT Asn 915	GAA Glu 915	TTA Leu 915	TTG Leu 915	CTG Leu 915	CGT Arg 920	ATT Ile 920	GGA Gly 920	GAA Glu 920	CAC His 920	TAT Tyr 925	CAA Gln 925	CAG Gln 925	GTT Val 925	TTT Phe 925	AAT Asn 925	2784
GGT Gly 930	TTG Leu 930	TCA Ser 930	ATA Ile 930	CTT Leu 930	GCC Ala 935	TCA Ser 935	TTT Phe 935	GCA Ala 935	TCC Ser 935	AGT Ser 940	GAT Asp 940	GAT Asp 940	CCA Pro 940	TAT Tyr 940	CAG Gln 940	2832
GGC Gly 945	CCG Pro 945	AGA Arg 945	GAT Asp 945	ATC Ile 950	ATA Ile 950	TCA Ser 950	CCT Pro 950	GAA Glu 955	CTG Leu 955	ATG Met 955	GCT Ala 955	GAT Asp 955	TAT Tyr 955	TTA Leu 960	CAA Gln 960	2880
CCC Pro 965	AAA Lys 965	TTG Leu 965	TTG Leu 965	GGC Gly 965	ATT Ile 965	TTG Leu 965	GCT Ala 970	TTT Phe 970	TTT Phe 970	AAC Asn 970	ATG Met 970	CAG Gln 970	TTA Leu 975	CTG Leu 975	AGC Ser 975	2928
TCT Ser 980	AGT Ser 980	GTT Val 980	GGC Gly 980	ATT Ile 980	GAA Glu 980	GAT Asp 985	AAG Lys 985	AAA Lys 985	ATG Met 985	GCC Ala 985	TTG Leu 985	AAC Asn 985	AGT Ser 990	TTG Leu 990	ATG Met 990	2976
TCT Ser 995	TTG Leu 995	ATG Met 995	AAG Lys 995	TTA Leu 995	ATG Met 995	GGA Gly 1000	CCC Pro 1000	AAA Lys 1000	CAT His 1000	GTC Val 1000	AGT Ser 1005	TCT Ser 1005	GTG Val 1005	AGG Arg 1005	GTG Val 1005	3024
AAG Lys 1010	ATG Met 1010	ATG Met 1010	ACC Thr 1010	ACA Thr 1010	CTG Leu 1015	AGA Arg 1015	ACT Thr 1015	GGC Gly 1015	CTT Leu 1015	CGA Arg 1020	TTC Phe 1020	AAG Lys 1020	GAT Asp 1020	GAT Asp 1020	TTT Phe 1020	3072
CCT Pro 1025	GAA Glu 1025	TTG Leu 1025	TGT Cys 1025	TGC Cys 1030	AGA Arg 1030	GCT Ala 1030	TGG Trp 1030	GAC Asp 1030	TGC Cys 1035	TTT Phe 1035	GTT Val 1035	CGC Arg 1035	TGC Cys 1035	CTG Leu 1040	GAT Asp 1040	3120

CAT GCT TGT CTG GGC TCC CTT CTC AGT CAT GTA ATA GTA GCT TTG TTA His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu 1045 1050 1055	3168
CCT CTT ATA CAC ATC CAG CCT AAA GAA ACT GCA GCT ATC TTC CAC TAC Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr 1060 1065 1070	3216
CTC ATA ATT GAA AAC AGG GAT GCT GTG CAA GAT TTT CTT CAT GAA ATA Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile 1075 1080 1085	3264
TAT TTT TTA CCT GAT CAT CCA GAA TTA AAA AAG ATA AAA GCC GTT CTC Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu 1090 1095 1100	3312
CAG GAA TAC AGA AAG GAG ACC TCT GAG AGC ACT GAT CTT CAG ACA ACT Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr 1105 1110 1115 1120	3360
CTT CAG CTC TCT ATG AAG GCC ATT CAA CAT GAA AAT GTC GAT GTT CGT Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg 1125 1130 1135	3408
ATT CAT GCT CTT ACA AGC TTG AAG GAA ACC TTG TAT AAA AAT CAG GAA Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu 1140 1145 1150	3456
AAA CTG ATA AAG TAT GCA ACA GAC AGT GAA ACA GTA GAA CCT ATT ATC Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile 1155 1160 1165	3504
TCA CAG TTG GTG ACA GTG CTT TTG AAA GGT TGC CAA GAT GCA AAC TCT Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser 1170 1175 1180	3552
CAA GCT CGG TTG CTC TGT GGG GAA TGT TTA GGG GAA TTG GGG GCG ATA Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile 1185 1190 1195 1200	3600
GAT CCA GGT CGA TTA GAT TTC TCA ACA ACT GAA ACT CAA GGA AAA GAT Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp 1205 1210 1215	3648
TTT ACA TTT GTG ACT GGA GTA GAA GAT TCA AGC TTT GCC TAT GGA TTA Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu 1220 1225 1230	3696
TTG ATG GAG CTA ACA AGA GCT TAC CTT GCG TAT GCT GAT AAT AGC CGA Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg 1235 1240 1245	3744
GCT CAA GAT TCA GCT GCC TAT GCC ATT CAG GAG TTG CTT TCT ATT TAT Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr 1250 1255 1260	3792
GAC TGT AGA GAG ATG GAG ACC AAC GGC CCA GGT CAC CAA TTG TGG AGG Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg 1265 1270 1275 1280	3840
AGA TTT CCT GAG CAT GTT CGG GAA ATA CTA GAA CCT CAT CTA AAT ACC Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr 1285 1290 1295	3888
AGA TAC AAG AGT TCT CAG AAG TCA ACC GAT TGG TCT GGA GTA AAG AAG Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys 1300 1305 1310	3936

CCA ATT TAC TTA AGT AAA TTG GGT AGT AAC TTT GCA GAA TGG TCA GCA Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala 1315 1320 1325	3984
TCT TGG GCA GGT TAT CTT ATT ACA AAG GTT CGA CAT GAT CTT GCC AGT Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser 1330 1335 1340	4032
AAA ATT TTC ACC TGC TGT AGC ATT ATG ATG AAG CAT GAT TTC AAA GTG Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val 1345 1350 1355 1360	4080
ACC ATC TAT CTT CTT CCA CAT ATT CTG GTG TAT GTC TTA CTG GGT TGT Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys 1365 1370 1375	4128
AAT CAA GAA GAT CAG CAG GAG GTT TAT GCA GAA ATT ATG GCA GTT CTA Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu 1380 1385 1390	4176
AAG CAT GAC GAT CAG CAT ACC ATA AAT ACC CAA GAC ATT GCA TCT GAT Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp 1395 1400 1405	4224
CTG TGT CAA CTC AGT ACA CAG ACT GTG TTC TCC ATG CTT GAC CAT CTC Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu 1410 1415 1420	4272
ACA CAG TGG GCA AGG CAC AAA TTT CAG GCA CTG AAA GCT GAG AAA TGT Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys 1425 1430 1435 1440	4320
CCA CAC AGC AAA TCA AAC AGA AAT AAG GTA GAC TCA ATG GTA TCT ACT Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr 1445 1450 1455	4368
GTG GAT TAT GAA GAC TAT CAG AGT GTA ACC CGT TTT CTA GAC CTC ATA Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile 1460 1465 1470	4416
CCC CAG GAT ACT CTG GCA GTA GCT TCC TTT CGC TCC AAA GCA TAC ACA Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr 1475 1480 1485	4464
CGA GCT GTA ATG CAC TTT GAA TCA TTT ATT ACA GAA AAG AAG CAA AAT Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn 1490 1495 1500	4512
ATT CAG GAA CAT CTT GGA TTT TTA CAG AAA TTG TAT GCT GCT ATG CAT Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His 1505 1510 1515 1520	4560
GAA CCT GAT GGA GTG GCC GGA GTC AGT GCA ATT AGA AAG GCA GAA CCA Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro 1525 1530 1535	4608
TCT CTA AAA GAA CAG ATC CTT GAA CAT GAA AGC CTT GGC TTG CTG AGG Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg 1540 1545 1550	4656
GAT GCC ACT GCT TGT TAT GAC AGG GCT ATT CAG CTA GAA CCA GAC CAG Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln 1555 1560 1565	4704
ATC ATT CAT TAC CAT GGT GTA GTA AAG TCC ATG TTA GGT CTT GGT CAG Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln 1570 1575 1580	4752

CTG TCT ACT GTT ATC ACT CAG GTG AAT GGA GTG CAT GCT AAC AGG TCC Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser 1585 1590 1595 1600	4800
GAG TGG ACA GAT GAA TTA AAC ACG TAC AGA GTG GAA GCA GCT TGG AAA Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys 1605 1610 1615	4848
TTG TCA CAG TGG GAT TTG GTG GAA AAC TAT TTG GCA GCA GAT GGA AAA Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys 1620 1625 1630	4896
TCT ACA ACA TGG AGT GTC AGA CTG GGA CAG CTA TTA TTA TCA GCC AAA Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys 1635 1640 1645	4944
AAA AGA GAT ATC ACA GCT TTT TAT GAC TCA CTG AAA CTA GTG AGA GCA Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala 1650 1655 1660	4992
GAA CAA ATT GTA CCT CTT TCA GCT GCA AGC TTT GAA AGA GGC TCC TAC Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr 1665 1670 1675 1680	5040
CAA CGA GGA TAT GAA TAT ATT GTG AGA TTG CAC ATG TTA TGT GAG TTG Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu 1685 1690 1695	5088
GAG CAT AGC ATC AAA CCA CTT TTC CAG CAT TCT CCA GGT GAC AGT TCT Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser 1700 1705 1710	5136
CAA GAA GAT TCT CTA AAC TGG GTA GCT CGA CTA GAA ATG ACC CAG AAT Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn 1715 1720 1725	5184
TCC TAC AGA GCC AAG GAG CCT ATC CTG GCT CTC CGG AGG GCT TTA CTA Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu 1730 1735 1740	5232
AGC CTC AAC AAA AGA CCA GAT TAC AAT GAA ATG GTT GGA GAA TGC TGG Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp 1745 1750 1755 1760	5280
CTG CAG AGT GCC AGG GTA GCT AGA AAG GCT GGT CAC CAC CAG ACA GCC Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala 1765 1770 1775	5328
TAC AAT GCT CTC CTT AAT GCA GGG GAA TCA CGA CTC GCT GAA CTG TAC Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr 1780 1785 1790	5376
GTG GAA AGG GCA AAG TGG CTC TGG TCC AAG GGT GAT GTT CAC CAG GCA Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala 1795 1800 1805	5424
CTA ATT GTT CTT CAA AAA GGT GTT GAA TTA TGT TTT CCT GAA AAT GAA Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu 1810 1815 1820	5472
ACC CCA CCT GAG GGT AAG AAC ATG TTA ATC CAT GGT CGA GCT ATG CTA Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu 1825 1830 1835 1840	5520
CTA GTG GGC CGA TTT ATG GAA GAA ACA GCT AAC TTT GAA AGC AAT GCA Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala 1845 1850 1855	5568

ATT ATG AAA AAA TAT AAG GAT GTG ACC GCG TGC CTG CCA GAA TGG GAG Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu 1860 1865 1870	5616
GAT GGG CAT TTT TAC CTT GCC AAG TAC TAT GAC AAA TTG ATG CCC ATG Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met 1875 1880 1885	5664
GTC ACA GAC AAC AAA ATG GAA AAG CAA GGT GAT CTC ATC CGG TAT ATA Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile 1890 1895 1900	5712
GTT CTT CAT TTT GGC AGA TCT CTA CAA TAT GGA AAT CAG TTC ATA TAT Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr 1905 1910 1915 1920	5760
CAG TCA ATG CCA CGA ATG TTA ACT CTA TGG CTT GAT TAT GGT ACA AAG Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys 1925 1930 1935	5808
GCA TAT GAA TGG GAA AAA GCT GGC CGC TCC GAT CGT GTA CAA ATG AGG Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg 1940 1945 1950	5856
AAT GAT TTG GGT AAA ATA AAC AAG GTT ATC ACA GAG CAT ACA AAC TAT Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr 1955 1960 1965	5904
TTA GCT CCA TAT CAA TTT TTG ACT GCT TTT TCA CAA TTG ATC TCT CGA Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg 1970 1975 1980	5952
ATT TGT CAT TCT CAC GAT GAA GTT TTT GTT GTC TTG ATG GAA ATA ATA Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Met Glu Ile Ile 1985 1990 1995 2000	6000
GCC AAA GTA TTT CTA GCC TAT CCT CAA CAA GCA ATG TGG ATG ATG ACA Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr 2005 2010 2015	6048
GCT GTG TCA AAG TCA TCT TAT CCC ATG CGT GTG AAC AGA TGC AAG GAA Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu 2020 2025 2030	6096
ATC CTC AAT AAA GCT ATT CAT ATG AAA AAA TCC TTA GAG AAG TTT GTT Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val 2035 2040 2045	6144
GGA GAT GCA ACT CGC CTA ACA GAT AAG CTT CTA GAA TTG TGC AAT AAA Gly Asp Ala Thr Arg Leu Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys 2050 2055 2060	6192
CCG GTT GAT GGA AGT AGT TCC ACA TTA AGC ATG AGC ACT CAT TTT AAA Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys 2065 2070 2075 2080	6240
ATG CTT AAA AAG CTG GTA GAA GAA GCA ACA TTT AGT GAA ATC CTC ATT Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile 2085 2090 2095	6288
CCT CTA CAA TCA GTC ATG ATA CCT ACA CTT CCA TCA ATT CTG GGT ACC Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr 2100 2105 2110	6336
CAT GCT AAC CAT GCT AGC CAT GAA CCA TTT CCT GGA CAT TGG GCC TAT His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr 2115 2120 2125	6384

ATT GCA GGG TTT GAT GAT ATG GTG GAA ATT CTT GCT TCT CTT CAG AAA Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys 2130 2135 2140	6432
CCA AAG AAG ATT TCT TTA AAA GGC TCA GAT GGA AAG TTC TAC ATC ATG Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met 2145 2150 2155 2160	6480
ATG TGT AAG CCA AAA GAT GAC CTG AGA AAG GAT TGT AGA CTA ATG GAA Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu 2165 2170 2175	6528
TTC AAT TCC TTG ATT AAT AAG TGC TTA AGA AAA GAT GCA GAG TCT CGT Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg 2180 2185 2190	6576
AGA AGA GAA CTT CAT ATT CGA ACA TAT GCA GTT ATT CCA CTA AAT GAT Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp 2195 2200 2205	6624
GAA TGT GGG ATT ATT GAA TGG GTG AAC AAC ACT GCT GGT TTG AGA CCT Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro 2210 2215 2220	6672
ATT CTG ACC AAA CTA TAT AAA GAA AAG GGA GTG TAT ATG ACA GGA AAA Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys 2225 2230 2235 2240	6720
GAA CTT CGC CAG TGT ATG CTA CCA AAG TCA GCA GCT TTA TCT GAA AAA Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys 2245 2250 2255	6768
CTC AAA GTA TTC CGA GAA TTT CTC CTG CCC AGG CAT CCT CCT ATT TTT Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe 2260 2265 2270	6816
CAT GAG TGG TTT CTG AGA ACA TTC CCT GAT CCT ACA TCA TGG TAC AGT His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser 2275 2280 2285	6864
AGT AGA TCA GCT TAC TGC CGT TCC ACT GCA GTA ATG TCA ATG GTT GGT Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly 2290 2295 2300	6912
TAT ATT CTG GGG CTT GGA GAC CGT CAT GGT GAA AAT ATT CTC TTT GAT Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp 2305 2310 2315 2320	6960
TCT TTG ACT GGT GAA TGC GTA CAT GTA GAT TTC AAT TGT CTT TTC AAT Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn 2325 2330 2335	7008
AAG GGA GAA ACC TTT GAA GTT CCA GAA ATT GTG CCA TTT CGC CTG ACT Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr 2340 2345 2350	7056
CAT AAT ATG GTT AAT GGA ATG GGT CCT ATG GGA ACA GAG GGT CTT TTT His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe 2355 2360 2365	7104
CGA AGA GCA TGT GAA GTT ACA ATG AGG CTG ATG CGT GAT CAG CGA GAG Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu 2370 2375 2380	7152
CCT TTA ATG AGT GTC TTA AAG ACT TTT CTA CAT GAT CCT CTT GTG GAA Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu 2385 2390 2395 2400	7200

TGG AGT AAA CCA GTG AAA GGG CAT TCC AAA GCG CCA CTG AAT GAA ACT	7248
Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr	
2405 2410 2415	
GGA GAA GTT GTC AAT GAA AAG GCC AAG ACC CAT GTT CTT GAC ATT GAG	7296
Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu	
2420 2425 2430	
CAG CGA CTA CAA GGT GTA ATC AAG ACT CGA AAT AGA GTG ACA GGA CTG	7344
Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu	
2435 2440 2445	
CCG TTA TCT ATT GAA GGA CAT GTG CAT TAC CTT ATA CAA GAA GCT ACT	7392
Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr	
2450 2455 2460	
GAT GAA AAC TTA CTA TGC CAG ATG TAT CTT GGT TGG ACT CCA TAT ATG	7440
Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met	
2465 2470 2475 2480	
TGAAATGAAA TTATGTAAAA GAATATGTTA ATAATCTAAA AGTAAAAAAA AAAAAAAAAA	7500
AA	7502

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 33:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 2480 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 33:

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

Leu Cys Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu Lys Ser Asp
165 170 175

Leu Leu Lys Ala Ala Leu Cys His Leu Leu Gln Tyr Phe Leu Lys Phe
180 185 190

Val Pro Ala Gly Tyr Glu Ser Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val
195 200 205

Arg Asn Ile Cys Lys Ala Leu Leu Asp Val Leu Gly Ile Glu Val Asp
210 215 220

Ala Glu Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Tyr Ala Ala Leu Lys Met Glu Ser
225 230 235 240

Met Glu Ile Ile Glu Glu Ile Gln Cys Gln Thr Gln Gln Glu Asn Leu
245 250 255

Ser Ser Asn Ser Asp Gly Ile Ser Pro Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser
260 265 270

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

His Val Asp Met Asn Gln Lys Ser Ile Leu Trp Ser Ala Leu Lys Gln
290 295 300

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

Pro Val Ile Glu Met Leu Glu Gly Ile Ala Val Val Leu Gln Leu Thr
325 330 335

Ala Leu Cys Thr Val His Cys Ser His Gln Asn Met Asn Cys Arg Thr
340 345 350

Phe Lys Asp Cys Gln His Lys Ser Lys Lys Lys Pro Ser Val Val Ile
355 360 365

Thr Trp Met Ser Leu Asp Phe Tyr Thr Lys Val Leu Lys Ser Cys Arg
370 375 380

Ser Leu Leu Glu Ser Val Gln Lys Leu Asp Leu Glu Ala Thr Ile Asp
385 390 395 400

Lys Val Val Lys Ile Tyr Asp Ala Leu Ile Tyr Met Gln Val Asn Ser
405 410 415

Ser Phe Glu Asp His Ile Leu Glu Asp Leu Cys Gly Met Leu Ser Leu
420 425 430

Pro Trp Ile Tyr Ser His Ser Asp Asp Gly Cys Leu Lys Leu Thr Thr
435 440 445

Phe Ala Ala Asn Leu Leu Thr Leu Ser Cys Arg Ile Ser Asp Ser Tyr
450 455 460

Ser Pro Gln Ala Gln Ser Arg Cys Val Phe Leu Leu Thr Leu Phe Pro
465 470 475 480

Arg Arg Ile Phe Leu Glu Trp Arg Thr Ala Val Tyr Asn Trp Ala Leu
485 490 495

Gln Ser Ser His Glu Val Ile Arg Ala Ser Cys Val Ser Gly Phe Phe
500 505 510

Ile Leu Leu Gln Gln Gln Asn Ser Cys Asn Arg Val Pro Lys Ile Leu
515 520 525

Ile Asp Lys Val Lys Asp Asp Ser Asp Ile Val Lys Lys Glu Phe Ala
530 535 540

Ser Ile Leu Gly Gln Leu Val Cys Thr Leu His Gly Met Phe Tyr Leu
545 550 555 560

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Pro Phe Ser Glu His Gly His Val Asp Leu
565 570 575

Phe Cys Arg Asn Leu Lys Ala Thr Ser Gln His Glu Cys Ser Ser Ser
580 585 590

Gln Leu Lys Ala Ser Val Cys Lys Pro Phe Leu Phe Leu Leu Lys Lys
595 600 605

Lys Ile Pro Ser Pro Val Lys Leu Ala Phe Ile Asp Asn Leu His His
610 615 620

Leu Cys Lys His Leu Asp Phe Arg Glu Asp Glu Thr Asp Val Lys Ala
625 630 635 640

Val Leu Gly Thr Leu Leu Asn Leu Met Glu Asp Pro Asp Lys Asp Val
645 650 655

Arg Val Ala Phe Ser Gly Asn Ile Lys His Ile Leu Glu Ser Leu Asp
660 665 670

Ser Glu Asp Gly Phe Ile Lys Glu Leu Phe Val Leu Arg Met Lys Glu
675 680 685

Ala Tyr Thr His Ala Gln Ile Ser Arg Asn Asn Glu Leu Lys Asp Thr
690 695 700

Leu Ile Leu Thr Thr Gly Asp Ile Gly Arg Ala Ala Lys Gly Asp Leu
705 710 715 720

Val Pro Phe Ala Leu Leu His Leu Leu His Cys Leu Leu Ser Lys Ser
725 730 735

Ala Ser Val Ser Gly Ala Ala Tyr Thr Glu Ile Arg Ala Leu Val Ala
740 745 750

Ala Lys Ser Val Lys Leu Gln Ser Phe Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Pro
755 760 765

Ile Cys Gln Phe Leu Val Glu Ser Leu His Ser Ser Gln Met Thr Ala
770 775 780

Leu Pro Asn Thr Pro Cys Gln Asn Ala Asp Val Arg Lys Gln Asp Val
785 790 795 800

Ala His Gln Arg Glu Met Ala Leu Asn Thr Leu Ser Glu Ile Ala Asn
805 810 815

Val Phe Asp Phe Pro Asp Leu Asn Arg Phe Leu Thr Arg Thr Leu Gln
820 825 830

Val Leu Leu Pro Asp Leu Ala Ala Lys Ala Ser Pro Ala Ala Ser Ala
835 840 845

Leu Ile Arg Thr Leu Gly Lys Gln Leu Asn Val Asn Arg Arg Glu Ile
850 855 860

Leu Ile Asn Asn Phe Lys Tyr Ile Phe Ser His Leu Val Cys Ser Cys
865 870 875 880

Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ala Leu His Tyr Leu Lys Asn Glu Thr
885 890 895

Glu Ile Glu Leu Gly Ser Leu Leu Arg Gln Asp Phe Gln Gly Leu His
900 905 910

Asn Glu Leu Leu Leu Arg Ile Gly Glu His Tyr Gln Gln Val Phe Asn
915 920 925

Gly Leu Ser Ile Leu Ala Ser Phe Ala Ser Ser Asp Asp Pro Tyr Gln
930 935 940

Gly Pro Arg Asp Ile Ile Ser Pro Glu Leu Met Ala Asp Tyr Leu Gln
945 950 955 960

Pro Lys Leu Leu Gly Ile Leu Ala Phe Phe Asn Met Gln Leu Leu Ser
965 970 975

Ser Ser Val Gly Ile Glu Asp Lys Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Met
980 985 990

Ser Leu Met Lys Leu Met Gly Pro Lys His Val Ser Ser Val Arg Val
995 1000 1005

Lys Met Met Thr Thr Leu Arg Thr Gly Leu Arg Phe Lys Asp Asp Phe
1010 1015 1020

Pro Glu Leu Cys Cys Arg Ala Trp Asp Cys Phe Val Arg Cys Leu Asp
1025 1030 1035 1040

His Ala Cys Leu Gly Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu Leu
1045 1050 1055

Pro Leu Ile His Ile Gln Pro Lys Glu Thr Ala Ala Ile Phe His Tyr
1060 1065 1070

Leu Ile Ile Glu Asn Arg Asp Ala Val Gln Asp Phe Leu His Glu Ile
1075 1080 1085

Tyr Phe Leu Pro Asp His Pro Glu Leu Lys Lys Ile Lys Ala Val Leu
1090 1095 1100

Gln Glu Tyr Arg Lys Glu Thr Ser Glu Ser Thr Asp Leu Gln Thr Thr
1105 1110 1115 1120

Leu Gln Leu Ser Met Lys Ala Ile Gln His Glu Asn Val Asp Val Arg
1125 1130 1135

Ile His Ala Leu Thr Ser Leu Lys Glu Thr Leu Tyr Lys Asn Gln Glu
1140 1145 1150

Lys Leu Ile Lys Tyr Ala Thr Asp Ser Glu Thr Val Glu Pro Ile Ile
1155 1160 1165

Ser Gln Leu Val Thr Val Leu Leu Lys Gly Cys Gln Asp Ala Asn Ser
1170 1175 1180

Gln Ala Arg Leu Leu Cys Gly Glu Cys Leu Gly Glu Leu Gly Ala Ile
1185 1190 1195 1200

Asp Pro Gly Arg Leu Asp Phe Ser Thr Thr Glu Thr Gln Gly Lys Asp
1205 1210 1215

Phe Thr Phe Val Thr Gly Val Glu Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Gly Leu
1220 1225 1230

Leu Met Glu Leu Thr Arg Ala Tyr Leu Ala Tyr Ala Asp Asn Ser Arg
1235 1240 1245

Ala Gln Asp Ser Ala Ala Tyr Ala Ile Gln Glu Leu Leu Ser Ile Tyr
1250 1255 1260

Asp Cys Arg Glu Met Glu Thr Asn Gly Pro Gly His Gln Leu Trp Arg
1265 1270 1275 1280

Arg Phe Pro Glu His Val Arg Glu Ile Leu Glu Pro His Leu Asn Thr
1285 1290 1295

Arg Tyr Lys Ser Ser Gln Lys Ser Thr Asp Trp Ser Gly Val Lys Lys
1300 1305 1310

Pro Ile Tyr Leu Ser Lys Leu Gly Ser Asn Phe Ala Glu Trp Ser Ala
1315 1320 1325

Ser Trp Ala Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Val Arg His Asp Leu Ala Ser
1330 1335 1340

Lys Ile Phe Thr Cys Cys Ser Ile Met Met Lys His Asp Phe Lys Val
1345 1350 1355 1360

Thr Ile Tyr Leu Leu Pro His Ile Leu Val Tyr Val Leu Leu Gly Cys
1365 1370 1375

Asn Gln Glu Asp Gln Gln Glu Val Tyr Ala Glu Ile Met Ala Val Leu
1380 1385 1390

Lys His Asp Asp Gln His Thr Ile Asn Thr Gln Asp Ile Ala Ser Asp
1395 1400 1405

Leu Cys Gln Leu Ser Thr Gln Thr Val Phe Ser Met Leu Asp His Leu
1410 1415 1420

Thr Gln Trp Ala Arg His Lys Phe Gln Ala Leu Lys Ala Glu Lys Cys
1425 1430 1435 1440

Pro His Ser Lys Ser Asn Arg Asn Lys Val Asp Ser Met Val Ser Thr
1445 1450 1455

Val Asp Tyr Glu Asp Tyr Gln Ser Val Thr Arg Phe Leu Asp Leu Ile
1460 1465 1470

Pro Gln Asp Thr Leu Ala Val Ala Ser Phe Arg Ser Lys Ala Tyr Thr
1475 1480 1485

Arg Ala Val Met His Phe Glu Ser Phe Ile Thr Glu Lys Lys Gln Asn
1490 1495 1500

Ile Gln Glu His Leu Gly Phe Leu Gln Lys Leu Tyr Ala Ala Met His
1505 1510 1515 1520

Glu Pro Asp Gly Val Ala Gly Val Ser Ala Ile Arg Lys Ala Glu Pro
1525 1530 1535

Ser Leu Lys Glu Gln Ile Leu Glu His Glu Ser Leu Gly Leu Leu Arg
1540 1545 1550

Asp Ala Thr Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Ile Gln Leu Glu Pro Asp Gln
1555 1560 1565

Ile Ile His Tyr His Gly Val Val Lys Ser Met Leu Gly Leu Gly Gln
1570 1575 1580

Leu Ser Thr Val Ile Thr Gln Val Asn Gly Val His Ala Asn Arg Ser
1585 1590 1595 1600

Glu Trp Thr Asp Glu Leu Asn Thr Tyr Arg Val Glu Ala Ala Trp Lys
1605 1610 1615

Leu Ser Gln Trp Asp Leu Val Glu Asn Tyr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
1620 1625 1630

Ser Thr Thr Trp Ser Val Arg Leu Gly Gln Leu Leu Leu Ser Ala Lys
1635 1640 1645

Lys Arg Asp Ile Thr Ala Phe Tyr Asp Ser Leu Lys Leu Val Arg Ala
1650 1655 1660

Glu Gln Ile Val Pro Leu Ser Ala Ala Ser Phe Glu Arg Gly Ser Tyr
1665 1670 1675 1680

Gln Arg Gly Tyr Glu Tyr Ile Val Arg Leu His Met Leu Cys Glu Leu
1685 1690 1695

Glu His Ser Ile Lys Pro Leu Phe Gln His Ser Pro Gly Asp Ser Ser
1700 1705 1710

Gln Glu Asp Ser Leu Asn Trp Val Ala Arg Leu Glu Met Thr Gln Asn
1715 1720 1725

Ser Tyr Arg Ala Lys Glu Pro Ile Leu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Leu
1730 1735 1740

Ser Leu Asn Lys Arg Pro Asp Tyr Asn Glu Met Val Gly Glu Cys Trp
1745 1750 1755 1760

Leu Gln Ser Ala Arg Val Ala Arg Lys Ala Gly His His Gln Thr Ala
1765 1770 1775

Tyr Asn Ala Leu Leu Asn Ala Gly Glu Ser Arg Leu Ala Glu Leu Tyr
1780 1785 1790

Val Glu Arg Ala Lys Trp Leu Trp Ser Lys Gly Asp Val His Gln Ala
1795 1800 1805

Leu Ile Val Leu Gln Lys Gly Val Glu Leu Cys Phe Pro Glu Asn Glu
1810 1815 1820

Thr Pro Pro Glu Gly Lys Asn Met Leu Ile His Gly Arg Ala Met Leu
1825 1830 1835 1840

Leu Val Gly Arg Phe Met Glu Glu Thr Ala Asn Phe Glu Ser Asn Ala
1845 1850 1855

Ile Met Lys Lys Tyr Lys Asp Val Thr Ala Cys Leu Pro Glu Trp Glu
1860 1865 1870

Asp Gly His Phe Tyr Leu Ala Lys Tyr Tyr Asp Lys Leu Met Pro Met
1875 1880 1885

Val Thr Asp Asn Lys Met Glu Lys Gln Gly Asp Leu Ile Arg Tyr Ile
1890 1895 1900

Val Leu His Phe Gly Arg Ser Leu Gln Tyr Gly Asn Gln Phe Ile Tyr
1905 1910 1915 1920

Gln Ser Met Pro Arg Met Leu Thr Leu Trp Leu Asp Tyr Gly Thr Lys
1925 1930 1935

Ala Tyr Glu Trp Glu Lys Ala Gly Arg Ser Asp Arg Val Gln Met Arg
1940 1945 1950

Asn Asp Leu Gly Lys Ile Asn Lys Val Ile Thr Glu His Thr Asn Tyr
1955 1960 1965

Leu Ala Pro Tyr Gln Phe Leu Thr Ala Phe Ser Gln Leu Ile Ser Arg
1970 1975 1980

Ile Cys His Ser His Asp Glu Val Phe Val Val Leu Met Glu Ile Ile
1985 1990 1995 2000

Ala Lys Val Phe Leu Ala Tyr Pro Gln Gln Ala Met Trp Met Met Thr
2005 2010 2015

Ala Val Ser Lys Ser Ser Tyr Pro Met Arg Val Asn Arg Cys Lys Glu
2020 2025 2030

Ile Leu Asn Lys Ala Ile His Met Lys Lys Ser Leu Glu Lys Phe Val
2035 2040 2045

Gly Asp Ala Thr Arg Leu Thr Asp Lys Leu Leu Glu Leu Cys Asn Lys
2050 2055 2060

Pro Val Asp Gly Ser Ser Ser Thr Leu Ser Met Ser Thr His Phe Lys
2065 2070 2075 2080

Met Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu Ala Thr Phe Ser Glu Ile Leu Ile
2085 2090 2095

Pro Leu Gln Ser Val Met Ile Pro Thr Leu Pro Ser Ile Leu Gly Thr
2100 2105 2110

His Ala Asn His Ala Ser His Glu Pro Phe Pro Gly His Trp Ala Tyr
2115 2120 2125

Ile Ala Gly Phe Asp Asp Met Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Gln Lys
2130 2135 2140

Pro Lys Lys Ile Ser Leu Lys Gly Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Ile Met
2145 2150 2155 2160

Met Cys Lys Pro Lys Asp Asp Leu Arg Lys Asp Cys Arg Leu Met Glu
2165 2170 2175

Phe Asn Ser Leu Ile Asn Lys Cys Leu Arg Lys Asp Ala Glu Ser Arg
2180 2185 2190

Arg Arg Glu Leu His Ile Arg Thr Tyr Ala Val Ile Pro Leu Asn Asp
2195 2200 2205

Glu Cys Gly Ile Ile Glu Trp Val Asn Asn Thr Ala Gly Leu Arg Pro
2210 2215 2220

Ile Leu Thr Lys Leu Tyr Lys Glu Lys Gly Val Tyr Met Thr Gly Lys
2225 2230 2235 2240

Glu Leu Arg Gln Cys Met Leu Pro Lys Ser Ala Ala Leu Ser Glu Lys
2245 2250 2255

Leu Lys Val Phe Arg Glu Phe Leu Leu Pro Arg His Pro Pro Ile Phe
2260 2265 2270

His Glu Trp Phe Leu Arg Thr Phe Pro Asp Pro Thr Ser Trp Tyr Ser
2275 2280 2285

Ser Arg Ser Ala Tyr Cys Arg Ser Thr Ala Val Met Ser Met Val Gly
2290 2295 2300

Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Gly Glu Asn Ile Leu Phe Asp
2305 2310 2315 2320

Ser Leu Thr Gly Glu Cys Val His Val Asp Phe Asn Cys Leu Phe Asn
2325 2330 2335

Lys Gly Glu Thr Phe Glu Val Pro Glu Ile Val Pro Phe Arg Leu Thr
2340 2345 2350

His Asn Met Val Asn Gly Met Gly Pro Met Gly Thr Glu Gly Leu Phe
2355 2360 2365

Arg Arg Ala Cys Glu Val Thr Met Arg Leu Met Arg Asp Gln Arg Glu
2370 2375 2380

Pro Leu Met Ser Val Leu Lys Thr Phe Leu His Asp Pro Leu Val Glu
2385 2390 2395 2400

Trp Ser Lys Pro Val Lys Gly His Ser Lys Ala Pro Leu Asn Glu Thr
2405 2410 2415

Gly Glu Val Val Asn Glu Lys Ala Lys Thr His Val Leu Asp Ile Glu
2420 2425 2430

Gln Arg Leu Gln Gly Val Ile Lys Thr Arg Asn Arg Val Thr Gly Leu
2435 2440 2445

Pro Leu Ser Ile Glu Gly His Val His Tyr Leu Ile Gln Glu Ala Thr
2450 2455 2460

Asp Glu Asn Leu Leu Cys Gln Met Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Tyr Met
2465 2470 2475 2480

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 34:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
(A) DĹŽKA: 9385 bázových párov
(B) TYP: nukleová kyselina
(C) RETAZCOVOSŤ: jeden reťazec
(D) TOPOLOGIA: lineárna

- (ii) TYP MOLEKULY: cDNA
(v) TYP FRAGMENTU: lineárny

- (ix) CHARAKTERISTICKÝ ZNAK:
(A) MENO/KLÚČ: CDS
(B) UMIESTNENIE: 190..9357

- (xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 34:

GCGAGAGGAG TCGGGATCTG CGCTGCAGCC ACCGCCGCGG TTGATACTAC TTGACCTTC 60
CGAGTGCACT GAGGCATACA TCACAATTIG GAATTATGCA TTGGTTTATC AATTTACTTG 120
TTTATTGTCA CCCTGCTGCC CAGATATGAC TTCATGAGGA CAGTGATGTG TGTTCTGAAA 180

TTGTGAACC	ATG	AGT	CTA	GTA	CTT	AAT	GAT	CTG	CTT	ATC	TGC	TGC	CGT		228	
	Met	Ser	Leu	Val	Leu	Asn	Asp	Leu	Leu	Ile	Cys	Cys	Arg			
	1				5					10						
CAA	CTA	GAA	CAT	GAT	AGA	GCT	ACA	GAA	CGA	AAG	AAA	GAA	GTT	GAG	AAA	276
Gln	Leu	Glu	His	Asp	Arg	Ala	Thr	Glu	Arg	Lys	Lys	Glu	Val	Glu	Lys	
	15					20					25					
TTT	AAG	CGC	CTG	ATT	CGA	GAT	CCT	GAA	ACA	ATT	AAA	CAT	CTA	GAT	CGG	324
Phe	Lys	Arg	Leu	Ile	Arg	Asp	Pro	Glu	Thr	Ile	Lys	His	Leu	Asp	Arg	
	30				35					40					45	
CAT	TCA	GAT	TCC	AAA	CAA	GGA	AAA	TAT	TTG	AAT	TGG	GAT	GCT	GTT	TTT	372
His	Ser	Asp	Ser	Lys	Gln	Gly	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Asp	Ala	Val	Phe	
				50					55					60		
AGA	TTT	TTA	CAG	AAA	TAT	ATT	CAG	AAA	GAA	ACA	GAA	TGT	CTG	AGA	ATA	420
Arg	Phe	Leu	Gln	Lys	Tyr	Ile	Gln	Lys	Glu	Thr	Glu	Cys	Leu	Arg	Ile	
			65					70					75			
GCA	AAA	CCA	AAT	GTA	TCA	GCC	TCA	ACA	CAA	GCC	TCC	AGG	CAG	AAA	AAG	468
Ala	Lys	Pro	Asn	Val	Ser	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	Ser	Arg	Gln	Lys	Lys	
		80					85					90				
ATG	CAG	GAA	ATC	AGT	AGT	TTG	GTC	AAA	TAC	TTC	ATC	AAA	TGT	GCA	AAC	516
Met	Gln	Glu	Ile	Ser	Ser	Leu	Val	Lys	Tyr	Phe	Ile	Lys	Cys	Ala	Asn	
	95					100						105				
AGA	AGA	GCA	CCT	AGG	CTA	AAA	TGT	CAA	GAA	CTC	TTA	AAT	TAT	ATC	ATG	564
Arg	Arg	Ala	Pro	Arg	Leu	Lys	Cys	Gln	Glu	Leu	Leu	Asn	Tyr	Ile	Met	
	110				115					120					125	
GAT	ACA	GTG	AAA	GAT	TCA	TCT	AAT	GGT	GCT	ATT	TAC	GGA	GCT	GAT	TGT	612
Asp	Thr	Val	Lys	Asp	Ser	Ser	Asn	Gly	Ala	Ile	Tyr	Gly	Ala	Asp	Cys	
				130					135					140		
AGC	AAC	ATA	CTA	CTC	AAA	GAC	ATT	CTT	TCT	GTG	AGA	AAA	TAC	TGG	TGT	660
Ser	Asn	Ile	Leu	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu	Ser	Val	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	
			145					150						155		
GAA	ATA	TCT	CAG	CAA	CAG	TGG	TTA	GAA	TTG	TTC	TCT	GTG	TAC	TTC	AGG	708
Glu	Ile	Ser	Gln	Gln	Gln	Trp	Leu	Glu	Leu	Phe	Ser	Val	Tyr	Phe	Arg	
		160				165						170				
CTC	TAT	CTG	AAA	CCT	TCA	CAA	GAT	GTT	CAT	AGA	GTT	TTA	GTG	GCT	AGA	756
Leu	Tyr	Leu	Lys	Pro	Ser	Gln	Asp	Val	His	Arg	Val	Leu	Val	Ala	Arg	
	175					180					185					
ATA	ATT	CAT	GCT	GTT	ACC	AAA	GGA	TGC	TGT	TCT	CAG	ACT	GAC	GGA	TTA	804
Ile	Ile	His	Ala	Val	Thr	Lys	Gly	Cys	Cys	Ser	Gln	Thr	Asp	Gly	Leu	
	190				195					200				205		
AAT	TCC	AAA	TTT	TTG	GAC	TTT	TTT	TCC	AAG	GCT	ATT	CAG	TGT	GCG	AGA	852
Asn	Ser	Lys	Phe	Leu	Asp	Phe	Phe	Ser	Lys	Ala	Ile	Gln	Cys	Ala	Arg	
				210					215					220		
CAA	GAA	AAG	AGC	TCT	TCA	GGT	CTA	AAT	CAT	ATC	TTA	GCA	GCT	CTT	ACT	900
Gln	Glu	Lys	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	Thr	
			225					230					235			
ATC	TTC	CTC	AAG	ACT	TTG	GCT	GTC	AAC	TTT	CGA	ATT	CGA	GTG	TGT	GAA	948
Ile	Phe	Leu	Lys	Thr	Leu	Ala	Val	Asn	Phe	Arg	Ile	Arg	Val	Cys	Glu	
		240				245							250			
TTA	GGA	GAT	GAA	ATT	CTT	CCC	ACT	TTG	CTT	TAT	ATT	TGG	ACT	CAA	CAT	996
Leu	Gly	Asp	Glu	Ile	Leu	Pro	Thr	Leu	Leu	Tyr	Ile	Trp	Thr	Gln	His	
	255					260					265					

AGG Arg 270	CTT Leu	AAT Asn	GAT Asp	TCT Ser	TTA Leu 275	AAA Lys	GAA Glu	GTC Val	ATT Ile	ATT Ile 280	GAA Glu	TTA Leu	TTT Phe	CAA Gln	CTG Leu 285	1044
CAA Gln	ATT Ile	TAT Tyr	ATC Ile	CAT His 290	CAT His	CCG Pro	AAA Lys	GGA Gly	GCC Ala 295	AAA Lys	ACC Thr	CAA Gln	GAA Glu	AAA Lys	GGT Gly 300	1092
GCT Ala	TAT Tyr	GAA Glu	TCA Ser 305	ACA Thr	AAA Lys	TGG Trp	AGA Arg	AGT Ser 310	ATT Ile	TTA Leu	TAC Tyr	AAC Asn	TTA Leu	TAT Tyr	GAT Asp	1140
CTG Leu	CTA Leu	GTG Val 320	AAT Asn	GAG Glu	ATA Ile	AGT Ser 325	CAT His	ATA Ile	GGA Gly	AGT Ser	AGA Arg	GGA Gly 330	AAG Lys	TAT Tyr	TCT Ser	1188
TCA Ser 335	GGA Gly	TTT Phe	CGT Arg	AAT Asn	ATT Ile	GCC Ala 340	GTC Val	AAA Lys	GAA Glu	AAT Asn 345	TTG Leu	ATT Ile	GAA Glu	TTG Leu	ATG Met	1236
GCA Ala 350	GAT Asp	ATC Ile	TGT Cys	CAC His	CAG Gln 355	GTT Val	TTT Phe	AAT Asn	GAA Glu	GAT Asp 360	ACC Thr	AGA Arg	TCC Ser	TTG Leu	GAG Glu 365	1284
ATT Ile	TCT Ser	CAA Gln	TCT Ser	TAC Tyr 370	ACT Thr	ACT Thr	ACA Thr	CAA Gln	AGA Arg 375	GAA Glu	TCT Ser	AGT Ser	GAT Asp	TAC Tyr 380	AGT Ser	1332
GTC Val	CCT Pro	TGC Cys	AAA Lys 385	AGG Arg	AAG Lys	AAA Lys	ATA Ile	GAA Glu 390	CTA Leu	GGC Gly	TGG Trp	GAA Glu	GTA Val 395	ATA Ile	AAA Lys	1380
GAT Asp	CAC His	CTT Leu 400	CAG Gln	AAG Lys	TCA Ser	CAG Gln	AAT Asn 405	GAT Asp	TTT Phe	GAT Asp	CTT Leu	GTG Val 410	CCT Pro	TGG Trp	CTA Leu	1428
CAG Gln 415	ATT Ile	GCA Ala	ACC Thr	CAA Gln	TTA Leu 420	ATA Ile	TCA Ser	AAG Lys	TAT Tyr	CCT Pro	GCA Ala 425	AGT Ser	TTA Leu	CCT Pro	AAC Asn	1476
TGT Cys 430	GAG Glu	CTG Leu	TCT Ser	CCA Pro	TTA Leu 435	CTG Leu	ATG Met	ATA Ile	CTA Leu	TCT Ser 440	CAG Gln	CTT Leu	CTA Leu	CCC Pro	CAA Gln 445	1524
CAG Gln	CGA Arg	CAT His	GGG Gly	GAA Glu 450	CGT Arg	ACA Thr	CCA Pro	TAT Tyr	GTG Val 455	TTA Leu	CGA Arg	TGC Cys	CTT Leu	ACG Thr	GAA Glu 460	1572
GTT Val	GCA Ala	TTG Leu	TGT Cys 465	CAA Gln	GAC Asp	AAG Lys	AGG Arg	TCA Ser 470	AAC Asn	CTA Leu	GAA Glu	AGC Ser	TCA Gln	CAA Gln	AAG Lys	1620
TCA Ser	GAT Asp	TTA Leu 480	TTA Leu	AAA Lys	CTC Leu	TGG Trp	AAT Asn 485	AAA Lys	ATT Ile	TGG Trp	TGT Cys	ATT Ile 490	ACC Thr	TTT Phe	CGT Arg	1668
GGT Gly	ATA Ile 495	AGT Ser	TCT Ser	GAG Glu	CAA Gln	ATA Ile	CAA Gln	GCT Ala	GAA Glu	AAC Asn	TTT Phe 505	GGC Gly	TTA Leu	CTT Leu	GGA Gly	1716
GCC Ala 510	ATA Ile	ATT Ile	CAG Gln	GGT Gly	AGT Ser 515	TTA Leu	GTT Val	GAG Glu	GTT Val	GAC Asp 520	AGA Arg	GAA Glu	TTC Phe	TGG Trp	AAG Lys 525	1764
TTA Leu	TTT Phe	ACT Thr	GGG Gly	TCA Ser 530	GCC Ala	TGC Cys	AGA Arg	CCT Pro	TCA Ser 535	TGT Cys	CCT Pro	GCA Ala	GTA Val	TGC Cys	TGT Cys 540	1812

TTG Leu	ACT Thr	TTG Leu	GCA Ala 545	CTG Leu	ACC Thr	ACC Thr	AGT Ser	ATA Ile	GTT Val	CCA Pro	GGA Gly	GCG Ala	GTA Val	AAA Lys	ATG Met	1860
GGA Gly	ATA Ile	GAG Glu	CAA Gln	AAT Asn	ATG Met	TGT Cys	GAA Glu	GTA Val	AAT Asn	AGA Arg	AGC Ser	TTT Phe	TCT Ser	TTA Leu	AAG Lys	1908
GAA Glu	TCA Ser	ATA Ile	ATG Met	AAA Lys	TGG Trp	CTC Leu	TTA Leu	TTC Phe	TAT Tyr	CAG Gln	TTA Leu	GAG Glu	GGT Gly	GAC Asp	TTA Leu	1956
GAA Glu	AAT Asn	AGC Ser	ACA Thr	GAA Glu	GTG Val	CCT Pro	CCA Pro	ATT Ile	CTT Leu	CAC His	AGT Ser	AAT Asn	TTT Phe	CCT Pro	CAT His	2004
CTT Leu	GTA Val	CTG Leu	GAG Glu	AAA Lys	ATT Ile	CTT Leu	GTG Val	AGT Ser	CTC Leu	ACT Thr	ATG Met	AAA Lys	AAC Asn	TGT Cys	AAA Lys	2052
GCT Ala	GCA Ala	ATG Met	AAT Asn	TTT Phe	TTC Phe	CAA Gln	AGC Ser	GTG Val	CCA Pro	GAA Glu	TGT Cys	GAA Glu	CAC His	CAC His	CAA Gln	2100
AAA Lys	GAT Asp	AAA Lys	GAA Glu	GAA Glu	CTT Leu	TCA Ser	TTC Phe	TCA Ser	GAA Glu	GTA Val	GAA Glu	GAA Glu	CTA Leu	TTT Phe	CTT Leu	2148
CAG Gln	ACA Thr	ACT Thr	TTT Phe	GAC Asp	AAG Lys	ATG Met	GAC Asp	TTT Phe	TTA Leu	ACC Thr	ATT Ile	GTG Val	AGA Arg	GAA Glu	TGT Cys	2196
GGT Gly	ATA Ile	GAA Glu	AAG Lys	CAC His	CAG Gln	TCC Ser	AGT Ser	ATT Ile	GGC Gly	TTC Phe	TCT Ser	GTC Val	CAC His	CAG Gln	AAT Asn	2244
CTC Leu	AAG Lys	GAA Glu	TCA Ser	CTG Leu	GAT Asp	CGC Arg	TGT Cys	CTT Leu	CTG Leu	GGA Gly	TTA Leu	TCA Ser	GAA Glu	CAG Gln	CTT Leu	2292
CTG Leu	AAT Asn	AAT Asn	TAC Tyr	TCA Ser	TCT Ser	GAG Glu	ATT Ile	ACA Thr	AAT Asn	TCA Ser	GAA Glu	ACT Thr	CTT Leu	GTC Val	CGG Arg	2340
TGT Cys	TCA Ser	CGT Arg	CTT Leu	TTG Leu	GTG Val	GGT Gly	GTC Val	CTT Leu	GGC Gly	TGC Cys	TAC Tyr	TGT Cys	TAC Tyr	ATG Met	GGT Gly	2388
GTA Val	ATA Ile	GCT Ala	GAA Glu	GAG Glu	GAA Glu	GCA Ala	TAT Tyr	AAG Lys	TCA Ser	GAA Glu	TTA Leu	TTC Phe	CAG Gln	AAA Lys	GCC Ala	2436
AAC Asn	TCT Ser	CTA Leu	ATG Met	CAA Gln	TGT Cys	GCA Ala	GGA Gly	GAA Glu	AGT Ser	ATC Ile	ACT Thr	CTG Leu	TTT Phe	AAA Lys	AAT Asn	2484
AAG Lys	ACA Thr	AAT Asn	GAG Glu	GAA Glu	TTC Phe	AGA Arg	ATT Ile	GGT Gly	TCC Ser	TTG Leu	AGA Arg	AAT Asn	ATG Met	ATG Met	CAG Gln	2532
CTA Leu	TGT Cys	ACA Thr	CGT Arg	TGC Cys	TTG Leu	AGC Ser	AAC Asn	TGT Cys	ACC Thr	AAG Lys	AAG Lys	AGT Ser	CCA Pro	AAT Asn	AAG Lys	2580
ATT Ile	GCA Ala	TCT Ser	GGC Gly	TTT Phe	TTC Phe	CTG Leu	CGA Arg	TTG Leu	TTA Leu	ACA Thr	TCA Ser	AAG Lys	CTA Leu	ATG Met	AAT Asn	2628

GAC Asp 815	ATT Ile	GCA Ala	GAT Asp	ATT Ile	TGT Cys	AAA Lys 820	AGT Ser	TTA Leu	GCA Ala	TCC Ser	TTC Phe 825	ATC Ile	AAA Lys	AAG Lys	CCA Pro	2676
TTT Phe 830	GAC Asp	CGT Arg	GGA Gly	GAA Glu	GTA Val 835	GAA Glu	TCA Ser	ATG Met	GAA Glu	GAT Asp 840	GAT Asp	ACT Thr	AAT Asn	GGA Gly	AAT Asn 845	2724
CTA Leu	ATG Met	GAG Glu	GTG Val	GAG Glu 850	GAT Asp	CAG Gln	TCA Ser	TCC Ser	ATG Met 855	AAT Asn	CTA Leu	TTT Phe	AAC Asn	GAT Asp 860	TAC Tyr	2772
CCT Pro	GAT Asp	AGT Ser	AGT Ser 865	GTT Val	AGT Ser	GAT Asp	GCA Ala	AAC Asn 870	GAA Glu	CCT Pro	GGA Gly	GAG Glu	AGC Ser 875	CAA Gln	AGT Ser	2820
ACC Thr	ATA Ile	GGT Gly 880	GCC Ala	ATT Ile	AAT Asn	CCT Pro	TTA Leu 885	GCT Ala	GAA Glu	GAA Glu	TAT Tyr	CTG Leu 890	TCA Ser	AAG Lys	CAA Gln	2868
GAT Asp 895	CTA Leu	CTT Leu	TTC Phe	TTA Leu	GAC Asp	ATG Met 900	CTC Leu	AAG Lys	TTC Phe	TTG Leu	TGT Cys 905	TTG Leu	TGT Cys	GTA Val	ACT Thr	2916
ACT Thr 910	GCT Ala	CAG Gln	ACC Thr	AAT Asn	ACT Thr 915	GTG Val	TCC Ser	TTT Phe	AGG Arg	GCA Ala 920	GCT Ala	GAT Asp	ATT Ile	CGG Arg	AGG Arg 925	2964
AAA Lys	TTG Leu	TTA Leu	ATG Met	TTA Leu 930	ATT Ile	GAT Asp	TCT Ser	AGC Ser	ACG Thr 935	CTA Leu	GAA Glu	CCT Pro	ACC Thr	AAA Lys 940	TCC Ser	3012
CTC Leu	CAC His	CTG Leu	CAT His 945	ATG Met	TAT Tyr	CTA Leu	ATG Met	CTT Leu 950	TTA Leu	AAG Lys	GAG Glu	CTT Leu	CCT Pro 955	GGA Gly	GAA Glu	3060
GAG Glu	TAC Tyr	CCC Pro 960	TTG Leu	CCA Pro	ATG Met	GAA Glu	GAT Asp 965	GTT Val	CTT Leu	GAA Glu	CTT Leu	CTG Leu 970	AAA Lys	CCA Pro	CTA Leu	3108
TCC Ser 975	AAT Asn	GTG Val	TGT Cys	TCT Ser	TTG Leu	TAT Tyr 980	CGT Arg	CGT Arg	GAC Asp	CAA Gln	GAT Asp 985	GTT Val	TGT Cys	AAA Lys	ACT Thr	3156
ATT Ile 990	TTA Leu	AAC Asn	CAT His	GTC Val 995	CTT Leu	CAT His	GTA Val	GTG Val	AAA Lys	AAC Asn 1000	CTA Leu	GGT Gly	CAA Gln	AGC Ser	AAT Asn 1005	3204
ATG Met	GAC Asp	TCT Ser	GAG Glu	AAC Asn 1010	ACA Thr	AGG Arg	GAT Asp	GCT Ala	CAA Gln 1015	GGA Gly	CAG Gln	TTT Phe	CTT Leu 1020	ACA Thr	GTA Val	3252
ATT Ile	GGA Gly	GCA Ala	TTT Phe 1025	TGG Trp	CAT His	CTA Leu	ACA Thr	AAG Lys 1030	GAG Glu	AGG Arg	AAA Lys	TAT Tyr	ATA Ile 1035	TTC Phe	TCT Ser	3300
GTA Val	AGA Arg	ATG Met	GCC Ala 1040	CTA Leu	GTA Val	AAT Asn	TGC Cys 1045	CTT Leu	AAA Lys	ACT Thr	TTG Leu	CTT Leu	GAG Glu	GCT Ala	GAT Asp	3348
CCT Pro	TAT Tyr 1055	TCA Ser	AAA Lys	TGG Trp	GCC Ala	ATT Ile 1060	CTT Leu	AAT Asn	GTA Val	ATG Met	GGA Gly 1065	AAA Lys	GAC Asp	TTT Phe	CCT Pro	3396
GTA Val 1070	AAT Asn	GAA Glu	GTA Val	TTT Phe 1075	ACA Thr	CAA Gln	TTT Phe	CTT Leu	GCT Ala	GAC Asp 1080	AAT Asn	CAT His	CAC His	CAA Gln	GTT Val 1085	3444

CGC ATG TTG GCT GCA GAG TCA ATC AAT AGA TTG TTC CAG GAC ACG AAG	3492
Arg Met Leu Ala Ala Glu Ser Ile Asn Arg Leu Phe Gln Asp Thr Lys	
1090 1095 1100	
GGA GAT TCT TCC AGG TTA CTG AAA GCA CTT CCT TTG AAG CTT CAG CAA	3540
Gly Asp Ser Ser Arg Leu Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Leu Gln Gln	
1105 1110 1115	
ACA GCT TTT GAA AAT GCA TAC TTG AAA GCT CAG GAA GGA ATG AGA GAA	3588
Thr Ala Phe Glu Asn Ala Tyr Leu Lys Ala Gln Glu Gly Met Arg Glu	
1120 1125 1130	
ATG TCC CAT AGT GCT GAG AAC CCT GAA ACT TTG GAT GAA ATT TAT AAT	3636
Met Ser His Ser Ala Glu Asn Pro Glu Thr Leu Asp Glu Ile Tyr Asn	
1135 1140 1145	
AGA AAA TCT GTT TTA CTG ACG TTG ATA GCT GTG GTT TTA TCC TGT AGC	3684
Arg Lys Ser Val Leu Leu Thr Leu Ile Ala Val Val Leu Ser Cys Ser	
1150 1155 1160 1165	
CCT ATC TGC GAA AAA CAG GCT TTG TTT GCC CTG TGT AAA TCT GTG AAA	3732
Pro Ile Cys Glu Lys Gln Ala Leu Phe Ala Leu Cys Lys Ser Val Lys	
1170 1175 1180	
GAG AAT GGA TTA GAA CCT CAC CTT GTG AAA AAG GTT TTA GAG AAA GTT	3780
Glu Asn Gly Leu Glu Pro His Leu Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Val	
1185 1190 1195	
TCT GAA ACT TTT GGA TAT AGA CGT TTA GAA GAC TTT ATG GCA TCT CAT	3828
Ser Glu Thr Phe Gly Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Phe Met Ala Ser His	
1200 1205 1210	
TTA GAT TAT CTG GTT TTG GAA TGG CTA AAT CTT CAA GAT ACT GAA TAC	3876
Leu Asp Tyr Leu Val Leu Glu Trp Leu Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr	
1215 1220 1225	
AAC TTA TCT TCT TTT CCT TTT ATT TTA TTA AAC TAC ACA AAT ATT GAG	3924
Asn Leu Ser Ser Phe Pro Phe Ile Leu Leu Asn Tyr Thr Asn Ile Glu	
1230 1235 1240 1245	
GAT TTC TAT AGA TCT TGT TAT AAG GTT TTG ATT CCA CAT CTG GTG ATT	3972
Asp Phe Tyr Arg Ser Cys Tyr Lys Val Leu Ile Pro His Leu Val Ile	
1250 1255 1260	
AGA AGT CAT TTT GAT GAG GTG AAG TCC ATT GCT AAT CAG ATT CAA GAG	4020
Arg Ser His Phe Asp Glu Val Lys Ser Ile Ala Asn Gln Ile Gln Glu	
1265 1270 1275	
GAC TGG AAA AGT CTT CTA ACA GAC TGC TTT CCA AAG ATT CTT GTA AAT	4068
Asp Trp Lys Ser Leu Leu Thr Asp Cys Phe Pro Lys Ile Leu Val Asn	
1280 1285 1290	
ATT CTT CCT TAT TTT GCC TAT GAG GGT ACC AGA GAC AGT GGG ATG GCA	4116
Ile Leu Pro Tyr Phe Ala Tyr Glu Gly Thr Arg Asp Ser Gly Met Ala	
1295 1300 1305	
CAG CAA AGA GAG ACT GCT ACC AAG GTC TAT GAT ATG CTT AAA AGT GAA	4164
Gln Gln Arg Glu Thr Ala Thr Lys Val Tyr Asp Met Leu Lys Ser Glu	
1310 1315 1320 1325	
AAC TTA TTG GGA AAA CAG ATT GAT CAC TTA TTC ATT AGT AAT TTA CCA	4212
Asn Leu Leu Gly Lys Gln Ile Asp His Leu Phe Ile Ser Asn Leu Pro	
1330 1335 1340	
GAG ATT GTG GTG GAG TTA TTG ATG ACG TTA CAT GAG CCA GCA AAT TCT	4260
Glu Ile Val Val Glu Leu Leu Met Thr Leu His Glu Pro Ala Asn Ser	
1345 1350 1355	

AGT GCC AGT CAG AGC ACT GAC CTC TGT GAC TTT TCA GGG GAT TTG GAT Ser Ala Ser Gln Ser Thr Asp Leu Cys Asp Phe Ser Gly Asp Leu Asp 1360 1365 1370	4308
CCT GCT CCT AAT CCA CCT CAT TTT CCA TCG CAT GTG ATT AAA GCA ACA Pro Ala Pro Asn Pro Pro His Phe Pro Ser His Val Ile Lys Ala Thr 1375 1380 1385	4356
TTT GCC TAT ATC AGC AAT TGT CAT AAA ACC AAG TTA AAA AGC ATT TTA Phe Ala Tyr Ile Ser Asn Cys His Lys Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu 1390 1395 1400 1405	4404
GAA ATT CTT TCC AAA AGC CCT GAT TCC TAT CAG AAA ATT CTT CTT GCC Glu Ile Leu Ser Lys Ser Pro Asp Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala 1410 1415 1420	4452
ATA TGT GAG CAA GCA GCT GAA ACA AAT AAT GTT TAT AAG AAG CAC AGA Ile Cys Glu Gln Ala Ala Glu Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg 1425 1430 1435	4500
ATT CTT AAA ATA TAT CAC CTG TTT GTT AGT TTA TTA CTG AAA GAT ATA Ile Leu Lys Ile Tyr His Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile 1440 1445 1450	4548
AAA AGT GGC TTA GGA GGA GCT TGG GCC TTT GTT CTT CGA GAC GTT ATT Lys Ser Gly Leu Gly Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile 1455 1460 1465	4596
TAT ACT TTG ATT CAC TAT ATC AAC CAA AGG CCT TCT TGT ATC ATG GAT Tyr Thr Leu Ile His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp 1470 1475 1480 1485	4644
GTG TCA TTA CGT AGC TTC TCC CTT TGT TGT GAC TTA TTA AGT CAG GTT Val Ser Leu Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln Val 1490 1495 1500	4692
TGC CAG ACA GCC GTG ACT TAC TGT AAG GAT GCT CTA GAA AAC CAT CTT Cys Gln Thr Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn His Leu 1505 1510 1515	4740
CAT GTT ATT GTT GGT ACA CTT ATA CCC CTT GTG TAT GAG CAG GTG GAG His Val Ile Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu Gln Val Glu 1520 1525 1530	4788
GTT CAG AAA CAG GTA TTG GAC TTG TTG AAA TAC TTA GTG ATA GAT AAC Val Gln Lys Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu Val Ile Asp Asn 1535 1540 1545	4836
AAG GAT AAT GAA AAC CTC TAT ATC ACG ATT AAG CTT TTA GAT CCT TTT Lys Asp Asn Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys Leu Leu Asp Pro Phe 1550 1555 1560 1565	4884
CCT GAC CAT GTT GTT TTT AAG GAT TTG CGT ATT ACT CAG CAA AAA ATC Pro Asp His Val Val Phe Lys Asp Leu Arg Ile Thr Gln Gln Lys Ile 1570 1575 1580	4932
AAA TAC AGT AGA GGA CCC TTT TCA CTC TTG GAG GAA ATT AAC CAT TTT Lys Tyr Ser Arg Gly Pro Phe Ser Leu Leu Glu Glu Ile Asn His Phe 1585 1590 1595	4980
CTC TCA GTA AGT GTT TAT GAT GCA CTT CCA TTG ACA AGA CTT GAA GGA Leu Ser Val Ser Val Tyr Asp Ala Leu Pro Leu Thr Arg Leu Glu Gly 1600 1605 1610	5028
CTA AAG GAT CTT CGA AGA CAA CTG GAA CTA CAT AAA GAT CAG ATG GTG Leu Lys Asp Leu Arg Arg Gln Leu Glu Leu His Lys Asp Gln Met Val 1615 1620 1625	5076

GAC ATT ATG AGA GCT TCT CAG GAT AAT CCG CAA GAT GGG ATT ATG GTG Asp Ile Met Arg Ala Ser Gln Asp Asn Pro Gln Asp Gly Ile Met Val 1630 1635 1640 1645	5124
AAA CTA GTT GTC AAT TTG TTG CAG TTA TCC AAG ATG GCA ATA AAC CAC Lys Leu Val Val Asn Leu Leu Gln Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His 1650 1655 1660	5172
ACT GGT GAA AAA GAA GTT CTA GAG GCT GTT GGA AGC TGC TTG GGA GAA Thr Gly Glu Lys Glu Val Leu Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu 1665 1670 1675	5220
GTG GGT CCT ATA GAT TTC TCT ACC ATA GCT ATA CAA CAT AGT AAA GAT Val Gly Pro Ile Asp Phe Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp 1680 1685 1690	5268
GCA TCT TAT ACC AAG GCC CTT AAG TTA TTT GAA GAT AAA GAA CTT CAG Ala Ser Tyr Thr Lys Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln 1695 1700 1705	5316
TGG ACC TTC ATA ATG CTG ACC TAC CTG AAT AAC ACA CTG GTA GAA GAT Trp Thr Phe Ile Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp 1710 1715 1720 1725	5364
TGT GTC AAA GTT CGA TCA GCA GCT GTT ACC TGT TTG AAA AAC ATT TTA Cys Val Lys Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile Leu 1730 1735 1740	5412
GCC ACA AAG ACT GGA CAT AGT TTC TGG GAG ATT TAT AAG ATG ACA ACA Ala Thr Lys Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met Thr Thr 1745 1750 1755	5460
GAT CCA ATG CTG GCC TAT CTA CAG CCT TTT AGA ACA TCA AGA AAA AAG Asp Pro Met Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser Arg Lys Lys 1760 1765 1770	5508
TTT TTA GAA GTA CCC AGA TTT GAC AAA GAA AAC CCT TTT GAA GGC CTG Phe Leu Glu Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro Phe Glu Gly Leu 1775 1780 1785	5556
GAT GAT ATA AAT CTG TGG ATT CCT CTA AGT GAA AAT CAT GAC ATT TGG Asp Asp Ile Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu Asn His Asp Ile Trp 1790 1795 1800 1805	5604
ATA AAG ACA CTG ACT TGT GCT TTT TTG GAC AGT GGA GGC ACA AAA TGT Ile Lys Thr Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp Ser Gly Gly Thr Lys Cys 1810 1815 1820	5652
GAA ATT CTT CAA TTA TTA AAG CCA ATG TGT GAA GTG AAA ACT GAC TTT Glu Ile Leu Gln Leu Leu Lys Pro Met Cys Glu Val Lys Thr Asp Phe 1825 1830 1835	5700
TGT CAG ACT GTA CTT CCA TAC TTG ATT CAT GAT ATT TTA CTC CAA GAT Cys Gln Thr Val Leu Pro Tyr Leu Ile His Asp Ile Leu Leu Gln Asp 1840 1845 1850	5748
ACA AAT GAA TCA TGG AGA AAT CTG CTT TCT ACA CAT GTT CAG GGA TTT Thr Asn Glu Ser Trp Arg Asn Leu Leu Ser Thr His Val Gln Gly Phe 1855 1860 1865	5796
TTC ACC AGC TGT CTT CGA CAC TTC TCG CAA ACG AGC CGA TCC ACA ACC Phe Thr Ser Cys Leu Arg His Phe Ser Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr 1870 1875 1880 1885	5844
CCT GCA AAC TTG GAT TCA GAG TCA GAG CAC TTT TTC CGA TGC TGT TTG Pro Ala Asn Leu Asp Ser Glu Ser Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu 1890 1895 1900	5892

GAT AAA AAA TCA CAA AGA ACA ATG CTT GCT GTT GTG GAC TAC ATG AGA Asp Lys Lys Ser Gln Arg Thr Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg 1905 1910 1915	5940
AGA CAA AAG AGA CCT TCT TCA GGA ACA ATT TTT AAT GAT GCT TTC TGG Arg Gln Lys Arg Pro Ser Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp 1920 1925 1930	5988
CTG GAT TTA AAT TAT CTA GAA GTT GCC AAG GTA GCT CAG TCT TGT GCT Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala 1935 1940 1945	6036
GCT CAC TTT ACA GCT TTA CTC TAT GCA GAA ATC TAT GCA GAT AAG AAA Ala His Phe Thr Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys 1950 1955 1960 1965	6084
AGT ATG GAT GAT CAA GAG AAA AGA AGT CTT GCA TTT GAA GAA GGA AGC Ser Met Asp Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly Ser 1970 1975 1980	6132
CAG AGT ACA ACT ATT TCT AGC TTG AGT GAA AAA AGT AAA GAA GAA ACT Gln Ser Thr Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu Glu Thr 1985 1990 1995	6180
GGA ATA AGT TTA CAG GAT CTT CTC TTA GAA ATC TAC AGA AGT ATA GGG Gly Ile Ser Leu Gln Asp Leu Leu Glu Ile Tyr Arg Ser Ile Gly 2000 2005 2010	6228
GAG CCA GAT AGT TTG TAT GGC TGT GGT GGA GGG AAG ATG TTA CAA CCC Glu Pro Asp Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Lys Met Leu Gln Pro 2015 2020 2025	6276
ATT ACT AGA CTA CGA ACA TAT GAA CAC GAA GCA ATG TGG GGC AAA GCC Ile Thr Arg Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala Met Trp Gly Lys Ala 2030 2035 2040 2045	6324
CTA GTA ACA TAT GAC CTC GAA ACA GCA ATC CCC TCA TCA ACA CGC CAG Leu Val Thr Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile Pro Ser Ser Thr Arg Gln 2050 2055 2060	6372
GCA GGA ATC ATT CAG GCC TTG CAG AAT TTG GGA CTC TGC CAT ATT CTT Ala Gly Ile Ile Gln Ala Leu Gln Asn Leu Gly Leu Cys His Ile Leu 2065 2070 2075	6420
TCC GTC TAT TTA AAA GGA TTG GAT TAT GAA AAT AAA GAC TGG TGT CCT Ser Val Tyr Leu Lys Gly Leu Asp Tyr Glu Asn Lys Asp Trp Cys Pro 2080 2085 2090	6468
GAA CTA GAA GAA CTT CAT TAC CAA GCA GCA TGG AGG AAT ATG CAG TGG Glu Leu Glu Glu Leu His Tyr Gln Ala Ala Trp Arg Asn Met Gln Trp 2095 2100 2105	6516
GAC CAT TGC ACT TCC GTC AGC AAA GAA GTA GAA GGA ACC AGT TAC CAT Asp His Cys Thr Ser Val Ser Lys Glu Val Glu Gly Thr Ser Tyr His 2110 2115 2120 2125	6564
GAA TCA TTG TAC AAT GCT CTA CAA TCT CTA AGA GAC AGA GAA TTC TCT Glu Ser Leu Tyr Asn Ala Leu Gln Ser Leu Arg Asp Arg Glu Phe Ser 2130 2135 2140	6612
ACA TTT TAT GAA AGT CTC AAA TAT GCC AGA GTA AAA GAA GTG GAA GAG Thr Phe Tyr Glu Ser Leu Lys Tyr Ala Arg Val Lys Glu Val Glu Glu 2145 2150 2155	6660
ATG TGT AAG CGC AGC CTT GAG TCT GTG TAT TCG CTC TAT CCC ACA CTT Met Cys Lys Arg Ser Leu Glu Ser Val Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr Leu 2160 2165 2170	6708

AGC Ser	AGG Arg	TTG Leu	CAG Gln	GCC Ala	ATT Ile	GGA Gly	GAG Glu	CTG Leu	GAA Glu	AGC Ser	ATT Ile	GGG Gly	GAG Glu	CTT Leu	TTC Phe	6756
	2175					2180					2185					
TCA Ser	AGA Arg	TCA Ser	GTC Val	ACA Thr	CAT His	AGA Arg	CAA Gln	CTC Leu	TCT Ser	GAA Glu	GTA Val	TAT Tyr	ATT Ile	AAG Lys	TGG Trp	6804
	2190				2195					2200					2205	
CAG Gln	AAA Lys	CAC His	TCC Ser	CAG Gln	CTT Leu	CTC Leu	AAG Lys	GAC Asp	AGT Ser	GAT Asp	TTT Phe	AGT Ser	TTT Phe	CAG Gln	GAG Glu	6852
				2210					2215					2220		
CCT Pro	ATC Ile	ATG Met	GCT Ala	CTA Leu	CGC Arg	ACA Thr	GTC Val	ATT Ile	TTG Leu	GAG Glu	ATC Ile	CTG Leu	ATG Met	GAA Glu	AAG Lys	6900
			2225					2230					2235			
GAA Glu	ATG Met	GAC Asp	AAC Asn	TCA Ser	CAA Gln	AGA Arg	GAA Glu	TGT Cys	ATT Ile	AAG Lys	GAC Asp	ATT Ile	CTC Leu	ACC Thr	AAA Lys	6948
		2240					2245					2250				
CAC His	CTT Leu	GTA Val	GAA Glu	CTC Leu	TCT Ser	ATA Ile	CTG Leu	GCC Ala	AGA Arg	ACT Thr	TTC Phe	AAG Lys	AAC Asn	ACT Thr	CAG Gln	6996
		2255				2260					2265					
CTC Leu	CCT Pro	GAA Glu	AGG Arg	GCA Ala	ATA Ile	TTT Phe	CAA Gln	ATT Ile	AAA Lys	CAG Gln	TAC Tyr	AAT Asn	TCA Ser	GTT Val	AGC Ser	7044
	2270				2275					2280					2285	
TGT Cys	GGA Gly	GTC Val	TCT Ser	GAG Glu	TGG Trp	CAG Gln	CTG Leu	GAA Glu	GAA Glu	GCA Ala	CAA Gln	GTA Val	TTC Phe	TGG Trp	GCA Ala	7092
				2290				2295						2300		
AAA Lys	AAG Lys	GAG Glu	CAG Gln	AGT Ser	CTT Leu	GCC Ala	CTG Leu	AGT Ser	ATT Ile	CTC Leu	AAG Lys	CAA Gln	ATG Met	ATC Ile	AAG Lys	7140
			2305					2310					2315			
AAG Lys	TTG Leu	GAT Asp	GCC Ala	AGC Ser	TGT Cys	GCA Ala	GCG Ala	AAC Asn	AAT Asn	CCC Pro	AGC Ser	CTA Leu	AAA Lys	CTT Leu	ACA Thr	7188
		2320				2325						2330				
TAC Tyr	ACA Thr	GAA Glu	TGT Cys	CTG Leu	AGG Arg	GTT Val	TGT Cys	GGC Gly	AAC Asn	TGG Trp	TTA Leu	GCA Ala	GAA Glu	ACG Thr	TGC Cys	7236
	2335					2340					2345					
TTA Leu	GAA Glu	AAT Asn	CCT Pro	GCG Ala	GTC Val	ATC Ile	ATG Met	CAG Gln	ACC Thr	TAT Tyr	CTA Leu	GAA Glu	AAG Lys	GCA Ala	GTA Val	7284
	2350				2355					2360					2365	
GAA Glu	GTT Val	GCT Ala	GGA Gly	AAT Asn	TAT Tyr	GAT Asp	GGA Gly	GAA Glu	AGT Ser	AGT Ser	GAT Asp	GAG Glu	CTA Leu	AGA Arg	AAT Asn	7332
				2370					2375					2380		
GGA Gly	AAA Lys	ATG Met	AAG Lys	GCA Ala	TTT Phe	CTC Leu	TCA Ser	TTA Leu	GCC Ala	CGG Arg	TTT Phe	TCA Ser	GAT Asp	ACT Thr	CAA Gln	7380
			2385					2390					2395			
TAC Tyr	CAA Gln	AGA Arg	ATT Ile	GAA Glu	AAC Asn	TAC Tyr	ATG Met	AAA Lys	TCA Ser	TCG Ser	GAA Glu	TTT Phe	GAA Glu	AAC Asn	AAG Lys	7428
		2400					2405					2410				
CAA Gln	GCT Ala	CTC Leu	CTG Leu	AAA Lys	AGA Arg	GCC Ala	AAA Lys	GAG Glu	GAA Glu	GTA Val	GGT Gly	CTC Leu	CTT Leu	AGG Arg	GAA Glu	7476
	2415					2420					2425					
CAT His	AAA Lys	ATT Ile	CAG Gln	ACA Thr	AAC Asn	AGA Arg	TAC Tyr	ACA Thr	GTA Val	AAG Lys	GTT Val	CAG Gln	CGA Arg	GAG Glu	CTG Leu	7524
	2430				2435					2440					2445	

GAG	TTG	GAT	GAA	TTA	GCC	CTG	CGT	GCA	CTG	AAA	GAG	GAT	CGT	AAA	CGC	7572
Glu	Leu	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Arg	Ala	Leu	Lys	Glu	Asp	Arg	Lys	Arg	
				2450					2455					2460		
TTC	TTA	TGT	AAA	GCA	GTT	GAA	AAT	TAT	ATC	AAC	TGC	TTA	TTA	AGT	GGA	7620
Phe	Leu	Cys	Lys	Ala	Val	Glu	Asn	Tyr	Ile	Asn	Cys	Leu	Leu	Ser	Gly	
			2465					2470						2475		
GAA	GAA	CAT	GAT	ATG	TGG	GTA	TTC	CGG	CTT	TGT	TCC	CTC	TGG	CTT	GAA	7668
Glu	Glu	His	Asp	Met	Trp	Val	Phe	Arg	Leu	Cys	Ser	Leu	Trp	Leu	Glu	
		2480						2485					2490			
AAT	TCT	GGA	GTT	TCT	GAA	GTC	AAT	GGC	ATG	ATG	AAG	AGA	GAC	GGA	ATG	7716
Asn	Ser	Gly	Val	Ser	Glu	Val	Asn	Gly	Met	Met	Lys	Arg	Asp	Gly	Met	
	2495					2500						2505				
AAG	ATT	CCA	ACA	TAT	AAA	TTT	TTG	CCT	CTT	ATG	TAC	CAA	TTG	GCT	GCT	7764
Lys	Ile	Pro	Thr	Tyr	Lys	Phe	Leu	Pro	Leu	Met	Tyr	Gln	Leu	Ala	Ala	
2510					2515					2520					2525	
AGA	ATG	GGG	ACC	AAG	ATG	ATG	GGA	GGC	CTA	GGA	TTT	CAT	GAA	GTC	CTC	7812
Arg	Met	Gly	Thr	Lys	Met	Met	Gly	Gly	Leu	Gly	Phe	His	Glu	Val	Leu	
				2530					2535					2540		
AAT	AAT	CTA	ATC	TCT	AGA	ATT	TCA	ATG	GAT	CAC	CCC	CAT	CAC	ACT	TTG	7860
Asn	Asn	Leu	Ile	Ser	Arg	Ile	Ser	Met	Asp	His	Pro	His	His	Thr	Leu	
			2545					2550						2555		
TTT	ATT	ATA	CTG	GCC	TTA	GCA	AAT	GCA	AAC	AGA	GAT	GAA	TTT	CTG	ACT	7908
Phe	Ile	Ile	Leu	Ala	Leu	Ala	Asn	Ala	Asn	Arg	Asp	Glu	Phe	Leu	Thr	
			2560				2565					2570				
AAA	CCA	GAG	GTA	GCC	AGA	AGA	AGC	AGA	ATA	ACT	AAA	AAT	GTG	CCT	AAA	7956
Lys	Pro	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	Ser	Arg	Ile	Thr	Lys	Asn	Val	Pro	Lys	
	2575					2580						2585				
CAA	AGC	TCT	CAG	CTT	GAT	GAG	GAT	CGA	ACA	GAG	GCT	GCA	AAT	AGA	ATA	8004
Gln	Ser	Ser	Gln	Leu	Asp	Glu	Asp	Arg	Thr	Glu	Ala	Ala	Asn	Arg	Ile	
2590					2595					2600					2605	
ATA	TGT	ACT	ATC	AGA	AGT	AGG	AGA	CCT	CAG	ATG	GTC	AGA	AGT	GTT	GAG	8052
Ile	Cys	Thr	Ile	Arg	Ser	Arg	Arg	Pro	Gln	Met	Val	Arg	Ser	Val	Glu	
				2610					2615					2620		
GCA	CTT	TGT	GAT	GCT	TAT	ATT	ATA	TTA	GCA	AAC	TTA	GAT	GCC	ACT	CAG	8100
Ala	Leu	Cys	Asp	Ala	Tyr	Ile	Ile	Leu	Ala	Asn	Leu	Asp	Ala	Thr	Gln	
			2625					2630						2635		
TGG	AAG	ACT	CAG	AGA	AAA	GGC	ATA	AAT	ATT	CCA	GCA	GAC	CAG	CCA	ATT	8148
Trp	Lys	Thr	Gln	Arg	Lys	Gly	Ile	Asn	Ile	Pro	Ala	Asp	Gln	Pro	Ile	
		2640				2645							2650			
ACT	AAA	CTT	AAG	AAT	TTA	GAA	GAT	GTT	GTT	GTC	CCT	ACT	ATG	GAA	ATT	8196
Thr	Lys	Leu	Lys	Asn	Leu	Glu	Asp	Val	Val	Val	Pro	Thr	Met	Glu	Ile	
	2655					2660					2665					
AAG	GTG	GAC	CAC	ACA	GGA	GAA	TAT	GGA	AAT	CTG	GTG	ACT	ATA	CAG	TCA	8244
Lys	Val	Asp	His	Thr	Gly	Glu	Tyr	Gly	Asn	Leu	Val	Thr	Ile	Gln	Ser	
2670					2675					2680					2685	
TTT	AAA	GCA	GAA	TTT	CGC	TTA	GCA	GGA	GGT	GTA	AAT	TTA	CCA	AAA	ATA	8292
Phe	Lys	Ala	Glu	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	Gly	Val	Asn	Leu	Pro	Lys	Ile	
			2690					2695						2700		
ATA	GAT	TGT	GTA	GGT	TCC	GAT	GGC	AAG	GAG	AGG	AGA	CAG	CTT	GTT	AAG	8340
Ile	Asp	Cys	Val	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Glu	Arg	Arg	Gln	Leu	Val	Lys	
			2705					2710						2715		

GGC Gly	CGT Arg	GAT Asp	GAC Asp	CTG Leu	AGA Arg	CAA Gln	GAT Asp	GCT Ala	GTC Val	ATG Met	CAA Gln	CAG Gln	GTC Val	TTC Phe	CAG Gln	8388
		2720					2725					2730				
ATG Met	TGT Cys	AAT Asn	ACA Thr	TTA Leu	CTG Leu	CAG Gln	AGA Arg	AAC Asn	ACG Thr	GAA Glu	ACT Thr	AGG Arg	AAG Lys	AGG Arg	AAA Lys	8436
	2735					2740					2745					
TTA Leu	ACT Thr	ATC Ile	TGT Cys	ACT Thr	TAT Tyr	AAG Lys	GTG Val	GTT Val	CCC Pro	CTC Leu	TCT Ser	CAG Gln	CGA Arg	AGT Ser	GGT Gly	8484
		2750			2755					2760					2765	
GTT Val	CTT Leu	GAA Glu	TGG Trp	TGC Cys	ACA Thr	GGA Gly	ACT Thr	GTC Val	CCC Pro	ATT Ile	GGT Gly	GAA Glu	TTT Phe	CTT Leu	GTT Val	8532
				2770					2775					2780		
AAC Asn	AAT Asn	GAA Glu	GAT Asp	GGT Gly	GCT Ala	CAT His	AAA Lys	AGA Arg	TAC Tyr	AGG Arg	CCA Pro	AAT Asn	GAT Asp	TTC Phe	AGT Ser	8580
			2785					2790					2795			
GCC Ala	TTT Phe	CAG Gln	TGC Cys	CAA Gln	AAG Lys	AAA Lys	ATG Met	ATG Met	GAG Glu	GTG Val	CAA Gln	AAA Lys	AAG Lys	TCT Ser	TTT Phe	8628
		2800					2805						2810			
GAA Glu	GAG Glu	AAA Lys	TAT Tyr	GAA Glu	GTC Val	TTC Phe	ATG Met	GAT Asp	GTT Val	TGC Cys	CAA Gln	AAT Asn	TTT Phe	CAA Gln	CCA Pro	8676
		2815				2820					2825					
GTT Val	TTC Phe	CGT Arg	TAC Tyr	TTC Phe	TGC Cys	ATG Met	GAA Glu	AAA Lys	TTC Phe	TTG Leu	GAT Asp	CCA Pro	GCT Ala	ATT Ile	TGG Trp	8724
		2830			2835					2840					2845	
TTT Phe	GAG Glu	AAG Lys	CGA Arg	TTG Leu	GCT Ala	TAT Tyr	ACG Thr	CGC Arg	AGT Ser	GTA Val	GCT Ala	ACT Thr	TCT Ser	TCT Ser	ATT Ile	8772
				2850					2855					2860		
GTT Val	GGT Gly	TAC Tyr	ATA Ile	CTT Leu	GGA Gly	CTT Leu	GGT Gly	GAT Asp	AGA Arg	CAT His	GTA Val	CAG Gln	AAT Asn	ATC Ile	TTG Leu	- 8820
			2865					2870				2875				
ATA Ile	AAT Asn	GAG Glu	CAG Gln	TCA Ser	GCA Ala	GAA Glu	CTT Leu	GTA Val	CAT His	ATA Ile	GAT Asp	CTA Leu	GGT Gly	GTT Val	GCT Ala	8868
		2880				2885						2890				
TTT Phe	GAA Glu	CAG Gln	GGC Gly	AAA Lys	ATC Ile	CTT Leu	CCT Pro	ACT Thr	CCT Pro	GAG Glu	ACA Thr	GTT Val	CCT Pro	TTT Phe	AGA Arg	8916
	2895					2900					2905					
CTC Leu	ACC Thr	AGA Arg	GAT Asp	ATT Ile	GTG Val	GAT Asp	GGC Gly	ATG Met	GGC Gly	ATT Ile	ACG Thr	GGT Gly	GTT Val	GAA Glu	GGT Gly	8964
	2910				2915				2920					2925		
GTC Val	TTC Phe	AGA Arg	AGA Arg	TGC Cys	TGT Cys	GAG Glu	AAA Lys	ACC Thr	ATG Met	GAA Glu	GTG Val	ATG Met	AGA Arg	AAC Asn	TCT Ser	9012
				2930					2935					2940		
CAG Gln	GAA Glu	ACT Thr	CTG Leu	TTA Leu	ACC Thr	ATT Ile	GTA Val	GAG Glu	GTC Val	CTT Leu	CTA Leu	TAT Tyr	GAT Asp	CCA Pro	CTC Leu	9060
			2945				2950						2955			
TTT Phe	GAC Asp	TGG Trp	ACC Thr	ATG Met	AAT Asn	CCT Pro	TTG Leu	AAA Lys	GCT Ala	TTG Leu	TAT Tyr	TTA Leu	CAG Gln	CAG Gln	AGG Arg	9108
	2960					2965					2970					
CCG Pro	GAA Glu	GAT Asp	GAA Glu	ACT Thr	GAG Glu	CTT Leu	CAC His	CCT Pro	ACT Thr	CTG Leu	AAT Asn	GCA Ala	GAT Asp	GAC Asp	CAA Gln	9156
	2975					2980					2985					

GAA TGC AAA CGA AAT CTC AGT GAT ATT GAC CAG AGT TTC GAC AAA GTA 9204
 Glu Cys Lys Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln Ser Phe Asp Lys Val
 2990 2995 3000 3005

GCT GAA CGT GTC TTA ATG AGA CTA CAA GAG AAA CTG AAA GGA GTG GAA 9252
 Ala Glu Arg Val Leu Met Arg Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Val Glu
 3010 3015 3020

GAA GGC ACT GTG CTC AGT GTT GGT GGA CAG GTG AAT TTG CTC ATA CAG 9300
 Glu Gly Thr Val Leu Ser Val Gly Gly Gln Val Asn Leu Leu Ile Gln
 3025 3030 3035

CAG GCC ATA GAC CCC AAA AAT CTC AGC CGA CTT TTC CCA GGA TGG AAA 9348
 Gln Ala Ile Asp Pro Lys Asn Leu Ser Arg Leu Phe Pro Gly Trp Lys
 3040 3045 3050

GCT TGG GTG TGATCTTCAG TATATGAATT ACCCTTTC 9385
 Ala Trp Val
 3055

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 35:

- (i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:
 - (A) DĹŽKA: 3056 aminokyselín
 - (B) TYP: aminokyselina
 - (D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: proteín

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 35:

Met Ser Leu Val Leu Asn Asp Leu Leu Ile Cys Cys Arg Gln Leu Glu
 1 5 10 15

His Asp Arg Ala Thr Glu Arg Lys Lys Glu Val Glu Lys Phe Lys Arg
 20 25 30

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

Ser Lys Gln Gly Lys Tyr Leu Asn Trp Asp Ala Val Phe Arg Phe Leu
 50 55 60

Gln Lys Tyr Ile Gln Lys Glu Thr Glu Cys Leu Arg Ile Ala Lys Pro
 65 70 75 80

Asn Val Ser Ala Ser Thr Gln Ala Ser Arg Gln Lys Lys Met Gln Glu
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Val Lys Tyr Phe Ile Lys Cys Ala Asn Arg Arg Ala
 100 105 110

Pro Arg Leu Lys Cys Gln Glu Leu Leu Asn Tyr Ile Met Asp Thr Val
 115 120 125

Lys Asp Ser Ser Asn Gly Ala Ile Tyr Gly Ala Asp Cys Ser Asn Ile
 130 135 140

Leu Leu Lys Asp Ile Leu Ser Val Arg Lys Tyr Trp Cys Glu Ile Ser
 145 150 155 160

Gln Gln Gln Trp Leu Glu Leu Phe Ser Val Tyr Phe Arg Leu Tyr Leu
 165 170 175

Lys Pro Ser Gln Asp Val His Arg Val Leu Val Ala Arg Ile Ile His
 180 185 190

Ala Val Thr Lys Gly Cys Cys Ser Gln Thr Asp Gly Leu Asn Ser Lys
195 200 205

Phe Leu Asp Phe Phe Ser Lys Ala Ile Gln Cys Ala Arg Gln Glu Lys
210 215 220

Ser Ser Ser Gly Leu Asn His Ile Leu Ala Ala Leu Thr Ile Phe Leu
225 230 235 240

Lys Thr Leu Ala Val Asn Phe Arg Ile Arg Val Cys Glu Leu Gly Asp
245 250 255

Glu Ile Leu Pro Thr Leu Leu Tyr Ile Trp Thr Gln His Arg Leu Asn
260 265 270

Asp Ser Leu Lys Glu Val Ile Ile Glu Leu Phe Gln Leu Gln Ile Tyr
275 280 285

Ile His His Pro Lys Gly Ala Lys Thr Gln Glu Lys Gly Ala Tyr Glu
290 295 300

Ser Thr Lys Trp Arg Ser Ile Leu Tyr Asn Leu Tyr Asp Leu Leu Val
305 310 315 320

Asn Glu Ile Ser His Ile Gly Ser Arg Gly Lys Tyr Ser Ser Gly Phe
325 330 335

Arg Asn Ile Ala Val Lys Glu Asn Leu Ile Glu Leu Met Ala Asp Ile
340 345 350

Cys His Gln Val Phe Asn Glu Asp Thr Arg Ser Leu Glu Ile Ser Gln
355 360 365

Ser Tyr Thr Thr Thr Gln Arg Glu Ser Ser Asp Tyr Ser Val Pro Cys
370 375 380

Lys Arg Lys Lys Ile Glu Leu Gly Trp Glu Val Ile Lys Asp His Leu
385 390 395 400

Gln Lys Ser Gln Asn Asp Phe Asp Leu Val Pro Trp Leu Gln Ile Ala
405 410 415

Thr Gln Leu Ile Ser Lys Tyr Pro Ala Ser Leu Pro Asn Cys Glu Leu
420 425 430

Ser Pro Leu Leu Met Ile Leu Ser Gln Leu Leu Pro Gln Gln Arg His
435 440 445

Gly Glu Arg Thr Pro Tyr Val Leu Arg Cys Leu Thr Glu Val Ala Leu
450 455 460

Cys Gln Asp Lys Arg Ser Asn Leu Glu Ser Ser Gln Lys Ser Asp Leu
465 470 475 480

Leu Lys Leu Trp Asn Lys Ile Trp Cys Ile Thr Phe Arg Gly Ile Ser
485 490 495

Ser Glu Gln Ile Gln Ala Glu Asn Phe Gly Leu Leu Gly Ala Ile Ile
500 505 510

Gln Gly Ser Leu Val Glu Val Asp Arg Glu Phe Trp Lys Leu Phe Thr
515 520 525

Gly Ser Ala Cys Arg Pro Ser Cys Pro Ala Val Cys Cys Leu Thr Leu
530 535 540

Ala Leu Thr Thr Ser Ile Val Pro Gly Ala Val Lys Met Gly Ile Glu
545 550 555 560

Gln Asn Met Cys Glu Val Asn Arg Ser Phe Ser Leu Lys Glu Ser Ile
565 570 575

Met Lys Trp Leu Leu Phe Tyr Gln Leu Glu Gly Asp Leu Glu Asn Ser
580 585 590

Thr Glu Val Pro Pro Ile Leu His Ser Asn Phe Pro His Leu Val Leu
595 600 605

Glu Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Met Lys Asn Cys Lys Ala Ala Met
610 615 620

Asn Phe Phe Gln Ser Val Pro Glu Cys Glu His His Gln Lys Asp Lys
625 630 635 640

Glu Glu Leu Ser Phe Ser Glu Val Glu Glu Leu Phe Leu Gln Thr Thr
645 650 655

Phe Asp Lys Met Asp Phe Leu Thr Ile Val Arg Glu Cys Gly Ile Glu
660 665 670

Lys His Gln Ser Ser Ile Gly Phe Ser Val His Gln Asn Leu Lys Glu
675 680 685

Ser Leu Asp Arg Cys Leu Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Leu Asn Asn
690 695 700

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

Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Cys Tyr Cys Tyr Met Gly Val Ile Ala
725 730 735

Glu Glu Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Leu Phe Gln Lys Ala Asn Ser Leu
740 745 750

Met Gln Cys Ala Gly Glu Ser Ile Thr Leu Phe Lys Asn Lys Thr Asn
755 760 765

Glu Glu Phe Arg Ile Gly Ser Leu Arg Asn Met Met Gln Leu Cys Thr
770 775 780

Arg Cys Leu Ser Asn Cys Thr Lys Lys Ser Pro Asn Lys Ile Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Phe Leu Arg Leu Leu Thr Ser Lys Leu Met Asn Asp Ile Ala
805 810 815

Asp Ile Cys Lys Ser Leu Ala Ser Phe Ile Lys Lys Pro Phe Asp Arg
820 825 830

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

Val Glu Asp Gln Ser Ser Met Asn Leu Phe Asn Asp Tyr Pro Asp Ser
850 855 860

Ser Val Ser Asp Ala Asn Glu Pro Gly Glu Ser Gln Ser Thr Ile Gly
865 870 875 880

Ala Ile Asn Pro Leu Ala Glu Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Asp Leu Leu
885 890 895

Phe Leu Asp Met Leu Lys Phe Leu Cys Leu Cys Val Thr Thr Ala Gln
900 905 910

Thr Asn Thr Val Ser Phe Arg Ala Ala Asp Ile Arg Arg Lys Leu Leu
915 920 925

Met Leu Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Pro Thr Lys Ser Leu His Leu
930 935 940

His Met Tyr Leu Met Leu Leu Lys Glu Leu Pro Gly Glu Glu Tyr Pro
945 950 955 960

Leu Pro Met Glu Asp Val Leu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Ser Asn Val
965 970 975

Cys Ser Leu Tyr Arg Arg Asp Gln Asp Val Cys Lys Thr Ile Leu Asn
980 985 990

His Val Leu His Val Val Lys Asn Leu Gly Gln Ser Asn Met Asp Ser
995 1000 1005

Glu Asn Thr Arg Asp Ala Gln Gly Gln Phe Leu Thr Val Ile Gly Ala
1010 1015 1020

Phe Trp His Leu Thr Lys Glu Arg Lys Tyr Ile Phe Ser Val Arg Met
1025 1030 1035 1040

Ala Leu Val Asn Cys Leu Lys Thr Leu Leu Glu Ala Asp Pro Tyr Ser
1045 1050 1055

Lys Trp Ala Ile Leu Asn Val Met Gly Lys Asp Phe Pro Val Asn Glu
1060 1065 1070

Val Phe Thr Gln Phe Leu Ala Asp Asn His His Gln Val Arg Met Leu
1075 1080 1085

Ala Ala Glu Ser Ile Asn Arg Leu Phe Gln Asp Thr Lys Gly Asp Ser
1090 1095 1100

Ser Arg Leu Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Leu Gln Gln Thr Ala Phe
1105 1110 1115 1120

Glu Asn Ala Tyr Leu Lys Ala Gln Glu Gly Met Arg Glu Met Ser His
1125 1130 1135

Ser Ala Glu Asn Pro Glu Thr Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Lys Ser
1140 1145 1150

Val Leu Leu Thr Leu Ile Ala Val Val Leu Ser Cys Ser Pro Ile Cys
1155 1160 1165

Glu Lys Gln Ala Leu Phe Ala Leu Cys Lys Ser Val Lys Glu Asn Gly
1170 1175 1180

Leu Glu Pro His Leu Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Glu Thr
1185 1190 1195 1200

Phe Gly Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Phe Met Ala Ser His Leu Asp Tyr
1205 1210 1215

Leu Val Leu Glu Trp Leu Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu Ser
1220 1225 1230

Ser Phe Pro Phe Ile Leu Leu Asn Tyr Thr Asn Ile Glu Asp Phe Tyr
1235 1240 1245

Arg Ser Cys Tyr Lys Val Leu Ile Pro His Leu Val Ile Arg Ser His
1250 1255 1260

Phe Asp Glu Val Lys Ser Ile Ala Asn Gln Ile Gln Glu Asp Trp Lys
1265 1270 1275 1280

Ser Leu Leu Thr Asp Cys Phe Pro Lys Ile Leu Val Asn Ile Leu Pro
1285 1290 1295

Tyr Phe Ala Tyr Glu Gly Thr Arg Asp Ser Gly Met Ala Gln Gln Arg
1300 1305 1310

Glu Thr Ala Thr Lys Val Tyr Asp Met Leu Lys Ser Glu Asn Leu Leu
1315 1320 1325

Gly Lys Gln Ile Asp His Leu Phe Ile Ser Asn Leu Pro Glu Ile Val
1330 1335 1340

Val Glu Leu Leu Met Thr Leu His Glu Pro Ala Asn Ser Ser Ala Ser
1345 1350 1355 1360

Gln Ser Thr Asp Leu Cys Asp Phe Ser Gly Asp Leu Asp Pro Ala Pro
1365 1370 1375

Asn Pro Pro His Phe Pro Ser His Val Ile Lys Ala Thr Phe Ala Tyr
1380 1385 1390

Ile Ser Asn Cys His Lys Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu Glu Ile Leu
1395 1400 1405

Ser Lys Ser Pro Asp Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala Ile Cys Glu
1410 1415 1420

Gln Ala Ala Glu Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg Ile Leu Lys
1425 1430 1435 1440

Ile Tyr His Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Lys Ser Gly
1445 1450 1455

Leu Gly Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile Tyr Thr Leu
1460 1465 1470

Ile His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp Val Ser Leu
1475 1480 1485

Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln Val Cys Gln Thr
1490 1495 1500

Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn His Leu His Val Ile
1505 1510 1515 1520

Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu Gln Val Glu Val Gln Lys
1525 1530 1535

Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu Val Ile Asp Asn Lys Asp Asn
1540 1545 1550

Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys Leu Leu Asp Pro Phe Pro Asp His
1555 1560 1565

Val Val Phe Lys Asp Leu Arg Ile Thr Gln Gln Lys Ile Lys Tyr Ser
1570 1575 1580

Arg Gly Pro Phe Ser Leu Leu Glu Glu Ile Asn His Phe Leu Ser Val
1585 1590 1595 1600

Ser Val Tyr Asp Ala Leu Pro Leu Thr Arg Leu Glu Gly Leu Lys Asp
1605 1610 1615

Leu Arg Arg Gln Leu Glu Leu His Lys Asp Gln Met Val Asp Ile Met
1620 1625 1630

Arg Ala Ser Gln Asp Asn Pro Gln Asp Gly Ile Met Val Lys Leu Val
1635 1640 1645

Val Asn Leu Leu Gln Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His Thr Gly Glu
1650 1655 1660

Lys Glu Val Leu Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu Val Gly Pro
1665 1670 1675 1680

Ile Asp Phe Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp Ala Ser Tyr
1685 1690 1695

Thr Lys Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln Trp Thr Phe
1700 1705 1710

Ile Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp Cys Val Lys
1715 1720 1725

Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile Leu Ala Thr Lys
1730 1735 1740

Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met Thr Thr Asp Pro Met
1745 1750 1755 1760

Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser Arg Lys Lys Phe Leu Glu
1765 1770 1775

Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro Phe Glu Gly Leu Asp Asp Ile
1780 1785 1790

Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu Asn His Asp Ile Trp Ile Lys Thr
1795 1800 1805

Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp Ser Gly Gly Thr Lys Cys Glu Ile Leu
1810 1815 1820

Gln Leu Leu Lys Pro Met Cys Glu Val Lys Thr Asp Phe Cys Gln Thr
1825 1830 1835 1840

Val Leu Pro Tyr Leu Ile His Asp Ile Leu Leu Gln Asp Thr Asn Glu
1845 1850 1855

Ser Trp Arg Asn Leu Leu Ser Thr His Val Gln Gly Phe Phe Thr Ser
1860 1865 1870

Cys Leu Arg His Phe Ser Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr Pro Ala Asn
1875 1880 1885

Leu Asp Ser Glu Ser Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu Asp Lys Lys
1890 1895 1900

Ser Gln Arg Thr Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg Arg Gln Lys
1905 1910 1915 1920

Arg Pro Ser Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp Leu Asp Leu
1925 1930 1935

Asn Tyr Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala Ala His Phe
1940 1945 1950

Thr Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys Ser Met Asp
1955 1960 1965

Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly Ser Gln Ser Thr
1970 1975 1980

Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu Glu Thr Gly Ile Ser
1985 1990 1995 2000

Leu Gln Asp Leu Leu Leu Glu Ile Tyr Arg Ser Ile Gly Glu Pro Asp
2005 2010 2015

Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Gly Lys Met Leu Gln Pro Ile Thr Arg
2020 2025 2030

Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala Met Trp Gly Lys Ala Leu Val Thr
2035 2040 2045

Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile Pro Ser Ser Thr Arg Gln Ala Gly Ile
2050 2055 2060

Ile Gln Ala Leu Gln Asn Leu Gly Leu Cys His Ile Leu Ser Val Tyr
2065 2070 2075 2080

Leu Lys Gly Leu Asp Tyr Glu Asn Lys Asp Trp Cys Pro Glu Leu Glu
2085 2090 2095

Glu Leu His Tyr Gln Ala Ala Trp Arg Asn Met Gln Trp Asp His Cys
2100 2105 2110

Thr Ser Val Ser Lys Glu Val Glu Gly Thr Ser Tyr His Glu Ser Leu
2115 2120 2125

Tyr Asn Ala Leu Gln Ser Leu Arg Asp Arg Glu Phe Ser Thr Phe Tyr
2130 2135 2140

Glu Ser Leu Lys Tyr Ala Arg Val Lys Glu Val Glu Glu Met Cys Lys
2145 2150 2155 2160

Arg Ser Leu Glu Ser Val Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr Leu Ser Arg Leu
2165 2170 2175

Gln Ala Ile Gly Glu Leu Glu Ser Ile Gly Glu Leu Phe Ser Arg Ser
2180 2185 2190

Val Thr His Arg Gln Leu Ser Glu Val Tyr Ile Lys Trp Gln Lys His
2195 2200 2205

Ser Gln Leu Leu Lys Asp Ser Asp Phe Ser Phe Gln Glu Pro Ile Met
2210 2215 2220

Ala Leu Arg Thr Val Ile Leu Glu Ile Leu Met Glu Lys Glu Met Asp
2225 2230 2235 2240

Asn Ser Gln Arg Glu Cys Ile Lys Asp Ile Leu Thr Lys His Leu Val
2245 2250 2255

Glu Leu Ser Ile Leu Ala Arg Thr Phe Lys Asn Thr Gln Leu Pro Glu
2260 2265 2270

Arg Ala Ile Phe Gln Ile Lys Gln Tyr Asn Ser Val Ser Cys Gly Val
2275 2280 2285

Ser Glu Trp Gln Leu Glu Glu Ala Gln Val Phe Trp Ala Lys Lys Glu
2290 2295 2300

Gln Ser Leu Ala Leu Ser Ile Leu Lys Gln Met Ile Lys Lys Leu Asp
2305 2310 2315 2320

Ala Ser Cys Ala Ala Asn Asn Pro Ser Leu Lys Leu Thr Tyr Thr Glu
2325 2330 2335

Cys Leu Arg Val Cys Gly Asn Trp Leu Ala Glu Thr Cys Leu Glu Asn
2340 2345 2350

Pro Ala Val Ile Met Gln Thr Tyr Leu Glu Lys Ala Val Glu Val Ala
2355 2360 2365

Gly Asn Tyr Asp Gly Glu Ser Ser Asp Glu Leu Arg Asn Gly Lys Met
2370 2375 2380

Lys Ala Phe Leu Ser Leu Ala Arg Phe Ser Asp Thr Gln Tyr Gln Arg
2385 2390 2395 2400

Ile Glu Asn Tyr Met Lys Ser Ser Glu Phe Glu Asn Lys Gln Ala Leu
2405 2410 2415

Leu Lys Arg Ala Lys Glu Glu Val Gly Leu Leu Arg Glu His Lys Ile
2420 2425 2430

Gln Thr Asn Arg Tyr Thr Val Lys Val Gln Arg Glu Leu Glu Leu Asp
2435 2440 2445

Glu Leu Ala Leu Arg Ala Leu Lys Glu Asp Arg Lys Arg Phe Leu Cys
2450 2455 2460

Lys Ala Val Glu Asn Tyr Ile Asn Cys Leu Leu Ser Gly Glu Glu His
2465 2470 2475 2480

Asp Met Trp Val Phe Arg Leu Cys Ser Leu Trp Leu Glu Asn Ser Gly
2485 2490 2495

Val Ser Glu Val Asn Gly Met Met Lys Arg Asp Gly Met Lys Ile Pro
2500 2505 2510

Thr Tyr Lys Phe Leu Pro Leu Met Tyr Gln Leu Ala Ala Arg Met Gly
2515 2520 2525

Thr Lys Met Met Gly Gly Leu Gly Phe His Glu Val Leu Asn Asn Leu
2530 2535 2540

Ile Ser Arg Ile Ser Met Asp His Pro His His Thr Leu Phe Ile Ile
2545 2550 2555 2560

Leu Ala Leu Ala Asn Ala Asn Arg Asp Glu Phe Leu Thr Lys Pro Glu
2565 2570 2575

Val Ala Arg Arg Ser Arg Ile Thr Lys Asn Val Pro Lys Gln Ser Ser
2580 2585 2590

Gln Leu Asp Glu Asp Arg Thr Glu Ala Ala Asn Arg Ile Ile Cys Thr
2595 2600 2605

Ile Arg Ser Arg Arg Pro Gln Met Val Arg Ser Val Glu Ala Leu Cys
2610 2615 2620

Asp Ala Tyr Ile Ile Leu Ala Asn Leu Asp Ala Thr Gln Trp Lys Thr
2625 2630 2635 2640

Gln Arg Lys Gly Ile Asn Ile Pro Ala Asp Gln Pro Ile Thr Lys Leu
2645 2650 2655

Lys Asn Leu Glu Asp Val Val Val Pro Thr Met Glu Ile Lys Val Asp
2660 2665 2670

His Thr Gly Glu Tyr Gly Asn Leu Val Thr Ile Gln Ser Phe Lys Ala
2675 2680 2685

Glu Phe Arg Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Pro Lys Ile Ile Asp Cys
2690 2695 2700

Val Gly Ser Asp Gly Lys Glu Arg Arg Gln Leu Val Lys Gly Arg Asp
2705 2710 2715 2720

Asp Leu Arg Gln Asp Ala Val Met Gln Gln Val Phe Gln Met Cys Asn
2725 2730 2735

Thr Leu Leu Gln Arg Asn Thr Glu Thr Arg Lys Arg Lys Leu Thr Ile
2740 2745 2750

Cys Thr Tyr Lys Val Val Pro Leu Ser Gln Arg Ser Gly Val Leu Glu
2755 2760 2765

Trp Cys Thr Gly Thr Val Pro Ile Gly Glu Phe Leu Val Asn Asn Glu
2770 2775 2780

Asp Gly Ala His Lys Arg Tyr Arg Pro Asn Asp Phe Ser Ala Phe Gln
2785 2790 2795 2800

Cys Gln Lys Lys Met Met Glu Val Gln Lys Lys Ser Phe Glu Glu Lys
2805 2810 2815

Tyr Glu Val Phe Met Asp Val Cys Gln Asn Phe Gln Pro Val Phe Arg
2820 2825 2830

Tyr Phe Cys Met Glu Lys Phe Leu Asp Pro Ala Ile Trp Phe Glu Lys
2835 2840 2845

Arg Leu Ala Tyr Thr Arg Ser Val Ala Thr Ser Ser Ile Val Gly Tyr
2850 2855 2860

Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Asn Ile Leu Ile Asn Glu
2865 2870 2875 2880

Gln Ser Ala Glu Leu Val His Ile Asp Leu Gly Val Ala Phe Glu Gln
2885 2890 2895

Gly Lys Ile Leu Pro Thr Pro Glu Thr Val Pro Phe Arg Leu Thr Arg
2900 2905 2910

Asp Ile Val Asp Gly Met Gly Ile Thr Gly Val Glu Gly Val Phe Arg
2915 2920 2925

Arg Cys Cys Glu Lys Thr Met Glu Val Met Arg Asn Ser Gln Glu Thr
2930 2935 2940

Leu Leu Thr Ile Val Glu Val Leu Leu Tyr Asp Pro Leu Phe Asp Trp
2945 2950 2955 2960

Thr Met Asn Pro Leu Lys Ala Leu Tyr Leu Gln Gln Arg Pro Glu Asp
2965 2970 2975

Glu Thr Glu Leu His Pro Thr Leu Asn Ala Asp Asp Gln Glu Cys Lys
2980 2985 2990

Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln Ser Phe Asp Lys Val Ala Glu Arg
2995 3000 3005

Val Leu Met Arg Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Val Glu Glu Gly Thr
3010 3015 3020

Val Leu Ser Val Gly Gly Gln Val Asn Leu Leu Ile Gln Gln Ala Ile
3025 3030 3035 3040

Asp Pro Lys Asn Leu Ser Arg Leu Phe Pro Gly Trp Lys Ala Trp Val
3045 3050 3055

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 36:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 19 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 36:

Met Ser Gly Gly Ser Ser Cys Gln Thr Pro Ser Arg Ala Ile Pro
1 5 10 15
Ala Thr Arg Arg

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO:37:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 21 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 37:

Gly Asp Tyr Ser Thr Thr Pro Gly Gly Thr Leu Phe Ser Thr Thr
1 5 10 15
Pro Gly Gly Thr Arg Arg
20

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 38:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 12 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 38:

Glu Cys Arg Asn Ser Pro Val Thr Lys Thr Arg Arg
1 5 10

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 39:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 12 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 39:

Gly Val Thr Ser Pro Ser Ser Asp Glu Pro Arg Arg
1 5 10

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 40:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 10 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 40:

Met Glu Ala Ser Gln Ser His Leu Arg Arg
1 5 10

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 41:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 12 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 41:

Arg Arg Asn Ser Pro Glu Asp Lys Arg Ala Gly Gly
1 5 10

(2) INFORMÁCIE O SEQ ID NO: 42:

(i) CHARAKTERISTIKA SEKVENCIE:

(A) DĹŽKA: 12 aminokyselín

(B) TYP: aminokyselina

(D) TOPOLOGIA: lineárna

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

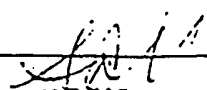
(xi) OPIS SEKVENCIE: SEQ ID NO: 42:

Gly Glu Glu Ser Gln Phe Glu Met Asp Ile Arg Arg
1 5 10

INDICATIONS RELATING TO A DEPOSITED MICROORGANISM

(PCT Rule 13bis)

A. The indications made below relate to the microorganism referred to in the description on page <u>10</u> , lines <u>2-6</u>	
B. IDENTIFICATION OF DEPOSIT Further deposits are identified on an additional sheet <input type="checkbox"/>	
Name of depositary institution <u>American Type Culture Collection</u>	
Address of depositary institution (including postal code and country) <u>12301 Parklawn Drive</u> <u>Rockville, MD 20852</u> <u>US</u>	
Date of deposit <u>7 November 1996</u>	Accession Number s <u>HB 12233 and HB 12234</u>
C. ADDITIONAL INDICATIONS (leave blank if not applicable) This information is continued on an additional sheet <input type="checkbox"/>	
<p>"In respect of those designations in which a European patent is sought, a sample of the deposited microorganism will be made available until the publication of the mention of the grant of the European patent or until the date on which the application has been refused or withdrawn or is deemed to be withdrawn, only by the issue of such a sample to an expert nominated by the person requesting the sample (Rule 28(4) EPC)."</p>	
D. DESIGNATED STATES FOR WHICH INDICATIONS ARE MADE (if the indications are not for all designated States)	
<u>EP</u>	
E. SEPARATE FURNISHING OF INDICATIONS (leave blank if not applicable)	
The indications listed below will be submitted to the International Bureau later (specify the general nature of the indications e.g., "Accession Number of Deposit")	

For receiving Office use only
<input checked="" type="checkbox"/> This sheet was received with the international application
Authorized officer  International Bureau (703) 305-3880

For International Bureau use only
<input type="checkbox"/> This sheet was received by the International Bureau on:
Authorized officer

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Purifikovaný a izolovaný polynukleotid zahrňajúci polynukleotid kódujúci aminokyselinovú sekvenciu kinázy príbuznej PIK MCCS1 α uvedenú v SEQ ID NO: 31.

2. Purifikovaný a izolovaný polynukleotid zahrňajúci polynukleotid kódujúci aminokyselinovú sekvenciu kinázy príbuznej PIK MCCS1 β uvedenú v SEQ ID NO: 33.

3. Polynukleotid podľa nároku 1 alebo 2, ktorým je DNA.

4. DNA podľa nároku 3, ktorou je cDNA.

5. cDNA MCCS1 α skladajúca sa zo sekvencie DNA uvedenej v SEQ ID NO: 30.

6. DNA MCCS1 β skladajúca sa zo sekvencie DNA uvedenej v SEQ ID NO: 32.

7. DNA podľa nároku 3, ktorou je genómová DNA.

8. RNA transkript DNA podľa nároku 3.

9. DNA podľa nároku 3, ktorou je úplne alebo sčasti chemicky syntetizovaná DNA.

10. DNA zahrňajúca DNA kódujúcu úplnú dĺžku kinázy MCCS1 cicavca zvolená zo súboru zahrňajúceho

a) DNA, ktorá za stringentných podmienok hybridizuje s nekódujúcemu reťazcu DNA so sekvenciou uvedenou v SEQ ID NO: 30;

b) DNA, ktorá za stringentných podmienok hybridizuje k nekódujúcemu reťazcu DNA so sekvenciou uvedenou v SEQ ID NO: 3 a

c) DNA, ktorá za stringentných podmienok hybridizuje k nekódujúcemu reťazcu DNA so sekvenciou uvedenou v SEQ ID NO: 32.

11. Vektor zahrňajúci DNA podľa nároku 3 alebo 10.

12. Vektor podľa nároku 11, v ktorom je DNA operatívne pripojená k sekvencii DNA riadiacej expresiu.

13. Hostiteľská bunka stabilne transformovaná alebo transfekovaná DNA podľa nároku 3 alebo 10 spôsobom umožňujúcim expresiu kinázy MCCS1 v tejto hostiteľskej bunke.

14. Spôsob produkcie kinázy príbuznej PIK MCCS1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hostiteľská bunka podľa nároku 11 pestuje vo vhodnom živnom médiu a z buniek alebo rastového média sa izoluje kináza MCCS1.

15. Purifikovaný a izolovaný polypeptid zahrňajúci aminokyselinovú sekvenciu kinázy príbuznej PIK MCCS1 α , ktorá je uvedená v SEQ ID NO: 31.

16. Purifikovaný a izolovaný polypeptid zahrňajúci aminokyselinovú sekvenciu kinázy príbuznej PIK MCCS1 β , ktorá je uvedená v SEQ ID NO: 33.

17. Polypeptid alebo peptid, ktorý je schopný špecificky viazať kinázu príbuznú PIK MCCS1.

18. Protilátkový produkt podľa nároku 17.

19. Monoklonálna protilátka podľa nároku 18.

20. Hybridomálna bunčná línia produkujúca monoklonálnu protilátku podľa nároku 19.

21. Spôsob identifikácie modulátorov aktivity kinázy MCCS1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

a) prípravok obsahujúci kinázu MCCS1 v kinázovom tlmivom roztoku inkubuje s gama- ^{32}P -ATP a exogénnym substrátom pre kinázu v prítomnosti a v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny a

b) merí sa počet molov fosfátu preneseného na substrát; pričom zvýšenie počtu molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je aktivátorom tejto kinázy MCCS1 a zníženie počtu molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je inhibítorom tejto kinázy MCCS1.

22. Hybridomálna bunčná línia 224C.

23. Hybridomálna bunčná línia 224F.

24. Spôsob identifikácie zlúčeniny inhibujúcej MCCS1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

(a) exprimuje MCCS1 v geneticky pozmenenej bunke, čím sa zníži citlivosť tejto bunky voči poškodeniu DNA, táto citlivosť je spojená s genetickým pozmenením;

(b) geneticky pozmenená bunka zo stupňa (a) sa exponuje škodlivému pôsobeniu v prítomnosti a neprítomnosti skúšanej modulačnej zlúčeniny;

(c) merí sa citlivosť bunky voči poškodeniu DNA; a

(d) ako inhibítor aktivity MCCI sa identifikuje skúšaná zlúčenina, ktorá bunke navracia citlivosť voči poškodeniu DNA.

25. Spôsob identifikácie zlúčeniny inhibujúcej ATM, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

(a) exprimuje ATM v geneticky pozmenenej bunke, čím sa zníži citlivosť tejto bunky voči poškodeniu DNA, táto citlivosť je spojená s genetickým pozmenením;

(b) geneticky pozmenená bunka zo stupňa (a) sa exponuje škodlivému pôsobeniu v prítomnosti a neprítomnosti skúšanej modulačnej zlúčeniny;

(c) merí sa citlivosť bunky voči poškodeniu DNA; a

(d) ako inhibítor aktivity ATM sa identifikuje skúšaná zlúčenina, ktorá bunke navracia citlivosť voči poškodeniu DNA.

26. Spôsob identifikácie modulátorov aktivity kinázy ATM, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

a) prípravok obsahujúci kinázu ATM v kinázovom tlmivom roztoku inkubuje s gama-³²P-ATP a exogénnym substrátom pre kinázu v prítomnosti a v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny a

b) merí sa počet molov fosfátu preneseného na substrát; pričom zvýšenie počtu molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je aktivátorom tejto kinázy ATM a zníženie počtu molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v prítomnosti skúšanej zlúčeniny v porovnaní s počtom molov ^{32}P -fosfátu preneseného na substrát v neprítomnosti skúšanej zlúčeniny ukazuje, že skúšaná zlúčenina je inhibítorom tejto kinázy ATM.