(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0012135
(43) 공개일자 2017년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2006.01) *G01N 33/53* (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0093565
(22) 출원일자 2016년07월22일
심사청구일자 2016년07월22일
(30) 우선권주장
1020150105259 2015년07월24일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
한국원자력의학원
서울특별시 노원구 노원로 75 (공릉동)
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
박중진
서울특별시 마포구 독막로20나길 22, 101동 1205호 (상수동, 래미안 밤섬리베뉴 I)
이건호
서울특별시 강북구 인수봉로80길 18, 305호(수유동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 17 항

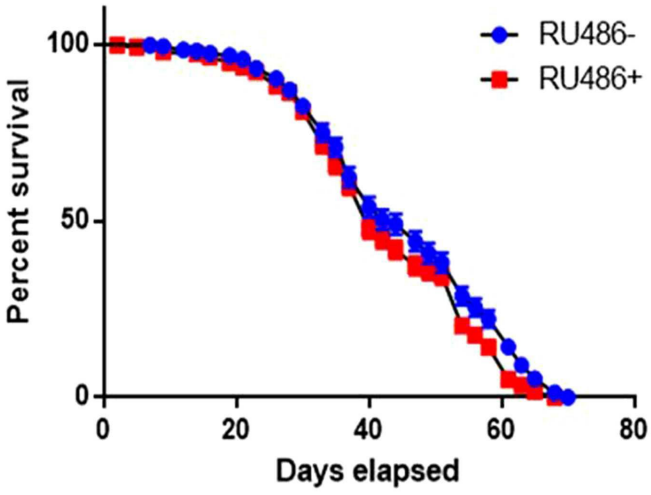
(54) 발명의 명칭 **노화, 비만 및 암에 공통적으로 관련되는 AGL 유전자를 포함하는 바이오마커 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 노화, 비만 및 암에 공통적으로 관련되는 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자에 관한 것이며, 보다 구체적으로는 상기 유전자를 이용한 진단키트 및 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 유전자 및 진단키트는 노화, 비만 및 암의 유발 및 발생에 공통적으로 관여하는 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자를 발견하고, 이를 이용하여 노화 진행, 비만 및 암에 관한 분석을 가능하게 하는 바이오마커를 제공하고자 하는 것이다. 결국 이를 통해 인간, 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 노화 진행 여부, 암 발생 여부 및 비만 발생 여부를 종합적으로 분석하거나 진단할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 33/53 (2013.01)
G01N 33/574 (2013.01)
G01N 33/6893 (2013.01)
G01N 2800/044 (2013.01)
(72) 발명자
박영년
서울특별시 용산구 이촌로 303, 23동 302호 (이촌동, 현대아파트)
이지산
서울특별시 도봉구 시루봉로 71, 106동 405호 (방학동, 청구아파트)
유정은
인천광역시 서구 승학로 447, 504동 401호 (검암동, 신명스카이뷰1차아파트)
이기호
서울특별시 도봉구 시루봉로 71, 106동 405호 (방학동, 청구아파트)
박은란
서울특별시 노원구 공릉로46길 19, 103동 408호 (공릉동, 한보아파트)
김양현
서울특별시 노원구 섬밭로 156, 204동 708호 (공릉동, 공릉2단지아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012M3A9B6055351
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오·의료기술개발사업
연구과제명 생체 모델 시스템을 이용한 암/비만/수명 공통 유전자의 발굴 및 기능 검증
기 여 율 35/100
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2014.12.01 ~ 2016.11.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012M3A9B6055346
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오·의료기술개발사업
연구과제명 오믹스 기반 간암·비만 조절인자 발굴 및 비만으로 인한 간암진행 연구
기 여 율 40/100
주관기관 한국원자력의학원
연구기간 2014.12.01 ~ 2016.11.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2012M3A9B6055350
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오·의료기술개발사업
연구과제명 인체 간암발생 과정에서 암 및 비만 동시조절인자의 발굴 및 검증
기 여 율 25/100
주관기관 연세대학교 산학협력단
연구기간 2014.12.01 ~ 2016.11.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 노화 진행 판별용 바이오마커.

청구항 2

제1항에 있어서,

진단개체의 노화 진행이 촉진됨에 따라, 상기 바이오마커의 발현량이 감소하는 것을 특징으로 하는 노화 진행 판별용 바이오마커.

청구항 3

서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 비만 판별용 바이오마커.

청구항 4

제3항에 있어서,

진단개체의 지방이 축적이 증가하여 비만이 증가함에 따라, 상기 바이오마커의 발현량은 감소하는 것을 특징으로 하는 비만 판별용 바이오마커.

청구항 5

서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 암 진단용 바이오마커.

청구항 6

제5항에 있어서,

진단개체의 암 세포 또는 암 조직의 발생이 증가함에 따라 상기 바이오마커의 발현량은 감소하는 것을 특징으로 하는 암 진단용 바이오마커.

청구항 7

제1항에 따른 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 노화 진행 판별용 키트.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 노화 진행 판별용 키트.

청구항 9

제3항에 따른 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 비만 판별용 키트.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 비만 판별용 키트.

청구항 11

제5항에 따른 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 암 진단용 키트.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 암 진단용 키트.

청구항 13

제1항, 제3항 또는 제5항에 따른 바이오마커; 및 혼성화 용액;을 포함하는 노화 진행 판별, 비만 판별 및 암 진단을 동시에 검출하는 복합 진단용 키트

청구항 14

Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 제7항에 따른 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함하는 노화 진행 판별방법.

청구항 15

Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 제9항에 따른 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함하는 비만 판별방법.

청구항 16

Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 제11항에 따른 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함하는 암 진단방법.

청구항 17

Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 제13항에 따른 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함하는 노화 진행 판별, 비만 증가 판별 및 암 진단을 동시에 검출하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 노화, 비만 및 암에 공통적으로 관련되는 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자에 관한 것이며, 보다 구체적으로는 상기 유전자를 이용한 진단키트 등에

관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 노화 조절 유전자 관련 연구는 1990년 초반에 시작하여 현재 활발하게 진행되고 있다. 지금까지 밝혀진 노화 조절 유전자들을 기능별로 분류하면 활성 산소 제거 시스템(catalase, superoxide dismutase 등), 인슐린/IGF-1 신호전달계(인슐린, InR, PI3K, Akt, 그리고 Foxo 등을 포함), 유전자 발현 억제 시스템(sirtuins 등), 암 억제 시스템(p53 등), 물질운반 시스템(sodium dicarboxylate cotransporter 등), 텔로미어(telomere) 조절 시스템 등인데, 이런 시스템에 속한 유전자가 노화 조절에 긴밀히 관여하고 있다.

[0003] 한편, 노화가 진행되면 암 발생도 증가하는데, 흥미롭게도 p53과 같은 암 억제 유전자는 동시에 노화를 조절하기도 한다. 암화에 관련된 것으로 알려진 유전자는 GTPase 활성을 가진 Ras계열의 유전자(Ras, Rac, Rap1, Rala, Rhoa 등), Serine/Threonine 키나제 활성을 가진 Akt 관련 유전자(Akt/PKB, PKC, PKA, RAF 등), hedgehog 관련 유전자, 그리고 protooncogene들인 c-Myc, 등이 있으며, 또한 암을 억제하는 유전자로서 p53와 NFkB 등이 알려져 있다. 특히 HGF와 그 수용체인 HGFR(c-met)은 주로 간암과 관련되어 있다. 또한 암 억제 유전자인 PTEN은 PI3K의 활성을 억제하며 PTEN을 과발현시키면 인슐린/IGF-1 신호전달계의 활성이 줄어들고 수명은 증가하기도 한다. 또한 이들 유전자들은 모두 효모, 선충, 초파리와 생쥐 등의 모델 생물에서 발견된 것이고, 지금까지 암과 노화를 공통적으로 조절하는 기능을 가진 인간의 유전자에 대한 연구는 아직 많이 부족한 실정이다.

[0004] 또한 노화가 진행되면 비만이 발생하는 경향이 커진다. 노화와 관련된 비만의 원인으로는 운동부족, 성장호르몬(GH) 및 갑상샘호르몬 분비 저하 등을 들 수 있으며, GH의 분비가 감소하면 탄수화물, 지방, 단백질 등을 분해하는 GH의 대사 효과도 감소하여 근육 생성은 줄어들고 지방 축적이 유발된다. GH는 간에서 IGF-1의 분비를 증가시키고 따라서 노화에 따른 GH 분비 감소는 인슐린/IGF-1 신호전달계의 활성에 변화를 일으키며 수명 조절에 관여할 것이다. 예를 들어, 지방 세포에서 인슐린 수용체를 제거한 생쥐(FIRKO mice)의 경우, 과식을 하여도 지방 축적이 나타나지 않는 경우가 있으며 노화 연구 동물 모델인 초파리의 경우도 노화가 진행되면 체내 지방함량이 증가한다. 따라서 비만과 노화도 긴밀하게 연관된 기전임에도 불구하고, 노화와 비만을 공통적으로 조절하는 기능을 가진 인간의 유전자에 대한 연구는 많이 부족한 실정이다.

[0005] 결국, 이러한 노화, 암 및 비만을 공통적으로 조절하는 유전자를 발견하고, 이 유전자들의 발현을 확인하여 노화, 암 및 비만을 공통적으로 진단하는 것이 가능한 바이오마커, 진단키트 및 스크리닝 방법 등을 개발하기 위한 연구는 현재 많이 부족하다는 문제점이 있다.

[0006] 한편, 본 발명과 관련된 선행기술문헌으로는 대한민국 공개특허 제10-2012-0021401호(특허문헌 1)이 개시되어 있으며, 이러한 특허문헌 1에는 Atg5 유전자를 과발현하여 향상된 기저 자식작용에 의해 수명이 연장된 형질전환 동물, 및 이의 제조방법에 관한 내용만이 개시되어 있을 뿐 노화, 암 및 비만을 공통적으로 조절하는 유전자를 이용한 바이오마커, 진단키트 및 스크리닝 방법 등에 관하여는 어떠한 개시 또는 암시조차 되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 대한민국 공개특허 제10-2012-0021401호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 서로 밀접하게 연관된 노화, 암 및 비만에 공통적으로 관여하는 유전자를 발견하고, 이를 바이오마커로 이용하여 노화 진행 여부, 비만 여부 및 암 진단을 신속하고 정확하면서 간단히 할 수 있는 바이오마커를 제공하는 것이다.

[0009] 또한 본 발명은 이를 이용한 키트 및 판별 또는 진단방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 노화 진행 판별용 바이오마커를 제공한다.

[0011] 진단개체의 노화가 촉진됨에 따라, 상기 바이오마커의 발현량이 감소하는 것을 특징으로 한다.

[0012] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 비만 판별용 바이오마커를 제공한다.

[0013] 진단개체의 지방이 축적이 증가하여 비만이 증가함에 따라, 상기 바이오마커의 발현량은 감소하는 것을 특징으로 한다.

[0014] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 어느 하나의 염기서열을 포함하는 암 진단용 바이오마커를 제공한다.

[0015] 진단개체의 암 세포 또는 암 조직의 발생이 증가함에 따라 상기 바이오마커의 발현량은 감소하는 것을 특징으로 한다.

[0016] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 상기 노화 진행 판별용 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 노화 진행 판별용 키트를 제공한다.

[0017] 상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 상기 비만 판별용 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 비만 판별용 키트를 제공한다.

[0019] 상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 한다.

[0020] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 상기 암 진단용 바이오마커; 및 혼성화 용액을 포함하는 암 진단용 키트를 제공한다.

[0021] 상기 바이오마커는 용액 상에 분산된 형태로 존재하거나. 기판 상에 고정화된 마이크로어레이 형태로 존재하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 상기 바이오마커; 및 혼성화 용액;을 포함하는 노화 진행 판별, 비만 판별 및 암 진단을 동시에 검출하는 복합 진단용 키트를 제공한다.

[0023] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 아래 단계를 포함하는 노화 진행 판별방법을 제공한다.

[0024] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0025] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 노화 진행 판별용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0026] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계.

[0027] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 아래 단계를 포함하는 비만 판별방법을 제공한다.

[0028] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0029] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 비만 판별용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0030] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계.

[0031] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 아래 단계를 포함하는 암 진단방법을 제공한다.

[0032] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0033] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 암 진단용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이

오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0034] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계.

[0035] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여 아래 단계를 포함하는 노화의 진행 정도 판별, 비만 증가 판별 및 암 진단을 동시에 검출하는 방법을 제공한다.

[0036] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0037] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 복합 진단용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0038] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계.

발명의 효과

[0039] 본 발명에 따른 유전자 및 진단키트는 노화, 비만 및 암의 유발 및 발생에 공통적으로 관여하는 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자를 발견하고, 이를 이용하여 노화 진행 여부, 비만 및 암에 관한 분석을 가능하게 한다. 그리하여 이를 가지고 인간의 노화 진행 여부, 암 발생 여부 및 비만 발생 여부를 종합적으로 분석하거나 진단하는 것이 가능하게 된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 RU486 처리에 대한 Actin-GS-Gal4/+W1118 수명 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 2는 Actin-GS-Gal4와 UAS-AGL RNAi를 이용하여 AGL의 발현을 억제시켰을 때 AGL mRNA 양이 감소함을 보여주는 결과이다.

도 3은 AGL의 발현이 감소하면 수명이 짧아지는 것으로 확인된 결과를 보여주는 그래프이다.

도 4는 RU486을 먹인 야생형 초파리의 중성지방 함량 변화를 나타낸 결과이다.

도 5는 RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4/+; UAS-AGL RNAi/+ 초파리의 중성지방 함량변화를 나타낸 결과이다.

도 6은 RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4/UAS-nls.GFP 초파리의 지방체 조직의 공초점 현미경 사진이다.

도 7은 RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4/UAS-AGL RNAi 초파리의 지방체 조직의 지방을 나일레드(Nile red) 염색한 후 찍은 공초점 현미경 사진이다.

도 8은 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K; c765-Gal4)와 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D; c765-Gal4)의 날개 길이의 비교 결과이다.

도 9는 AGL 유전자 발현을 억제한 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K/+; c765-Gal4/UAS-AGL RNAi)의 날개 길이의 비교 결과이다.

도 10은 AGL 유전자 발현을 억제한 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K/+; c765-Gal4/UAS-AGL RNAi)의 날개 면적의 비교 결과이다.

도 11은 AGL 유전자 발현을 억제한 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D/+; c765-Gal4/UAS-AGL RNAi)의 날개 길이의 비교이다.

도 12는 AGL 유전자 발현을 억제한 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D/+; c765-Gal4/UAS-AGL RNAi)의 날개 면적의 비교이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 이에 본 발명자들은 노화, 비만 및 암에 공통적으로 관여하는 유전자를 발견하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 본 발명에 따른 노화, 비만 및 암에 공통적으로 관여하는 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자를 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0042] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다.

[0043] 본 발명은 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 노화의 진행을 신속하면서 간단히 판별할 수 있는 바이오마커를 제공하려는 데 목적이 있다.

[0044] 본 발명의 일 측면은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 노화 진행 판별용 바이오마커에 관한 것이다.

[0045] 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열로 이루어진 유전자, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 진단개체의 수명의 표현형인 노화가 촉진됨에 따라 발현량이 감소한다.

[0046] 따라서, 이러한 특징을 이용하여 상기 염기서열은 진단개체와 동일 종에서의 염기서열의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 염기서열의 발현량을 비교하여 노화의 진행 여부를 판별할 수 있는 바이오마커로 활용할 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 노화 진행 판별용 바이오마커란 수명 즉, 노화의 진행 여부를 정성적으로 판별할 수 있는 바이오마커를 의미하는 것이다.

[0048] 상술한 바와 같이 본 발명에 따른 인간 또는 인간을 제외한 포유류 동물 또는 곤충은 서로 간에 유전적 차이를 가지고 있어, 평균 노화 진행 정도가 전혀 상이하다. 허나 본 발명에서의 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 노화 진행 판별용 바이오 마커로 제공함으로써, 개개의 종에 대해 신속하면서도 정확하고 간단히 진단 개체의 노화 진행을 판별할 수 있다.

[0049] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 통상적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체로부터 추출된 것이라면 특별히 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열은 초파리의 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자이다.

[0050] 본 발명에서 초파리를 이용하여 후보 유전자들의 기능을 평가하는데 있어서, 구체적으로 유도성 유전자 스위치(Gene Switch, GS) GAL/UAS 발현 시스템을 이용하였다. GAL4는 원래 효모의 단백질이며 이것을 초파리에 도입하여 발현시킨 GAL4는 RU486(mifepristone)이라는 약물이 존재할 때 Upstream Activating Sequencs(UAS)라는 DNA sequence 위치에 결합하여 UAS 뒤에 존재하는 특정 유전자의 전사를 활성화시키게 되고, RU486이 존재하지 않으면 특정 유전자의 전사는 불활성화 된다. 이를 이용하여 AGL RNAi 활성을 조절하여 AGL 유전자 발현을 제어하고, 이의 기능을 확인하였다.

[0051] 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 특이적으로 발현이 감소하면 초파리의 노화가 촉진된다.

[0052] 구체적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체를 RU486에 노출시킨 후, 특정 유전자의 발현이 2 배 이상 감소함에 따라 나타나는 효과를 수 많은 반복실험을 통해 확인하였고, 그 결과 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 유전자의 발현이 2 배 이상 감소할 때, 노화가 더 진행되는 것을 확인하였는바, 상술한 유전자는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 노화를 판별하는 바이오마커로 사용될 수 있다.

[0053] 더군다나 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 사람의 ADHFE1(alcohol dehydrogenase, iron containing, 1, NP_653251.2 467 aa) 유전자와 상동(homologue) 관계를 가지고 있기 때문에, 본 발명에 따른 바이오마커를 이용하여 곤충뿐만 아니라 사람의 노화 진행 여부도 판별할 수 있다.

[0054] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터

선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 인트론이 존재하지 않는 cDNA이고, 이러한 cDNA는 게놈 DNA로부터 전사과정을 거쳐 생성된 mRNA를 이용하여 이에 상보적인 DNA로 제조된 것이다.

[0055] 즉 상기 바이오마커를 이용하면 인간, 인간을 제외한 포유류 및 곤충의 노화 진행을 판별할 수 있으므로, 이를 이용하면 진단개체의 노화 진행을 판별하여 대응하는데 유용할 것으로 기대된다.

[0056] 본 발명은 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 비만 판별을 신속하면서 간단히 할 수 있도록 하는 바이오마커를 제공하려는 데 목적이 있다.

[0057] 본 발명의 일 측면은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 비만 판별용 바이오마커에 관한 것이다.

[0058] 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열로 표시되는 염기서열로 이루어진 유전자, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 진단개체의 비만 여부(구체적으로 중성지방 함량 증가와 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도 증가 여부)가 증가함에 따라 발현량이 감소한다.

[0059] 따라서, 이러한 특징을 이용하여 상기 염기서열은 진단개체와 동일 종에서의 염기서열의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 염기서열의 발현량을 비교하여 비만 증가 여부를 판별할 수 있는 바이오마커로 활용할 수 있다.

[0060] 본 명세서에서 비만 판별용 바이오마커란 비만의 증가 여부(구체적으로 중성지방 함량 증가와 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도 증가 여부)를 정성적으로 판별할 수 있는 바이오마커를 의미하는 것이다.

[0061] 상술한 바와 같이 본 발명에 따른 인간 또는 인간을 제외한 포유류 동물 또는 곤충은 서로 간에 유전적 차이를 가지고 있기 때문에, 비만에 있어서도 차이가 있다 할 것이다. 허나 본 발명에서의 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 비만 판별용 바이오 마커로 제공함으로써, 개개의 종에 대해 신속하면서도 정확하고 간단히 진단 개체의 비만 여부를 판별할 수 있다.

[0062] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 통상적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체로부터 추출된 것이라면 특별히 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 초파리의 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자이다.

[0063] 본 발명에서 초파리를 이용하여 후보 유전자들의 기능을 평가하는데 있어서, 구체적으로 유도성 유전자 스위치(Gene Switch, GS) GAL/UAS 발현 시스템을 이용하였다. GAL4는 원래 효모의 단백질이며 이것을 초파리에 도입하여 발현시킨 GAL4는 RU486(mifepristone)이라는 약물이 존재할 때 Upstream Activating Sequencs(UAS)라는 DNA sequence 위치에 결합하여 UAS 뒤에 존재하는 특정 유전자의 전사를 활성화시키게 되고, RU486이 존재하지 않으면 특정 유전자의 전사는 불활성화 된다. 이를 이용하여 AGL RNAi 활성을 조절하여 AGL 유전자 발현을 제어하고, 이의 기능을 확인하였다.

[0064] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 초파리의 중성지방 함량과 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도가 크게 증가됨에 따라 특이적으로 발현이 감소한다.

[0065] 구체적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체를 RU486에 노출시킨 후, 특정 유전자의 발현이 2 배 이상 감소함에 따라 나타나는 효과를 수 많은 반복실험을 통해 확인하였고, 그 결과 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 유전자의 발현이 2 배 이상 감소할 때, 비만이 증가하는 것을 확인하였는 바,

상술한 유전자는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 비만을 판별하는 바이오마커로 사용될 수 있다.

[0066] 더군다나 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 사람의 ADHFE1(alcohol dehydrogenase, iron containing, 1, NP_653251.2 467 aa) 유전자와 상동(homologue) 관계를 가지고 있기 때문에, 본 발명에 따른 바이오마커를 이용하여 곤충뿐만 아니라 사람의 비만 여부도 판별할 수 있다.

[0067] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 인트론이 존재하지 않는 cDNA이고, 이러한 cDNA는 게놈 DNA로부터 전사과정을 거쳐 생성된 mRNA를 이용하여 이에 상보적인 DNA로 제조된 것이다.

[0068] 즉 상기 바이오마커를 이용하면 인간, 인간을 제외한 포유류 및 곤충의 중성지방 함량과 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도를 판별할 수 있으므로, 이를 이용하면 진단개체의 비만 증가를 판별하여 대응하는데 유용할 것으로 기대된다.

[0069] 본 발명은 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 암 진단을 신속하면서 간단히 할 수 있도록 하는 바이오마커를 제공하려는 데 목적이 있다.

[0070] 본 발명의 일 측면은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 암 진단용 바이오마커에 관한 것이다.

[0071] 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나로 표시되는 염기서열로 이루어진 유전자, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 진단개체의 암 발생 또는 증식(구체적으로 암 성장 모델 초파리의 표현형의 증가 여부)이 증가함에 따라 발현량이 감소한다.

[0072] 따라서, 이러한 특징을 이용하여 상기 염기서열은 진단개체와 동일 종에서의 염기서열의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 염기서열의 발현량을 비교하여 암 발생 또는 증식 여부를 판별할 수 있는 바이오마커로 활용할 수 있다.

[0073] 본 명세서에서 암 진단용 바이오마커란 암 세포 및 조직의 증식 또는 성장 여부를 정성적으로 판별할 수 있는 바이오마커를 의미하는 것이다.

[0074] 상술한 바와 같이 본 발명에 따른 인간 또는 인간을 제외한 포유류 동물 또는 곤충은 서로 간에 유전적 차이를 가지고 있기 때문에, 암 발생도 전혀 상이하다. 허나 본 발명에서의 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 암 진단용 바이오마커로 제공함으로써, 개개의 종에 대해 신속하면서도 정확하고 간단히 진단 개체의 암 발생 또는 성장 여부를 판별할 수 있다.

[0075] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열은 통상적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체로부터 추출된 것이라면 특별히 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 염기서열은 초파리의 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485) 유전자이다.

[0076] 본 발명에서 초파리를 이용하여 후보 유전자들의 기능을 평가하는데 있어서, 구체적으로 유도성 유전자 스위치(Gene Switch, GS) GAL/UAS 발현 시스템을 이용하였다. GAL4는 원래 효모의 단백질이며 이것을 초파리에 도입하여 발현시킨 GAL4는 RU486(mifepristone)이라는 약물이 존재할 때 Upstream Activating Sequencs(UAS)라는 DNA sequence 위치에 결합하여 UAS 뒤에 존재하는 특정 유전자의 전사를 활성화시키게 되고, RU486이 존재하지 않으면 특정 유전자의 전사는 불활성화 된다. 이를 이용하여 AGL RNAi 활성을 조절하여 AGL 유전자 발현을 제어하고, 이의 기능을 확인하였다.

[0077] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 초파리의 중성지방 함량과 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도가 크게 증가됨에 따라 특이적으로 발현이 감소한다.

[0078] 구체적으로 UAS-GAL4 시스템에 의하여 특정 유전자의 발현을 제어한 초파리 돌연변이체를 RU486에 노출시킨 후, 특정 유전자의 발현이 2 배 이상 감소함에 따라 나타나는 효과(암과 관련된 PI3K 발현 억제를 통해 날개 길이와 면적 감소)를 수 많은 반복실험을 통해 확인하였고, 그 결과 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 유전자의 발현이 2 배 이상 감소할 때, 암이 증가하는 것을 확인하였는 바, 상술한 유전자는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충의 암 발생 여부를 진단하는 바이오마커로 사용될 수 있다.

[0079] 더군다나 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 사람의 ADHFE1(alcohol dehydrogenase, iron containing, 1, NP_653251.2 467 aa) 유전자와 상동(homologue) 관계를 가지고 있기 때문에, 본 발명에 따른 바이오마커를 이용하여 곤충뿐만 아니라 사람의 암 발생 또는 증식 여부도 진단할 수 있다.

[0080] 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열은 인트론이 존재하지 않는 cDNA이고, 이러한 cDNA는 게놈 DNA로부터 전사과정을 거쳐 생성된 mRNA를 이용하여 이에 상보적인 DNA로 제조된 것이다.

[0081] 즉 상기 바이오마커를 이용하면 인간, 인간을 제외한 포유류 및 곤충의 암 발생 및 증식 여부를 판별할 수 있으므로, 이를 이용하면 각 진단개체의 암 여부를 진단하여 대응하는데 유용할 것으로 기대된다.

[0082] 아울러, 본 발명에 따른 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 바이오마커는 전술한 바와 같이 노화 판별, 비만 판별 및 암 진단을 각각 검출할 수 있지만, 동시에 노화 진행 여부, 비만 증가 여부 및 암 발생 여부를 검출할 수도 있다.

[0083] 앞서 설명한 바와 같이 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열의 발현이 감소함에 따라 UAS-GA14 시스템을 이용해 특정 유전자 발현을 줄인 초파리 돌연변이체의 노화가 더 진행되고, 중성지방과 지방체 조직에서의 지방구 밀도 및 크기가 증가하며, 암 발생이 감소하는 것을 근거로 하여, 진단개체와 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 바이오마커 발현량을 비교하여 노화 진행 여부, 비만 증가 여부 및 암 발생 여부를 동시에 검출할 수도 있는 것을 특징으로 한다.

[0084] 또한, 본 발명에서 상기 바이오마커로는 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열의 mRNA뿐만 아니라. 이로 표시되는 염기서열로 코딩되는 어느 하나 이상의 단백질일 수도 있는데, 상기 단백질은 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열일 수 있다.

[0085] 상기 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열로 표시되는 단백질 역시, 정상 대조군(진단개체와 동일한 종의 표준 발현량)과 비교하여 단백질 양의 증가 또는 감소로 노화, 비만 및 암 중에서 선택되는 어느 하나 이상을 판별 및 진단할 수 있다.

[0086] 상기 단백질을 이용한 키트는 ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay)용 키트를 포함할 수 있고, 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 진단개체의 세포조직, 세포, 뇨, 혈액, 혈청 및 혈장 중에서 선택되는 생물학적 시료와 접촉시키는 단계를 통해, 항원-항체 복합체를 정량 검출할 수 있다.

[0087] 상기 검출 결과를 진단개체에서의 표준 단백질 발현량과 비교하여 상기 진단개체의 노화, 비만 및 암 중에서 선택되는 어느 하나 이상을 판별 및 진단할 수 있다.

[0088] 단백질 발현량을 측정하는 분석방법으로는 웨스턴 블랏, ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay), RIA(Radioimmunoassay), 방사면역 확산법(Radioimmunodiffusion), 오크텔로니(Ouchterlony) 면역확산법, 로켓 면역전기영동, 조직면역염색, 면역침전분석(Immunoprecipitation), 보체고정분석(Complement fixation assay), FACS, 단백질 칩 등이 있으며, 기재된 방법으로 제한되는 것은 아니다.

[0089] 위와 같은 분석방법을 통하여 진단개체와 동일한 종에서의 표준 항원-항체 복합체의 형성량과 진단개체의 항원-항체 복합체의 형성량을 비교할 수 있고, 상기 아미노산 서열 2로 표시되는 단백질의 유의한 발현량 증가 여부를 판단하여 노화 진행, 비만 증가 및 암 발생 중에서 어느 하나 이상을 판별 또는 진단할 수 있다.

[0090] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 바이오마커 및 혼성화 용액을 포함하는 노화 진행 판별용 키트에 관한 것이다.

[0091] 상기 바이오마커는 전술한 바와 같고, 용액 상에 보관되어 있거나, 기판 상에 상기 바이오마커가 높은 밀도로 고정화되어 있을 수 있다. 다시 말해 상기 바이오마커는 각각 일정한 영역에 고정화되어 있는 마이크로어레이 형태일 수 있다. 상기 마이크로어레이는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0092] 상기 키트는 용액 상에 분산되어 있거나, 상기 기판 상에 고정된 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한 mRNA 또는 cDNA를 혼성화함으로써, 동일한 서열의 mRNA 또는 cDNA가 발현되고 있는지를 확인할 수 있다.

[0093] 따라서 상기 키트에 사용되는 바이오마커는 이의 염기서열에서 한 가닥을 떼어내는 과정이 필요하다.

[0094] 상기 바이오마커가 기판상에 고정된 마이크로어레이 형태일 경우, 상기 기판은 혼성화 특성을 보유하고, 혼성화의 배경 수준이 낮게 유지되는 조건 하에서 바이오마커가 커플링될 수 있는 임의의 기판을 말한다. 통상적으로 상기 기판은 미세역가(microtiter) 플레이트, 막(예를 들면 나일론 또는 니트로셀룰로오스) 또는 미세구(비드) 또는 칩일 수 있다.

[0095] 막에 적용 또는 고정 전에, 상기 바이오마커를 변형시켜 고정화하거나 혼성화 효율을 개선할 수 있다. 상기 변형은 단독중합체 테일링(homopolymer tailing), 지방족기, NH2기, SH기 및 카르복실기와 같은 상이한 반응성 작용기와의 커플링 또는 바이오틴, 합텐 또는 단백질과의 커플링을 포함할 수 있다.

[0096] 이때 "혼성화"란 핵산의 2 개의 상보적 가닥이 조합하여 이중가닥 분자(혼성체)를 형성하는 과정을 의미하는 것이다.

[0097] 상기 혼성화 용액은 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한 mRNA 또는 cDNA가 혼성화할 수 있게 하는 완충액으로서, 당업계에 공지된 용액을 이용할 수 있다.

[0098] 상기 키트에는 상기 바이오마커와 혼성화한 진단개체의 핵산을 검출할 수 있는 검출기를 추가로 포함할 수 있다. 상기 검출기는 스캐너, 분광광도계(spectrophotometer), 액체섬광계수기(liquid scintillation counter) 등을 이용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 키트는 최적의 반응 수행 조건을 기재한 사용자 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0099] 상기 키트는 진단개체와 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 바이오마커 발현량을 비교하여 노화 진행 여부를 정성적으로 검출할 수 있는데, 구체적으로 상기 키트를 통해 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단개체에서 측정된 바이오마커 발현량을 비교하였을 때, 상기 진단개체에서의 발현량이 감소하였다면, 상기 진단개체는 동일 종에서의 평균 노화보다 노화가 더 진행된 상태임을 정확하고 신속하게 판별할 수 있다.

[0100] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 바이오마커 및 혼성화 용액을 포함하는 비만 판별용 키트에 관한 것이다.

[0101] 상기 바이오마커는 전술한 바와 같고, 용액 상에 보관되어 있거나, 기판 상에 상기 바이오마커가 높은 밀도로 고정화되어 있을 수 있다. 다시 말해 상기 바이오마커는 각각 일정한 영역에 고정화되어 있는 마이크로어레이 형태일 수 있다. 상기 마이크로어레이는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0102] 상기 키트는 용액 상에 분산되어 있거나, 상기 기판 상에 고정된 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한

mRNA 또는 cDNA를 혼성화함으로써, 동일한 서열의 mRNA 또는 cDNA가 발현되고 있는지를 확인할 수 있다.

[0103] 따라서 상기 키트에 사용되는 바이오마커는 이의 염기서열에서 한 가닥을 떼어내는 과정이 필요하다.

[0104] 상기 바이오마커가 기판상에 고정된 마이크로어레이 형태일 경우, 상기 기판은 혼성화 특성을 보유하고, 혼성화의 배경 수준이 낮게 유지되는 조건 하에서 바이오마커가 커플링될 수 있는 임의의 기판을 말한다. 통상적으로 상기 기판은 미세역가(microtiter) 플레이트, 막(예를 들면 나일론 또는 니트로셀룰로오스) 또는 미세구(비드) 또는 칩일 수 있다.

[0105] 막에 적용 또는 고정 전에, 상기 바이오마커를 변형시켜 고정화하거나 혼성화 효율을 개선할 수 있다. 상기 변형은 단독중합체 테일링(homopolymer tailing), 지방족기, NH2기, SH기 및 카르복실기와 같은 상이한 반응성 작용기와의 커플링 또는 바이오틴, 합텐 또는 단백질과의 커플링을 포함할 수 있다.

[0106] 이때 "혼성화"란 핵산의 2 개의 상보적 가닥이 조합하여 이중가닥 분자(혼성체)를 형성하는 과정을 의미하는 것이다.

[0107] 상기 혼성화 용액은 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한 mRNA 또는 cDNA가 혼성화할 수 있게 하는 완충액으로서, 당업계에 공지된 용액을 이용할 수 있다.

[0108] 상기 키트에는 상기 바이오마커와 혼성화한 진단개체의 핵산을 검출할 수 있는 검출기를 추가로 포함할 수 있다. 상기 검출기는 스캐너, 분광광도계(spectrophotometer), 액체섬광계수기(liquid scintillation counter) 등을 이용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 키트는 최적의 반응 수행 조건을 기재한 사용자 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0109] 상기 키트는 진단개체와 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 바이오마커 발현량을 비교하여 비만 여부를 정성적으로 검출할 수 있는데, 구체적으로 상기 키트를 통해 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단개체에서 측정된 바이오마커 발현량을 비교하였을 때, 상기 진단개체에서의 발현량이 감소하였다면, 상기 진단개체는 동일 종에서의 평균 중성지방 함량 및 지방구 크기와 밀도 보다 증가한 상태임을 정확하고 신속하게 판별할 수 있다.

[0110] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 바이오마커 및 혼성화 용액을 포함하는 암 진단용 키트에 관한 것이다.

[0111] 상기 바이오마커는 전술한 바와 같고, 용액 상에 보관되어 있거나, 기판 상에 상기 바이오마커가 높은 밀도로 고정화되어 있을 수 있다. 다시 말해 상기 바이오마커는 각각 일정한 영역에 고정화되어 있는 마이크로어레이 형태일 수 있다. 상기 마이크로어레이는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0112] 상기 키트는 용액 상에 분산되어 있거나, 상기 기판 상에 고정된 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한 mRNA 또는 cDNA를 혼성화함으로써, 동일한 서열의 mRNA 또는 cDNA가 발현되고 있는지를 확인할 수 있다.

[0113] 따라서 상기 키트에 사용되는 바이오마커는 이의 염기서열에서 한 가닥을 떼어내는 과정이 필요하다.

[0114] 상기 바이오마커가 기판상에 고정된 마이크로어레이 형태일 경우, 상기 기판은 혼성화 특성을 보유하고, 혼성화의 배경 수준이 낮게 유지되는 조건 하에서 바이오마커가 커플링될 수 있는 임의의 기판을 말한다. 통상적으로 상기 기판은 미세역가(microtiter) 플레이트, 막(예를 들면 나일론 또는 니트로셀룰로오스) 또는 미세구(비드) 또는 칩일 수 있다.

[0115] 막에 적용 또는 고정 전에, 상기 바이오마커를 변형시켜 고정화하거나 혼성화 효율을 개선할 수 있다. 상기 변형은 단독중합체 테일링(homopolymer tailing), 지방족기, NH2기, SH기 및 카르복실기와 같은 상이한 반응성 작용기와의 커플링 또는 바이오틴, 합텐 또는 단백질과의 커플링을 포함할 수 있다.

[0116] 이때 "혼성화"란 핵산의 2 개의 상보적 가닥이 조합하여 이중가닥 분자(혼성체)를 형성하는 과정을 의미하는 것이다.

[0117] 상기 혼성화 용액은 상기 바이오마커와 진단개체로부터 추출한 mRNA 또는 cDNA가 혼성화할 수 있게 하는 완충액으로서, 당업계에 공지된 용액을 이용할 수 있다.

[0118] 상기 키트에는 상기 바이오마커와 혼성화한 진단개체의 핵산을 검출할 수 있는 검출기를 추가로 포함할 수 있다. 상기 검출기는 스캐너, 분광광도계(spectrophotometer), 액체섬광계수기(liquid scintillation counter) 등을 이용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 키트는 최적의 반응 수행 조건을 기재한 사용자 설

명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0119] 상기 키트는 진단개체와 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 바이오마커 발현량을 비교하여 비만 여부를 정성적으로 검출할 수 있는데, 구체적으로 상기 키트를 통해 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단개체에서 측정된 바이오마커 발현량을 비교하였을 때, 상기 진단개체에서의 발현량이 감소하였다면, 상기 진단개체는 동일 종과는 달리 암이 발생 또는 성장하였음을 정확하고 신속하게 진단할 수 있다.

[0120] 아울러, 본 발명에 따른 키트는 전술한 바와 같이 노화 판별, 비만 판별 및 암 진단에 각각 이용할 수 있지만, 노화 진행 여부, 비만 증가 여부 및 암 발생 여부를 동시에 검출하는 복합 진단용 키트로도 사용할 수 있다.

[0121] 앞서 설명한 바와 같이 상기 복합 진단용 키트는 상기 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열, 이들의 상보적 염기서열 및 이들의 mRNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 염기서열을 포함하는 바이오마커와 혼성화용액을 포함하고, 상기 바이오마커의 발현이 감소함에 따라 UAS-GA14 시스템을 이용해 특정 유전자 발현을 제어한 초파리 돌연변이체의 노화가 더 진행되고, 중성지방과 지방체 조직에서의 지방구 밀도 및 크기가 증가하며, 암 발생이 감소하는 것을 근거로 하여, 진단개체와 동일 종에서의 바이오마커의 표준 발현량과 진단 개체에서의 측정된 바이오마커 발현량을 비교하여 노화 진행 여부, 비만 증가 여부 및 암 발생 여부를 동시에 검출할 수 있는, 복합 진단용 키트로 사용이 가능하다는 장점을 갖는다.

[0122] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 단계들을 포함하는 노화 진행 판별방법에 관한 것이다.

[0123] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0124] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 노화 진행 판별용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0125] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함한다.

[0126] 상기 진단개체로부터 RNA를 분리하는 방법은 당업계에 주지된 방법을 이용할 수 있다. 구체적으로 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하는 단계일 수 있다.

[0127] 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 cDNA는, 상기 분리된 RNA를 주형으로 하여 합성된 제1 가닥 cDNA를 사용할 수도 있다. 상기 제1 가닥 cDNA를 합성하는 방법은 당업계에 통상적으로 이용되는 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들면 역전사효소, RNase 블록 리보뉴클레아제 저해제 등을 이용하여 합성할 수 있다. 역전사 효소의 예는 다양한 소스로부터 기원한 역전사 효소, 예를 들면, 조류 골수아세포증바이러스-유래역전사 효소(avian myeloblastosis virus-derived virus reverse transcriptase(AMV RTase)), 마우스 백혈병 바이러스-유래된 역전사 효소(murine leukemia virus-derived virus reverse transcriptase(MMLV RTase) 및 라우스-관련 바이러스 2 역전사효소 (Rous-associated virus 2 reverse transcriptase(RAV-2 RTase)를 포함한다.

[0128] 바람직하게는, 상기 cDNA는 검출가능한 표지물질로 표지될 수 있다. 상기 표지물질은 형광, 인광 또는 방사성을 발하는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 표지 물질은 Cy5 또는 Cy3 이다. 제1가닥 cDNA 합성시 프라이머의 5'-말단에 Cy5 또는 Cy3를 표지하여 합성을 수행하면 표적 서열이 검출가능한 형광 표지 물질로 표지될 수 있다. 또한, 방사성 물질을 이용한 표지는 제1가닥 cDNA 합성시 ^{32}P 또는 ^{35}S 등과 같은 방사성 동위원소를 반응액에 첨가하면 합성 산물이 합성되면서 방사성이 합성 산물에 혼입되어 합성 산물이 방사성으로 표지될 수 있다.

[0129] 상기 혼성화 정도를 검출하는 단계는 모세관 전기영동, 겔 전기영동, 방사성 측정, 형광 측정 또는 인광 측정을 통해 수행될 수 있다.

[0130] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면 상기 노화 진행 판별방법은 상기 검출 결과를 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 노화 진행 여부를 판별하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0131] 다른 한편으로 상기 노화 진행 판별 방법은 상기 진단개체의 노화 진행 판별에 필요한 정보를 제공하기 위한 것으로, 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하고, 여기에 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열의 발현을 검출할 수 있는 프로브 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열의 발현을 검출할 수 있는 항체를 첨가함으로써, 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열을 포함하는 유전자 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 검출하는 것일 수 있다.

[0132] 상기 과정을 통해 검출된 유전자와 단백질 발현량을 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 노화 진행 여부를 판별하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0133] 상기 진단개체는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충인 것일 수 있다.

[0134] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 단계들을 포함하는 비만 판별방법에 관한 것이다.

[0135] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0136] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 비만 판별용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0137] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함한다.

[0138] 상기 진단개체로부터 RNA를 분리하는 방법은 당업계에 주지된 방법을 이용할 수 있다.

[0139] 구체적으로 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하는 단계일 수 있다.

[0140] 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 cDNA는, 상기 분리된 RNA를 주형으로 하여 합성된 제1 가닥 cDNA를 사용할 수도 있다. 상기 제1 가닥 cDNA를 합성하는 방법은 당업계에 통상적으로 이용되는 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들면 역전사효소, RNase 블록 리보뉴클레아제 저해제 등을 이용하여 합성할 수 있다. 역전사 효소의 예는 다양한 소스로부터 기원한 역전사 효소, 예를 들면, 조류 골수아세포증바이러스-유래역전사 효소(avian myeloblastosis virus-derived virus reverse transcriptase(AMV RTase)), 마우스 백혈병 바이러스-유래된 역전사 효소(murine leukemia virus-derived virus reverse transcriptase(MMLV RTase) 및 라우스-관련 바이러스 2 역전사효소 (Rous-associated virus 2 reverse transcriptase(RAV-2 RTase)를 포함한다.

[0141] 바람직하게는, 상기 cDNA는 검출가능한 표지물질로 표지될 수 있다. 상기 표지물질은 형광, 인광 또는 방사성을 발하는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 표지 물질은 Cy5 또는 Cy3 이다. 제1가닥 cDNA 합성시 프라이머의 5'-말단에 Cy5 또는 Cy3를 표지하여 합성을 수행하면 표적 서열이 검출가능한 형광 표지 물질로 표지될 수 있다. 또한, 방사성 물질을 이용한 표지는 제1가닥 cDNA 합성시 ^{32}P 또는 ^{35}S 등과 같은 방사성 동위원소를 반응액에 첨가하면 합성 산물이 합성되면서 방사성이 합성 산물에 혼입되어 합성 산물이 방사성으로 표지될 수 있다.

[0142] 상기 혼성화 정도를 검출하는 단계는 모세관 전기영동, 겔 전기영동, 방사성 측정, 형광 측정 또는 인광 측정을 통해 수행될 수 있다.

[0143] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면 상기 비만 판별방법은 상기 검출 결과를 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 중성지방 함량의 증가, 지방체 조직에서의 지방구 크기 및 밀도 증가 여부를 통해 비만을 판별하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0144] 다른 한편으로 상기 비만 판별 방법은 상기 진단개체의 비만 판별에 필요한 정보를 제공하기 위한 것으로, 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하고, 여기에 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열의 발현을 검출할 수 있는 프로브 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열의 발현을 검출할 수 있는 항체를 첨가함으로써, 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열을 포함하는 유전자 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을

포함하는 단백질을 검출하는 것일 수 있다.

[0145] 상기 과정을 통해 검출된 유전자와 단백질 발현량을 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 비만 증가(중성지방 함량 증가와 지방체 조직에서 지방구의 크기 및 밀도 증가 여부) 여부를 판별하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0146] 상기 진단개체는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충인 것일 수 있다.

[0147] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 단계들을 포함하는 암 진단방법에 관한 것이다.

[0148] Ⅰ) 진단 개체로부터 RNA를 분리 및 추출하는 단계;

[0149] Ⅱ) 상기 분리된 RNA 또는 이로부터 합성된 cDNA와 상기 암 진단용 키트를 접촉시켜 상기 RNA 또는 cDNA와 바이오마커를 혼성화하는 단계; 및

[0150] Ⅲ) 상기 바이오 마커와 RNA 또는 cDNA 사이의 혼성화 정도를 검출하는 단계;를 포함한다.

[0151] 상기 진단개체로부터 RNA를 분리하는 방법은 당업계에 주지된 방법을 이용할 수 있다. 구체적으로 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하는 단계일 수 있다.

[0152] 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 cDNA는, 상기 분리된 RNA를 주형으로 하여 합성된 제1 가닥 cDNA를 사용할 수도 있다. 상기 제1 가닥 cDNA를 합성하는 방법은 당업계에 통상적으로 이용되는 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들면 역전사효소, RNase 블록 리보뉴클레아제 저해제 등을 이용하여 합성할 수 있다. 역전사 효소의 예는 다양한 소스로부터 기원한 역전사 효소, 예를 들면, 조류 골수아세포증바이러스-유래역전사 효소(avian myeloblastosis virus-derived virus reverse transcriptase(AMV RTase)), 마우스 백혈병 바이러스-유래된 역전사 효소(murine leukemia virus-derived virus reverse transcriptase(MMLV RTase) 및 라우스-관련 바이러스 2 역전사효소 (Rous-associated virus 2 reverse transcriptase(RAV-2 RTase)를 포함한다.

[0153] 바람직하게는, 상기 cDNA는 검출가능한 표지물질로 표지될 수 있다. 상기 표지물질은 형광, 인광 또는 방사성을 발하는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 표지 물질은 Cy5 또는 Cy3 이다. 제1가닥 cDNA 합성시 프라이머의 5'-말단에 Cy5 또는 Cy3를 표지하여 합성을 수행하면 표적 서열이 검출가능한 형광 표지 물질로 표지될 수 있다. 또한, 방사성 물질을 이용한 표지는 제1가닥 cDNA 합성시 ^{32}P 또는 ^{35}S 등과 같은 방사성 동위원소를 반응액에 첨가하면 합성 산물이 합성되면서 방사성이 합성 산물에 혼입되어 합성 산물이 방사성으로 표지될 수 있다.

[0154] 상기 혼성화 정도를 검출하는 단계는 모세관 전기영동, 겔 전기영동, 방사성 측정, 형광 측정 또는 인광 측정을 통해 수행될 수 있다.

[0155] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면 상기 암 진단방법은 상기 검출 결과를 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 암 발생 또는 성장 여부를 통해 암을 진단하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0156] 다른 한편으로 상기 암 진단 방법은 상기 진단개체의 암 진단에 필요한 정보를 제공하기 위한 것으로, 상기 진단개체로부터 분리된 세포를 이용하여 생체 외에서 상기 분리된 진단개체의 세포로부터 RNA를 분리하고, 여기에 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열의 발현을 검출할 수 있는 프로브 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열의 발현을 검출할 수 있는 항체를 첨가함으로써, 상기 서열번호 1 내지 6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 염기서열을 포함하는 유전자 또는 서열번호 7 내지 12로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 검출하는 것일 수 있다.

[0157] 상기 과정을 통해 검출된 유전자와 단백질 발현량을 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 암 발생 및 성장 여부를 진단하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0158] 상기 진단개체는 인간 또는 인간을 제외한 포유류 또는 곤충인 것일 수 있다.

[0159] 아울러, 상기 각각의 키트를 이용하여 노화 진행 판별, 비만 판별 및 암 진단을 각각 수행할 수 있으나, 본 발명에서는 상기 복합 진단용 키트를 이용함으로써 노화 진행 여부, 비만 증가 여부 및 암 발생 여부를 동시에 검출할 수도 있다.

[0160] 앞서 설명한 바와 같이 상기 복합 진단용 키트를 상술한 각각의 키트를 이용한 판별방법과 동일한 과정으로 수행한다.

[0161] 다만 검출 결과를 해당 진단개체의 표준과 비교하여 진단개체의 노화, 비만, 암 발생 또는 성장 여부를 판별 및 진단할 수 있다.

[0162] 이하 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0163] **실시예**

[0164] **<준비 과정>**

[0165] 노화의 진행을 측정하는 것에 대한 연구를 위하여 우선 Actin-GS-Gal4 초파리와 야생형(w1118)의 초파리를 교배하여 RU486이 수명에 영향을 미치는지 알아보았으며, 그 결과 RU486이 수명에 영향을 미치지 않음을 확인하였다(하기 '도 1' 참조).

[0166] Actin-GS-Gal4는 RU486이 있을 때 초파리 온 몸에서 발현되며, UAS-AGL RNAi는 Gal4가 만들어지면 AGL 의 전사가 RNAi 작용으로 인하여 AGL의 발현이 낮아진다. 이렇게 Actin-GS-Gal4와 UAS-AGL RNAi 초파리를 교배하여 얻은 자손(F1) 초파리에서 AGL의 발현이 낮아지는지 확인하기 위하여 AGL mRNA 양을 RT-PCR로 확인한 결과 RU486을 먹였을 때 AGL의 mRNA 양이 RU486을 먹이지 않았을 때 보다 현저하게 줄어든 것을 확인하였다. 이 결과는 Actin-GS-Gal4와 UAS- AGL RNAi가 정상적으로 작동한다는 것을 증명하는 것이다(하기 '도 2' 참조).

[0167] **[실시예 1: Actin-GS-Gal4>UAS- AGL RNAi의 RT-PCR]**

[0168] UAS-AGL RNAi 초파리가 정상적으로 작동하는지 확인하기 위해서 Actin-GS-Gal4 초파리 암컷과 UAS-AGL RNAi 초파리 수컷을 교배하여 F1 세대의 수컷을 모아서 RU486(150μM)이 들어간 배지(설탕 2.5%, 포도당 5%, 한천 0.7%, 옥수수가루 6.1 %, 효모 2.6 %, 10 % Tegosept 1.6 %, 물 80.7 %)와 RU486이 들어가지 않은 배지에 10일 동안 키운 후 AGL(amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase, CG9485)의 mRNA 양을 측정하기 위하여 역전사효소 중합효소연쇄반응(reverse transcriptase mediated PCR, RT-PCR)를 수행하였다. 그 결과 UAS-AGL RNAi가 작동하여 RU486이 들어가 있는 배지에서 키운 초파리의 AGL의 mRNA양이 대조구에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되는 것을 확인하였다.

[0169] **[실시예 2: RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4>UAS-AGL RNAi 초파리의 수명 측정]**

[0170] Actin-GS-Gal4 초파리 암컷과 UAS-AGL RNAi 초파리 수컷을 교배하여 F1 세대의 수컷을 모아서 RU486(150μM)이 들어간 배지와 RU486이 들어가지 않은 배지에 120 마리를 넣고 최종 6 마리가 남을 때까지 온도 25 ℃, 상대습도 50 %, 12:12 시간 일광주기 조건으로 키우면서 수명을 측정하였다. 이 수명을 측정한 실험은 3 회 반복했다. 하기 도 3의 결과에서 나타난 것처럼 AGL의 발현이 줄어들면 수명이 감소하는, 즉 노화가 더 진행되는 것을 확인 할 수 있다(하기 '도 3' 참조).

[0171] **[실시예 3: RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4; UAS-AGL RNAi 초파리의 중성지방 측정]**

[0172] Actin-GS-Gal4 초파리 암컷과 UAS-AGL RNAi 초파리 수컷을 교배하여 F1 세대의 수컷을 모아서 RU486(150μM)이 들어간 배지와 RU486이 들어가지 않은 배지에 약 100 마리 이상의 초파리를 넣어 10 일 간 키운 후 박층크로마토그래피법(TLC)를 이용하여 중성지방을 측정하였다(한편, 하기 '도 4'는 RU486을 먹인 야생형 초파리의 중성

지방 함량 변화를 측정한 결과임). 각 실험군 당 초파리 10 마리를 에펜돌프 튜브에 넣고 추출용매(10 mM Tris, 1 mM EDTA, 0.1 % TritonX-100), 100 μl를 넣고 5 분 간 분쇄한 다음 원심분리를 하여 상층액 5 μl를 TLC 판에 점적하였다. 중성지방을 분리를 위한 TLC 전개용매 조성은 hexane; diethylether; acetic acid(70: 30: 1)이었으며, 중성지방 표준물질은 참기름(sesame oil, Sigma-Aldrich S3547-250ML)이었다. TLC 판에 전개한 후, TLC 판을 건조시키고, 요오드 포화 상자에 넣어서 TLC 판을 염색한 후 사진을 찍어서 Image J 프로그램을 이용하여 중성지방 밴드를 정량했다. 그 결과, RU486을 먹인 초파리에서 즉, AGL 발현이 억제된 그룹에서 중성지방 함량이 유의하게 증가함을 확인 할 수 있었다(하기 '도 5' 참조).

[0173] **[실시예 4: RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4>UAS-AGL RNAi 초파리의 지방체 공초점 현미경 분석]**

[0174] 지방구 크기를 관찰하기 위하여 Actin-GS-Gal4 초파리 암컷과 UAS-AGL RNAi 초파리 수컷을 교배하여 F1 세대의 수컷을 모아서 RU486(150μM)이 들어간 배지와 RU486이 들어가지 않은 배지에 각각 10 일 간 키운 후 나일레드(Nile red)로 염색했다. 초파리를 해부하여 지방체 조직을 PBS에 녹인 4 % 파라폼알데히드 용액에 30 분간 상온에서 고정한 다음, PBS로 세척하고 0.5 mg/ml 나일레드(Sigma) 용액을 1:2,500으로 희석하여 상온에서 30 분간 염색한 후 증류수로 2번 세척한다. 이어 염색된 샘플을 슬라이드 글라스에 올려서 80 % 글리세롤 용액에 넣고 공초점 현미경으로 측정하였다(한편, 하기 '도 6'은 RU486을 먹인 Actin-GS-Gal4/UAS-nls.GFP 초파리의 지방체 조직에 대한 공초점 현미경 사진). 그 결과 지방구의 크기 및 밀도가 증가한 것을 확인할 수 있었다(하기 '도 7' 참조).

[0175] **[실시예 5: 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K; c765-Gal4)의 제작]**

[0176] 암과 관련한 연구를 수행하기 위하여, c765-Gal4 초파리와 UAS-PI3K 초파리를 교배하여 암 성장 모델 초파리를 제작하였다.

[0177] **[실시예 6: 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D; c765-Gal4)의 제작]**

[0178] 암과 관련한 연구를 수행하기 위하여, c765-Gal4 초파리와 UAS-Ras85D 초파리를 교배하여 암 증식 모델 초파리를 제작하였다.

[0179] **[실시예 7: 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K; c765-Gal4)의 표현형 분석]**

[0180] 제작된 UAS-PI3K; c765-Gal4 암 증식 검정 초파리 모델의 표현형을 분석하기 위하여 야생형 초파리(CS10)와 c765-Gal4와 CS10을 교배한 c765-Gal4/+CS10, UAS-PI3K/+CS10 와 UAS-PI3K/+CS10; c765-Gal4/+CS10 의 날개 길이를 비교한 결과 UAS-PI3K/+CS10; c765-Gal4/+CS10 의 날개 길이가 3 가지 대조구에 비하여 날개 길이가 길어진 것을 확인하였다. 날개 길이 비교는 초파리 각 개체마다의 차이를 보정하기 위하여 흉곽의 길이 대비 날개 길이를 측정하였다. 즉 암 증식 검정 모델로서 충분히 이용할 수 있음을 확인하였다(하기 '도 8' 참조).

[0181] **[실시예 8: 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D; c765-Gal4)의 표현형 분석]**

[0182] 제작된 UAS-Ras85D; c765-Gal4 암 증식 검정 초파리 모델의 표현형을 분석하기 위하여 야생형 초파리(CS10)와 c765-gal4와 CS10을 교배한 c765-Gal4/+CS10, UAS-Ras85D/+CS10 와 UAS-Ras85D/+CS10; c765-Gal4/+CS10 의 날개 길이를 비교한 결과 UAS-Ras85D/+CS10; c765-Gal4/+CS10 의 날개 길이가 3가지 대조구에 비하여 날개 길이가 길어진 것을 확인하였다. 날개 길이 비교는 초파리 각 개체마다의 차이를 보정하기 위하여 흉곽의 길이 대비 날개 길이를 측정하였다. 즉 암 증식 검정 모델로서 충분히 이용할 수 있음을 확인하였다(하기 '도 8' 참조)

[0183] **[실시예 9: 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K; c765-Gal4)에서 AGL 유전자 발현 억제가 표현형에 미치는 영향]**

[0184] AGL 유전자 발현 억제가 암 성장에 미치는 영향을 추정하기 위하여 암 성장 모델 초파리(UAS-PI3K; c765-Gal4)와 UAS-AGL RNAi 초파리를 교배하여 얻은 F1 세대의 날개 표현형을 조사하였다. 그 결과, PI3K 과발현으로

인해 증가한 날개 길이와 면적이 AGL의 발현이 억제되면 유의하게 감소하는 것이 확인 되었다(하기 '도 9' 및 하기 '도 10' 참조).

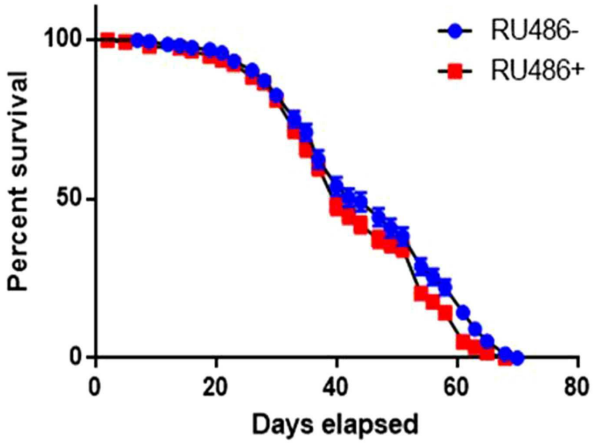
[0185] **[실시예 10: 암 증식 모델 초파리(UAS-Ras85D; c765-Gal4)에서 AGL 유전자 발현 억제가 표현형에 미치는 영향]**

[0186] AGL 유전자 발현 억제가 암 성장에 미치는 영향을 추정하기 위하여 암 성장 모델 초파리(UAS-Ras85D; c765-Gal4)와 UAS-AGL RNAi 초파리를 교배하여 얻은 F1 세대의 날개 표현형을 조사하였다. 그 결과, Ras85D 과발현으로 인해 증가한 날개 길이와 면적이 AGL의 발현이 억제되면 유의하게 감소하는 것이 확인 되었다(하기 '도 11' 및 '도 12' 참조).

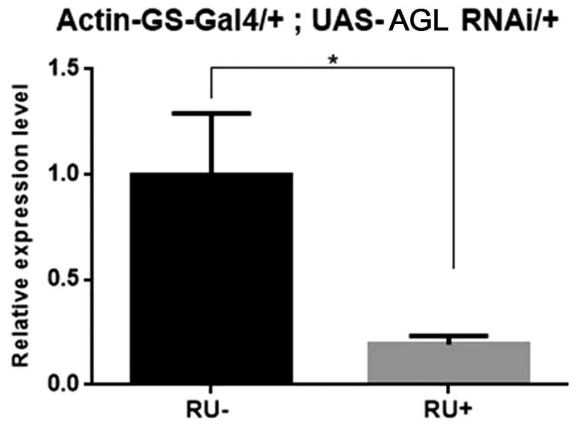
[0187] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고, 이 또한 첨부된 특허 청구 범위에 속하는 것은 당연하다.

도면

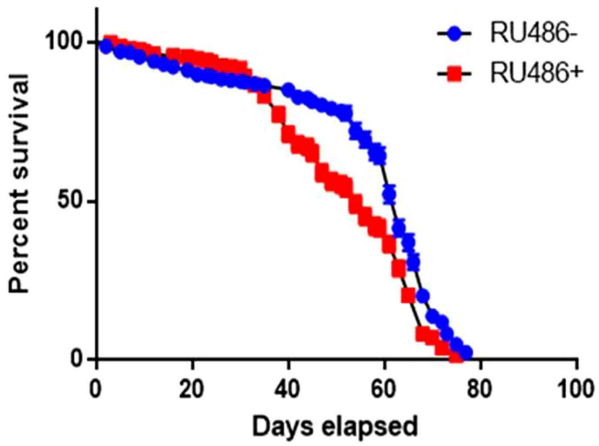
도면1



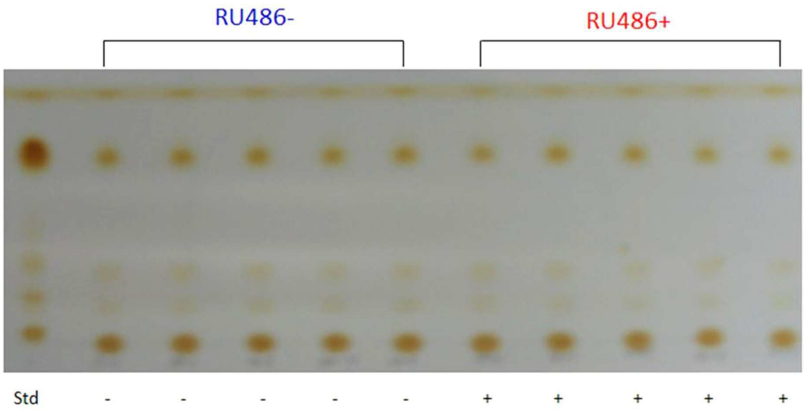
도면2

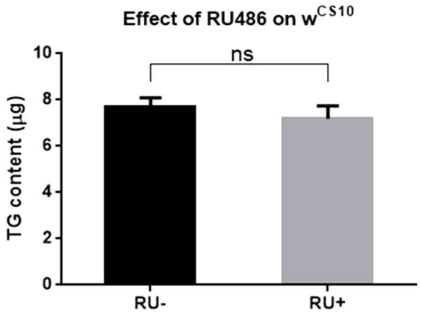


도면3

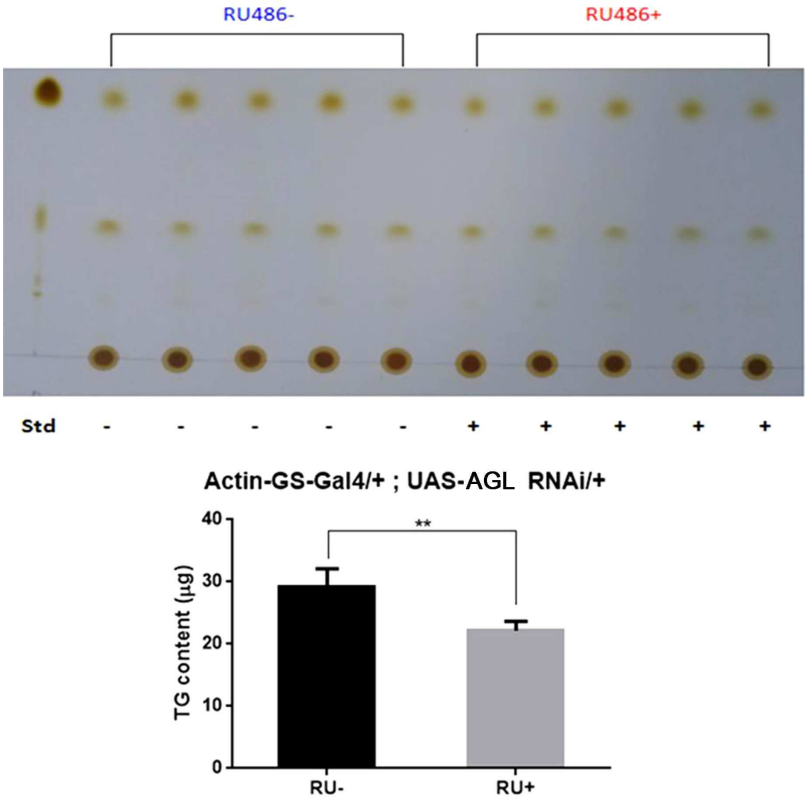

RU486-
RU486+
Percent survival
100
50
0
0
20
40
60
80
100
Days elapsed

도면4

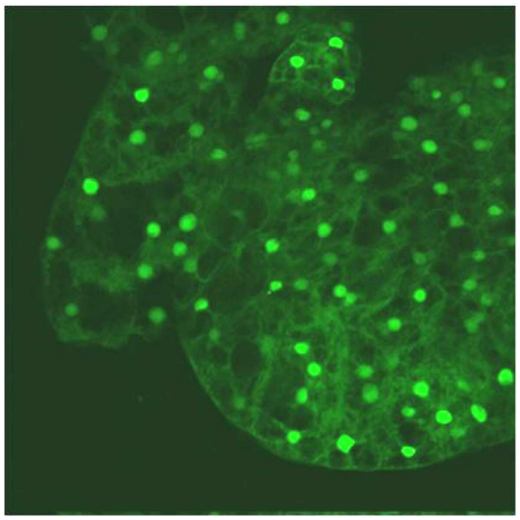

RU486-
RU486+
Std
- - - - - + + + + +


Effect of RU486 on w^CS10
ns
TG content (µg)
10
8
6
4
2
0
RU-
RU+

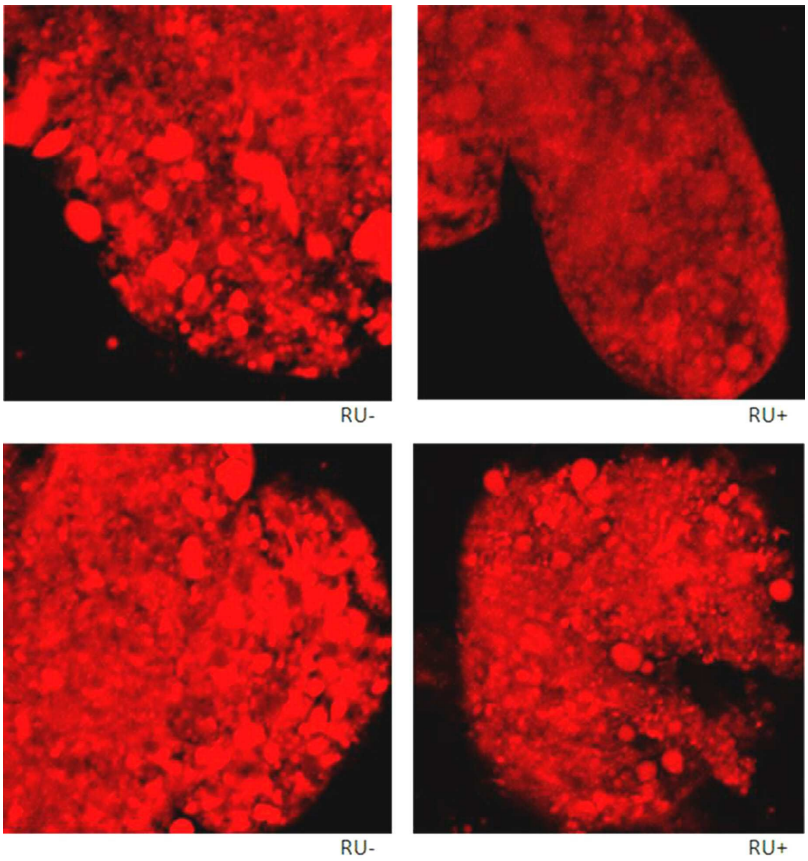
도면5


RU486-
RU486+
Std - - - - - + + + + +
Actin-GS-Gal4/+ ; UAS-AGL RNAi/+
TG content (μg)
40
30
20
10
0
**
RU-
RU+

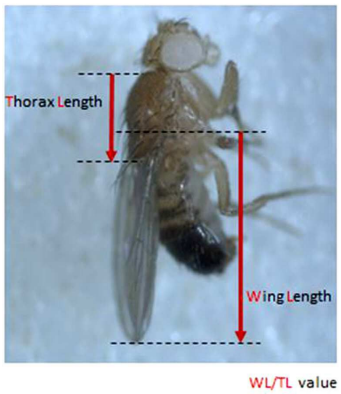
도면6

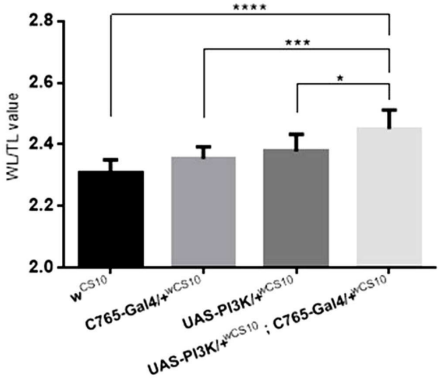


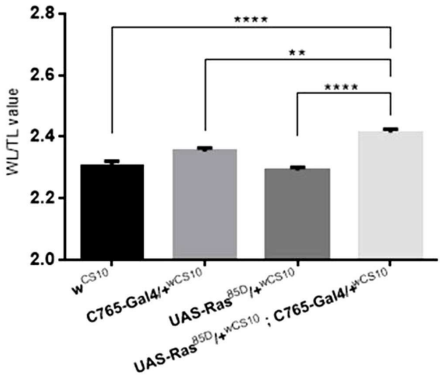
도면7


RU-
RU+
RU-
RU+

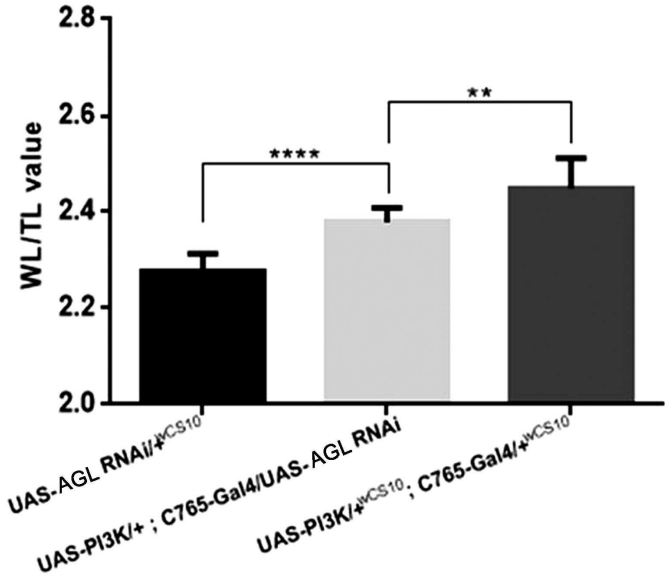
도면8


Thorax Length
Wing Length
WL/TL value

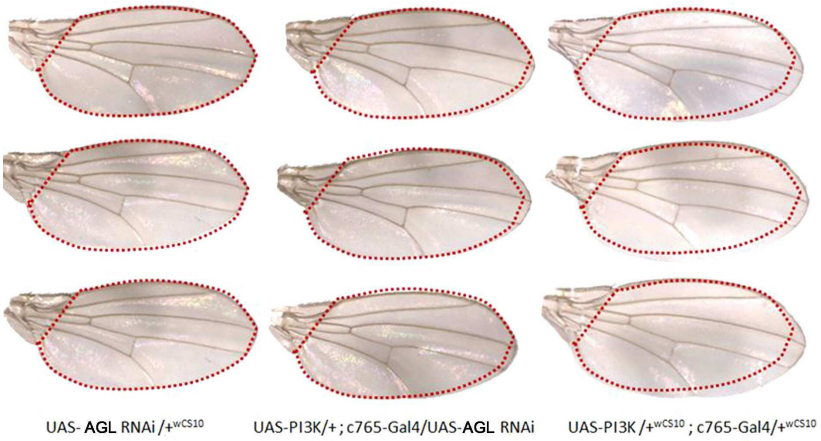

WL/TL value
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
****
***
*
wCS10
C765-Gal4/+wCS10
UAS-PI3K/+wCS10
UAS-PI3K/+wCS10 ; C765-Gal4/+wCS10

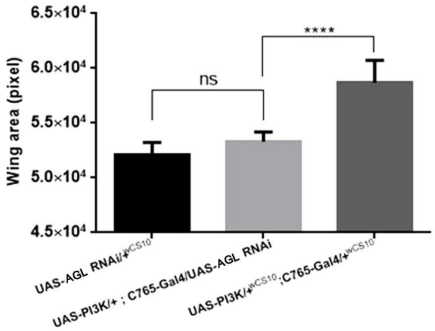

WL/TL value
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
****
**
****
wCS10
C765-Gal4/+wCS10
UAS-Ras85D/+wCS10
UAS-Ras85D/+wCS10 ; C765-Gal4/+wCS10

도면9

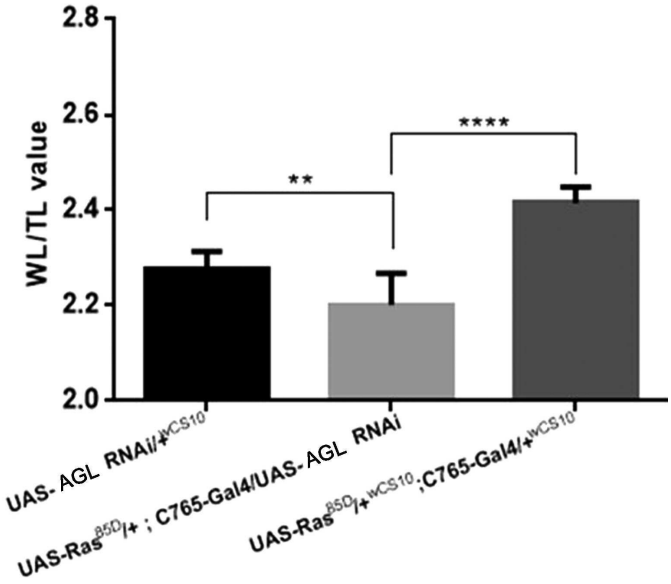

2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
WL/TL value
****
**
UAS-AGL RNAi/+wCS10
UAS-PI3K/+ ; C765-Gal4/UAS-AGL RNAi
UAS-PI3K/+wCS10 ; C765-Gal4/+wCS10

도면10

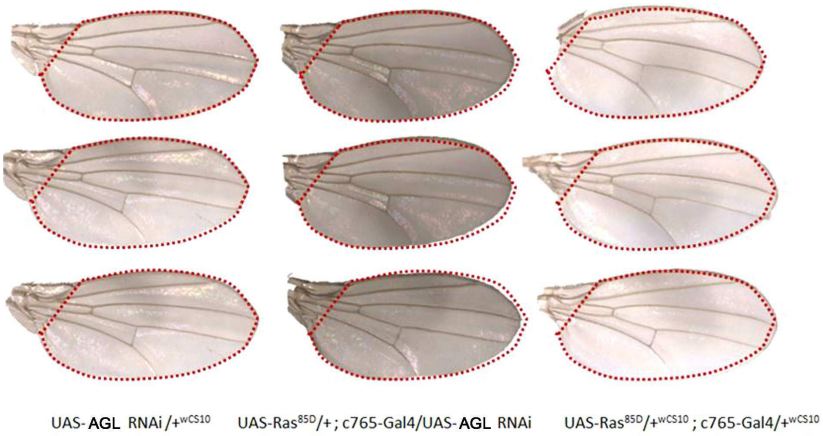

UAS- AGL RNAi /+wCS10
UAS-PI3K/+ ; c765-Gal4/UAS-AGL RNAi
UAS-PI3K /+wCS10 ; c765-Gal4/+wCS10

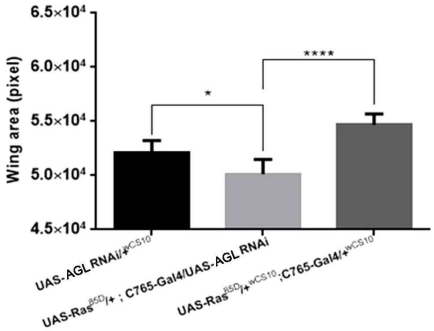

6.5×10⁴
6.0×10⁴
5.5×10⁴
5.0×10⁴
4.5×10⁴
Wing area (pixel)
ns
****
UAS-AGL RNAi/+wCS10
UAS-PI3K/+ ; C765-Gal4/UAS-AGL RNAi
UAS-PI3K/+wCS10;C765-Gal4/+wCS10

도면11



도면12





서 열 목 록

<110> Korea University Research and Business Foundation

<120> AGL gene in common associating life decrease, cancer and obesity

<130> HPC-6031

<160> 12

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 4890

<212> DNA

<213> Drosophila sp.

<400> 1

atgcgttatc agctcttccg atggctttat ggactaatag cgactgttga taacgaaccg 60

ctaccgttac aaatcaaaag cgaagaggaa gcgttcgggg aaaacaagaa gaagaagcag 120

ctggcgagtc tggagaatgc catctccccc ggaaaattgg attcagtcgc gattagaacc 180

gttccaagtg caaatgcgaa tgcaatgggc aatgcaggca gtgccgagat cgtatcaaat 240

caaatcatcc gccgccgtga gatgagcacc atgggcaagg agacggagtc gcatagcata 300

cccatcagcg agggccagga tgcggagcat atcctgtacc gtctgaagcg gggttccaag 360

ctgagtgttc atccggatgc ctcgttgctg ggcaggaaga tcgtattgta caccaactat 420

cccgccgagg gacagaagtt tgtgcgtacg gagtatcgcg tgctgggatg gcaactcagc 480

aatggcaagc agattacctc tgtaatgcat ccggaggccc atgtggtaga tactgacatt 540

cgtagtcagg tggagctcaa catgtccggc acctaccact tttacttccg gtatctggaa 600

agacccgaca ctggctgctc cggagcagat ggagctctat atgtgcaagt ggagcccacg 660

ctgcatgttg ggccgcctgg cgcccagaag accattccct tggactcggt gcgctgccaa 720

acggtgctgg ccaagctcct gggaccactg gacacttggg agcctaagct gcgcgtggca 780

aaggaggccg gatacaatgt gatccacttc actcccatcc aggagttggg tggctcccga 840

tcctgctatt cgctgcgtga tcaactcaag gtcaactccc attttgcacc ccaaaaggga 900

ggtaagatca gttttgagga tgtggagaag gtcatcaaga agtgccgcca ggagtggggg 960

gtggcctcca tctgcgacat cgtgctcaat cacaccgcca acgagtccga ttggctacta 1020

cagcatccgg atgccaccta ctcatgcgcc acctgtccct acctccgccc cgccttcctg 1080

ctggacgcca cattcgccca gtgcggagcg gacatagccg agggcagcct ggagcatgta 1140

ggcgtacctg cggtcatcga gcaggagtgc catttggaag cgttaaagta ccagttgcac 1200

acctcctaca tgtccaaggt caatatacac gagctgtatc agtgcgatgt gatgaagtac 1260

gtgaacgagt tcatgtccca ggtgcgaact cgcgagccac cgaagaatgt ggccaacgag 1320

tgtcgcttcc aggaaatcca actgatacag gacccgcaat atcgacgctt ggccagcacc 1380

attaatttcg agctggcgct ggagatcttt aatgctttcc atggcgactg cttcgatgag 1440

gagtcacggt tccgcaagtg cgccgaaacc ctccgccggc atctcgatgc cctcaacgat 1500

cgtgtgcgct gcgaggttca aggctacata aactatgcga tagacaatgt tttggccgga 1560

gttcgctacg aaagagtcca gggcgatggg cccagagtga aggagatctc cgagaagcac 1620

tcggtcttta tggtctactt tacgcatacc ggcacccagg gaaaatcgct cactgagatc 1680

gaggcggata tgtataccaa ggctggagag ttcttcatgg cccacaacgg ttgggtcatg 1740

ggatacagcg atcctctgag ggattttgct gaggagcaac ctggacgcgc caatgtctac 1800

ctcaagcggg agctcatctc gtggggcgat agtgtgaagt tgcgcttcgg cagacggccg 1860

gaggacagtc cctacctatg gcagcacatg accgagtacg ttcagaccac agcgcgcatc 1920

ttcgacggtg tgcgattgga caactgccac tccacgccat tgcacgtagc tgagtacctt 1980

ctcgatgcag ctcgtaagat caacccagag ctgtatgtgg tggctgaact gttcaccaat 2040

tccgattaca ccgacaatgt gtttgtgaac cgattgggta tcacctcctt gatccgtgaa 2100

gctctttccg cttgggactc ccacgagcaa ggccgcttag tgtatcggta tggaggagtg 2160

cctgtaggtg gtttccaagc aaactcatcg cgccacgagg ccaccagtgt cgctcatgcc 2220

ctcttcctgg acctcaccca cgataatccg tctccggtgg agaagcgttc cgtgtacgat 2280

cttctaccat cggcggcact ggtttccatg gcatgctgtg ccacaggaag taaccgtggt 2340

tacgacgaac tggtccccca tcatatccat gtcgtagatg aggaacgcac ctaccaagaa 2400

tggggcaaag gtgttgactc gaagtccgga attatgggtg ccaaaagagc actgaatttg 2460

ctgcatggac agctcgcaga ggagggattt agccaagttt acgtagacca gatggatccc 2520

aacgtagttg cagttactcg tcattcgcca atcacgcatc agtcagttat tctcgtggcc 2580

cacactgcct ttggctatcc ctctcctaat gccggaccca ccggaatccg cccgctgcgt 2640

ttcgagggtg tgctggacga gatcatcctg gaggccagct tgaccatgca gagtgacaag 2700

ccattcgatc gtcctgctcc attcaaaaag gatccgaatg taatcaacgg ctttactcag 2760

ttccagttga atctgcagga gcacatcccg ctggctaagt cgacagtgtt tcagacccaa 2820

gcctattcgg atggcaacaa cacggagcta aactttgcca atctacgacc cggcactgtg 2880

gtggccatca gagtgtctat gcatcctggt cctcgcacca gtttcgataa gctccagaaa 2940

atctcggctg ccctgcgtat tggatctggc gaggagtatt cccagctgca ggctatcgtc 3000

tccaagttgg atctggtggc acttagtggt gccctttca gctgcgatga tgaggagagg 3060

gatcttggca aaggtggcac cgcctacgac attcccaact ttggaaagat cgtttactgc 3120

ggattgcaag gattcatttc cctgttgacg gagatttcgc ctaaaaatga cttgggacat 3180

ccgctttgta acaatctgcg cgacggaaac tggatgatgg attacatttc tgatcgccta 3240

actagttatg aagacctgaa accactctcc gcctggttca aagctacctt tgagccactg 3300

aagaatattc cacgctacct cataccctgc tactttgatg ccattgtcag cggggtttac 3360

aatgtgctca tcaaccaggt caacgaacta atgccagact tcattaagaa tggccacagt 3420

ttcccacaat ccctggccct gtccacgttg cagttcctct ccgtttgcaa gtcggccaat 3480

ctgccgggat tcagtcctgc tctaagtcca cccaagcctc caaagcaatg tgtgactcta 3540

tctgctggtc tgccgcattt ctcaacgggc tatatgcggt gctggggccg tgataccttc 3600

atcgctctgc gtggctccat gttcctcact ggccgttaca acgaggctcg cttcatcatc 3660

attggatttg gtcagaccct tcgacacgga ctcattccga atcttttgga cagcggcagc 3720

aagccgagat tcaactgccg cgatgctatc tggtggtgga tgtactgcat caagcagtat 3780

gtggaggatg cccccaaggg tgccgagatc ctgaaggaca aggtgtcccg catatttccg 3840

tacgacgatg ccgatgccca tgctccaggt gccttcgacc aacttctctt cgacgtgatg 3900

caggaggcac tgcaggtgca ttttcagggc ttgcagtata gggagcgcaa tgcaggctat 3960

gagatcgatg cgcacatggt ggaccagggc tttaacaatc agatcggaat tcacccggag 4020

actggctttg tattcggagg caataacttc aactgcggca cttggatgga caaaatggga 4080

tcctcacaga aggccggaaa caagggacgt ccaagtacgc cgcgcgacgg atcagccgtg 4140

gagctcgttg gcctccagta tgccgtactc cggtttatgc aaagcctagc cgaaaaggag 4200

gttatcccgt acaccggcgt ggaacgaaag ggtccatcgg gcgaagtgac caagtggagc 4260

tacaaggagt gggcggatcg catcaagaac aactttgaca agtatttctt tgtatccgaa 4320

tcggaaacct gctcggtggc caacaagaag cttatctaca aggacagcta tggagccacc 4380

cagagttgga cggactacca gctgcgatgc aacttcccca tcaccttgac cgtggctccc 4440

gacctgtgca atcctcagaa tgcctggcgt gcactggagc gcgccaaaaa gtatcttctg 4500

ggaccgctgg gcatgaagac gatggatccc gaggactgga actatagggc caactatgac 4560

aactcaaatg actccaccga ttgcactgta gcccatggcg caaactacca ccaggggccg 4620

gagtgggtat ggcccatcgg tttttacctg cgggcgcgcc tgatcttcgc caaaaagtgt 4680

ggccatttgg acgagaccat tgccgagacc tgggccatac tacgggccca tctccgagag 4740

ctacagacat cccattggcg cggattgccc gagttgacca acgataatgg ctcctactgc 4800

ggtgactcct gtcgcacgca ggcctggagt gttgctgcca ttttggaagt cctgtacgat 4860

ctgcactcct tgggagcaga cgtggcctaa 4890

<210> 2

<211> 4629

<212> DNA

<213> Drosophila sp.

<400> 2

atgagcacca tgggcaagga gacggagtcg catagcatac ccatcagcga gggccaggat 60

gcggagcata tcctgtaccg tctgaagcgg ggttccaagc tgagtgttca tccggatgcc 120

tcgttgctgg gcaggaagat cgtattgtac accaactatc ccgccgaggg acagaagttt 180

gtgcgtacgg agtatcgcgt gctgggatgg caactcagca atggcaagca gattacctct 240

gtaatgcatc cggaggccca tgtggtagat actgacattc gtagtcaggt ggagctcaac 300

atgtccggca cctaccactt ttacttccgg tatctggaaa gacccgacac tggctgctcc 360

ggagcagatg gagctctata tgtgcaagtg gagcccacgc tgcatgttgg gccgcctggc 420

gcccagaaga ccattccctt ggactcggtg cgctgccaaa cggtgctggc caagctcctg 480

ggaccactgg acacttggga gcctaagctg cgcgtggcaa aggaggccgg atacaatgtg 540

atccacttca ctcccatcca ggagttgggt ggctcccgat cctgctattc gctgcgtgat 600

caactcaagg tcaactccca ttttgcaccc caaaagggag gtaagatcag ttttgaggat 660

gtggagaagg tcatcaagaa gtgccgccag gagtgggggg tggcctccat ctgcgacatc 720

gtgctcaatc acaccgccaa cgagtccgat tggctactac agcatccgga tgccacctac 780

tcatgcgcca cctgtcccta cctccgcccc gccttcctgc tggacgccac attcgcccag 840

tgcggagcgg acatagccga gggcagcctg gagcatgtag gcgtacctgc ggtcatcgag 900

caggagtgcc atttggaagc gttaaagtac cagttgcaca cctcctacat gtccaaggtc 960

aatatacacg agctgtatca gtgcgatgtg atgaagtacg tgaacgagtt catgtcccag 1020

gtgcgaactc gcgagccacc gaagaatgtg gccaacgagt gtcgcttcca ggaaatccaa 1080

ctgatacagg acccgcaata tcgacgcttg gccagcacca ttaatttcga gctggcgctg 1140

gagatcttta atgctttcca tggcgactgc ttcgatgagg agtcacggtt ccgcaagtgc 1200

gccgaaaccc tccgccggca tctcgatgcc ctcaacgatc gtgtgcgctg cgaggttcaa 1260

ggctacataa actatgcgat agacaatgtt ttggccggag ttcgctacga aagagtccag 1320

ggcgatgggc ccagagtgaa ggagatctcc gagaagcact cggtctttat ggtctacttt 1380

acgcataccg gcacccaggg aaaatcgctc actgagatcg aggcggatat gtataccaag 1440

gctggagagt tcttcatggc ccacaacggt tgggtcatgg gatacagcga tcctctgagg 1500

gattttgctg aggagcaacc tggacgcgcc aatgtctacc tcaagcggga gctcatctcg 1560

tggggcgata gtgtgaagtt gcgcttcggc agacggccgg aggacagtcc ctacctatgg 1620

cagcacatga ccgagtacgt tcagaccaca gcgcgcatct tcgacggtgt gcgattggac 1680

aactgccact ccacgccatt gcacgtagct gagtaccttc tcgatgcagc tcgtaagatc 1740

aacccagagc tgtatgtggt ggctgaactg ttcaccaatt ccgattacac cgacaatgtg 1800

tttgtgaacc gattgggtat cacctccttg atccgtgaag ctctttccgc ttgggactcc 1860

cacgagcaag gccgcttagt gtatcggtat ggaggagtgc ctgtaggtgg tttccaagca 1920

aactcatcgc gccacgaggc caccagtgtc gctcatgccc tcttcctgga cctcacccac 1980

gataatccgt ctccggtgga gaagcgttcc gtgtacgatc ttctaccatc ggcggcactg 2040

gtttccatgg catgctgtgc cacaggaagt aaccgtggtt acgacgaact ggtcccccat 2100

catatccatg tcgtagatga ggaacgcacc taccaagaat ggggcaaagg tgttgactcg 2160

aagtccggaa ttatgggtgc caaaagagca ctgaatttgc tgcatggaca gctcgcagag 2220

gagggattta gccaagttta cgtagaccag atggatccca acgtagttgc agttactcgt 2280

cattcgccaa tcacgcatca gtcagttatt ctcgtggccc acactgcctt tggctatccc 2340

tctcctaatg ccggacccac cggaatccgc ccgctgcgtt tcgagggtgt gctggacgag 2400

atcatcctgg aggccagctt gaccatgcag agtgacaagc cattcgatcg tcctgctcca 2460

ttcaaaaagg atccgaatgt aatcaacggc tttactcagt tccagttgaa tctgcaggag 2520

cacatcccgc tggctaagtc gacagtgttt cagacccaag cctattcgga tggcaacaac 2580

acggagctaa actttgccaa tctacgaccc ggcactgtgg tggccatcag agtgtctatg 2640

catcctggtc ctcgcaccag tttcgataag ctccagaaaa tctcggctgc cctgcgtatt 2700

ggatctggcg aggagtattc ccagctgcag gctatcgtct ccaagttgga tctggtggca 2760

cttagtggtg ccctttcag ctgcgatgat gaggagaggg atcttggcaa aggtggcacc 2820

gcctacgaca ttcccaactt tggaaagatc gtttactgcg gattgcaagg attcatttcc 2880

ctgttgacgg agatttcgcc taaaaatgac ttgggacatc cgctttgtaa caatctgcgc 2940

gacggaaact ggatgatgga ttacatttct gatcgcctaa ctagttatga agacctgaaa 3000

ccactctccg cctggttcaa agctaccttt gagccactga agaatattcc acgctacctc 3060

ataccctgct actttgatgc cattgtcagc ggggtttaca atgtgctcat caaccaggtc 3120

aacgaactaa tgccagactt cattaagaat ggccacagtt tcccacaatc cctggccctg 3180

tccacgttgc agttcctctc cgtttgcaag tcggccaatc tgccgggatt cagtcctgct 3240

ctaagtccac ccaagcctcc aaagcaatgt gtgactctat ctgctggtct gccgcatttc 3300

tcaacgggct atatgcggtg ctggggccgt gataccttca tcgctctgcg tggctccatg 3360

ttcctcactg gccgttacaa cgaggctcgc ttcatcatca ttggatttgg tcagaccctt 3420

cgacacggac tcattccgaa tcttttggac agcggcagca agccgagatt caactgccgc 3480

gatgctatct ggtggtggat gtactgcatc aagcagtatg tggaggatgc ccccaagggt 3540

gccgagatcc tgaaggacaa ggtgtcccgc atatttccgt acgacgatgc cgatgcccat 3600

gctccaggtg ccttcgacca acttctcttc gacgtgatgc aggaggcact gcaggtgcat 3660
tttcagggct tgcagtatag ggagcgcaat gcaggctatg agatcgatgc gcacatggtg 3720
gaccagggct ttaacaatca gatcggaatt cacccggaga ctggctttgt attcggaggc 3780
aataacttca actgcggcac ttggatggac aaaatgggat cctcacagaa ggccggaaac 3840
aagggacgtc caagtacgcc gcgcgacgga tcagccgtgg agctcgttgg cctccagtat 3900
gccgtactcc ggtttatgca aagcctagcc gaaaaggagg ttatcccgta caccggcgtg 3960
gaacgaaagg gtccatcggg cgaagtgacc aagtggagct acaaggagtg ggcggatcgc 4020

atcaagaaca actttgacaa gtatttcttt gtatccgaat cggaaacctg ctcggtggcc 4080
aacaagaagc ttatctacaa ggacagctat ggagccaccc agagttggac ggactaccag 4140
ctgcgatgca acttccccat caccttgacc gtggctcccg acctgtgcaa tcctcagaat 4200
gcctggcgtg cactggagcg cgccaaaaag tatcttctgg gaccgctggg catgaagacg 4260
atggatcccg aggactggaa ctatagggcc aactatgaca actcaaatga ctccaccgat 4320
tgcactgtag cccatggcgc aaactaccac caggggccgg agtgggtatg gcccatcggt 4380
ttttacctgc gggcgcgcct gatcttcgcc aaaaagtgtg gccatttgga cgagaccatt 4440

gccgagacct gggccatact acgggcccat ctccgagagc tacagacatc ccattggcgc 4500
ggattgcccg agttgaccaa cgataatggc tcctactgcg gtgactcctg tcgcacgcag 4560
gcctggagtg ttgctgccat tttggaagtc ctgtacgatc tgcactcctt gggagcagac 4620
gtggcctaa 4629

<210> 3
<211> 4641
<212> DNA
<213> Drosophila sp.
<400> 3

atgcctttgg ctatgagcac catgggcaag gagacggagt cgcatagcat acccatcagc 60
gagggccagg atgcggagca tatcctgtac cgtctgaagc ggggttccaa gctgagtgtt 120

catccggatg cctcgttgct gggcaggaag atcgtattgt acaccaacta tcccgccgag 180
ggacagaagt ttgtgcgtac ggagtatcgc gtgctgggat ggcaactcag caatggcaag 240
cagattacct ctgtaatgca tccggaggcc catgtggtag atactgacat tcgtagtcag 300
gtggagctca acatgtccgg cacctaccac ttttacttcc ggtatctgga aagacccgac 360
actggctgct ccggagcaga tggagctcta tatgtgcaag tggagcccac gctgcatgtt 420

gggccgcctg gcgcccagaa gaccattccc ttggactcgg tgcgctgcca aacggtgctg 480

gccaagctcc tgggaccact ggacacttgg gagcctaagc tgcgcgtggc aaaggaggcc 540

ggatacaatg tgatccactt cactcccatc caggagttgg gtggctcccg atcctgctat 600

tcgctgcgtg atcaactcaa ggtcaactcc cattttgcac cccaaaaggg aggtaagatc 660

agttttgagg atgtggagaa ggtcatcaag aagtgccgcc aggagtgggg ggtggcctcc 720

atctgcgaca tcgtgctcaa tcacaccgcc aacgagtccg attggctact acagcatccg 780

gatgccacct actcatgcgc cacctgtccc tacctccgcc ccgccttcct gctggacgcc 840

acattcgccc agtgcggagc ggacatagcc gagggcagcc tggagcatgt aggcgtacct 900

gcggtcatcg agcaggagtg ccatttggaa gcgttaaagt accagttgca cacctcctac 960

atgtccaagg tcaatataca cgagctgtat cagtgcgatg tgatgaagta cgtgaacgag 1020

ttcatgtccc aggtgcgaac tcgcgagcca ccgaagaatg tggccaacga gtgtcgcttc 1080

caggaaatcc aactgataca ggacccgcaa tatcgacgct tggccagcac cattaatttc 1140

gagctggcgc tggagatctt taatgctttc catggcgact gcttcgatga ggagtcacgg 1200

ttccgcaagt gcgccgaaac cctccgccgg catctcgatg ccctcaacga tcgtgtgcgc 1260

tgcgaggttc aaggctacat aaactatgcg atagacaatg ttttggccgg agttcgctac 1320

gaaagagtcc agggcgatgg gcccagagtg aaggagatct ccgagaagca ctcggtcttt 1380

atggtctact ttacgcatac cggcacccag ggaaaatcgc tcactgagat cgaggcggat 1440

atgtatacca aggctggaga gttcttcatg gcccacaacg gttgggtcat gggatacagc 1500

gatcctctga gggattttgc tgaggagcaa cctggacgcg ccaatgtcta cctcaagcgg 1560

gagctcatct cgtggggcga tagtgtgaag ttgcgcttcg gcagacggcc ggaggacagt 1620

ccctacctat ggcagcacat gaccgagtac gttcagacca cagcgcgcat cttcgacggt 1680

gtgcgattgg acaactgcca ctccacgcca ttgcacgtag ctgagtacct tctcgatgca 1740

gctcgtaaga tcaacccaga gctgtatgtg gtggctgaac tgttcaccaa ttccgattac 1800

accgacaatg tgtttgtgaa ccgattgggt atcacctcct tgatccgtga agctctttcc 1860

gcttgggact cccacgagca aggccgctta gtgtatcggt atggaggagt gcctgtaggt 1920

ggtttccaag caaactcatc gcgccacgag gccaccagtg tcgctcatgc cctcttcctg 1980

gacctcaccc acgataatcc gtctccggtg gagaagcgtt ccgtgtacga tcttctacca 2040

tcggcggcac tggtttccat ggcatgctgt gccacaggaa gtaaccgtgg ttacgacgaa 2100

ctggtccccc atcatatcca tgtcgtagat gaggaacgca cctaccaaga atggggcaaa 2160

ggtgttgact cgaagtccgg aattatgggt gccaaaagag cactgaattt gctgcatgga 2220

cagctcgcag aggagggatt tagccaagtt tacgtagacc agatggatcc caacgtagtt 2280
gcagttactc gtcattcgcc aatcacgcat cagtcagtta ttctcgtggc ccacactgcc 2340
tttggctatc cctctcctaa tgccggaccc accggaatcc gcccgctgcg tttcgagggt 2400
gtgctggacg agatcatcct ggaggccagc ttgaccatgc agagtgacaa gccattcgat 2460
cgtcctgctc cattcaaaaa ggatccgaat gtaatcaacg gctttactca gttccagttg 2520
aatctgcagg agcacatccc gctggctaag tcgacagtgt ttcagaccca agcctattcg 2580
gatggcaaca acacggagct aaactttgcc aatctacgac ccggcactgt ggtggccatc 2640

agagtgtcta tgcatcctgg tcctcgcacc agtttcgata agctccagaa aatctcggct 2700
gccctgcgta ttggatctgg cgaggagtat tcccagctgc aggctatcgt ctccaagttg 2760
gatctggtgg cacttagtgg tgccctttc agctgcgatg atgaggagag ggatcttggc 2820
aaaggtggca ccgcctacga cattcccaac tttggaaaga tcgtttactg cggattgcaa 2880
ggattcattt ccctgttgac ggagatttcg cctaaaaatg acttgggaca tccgctttgt 2940
aacaatctgc gcgacggaaa ctggatgatg gattacattt ctgatcgcct aactagttat 3000
gaagacctga aaccactctc cgcctggttc aaagctacct ttgagccact gaagaatatt 3060

ccacgctacc tcataccctg ctactttgat gccattgtca gcggggttta caatgtgctc 3120
atcaaccagg tcaacgaact aatgccagac ttcattaaga atggccacag tttcccacaa 3180
tccctggccc tgtccacgtt gcagttcctc tccgtttgca agtcggccaa tctgccggga 3240
ttcagtcctg ctctaagtcc acccaagcct ccaaagcaat gtgtgactct atctgctggt 3300
ctgccgcatt tctcaacggg ctatatgcgg tgctggggcc gtgatacctt catcgctctg 3360
cgtggctcca tgttcctcac tggccgttac aacgaggctc gcttcatcat cattggattt 3420
ggtcagaccc ttcgacacgg actcattccg aatcttttgg acagcggcag caagccgaga 3480

ttcaactgcc gcgatgctat ctggtggtgg atgtactgca tcaagcagta tgtggaggat 3540
gcccccaagg gtgccgagat cctgaaggac aaggtgtccc gcatatttcc gtacgacgat 3600
gccgatgccc atgctccagg tgccttcgac caacttctct tcgacgtgat gcaggaggca 3660
ctgcaggtgc attttcaggg cttgcagtat agggagcgca atgcaggcta tgagatcgat 3720
gcgcacatgg tggaccaggg ctttaacaat cagatcggaa ttcacccgga gactggcttt 3780
gtattcggag gcaataactt caactgcggc acttggatgg acaaaatggg atcctcacag 3840
aaggccggaa acaagggacg tccaagtacg ccgcgcgacg gatcagccgt ggagctcgtt 3900

ggcctccagt atgccgtact ccggtttatg caaagcctag ccgaaaagga ggttatcccg 3960

tacaccggcg tggaacgaaa gggtccatcg ggcgaagtga ccaagtggag ctacaaggag 4020

tgggcggatc gcatcaagaa caactttgac aagtatttct ttgtatccga atcggaaacc 4080

tgctcggtgg ccaacaagaa gcttatctac aaggacagct atggagccac ccagagttgg 4140

acggactacc agctgcgatg caacttcccc atcaccttga ccgtggctcc cgacctgtgc 4200

aatcctcaga atgcctggcg tgcactggag cgcgccaaaa agtatcttct gggaccgctg 4260

ggcatgaaga cgatggatcc cgaggactgg aactataggg ccaactatga caactcaaat 4320

gactccaccg attgcactgt agcccatggc gcaaactacc accaggggcc ggagtgggta 4380

tggcccatcg gtttttacct gcgggcgcgc ctgatcttcg ccaaaaagtg tggccatttg 4440

gacgagacca ttgccgagac ctgggccata ctacgggccc atctccgaga gctacagaca 4500

tcccattggc gcggattgcc cgagttgacc aacgataatg gctcctactg cggtgactcc 4560

tgtcgcacgc aggcctggag tgttgctgcc attttggaag tcctgtacga tctgcactcc 4620

ttgggagcag acgtggccta a 4641

<210> 4

<211> 4692

<212> DNA

<213> Drosophila sp.

<400> 4

atgagcacca tgggcaagga gacggagtcg catagcatac ccatcagcga gggccaggat 60

gcggagcata tcctgtaccg tctgaagcgg ggttccaagc tgagtgttca tccggatgcc 120

tcgttgctgg gcaggaagat cgtattgtac accaactatc ccgccgaggg acagaagttt 180

gtgcgtacgg agtatcgcgt gctgggatgg caactcagca atggcaagca gattacctct 240

gtaatgcatc cggaggccca tgtggtagat actgacattc gtagtcaggt ggagctcaac 300

atgtccggca cctaccactt ttacttccgg tatctggaaa ggttcgaaac tatacttttc 360

cgcattgatt ttgctttagc attaatgtgt gtcaacattt tcagacccga cactggctgc 420

tccggagcag atggagctct atatgtgcaa gtggagccca cgctgcatgt tgggccgcct 480

ggcgcccaga agaccattcc cttggactcg gtgcgctgcc aaacggtgct ggccaagctc 540

ctgggaccac tggacacttg ggagcctaag ctgcgcgtgg caaaggaggc cggatacaat 600

gtgatccact tcactcccat ccaggagttg ggtggctccc gatcctgcta ttcgctgcgt 660

gatcaactca aggtcaactc ccattttgca ccccaaaagg gaggtaagat cagttttgag 720

gatgtggaga aggtcatcaa gaagtgccgc caggagtggg gggtggcctc catctgcgac 780

atcgtgctca atcacaccgc caacgagtcc gattggctac tacagcatcc ggatgccacc 840

tactcatgcg ccacctgtcc ctacctccgc cccgccttcc tgctggacgc cacattcgcc 900

cagtgcggag cggacatagc cgagggcagc ctggagcatg taggcgtacc tgcggtcatc 960

gagcaggagt gccatttgga agcgttaaag taccagttgc acacctccta catgtccaag 1020

gtcaatatac acgagctgta tcagtgcgat gtgatgaagt acgtgaacga gttcatgtcc 1080

caggtgcgaa ctcgcgagcc accgaagaat gtggccaacg agtgtcgctt ccaggaaatc 1140

caactgatac aggacccgca atatcgacgc ttggccagca ccattaattt cgagctggcg 1200

ctggagatct ttaatgcttt ccatggcgac tgcttcgatg aggagtcacg gttccgcaag 1260

tgcgccgaaa ccctccgccg gcatctcgat gccctcaacg atcgtgtgcg ctgcgaggtt 1320

caaggctaca taaactatgc gatagacaat gttttggccg gagttcgcta cgaaagagtc 1380

cagggcgatg ggcccagagt gaaggagatc tccgagaagc actcggtctt tatggtctac 1440

tttacgcata ccggcaccca gggaaaatcg ctcactgaga tcgaggcgga tatgtatacc 1500

aaggctggag agttcttcat ggcccacaac ggttgggtca tgggatacag cgatcctctg 1560

agggattttg ctgaggagca acctggacgc gccaatgtct acctcaagcg ggagctcatc 1620

tcgtggggcg atagtgtgaa gttgcgcttc ggcagacggc cggaggacag tccctaccta 1680

tggcagcaca tgaccgagta cgttcagacc acagcgcgca tcttcgacgg tgtgcgattg 1740

gacaactgcc actccacgcc attgcacgta gctgagtacc ttctcgatgc agctcgtaag 1800

atcaacccag agctgtatgt ggtggctgaa ctgttcacca attccgatta caccgacaat 1860

gtgtttgtga accgattggg tatcacctcc ttgatccgtg aagctctttc cgcttgggac 1920

tcccacgagc aaggccgctt agtgtatcgg tatggaggag tgcctgtagg tggtttccaa 1980

gcaaactcat cgcgccacga ggccaccagt gtcgctcatg ccctcttcct ggacctcacc 2040

cacgataatc cgtctccggt ggagaagcgt tccgtgtacg atcttctacc atcggcggca 2100

ctggtttcca tggcatgctg tgccacagga agtaaccgtg gttacgacga actggtcccc 2160

catcatatcc atgtcgtaga tgaggaacgc acctaccaag aatggggcaa aggtgttgac 2220

tcgaagtccg gaattatggg tgccaaaaga gcactgaatt tgctgcatgg acagctcgca 2280

gaggagggat ttagccaagt ttacgtagac cagatggatc ccaacgtagt tgcagttact 2340

cgtcattcgc caatcacgca tcagtcagtt attctcgtgg cccacactgc ctttggctat 2400

ccctctccta atgccggacc caccggaatc cgcccgctgc gtttcgaggg tgtgctggac 2460

gagatcatcc tggaggccag cttgaccatg cagagtgaca agccattcga tcgtcctgct 2520

ccattcaaaa aggatccgaa tgtaatcaac ggctttactc agttccagtt gaatctgcag 2580

gagcacatcc cgctggctaa gtcgacagtg tttcagaccc aagcctattc ggatggcaac 2640

aacacggagc taaactttgc caatctacga cccggcactg tggtggccat cagagtgtct 2700

atgcatcctg gtcctcgcac cagtttcgat aagctccaga aaatctcggc tgccctgcgt 2760

attggatctg gcgaggagta ttcccagctg caggctatcg tctccaagtt ggatctggtg 2820

gcacttagtg gtgccctttt cagctgcgat gatgaggaga gggatcttgg caaaggtggc 2880

accgcctacg acattcccaa ctttggaaag atcgtttact gcggattgca aggattcatt 2940

tccctgttga cggagatttc gcctaaaaat gacttgggac atccgctttg taacaatctg 3000

cgcgacggaa actggatgat ggattacatt tctgatcgcc taactagtta tgaagacctg 3060

aaaccactct ccgcctggtt caaagctacc tttgagccac tgaagaatat tccacgctac 3120

ctcataccct gctactttga tgccattgtc agcggggttt acaatgtgct catcaaccag 3180

gtcaacgaac taatgccaga cttcattaag aatggccaca gtttcccaca atccctggcc 3240

ctgtccacgt tgcagttcct ctccgtttgc aagtcggcca atctgccggg attcagtcct 3300

gctctaagtc cacccaagcc tccaaagcaa tgtgtgactc tatctgctgg tctgccgcat 3360

ttctcaacgg gctatatgcg gtgctggggc cgtgatacct tcatcgctct gcgtggctcc 3420

atgttcctca ctggccgtta caacgaggct cgcttcatca tcattggatt tggtcagacc 3480

cttcgacacg gactcattcc gaatcttttg gacagcggca gcaagccgag attcaactgc 3540

cgcgatgcta tctggtggtg gatgtactgc atcaagcagt atgtggagga tgcccccaag 3600

ggtgccgaga tcctgaagga caaggtgtcc cgcatatttc cgtacgacga tgccgatgcc 3660

catgctccag gtgccttcga ccaacttctc ttcgacgtga tgcaggaggc actgcaggtg 3720

cattttcagg gcttgcagta tagggagcgc aatgcaggct atgagatcga tgcgcacatg 3780

gtggaccagg gctttaacaa tcagatcgga attcacccgg agactggctt tgtattcgga 3840

ggcaataact tcaactgcgg cacttggatg gacaaaatgg gatcctcaca gaaggccgga 3900

aacaagggac gtccaagtac gccgcgcgac ggatcagccg tggagctcgt tggcctccag 3960

tatgccgtac tccggtttat gcaaagccta gccgaaaagg aggttatccc gtacaccggc 4020

gtggaacgaa agggtccatc gggcgaagtg accaagtgga gctacaagga gtgggcggat 4080

cgcatcaaga acaactttga caagtatttc tttgtatccg aatcggaaac ctgctcggtg 4140

gccaacaaga agcttatcta caaggacagc tatggagcca cccagagttg gacggactac 4200

cagctgcgat gcaacttccc catcaccttg accgtggctc ccgacctgtg caatcctcag 4260

aatgcctggc gtgcactgga gcgcgccaaa aagtatcttc tgggaccgct gggcatgaag 4320

acgatggatc ccgaggactg gaactatagg gccaactatg acaactcaaa tgactccacc 4380

gattgcactg tagcccatgg cgcaaactac caccaggggc cggagtgggt atggcccatc 4440

ggtttttacc tgcgggcgcg cctgatcttc gccaaaaagt gtggccattt ggacgagacc 4500

attgccgaga cctgggccat actacgggcc catctccgag agctacagac atcccattgg 4560

cgcggattgc ccgagttgac caacgataat ggctcctact gcggtgactc ctgtcgcacg 4620

caggcctgga gtgttgctgc cattttggaa gtcctgtacg atctgcactc cttgggagca 4680

gacgtggcct aa 4692

<210> 5

<211> 4629

<212> DNA

<213> Drosophila sp.

<400> 5

atgagcacca tgggcaagga gacggagtcg catagcatac ccatcagcga gggccaggat 60

gcggagcata tcctgtaccg tctgaagcgg ggttccaagc tgagtgttca tccggatgcc 120

tcgttgctgg gcaggaagat cgtattgtac accaactatc ccgccgaggg acagaagttt 180

gtgcgtacgg agtatcgcgt gctgggatgg caactcagca atggcaagca gattacctct 240

gtaatgcatc cggaggccca tgtggtagat actgacattc gtagtcaggt ggagctcaac 300

atgtccggca cctaccactt ttacttccgg tatctggaaa gacccgacac tggctgctcc 360

ggagcagatg gagctctata tgtgcaagtg gagcccacgc tgcatgttgg gccgcctggc 420

gcccagaaga ccattccctt ggactcggtg cgctgccaaa cggtgctggc caagctcctg 480

ggaccactgg acacttggga gcctaagctg cgcgtggcaa aggaggccgg atacaatgtg 540

atccacttca ctcccatcca ggagttgggt ggctcccgat cctgctattc gctgcgtgat 600

caactcaagg tcaactccca ttttgcaccc caaaagggag gtaagatcag ttttgaggat 660

gtggagaagg tcatcaagaa gtgccgccag gagtgggggg tggcctccat ctgcgacatc 720

gtgctcaatc acaccgccaa cgagtccgat tggctactac agcatccgga tgccacctac 780

tcatgcgcca cctgtcccta cctccgcccc gccttcctgc tggacgccac attcgcccag 840

tgcggagcgg acatagccga gggcagcctg gagcatgtag gcgtacctgc ggtcatcgag 900

caggagtgcc atttggaagc gttaaagtac cagttgcaca cctcctacat gtccaaggtc 960

aatatacacg agctgtatca gtgcgatgtg atgaagtacg tgaacgagtt catgtcccag 1020

gtgcgaactc gcgagccacc gaagaatgtg gccaacgagt gtcgcttcca ggaaatccaa 1080

ctgatacagg acccgcaata tcgacgcttg gccagcacca ttaatttcga gctggcgctg 1140

gagatcttta atgctttcca tggcgactgc ttcgatgagg agtcacggtt ccgcaagtgc 1200

gccgaaaccc tccgccggca tctcgatgcc ctcaacgatc gtgtgcgctg cgaggttcaa 1260

ggctacataa actatgcgat agacaatgtt ttggccggag ttcgctacga aagagtccag 1320

ggcgatgggc ccagagtgaa ggagatctcc gagaagcact cggtctttat ggtctacttt 1380

acgcataccg gcacccaggg aaaatcgctc actgagatcg aggcggatat gtataccaag 1440

gctggagagt tcttcatggc ccacaacggt tgggtcatgg gatacagcga tcctctgagg 1500

gattttgctg aggagcaacc tggacgcgcc aatgtctacc tcaagcggga gctcatctcg 1560

tggggcgata gtgtgaagtt gcgcttcggc agacggccgg aggacagtcc ctacctatgg 1620

cagcacatga ccgagtacgt tcagaccaca gcgcgcatct tcgacggtgt gcgattggac 1680

aactgccact ccacgccatt gcacgtagct gagtaccttc tcgatgcagc tcgtaagatc 1740

aacccagagc tgtatgtggt ggctgaactg ttcaccaatt ccgattacac cgacaatgtg 1800

tttgtgaacc gattgggtat cacctccttg atccgtgaag ctctttccgc ttgggactcc 1860

cacgagcaag gccgcttagt gtatcggtat ggaggagtgc ctgtaggtgg tttccaagca 1920

aactcatcgc gccacgaggc caccagtgtc gctcatgccc tcttcctgga cctcacccac 1980

gataatccgt ctccggtgga gaagcgttcc gtgtacgatc ttctaccatc ggcggcactg 2040

gtttccatgg catgctgtgc cacaggaagt aaccgtggtt acgacgaact ggtcccccat 2100

catatccatg tcgtagatga ggaacgcacc taccaagaat ggggcaaagg tgttgactcg 2160

aagtccggaa ttatgggtgc caaaagagca ctgaatttgc tgcatggaca gctcgcagag 2220

gagggattta gccaagttta cgtagaccag atggatccca acgtagttgc agttactcgt 2280

cattcgccaa tcacgcatca gtcagttatt ctcgtggccc acactgcctt tggctatccc 2340

tctcctaatg ccggacccac cggaatccgc ccgctgcgtt tcgagggtgt gctggacgag 2400

atcatcctgg aggccagctt gaccatgcag agtgacaagc cattcgatcg tcctgctcca 2460

ttcaaaaagg atccgaatgt aatcaacggc tttactcagt tccagttgaa tctgcaggag 2520

cacatcccgc tggctaagtc gacagtgttt cagacccaag cctattcgga tggcaacaac 2580

acggagctaa actttgccaa tctacgaccc ggcactgtgg tggccatcag agtgtctatg 2640

catcctggtc ctcgcaccag tttcgataag ctccagaaaa tctcggctgc cctgcgtatt 2700

ggatctggcg aggagtattc ccagctgcag gctatcgtct ccaagttgga tctggtggca 2760

cttagtggtg ccctttttcag ctgcgatgat gaggagaggg atcttggcaa aggtggcacc 2820

gcctacgaca ttcccaactt tggaaagatc gtttactgcg gattgcaagg attcatttcc 2880

ctgttgacgg agatttcgcc taaaaatgac ttgggacatc cgctttgtaa caatctgcgc 2940

gacggaaact ggatgatgga ttacatttct gatcgcctaa ctagttatga agacctgaaa 3000

ccactctccg cctggttcaa agctaccttt gagccactga agaatattcc acgctacctc 3060

ataccctgct actttgatgc cattgtcagc ggggtttaca atgtgctcat caaccaggtc 3120

aacgaactaa tgccagactt cattaagaat ggccacagtt tcccacaatc cctggccctg 3180
tccacgttgc agttcctctc cgtttgcaag tcggccaatc tgccgggatt cagtcctgct 3240
ctaagtccac ccaagcctcc aaagcaatgt gtgactctat ctgctggtct gccgcatttc 3300
tcaacgggct atatgcggtg ctggggccgt gataccttca tcgctctgcg tggctccatg 3360
ttcctcactg gccgttacaa cgaggctcgc ttcatcatca ttggatttgg tcagaccctt 3420
cgacacggac tcattccgaa tcttttggac agcggcagca agccgagatt caactgccgc 3480
gatgctatct ggtggtggat gtactgcatc aagcagtatg tggaggatgc ccccaagggt 3540

gccgagatcc tgaaggacaa ggtgtcccgc atatttccgt acgacgatgc cgatgcccat 3600
gctccaggtg ccttcgacca acttctcttc gacgtgatgc aggaggcact gcaggtgcat 3660
tttcagggct tgcagtatag ggagcgcaat gcaggctatg agatcgatgc gcacatggtg 3720
gaccagggct ttaacaatca gatcggaatt cacccggaga ctggctttgt attcggaggc 3780
aataacttca actgcggcac ttggatggac aaaatgggat cctcacagaa ggccggaaac 3840
aagggacgtc caagtacgcc gcgcgacgga tcagccgtgg agctcgttgg cctccagtat 3900
gccgtactcc ggtttatgca aagcctagcc gaaaaggagg ttatcccgta caccggcgtg 3960

gaacgaaagg gtccatcggg cgaagtgacc aagtggagct acaaggagtg ggcggatcgc 4020
atcaagaaca actttgacaa gtatttcttt gtatccgaat cggaaacctg ctcggtggcc 4080
aacaagaagc ttatctacaa ggacagctat ggagccaccc agagttggac ggactaccag 4140
ctgcgatgca acttccccat caccttgacc gtggctcccg acctgtgcaa tcctcagaat 4200
gcctggcgtg cactggagcg cgccaaaaag tatcttctgg gaccgctggg catgaagacg 4260
atggatcccg aggactggaa ctatagggcc aactatgaca actcaaatga ctccaccgat 4320
tgcactgtag cccatggcgc aaactaccac caggggccgg agtgggtatg gcccatcggt 4380

ttttacctgc gggcgcgcct gatcttcgcc aaaaagtgtg gccatttgga cgagaccatt 4440
gccgagacct gggccatact acgggcccat ctccgagagc tacagacatc ccattggcgc 4500
ggattgcccg agttgaccaa cgataatggc tcctactgcg gtgactcctg tcgcacgcag 4560
gcctggagtg ttgctgccat tttggaagtc ctgtacgatc tgcactcctt gggagcagac 4620
gtggcctaa 4629

<210> 6
<211> 4629
<212> DNA
<213> Drosophila sp.

<400> 6

atgagcacca tgggcaagga gacggagtcg catagcatac ccatcagcga gggccaggat 60

gcggagcata tcctgtaccg tctgaagcgg ggttccaagc tgagtgttca tccggatgcc 120

tcgttgctgg gcaggaagat cgtattgtac accaactatc ccgccgaggg acagaagttt 180

gtgcgtacgg agtatcgcgt gctgggatgg caactcagca atggcaagca gattacctct 240

gtaatgcatc cggaggccca tgtggtagat actgacattc gtagtcaggt ggagctcaac 300

atgtccggca cctaccactt ttacttccgg tatctggaaa gacccgacac tggctgctcc 360

ggagcagatg gagctctata tgtgcaagtg gagcccacgc tgcatgttgg gccgcctggc 420

gcccagaaga ccattccctt ggactcggtg cgctgccaaa cggtgctggc caagctcctg 480

ggaccactgg acacttggga gcctaagctg cgcgtggcaa aggaggccgg atacaatgtg 540

atccacttca ctcccatcca ggagttgggt ggctcccgat cctgctattc gctgcgtgat 600

caactcaagg tcaactccca ttttgcaccc caaaagggag gtaagatcag ttttgaggat 660

gtggagaagg tcatcaagaa gtgccgccag gagtgggggg tggcctccat ctgcgacatc 720

gtgctcaatc acaccgccaa cgagtccgat tggctactac agcatccgga tgccacctac 780

tcatgcgcca cctgtcccta cctccgcccc gccttcctgc tggacgccac attcgcccag 840

tgcggagcgg acatagccga gggcagcctg gagcatgtag gcgtacctgc ggtcatcgag 900

caggagtgcc atttggaagc gttaaagtac cagttgcaca cctcctacat gtccaaggtc 960

aatatacacg agctgtatca gtgcgatgtg atgaagtacg tgaacgagtt catgtcccag 1020

gtgcgaactc gcgagccacc gaagaatgtg gccaacgagt gtcgcttcca ggaaatccaa 1080

ctgatacagg acccgcaata tcgacgcttg gccagcacca ttaatttcga gctggcgctg 1140

gagatcttta atgctttcca tggcgactgc ttcgatgagg agtcacggtt ccgcaagtgc 1200

gccgaaaccc tccgccggca tctcgatgcc ctcaacgatc gtgtgcgctg cgaggttcaa 1260

ggctacataa actatgcgat agacaatgtt ttggccggag ttcgctacga aagagtccag 1320

ggcgatgggc ccagagtgaa ggagatctcc gagaagcact cggtctttat ggtctacttt 1380

acgcataccg gcacccaggg aaaatcgctc actgagatcg aggcggatat gtataccaag 1440

gctggagagt tcttcatggc ccacaacggt tgggtcatgg gatacagcga tcctctgagg 1500

gattttgctg aggagcaacc tggacgcgcc aatgtctacc tcaagcggga gctcatctcg 1560

tggggcgata gtgtgaagtt gcgcttcggc agacggccgg aggacagtcc ctacctatgg 1620

cagcacatga ccgagtacgt tcagaccaca gcgcgcatct tcgacggtgt gcgattggac 1680

aactgccact ccacgccatt gcacgtagct gagtaccttc tcgatgcagc tcgtaagatc 1740

aacccagagc tgtatgtggt ggctgaactg ttcaccaatt ccgattacac cgacaatgtg 1800
tttgtgaacc gattgggtat cacctccttg atccgtgaag ctctttccgc ttgggactcc 1860
cacgagcaag gccgcttagt gtatcggtat ggaggagtgc ctgtaggtgg tttccaagca 1920
aactcatcgc gccacgaggc caccagtgtc gctcatgccc tcttcctgga cctcacccac 1980
gataatccgt ctccggtgga gaagcgttcc gtgtacgatc ttctaccatc ggcggcactg 2040
gtttccatgg catgctgtgc cacaggaagt aaccgtggtt acgacgaact ggtcccccat 2100
catatccatg tcgtagatga ggaacgcacc taccaagaat ggggcaaagg tgttgactcg 2160

aagtccggaa ttatgggtgc caaaagagca ctgaatttgc tgcatggaca gctcgcagag 2220
gagggattta gccaagttta cgtagaccag atggatccca acgtagttgc agttactcgt 2280
cattcgccaa tcacgcatca gtcagttatt ctcgtggccc acactgcctt tggctatccc 2340
tctcctaatg ccggacccac cggaatccgc ccgctgcgtt tcgagggtgt gctggacgag 2400
atcatcctgg aggccagctt gaccatgcag agtgacaagc cattcgatcg tcctgctcca 2460
ttcaaaaagg atccgaatgt aatcaacggc tttactcagt tccagttgaa tctgcaggag 2520
cacatcccgc tggctaagtc gacagtgttt cagacccaag cctattcgga tggcaacaac 2580

acggagctaa actttgccaa tctacgaccc ggcactgtgg tggccatcag agtgtctatg 2640
catcctggtc ctcgcaccag tttcgataag ctccagaaaa tctcggctgc cctgcgtatt 2700
ggatctggcg aggagtattc ccagctgcag gctatcgtct ccaagttgga tctggtggca 2760
cttagtggtg ccctttcag ctgcgatgat gaggagaggg atcttggcaa aggtggcacc 2820
gcctacgaca ttcccaactt tggaaagatc gtttactgcg gattgcaagg attcatttcc 2880
ctgttgacgg agatttcgcc taaaaatgac ttgggacatc cgctttgtaa caatctgcgc 2940
gacggaaact ggatgatgga ttacatttct gatcgcctaa ctagttatga agacctgaaa 3000

ccactctccg cctggttcaa agctaccttt gagccactga agaatattcc acgctacctc 3060
ataccctgct actttgatgc cattgtcagc ggggtttaca atgtgctcat caaccaggtc 3120
aacgaactaa tgccagactt cattaagaat ggccacagtt tcccacaatc cctggccctg 3180
tccacgttgc agttcctctc cgtttgcaag tcggccaatc tgccgggatt cagtcctgct 3240
ctaagtccac ccaagcctcc aaagcaatgt gtgactctat ctgctggtct gccgcatttc 3300
tcaacgggct atatgcggtg ctggggccgt gataccttca tcgctctgcg tggctccatg 3360
ttcctcactg gccgttacaa cgaggctcgc ttcatcatca ttggatttgg tcagaccctt 3420

cgacacggac tcattccgaa tcttttggac agcggcagca agccgagatt caactgccgc 3480

gatgctatct ggtggtggat gtactgcatc aagcagtatg tggaggatgc ccccaagggt 3540

gccgagatcc tgaaggacaa ggtgtcccgc atatttccgt acgacgatgc cgatgcccat 3600

gctccaggtg ccttcgacca acttctcttc gacgtgatgc aggaggcact gcaggtgcat 3660

tttcagggct tgcagtatag ggagcgcaat gcaggctatg agatcgatgc gcacatggtg 3720

gaccagggct ttaacaatca gatcggaatt cacccggaga ctggctttgt attcggaggc 3780

aataacttca actgcggcac ttggatggac aaaatgggat cctcacagaa ggccggaaac 3840

aagggacgtc caagtacgcc gcgcgacgga tcagccgtgg agctcgttgg cctccagtat 3900

gccgtactcc ggtttatgca aagcctagcc gaaaaggagg ttatcccgta caccggcgtg 3960

gaacgaaagg gtccatcggg cgaagtgacc aagtggagct acaaggagtg ggcggatcgc 4020

atcaagaaca actttgacaa gtatttcttt gtatccgaat cggaaacctg ctcggtggcc 4080

aacaagaagc ttatctacaa ggacagctat ggagccaccc agagttggac ggactaccag 4140

ctgcgatgca acttccccat caccttgacc gtggctcccg acctgtgcaa tcctcagaat 4200

gcctggcgtg cactggagcg cgccaaaaag tatcttctgg gaccgctggg catgaagacg 4260

atggatcccg aggactggaa ctatagggcc aactatgaca actcaaatga ctccaccgat 4320

tgcactgtag cccatggcgc aaactaccac caggggccgg agtgggtatg gcccatcggt 4380

ttttacctgc gggcgcgcct gatcttcgcc aaaaagtgtg gccatttgga cgagaccatt 4440

gccgagacct gggccatact acgggcccat ctccgagagc tacagacatc ccattggcgc 4500

ggattgcccg agttgaccaa cgataatggc tcctactgcg gtgactcctg tcgcacgcag 4560

gcctggagtg ttgctgccat tttggaagtc ctgtacgatc tgcactcctt gggagcagac 4620

gtggcctaa 4629

<210> 7

<211> 1629

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 7

Met Arg Tyr Gln Leu Phe Arg Trp Leu Tyr Gly Leu Ile Ala Thr Val
1 5 10 15

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

Gly Glu Asn Lys Lys Lys Lys Gln Leu Ala Ser Leu Glu Asn Ala Ile
35 40 45

Ser Pro Gly Lys Leu Asp Ser Val Ala Ile Arg Thr Val Pro Ser Ala

50 55 60

Asn Ala Asn Ala Met Gly Asn Ala Gly Ser Ala Glu Ile Val Ser Asn

65 70 75 80

Gln Ile Ile Arg Arg Arg Glu Met Ser Thr Met Gly Lys Glu Thr Glu

85 90 95

Ser His Ser Ile Pro Ile Ser Glu Gly Gln Asp Ala Glu His Ile Leu

100 105 110

Tyr Arg Leu Lys Arg Gly Ser Lys Leu Ser Val His Pro Asp Ala Ser

115 120 125

Leu Leu Gly Arg Lys Ile Val Leu Tyr Thr Asn Tyr Pro Ala Glu Gly

130 135 140

Gln Lys Phe Val Arg Thr Glu Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Lys Gln Ile Thr Ser Val Met His Pro Glu Ala His Val Val

165 170 175

Asp Thr Asp Ile Arg Ser Gln Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr

180 185 190

His Phe Tyr Phe Arg Tyr Leu Glu Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly

195 200 205

Ala Asp Gly Ala Leu Tyr Val Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly

210 215 220

Pro Pro Gly Ala Gln Lys Thr Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Arg Val Ala Lys Glu Ala Gly Tyr Asn Val Ile His Phe Thr Pro

260 265 270

Ile Gln Glu Leu Gly Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Leu Arg Asp Gln

275 280 285

Leu Lys Val Asn Ser His Phe Ala Pro Gln Lys Gly Gly Lys Ile Ser

290 295 300

Phe Glu Asp Val Glu Lys Val Ile Lys Lys Cys Arg Gln Glu Trp Gly

305 310 315 320

Val Ala Ser Ile Cys Asp Ile Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser

325 330 335

Asp Trp Leu Leu Gln His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys

340 345 350

Pro Tyr Leu Arg Pro Ala Phe Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys

355 360 365

Gly Ala Asp Ile Ala Glu Gly Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala

370 375 380

Val Ile Glu Gln Glu Cys His Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His

385 390 395 400

Thr Ser Tyr Met Ser Lys Val Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp

405 410 415

Val Met Lys Tyr Val Asn Glu Phe Met Ser Gln Val Arg Thr Arg Glu

420 425 430

Pro Pro Lys Asn Val Ala Asn Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu

435 440 445

Ile Gln Asp Pro Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu

450 455 460

Leu Ala Leu Glu Ile Phe Asn Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu

465 470 475 480

Glu Ser Arg Phe Arg Lys Cys Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp

485 490 495

Ala Leu Asn Asp Arg Val Arg Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr

500 505 510

Ala Ile Asp Asn Val Leu Ala Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly

515 520 525

Asp Gly Pro Arg Val Lys Glu Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met

530 535 540

Val Tyr Phe Thr His Thr Gly Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile

545 550 555 560

Glu Ala Asp Met Tyr Thr Lys Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn
565 570 575
Gly Trp Val Met Gly Tyr Ser Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu
580 585 590
Gln Pro Gly Arg Ala Asn Val Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp
595 600 605
Gly Asp Ser Val Lys Leu Arg Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro
610 615 620
Tyr Leu Trp Gln His Met Thr Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile

625 630 635 640
Phe Asp Gly Val Arg Leu Asp Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val
645 650 655
Ala Glu Tyr Leu Leu Asp Ala Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr
660 665 670
Val Val Ala Glu Leu Phe Thr Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe
675 680 685
Val Asn Arg Leu Gly Ile Thr Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala
690 695 700

Trp Asp Ser His Glu Gln Gly Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val
705 710 715 720
Pro Val Gly Gly Phe Gln Ala Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser
725 730 735
Val Ala His Ala Leu Phe Leu Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro
740 745 750
Val Glu Lys Arg Ser Val Tyr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val
755 760 765
Ser Met Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ser Asn Arg Gly Tyr Asp Glu Leu

770 775 780
Val Pro His His Ile His Val Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu
785 790 795 800

Trp Gly Lys Gly Val Asp Ser Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg
805 810 815

Ala Leu Asn Leu Leu His Gly Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln
820 825 830

Val Tyr Val Asp Gln Met Asp Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His
835 840 845

Ser Pro Ile Thr His Gln Ser Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe
850 855 860

Gly Tyr Pro Ser Pro Asn Ala Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg
865 870 875 880

Phe Glu Gly Val Leu Asp Glu Ile Ile Leu Glu Ala Ser Leu Thr Met
885 890 895

Gln Ser Asp Lys Pro Phe Asp Arg Pro Ala Pro Phe Lys Lys Asp Pro
900 905 910

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

Ile Pro Leu Ala Lys Ser Thr Val Phe Gln Thr Gln Ala Tyr Ser Asp
930 935 940

Gly Asn Asn Thr Glu Leu Asn Phe Ala Asn Leu Arg Pro Gly Thr Val
945 950 955 960

Val Ala Ile Arg Val Ser Met His Pro Gly Pro Arg Thr Ser Phe Asp
965 970 975

Lys Leu Gln Lys Ile Ser Ala Ala Leu Arg Ile Gly Ser Gly Glu Glu
980 985 990

Tyr Ser Gln Leu Gln Ala Ile Val Ser Lys Leu Asp Leu Val Ala Leu
995 1000 1005

Ser Gly Ala Leu Phe Ser Cys Asp Asp Glu Glu Arg Asp Leu Gly Lys
1010 1015 1020

Gly Gly Thr Ala Tyr Asp Ile Pro Asn Phe Gly Lys Ile Val Tyr Cys
1025 1030 1035 1040

Gly Leu Gln Gly Phe Ile Ser Leu Leu Thr Glu Ile Ser Pro Lys Asn
1045 1050 1055

Asp Leu Gly His Pro Leu Cys Asn Asn Leu Arg Asp Gly Asn Trp Met

1060 1065 1070

Met Asp Tyr Ile Ser Asp Arg Leu Thr Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Pro

1075 1080 1085

Leu Ser Ala Trp Phe Lys Ala Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ile Pro

1090 1095 1100

Arg Tyr Leu Ile Pro Cys Tyr Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr

1105 1110 1115 1120

Asn Val Leu Ile Asn Gln Val Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys

1125 1130 1135

Asn Gly His Ser Phe Pro Gln Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe

1140 1145 1150

Leu Ser Val Cys Lys Ser Ala Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu

1155 1160 1165

Ser Pro Pro Lys Pro Pro Lys Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu

1170 1175 1180

Pro His Phe Ser Thr Gly Tyr Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe

1185 1190 1195 1200

Ile Ala Leu Arg Gly Ser Met Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala

1205 1210 1215

Arg Phe Ile Ile Ile Gly Phe Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile

1220 1225 1230

Pro Asn Leu Leu Asp Ser Gly Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp

1235 1240 1245

Ala Ile Trp Trp Trp Met Tyr Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275 1280

Tyr Asp Asp Ala Asp Ala His Ala Pro Gly Ala Phe Asp Gln Leu Leu

1285 1290 1295

Phe Asp Val Met Gln Glu Ala Leu Gln Val His Phe Gln Gly Leu Gln

1300 1305 1310

Tyr Arg Glu Arg Asn Ala Gly Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp

1315 1320 1325

Gln Gly Phe Asn Asn Gln Ile Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val

1330 1335 1340

Phe Gly Gly Asn Asn Phe Asn Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly

1345 1350 1355 1360

Ser Ser Gln Lys Ala Gly Asn Lys Gly Arg Pro Ser Thr Pro Arg Asp

1365 1370 1375

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

1380 1385 1390

Met Gln Ser Leu Ala Glu Lys Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu

1395 1400 1405

Arg Lys Gly Pro Ser Gly Glu Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp

1410 1415 1420

Ala Asp Arg Ile Lys Asn Asn Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu

1425 1430 1435 1440

Ser Glu Thr Cys Ser Val Ala Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser

1445 1450 1455

Tyr Gly Ala Thr Gln Ser Trp Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe

1460 1465 1470

Pro Ile Thr Leu Thr Val Ala Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala

1475 1480 1485

Trp Arg Ala Leu Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly

1490 1495 1500

Met Lys Thr Met Asp Pro Glu Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp

1505 1510 1515 1520

Asn Ser Asn Asp Ser Thr Asp Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr

1525 1530 1535

His Gln Gly Pro Glu Trp Val Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala

1540 1545 1550

Arg Leu Ile Phe Ala Lys Lys Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala

1555 1560 1565

Glu Thr Trp Ala Ile Leu Arg Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser
1570 1575 1580
His Trp Arg Gly Leu Pro Glu Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys
1585 1590 1595 1600
Gly Asp Ser Cys Arg Thr Gln Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu
1605 1610 1615
Val Leu Tyr Asp Leu His Ser Leu Gly Ala Asp Val Ala
1620 1625

<210> 8

<211> 1542

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 8

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

Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser Asn Gly Lys Gln Ile Thr Ser
65 70 75 80
Val Met His Pro Glu Ala His Val Val Asp Thr Asp Ile Arg Ser Gln
85 90 95
Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr His Phe Tyr Phe Arg Tyr Leu
100 105 110
Glu Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly Ala Asp Gly Ala Leu Tyr Val
115 120 125
Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly Pro Pro Gly Ala Gln Lys Thr

130 135 140

Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln Thr Val Leu Ala Lys Leu Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Tyr Asn Val Ile His Phe Thr Pro Ile Gln Glu Leu Gly Gly Ser

180 185 190

Arg Ser Cys Tyr Ser Leu Arg Asp Gln Leu Lys Val Asn Ser His Phe

195 200 205

Ala Pro Gln Lys Gly Gly Lys Ile Ser Phe Glu Asp Val Glu Lys Val

210 215 220

Ile Lys Lys Cys Arg Gln Glu Trp Gly Val Ala Ser Ile Cys Asp Ile

225 230 235 240

Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser Asp Trp Leu Leu Gln His Pro

245 250 255

Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys Pro Tyr Leu Arg Pro Ala Phe

260 265 270

Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys Gly Ala Asp Ile Ala Glu Gly

275 280 285

Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala Val Ile Glu Gln Glu Cys His

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His Thr Ser Tyr Met Ser Lys Val

305 310 315 320

Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp Val Met Lys Tyr Val Asn Glu

325 330 335

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

340 345 350

Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu Ile Gln Asp Pro Gln Tyr Arg

355 360 365

Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu Leu Ala Leu Glu Ile Phe Asn

370 375 380

Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu Glu Ser Arg Phe Arg Lys Cys

385 390 395 400

Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp Ala Leu Asn Asp Arg Val Arg

405 410 415

Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Ile Asp Asn Val Leu Ala

420 425 430

Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly Asp Gly Pro Arg Val Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met Val Tyr Phe Thr His Thr Gly

450 455 460

Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile Glu Ala Asp Met Tyr Thr Lys

465 470 475 480

Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn Gly Trp Val Met Gly Tyr Ser

485 490 495

Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu Gln Pro Gly Arg Ala Asn Val

500 505 510

Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp Gly Asp Ser Val Lys Leu Arg

515 520 525

Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro Tyr Leu Trp Gln His Met Thr

530 535 540

Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile Phe Asp Gly Val Arg Leu Asp

545 550 555 560

Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val Ala Glu Tyr Leu Leu Asp Ala

565 570 575

Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr Val Val Ala Glu Leu Phe Thr

580 585 590

Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe Val Asn Arg Leu Gly Ile Thr

595 600 605

Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala Trp Asp Ser His Glu Gln Gly

610 615 620

Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val Pro Val Gly Gly Phe Gln Ala

625 630 635 640

Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser Val Ala His Ala Leu Phe Leu
645 650 655
Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro Val Glu Lys Arg Ser Val Tyr
660 665 670
Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val Ser Met Ala Cys Cys Ala Thr
675 680 685
Gly Ser Asn Arg Gly Tyr Asp Glu Leu Val Pro His His Ile His Val
690 695 700
Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu Trp Gly Lys Gly Val Asp Ser

705 710 715 720
Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg Ala Leu Asn Leu Leu His Gly
725 730 735
Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln Val Tyr Val Asp Gln Met Asp
740 745 750
Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His Ser Pro Ile Thr His Gln Ser
755 760 765
Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe Gly Tyr Pro Ser Pro Asn Ala
770 775 780

Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg Phe Glu Gly Val Leu Asp Glu
785 790 795 800
Ile Ile Leu Glu Ala Ser Leu Thr Met Gln Ser Asp Lys Pro Phe Asp
805 810 815
Arg Pro Ala Pro Phe Lys Lys Asp Pro Asn Val Ile Asn Gly Phe Thr
820 825 830
Gln Phe Gln Leu Asn Leu Gln Glu His Ile Pro Leu Ala Lys Ser Thr
835 840 845
Val Phe Gln Thr Gln Ala Tyr Ser Asp Gly Asn Asn Thr Glu Leu Asn

850 855 860
Phe Ala Asn Leu Arg Pro Gly Thr Val Val Ala Ile Arg Val Ser Met
865 870 875 880
His Pro Gly Pro Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu Gln Lys Ile Ser Ala
885 890 895

Ala Leu Arg Ile Gly Ser Gly Glu Glu Tyr Ser Gln Leu Gln Ala Ile
900 905 910
Val Ser Lys Leu Asp Leu Val Ala Leu Ser Gly Ala Leu Phe Ser Cys
915 920 925

Asp Asp Glu Glu Arg Asp Leu Gly Lys Gly Gly Thr Ala Tyr Asp Ile
930 935 940
Pro Asn Phe Gly Lys Ile Val Tyr Cys Gly Leu Gln Gly Phe Ile Ser
945 950 955 960
Leu Leu Thr Glu Ile Ser Pro Lys Asn Asp Leu Gly His Pro Leu Cys
965 970 975
Asn Asn Leu Arg Asp Gly Asn Trp Met Met Asp Tyr Ile Ser Asp Arg
980 985 990
Leu Thr Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Pro Leu Ser Ala Trp Phe Lys Ala

995 1000 1005
Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ile Pro Arg Tyr Leu Ile Pro Cys Tyr
1010 1015 1020
Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr Asn Val Leu Ile Asn Gln Val
1025 1030 1035 1040
Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys Asn Gly His Ser Phe Pro Gln
1045 1050 1055
Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe Leu Ser Val Cys Lys Ser Ala
1060 1065 1070

Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ser Pro Pro Lys Pro Pro Lys
1075 1080 1085
Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu Pro His Phe Ser Thr Gly Tyr
1090 1095 1100
Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe Ile Ala Leu Arg Gly Ser Met
1105 1110 1115 1120
Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala Arg Phe Ile Ile Ile Gly Phe
1125 1130 1135
Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile Pro Asn Leu Leu Asp Ser Gly

1140 1145 1150

Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp Ala Ile Trp Trp Trp Met Tyr

1155 1160 1165

Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala Pro Lys Gly Ala Glu Ile Leu

1170 1175 1180

Lys Asp Lys Val Ser Arg Ile Phe Pro Tyr Asp Asp Ala Asp Ala His

1185 1190 1195 1200

Ala Pro Gly Ala Phe Asp Gln Leu Leu Phe Asp Val Met Gln Glu Ala

1205 1210 1215

Leu Gln Val His Phe Gln Gly Leu Gln Tyr Arg Glu Arg Asn Ala Gly

1220 1225 1230

Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp Gln Gly Phe Asn Asn Gln Ile

1235 1240 1245

Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val Phe Gly Gly Asn Asn Phe Asn

1250 1255 1260

Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Asn

1265 1270 1275 1280

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

1285 1290 1295

Gly Leu Gln Tyr Ala Val Leu Arg Phe Met Gln Ser Leu Ala Glu Lys

1300 1305 1310

Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu Arg Lys Gly Pro Ser Gly Glu

1315 1320 1325

Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp Ala Asp Arg Ile Lys Asn Asn

1330 1335 1340

Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu Ser Glu Thr Cys Ser Val Ala

1345 1350 1355 1360

Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser Tyr Gly Ala Thr Gln Ser Trp

1365 1370 1375

Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe Pro Ile Thr Leu Thr Val Ala

1380 1385 1390

Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala Trp Arg Ala Leu Glu Arg Ala

1395 1400 1405

Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly Met Lys Thr Met Asp Pro Glu

1410 1415 1420

Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp Asn Ser Asn Asp Ser Thr Asp

1425 1430 1435 1440

Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr His Gln Gly Pro Glu Trp Val

1445 1450 1455

Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala Arg Leu Ile Phe Ala Lys Lys

1460 1465 1470

Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala Glu Thr Trp Ala Ile Leu Arg

1475 1480 1485

Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser His Trp Arg Gly Leu Pro Glu

1490 1495 1500

Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys Gly Asp Ser Cys Arg Thr Gln

1505 1510 1515 1520

Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu Val Leu Tyr Asp Leu His Ser

1525 1530 1535

Leu Gly Ala Asp Val Ala

1540

<210> 9

<211> 1546

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 9

Met Pro Leu Ala Met Ser Thr Met Gly Lys Glu Thr Glu Ser His Ser

1 5 10 15

Ile Pro Ile Ser Glu Gly Gln Asp Ala Glu His Ile Leu Tyr Arg Leu

20 25 30

Lys Arg Gly Ser Lys Leu Ser Val His Pro Asp Ala Ser Leu Leu Gly

35 40 45

Arg Lys Ile Val Leu Tyr Thr Asn Tyr Pro Ala Glu Gly Gln Lys Phe

50 55 60

Val Arg Thr Glu Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser Asn Gly Lys
65 70 75 80
Gln Ile Thr Ser Val Met His Pro Glu Ala His Val Val Asp Thr Asp

85 90 95
Ile Arg Ser Gln Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr His Phe Tyr
100 105 110
Phe Arg Tyr Leu Glu Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly Ala Asp Gly
115 120 125
Ala Leu Tyr Val Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly Pro Pro Gly
130 135 140
Ala Gln Lys Thr Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln Thr Val Leu
145 150 155 160

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

225 230 235 240
Ile Cys Asp Ile Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser Asp Trp Leu
245 250 255
Leu Gln His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys Pro Tyr Leu
260 265 270
Arg Pro Ala Phe Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys Gly Ala Asp
275 280 285
Ile Ala Glu Gly Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala Val Ile Glu
290 295 300

Gln Glu Cys His Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His Thr Ser Tyr

305 310 315 320

Met Ser Lys Val Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp Val Met Lys

325 330 335

Tyr Val Asn Glu Phe Met Ser Gln Val Arg Thr Arg Glu Pro Pro Lys

340 345 350

Asn Val Ala Asn Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu Ile Gln Asp

355 360 365

Pro Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu Leu Ala Leu

370 375 380

Glu Ile Phe Asn Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu Glu Ser Arg

385 390 395 400

Phe Arg Lys Cys Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp Ala Leu Asn

405 410 415

Asp Arg Val Arg Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Ile Asp

420 425 430

Asn Val Leu Ala Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly Asp Gly Pro

435 440 445

Arg Val Lys Glu Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met Val Tyr Phe

450 455 460

Thr His Thr Gly Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile Glu Ala Asp

465 470 475 480

Met Tyr Thr Lys Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn Gly Trp Val

485 490 495

Met Gly Tyr Ser Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu Gln Pro Gly

500 505 510

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp Gly Asp Ser

515 520 525

Val Lys Leu Arg Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro Tyr Leu Trp

530 535 540

Gln His Met Thr Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile Phe Asp Gly

545 550 555 560

Val Arg Leu Asp Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val Ala Glu Tyr

565 570 575

Leu Leu Asp Ala Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr Val Val Ala

580 585 590

Glu Leu Phe Thr Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe Val Asn Arg

595 600 605

Leu Gly Ile Thr Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala Trp Asp Ser

610 615 620

His Glu Gln Gly Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val Pro Val Gly

625 630 635 640

Gly Phe Gln Ala Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser Val Ala His

645 650 655

Ala Leu Phe Leu Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro Val Glu Lys

660 665 670

Arg Ser Val Tyr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val Ser Met Ala

675 680 685

Cys Cys Ala Thr Gly Ser Asn Arg Gly Tyr Asp Glu Leu Val Pro His

690 695 700

His Ile His Val Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu Trp Gly Lys

705 710 715 720

Gly Val Asp Ser Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg Ala Leu Asn

725 730 735

Leu Leu His Gly Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln Val Tyr Val

740 745 750

Asp Gln Met Asp Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His Ser Pro Ile

755 760 765

Thr His Gln Ser Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe Gly Tyr Pro

770 775 780

Ser Pro Asn Ala Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg Phe Glu Gly

785 790 795 800

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

805 810 815

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

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

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

Ile Pro Cys Tyr Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr Asn Val Leu
1025 1030 1035 1040
Ile Asn Gln Val Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys Asn Gly His
1045 1050 1055
Ser Phe Pro Gln Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe Leu Ser Val
1060 1065 1070

Cys Lys Ser Ala Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ser Pro Pro

1075 1080 1085

Lys Pro Pro Lys Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu Pro His Phe

1090 1095 1100

Ser Thr Gly Tyr Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe Ile Ala Leu

1105 1110 1115 1120

Arg Gly Ser Met Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala Arg Phe Ile

1125 1130 1135

Ile Ile Gly Phe Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile Pro Asn Leu

1140 1145 1150

Leu Asp Ser Gly Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp Ala Ile Trp

1155 1160 1165

Trp Trp Met Tyr Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala Pro Lys Gly

1170 1175 1180

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

1185 1190 1195 1200

Ala Asp Ala His Ala Pro Gly Ala Phe Asp Gln Leu Leu Phe Asp Val

1205 1210 1215

Met Gln Glu Ala Leu Gln Val His Phe Gln Gly Leu Gln Tyr Arg Glu

1220 1225 1230

Arg Asn Ala Gly Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp Gln Gly Phe

1235 1240 1245

Asn Asn Gln Ile Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val Phe Gly Gly

1250 1255 1260

Asn Asn Phe Asn Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly Ser Ser Gln

1265 1270 1275 1280

Lys Ala Gly Asn Lys Gly Arg Pro Ser Thr Pro Arg Asp Gly Ser Ala

1285 1290 1295

Val Glu Leu Val Gly Leu Gln Tyr Ala Val Leu Arg Phe Met Gln Ser

1300 1305 1310

Leu Ala Glu Lys Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu Arg Lys Gly

1315 1320 1325

Pro Ser Gly Glu Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp Ala Asp Arg

1330 1335 1340

Ile Lys Asn Asn Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu Ser Glu Thr

1345 1350 1355 1360

Cys Ser Val Ala Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser Tyr Gly Ala

1365 1370 1375

Thr Gln Ser Trp Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe Pro Ile Thr

1380 1385 1390

Leu Thr Val Ala Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala Trp Arg Ala

1395 1400 1405

Leu Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly Met Lys Thr

1410 1415 1420

Met Asp Pro Glu Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp Asn Ser Asn

1425 1430 1435 1440

Asp Ser Thr Asp Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr His Gln Gly

1445 1450 1455

Pro Glu Trp Val Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala Arg Leu Ile

1460 1465 1470

Phe Ala Lys Lys Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala Glu Thr Trp

1475 1480 1485

Ala Ile Leu Arg Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser His Trp Arg

1490 1495 1500

Gly Leu Pro Glu Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys Gly Asp Ser

1505 1510 1515 1520

Cys Arg Thr Gln Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu Val Leu Tyr

1525 1530 1535

Asp Leu His Ser Leu Gly Ala Asp Val Ala

1540 1545

<210> 10

<211> 1563

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 10

Met Ser Thr Met Gly Lys Glu Thr Glu Ser His Ser Ile Pro Ile Ser
1 5 10 15

Glu Gly Gln Asp Ala Glu His Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Arg Gly Ser
20 25 30

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

Leu Tyr Thr Asn Tyr Pro Ala Glu Gly Gln Lys Phe Val Arg Thr Glu
50 55 60

Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser Asn Gly Lys Gln Ile Thr Ser
65 70 75 80

Val Met His Pro Glu Ala His Val Val Asp Thr Asp Ile Arg Ser Gln
85 90 95

Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr His Phe Tyr Phe Arg Tyr Leu
100 105 110

Glu Arg Phe Glu Thr Ile Leu Phe Arg Ile Asp Phe Ala Leu Ala Leu
115 120 125

Met Cys Val Asn Ile Phe Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly Ala Asp
130 135 140

Gly Ala Leu Tyr Val Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly Pro Pro
145 150 155 160

Gly Ala Gln Lys Thr Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln Thr Val
165 170 175

Leu Ala Lys Leu Leu Gly Pro Leu Asp Thr Trp Glu Pro Lys Leu Arg
180 185 190

Val Ala Lys Glu Ala Gly Tyr Asn Val Ile His Phe Thr Pro Ile Gln
195 200 205

Glu Leu Gly Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Leu Arg Asp Gln Leu Lys
210 215 220

Val Asn Ser His Phe Ala Pro Gln Lys Gly Gly Lys Ile Ser Phe Glu
225 230 235 240

Asp Val Glu Lys Val Ile Lys Lys Cys Arg Gln Glu Trp Gly Val Ala
245 250 255

Ser Ile Cys Asp Ile Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser Asp Trp
260 265 270
Leu Leu Gln His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys Pro Tyr
275 280 285
Leu Arg Pro Ala Phe Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys Gly Ala
290 295 300
Asp Ile Ala Glu Gly Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala Val Ile
305 310 315 320
Glu Gln Glu Cys His Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His Thr Ser

325 330 335
Tyr Met Ser Lys Val Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp Val Met
340 345 350
Lys Tyr Val Asn Glu Phe Met Ser Gln Val Arg Thr Arg Glu Pro Pro
355 360 365
Lys Asn Val Ala Asn Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu Ile Gln
370 375 380
Asp Pro Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu Leu Ala
385 390 395 400

Leu Glu Ile Phe Asn Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu Glu Ser
405 410 415
Arg Phe Arg Lys Cys Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp Ala Leu
420 425 430
Asn Asp Arg Val Arg Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Ile
435 440 445
Asp Asn Val Leu Ala Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly Asp Gly
450 455 460
Pro Arg Val Lys Glu Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met Val Tyr

465 470 475 480
Phe Thr His Thr Gly Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile Glu Ala

485 490 495

Asp Met Tyr Thr Lys Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn Gly Trp

500 505 510

Val Met Gly Tyr Ser Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu Gln Pro

515 520 525

Gly Arg Ala Asn Val Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp Gly Asp

530 535 540

Ser Val Lys Leu Arg Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro Tyr Leu

545 550 555 560

Trp Gln His Met Thr Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile Phe Asp

565 570 575

Gly Val Arg Leu Asp Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val Ala Glu

580 585 590

Tyr Leu Leu Asp Ala Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr Val Val

595 600 605

Ala Glu Leu Phe Thr Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe Val Asn

610 615 620

Arg Leu Gly Ile Thr Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala Trp Asp

625 630 635 640

Ser His Glu Gln Gly Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val Pro Val

645 650 655

Gly Gly Phe Gln Ala Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser Val Ala

660 665 670

His Ala Leu Phe Leu Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro Val Glu

675 680 685

Lys Arg Ser Val Tyr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val Ser Met

690 695 700

Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ser Asn Arg Gly Tyr Asp Glu Leu Val Pro

705 710 715 720

His His Ile His Val Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu Trp Gly

725 730 735

Lys Gly Val Asp Ser Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg Ala Leu

740 745 750

Asn Leu Leu His Gly Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln Val Tyr

755 760 765

Val Asp Gln Met Asp Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His Ser Pro

770 775 780

Ile Thr His Gln Ser Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe Gly Tyr

785 790 795 800

Pro Ser Pro Asn Ala Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg Phe Glu

805 810 815

Gly Val Leu Asp Glu Ile Ile Leu Glu Ala Ser Leu Thr Met Gln Ser

820 825 830

Asp Lys Pro Phe Asp Arg Pro Ala Pro Phe Lys Lys Asp Pro Asn Val

835 840 845

Ile Asn Gly Phe Thr Gln Phe Gln Leu Asn Leu Gln Glu His Ile Pro

850 855 860

Leu Ala Lys Ser Thr Val Phe Gln Thr Gln Ala Tyr Ser Asp Gly Asn

865 870 875 880

Asn Thr Glu Leu Asn Phe Ala Asn Leu Arg Pro Gly Thr Val Val Ala

885 890 895

Ile Arg Val Ser Met His Pro Gly Pro Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu

900 905 910

Gln Lys Ile Ser Ala Ala Leu Arg Ile Gly Ser Gly Glu Glu Tyr Ser

915 920 925

Gln Leu Gln Ala Ile Val Ser Lys Leu Asp Leu Val Ala Leu Ser Gly

930 935 940

Ala Leu Phe Ser Cys Asp Asp Glu Glu Arg Asp Leu Gly Lys Gly Gly

945 950 955 960

Thr Ala Tyr Asp Ile Pro Asn Phe Gly Lys Ile Val Tyr Cys Gly Leu

965 970 975

Gln Gly Phe Ile Ser Leu Leu Thr Glu Ile Ser Pro Lys Asn Asp Leu

980 985 990

Gly His Pro Leu Cys Asn Asn Leu Arg Asp Gly Asn Trp Met Met Asp
995 1000 1005
Tyr Ile Ser Asp Arg Leu Thr Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Pro Leu Ser
1010 1015 1020
Ala Trp Phe Lys Ala Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ile Pro Arg Tyr
1025 1030 1035 1040
Leu Ile Pro Cys Tyr Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr Asn Val

1045 1050 1055
Leu Ile Asn Gln Val Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys Asn Gly
1060 1065 1070
His Ser Phe Pro Gln Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe Leu Ser
1075 1080 1085
Val Cys Lys Ser Ala Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ser Pro
1090 1095 1100
Pro Lys Pro Pro Lys Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu Pro His
1105 1110 1115 1120

Phe Ser Thr Gly Tyr Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe Ile Ala
1125 1130 1135
Leu Arg Gly Ser Met Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala Arg Phe
1140 1145 1150
Ile Ile Ile Gly Phe Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile Pro Asn
1155 1160 1165
Leu Leu Asp Ser Gly Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp Ala Ile
1170 1175 1180
Trp Trp Trp Met Tyr Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala Pro Lys

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

Glu Arg Asn Ala Gly Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp Gln Gly
1250 1255 1260

Phe Asn Asn Gln Ile Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val Phe Gly
1265 1270 1275 1280
Gly Asn Asn Phe Asn Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly Ser Ser
1285 1290 1295
Gln Lys Ala Gly Asn Lys Gly Arg Pro Ser Thr Pro Arg Asp Gly Ser
1300 1305 1310
Ala Val Glu Leu Val Gly Leu Gln Tyr Ala Val Leu Arg Phe Met Gln
1315 1320 1325
Ser Leu Ala Glu Lys Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu Arg Lys

1330 1335 1340
Gly Pro Ser Gly Glu Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp Ala Asp
1345 1350 1355 1360
Arg Ile Lys Asn Asn Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu Ser Glu
1365 1370 1375
Thr Cys Ser Val Ala Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser Tyr Gly
1380 1385 1390
Ala Thr Gln Ser Trp Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe Pro Ile
1395 1400 1405

Thr Leu Thr Val Ala Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala Trp Arg
1410 1415 1420
Ala Leu Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly Met Lys
1425 1430 1435 1440
Thr Met Asp Pro Glu Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp Asn Ser
1445 1450 1455
Asn Asp Ser Thr Asp Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr His Gln
1460 1465 1470
Gly Pro Glu Trp Val Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala Arg Leu

1475 1480 1485
Ile Phe Ala Lys Lys Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala Glu Thr

1490 1495 1500

Trp Ala Ile Leu Arg Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser His Trp

1505 1510 1515 1520

Arg Gly Leu Pro Glu Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys Gly Asp

1525 1530 1535

Ser Cys Arg Thr Gln Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu Val Leu

1540 1545 1550

Tyr Asp Leu His Ser Leu Gly Ala Asp Val Ala

1555 1560

<210> 11

<211> 1542

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 11

Met Ser Thr Met Gly Lys Glu Thr Glu Ser His Ser Ile Pro Ile Ser

1 5 10 15

Glu Gly Gln Asp Ala Glu His Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Arg Gly Ser

20 25 30

Lys Leu Ser Val His Pro Asp Ala Ser Leu Leu Gly Arg Lys Ile Val

35 40 45

Leu Tyr Thr Asn Tyr Pro Ala Glu Gly Gln Lys Phe Val Arg Thr Glu

50 55 60

Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser Asn Gly Lys Gln Ile Thr Ser

65 70 75 80

Val Met His Pro Glu Ala His Val Val Asp Thr Asp Ile Arg Ser Gln

85 90 95

Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr His Phe Tyr Phe Arg Tyr Leu

100 105 110

Glu Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly Ala Asp Gly Ala Leu Tyr Val

115 120 125

Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly Pro Pro Gly Ala Gln Lys Thr

130 135 140

Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln Thr Val Leu Ala Lys Leu Leu
145 150 155 160
Gly Pro Leu Asp Thr Trp Glu Pro Lys Leu Arg Val Ala Lys Glu Ala
165 170 175
Gly Tyr Asn Val Ile His Phe Thr Pro Ile Gln Glu Leu Gly Gly Ser
180 185 190

Arg Ser Cys Tyr Ser Leu Arg Asp Gln Leu Lys Val Asn Ser His Phe
195 200 205
Ala Pro Gln Lys Gly Gly Lys Ile Ser Phe Glu Asp Val Glu Lys Val
210 215 220
Ile Lys Lys Cys Arg Gln Glu Trp Gly Val Ala Ser Ile Cys Asp Ile
225 230 235 240
Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser Asp Trp Leu Leu Gln His Pro
245 250 255
Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys Pro Tyr Leu Arg Pro Ala Phe

260 265 270
Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys Gly Ala Asp Ile Ala Glu Gly
275 280 285
Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala Val Ile Glu Gln Glu Cys His
290 295 300
Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His Thr Ser Tyr Met Ser Lys Val
305 310 315 320
Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp Val Met Lys Tyr Val Asn Glu
325 330 335

Phe Met Ser Gln Val Arg Thr Arg Glu Pro Pro Lys Asn Val Ala Asn
340 345 350
Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu Ile Gln Asp Pro Gln Tyr Arg
355 360 365
Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu Leu Ala Leu Glu Ile Phe Asn
370 375 380
Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu Glu Ser Arg Phe Arg Lys Cys
385 390 395 400

Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp Ala Leu Asn Asp Arg Val Arg

405 410 415

Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Ile Asp Asn Val Leu Ala

420 425 430

Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly Asp Gly Pro Arg Val Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met Val Tyr Phe Thr His Thr Gly

450 455 460

Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile Glu Ala Asp Met Tyr Thr Lys

465 470 475 480

Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn Gly Trp Val Met Gly Tyr Ser

485 490 495

Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu Gln Pro Gly Arg Ala Asn Val

500 505 510

Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp Gly Asp Ser Val Lys Leu Arg

515 520 525

Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro Tyr Leu Trp Gln His Met Thr

530 535 540

Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile Phe Asp Gly Val Arg Leu Asp

545 550 555 560

Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val Ala Glu Tyr Leu Leu Asp Ala

565 570 575

Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr Val Val Ala Glu Leu Phe Thr

580 585 590

Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe Val Asn Arg Leu Gly Ile Thr

595 600 605

Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala Trp Asp Ser His Glu Gln Gly

610 615 620

Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val Pro Val Gly Gly Phe Gln Ala

625 630 635 640

Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser Val Ala His Ala Leu Phe Leu

645 650 655

Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro Val Glu Lys Arg Ser Val Tyr

660 665 670

Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val Ser Met Ala Cys Cys Ala Thr

675 680 685

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

690 695 700

Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu Trp Gly Lys Gly Val Asp Ser

705 710 715 720

Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg Ala Leu Asn Leu Leu His Gly

725 730 735

Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln Val Tyr Val Asp Gln Met Asp

740 745 750

Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His Ser Pro Ile Thr His Gln Ser

755 760 765

Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe Gly Tyr Pro Ser Pro Asn Ala

770 775 780

Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg Phe Glu Gly Val Leu Asp Glu

785 790 795 800

Ile Ile Leu Glu Ala Ser Leu Thr Met Gln Ser Asp Lys Pro Phe Asp

805 810 815

Arg Pro Ala Pro Phe Lys Lys Asp Pro Asn Val Ile Asn Gly Phe Thr

820 825 830

Gln Phe Gln Leu Asn Leu Gln Glu His Ile Pro Leu Ala Lys Ser Thr

835 840 845

Val Phe Gln Thr Gln Ala Tyr Ser Asp Gly Asn Asn Thr Glu Leu Asn

850 855 860

Phe Ala Asn Leu Arg Pro Gly Thr Val Val Ala Ile Arg Val Ser Met

865 870 875 880

His Pro Gly Pro Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu Gln Lys Ile Ser Ala

885 890 895

Ala Leu Arg Ile Gly Ser Gly Glu Glu Tyr Ser Gln Leu Gln Ala Ile

900 905 910

Val Ser Lys Leu Asp Leu Val Ala Leu Ser Gly Ala Leu Phe Ser Cys
915 920 925
Asp Asp Glu Glu Arg Asp Leu Gly Lys Gly Gly Thr Ala Tyr Asp Ile
930 935 940
Pro Asn Phe Gly Lys Ile Val Tyr Cys Gly Leu Gln Gly Phe Ile Ser
945 950 955 960
Leu Leu Thr Glu Ile Ser Pro Lys Asn Asp Leu Gly His Pro Leu Cys
965 970 975
Asn Asn Leu Arg Asp Gly Asn Trp Met Met Asp Tyr Ile Ser Asp Arg

980 985 990
Leu Thr Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Pro Leu Ser Ala Trp Phe Lys Ala
995 1000 1005
Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ile Pro Arg Tyr Leu Ile Pro Cys Tyr
1010 1015 1020
Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr Asn Val Leu Ile Asn Gln Val
1025 1030 1035 1040
Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys Asn Gly His Ser Phe Pro Gln
1045 1050 1055

Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe Leu Ser Val Cys Lys Ser Ala
1060 1065 1070
Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ser Pro Pro Lys Pro Pro Lys
1075 1080 1085
Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu Pro His Phe Ser Thr Gly Tyr
1090 1095 1100
Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe Ile Ala Leu Arg Gly Ser Met
1105 1110 1115 1120
Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala Arg Phe Ile Ile Ile Gly Phe

1125 1130 1135
Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile Pro Asn Leu Leu Asp Ser Gly
1140 1145 1150

Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp Ala Ile Trp Trp Trp Met Tyr
1155 1160 1165

Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala Pro Lys Gly Ala Glu Ile Leu
1170 1175 1180

Lys Asp Lys Val Ser Arg Ile Phe Pro Tyr Asp Asp Ala Asp Ala His
1185 1190 1195 1200

Ala Pro Gly Ala Phe Asp Gln Leu Leu Phe Asp Val Met Gln Glu Ala
1205 1210 1215

Leu Gln Val His Phe Gln Gly Leu Gln Tyr Arg Glu Arg Asn Ala Gly
1220 1225 1230

Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp Gln Gly Phe Asn Asn Gln Ile
1235 1240 1245

Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val Phe Gly Gly Asn Asn Phe Asn
1250 1255 1260

Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Asn

1265 1270 1275 1280

Lys Gly Arg Pro Ser Thr Pro Arg Asp Gly Ser Ala Val Glu Leu Val
1285 1290 1295

Gly Leu Gln Tyr Ala Val Leu Arg Phe Met Gln Ser Leu Ala Glu Lys
1300 1305 1310

Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu Arg Lys Gly Pro Ser Gly Glu
1315 1320 1325

Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp Ala Asp Arg Ile Lys Asn Asn
1330 1335 1340

Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu Ser Glu Thr Cys Ser Val Ala
1345 1350 1355 1360

Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser Tyr Gly Ala Thr Gln Ser Trp
1365 1370 1375

Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe Pro Ile Thr Leu Thr Val Ala
1380 1385 1390

Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala Trp Arg Ala Leu Glu Arg Ala
1395 1400 1405

Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly Met Lys Thr Met Asp Pro Glu

1410 1415 1420

Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp Asn Ser Asn Asp Ser Thr Asp

1425 1430 1435 1440

Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr His Gln Gly Pro Glu Trp Val

1445 1450 1455

Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala Arg Leu Ile Phe Ala Lys Lys

1460 1465 1470

Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala Glu Thr Trp Ala Ile Leu Arg

1475 1480 1485

Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser His Trp Arg Gly Leu Pro Glu

1490 1495 1500

Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys Gly Asp Ser Cys Arg Thr Gln

1505 1510 1515 1520

Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu Val Leu Tyr Asp Leu His Ser

1525 1530 1535

Leu Gly Ala Asp Val Ala

1540

<210> 12

<211> 1542

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 12

Met Ser Thr Met Gly Lys Glu Thr Glu Ser His Ser Ile Pro Ile Ser

1 5 10 15

Glu Gly Gln Asp Ala Glu His Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Arg Gly Ser

20 25 30

Lys Leu Ser Val His Pro Asp Ala Ser Leu Leu Gly Arg Lys Ile Val

35 40 45

Leu Tyr Thr Asn Tyr Pro Ala Glu Gly Gln Lys Phe Val Arg Thr Glu

50 55 60

Tyr Arg Val Leu Gly Trp Gln Leu Ser Asn Gly Lys Gln Ile Thr Ser

65 70 75 80

Val Met His Pro Glu Ala His Val Val Asp Thr Asp Ile Arg Ser Gln

85 90 95

Val Glu Leu Asn Met Ser Gly Thr Tyr His Phe Tyr Phe Arg Tyr Leu

100 105 110

Glu Arg Pro Asp Thr Gly Cys Ser Gly Ala Asp Gly Ala Leu Tyr Val

115 120 125

Gln Val Glu Pro Thr Leu His Val Gly Pro Pro Gly Ala Gln Lys Thr

130 135 140

Ile Pro Leu Asp Ser Val Arg Cys Gln Thr Val Leu Ala Lys Leu Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Tyr Asn Val Ile His Phe Thr Pro Ile Gln Glu Leu Gly Gly Ser

180 185 190

Arg Ser Cys Tyr Ser Leu Arg Asp Gln Leu Lys Val Asn Ser His Phe

195 200 205

Ala Pro Gln Lys Gly Gly Lys Ile Ser Phe Glu Asp Val Glu Lys Val

210 215 220

Ile Lys Lys Cys Arg Gln Glu Trp Gly Val Ala Ser Ile Cys Asp Ile

225 230 235 240

Val Leu Asn His Thr Ala Asn Glu Ser Asp Trp Leu Leu Gln His Pro

245 250 255

Asp Ala Thr Tyr Ser Cys Ala Thr Cys Pro Tyr Leu Arg Pro Ala Phe

260 265 270

Leu Leu Asp Ala Thr Phe Ala Gln Cys Gly Ala Asp Ile Ala Glu Gly

275 280 285

Ser Leu Glu His Val Gly Val Pro Ala Val Ile Glu Gln Glu Cys His

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Lys Tyr Gln Leu His Thr Ser Tyr Met Ser Lys Val

305 310 315 320

Asn Ile His Glu Leu Tyr Gln Cys Asp Val Met Lys Tyr Val Asn Glu

325 330 335

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

340 345 350

Glu Cys Arg Phe Gln Glu Ile Gln Leu Ile Gln Asp Pro Gln Tyr Arg

355 360 365

Arg Leu Ala Ser Thr Ile Asn Phe Glu Leu Ala Leu Glu Ile Phe Asn

370 375 380

Ala Phe His Gly Asp Cys Phe Asp Glu Glu Ser Arg Phe Arg Lys Cys

385 390 395 400

Ala Glu Thr Leu Arg Arg His Leu Asp Ala Leu Asn Asp Arg Val Arg

405 410 415

Cys Glu Val Gln Gly Tyr Ile Asn Tyr Ala Ile Asp Asn Val Leu Ala

420 425 430

Gly Val Arg Tyr Glu Arg Val Gln Gly Asp Gly Pro Arg Val Lys Glu

435 440 445

Ile Ser Glu Lys His Ser Val Phe Met Val Tyr Phe Thr His Thr Gly

450 455 460

Thr Gln Gly Lys Ser Leu Thr Glu Ile Glu Ala Asp Met Tyr Thr Lys

465 470 475 480

Ala Gly Glu Phe Phe Met Ala His Asn Gly Trp Val Met Gly Tyr Ser

485 490 495

Asp Pro Leu Arg Asp Phe Ala Glu Glu Gln Pro Gly Arg Ala Asn Val

500 505 510

Tyr Leu Lys Arg Glu Leu Ile Ser Trp Gly Asp Ser Val Lys Leu Arg

515 520 525

Phe Gly Arg Arg Pro Glu Asp Ser Pro Tyr Leu Trp Gln His Met Thr

530 535 540

Glu Tyr Val Gln Thr Thr Ala Arg Ile Phe Asp Gly Val Arg Leu Asp

545 550 555 560

Asn Cys His Ser Thr Pro Leu His Val Ala Glu Tyr Leu Leu Asp Ala

565 570 575

Ala Arg Lys Ile Asn Pro Glu Leu Tyr Val Val Ala Glu Leu Phe Thr
580 585 590
Asn Ser Asp Tyr Thr Asp Asn Val Phe Val Asn Arg Leu Gly Ile Thr
595 600 605
Ser Leu Ile Arg Glu Ala Leu Ser Ala Trp Asp Ser His Glu Gln Gly
610 615 620
Arg Leu Val Tyr Arg Tyr Gly Gly Val Pro Val Gly Gly Phe Gln Ala
625 630 635 640
Asn Ser Ser Arg His Glu Ala Thr Ser Val Ala His Ala Leu Phe Leu

645 650 655
Asp Leu Thr His Asp Asn Pro Ser Pro Val Glu Lys Arg Ser Val Tyr
660 665 670
Asp Leu Leu Pro Ser Ala Ala Leu Val Ser Met Ala Cys Cys Ala Thr
675 680 685
Gly Ser Asn Arg Gly Tyr Asp Glu Leu Val Pro His His Ile His Val
690 695 700
Val Asp Glu Glu Arg Thr Tyr Gln Glu Trp Gly Lys Gly Val Asp Ser
705 710 715 720

Lys Ser Gly Ile Met Gly Ala Lys Arg Ala Leu Asn Leu Leu His Gly
725 730 735
Gln Leu Ala Glu Glu Gly Phe Ser Gln Val Tyr Val Asp Gln Met Asp
740 745 750
Pro Asn Val Val Ala Val Thr Arg His Ser Pro Ile Thr His Gln Ser
755 760 765
Val Ile Leu Val Ala His Thr Ala Phe Gly Tyr Pro Ser Pro Asn Ala
770 775 780
Gly Pro Thr Gly Ile Arg Pro Leu Arg Phe Glu Gly Val Leu Asp Glu

785 790 795 800
Ile Ile Leu Glu Ala Ser Leu Thr Met Gln Ser Asp Lys Pro Phe Asp
805 810 815

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

Phe Ala Asn Leu Arg Pro Gly Thr Val Val Ala Ile Arg Val Ser Met
865 870 875 880
His Pro Gly Pro Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu Gln Lys Ile Ser Ala
885 890 895
Ala Leu Arg Ile Gly Ser Gly Glu Glu Tyr Ser Gln Leu Gln Ala Ile
900 905 910
Val Ser Lys Leu Asp Leu Val Ala Leu Ser Gly Ala Leu Phe Ser Cys
915 920 925
Asp Asp Glu Glu Arg Asp Leu Gly Lys Gly Gly Thr Ala Tyr Asp Ile

930 935 940
Pro Asn Phe Gly Lys Ile Val Tyr Cys Gly Leu Gln Gly Phe Ile Ser
945 950 955 960
Leu Leu Thr Glu Ile Ser Pro Lys Asn Asp Leu Gly His Pro Leu Cys
965 970 975
Asn Asn Leu Arg Asp Gly Asn Trp Met Met Asp Tyr Ile Ser Asp Arg
980 985 990
Leu Thr Ser Tyr Glu Asp Leu Lys Pro Leu Ser Ala Trp Phe Lys Ala
995 1000 1005

Thr Phe Glu Pro Leu Lys Asn Ile Pro Arg Tyr Leu Ile Pro Cys Tyr
1010 1015 1020
Phe Asp Ala Ile Val Ser Gly Val Tyr Asn Val Leu Ile Asn Gln Val
1025 1030 1035 1040
Asn Glu Leu Met Pro Asp Phe Ile Lys Asn Gly His Ser Phe Pro Gln
1045 1050 1055
Ser Leu Ala Leu Ser Thr Leu Gln Phe Leu Ser Val Cys Lys Ser Ala
1060 1065 1070

Asn Leu Pro Gly Phe Ser Pro Ala Leu Ser Pro Pro Lys Pro Pro Lys

1075 1080 1085

Gln Cys Val Thr Leu Ser Ala Gly Leu Pro His Phe Ser Thr Gly Tyr

1090 1095 1100

Met Arg Cys Trp Gly Arg Asp Thr Phe Ile Ala Leu Arg Gly Ser Met

1105 1110 1115 1120

Phe Leu Thr Gly Arg Tyr Asn Glu Ala Arg Phe Ile Ile Ile Gly Phe

1125 1130 1135

Gly Gln Thr Leu Arg His Gly Leu Ile Pro Asn Leu Leu Asp Ser Gly

1140 1145 1150

Ser Lys Pro Arg Phe Asn Cys Arg Asp Ala Ile Trp Trp Trp Met Tyr

1155 1160 1165

Cys Ile Lys Gln Tyr Val Glu Asp Ala Pro Lys Gly Ala Glu Ile Leu

1170 1175 1180

Lys Asp Lys Val Ser Arg Ile Phe Pro Tyr Asp Asp Ala Asp Ala His

1185 1190 1195 1200

Ala Pro Gly Ala Phe Asp Gln Leu Leu Phe Asp Val Met Gln Glu Ala

1205 1210 1215

Leu Gln Val His Phe Gln Gly Leu Gln Tyr Arg Glu Arg Asn Ala Gly

1220 1225 1230

Tyr Glu Ile Asp Ala His Met Val Asp Gln Gly Phe Asn Asn Gln Ile

1235 1240 1245

Gly Ile His Pro Glu Thr Gly Phe Val Phe Gly Gly Asn Asn Phe Asn

1250 1255 1260

Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Asn

1265 1270 1275 1280

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

1285 1290 1295

Gly Leu Gln Tyr Ala Val Leu Arg Phe Met Gln Ser Leu Ala Glu Lys

1300 1305 1310

Glu Val Ile Pro Tyr Thr Gly Val Glu Arg Lys Gly Pro Ser Gly Glu

1315 1320 1325

Val Thr Lys Trp Ser Tyr Lys Glu Trp Ala Asp Arg Ile Lys Asn Asn

1330 1335 1340

Phe Asp Lys Tyr Phe Phe Val Ser Glu Ser Glu Thr Cys Ser Val Ala

1345 1350 1355 1360

Asn Lys Lys Leu Ile Tyr Lys Asp Ser Tyr Gly Ala Thr Gln Ser Trp

1365 1370 1375

Thr Asp Tyr Gln Leu Arg Cys Asn Phe Pro Ile Thr Leu Thr Val Ala

1380 1385 1390

Pro Asp Leu Cys Asn Pro Gln Asn Ala Trp Arg Ala Leu Glu Arg Ala

1395 1400 1405

Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Pro Leu Gly Met Lys Thr Met Asp Pro Glu

1410 1415 1420

Asp Trp Asn Tyr Arg Ala Asn Tyr Asp Asn Ser Asn Asp Ser Thr Asp

1425 1430 1435 1440

Cys Thr Val Ala His Gly Ala Asn Tyr His Gln Gly Pro Glu Trp Val

1445 1450 1455

Trp Pro Ile Gly Phe Tyr Leu Arg Ala Arg Leu Ile Phe Ala Lys Lys

1460 1465 1470

Cys Gly His Leu Asp Glu Thr Ile Ala Glu Thr Trp Ala Ile Leu Arg

1475 1480 1485

Ala His Leu Arg Glu Leu Gln Thr Ser His Trp Arg Gly Leu Pro Glu

1490 1495 1500

Leu Thr Asn Asp Asn Gly Ser Tyr Cys Gly Asp Ser Cys Arg Thr Gln

1505 1510 1515 1520

Ala Trp Ser Val Ala Ala Ile Leu Glu Val Leu Tyr Asp Leu His Ser

1525 1530 1535

Leu Gly Ala Asp Val Ala

1540