



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0145400
(43) 공개일자 2016년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/16 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/16 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0081996

(22) 출원일자 2015년06월10일

심사청구일자 2015년06월10일

(71) 출원인

성균관대학교산학협력단

경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

박성수

서울특별시 영등포구 여의동로3길 10

이상혁

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동)

전유경

울산광역시 남구 중앙로63번길 16, 101동 809호 (신정동, 한라백조아파트)

(74) 대리인

이명진

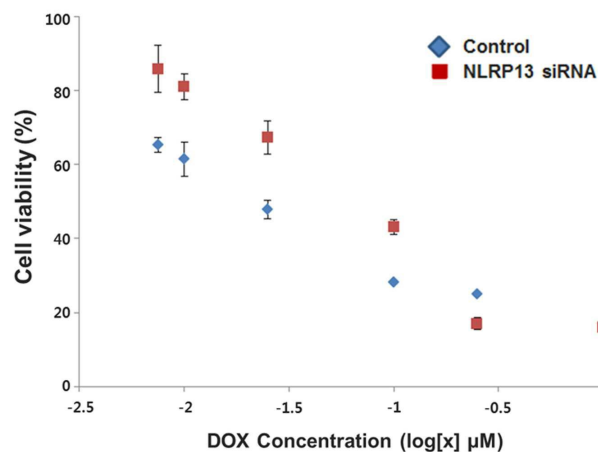
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 독소루비신 내성 관련 유전자 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 항암제 내성 관련 유전자 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하며, 상기 유전자의 발현 억제에 의한 항암제 내성 획득 및 암세포 생존율 증가를 실험적으로 확인하였는바, 암 치료에 있어서, 보다 효과적으로 접근하여 타겟 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

G01N 33/5011 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 10050154

부처명 산업통상자원부

연구관리전문기관 한국산업기술평가관리원

연구사업명 포스트게놈다부처유전체사업

연구과제명 유전체-임상정보기반의 맞춤의료 산업화 모델 개발

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교산학협력단

연구기간 2014.11.01 ~ 2015.10.30

명세서

청구범위

청구항 1

FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하는, 항암제 내성 억제용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 FLNA 단백질은 서열번호 1 또는 2로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 FLNA 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 3 또는 4로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 조성물

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 NLRP13 단백질은 서열번호 5로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 NLRP13 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 6으로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 항암제는 독소루비신 (doxorubicin)인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 교아세포종 (glioblastoma)에 적용되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 8

하기 단계를 포함하는 항암제 내성 억제물질 스크리닝 방법:

a) in vitro 상에서 암세포에 후보 물질을 처리하는 단계;

- b) 상기 암세포의 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 측정하는 단계; 및
- c) 비처리군에 비해 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 증진시키는 물질을 항암제 내성 억제물질로 선정하는 단계.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 암세포는 인간 교아세포종 (glioblastoma) 세포인 것을 특징으로 하는, 스크리닝 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 항암제 내성 관련 유전자 및 이의 용도로서, 보다 구체적으로 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하는, 항암제 내성 억제용 약학적 조성물 및 이를 이용한 스크리닝 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 암은 우리나라 성인의 사망 원인 중 1위 또는 2위를 다투는 중요한 질병으로서, 많은 연구에도 불구하고 암 환자의 약 과반수 가량이 결국에는 사망에 이르고 있다. 현재까지 유효한 것으로 알려져 있는 암 치료 방법으로는 수술, 방사선 항암제 치료법이 있으며, 이 중에서 수술과 방사선 치료법은 절제 부위 또는 방사선 조사부위에만 효과가 있는 국소 요법이고, 항암제 치료 요법은 전신에 효과를 나타내는 전신 요법이라는 점에서 차이가 있다.
- [0003] 일반적으로, 암은 국소에서 발병하여 전신으로 전이되는 질환으로서, 초기에 발견되는 경우를 제외하고는 어느 정도의 전신 전이가 존재한다. 따라서, 아무리 효과적인 국소 치료법을 사용한다 할지라도 다시 재발할 확률이 높다는 사실은, 대부분의 암환자의 치료에 수술 및 방사선 치료와 같은 국소 치료법 뿐만 아니라, 전신 치료법인 항암제 치료법이 필요함을 말해준다. 따라서, 현재로서는 암에 대한 치료 효과를 향상시키기 위해서는 조기 진단에 의한 근치적 수술의 확대가 필요할 뿐만 아니라, 수술이 불가능한 환자 또는 수술 후 재발의 위험이 높은 환자에 대해 항암제 치료는 필수적이다.
- [0004] 그러나 현재까지 많은 항암제의 개발에도 불구하고, 항암제만으로 완치가 가능한 암은 백혈병, 악성 림프종, 고환암 등 소수의 암에 불과하며, 이는 항암제를 이용한 암 치료시 항암제에 암세포가 반응을 하지 않거나 초기에는 효과적으로 종양이 줄어들지만 치료 도중 또는 치료 후에 항암제 치료에 대한 내성이 생기기 때문이다. 항암제 내성이란, 항암제를 이용하여 암 환자를 치료할 때, 치료 초기부터 치료 효과가 없거나 초기에는 암 치료 효과가 있었으나, 계속적인 치료 과정에서 암 치료 효과가 상실되는 것을 의미한다. 이 경우, 치료에 사용된 항암제 뿐만 아니라, 다른 종류의 항암제에 대해서도 내성을 나타내는 이른바, 다중 약제 내성 (MDR; multi-drug resistance)을 나타내기 때문에 일단 암세포가 항암제에 대한 내성을 획득하면, 이 후, 암 치료에 있어서 큰 어려움을 겪고 있는 실정이다.
- [0005] 따라서, 효과적인 항암제 치료를 위해서는 상기와 같은 항암제에 대한 암세포 내성을 극복해야 하며, 이를 위해서는 항암제에 대한 암세포의 내성에 관련된 유전자를 규명할 필요가 있다. 지금까지 P-당단백질 (P-glycoprotein : PgP), 다약제 내성 관련 단백질 (Multidrug Resistance-associated Protein, MRP) 등이 항암제 내성 관련 인자로 알려져 있으며, 이에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으나, (한국 특허공개번호 10-2007-0101610), 아직 미비한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 상기와 같은 암 치료의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 FLNA(filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현 억제에 의한 항암제 내성 촉진 효과를 확인하고

이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0007] 이에, 본 발명의 목적은 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하는, 항암제 내성 억제용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 또한, 본 발명의 다른 목적은 a) in vitro 상에서 암세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 암세포의 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 측정하는 단계; 및 c) 비처리군에 비해 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 증진시키는 물질을 항암제 내성 억제물질로 선정하는 단계를 포함하는, 항암제 내성 억제물질 스크리닝 방법을 제공한다.

[0009] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하는, 항암제 내성 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 FLNA 단백질은 서열번호 1 또는 2로 이루어질 수 있으며, 상기 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 3 또는 4로 이루어질 수 있다.

[0012] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 NLRP13 단백질은 서열번호 5로 이루어질 수 있으며, 상기 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 6으로 이루어질 수 있다.

[0013] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 항암제는 독소루비신 (doxorubicin)일 수 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 조성물은 교아세포종 (glioblastoma)에 적용될 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 a) in vitro 상에서 암세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 암세포의 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 측정하는 단계; 및 c) 비처리군에 비해 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 증진시키는 물질을 항암제 내성 억제물질로 선정하는 단계를 포함하는, 항암제 내성 억제물질 스크리닝 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 암세포는 인간 교아세포종 (glioblastoma) 세포일 수 있다.

[0017] 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료방법을 제공한다.

[0018] 본 발명은 상기 약학적 조성물의 암의 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따른 조성물은 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하며, 상기 유전자의 발현 억제에 의한 항암제 내성 획득 및 암세포의 생존율 증가를 실험적으로 확인하였는바, 항암제 내성 억제 및 이를 통한 암 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 항암제 내성 유전자 도출을 위한 엑솜 염기서열 분석 (Exome sequencing)의 개략적인 모식도이다.

도 2는 4 가지 분석 프로그램 (MuTect, Strelka, VarScan2, 및 Virmid)에서 항암제 내성 세포 내 단일 염기 다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP) 검출 결과를 밴다이어그램으로 나타낸 도이다.

도 3은 2 가지 분석 프로그램 (Strelka 및 VarScan2)에서, 항암제 내성 세포 내 삽입 및 결실 변이 (INDEL) 검출 결과를 밴다이어그램으로 나타낸 도이다.

도 4는 Integrative Genomics Viewer (IGV)를 이용하여 FLNA (filamin A)의 정렬된 리드를 시각화한 결과이다.

도 5는 FLNA siRNA를 처리한 암세포에서 FLNA mRNA 발현 감소를 확인한 결과이다.

도 6은 FLNA siRNA를 처리한 암세포에서 doxorubicin 농도에 따른 암세포 생존율 변화를 확인한 결과이다.

도 7은 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) siRNA를 처리한 암세포에서, doxorubicin 농도에 따른 암세포 생존율 변화를 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 본 발명자들은, 항암제 내성과 관련된 유전자 변이를 확인하고자 항암제 내성 암세포의 엑솜 염기서열 분석 (Exome sequencing)을 실시하였다. 그 결과, 상기 암세포에서 FLNA (Filamin A) 및 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13)의 변이를 관찰하였으며, 상기 유전자를 녹다운 (knock down)시킨 경우, 항암제에 대한 내성이 증가됨을 실험적으로 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [0022] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0023] 본 발명은 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 단백질, 또는 상기 단백질을 코딩하는 유전자를 유효성분으로 포함하는, 항암제 내성 억제용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명에서 사용되는 용어, "항암제"란, 종양의 치료를 위하여 사용되는 화학 요법제를 총칭하는 것으로서, 암 세포의 각종대사경로에 개입하여 주로 핵산의 합성을 억제하거나 항암활성을 나타내는 물질을 의미한다. 다만, 항암제를 이용한 치료가 장기화되는 과정에서 암세포가 항암제에 대한 내성을 획득하게 되어 암 치료 효율을 떨어지게 하는바, 항암제 내성은 암 치료에 있어서 어려움을 겪고 있는 실정이다. 본 발명에서, 항암제는 바람직하게는 doxorubicin일 수 있으나, 이로써 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 또한, 본 발명의 조성물은 교아세포종 (glioblastoma)에 적용될 수 있으나, 항암제 내성을 나타내는 암세포라면 제한 없이 적용될 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 사용되는 용어, "항암제 내성"이란, 항암제를 이용한 암 치료에서, 치료 초기부터 치료 효과가 없거나 초기에는 암 치료 효과가 있었으나, 지속적인 치료 과정에서 암 치료 효과가 상실되는 것을 의미한다. 이에, 본 발명자들은 암 치료의 커다란 걸림돌인 항암제 내성을 극복하고자 항암제 내성과 관련된 유전자를 규명하고자 하였다.
- [0027] 그 결과, 항암제 내성 세포에서, 삽입 및 결실 변이 (INDEL)된 FLNA (Filamin A) 유전자, missense 변이된 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 유전자를 확인하였다. 상기 FLNA 단백질은 서열번호 1 또는 2, FLNA 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 3 또는 4로 이루어질 수 있고, 상기 NLRP13 단백질은 서열번호 5, NLRP13 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 6으로 이루어질 수 있으며, 상기 염기서열의 상동체가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 구체적으로, 상기 유전자는 서열번호 1 또는 2의 염기서열과 각각 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 가지는 염기서열을 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 더 포함할 수도 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유효제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의

치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0030] 구체적으로, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.001 내지 150 mg, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0031] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화 함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명의 일 실시예에서는, 약물 내성 암세포 (U87-DG)에 대한 엑솜 염기서열 분석을 실시하여 항암제 내성과 관련된 단일 염기 다형성 (24개), 삽입 및 결실 변이 (2개) 유전자를 확인하였다 (실시예 1 내지 3 참조). 또한, 변이에 대한 분자 기능 분석을 실시하여, Polysaccharide binding, Nucleoside binding, ATP-dependent helicase activity 기능과 관련된 변이를 통해 항암제의 구체적인 작용 기전을 확인하였다 (실시예 4 참조), 아울러, 상기 항암제 내성 관련 유전자 중 FLNA 또는 NLRP13 유전자를 킥다운 (knock down)시킨 경우, 항암제 내성을 가진 암세포가 현저히 증가함을 확인하였는바, 항암제 내성 억제물질 스크리닝 방법으로 매우 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다(실시예 5 내지 6 참조).

[0033] 이에, 본 발명은 a) in vitro 상에서 암세포에 후보 물질을 처리하는 단계; b) 상기 암세포의 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현을 측정하는 단계; 및 c) 비처리군에 비해 FLNA (Filamin A) 또는 NLRP13 (NOD-like receptor family pyrin domain 13) 발현이 증진된 물질을 치료제로 선정하는 단계를 포함하는, 항암제 내성 억제물질 스크리닝 방법을 제공한다.

[0034] 본 발명의 스크리닝 방법에서, 상기 암세포는 바람직하게 인간 교아세포종 (glioblastoma) 세포일 수 있으나, 이로써 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0036] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0037] 실시예 1. 약물 내성 암세포주 (U87-DG) 확립

[0038] 항암제 (Doxorubicin) 내성 발달에 영향을 미치는 유전자 변이를 확인하기 위하여, 약물내성 암세포를 준비하였다. 보다 구체적으로, Death galaxy chip을 이용하여, 인간 1차 교아세포종 (human primary glioblastoma) 유래 U87 세포에 항암제인 doxorubicin을 농도 구배에 따라 노출시킨 후, 이들 중 생존한 세포 (U87-DG 세포)가 부착된 세포배양 접시의 표면으로부터 육각형의 마이크로챔버 어레이를 제거하였다. 이 후, 트립신화시키고, 세포를 수득한 후, 새로운 배양 접시로 옮겨 정상적인 성장 배지 (MEM)에서 일주일간 배양하였다.

[0039] 실시예 2. 엑솜 염기서열 분석 (Exome sequencing)

[0040] 전체 DNA는 genomic DNA extraction kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 종래 U87 세포 (U87) 및 약물내성 U87 세포 (U87-DG)로부터 추출하였다. 또한, Agilent Sure Select Human All Exon V4 with post-capture kit (Agilent, Santa Clara, CA, USA)를 이용하여 엑솜을 농축시켰으며, 엑솜 염기서열 분석은 100 염기쌍 페어드 엔드 리드(Paired-end read)를 이용한 Illumina HiSeq-2000 sequencing platform (Illumina, San

Diego, CA, USA)으로 실시하였다.

[0041] 또한, Fastx_toolkit (version 0.0.13.2)를 이용하여 adaptor sequence의 정리, 잔유물의 제거, 20이하 quality score를 갖는 서열조각 (리드, read)의 제거를 통해 염기서열의 quality를 조절하였다(Sequence quality control). 상기 리드는 bowtie2 (version 2.1.0)의 default 설정을 이용하여 참조 유전체 (human reference genome, hg19)를 정렬 (alignment) 하였다 (pre-alignment). 이 후, genomeanalysis Toolkit (GATK, version 2.5.2) 및 Picard (version 1.92)를 이용하여, 중복된 리드의 제거, 국소적 재정렬 (realignment), quality scores의 재측정을 실시하였다 (Post-alignment). 평균 정렬된 리드의 수는 8천백만 개였으며, 타겟 부분의 평균 read depth는 187X였다.

[0042] 실시예 3. 약물 내성 세포의 변이 검출

[0043] 본 발명자들은 약물내성 U87 세포 (U87-DG)의 유전적 변이 (체세포 돌연변이)를 총 4가지 분석 프로그램 (MuTect (version 1.1.4), Strelka (version 1.0.7), VarScan2 (version 2.3.5), Virmid (version 1.1.0)을 통하여 확인하였으며, 대조군으로는 야생형 U87 세포 (U87)를 이용하였다. 구체적으로 단일 염기 다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)은 4가지 분석 프로그램의 결과를 바탕으로, 공통적으로 검출되는 변이를 도출하였다. 또한, 삽입 및 결실 변이 (INDEL)는 2가지 분석 프로그램 (Strelka (version 1.0.7), VarScan2 (version 2.3.5))을 이용하여 상기과 동일한 방법으로 암세포 내성 관련 변이를 도출하였다.

[0044] 그 결과, 도 2 및 도 3에 나타난 바와 같이, 항암제 내성과 관련된 단일 염기 다형성 (SNP), 삽입 및 결실 변이 (INDEL)를 검출하여, 공통적으로 관찰된 변이 유전자를 도출하였으며 (SNP (24개), INDEL (2개)), 구체적인 변이 유전자는 하기 표 1 및 표 2에 나타내었다. 또한, 이들 중 NLRP13, 및 FLNA 유전자의 구체적인 변이 형태 및 위치는 표 3에 나타내었다.

표 1

SNP	
Nonsense (2)	CARD6, GOT1L1
Missense (22)	ARSF, DHX33, NSD1, LIPG, CHD1, SKOR2, ERMARD, SSH2, RABGAP1, ZXDC, NLRP13, TEP1, SLC16A9, TAAR8, G3BP1, GAS8, NME9, APOB, KLHL6, ZNF570, RPS6KA2, C8ORF34

[0045]

표 2

INDEL	
Frameshift (1)	FLNA
Nonframeshift (1)	CCDC33

[0046]

표 3

Gene symbol	type	coordinate	Allele
NLRP13	missense	chr19 : 56424116	A>T (80:1 →70:37)
FLNA	Frameshift	chrX : 153580779-1535 80779	C>CT

[0047]

[0048]

실시예 4. 변이에 대한 분자 기능 분석

[0049]

상기 4가지 분석 프로그램 중 2가지 이상에서 검출된 61개의 변이 유전자에 대하여, Gene Ontology annotation 을 실시하였다. 상기 변이 유전자는 2개의 삽입 및 결실 변이, 5개의 nonsense 변이, 54개의 missense로 이루어 졌다. 정렬된 리드의 시각화를 위해 Integrative Genomics Viewer (IGV)를 이용하였으며, 유전자 온토로지 (ontology)의 유전자 분석은 Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID)를 이용하여 실시하였다.

[0050]

그 결과, 하기 표 4에 나타낸 바와 같이, Polysaccharide binding, Nucleoside binding, ATP-dependent helicase activity 기능과 관련된 변이를 확인하였다. 상기 결과는, Doxorubicin은 DNA 이중 나선의 두 염기쌍 사이에 삽입되어 topoisomerase II를 방해한다는 종전 연구결과와 부합한다.

표 4

Term	Genes	P-value
polysaccharide binding	APOB, LIP, SUSP5, CHIT1	0.010
nucleoside binding	SCYL1, NIN, RPS6KA2, G3BP1, CLK4, CHD1, TEP1, DHX33, NLRP13, SLC22A5, ADORA1	0.015
ATP-dependent helicase activity	G3BP1, CHD1, DHX33	0.033

[0051]

[0052]

실시예 5. FLNA 변이에 의한 항암제 내성 촉진 효과 확인

[0053]

본 발명자들은 FLNA siRNA를 이용하여 녹다운 (knock down)시킨 후 (FLNA siRNA), 다양한 doxorubicin 농도 (0.01, 0.1, 1 μ M)에서의 세포 생존율을 대조군 (ctrl)과 비교하였다.

[0054]

FLNA siRNA는 바이오니아(Bioneer)에서 바이오니아(Bioneer)에서 구입하여 사용하였으며, 구체적인 염기 서열은 하기와 같다 (sense : ACAACCAUGACGGCAGGUA (dTdT)(서열번호 7), antisense : UACGUGCCGUCAUGGUUGU (dTdT)) (서열번호 8)). 대조군은 Accu Target™ Negative Control siRNA (Bioneer)를 사용하였다. siRNA Transfection 은 Invitrogen사의 Lipofectamine RNAiMAX reagent를 사용하여 제조사에서 제시한 Typical RNAiMAX Transfection Procedure에 따라 수행하였다.

[0055] 그 결과, 도 5 내지 6에 나타난 바와 같이, FLNA siRNA를 처리한 암세포에서 FLNA mRNA가 현저히 낮게 발현되었으며, doxorubicin에 노출된 경우에도 현저히 높은 비율로 생존함을 확인하였다. 상기 결과는 암세포의 FLNA의 발현을 억제함으로써, 항암제 내성을 촉진시킬 수 있음을 나타내는 것으로, FLNA와 항암제 내성간 높은 관련성이 있음을 의미한다.

[0056] **실시예 6. NLRP13 변이에 의한 항암제 내성 촉진효과 확인**

[0057] 본 발명자들은 NLRP13 siRNA를 이용하여 녹다운시킨 후 (KD cells), 다양한 doxorubicin 농도에서의 세포 생존율을 대조군 (WT cells)과 비교하였다.

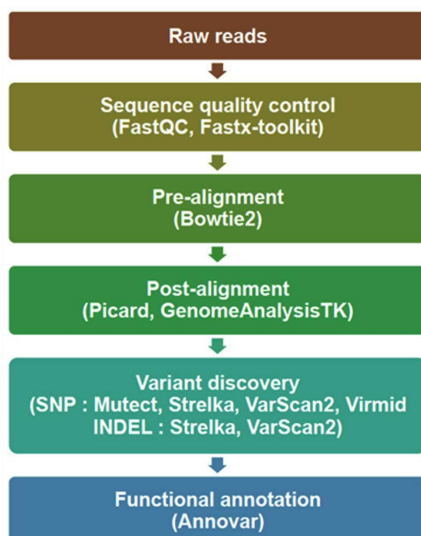
[0058] NLRP13 siRNA는 바이오니아(Bioneer)에서 구입하여 사용하였으며, 구체적인 염기 서열은 하기와 같다 (sense : CUGGUUUGAGAGAUUU(dTdT)(서열번호 9), antisense : AAGAUUCUCACAAACCAG(dTdT)(서열번호 10)). 대조군은 Accu Target™ Negative Control siRNA (Bioneer)를 사용하였다. siRNA Transfection은 Invitrogen사의 Lipofectamine RNAiMAX reagent를 사용하여 제조사에서 제시한 Typical RNAiMAX Transfection Procedure에 따라 수행하였다.

[0059] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, NLRP13 siRNA를 처리한 암세포에서, doxorubicin에 노출된 경우에도 현저히 높은 비율로 생존함을 확인하였다. 상기 결과는 암세포의 NLRP13의 발현을 억제함으로써, 항암제 내성을 촉진시킬 수 있음을 나타내는 것으로, NLRP13과 항암제 내성간 높은 관련성이 있음을 의미한다.

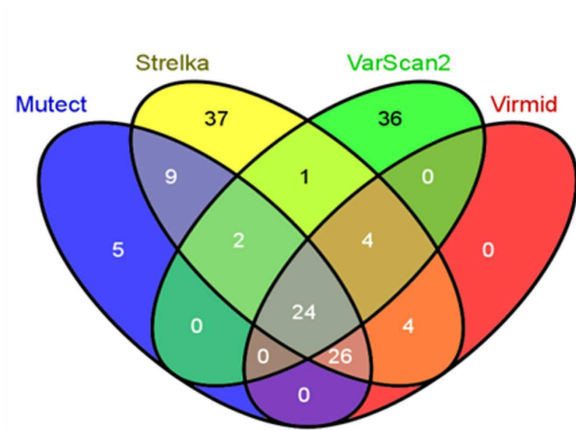
[0060] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

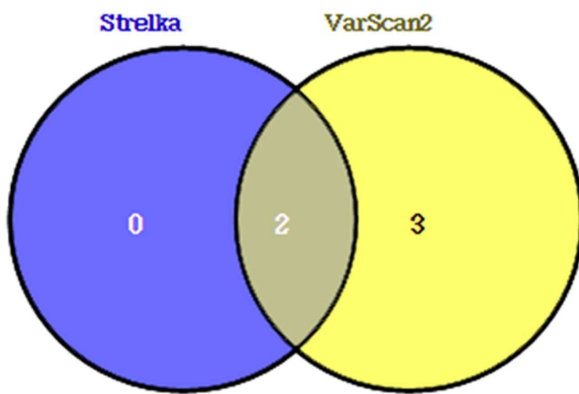
도면1



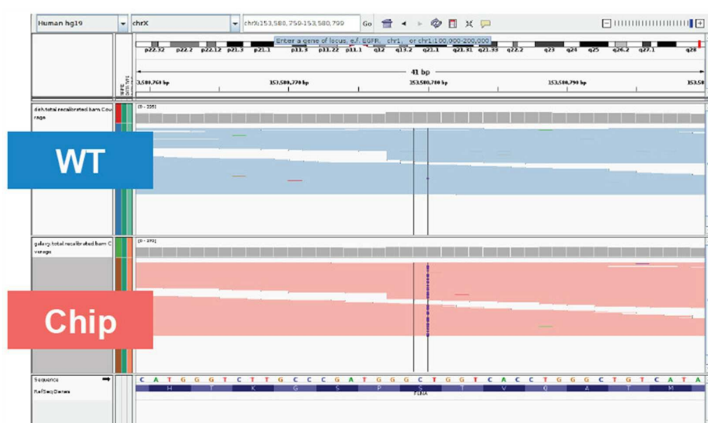
도면2



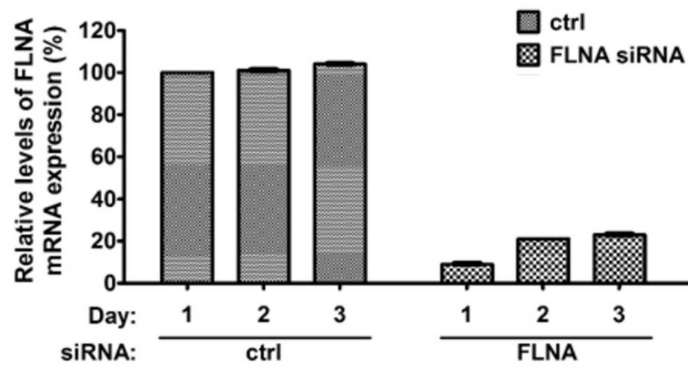
도면3



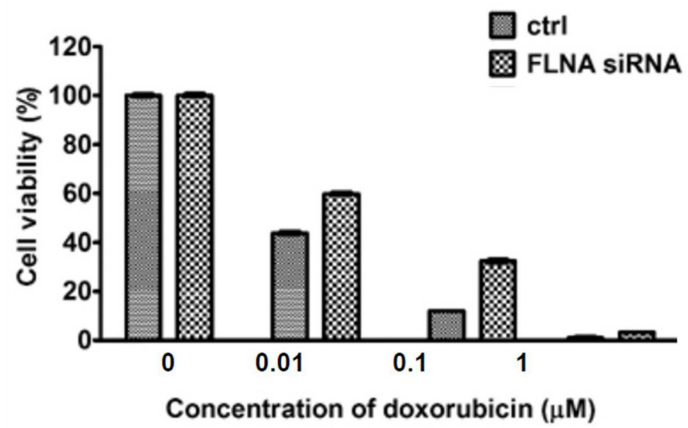
도면4



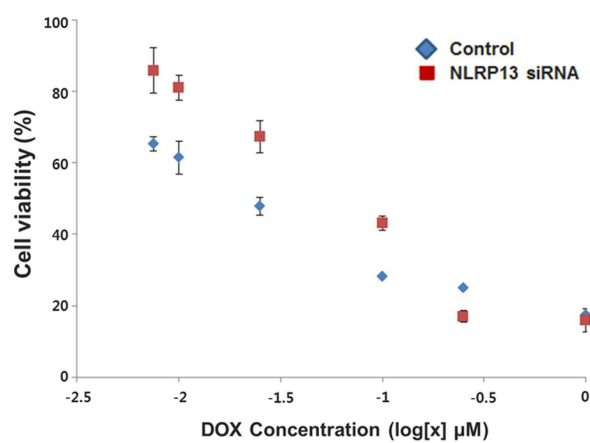
도면5



도면6



도면7



서열 목록

<110> Research and Business Foundation SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

Ewha University - Industry Collaboration Foundation

<120> Gene related to anti-Doxorubicin resistance and use thereof

<130> R-2015-0351-KR-1_MP15-013

<160> 10

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 2647

<212> PRT

<213> FLNA_1 protein

<400> 1

Met Ser Ser Ser His Ser Arg Ala Gly Gln Ser Ala Ala Gly Ala Ala

1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly Val Asp Thr Arg Asp Ala Glu Met Pro Ala Thr Glu

20 25 30

Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys Ile Gln Gln Asn Thr

35 40 45

Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys Val Ser Lys Arg Ile

50 55 60

Ala Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu Arg Leu Ile Ala Leu

65 70 75 80

Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Lys Met His Arg Lys His Asn Gln Arg

85 90 95

Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val Ser Val Ala Leu Glu

100 105 110

Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser Ile Asp Ser Lys Ala

115 120 125

Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly Leu Ile Trp Thr Leu

130 135 140

Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp Asp Glu Glu Glu Asp

145 150 155 160

Glu Glu Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg Leu Leu Gly Trp Ile

165 170 175

Gln Asn Lys Leu Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn Phe Ser Arg Asp Trp
180 185 190

Gln Ser Gly Arg Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp Ser Cys Ala Pro Gly
195 200 205

Leu Cys Pro Asp Trp Asp Ser Trp Asp Ala Ser Lys Pro Val Thr Asn
210 215 220

Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp Leu Gly Ile Pro Gln
225 230 235 240

Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn Val Asp Glu His Ser
245 250 255

Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala Lys Leu Lys Pro Gly
260 265 270

Ala Pro Leu Arg Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys Ala Arg Ala Tyr Gly
275 280 285

Pro Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys Lys Arg Ala Glu Phe
290 295 300

Thr Val Glu Thr Arg Ser Ala Gly Gln Gly Glu Val Leu Val Tyr Val
305 310 315 320

Glu Asp Pro Ala Gly His Gln Glu Glu Ala Lys Val Thr Ala Asn Asn
325 330 335

Asp Lys Asn Arg Thr Phe Ser Val Trp Tyr Val Pro Glu Val Thr Gly
340 345 350

Thr His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln His Ile Ala Lys Ser
355 360 365

Pro Phe Glu Val Tyr Val Asp Lys Ser Gln Gly Asp Ala Ser Lys Val
370 375 380

Thr Ala Gln Gly Pro Gly Leu Glu Pro Ser Gly Asn Ile Ala Asn Lys
385 390 395 400

Thr Thr Tyr Phe Glu Ile Phe Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Glu Val
405 410 415

Glu Val Val Ile Gln Asp Pro Met Gly Gln Lys Gly Thr Val Glu Pro
420 425 430

Gln Leu Glu Ala Arg Gly Asp Ser Thr Tyr Arg Cys Ser Tyr Gln Pro
435 440 445

Thr Met Glu Gly Val His Thr Val His Val Thr Phe Ala Gly Val Pro

450 455 460

Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Thr Val Thr Val Gly Gln Ala Cys Asn Pro
465 470 475 480

Ser Ala Cys Arg Ala Val Gly Arg Gly Leu Gln Pro Lys Gly Val Arg
485 490 495

Val Lys Glu Thr Ala Asp Phe Lys Val Tyr Thr Lys Gly Ala Gly Ser
500 505 510

Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro Lys Gly Glu Glu Arg Val
515 520 525

Lys Gln Lys Asp Leu Gly Asp Gly Val Tyr Gly Phe Glu Tyr Tyr Pro
530 535 540

Met Val Pro Gly Thr Tyr Ile Val Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gln Asn
545 550 555 560

Ile Gly Arg Ser Pro Phe Glu Val Lys Val Gly Thr Glu Cys Gly Asn
565 570 575

Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Val Val Gly
580 585 590

Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala Ile Gly Asp Asp Val Gly Thr

595 600 605

Leu Gly Phe Ser Val Glu Gly Pro Ser Gln Ala Lys Ile Glu Cys Asp
610 615 620

Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val Arg Tyr Trp Pro Gln Glu Ala
625 630 635 640

Gly Glu Tyr Ala Val His Val Leu Cys Asn Ser Glu Asp Ile Arg Leu
645 650 655

Ser Pro Phe Met Ala Asp Ile Arg Asp Ala Pro Gln Asp Phe His Pro
660 665 670

Asp Arg Val Lys Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Lys Thr Gly Val Ala

675 680 685
 Val Asn Lys Pro Ala Glu Phe Thr Val Asp Ala Lys His Gly Gly Lys
 690 695 700
 Ala Pro Leu Arg Val Gln Val Gln Asp Asn Glu Gly Cys Pro Val Glu
 705 710 715 720
 Ala Leu Val Lys Asp Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Ser Tyr Val
 725 730 735
 Pro Arg Lys Pro Val Lys His Thr Ala Met Val Ser Trp Gly Gly Val

 740 745 750
 Ser Ile Pro Asn Ser Pro Phe Arg Val Asn Val Gly Ala Gly Ser His
 755 760 765
 Pro Asn Lys Val Lys Val Tyr Gly Pro Gly Val Ala Lys Thr Gly Leu
 770 775 780
 Lys Ala His Glu Pro Thr Tyr Phe Thr Val Asp Cys Ala Glu Ala Gly
 785 790 795 800
 Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ala Pro Gly Val Val Gly
 805 810 815

 Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp Ile Ile Arg Asn Asp Asn Asp
 820 825 830
 Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Arg Gly Ala Gly Ser Tyr Thr Ile
 835 840 845
 Met Val Leu Phe Ala Asp Gln Ala Thr Pro Thr Ser Pro Ile Arg Val
 850 855 860
 Lys Val Glu Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val Lys Ala Glu Gly Pro
 865 870 875 880
 Gly Leu Ser Arg Thr Gly Val Glu Leu Gly Lys Pro Thr His Phe Thr

 885 890 895
 Val Asn Ala Lys Ala Ala Gly Lys Gly Lys Leu Asp Val Gln Phe Ser
 900 905 910
 Gly Leu Thr Lys Gly Asp Ala Val Arg Asp Val Asp Ile Ile Asp His
 915 920 925
 His Asp Asn Thr Tyr Thr Val Lys Tyr Thr Pro Val Gln Gln Gly Pro

930 935 940
 Val Gly Val Asn Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro Ile Pro Lys Ser Pro
 945 950 955 960

 Phe Ser Val Ala Val Ser Pro Ser Leu Asp Leu Ser Lys Ile Lys Val
 965 970 975
 Ser Gly Leu Gly Glu Lys Val Asp Val Gly Lys Asp Gln Glu Phe Thr
 980 985 990
 Val Lys Ser Lys Gly Ala Gly Gly Gln Gly Lys Val Ala Ser Lys Ile
 995 1000 1005
 Val Gly Pro Ser Gly Ala Ala Val Pro Cys Lys Val Glu Pro Gly Leu
 1010 1015 1020
 Gly Ala Asp Asn Ser Val Val Arg Phe Leu Pro Arg Glu Glu Gly Pro

 1025 1030 1035 1040
 Tyr Glu Val Glu Val Thr Tyr Asp Gly Val Pro Val Pro Gly Ser Pro
 1045 1050 1055
 Phe Pro Leu Glu Ala Val Ala Pro Thr Lys Pro Ser Lys Val Lys Ala
 1060 1065 1070
 Phe Gly Pro Gly Leu Gln Gly Gly Ser Ala Gly Ser Pro Ala Arg Phe
 1075 1080 1085
 Thr Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val
 1090 1095 1100

 Glu Gly Pro Cys Glu Ala Gln Leu Glu Cys Leu Asp Asn Gly Asp Gly
 1105 1110 1115 1120
 Thr Cys Ser Val Ser Tyr Val Pro Thr Glu Pro Gly Asp Tyr Asn Ile
 1125 1130 1135
 Asn Ile Leu Phe Ala Asp Thr His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala
 1140 1145 1150
 His Val Val Pro Cys Phe Asp Ala Ser Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro
 1155 1160 1165
 Gly Leu Glu Arg Ala Thr Ala Gly Glu Val Gly Gln Phe Gln Val Asp

 1170 1175 1180

Cys Ser Ser Ala Gly Ser Ala Glu Leu Thr Ile Glu Ile Cys Ser Glu
 1185 1190 1195 1200
 Ala Gly Leu Pro Ala Glu Val Tyr Ile Gln Asp His Gly Asp Gly Thr
 1205 1210 1215
 His Thr Ile Thr Tyr Ile Pro Leu Cys Pro Gly Ala Tyr Thr Val Thr
 1220 1225 1230
 Ile Lys Tyr Gly Gly Gln Pro Val Pro Asn Phe Pro Ser Lys Leu Gln
 1235 1240 1245

 Val Glu Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly Val Gln Cys Tyr Gly Pro Gly
 1250 1255 1260
 Ile Glu Gly Gln Gly Val Phe Arg Glu Ala Thr Thr Glu Phe Ser Val
 1265 1270 1275 1280
 Asp Ala Arg Ala Leu Thr Gln Thr Gly Gly Pro His Val Lys Ala Arg
 1285 1290 1295
 Val Ala Asn Pro Ser Gly Asn Leu Thr Glu Thr Tyr Val Gln Asp Arg
 1300 1305 1310
 Gly Asp Gly Met Tyr Lys Val Glu Tyr Thr Pro Tyr Glu Glu Gly Leu

 1315 1320 1325
 His Ser Val Asp Val Thr Tyr Asp Gly Ser Pro Val Pro Ser Ser Pro
 1330 1335 1340
 Phe Gln Val Pro Val Thr Glu Gly Cys Asp Pro Ser Arg Val Arg Val
 1345 1350 1355 1360
 His Gly Pro Gly Ile Gln Ser Gly Thr Thr Asn Lys Pro Asn Lys Phe
 1365 1370 1375
 Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Ala Val
 1380 1385 1390

 Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser Cys Met Asp Asn Lys Asp Gly
 1395 1400 1405
 Ser Cys Ser Val Glu Tyr Ile Pro Tyr Glu Ala Gly Thr Tyr Ser Leu
 1410 1415 1420
 Asn Val Thr Tyr Gly Gly His Gln Val Pro Gly Ser Pro Phe Lys Val
 1425 1430 1435 1440

Pro Val His Asp Val Thr Asp Ala Ser Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro
1445 1450 1455

Gly Leu Ser Pro Gly Met Val Arg Ala Asn Leu Pro Gln Ser Phe Gln
1460 1465 1470

Val Asp Thr Ser Lys Ala Gly Val Ala Pro Leu Gln Val Lys Val Gln
1475 1480 1485

Gly Pro Lys Gly Leu Val Glu Pro Val Asp Val Val Asp Asn Ala Asp
1490 1495 1500

Gly Thr Gln Thr Val Asn Tyr Val Pro Ser Arg Glu Gly Pro Tyr Ser
1505 1510 1515 1520

Ile Ser Val Leu Tyr Gly Asp Glu Glu Val Pro Arg Ser Pro Phe Lys
1525 1530 1535

Val Lys Val Leu Pro Thr His Asp Ala Ser Lys Val Lys Ala Ser Gly
1540 1545 1550

Pro Gly Leu Asn Thr Thr Gly Val Pro Ala Ser Leu Pro Val Glu Phe
1555 1560 1565

Thr Ile Asp Ala Lys Asp Ala Gly Glu Gly Leu Leu Ala Val Gln Ile
1570 1575 1580

Thr Asp Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Thr His Ile Gln Asp Asn His
1585 1590 1595 1600

Asp Gly Thr Tyr Thr Val Ala Tyr Val Pro Asp Val Thr Gly Arg Tyr
1605 1610 1615

Thr Ile Leu Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu Ile Pro Phe Ser Pro Tyr
1620 1625 1630

Arg Val Arg Ala Val Pro Thr Gly Asp Ala Ser Lys Cys Thr Val Thr
1635 1640 1645

Val Ser Ile Gly Gly His Gly Leu Gly Ala Gly Ile Gly Pro Thr Ile
1650 1655 1660

Gln Ile Gly Glu Glu Thr Val Ile Thr Val Asp Thr Lys Ala Ala Gly
1665 1670 1675 1680

Lys Gly Lys Val Thr Cys Thr Val Cys Thr Pro Asp Gly Ser Glu Val

1685	1690	1695	
Asp Val Asp Val Val Glu Asn Glu Asp Gly Thr Phe Asp Ile Phe Tyr			
1700	1705	1710	
Thr Ala Pro Gln Pro Gly Lys Tyr Val Ile Cys Val Arg Phe Gly Gly			
1715	1720	1725	
Glu His Val Pro Asn Ser Pro Phe Gln Val Thr Ala Leu Ala Gly Asp			
1730	1735	1740	
Gln Pro Ser Val Gln Pro Pro Leu Arg Ser Gln Gln Leu Ala Pro Gln			
1745	1750	1755	1760
Tyr Thr Tyr Ala Gln Gly Gly Gln Gln Thr Trp Ala Pro Glu Arg Pro			
1765	1770	1775	
Leu Val Gly Val Asn Gly Leu Asp Val Thr Ser Leu Arg Pro Phe Asp			
1780	1785	1790	
Leu Val Ile Pro Phe Thr Ile Lys Lys Gly Glu Ile Thr Gly Glu Val			
1795	1800	1805	
Arg Met Pro Ser Gly Lys Val Ala Gln Pro Thr Ile Thr Asp Asn Lys			
1810	1815	1820	
Asp Gly Thr Val Thr Val Arg Tyr Ala Pro Ser Glu Ala Gly Leu His			
1825	1830	1835	1840
Glu Met Asp Ile Arg Tyr Asp Asn Met His Ile Pro Gly Ser Pro Leu			
1845	1850	1855	
Gln Phe Tyr Val Asp Tyr Val Asn Cys Gly His Val Thr Ala Tyr Gly			
1860	1865	1870	
Pro Gly Leu Thr His Gly Val Val Asn Lys Pro Ala Thr Phe Thr Val			
1875	1880	1885	
Asn Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly Gly Leu Ser Leu Ala Ile Glu Gly			
1890	1895	1900	
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ser Cys Thr Asp Asn Gln Asp Gly Thr Cys			
1905	1910	1915	1920
Ser Val Ser Tyr Leu Pro Val Leu Pro Gly Asp Tyr Ser Ile Leu Val			
1925	1930	1935	
Lys Tyr Asn Glu Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Thr Ala Arg Val			

1940	1945	1950	
Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Met Ser His Leu Lys Val Gly Ser Ala			
1955	1960	1965	
Ala Asp Ile Pro Ile Asn Ile Ser Glu Thr Asp Leu Ser Leu Leu Thr			
1970	1975	1980	
Ala Thr Val Val Pro Pro Ser Gly Arg Glu Glu Pro Cys Leu Leu Lys			
1985	1990	1995	2000
Arg Leu Arg Asn Gly His Val Gly Ile Ser Phe Val Pro Lys Glu Thr			
2005	2010	2015	
Gly Glu His Leu Val His Val Lys Lys Asn Gly Gln His Val Ala Ser			
2020	2025	2030	
Ser Pro Ile Pro Val Val Ile Ser Gln Ser Glu Ile Gly Asp Ala Ser			
2035	2040	2045	
Arg Val Arg Val Ser Gly Gln Gly Leu His Glu Gly His Thr Phe Glu			
2050	2055	2060	
Pro Ala Glu Phe Ile Ile Asp Thr Arg Asp Ala Gly Tyr Gly Gly Leu			
2065	2070	2075	2080
Ser Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val Asp Ile Asn Thr Glu Asp			
2085	2090	2095	
Leu Glu Asp Gly Thr Cys Arg Val Thr Tyr Cys Pro Thr Glu Pro Gly			
2100	2105	2110	
Asn Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe Ala Asp Gln His Val Pro Gly Ser			
2115	2120	2125	
Pro Phe Ser Val Lys Val Thr Gly Glu Gly Arg Val Lys Glu Ser Ile			
2130	2135	2140	
Thr Arg Arg Arg Arg Ala Pro Ser Val Ala Asn Val Gly Ser His Cys			
2145	2150	2155	2160
Asp Leu Ser Leu Lys Ile Pro Glu Ile Ser Ile Gln Asp Met Thr Ala			
2165	2170	2175	
Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys Thr His Glu Ala Glu Ile Val Glu			
2180	2185	2190	

Gly Glu Asn His Thr Tyr Cys Ile Arg Phe Val Pro Ala Glu Met Gly
2195 2200 2205

Thr His Thr Val Ser Val Lys Tyr Lys Gly Gln His Val Pro Gly Ser
2210 2215 2220

Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro Leu Gly Glu Gly Gly Ala His Lys
2225 2230 2235 2240

Val Arg Ala Gly Gly Pro Gly Leu Glu Arg Ala Glu Ala Gly Val Pro
2245 2250 2255

Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg Glu Ala Gly Ala Gly Gly Leu Ala
2260 2265 2270

Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ser Phe Glu Asp Arg
2275 2280 2285

Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ala Tyr Val Val Gln Glu Pro Gly Asp
2290 2295 2300

Tyr Glu Val Ser Val Lys Phe Asn Glu Glu His Ile Pro Asp Ser Pro
2305 2310 2315 2320

Phe Val Val Pro Val Ala Ser Pro Ser Gly Asp Ala Arg Arg Leu Thr
2325 2330 2335

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

Phe Ala Val Ser Leu Asn Gly Ala Lys Gly Ala Ile Asp Ala Lys Val
2355 2360 2365

His Ser Pro Ser Gly Ala Leu Glu Glu Cys Tyr Val Thr Glu Ile Asp
2370 2375 2380

Gln Asp Lys Tyr Ala Val Arg Phe Ile Pro Arg Glu Asn Gly Val Tyr
2385 2390 2395 2400

Leu Ile Asp Val Lys Phe Asn Gly Thr His Ile Pro Gly Ser Pro Phe
2405 2410 2415

Lys Ile Arg Val Gly Glu Pro Gly His Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val
2420 2425 2430

Ser Ala Tyr Gly Ala Gly Leu Glu Gly Gly Val Thr Gly Asn Pro Ala
2435 2440 2445

Glu Phe Val Val Asn Thr Ser Asn Ala Gly Ala Gly Ala Leu Ser Val
2450 2455 2460

Thr Ile Asp Gly Pro Ser Lys Val Lys Met Asp Cys Gln Glu Cys Pro

2465 2470 2475 2480

Glu Gly Tyr Arg Val Thr Tyr Thr Pro Met Ala Pro Gly Ser Tyr Leu
2485 2490 2495

Ile Ser Ile Lys Tyr Gly Gly Pro Tyr His Ile Gly Gly Ser Pro Phe
2500 2505 2510

Lys Ala Lys Val Thr Gly Pro Arg Leu Val Ser Asn His Ser Leu His
2515 2520 2525

Glu Thr Ser Ser Val Phe Val Asp Ser Leu Thr Lys Ala Thr Cys Ala
2530 2535 2540

Pro Gln His Gly Ala Pro Gly Pro Gly Pro Ala Asp Ala Ser Lys Val
2545 2550 2555 2560

Val Ala Lys Gly Leu Gly Leu Ser Lys Ala Tyr Val Gly Gln Lys Ser
2565 2570 2575

Ser Phe Thr Val Asp Cys Ser Lys Ala Gly Asn Asn Met Leu Leu Val
2580 2585 2590

Gly Val His Gly Pro Arg Thr Pro Cys Glu Glu Ile Leu Val Lys His
2595 2600 2605

Val Gly Ser Arg Leu Tyr Ser Val Ser Tyr Leu Leu Lys Asp Lys Gly

2610 2615 2620

Glu Tyr Thr Leu Val Val Lys Trp Gly Asp Glu His Ile Pro Gly Ser
2625 2630 2635 2640

Pro Tyr Arg Val Val Val Pro
2645

<210> 2

<211> 2639

<212> PRT

<213> FLNA_2 protein

<400> 2

Met Ser Ser Ser His Ser Arg Ala Gly Gln Ser Ala Ala Gly Ala Ala

1 5 10 15
 Pro Gly Gly Gly Val Asp Thr Arg Asp Ala Glu Met Pro Ala Thr Glu

 20 25 30
 Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys Ile Gln Gln Asn Thr
 35 40 45
 Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys Val Ser Lys Arg Ile
 50 55 60
 Ala Asn Leu Gln Thr Asp Leu Ser Asp Gly Leu Arg Leu Ile Ala Leu
 65 70 75 80
 Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Lys Met His Arg Lys His Asn Gln Arg
 85 90 95

 Pro Thr Phe Arg Gln Met Gln Leu Glu Asn Val Ser Val Ala Leu Glu
 100 105 110
 Phe Leu Asp Arg Glu Ser Ile Lys Leu Val Ser Ile Asp Ser Lys Ala
 115 120 125
 Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly Leu Ile Trp Thr Leu
 130 135 140
 Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp Asp Glu Glu Glu Asp
 145 150 155 160
 Glu Glu Ala Lys Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg Leu Leu Gly Trp Ile

 165 170 175
 Gln Asn Lys Leu Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn Phe Ser Arg Asp Trp
 180 185 190
 Gln Ser Gly Arg Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp Ser Cys Ala Pro Gly
 195 200 205
 Leu Cys Pro Asp Trp Asp Ser Trp Asp Ala Ser Lys Pro Val Thr Asn
 210 215 220
 Ala Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp Leu Gly Ile Pro Gln
 225 230 235 240

 Val Ile Thr Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn Val Asp Glu His Ser
 245 250 255

Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala Lys Leu Lys Pro Gly
260 265 270

Ala Pro Leu Arg Pro Lys Leu Asn Pro Lys Lys Ala Arg Ala Tyr Gly
275 280 285

Pro Gly Ile Glu Pro Thr Gly Asn Met Val Lys Lys Arg Ala Glu Phe
290 295 300

Thr Val Glu Thr Arg Ser Ala Gly Gln Gly Glu Val Leu Val Tyr Val

305 310 315 320

Glu Asp Pro Ala Gly His Gln Glu Glu Ala Lys Val Thr Ala Asn Asn
325 330 335

Asp Lys Asn Arg Thr Phe Ser Val Trp Tyr Val Pro Glu Val Thr Gly
340 345 350

Thr His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln His Ile Ala Lys Ser
355 360 365

Pro Phe Glu Val Tyr Val Asp Lys Ser Gln Gly Asp Ala Ser Lys Val
370 375 380

Thr Ala Gln Gly Pro Gly Leu Glu Pro Ser Gly Asn Ile Ala Asn Lys
385 390 395 400

Thr Thr Tyr Phe Glu Ile Phe Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Glu Val
405 410 415

Glu Val Val Ile Gln Asp Pro Met Gly Gln Lys Gly Thr Val Glu Pro
420 425 430

Gln Leu Glu Ala Arg Gly Asp Ser Thr Tyr Arg Cys Ser Tyr Gln Pro
435 440 445

Thr Met Glu Gly Val His Thr Val His Val Thr Phe Ala Gly Val Pro

450 455 460

Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Thr Val Thr Val Gly Gln Ala Cys Asn Pro
465 470 475 480

Ser Ala Cys Arg Ala Val Gly Arg Gly Leu Gln Pro Lys Gly Val Arg
485 490 495

Val Lys Glu Thr Ala Asp Phe Lys Val Tyr Thr Lys Gly Ala Gly Ser
500 505 510

Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro Lys Gly Glu Glu Arg Val
515 520 525

Lys Gln Lys Asp Leu Gly Asp Gly Val Tyr Gly Phe Glu Tyr Tyr Pro
530 535 540

Met Val Pro Gly Thr Tyr Ile Val Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gln Asn
545 550 555 560

Ile Gly Arg Ser Pro Phe Glu Val Lys Val Gly Thr Glu Cys Gly Asn
565 570 575

Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Val Val Gly
580 585 590

Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala Ile Gly Asp Asp Val Gly Thr
595 600 605

Leu Gly Phe Ser Val Glu Gly Pro Ser Gln Ala Lys Ile Glu Cys Asp
610 615 620

Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val Arg Tyr Trp Pro Gln Glu Ala
625 630 635 640

Gly Glu Tyr Ala Val His Val Leu Cys Asn Ser Glu Asp Ile Arg Leu
645 650 655

Ser Pro Phe Met Ala Asp Ile Arg Asp Ala Pro Gln Asp Phe His Pro
660 665 670

Asp Arg Val Lys Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Lys Thr Gly Val Ala
675 680 685

Val Asn Lys Pro Ala Glu Phe Thr Val Asp Ala Lys His Gly Gly Lys
690 695 700

Ala Pro Leu Arg Val Gln Val Gln Asp Asn Glu Gly Cys Pro Val Glu
705 710 715 720

Ala Leu Val Lys Asp Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Ser Tyr Val
725 730 735

Pro Arg Lys Pro Val Lys His Thr Ala Met Val Ser Trp Gly Gly Val
740 745 750

Ser Ile Pro Asn Ser Pro Phe Arg Val Asn Val Gly Ala Gly Ser His

755 760 765
 Pro Asn Lys Val Lys Val Tyr Gly Pro Gly Val Ala Lys Thr Gly Leu
 770 775 780
 Lys Ala His Glu Pro Thr Tyr Phe Thr Val Asp Cys Ala Glu Ala Gly
 785 790 795 800
 Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ala Pro Gly Val Val Gly
 805 810 815

 Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp Ile Ile Arg Asn Asp Asn Asp
 820 825 830
 Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Arg Gly Ala Gly Ser Tyr Thr Ile
 835 840 845
 Met Val Leu Phe Ala Asp Gln Ala Thr Pro Thr Ser Pro Ile Arg Val
 850 855 860
 Lys Val Glu Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val Lys Ala Glu Gly Pro
 865 870 875 880
 Gly Leu Ser Arg Thr Gly Val Glu Leu Gly Lys Pro Thr His Phe Thr

 885 890 895
 Val Asn Ala Lys Ala Ala Gly Lys Gly Lys Leu Asp Val Gln Phe Ser
 900 905 910
 Gly Leu Thr Lys Gly Asp Ala Val Arg Asp Val Asp Ile Ile Asp His
 915 920 925
 His Asp Asn Thr Tyr Thr Val Lys Tyr Thr Pro Val Gln Gln Gly Pro
 930 935 940
 Val Gly Val Asn Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro Ile Pro Lys Ser Pro
 945 950 955 960

 Phe Ser Val Ala Val Ser Pro Ser Leu Asp Leu Ser Lys Ile Lys Val
 965 970 975
 Ser Gly Leu Gly Glu Lys Val Asp Val Gly Lys Asp Gln Glu Phe Thr
 980 985 990
 Val Lys Ser Lys Gly Ala Gly Gly Gln Gly Lys Val Ala Ser Lys Ile
 995 1000 1005
 Val Gly Pro Ser Gly Ala Ala Val Pro Cys Lys Val Glu Pro Gly Leu

1010 1015 1020
Gly Ala Asp Asn Ser Val Val Arg Phe Leu Pro Arg Glu Glu Gly Pro

1025 1030 1035 1040
Tyr Glu Val Glu Val Thr Tyr Asp Gly Val Pro Val Pro Gly Ser Pro

1045 1050 1055
Phe Pro Leu Glu Ala Val Ala Pro Thr Lys Pro Ser Lys Val Lys Ala

1060 1065 1070
Phe Gly Pro Gly Leu Gln Gly Gly Ser Ala Gly Ser Pro Ala Arg Phe

1075 1080 1085
Thr Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val

1090 1095 1100

Glu Gly Pro Cys Glu Ala Gln Leu Glu Cys Leu Asp Asn Gly Asp Gly

1105 1110 1115 1120
Thr Cys Ser Val Ser Tyr Val Pro Thr Glu Pro Gly Asp Tyr Asn Ile

1125 1130 1135
Asn Ile Leu Phe Ala Asp Thr His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala

1140 1145 1150
His Val Val Pro Cys Phe Asp Ala Ser Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro

1155 1160 1165
Gly Leu Glu Arg Ala Thr Ala Gly Glu Val Gly Gln Phe Gln Val Asp

1170 1175 1180
Cys Ser Ser Ala Gly Ser Ala Glu Leu Thr Ile Glu Ile Cys Ser Glu

1185 1190 1195 1200
Ala Gly Leu Pro Ala Glu Val Tyr Ile Gln Asp His Gly Asp Gly Thr

1205 1210 1215
His Thr Ile Thr Tyr Ile Pro Leu Cys Pro Gly Ala Tyr Thr Val Thr

1220 1225 1230
Ile Lys Tyr Gly Gly Gln Pro Val Pro Asn Phe Pro Ser Lys Leu Gln

1235 1240 1245

Val Glu Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly Val Gln Cys Tyr Gly Pro Gly

1250 1255 1260

Ile Glu Gly Gln Gly Val Phe Arg Glu Ala Thr Thr Glu Phe Ser Val
1265 1270 1275 1280
Asp Ala Arg Ala Leu Thr Gln Thr Gly Gly Pro His Val Lys Ala Arg
1285 1290 1295
Val Ala Asn Pro Ser Gly Asn Leu Thr Glu Thr Tyr Val Gln Asp Arg
1300 1305 1310
Gly Asp Gly Met Tyr Lys Val Glu Tyr Thr Pro Tyr Glu Glu Gly Leu
1315 1320 1325
His Ser Val Asp Val Thr Tyr Asp Gly Ser Pro Val Pro Ser Ser Pro
1330 1335 1340
Phe Gln Val Pro Val Thr Glu Gly Cys Asp Pro Ser Arg Val Arg Val
1345 1350 1355 1360
His Gly Pro Gly Ile Gln Ser Gly Thr Thr Asn Lys Pro Asn Lys Phe
1365 1370 1375
Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu Gly Leu Ala Val
1380 1385 1390
Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser Cys Met Asp Asn Lys Asp Gly
1395 1400 1405
Ser Cys Ser Val Glu Tyr Ile Pro Tyr Glu Ala Gly Thr Tyr Ser Leu
1410 1415 1420
Asn Val Thr Tyr Gly Gly His Gln Val Pro Gly Ser Pro Phe Lys Val
1425 1430 1435 1440
Pro Val His Asp Val Thr Asp Ala Ser Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro
1445 1450 1455
Gly Leu Ser Pro Gly Met Val Arg Ala Asn Leu Pro Gln Ser Phe Gln
1460 1465 1470
Val Asp Thr Ser Lys Ala Gly Val Ala Pro Leu Gln Val Lys Val Gln
1475 1480 1485
Gly Pro Lys Gly Leu Val Glu Pro Val Asp Val Val Asp Asn Ala Asp
1490 1495 1500
Gly Thr Gln Thr Val Asn Tyr Val Pro Ser Arg Glu Gly Pro Tyr Ser
1505 1510 1515 1520

Ile Ser Val Leu Tyr Gly Asp Glu Glu Val Pro Arg Ser Pro Phe Lys
1525 1530 1535

Val Lys Val Leu Pro Thr His Asp Ala Ser Lys Val Lys Ala Ser Gly
1540 1545 1550

Pro Gly Leu Asn Thr Thr Gly Val Pro Ala Ser Leu Pro Val Glu Phe
1555 1560 1565

Thr Ile Asp Ala Lys Asp Ala Gly Glu Gly Leu Leu Ala Val Gln Ile
1570 1575 1580

Thr Asp Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Thr His Ile Gln Asp Asn His
1585 1590 1595 1600

Asp Gly Thr Tyr Thr Val Ala Tyr Val Pro Asp Val Thr Gly Arg Tyr
1605 1610 1615

Thr Ile Leu Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu Ile Pro Phe Ser Pro Tyr
1620 1625 1630

Arg Val Arg Ala Val Pro Thr Gly Asp Ala Ser Lys Cys Thr Val Thr
1635 1640 1645

Gly Ala Gly Ile Gly Pro Thr Ile Gln Ile Gly Glu Glu Thr Val Ile
1650 1655 1660

Thr Val Asp Thr Lys Ala Ala Gly Lys Gly Lys Val Thr Cys Thr Val
1665 1670 1675 1680

Cys Thr Pro Asp Gly Ser Glu Val Asp Val Asp Val Val Glu Asn Glu
1685 1690 1695

Asp Gly Thr Phe Asp Ile Phe Tyr Thr Ala Pro Gln Pro Gly Lys Tyr
1700 1705 1710

Val Ile Cys Val Arg Phe Gly Gly Glu His Val Pro Asn Ser Pro Phe
1715 1720 1725

Gln Val Thr Ala Leu Ala Gly Asp Gln Pro Ser Val Gln Pro Pro Leu
1730 1735 1740

Arg Ser Gln Gln Leu Ala Pro Gln Tyr Thr Tyr Ala Gln Gly Gly Gln
1745 1750 1755 1760

Gln Thr Trp Ala Pro Glu Arg Pro Leu Val Gly Val Asn Gly Leu Asp

1765 1770 1775
 Val Thr Ser Leu Arg Pro Phe Asp Leu Val Ile Pro Phe Thr Ile Lys
 1780 1785 1790
 Lys Gly Glu Ile Thr Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Val Ala
 1795 1800 1805
 Gln Pro Thr Ile Thr Asp Asn Lys Asp Gly Thr Val Thr Val Arg Tyr
 1810 1815 1820

 Ala Pro Ser Glu Ala Gly Leu His Glu Met Asp Ile Arg Tyr Asp Asn
 1825 1830 1835 1840
 Met His Ile Pro Gly Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Tyr Val Asn
 1845 1850 1855
 Cys Gly His Val Thr Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Thr His Gly Val Val
 1860 1865 1870
 Asn Lys Pro Ala Thr Phe Thr Val Asn Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly
 1875 1880 1885
 Gly Leu Ser Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ser Cys

 1890 1895 1900
 Thr Asp Asn Gln Asp Gly Thr Cys Ser Val Ser Tyr Leu Pro Val Leu
 1905 1910 1915 1920
 Pro Gly Asp Tyr Ser Ile Leu Val Lys Tyr Asn Glu Gln His Val Pro
 1925 1930 1935
 Gly Ser Pro Phe Thr Ala Arg Val Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Met
 1940 1945 1950
 Ser His Leu Lys Val Gly Ser Ala Ala Asp Ile Pro Ile Asn Ile Ser
 1955 1960 1965

 Glu Thr Asp Leu Ser Leu Leu Thr Ala Thr Val Val Pro Pro Ser Gly
 1970 1975 1980
 Arg Glu Glu Pro Cys Leu Leu Lys Arg Leu Arg Asn Gly His Val Gly
 1985 1990 1995 2000
 Ile Ser Phe Val Pro Lys Glu Thr Gly Glu His Leu Val His Val Lys
 2005 2010 2015
 Lys Asn Gly Gln His Val Ala Ser Ser Pro Ile Pro Val Val Ile Ser

2020 2025 2030
Gln Ser Glu Ile Gly Asp Ala Ser Arg Val Arg Val Ser Gly Gln Gly

2035 2040 2045
Leu His Glu Gly His Thr Phe Glu Pro Ala Glu Phe Ile Ile Asp Thr

2050 2055 2060
Arg Asp Ala Gly Tyr Gly Gly Leu Ser Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser

2065 2070 2075 2080
Lys Val Asp Ile Asn Thr Glu Asp Leu Glu Asp Gly Thr Cys Arg Val

2085 2090 2095
Thr Tyr Cys Pro Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe

2100 2105 2110

Ala Asp Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Ser Val Lys Val Thr Gly
2115 2120 2125

Glu Gly Arg Val Lys Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg Arg Ala Pro Ser
2130 2135 2140

Val Ala Asn Val Gly Ser His Cys Asp Leu Ser Leu Lys Ile Pro Glu
2145 2150 2155 2160

Ile Ser Ile Gln Asp Met Thr Ala Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys
2165 2170 2175

Thr His Glu Ala Glu Ile Val Glu Gly Glu Asn His Thr Tyr Cys Ile

2180 2185 2190

Arg Phe Val Pro Ala Glu Met Gly Thr His Thr Val Ser Val Lys Tyr
2195 2200 2205

Lys Gly Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro
2210 2215 2220

Leu Gly Glu Gly Gly Ala His Lys Val Arg Ala Gly Gly Pro Gly Leu
2225 2230 2235 2240

Glu Arg Ala Glu Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg
2245 2250 2255

Glu Ala Gly Ala Gly Gly Leu Ala Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys
2260 2265 2270

Ala Glu Ile Ser Phe Glu Asp Arg Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ala
2275 2280 2285

Tyr Val Val Gln Glu Pro Gly Asp Tyr Glu Val Ser Val Lys Phe Asn
2290 2295 2300

Glu Glu His Ile Pro Asp Ser Pro Phe Val Val Pro Val Ala Ser Pro
2305 2310 2315 2320

Ser Gly Asp Ala Arg Arg Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Glu Ser Gly
2325 2330 2335

Leu Lys Val Asn Gln Pro Ala Ser Phe Ala Val Ser Leu Asn Gly Ala
2340 2345 2350

Lys Gly Ala Ile Asp Ala Lys Val His Ser Pro Ser Gly Ala Leu Glu
2355 2360 2365

Glu Cys Tyr Val Thr Glu Ile Asp Gln Asp Lys Tyr Ala Val Arg Phe
2370 2375 2380

Ile Pro Arg Glu Asn Gly Val Tyr Leu Ile Asp Val Lys Phe Asn Gly
2385 2390 2395 2400

Thr His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ile Arg Val Gly Glu Pro Gly
2405 2410 2415

His Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Ser Ala Tyr Gly Ala Gly Leu Glu
2420 2425 2430

Gly Gly Val Thr Gly Asn Pro Ala Glu Phe Val Val Asn Thr Ser Asn
2435 2440 2445

Ala Gly Ala Gly Ala Leu Ser Val Thr Ile Asp Gly Pro Ser Lys Val
2450 2455 2460

Lys Met Asp Cys Gln Glu Cys Pro Glu Gly Tyr Arg Val Thr Tyr Thr
2465 2470 2475 2480

Pro Met Ala Pro Gly Ser Tyr Leu Ile Ser Ile Lys Tyr Gly Gly Pro
2485 2490 2495

Tyr His Ile Gly Gly Ser Pro Phe Lys Ala Lys Val Thr Gly Pro Arg
2500 2505 2510

Leu Val Ser Asn His Ser Leu His Glu Thr Ser Ser Val Phe Val Asp
2515 2520 2525

Ser Leu Thr Lys Ala Thr Cys Ala Pro Gln His Gly Ala Pro Gly Pro
2530 2535 2540

Gly Pro Ala Asp Ala Ser Lys Val Val Ala Lys Gly Leu Gly Leu Ser
2545 2550 2555 2560

Lys Ala Tyr Val Gly Gln Lys Ser Ser Phe Thr Val Asp Cys Ser Lys
2565 2570 2575

Ala Gly Asn Asn Met Leu Leu Val Gly Val His Gly Pro Arg Thr Pro
2580 2585 2590

Cys Glu Glu Ile Leu Val Lys His Val Gly Ser Arg Leu Tyr Ser Val
2595 2600 2605

Ser Tyr Leu Leu Lys Asp Lys Gly Glu Tyr Thr Leu Val Val Lys Trp

2610 2615 2620

Gly Asp Glu His Ile Pro Gly Ser Pro Tyr Arg Val Val Val Pro

2625 2630 2635

<210> 3

<211> 7944

<212> DNA

<213> FLNA_1

<400> 3

atgagtagct cccactctcg ggcgggccag agcgcagcag gcgcggctcc gggcggcggc 60

gtcgacacgc gggacgccga gatcccgcc accgagaagg acctggcgga ggacgcgccg 120

tggaagaaga tccagcagaa cactttcacg cgttggtgca acgagcacct gaagtgcgtg 180

agcaagcgca tcgccaacct gcagacggac ctgagcgacg ggctgcggct tatcgcgctg 240

ttggaggtgc tcagccagaa gaagatgcac cgcaagcaca accagcggcc cactttccgc 300

caaatgcagc ttgagaacgt gtcggtggcg ctcgagtcc tggaccgga gagcatcaaa 360

ctggtgtcca tcgacagcaa ggccatcgtg gacgggaacc tgaagctgat cctgggcctc 420

atctggacc tgatcctgca ctactccatc tccatgccca tgtgggacga ggaggaggat 480

gaggaggcca agaagcagac cccaagcag aggctcctgg gctggatcca gaacaagctg 540

ccgcagctgc ccatcacaa cttcagccgg gactggcaga gcggccgggc cctgggcgcc 600

ctggtggaca gctgtgcccc gggcctgtgt cctgactggg actcttggga cgccagcaag 660

cccgttacca atgcgcgaga ggccatgcag caggcggatg actggctggg catccccag 720

gtgatcacc ccgaggagat tgtggacccc aacgtggacg agcactctgt catgacctac	780
ctgtcccagt tccccaaggc caagctgaag ccaggggctc ccttgcggcc caaactgaac	840
ccgaagaaag cccgtgccta cgggccaggc atcgagccca caggcaacat ggtgaagaag	900
cgggcagagt tcaactgtga gaccagaagt gctggccagg gagagggtgt ggtgtacgtg	960
gaggacccgg ccggacacca ggaggaggca aaagtgaccg ccaataacga caagaaccgc	1020
accttctccg tctggtacgt ccccgagggtg acggggactc ataaggttac tgtgtctttt	1080
gctggccagc acatcgccaa gagccccctt gaggtgtacg tggataagtc acagggtgac	1140
gccagcaaag tgacagccca aggtcccgcc ctggagccca gtggcaacat cgccaacaag	1200
accacctact ttgagatctt tacggcagga gctggcacgg gcgagggtcga ggttgtgac	1260
caggacccca tgggacagaa gggcacggta gacccctcagc tggaggcccg gggcgacagc	1320
acataccgct gcagctacca gcccaccatg gagggcgctc acaccgtgca cgtcacgttt	1380
gccggcgtgc ccatccctcg cagcccctac actgtcactg ttggccaagc ctgtaaccgc	1440
agtgccctgc gggcgggttg ccggggcctc cagcccaagg gtgtgcgggt gaaggagaca	1500
gctgacttca aggtgtacac aaagggcgct ggaggtgggg agctgaaggt caccgtgaag	1560
ggccccaagg gagaggagcg cgtgaagcag aaggacctgg gggatggcgt gtatggcttc	1620
gagtattacc ccatggtccc tggaacctat atcgtcacca tcacgtgggg tggtcagaac	1680
atcgggcgca gtcccttcga agtgaagggt ggccaccagt gtggcaatca gaaggtagcg	1740
gcctggggcc ctgggctgga gggcgccgtc gttggcaagt cagcagactt tgtggtggag	1800
gctatcgggg acgacgtggg cacgtcgggc ttctcggtgg aagggccatc gcaggctaag	1860
atcgaatgtg acgacaaggg cgacggctcc tgtgatgtgc gctactggcc gcaggaggct	1920
ggcgagtatg ccgttcacgt gctgtgcaac agcgaagaca tccgcctcag ccccttcacg	1980
gctgacatcc gtgacgcgcc ccaggacttc caccagaca gggatgaaggc acgtgggcct	2040
ggattggaga agacagggtg ggccgtcaac aagccagcag agttcacagt ggatgccaag	2100
cacggtggca aggccccact tcgggtccaa gtccaggaca atgaaggctg ccctgtggag	2160
gcgttggta aggacaacgg caatggcact tacagctgct cctacgtgcc caggaagccg	2220
gtgaagcaca cagccatggt gtcctgggga ggcgtcagca tcccaacag ccccttcagg	2280
gtgaatgtgg gagctggcag ccacccaac aaggtcaaag tatacgcccc cggagtagcc	2340
aagacagggc tcaaggccca cgagcccacc tacttcactg tggactgcgc cgaggctggc	2400
cagggggacg tcagcatcgg catcaagtgt gccctggag tggtaggccc cgccgaagct	2460
gacatcgact tcgacatcat ccgcaatgac aatgacacct tcacgggtcaa gtacacgccc	2520
cggggggctg gcagctacac cattatggtc ctctttgctg accaggccac gccaccagc	2580

cccatccgag tcaaggtgga gccctctcat gacgccagta aggtgaaggc cgagggccct	2640
ggcctcagtc gacttggtg cgagcttggc aagccacccc acttcacagt aaatgccaaa	2700
gctgctggca aaggcaagct ggacgtccag ttctcaggac tcaccaaggg ggatgcagtg	2760
cgagatgtgg acatcatcga ccacatgac aacacctaca cagtcaagta cacgcctgtc	2820
cagcagggtc cagtaggcgt caatgtcact tatggagggg atcccatccc taagagccct	2880
ttctcagtgg cagtatctcc aagcctggac ctacagcaaga tcaaggtgtc tggcctggga	2940
gagaaggtgg acgttggcaa agaccaggag ttacacagtca aatcaaaggg tgctggtggt	3000
caaggcaaag tggcatccaa gattgtgggc ccctcgggtg cagcgggtgc ctgcaaggtg	3060
gagccaggcc tgggggctga caacagtgtg gtgcgcttcc tgccccgtga ggaagggcc	3120
tatgaggtgg aggtgacctg tgacggcgtg ccctgtcctg gcagcccctt tcctctggaa	3180
gctgtggccc ccaccaagcc tagcaaggtg aaggcgtttg ggccggggct gcaggagggc	3240
agtgcgggct ccccgcccg cttcaccatc gacaccaagg gcgcgggcac aggtggcctg	3300
ggcctgacgg tggagggccc ctgtgaggcg cagctcgagt gcttgacaa tggggatggc	3360
acatgttccg tgtcctacgt gcccaccgag ccgggggact acaacatcaa catcctcttc	3420
gctgacaccc acatccctgg ctccccattc aaggcccacg tggttccctg ctttgacgca	3480
tccaaagtca agtgctcagg ccccgggctg gagcgggcca ccgtgggga ggtgggcca	3540
ttccaagtgg actgctcgag gcggggcagc gcggagctga ccattgagat ctgctcggag	3600
gcggggcttc cgcccgaggt gtacatccag gaccacggtg atggcacgca caccattacc	3660
tacattcccc tctgccccgg ggcctacacc gtcacatca agtacggcgg ccagcccgtg	3720
cccaacttcc ccagcaagct gcaggtggaa cctgcggtgg acacttccgg tgtccagtgc	3780
tatgggcctg gtattgaggg ccagggtgtc ttccgtgagg ccaccactga gttcagtgtg	3840
gagccccggg ctctgacaca gaccggaggg ccgcacgtca aggccctgt ggccaacccc	3900
tcaggcaacc tgacggagac ctacgttcag gaccgtggcg atggcatgta caaagtggag	3960
tacacgcctt acgaggaggg actgcactcc gtggacgtga cctatgacgg cagtcccgtg	4020
cccagcagcc ccttccaggt gccctgacc gagggctgcg acccctccc ggtgcgtgtc	4080
cacgggccag gcatccaaag tggcaccacc aacaagcca acaagttcac tgtggagacc	4140
aggggagctg gcacgggcgg cctgggcctg gctgtagagg gccctccga ggccaagatg	4200
tcctgcatgg ataacaagga cggcagctgc tcggtcgagt acatccctta tgaggctggc	4260
acctacagcc tcaacgtcac ctatggtggc catcaagtgc caggcagtcc ttccaaggtc	4320
cctgtgcatg atgtgacaga tgcgtccaag gtcaagtgtc ctggggcccg cctgagccca	4380

ggcatggttc gtgccaacct ccctcagtc ttcaggtgg acacaagcaa ggctggtgtg	4440
gccccattgc aggtcaaaagt gcaagggccc aaaggcctgg tggagccagt ggacgtggtg	4500
gacaacgctg atggcaccca gaccgtcaat tatgtgcca gccgagaagg gccctacagc	4560
atctcagtac tgiatggaga tgaaggagta ccccgagacc cttcaaggt caaggtgctg	4620
cctactcatg atgccagcaa ggtgaaggcc agtggccccg ggctcaacac cactggcgtg	4680
cctgccagcc tgcccgtgga gttcaccatc gatgcaaagg acgccgggga gggcctgctg	4740
gctgtccaga tcacggatcc cgaaggcaag ccgaagaaga cacacatcca agacaacat	4800
gacggcacgt atacagtggc ctacgtgcca gacgtgacag gtcgctacac catcctcatc	4860
aagtacggtg gtgacgagat ccccttctcc ccgtaccgcg tgcgtgccgt gcccaccggg	4920
gacgccagca agtgcactgt cacagtgtca atcggaggtc acgggctagg tgctggcatc	4980
ggccccacca ttcagattgg ggaggagacg gtgatcactg tggacactaa ggcggcaggc	5040
aaaggcaaag tgacgtgcac cgtgtgcacg cctgatggct cagaggtgga tgtggacgtg	5100
gtggagaatg aggacggcac ttctgacatc ttctacacgg cccccagcc gggcaaatac	5160
gtcatctgtg tgcgctttgg tggcgagcac gtgccaaca gccctttcca agtgacggct	5220
ctggctgggg accagccctc ggtgcagccc cctctacggt ctacagcgt gggccacag	5280
tacacctacg cccagggcgg ccagcagact tgggccccgg agaggccct ggtgggtgtc	5340
aatgggctgg atgtgaccag cctgaggccc tttagacctg tcatccctt caccatcaag	5400
aaggcgaga tcacaggga ggttcggatg ccctcaggca aggtggcgca gccaccatc	5460
actgacaaca aagacggcac cgtgaccgtg cggtatgcac ccagcgaggc tggcctgcac	5520
gagatggaca tccgctatga caacatgcac atcccaggaa gcccttgca gtctatgtg	5580
gattacgtca actgtggcca tgtcactgcc tatgggctg gcctcacca tggagtagtg	5640
aacaagcctg ccaccttcac cgtcaacacc aaggatgcag gagagggggg cctgtctctg	5700
gccattgagg gcccgtcaa agcagaaatc agctgactg acaaccagga tgggacatgc	5760
agcgtgtcct acctgcctgt gctgccgggg gactacagca ttctagtcaa gtacaatgaa	5820
cagcacgtcc caggcagccc cttcactgct cgggtcacag gtgacgactc catgcgtatg	5880
tcccacctaa aggtcggctc tgctccgac atcccatca acatctcaga gacggatctc	5940
agcctgctga cggccactgt ggtcccgccc tcgggcccgg aggagccctg ttigtgaag	6000
cggctgcgta atggccactg ggggatttca ttctgcca aggagacggg ggagcacctg	6060
gtgcatgtga agaaaaatgg ccagcacgtg gccagcagcc ccatcccgt ggtgatcagc	6120

cagtcgga aa ttggggatgc cagtcgtgtt cgggtctctg gtcagggcct tcacgaaggc	6180
cacacctttg agcctgcaga gtttatcatt gatacccgcg atgcaggcta tggtagggctc	6240
agcctgtcca ttgagggccc cagcaagggtg gacatcaaca cagaggacct ggaggacggg	6300
acgtgcaggg tcacctactg cccacagag ccaggcaact acatcatcaa catcaagttt	6360
gccgaccagc acgtgcctgg cagcccttc tctgtgaagg tgacaggcga gggccgggtg	6420
aaagagagca tcaccgcag gcgtcgggct ccttcagtgg ccaacgttgg tagtcattgt	6480
gacctcagcc tgaaaatccc tgaaattagc atccaggata tgacagcca ggtgaccagc	6540
ccatcgggca agacccatga ggccgagatc gtggaagggg agaaccacac ctactgcatc	6600
cgctttgttc ccgtgagat gggcacacac acagtcagcg tgaagtacaa gggccagcac	6660
gtgcctggga gccctttcca gttcaccgtg gggcccttag gggaaggggg agcccacaag	6720
gtccgagctg ggggcccctgg cctggagaga gctgaagctg gagtgcagc cgaattcagt	6780
atctggacct gggaagctgg tgctggaggc ctggccattg ctgtcagggg cccagcaag	6840
gctgagatct cttttgagga ccgcaaggac ggctcctgtg gtgtggctta tgtgtccag	6900
gagccagggtg actacgaagt ctacgtcaag ttcaacgagg aacacattcc cgacagcccc	6960
ttcgtggtgc ctgtggcttc tccgtctggc gacgcccgcc gcctcactgt ttctagcctt	7020
caggagtcag ggctaaaggt caaccagcca gcctcttttg cagtcagcct gaacggggcc	7080
aagggggcga tcgatgcaa ggtgcacagc cctcaggag cctggagga gtgctatgtc	7140
acagaaattg accaagataa gtatgctgtg cgcttcatcc ctccggagaa tggcgtttac	7200
ctgattgacg tcaagttcaa cggcacccac atccctggaa gcccttcaa gatccgagtt	7260
ggggagcctg ggcatggagg ggaccaggc ttggtgtctg cttacggagc aggtctggaa	7320
ggcgtgtgta cagggaacct agctgagttc gtcgtgaaca cgagcaatgc gggagctggt	7380
gccctgtcgg tgaccattga cggccctcc aaggtgaaga tggattgcca ggagtgcct	7440
gagggtacc gcgtcaccta taccctatg gcacctggca gctacctcat ctccatcaag	7500
tacggcgccc cctaccat tgggggcagc ccttcaagg ccaaagtcac agggccccgt	7560
ctcgtcagca accacagcct ccacgagaca tcatcagtgt ttgtagactc tetgaccaag	7620
gccacctgtg ccccccagca tggggccccg ggtcctgggc ctgctgacgc cagcaagggtg	7680
gtggccaagg gcctggggct gagcaaggcc tacgtaggcc agaagagcag cttcacagta	7740
gactgcagca aagcaggcaa caacatgctg ctggtggggg ttcatggccc aaggaccccc	7800
tgcgaggaga tcctggtgaa gcacgtgggc agccggtct acagcgtgtc ctacctgtc	7860
aaggacaagg gggagtacac actggtggtc aaatgggggg acgagcacat cccaggcagc	7920
ccctaccgcg ttgtggtgcc ctga	7944

<210> 4

<211> 7920

<212> DNA

<213> FLNA_2

<400> 4

atgagtagct cccactctcg ggcgggccag agcgagcag gcgcggctcc gggcggcggc 60

gtcgacacgc gggacgccga gatgccggcc accgagaagg acctggcgga ggacgcgccg 120

tggaagaaga tccagcagaa cactttcacg cgctgggtgca acgagcacct gaagtgcgtg 180

agcaagcgca tcgccaacct gcagacggac ctgagcgacg ggctgcggct tatcgcgctg 240

ttggagggtg tcagccagaa gaagatgcac cgcaagcaca accagcggcc cactttccgc 300

caaatgcagc ttgagaacct gtcggtggcg ctgagattcc tggaccgcga gagcatcaaa 360

ctggtgtcca tcgacagcaa ggccatctg gacgggaacc tgaagctgat cctgggcctc 420

atctggaccc tgatcctgca ctactccatc tccatgccca tgtgggacga ggaggaggat 480

gaggaggcca agaagcagac cccaagcag aggtctctgg gctggatcca gaacaagctg 540

ccgcagctgc ccatcaccaa cttcagccgg gactggcaga gcggccgggc cctgggcgcc 600

ctggtggaca gctgtgcccc gggcctgtgt cctgactggg actcttggga cgccagcaag 660

cccgttacca atgcgcgaga ggccatgcag caggcggatg actggctggg catccccag 720

gtgatcacc caggaggatg tgtggacccc aacgtggacg agcactctgt catgacctac 780

ctgtcccagt tcccaaggc caagctgaag ccaggggctc ccttgcggcc caaactgaac 840

ccgaagaaag cccgtgccta cgggccaggc atcgagccca caggcaacat ggtgaagaag 900

cgggcagagt tactgtgga gaccagaagt gctggccagg gagagggtgct ggtgtacgtg 960

gaggacccgg ccggacacca ggaggaggca aaagtaccg ccaataacga caagaaccgc 1020

accttctccg tctggtacgt ccccgagggt acggggactc ataaggttac tgtgctcttt 1080

gctggccagc acatcgccaa gagccccttc gaggtgtacg tggataagtc acagggtgac 1140

gccagcaaag tgacagccca aggtcccggc ctggagccca gtggcaacat cgccaacaag 1200

accacctact ttgagatctt tacggcagga gctggcacgg gcgaggctga ggttgtgatc 1260

caggacccca tgggacagaa gggcacggtg gacctcagc tggaggcccc gggcgacagc 1320

acataccgtc gcagctacca gcccacatg gagggcgctc acaccgtgca cgtcacgttt 1380

gccggcgtgc ccatccctcg cagcccctac actgtcactg ttggccaagc ctgtaaccgc 1440

agtgccctgc gggcggttgg ccggggcctc cagcccaagg gtgtgcgggt gaaggagaca 1500

gctgacttca aggtgtacac aaaggcgct ggagtgggg agctgaaggt caccgtgaag 1560

ggccccaagg gagaggagcg cgtgaagcag aaggacctgg gggatggcgt gtatggcttc	1620
gagtattacc ccatggtccc tggaacctat atcgtcacca tcactgggg tggtcagaac	1680
atcgggcgca gtcccttcga agtgaaggtg ggcaccgagt gtggcaatca gaaggtacgg	1740
gcctggggcc ctgggctgga gggcggcgctc gttggcaagt cagcagactt tgtggaggag	1800
gctatcgggg acgacgtggg cagctgggc ttctcgtgg aagggccatc gcaggctaag	1860
atcgaatgtg acgacaaggg cgacggctcc tgtgatgtgc gctactggcc gcaggaggct	1920
ggcgagtatg ccgttcacgt gctgtgcaac agcgaagaca tccgcctcag ccccttcatg	1980
gctgacatcc gtgacgcgcc ccaggacttc caccagaca gggtaaggc acgtgggcct	2040
ggattggaga agacagggtg ggccgtcaac aagccagcag agttcacagt ggatgccaag	2100
cacgtggca agggccact tcgggtccaa gtccaggaca atgaaggctg ccctgtggag	2160
gcgttggtca aggacaacgg caatggcact tacagctgct cctacgtgcc caggaagccg	2220
gtgaagcaca cagccatggt gtccctggga ggcgtcagca tcccaacag ccccttcagg	2280
gtgaatgtgg gagctggcag ccacccaac aaggtcaaag tatacgggcc cggagtagcc	2340
aagacagggc tcaaggccca cgagcccacc tacttcactg tggactgcgc cgaggctggc	2400
cagggggacg tcagcatcgg catcaagtgt gccctggag tggtagggcc cgccgaagct	2460
gacatcgact tcgacatcat ccgcaatgac aatgacacct tcacggtcaa gtacagccc	2520
cggggggctg gcagctacac cattatggtc ctctttgctg accaggccac gccaccagc	2580
cccatccgag tcaagggtga gccctctcat gacgccagta aggtgaaggc cgagggccct	2640
ggcctcagtc gcactggtgt cgagcttggc aagcccaccc acttcacagt aaatgcaaaa	2700
gctgctggca aaggcaagct ggacgtccag ttctcaggac tcaccaaggg ggatgcagtg	2760
cgagatgtgg acatcatcga ccacatgac aacacctaca cagtcaagta cagccctgtc	2820
cagcagggtc cagtaggcgt caatgtcact tatggagggg atcccatccc taagagccct	2880
ttctcagtgg cagtatctcc aagcctggac ctcagcaaga tcaagggtgc tggcctggga	2940
gagaagggtg acgttggcaa agaccaggag ttcacagtca aatcaaaggg tgctgtggt	3000
caaggcaaag tggcatccaa gattgtgggc cctcgggtg cagcgggtgc ctgcaaggtg	3060
gagccaggcc tgggggctga caacagtgtg gtgcgcttc tgccccgtga ggaagggcc	3120
tatgaggtgg aggtgacctg tgacggcgtg cccgtgcctg gcagccctt tcctctggaa	3180
gctgtggccc ccaccaagcc tagcaagggt aaggcgttt ggccggggct gcaggaggc	3240
agtgcgggct ccccccccg cttcaccatc gacaccaagg gcgccggcac aggtggcctg	3300
ggcctgacgg tggagggcc ctgtgaggcg cagctcgagt gcttggacaa tggggatggc	3360
acatgttccg tgtcctacgt gccaccgag cccggggact acaacatcaa catcctctc	3420

gctgacaccc acatccctgg ctccccattc aaggcccacg tggttccctg ctttgacgca	3480
tccaaagtca agtgctcagg ccccgggctg gagcgggcca ccgctgggga ggtgggcca	3540
ttccaagtgg actgctcgag cgccggcagc gcggagctga ccattgagat ctgctcgag	3600
gcggggcttc cggccgaggt gtacatccag gaccacggtg atggcacgca caccattacc	3660
tacattcccc tctgccccgg ggcctacacc gtcacatca agtacggcgg ccagcccgtg	3720
cccaacttcc ccagcaagct gcaggtggaa cctgcggtgg aacttccgg tgtccagtgc	3780
tatgggcctg gtattgaggg ccagggtgtc ttccgtgagg ccaccactga gttcagtgtg	3840
gacgccccgg ctctgacaca gaccggaggg ccgcacgtca aggccctgt ggccaacccc	3900
tcaggcaacc tgacggagac ctacgttcag gaccgtggcg atggcatgta caaagtggag	3960
tacacgcctt acgaggaggg actgcactcc gtggacgtga cctatgacgg cagtcccgtg	4020
cccagcagcc cttccaggt gccctgacc gagggctgcg acccctcccg ggtgcgtgtc	4080
cacgggccag gcatccaaag tggcaccacc aacaagcca acaagttcac tgtggagacc	4140
aggggagctg gcacgggagg cctgggcctg gctgtagagg gccctccga ggccaagatg	4200
tcctgcatgg ataacaagga cggcagctgc tcggtcgagt acatccctta tgaggtggc	4260
acctacagcc tcaacgtcac ctatggtggc catcaagtgc caggcagtc tttcaaggtc	4320
cctgtgcatg atgtgacaga tgcgtccaag gtcaagtgt ctgggcccgg cctgagccca	4380
ggcatggttc gtgccaacct ccctcagtc ttccaggtgg acacaagcaa ggctggtgtg	4440
gccccattgc aggtcaaat gcaagggccc aaaggcctgg tggagccagt ggacgtggt	4500
gacaacgtg atggcaccca gaccgtcaat tatgtgcca gccgagaagg gccctacagc	4560
atctcagtac tgiatggaga tgaagaggta ccccgagcc cttcaaggt caaggctgtg	4620
cctactcatg atgccagca ggtgaaggcc agtggccccg ggctcaacac cactggcgtg	4680
cctgccagcc tgcccgtgga gttcaccatc gatgcaaagg acgccgggga gggcctgctg	4740
gctgtccaga tcacgatcc cgaaggcaag ccgaagaaga cacacatcca agacaacat	4800
gacggcacgt atacagtggc ctacgtgcca gacgtgacag gtcgtacac catcctcatc	4860
aagtacggtg gtgacgagat ccccttctcc ccgtaccgcg tgcgtgccgt gccaccggg	4920
gacgccagca agtgcactgt cacaggtgtt ggcatcgcc ccaccattca gattggggag	4980
gagacggtga tcaactgtga cactaaggcg gcaggcaaag gcaaagtga gtgcaccgtg	5040
tgcacgcctg atggctcaga ggtggatgtg gacgtggtgg agaagtagga cggcactttc	5100
gacatcttct acacggcccc ccagccgggc aaatacgtca tctgtgtgcg ctttgggtggc	5160

gagcacgtgc ccaacagccc cttccaagt acggctctgg ctggggacca gccctcggtg	5220
cagccccctc tacggtctca gcagctggcc ccacagtaca cctacgcca gggcggccag	5280
cagacttggg ccccgagag gcccttggtg ggtgtcaatg ggctggatgt gaccagcctg	5340
aggccctttg accttgtcat ccccttcacc atcaagaagg gcgagatcac aggggaggtt	5400
cggatgccct caggcaaggt ggcgcagccc accatcactg acaacaaaga cggcaccgtg	5460
accgtgcggt atgcaccag cgagctggc ctgcacgaga tggacatccg ctatgacaac	5520
atgcacatcc caggaagccc cttgcagttc tatgtggatt acgtcaactg tggccatgtc	5580
actgcctatg ggcttggcct caccatgga gtagtgaaca agcctgccac cttaccgtc	5640
aacaccaagg atgcaggaga ggggggacctg tctctggcca ttgagggccc gtccaaagca	5700
gaaatcagct gcactgacaa ccaggatggg acatgcagcg tgtcctacct gcctgtgctg	5760
ccgggggact acagattct agtcaagtac aatgaacagc acgtcccagg cagccccctc	5820
actgctcggg tcacaggta cgactccatg cgtatgtccc acctaaaggt cggtctgct	5880
gccgacatcc ccatcaacat ctacagagac gatctcagcc tgctgacggc cactgtggtc	5940
ccgcctcgg gccgggagga gccctgtttg ctgaagcggc tgcgtaatgg ccacgtgggg	6000
atttcattcg tgcccaagga gacgggggag cacctggtgc atgtgaagaa aaatggccag	6060
cacgtggcca gcagccccat cccggtggtg atcagccagt cggaaattgg ggatgccagt	6120
cgtgttcggg tctctgttca gggccttcac gaaggccaca cctttgagcc tgcagagttt	6180
atcattgata cccgcgatgc aggtatggt gggctcagcc tgtccattga gggccccagc	6240
aaggtggaca tcaacacaga ggacctggag gacgggacgt gcagggtcac ctactgcccc	6300
acagagccag gcaactacat catcaacatc aagtttgccg accagcacgt gcctggcagc	6360
cccttctctg tgaaggtagc aggcgagggc cgggtgaaag agagcatcac ccgcaggcgt	6420
cgggtcctt cagtggccaa cgttggtagt cattgtgacc tcagcctgaa aatccctgaa	6480
attagcatcc aggatatgac agcccagggt accagcccat cgggcaagac ccatgaggcc	6540
gagatcgtgg aaggggagaa ccacacctac tgcacccgt ttgttcccgc tgagatgggc	6600
acacacacag tcagcgtgaa gtacaagggc cagcacgtgc ctgggagccc cttccagttc	6660
accgtggggc ccctagggga agggggagcc cacaaggtcc gagctggggg ccctggcctg	6720
gagagagctg aagctggagt gccagccgaa ttcagtatct ggaccggga agctggtgct	6780
ggaggcctgg ccattgctgt cgagggcccc agcaaggctg agatctcttt tgaggaccgc	6840
aaggacggct cctgtggtgt ggcttatgtg gtccaggagc caggtagcta cgaagtctca	6900

gtcaagtcca acgaggaaca cattccccgac agcccccttcg tggcgcctgt ggctttctccg 6960
 tctggcgacg cccgccgcct cactgtttct agccttcagg agtcagggtt aaaggtcaac 7020
 cagccagcct cttttgcagt cagcctgaac ggggcccaagg gggcgatcga tgccaagggtg 7080
 cacagcccct caggagccct ggaggagtgc tatgtcacag aaattgacca agataagtat 7140
 gctgtgcgct tcatccctcg ggagaatggc gtttacctga ttgacgtcaa gttcaacggc 7200
 acccacatcc ctggaagccc cttcaagatc cgagttgggg agcctgggca tggaggggac 7260
 ccaggcttgg tgictgctta cggagcaggt ctggaaggcg gtgtcacagg gaaccagct 7320

 gagttcgtcg tgaacacgag caatgcggga gctgggtccc tgtcggtgac cattgacggc 7380
 ccctccaagg tgaagatgga ttgccaggag tgccctgagg gctaccgct cacctatacc 7440
 cccatggcac ctggcagcta cctcatctcc atcaagtacg gcggccccta ccacattggg 7500
 ggagccccct tcaaggccaa agtcacaggc ccccgctcgc tcagcaacca cagcctccac 7560
 gagacatcat cagtgtttgt agactctctg accaaggcca cctgtgcccc ccagcatggg 7620
 gccccgggtc ctgggcctgc tgacgccagc aagggtgttg ccaagggcct ggggctgagc 7680
 aaggcctacg taggccagaa gagcagcttc acagtagact gcagcaaagc aggcaacaac 7740

 atgtgctggt tgggggttca tggcccaagg accccctgcg aggagatcct ggtgaagcac 7800
 gtgggcagcc ggctctacag cgtgtcctac ctgctcaagg acaaggggga gtacacactg 7860
 gtggtcaaat ggggggacga gcacatccca ggcagcccct accgcgttgt ggtgcctga 7920
 7920

<210> 5
 <211> 1043
 <212> PRT
 <213> NLRP13 protein
 <400> 5

Met Asn Phe Ser Val Ile Thr Cys Pro Asn Gly Gly Thr Asn Gln Gly
 1 5 10 15

 Leu Leu Pro Tyr Leu Met Ala Leu Asp Gln Tyr Gln Leu Glu Glu Phe
 20 25 30
 Lys Leu Cys Leu Glu Pro Gln Gln Leu Met Asp Phe Trp Ser Ala Pro
 35 40 45
 Gln Gly His Phe Pro Arg Ile Pro Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Asp
 50 55 60
 Pro Leu Asn Leu Ser Phe Leu Leu Asp Glu His Phe Pro Lys Gly Gln

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

Ser Arg Ser Glu Ser Leu Asp Asp Gly Ser Pro Cys Thr Asp Trp Tyr
325 330 335

Gln Glu Leu Pro Val Thr Lys Ile Leu His Ser Leu Leu Lys Lys Glu
340 345 350

Leu Val Pro Leu Ala Thr Leu Leu Ile Thr Ile Lys Thr Trp Phe Val
355 360 365

Arg Asp Leu Lys Ala Ser Leu Val Asn Pro Cys Phe Val Gln Ile Thr
370 375 380

Gly Phe Thr Gly Asp Asp Leu Arg Val Tyr Phe Met Arg His Phe Asp
385 390 395 400

Asp Ser Ser Glu Val Glu Lys Ile Leu Gln Gln Leu Arg Lys Asn Glu
405 410 415

Thr Leu Phe His Ser Cys Ser Ala Pro Met Val Cys Trp Thr Val Cys
420 425 430

Ser Cys Leu Lys Gln Pro Lys Val Arg Tyr Tyr Asp Leu Gln Ser Ile
435 440 445

Thr Gln Thr Thr Thr Ser Leu Tyr Ala Tyr Phe Phe Ser Asn Leu Phe
450 455 460

Ser Thr Ala Glu Val Asp Leu Ala Asp Asp Ser Trp Pro Gly Gln Trp
465 470 475 480

Arg Ala Leu Cys Ser Leu Ala Ile Glu Gly Leu Trp Ser Met Asn Phe
485 490 495

Thr Phe Asn Lys Glu Asp Thr Glu Ile Glu Gly Leu Glu Val Pro Phe
500 505 510

Ile Asp Ser Leu Tyr Glu Phe Asn Ile Leu Gln Lys Ile Asn Asp Cys
515 520 525

Gly Gly Cys Thr Thr Phe Thr His Leu Ser Phe Gln Glu Phe Phe Ala
530 535 540

Ala Met Ser Phe Val Leu Glu Glu Pro Arg Glu Phe Pro Pro His Ser
545 550 555 560

Thr Lys Pro Gln Glu Met Lys Met Leu Leu Gln His Val Leu Leu Asp
565 570 575

Lys Glu Ala Tyr Trp Thr Pro Val Val Leu Phe Phe Phe Gly Leu Leu
580 585 590

Asn Lys Asn Ile Ala Arg Glu Leu Glu Asp Thr Leu His Cys Lys Ile
595 600 605

Ser Pro Arg Val Met Glu Glu Leu Leu Lys Trp Gly Glu Glu Leu Gly
610 615 620

Lys Ala Glu Ser Ala Ser Leu Gln Phe His Ile Leu Arg Leu Phe His
625 630 635 640

Cys Leu His Glu Ser Gln Glu Glu Asp Phe Thr Lys Lys Met Leu Gly
645 650 655

Arg Ile Phe Glu Val Asp Leu Asn Ile Leu Glu Asp Glu Glu Leu Gln
660 665 670

Ala Ser Ser Phe Cys Leu Lys His Cys Lys Arg Leu Asn Lys Leu Arg
675 680 685

Leu Ser Val Ser Ser His Ile Leu Glu Arg Asp Leu Glu Ile Leu Glu
690 695 700

Thr Ser Lys Phe Asp Ser Arg Met His Ala Trp Asn Ser Ile Cys Ser
705 710 715 720

Thr Leu Val Thr Asn Glu Asn Leu His Glu Leu Asp Leu Ser Asn Ser
725 730 735

Lys Leu His Ala Ser Ser Val Lys Gly Leu Cys Leu Ala Leu Lys Asn
740 745 750

Pro Arg Cys Lys Val Gln Lys Leu Thr Cys Lys Ser Val Thr Pro Glu
755 760 765

Trp Val Leu Gln Asp Leu Ile Ile Ala Leu Gln Gly Asn Ser Lys Leu
770 775 780

Thr His Leu Asn Phe Ser Ser Asn Lys Leu Gly Met Thr Val Pro Leu
785 790 795 800

Ile Leu Lys Ala Leu Arg His Ser Ala Cys Asn Leu Lys Tyr Leu Cys
805 810 815

Leu Glu Lys Cys Asn Leu Ser Ala Ala Ser Cys Gln Asp Leu Ala Leu

820 825 830
Phe Leu Thr Ser Ile Gln His Val Thr Arg Leu Cys Leu Gly Phe Asn
835 840 845
Arg Leu Gln Asp Asp Gly Ile Lys Leu Leu Cys Ala Ala Leu Thr His
850 855 860
Pro Lys Cys Ala Leu Glu Arg Leu Glu Leu Trp Phe Cys Gln Leu Ala
865 870 875 880

Ala Pro Ala Cys Lys His Leu Ser Asp Ala Leu Leu Gln Asn Arg Ser
885 890 895
Leu Thr His Leu Asn Leu Ser Lys Asn Ser Leu Arg Asp Glu Gly Val
900 905 910
Lys Phe Leu Cys Glu Ala Leu Gly Arg Pro Asp Gly Asn Leu Gln Ser
915 920 925
Leu Asn Leu Ser Gly Cys Ser Phe Thr Arg Glu Gly Cys Gly Glu Leu
930 935 940
Ala Asn Ala Leu Ser His Asn His Asn Val Lys Ile Leu Asp Leu Gly

945 950 955 960
Glu Asn Asp Leu Gln Asp Asp Gly Val Lys Leu Leu Cys Glu Ala Leu
965 970 975
Lys Pro His Arg Ala Leu His Thr Leu Gly Leu Ala Lys Cys Asn Leu
980 985 990
Thr Thr Ala Cys Cys Gln His Leu Phe Ser Val Leu Ser Ser Ser Lys
995 1000 1005
Ser Leu Val Asn Leu Asn Leu Leu Gly Asn Glu Leu Asp Thr Asp Gly
1010 1015 1020

Val Lys Met Leu Cys Lys Ala Leu Lys Lys Ser Thr Cys Arg Leu Gln
1025 1030 1035 1040
Lys Leu Gly

<210> 6
<211> 3132
<212> DNA

<213> NLRP13

<400> 6

atgaactttt ctgtaatcac ctgccccaac ggtggtacca accaagggtct tctgccttac	60
ctgatggccc tggatcagta tcagctggag gaattcaagc tttgcttgga accccagcag	120
ctgatggact tctggctggc cccccagggg cacttcccgc gtatcccctg ggcaaacttg	180
agagctgccg accctttgaa tctgtccttt cttttggatg aacacttccc aaaaggtcag	240
gcatggaaag tggtcctcgg catcttcag acaatgaatc tgacctact gtgtgagaaa	300
gttagagccg agatgaaaga gaatgtgcag acccaagagc tgcaagatcc aaccagga	360
gatctagaga tgctagaagc agcagcaggg aatatgcaga cccagggatg ccaagatcca	420
aaccaagaag aactagacga gctagaagaa gaaacagggg atgtacagc ccagggatgc	480
caagatccaa accaagaaga accagagatg ctagaggaag cagaccacag aagaaaatac	540
agagagaaca tgaaggctga actactggag acatgggaca acatcagttg gcctaaagac	600
cacgtatata tccgtaatac atcaaaggac gaacatgagg aactgcagcg cctactggat	660
cctaatagga ctagagccca ggcccagacg atagtcttgg tggggagggc aggggttggg	720
aagaccacct tggcaatgca ggctatgctg cactgggcaa atggagtctt ctttcagcaa	780
aggttctect atgttttcta tctcagctgc cataaaataa ggtacatgaa ggaaactacc	840
tttgctgaat tgatttcttt ggattggccc gattttgatg ccccatgga agagtctatg	900
tctcaaccag agaagctcct gtttattatt gatggctttg aggaataat catatctgag	960
tcacgtctg agagcttga tgatggctcg ccatgtacag actggtacca ggagctcca	1020
gtgacaaaaa tcctacacag cttgttgaag aaagaattgg ttcccctggc taccttactg	1080
atcacgatca agacctggtt tgtgagagat ctttaaggcct cattagtga tccatgcttt	1140
gtacaaatta cagggttcac aggggacgac ctacgggtat atttcatgag acactttgat	1200
gactcaagtg aagttgagaa aatcctgcag cagctaagaa aaacgaaac tctctttcat	1260
tcctgcagtg ccccatggt gtgttggacc gtatgttct gtctgaagca gccgaaggtg	1320
aggtattacg atctccagtc aatcactcag actaccacca gtctgtatgc ctatttttc	1380
tccaacttgt tctccacagc agaggtagat ttggcagatg acagctggcc aggacaatgg	1440
agggccctct gcagtctggc catagaaggg ctgtggtcta tgaacttcac gttaacaaa	1500
gaagacactg agatcgaggg cctggaagtg cctttcattg attctctcta cgagtccaat	1560
attcttcaaa agatcaatga ctgtgggggt tgcactactt tcaccacct aagtttccag	1620
gagttttttg cagccatgtc ctttgtgcta gaggaaccta gagaattccc tcccattcc	1680
acaaagccac aagagatgaa gatgttactg caacacgtct tgcttgacaa agaagcctac	1740

tggactccag tggttctgtt cttcttttgg cttttaata aaaacatagc aagagaactg 1800
gaagatactt tgcattgtaa aatatctccc agggtaatgg aggaattatt aaagtgggga 1860
gaagagttag gtaaggctga aagtgcctct ctccaatttc acattctacg actttttcac 1920

tgcctacacg agtcccagga ggaagacttc acaaagaaga tgttgggtcg tatctttgaa 1980
gttgacctta atatttttga ggacgaagaa ctccaagctt cttcattttg cctaaagcac 2040
tgtaaaagg taaataagct aaggctttct gttagcagtc acatccttga aagggacttg 2100
gaaattctgg agacaagcaa gtttgattcc aggatgcacg catggaacag catttgctct 2160
acgttggtca caaatgagaa tctgcatgag ctgacctga gtaacagcaa acttcatgct 2220
tcctctgtga aggttctctg tcttgacctg aaaaatccaa gatgcaaagt ccagaaactg 2280
acgtgcaaat cggttaactcc tgagtgggtt ctgcaggacc tcattattgc ccttcagggt 2340

aacagcaagc tgacctatct gaacttcagc tetaacaagc tgggaatgac tgtccccctg 2400
attcttaaag ctttgagaca ctcagcttgc aacctcaagt atctgtgcct ggagaaatgc 2460
aacttgtcgg cagccagctg tcaggacctg gccttgtttc tcaccagcat ccaacacgta 2520
actcgattgt gcttgggatt taatcggtc caagatgatg gcataaagct attgtgtgcg 2580
gccctgactc accccaagtg tgccttagag agactggagc tctggttttg ccagctggca 2640
gcaccgcgtt gcaagcactt gtcagatgct ctctgcaga acaggagcct gacacacctg 2700
aatctgagca agaacagcct gagagacgag ggagtcaagt tcctgtgtga ggccttgggt 2760

cgcccatgat gtaacctgca gagcctgaat ttgtcagggt gttctttcac aagagagggc 2820
tgtggagagc tggctaagc cctcagccat aatcataatg tgaaaatctt ggatttggga 2880
gaaaatgatc ttcaggatga tggagtgaag ctactgtgtg aggtctgtaa accacatcgt 2940
gcattgcaca cacttgggtt ggcgaatgc aatctgacaa ctgcttgctg ccagcatctc 3000
ttctctgttc tcagcagcag taagagcctg gtcaatctga accttctagg caatgaattg 3060
gatactgatg gtgtcaagat gctatgtaag gctttgaaaa agtcgacatg caggctgcag 3120
aaactcgggt aa 3132

<210> 7

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FLNA siRNA_sense

<400> 7

acaaccauga cggcacgua

19

<210> 8
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FLNA siRNA_anti sense
 <400> 8
 uacgugccgu caugguugu 19
 <210> 9
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NLRP13 siRNA_sense
 <400>
 > 9
 cugguuugug agagaucuu 19
 <210> 10
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> NLRP13 siRNA_anti sense
 <400> 10
 aagaucucuc acaaaccag 19