



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

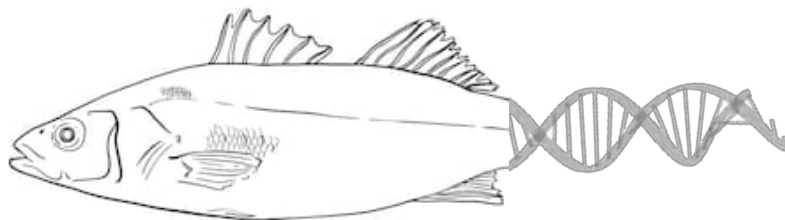


ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Προπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΚΑΛΠΑΪΝΩΝ ΜΕ  
ΤΗΝ ΦΡΕΣΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΛΑΒΡΑΚΙ (*D. labrax*) ;



Ιωάννης Κωνσταντίνου Νικολούδης

Λάρισα, 2020.



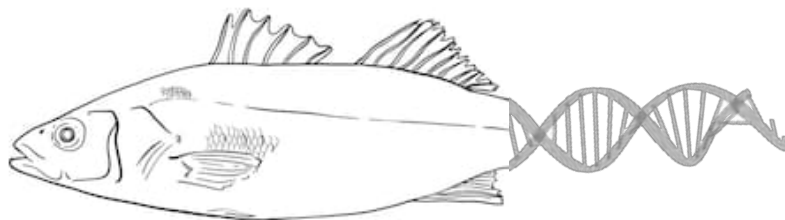
UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES



DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY  
LABORATORY OF GENETICS, COMPARATIVE AND EVOLUTIONARY BIOLOGY

Bachelor's Diploma Thesis

DOES CALPAIN GENETIC POLYMORPHISM CORRELATE WITH  
FRESHNESS IN EUROPEAN SEA BASS (*D. labrax*)?



Ioannis Konstantinos Nikoloudis

Larissa, 2020.

Τριμελής Επιτροπή

**Μούτου Αικατερίνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιολογίας Σπονδυλωτών,  
Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**Μαμούρης Ζήσης**, Καθηγητής Γενετικής Ζωικών Οργανισμών, Τμήμα  
Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**Σαραφίδου Θεολογία**, Επίκουρος Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής Ζωικών  
Οργανισμών, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Γενετικής, Συγκριτικής και Εξελικτικής Βιολογίας του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας κ. Μούτου Αικατερίνης, την οποία ευχαριστώ θερμά για την ανάθεση του θέματος και την καθοδήγησή καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας. Ακόμη, ευχαριστώ τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, κ. Μαμούρη Ζήση και κ. Σαραφίδου Θεολογία.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Υποψήφιο Διδάκτορα του Εργαστηρίου, Ραφαήλ Αγγελακόπουλο, που ήταν δίπλα μου ανά πάσα στιγμή, στο εργαστήριο κι εκτός εργαστηρίου, συμβουλευόντάς με για όλα τα θέματα αυτής της εργασίας. Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στα υπόλοιπα μέλη του Εργαστηρίου για το ευχάριστο κλίμα και την όμορφη συνεργασία.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους φίλους μου που στάθηκαν στο πλευρό μου αδιάλειπτα κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου, αλλά και σε όλα τα χρόνια των προπτυχιακών μου σπουδών.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	8
1.1. ΤΟ ΛΑΒΡΑΚΙ .....	8
1.2. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ ΤΟΥ ΛΑΒΡΑΚΙΟΥ .....	11
1.3. ΤΡΟΠΟΙ ΘΑΝΑΤΩΣΗΣ ΕΚΤΡΕΦΟΜΕΝΩΝ ΨΑΡΙΩΝ .....	12
1.4. Η ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΟΥ ΨΑΡΙΟΥ .....	14
1.5. ΟΙ ΚΑΛΠΑΪΝΕΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΕΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΜΥ ΣΤΑ ΨΑΡΙΑ .....	15
1.6. ΣΚΟΠΟΣ .....	21
<b>2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	22
2.1. ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	22
2.2. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ .....	23
2.3. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΩΜΙΚΟΥ DNA .....	24
2.4. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΕΝΖΥΜΙΚΟΥ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ .....	25
2.5. ΜΕΘΟΔΟΣ BRADFORD .....	26
2.6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ .....	28
2.7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	28
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	30
3.1. ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	30
3.2. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΩΜΙΚΟΥ DNA .....	31
3.3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ .....	33
<b>4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	35
<b>5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	39
<b>6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	46

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το λαβράκι (*Dicentrarchus labrax*) είναι ένας τελεόστεος, με μεγάλο οικονομικό ενδιαφέρον στη Μεσόγειο, όπου εκτρέφεται για την υψηλή διατροφική του αξία. Μία από τις παραμέτρους που επηρεάζει την κατανάλωσή του είναι η ποιότητα του φιλέτου. Η καθυστέρηση της αλλοίωσής του και η διατήρηση των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του αποτελούν κομβικά σημεία για την προώθησή του στην αγορά. Η αλλοίωση του φιλέτου είναι αποτέλεσμα δράσης του πρωτεολυτικού συστήματος του μυ που ενεργοποιείται *post-mortem*. Στην παρούσα διπλωματική μελετώνται οι καλπαΐνες, μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων που συμμετέχουν ενεργά στην αλλοίωση του μυϊκού ιστού.

Στόχος της εργασίας είναι η χαρτογράφηση πολυμορφισμών στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες, ενώ παράλληλα επιχειρείται η συσχέτιση της φρεσκότητας του φιλέτου με τις διάφορες μεθόδους θανάτωσης που εφαρμόζονται στην ιχθυοκαλλιέργεια.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες εντοπίζονται 230 SNPs. Επίσης, στη συνθήκη θανάτωσης και αποθήκευσης του ιστού σε slurry ice, η ενζυμική δραστηριότητα των καλπαϊνών ήταν σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες συνθήκες. Στη συνθήκη όπου η θανάτωση και η αποθήκευση έγινε σε μείγμα πάγου:slurry ice 1:1, παρατηρήθηκε καθυστερημένη αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας.

## **ABSTRACT**

The European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) is a teleost fish, of high economic importance in the Mediterranean, where it is farmed for its high nutritional value. One of the factors that affects the consumption is the quality of fillet. The delay of its spoilage and the preservation of the organoleptic characteristics play a key role on its promotion to the market. The spoilage of fillet results from the activity of the muscle proteolytic system that is activated *post-mortem*. In this diploma thesis, calpains, a group of proteolytic enzymes that hold an important role regarding spoilage of fillet, are investigated.

The scope of this project is the mapping of variations in the genes encoding for calpains, whilst a correlation of freshness of fillet with the different methods of harvesting that are applied in the aquaculture, is attempted.

Results have shown that in calpains' family genes there are 230 SNPs. Moreover, in slurry ice slaughtering condition, the enzymatic activity was approximately 2-fold higher than the other conditions. In 50/50 ice/slurry ice slaughtering condition, a late peak of the enzymatic activity was observed.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. Το λαβράκι

Το λαβράκι (*Dicentrarchus labrax*) είναι ένας τελεόστεος ιχθύς που ανήκει στην οικογένεια των Μορονίδων (Πίνακας 1). Είναι θαλάσσιο ψάρι και γεωγραφικά κατανέμεται από τον βορειοανατολικό Ατλαντικό Ωκεανό μέχρι τη Μεσόγειο και τη Μαύρη Θάλασσα, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.1.

Πίνακας 1. Συστηματική κατάταξη του *D. labrax*.

Βασίλειο	<b>Ζώα (Animalia)</b>
Φύλο	<b>Χορδωτά (Chordata)</b>
Κλάση	<b>Ακτινοπτερύγιοι (Actinopterygii)</b>
Υποκλάση	<b>Τελεόστεοι (Teleostei)</b>
Τάξη	<b>Περκόμορφα (Percimorfes)</b>
Οικογένεια	<b>Μορονίδες (Moronidae)</b>
Γένος	<b>Δικέντραρχος (<i>Dicentrarchus</i>)</b>
Είδος	<i>D. labrax</i>



**Εικόνα 1.1.** Η γεωγραφική κατανομή του λαβρακιού. Με κόκκινο χρώμα υποδεικνύεται πολύ υψηλή σχετική πιθανότητα εμφάνισης του λαβρακιού (0.8-1), ενώ με κίτρινο χαμηλή (0.2-0.39). ([www.aquamaps.org](http://www.aquamaps.org))



Μορφολογικά, το λαβράκι χαρακτηρίζεται από επίμηκες σώμα, γκρι-ασημί χρώματος (Εικόνα 1.2) . Τα νεαρά ιχθύδια φέρουν μαύρα στίγματα στο άνω μέρος του σώματος, τα οποία απουσιάζουν από τα ενήλικα άτομα. Στη ραχιαία πλευρά του ψαριού υπάρχουν δύο πτερύγια, ένα εμπρόσθιο τριγωνικό κι ένα οπίσθιο τραπεζοειδές, εξ' ου και το όνομα δικέντραρχος. Στην κοιλιακή πλευρά υπάρχει ένα τραπεζοειδές πτερύγιο, ενώ το ουραίο πτερύγιο είναι ελαφρώς διχαλωτό (FAO, 2005). Στη φύση, ένα ενήλικο άτομο, που φτάνει σε αναπαραγωγική ωριμότητα, έχει μέσο μήκος σώματος 50cm και ζυγίζει 5-7kg. Ωστόσο το μήκος μπορεί να φτάσει μέχρι τα 100cm και το βάρος τα 15kg. (ΣΕΘ, 2008)

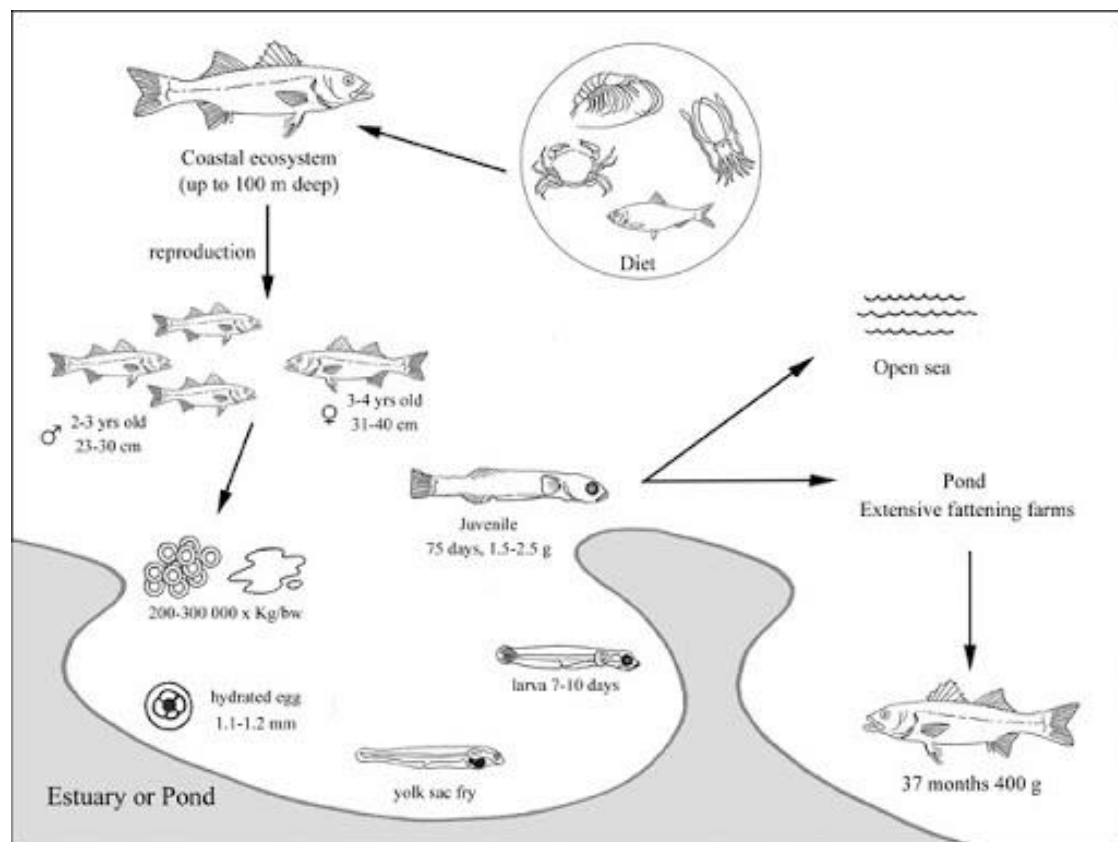


**Εικόνα 1.2.** Εξωτερική μορφολογία του λαβρακιού. Χαρακτηριστικά φαίνονται τα δύο ραχιαία, το κοιλιακό και το ουραίο πτερύγιο. ([www.fishbase.se](http://www.fishbase.se))

Το λαβράκι ζει σε μικρά βάθη (<100m) και είναι ένα ψάρι ευρύαλο και ευρύθερμο. Με άλλα λόγια, μπορεί να ζει σε περιβάλλοντα με μεγάλες διακυμάνσεις αλατότητας (0-40 ppt αλατότητα) και θερμοκρασίας (2-32 °C) (Vanderputte et al., 2019). Ωστόσο, προτιμούν ύδατα με θερμοκρασίες άνω των 10 °C, γι' αυτόν τον λόγο τον χειμώνα μεταναστεύουν βαθύτερα, όπου η θερμοκρασία είναι πιο σταθερή.

Αναφορικά με τον κύκλο ζωής του λαβρακιού (Εικόνα 1.3) , η αναπαραγωγή στη φύση λαμβάνει χώρα τον χειμώνα, από τον Δεκέμβριο μέχρι τον Μάρτιο, και γίνεται σε ομάδες (Vanderputte et al., 2019). Τα θηλυκά άτομα γεννούν περίπου 20.000 αυγά ανά kg σωματικού βάρους, τα οποία γονιμοποιούνται εξωτερικά. Τα αυγά εκκολάπτονται σε 3-5 ημέρες μετά την γονιμοποίηση και οι προνύμφες που προκύπτουν έχουν μήκος ~4mm. Οι προνύμφες συγκεντρώνονται σε προστατευμένα μέρη, μακριά από τις ακτές, όπου φτάνουν σε μήκος πάνω από 22mm στο μετα-προνυμφικό στάδιο, σε διάστημα τριών μηνών. Σε αυτό το αναπτυξιακό στάδιο, οι προνύμφες τρέφονται με πλαγκτόν. Τα νεαρά άτομα τρέφονται με μικρά καρκινοειδή και ψάρια (αθερίνες). Τα αρσενικά άτομα ωριμάζουν σε 2-3 έτη ζωής, ενώ τα θηλυκά

σε 3-4 χρόνια (Perez-Ruzafa & Marcos, 2014). Η διατροφή των ενήλικων ατόμων αποτελείται από καρκινοειδή, όπως κάβουρες και καραβίδες (FAO, 2005).



Εικόνα 1.3. Ο κύκλος ζωής του λαβρακιού (FAO, 2005).

Οι μεγαλύτερες ποσότητες λαβρακιού στην Ευρώπη παράγονται σε ιχθυοκαλλιέργειες. Σύμφωνα με τον FAO, ως ιχθυοκαλλιέργεια ορίζεται η καλλιέργεια υδρόβιων οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ψαριών, των μαλακίων, των καρκινοειδών και των υδρόβιων φυτών. Η καλλιέργεια συνεπάγεται κάποιας μορφής παρέμβαση στην διαδικασία εκτροφής με σκοπό την ενίσχυση της παραγωγής.

Συγκεκριμένα, το λαβράκι κατατάσσεται τέταρτο στην λίστα της ευρωπαϊκής παραγωγής ιχθυοκαλλιεργειών, καθώς το 96% της παραγωγής το 2016 προερχόταν από ιχθυοκαλλιέργειες (Nature 2014, FAO 2018). Η διαδικασία της ιχθυοκαλλιέργειας αποτελείται από τρία διακριτά στάδια. Αρχικά, γίνεται η συλλογή των γονιμοποιημένων αυγών από την επιφάνεια των δεξαμενών εναπόθεσης αυγών και μεταφέρονται σε δεξαμενές επώασης, όπου οι συνθήκες είναι αυστηρά ελεγχόμενες. Οι προνύμφες που προκύπτουν από την εκκόλαψη των αυγών τρέφονται με μικροφύκη και ζωοπλαγκτόν, έως ότου μεγαλώσουν. Έπειτα από 1-2 μήνες, οι προνύμφες μεταφέρονται σε επόμενη δεξαμενή, με σκοπό την προσαρμογή τους σε τεχνητή διατροφή. Το τελευταίο στάδιο περιλαμβάνει τη μεταφορά τους στη μονάδα των

νεαρών ατόμων (European Commission, 2012). Στις περισσότερες των περιπτώσεων (π.χ. στη Μεσόγειο και στα Κανάρια Νησιά), τα ψάρια καλλιεργούνται σε πλωτούς κλωβούς. Τα εκτρεφόμενα λαβράκια συνήθως συλλέγονται όταν φτάσουν σε βάρος τα 300-500gr, σε περίπου ενάμιση έτος (European Commission, 2012).



**Εικόνα 1.4.** Οι χώρες με την μεγαλύτερη παραγωγή λαβρακιού σε ιχθυοκαλλιέργεια στην Ευρώπη είναι οι Ελλάδα, Ισπανία και Ιταλία. European Commission 2012.

Η μεγάλη παραγωγή λαβρακιού στις ιχθυοκαλλιέργειες και η κατανάλωσή του έχουν οδηγήσει στην ανάγκη για δημιουργία συγκεκριμένων επιθυμητών φαινοτύπων, όπως βέλτιστη αύξηση και παραγωγικότητα, ανθεκτικότητα σε ασθένειες, κ.ά. (Vanderputte et al., 2019). Η εντατικοποίηση αυτή, ωστόσο, προϋποθέτει την εις βάθος γνώση για το γονιδίωμα του λαβρακιού.

## **1.2. Το γονιδίωμα του λαβρακιού**

Τα πρώτα δεδομένα που αφορούσαν ολόκληρο το γονιδίωμα του λαβρακιού δημοσιεύτηκαν στο Nature Communications το 2014 (Tine et al., 2014). Η ερευνητική ομάδα που εργάστηκε στο γονιδίωμα του λαβρακιού αξιοποίησε τις τεχνικές Sanger, 454 Pyrosequencing και Illumina για την αλληλούχηση του γονιδιώματος ενός αρσενικού ατόμου που προέκυψε από γυνογένεση (ουσιαστικά το ζυγωτό φέρει μόνο το μητρικό γενετικό υλικό).

Τα αποτελέσματα της αλληλούχησης και της συναρμολόγησης του γονιδιώματος έδειξαν ότι πρόκειται για ένα γονιδίωμα μεγέθους 675Mb, το οποίο εδράζει 26.719 γονίδια. Επιπλέον, το μιτοχονδριακό γονιδίωμα βρέθηκε να έχει μέγεθος 18.253bp και κατατάχθηκε στα μεγαλύτερα μιτοχονδριακά γονιδιώματα μεταξύ των τελεόστων (Tine et al., 2014). Τέλος, το ποσοστό GC βρέθηκε να είναι 40,4%, παρόμοιο με αυτό άλλων τελεόστων, υποδεικνύοντας την εξελικτική τους εγγύτητα.

Όσον αφορά στην οργάνωση του γονιδιώματος, χρησιμοποιήθηκαν χάρτες γενετικής σύνδεσης και συγγραμμικότητας (collinearity) με το γονιδίωμα του *Gasterosteus aculeatus*, και το γονιδίωμα του λαβρακιού οργανώθηκε σε 24 ομάδες σύνδεσης (linkage groups) (Kuhl et al., 2010). Ουσιαστικά οι ομάδες σύνδεσης προέκυψαν στοιχίζοντας τα γονιδιωματικά τμήματα που κλωνοποιήθηκαν σε BACs (Bacterial Artificial Chromosomes) για την αλληλούχηση, με τα χρωμοσώματα του *Gasterosteus*. Έτσι, τα γονίδια οργανώθηκαν σε linkage groups, για αυτόν το λόγο τα χρωμοσώματα του λαβρακιού ονομάστηκαν LG. Τα τμήματα που δεν αντιστοιχήθηκαν σε κάποιο χρωμόσωμα αποδόθηκαν στο εικονικό χρωμόσωμα UN. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν σχεδόν πλήρη συνταινικότητα μεταξύ των χρωμοσωμάτων του λαβρακιού και των ομόλογων χρωμοσωμάτων στα τρία πιο εξελικτικά κοντινά είδη των τελεόστων (*Gasterosteus aculeatus*, *Oreochromis niloticus*, *Tetraodon nigroviridis*), αποδεικνύοντας την κοινή εξελικτική τους πορεία.

Δεδομένης της ύπαρξης πληροφοριών σχετικά με το γονιδίωμα και εργαλείων μοριακής βιολογίας και γονιδιωματικής, είναι πλέον ευκολότερη η διερεύνηση μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες στο λαβράκι.

### **1.3. Τρόποι θανάτωσης εκτρεφόμενων ψαριών**

Οι πιο διαδεδομένοι τρόποι θανάτωσης των εκτρεφόμενων σε ιχθυοκαλλιέργεια ψαριών για ερευνητικούς σκοπούς είναι:

- Ασφυξία προκαλούμενη από την απομάκρυνση του ψαριού από το νερό
- Πρόκληση αιμορραγίας- αφαίμαξη
- Χτύπημα στο κεφάλι με αποτέλεσμα τη ζάλη και τον θάνατο
- Εμβάπτιση των ψαριών σε νερό με υψηλά ποσοστά CO<sub>2</sub>
- Εμβάπτιση του ψαριού σε παγόνερο
- Εμβάπτιση του ψαριού σε υγρό πάγο (slurry ice)
- Ηλεκτραναισθησία
- Χρήση αναισθητικών ουσιών

Οι διάφοροι τρόποι θανάτωσης διαφέρουν μεταξύ τους, εκτός από τον απαιτούμενο εξοπλισμό, κυρίως ως προς το στρες που δημιουργείται στο ψάρι και τον χρόνο που απαιτείται για να επέλθει θάνατος. Η βέλτιστη μέθοδος θανάτωσης από την πλευρά της βιοηθικής είναι αυτή που θα επιφέρει ακαριαίο θάνατο, με την ελάχιστη δυνατή καταπόνηση.

#### 1.3.1. Θανάτωση με εμβάπτιση σε παγόνερο

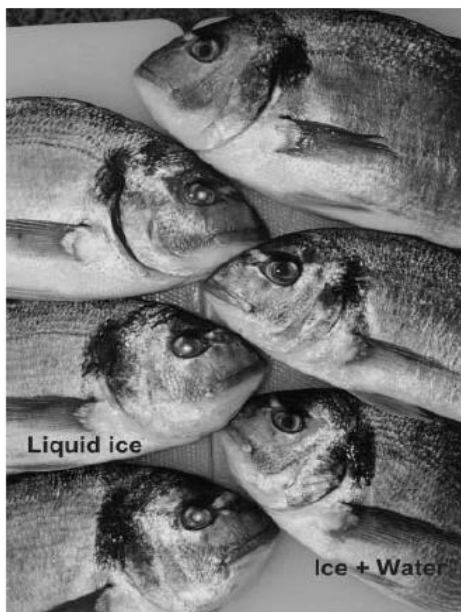
Αυτή η μέθοδος αποτελεί τη συμβατική μέθοδο θανάτωσης ψαριών και περιλαμβάνει την απομάκρυνσή τους από την ιχθυοκαλλιέργεια και τη μεταφορά τους σε δεξαμενή που περιέχει πάγο αναμιγμένο με νερό. Το νερό μπορεί να είναι είτε φρέσκο είτε θαλασσινό. Τα κομμάτια πάγου έχουν σχετικά μεγάλο μέγεθος, γεγονός που δεν ευνοεί την ομοιόμορφη κατανομή της θερμοκρασίας σε όλο το διάλυμα. Η απότομη πτώση της θερμοκρασίας έχει ως αποτέλεσμα την αναισθησία και τη μυϊκή παράλυση του ψαριού και τελικά καταλήγει (Blessing et al., 2010). Αν και με αυτή τη μέθοδο το ψάρι τείνει να πεθαίνει γρήγορα, η ψύξη θεωρείται ένας σημαντικός στρεσογόνος παράγοντας (Skjervold et al., 2001).

#### 1.3.2. Θανάτωση με εμβάπτιση σε slurry ice

Το slurry ice είναι ένα διφασικό σύστημα που αποτελείται από μικρά σφαιρικά σωματίδια πάγου διαλυμένα σε θαλασσινό νερό (Kilinc et al., 2007). Τα κύρια πλεονεκτήματα της χρήσης του slurry ice είναι η γρήγορη πτώση της θερμοκρασίας και η μειωμένη παρατηρούμενη φυσική καταστροφή των ψαριών, λόγω των μικροκρυστάλλων πάγου (Rodríguez et al., 2006). Επίσης, η επαφή ολόκληρου του σώματος του ψαριού με τους μικροκρυστάλλους εμποδίζει τη δράση του οξυγόνου στην επιφάνειά του. Η αναλογία του μίγματος συνήθως είναι νερό:πάγος 1:1 και η θερμοκρασία του κυμαίνεται μεταξύ  $-2^{\circ}\text{C}$  και  $2^{\circ}\text{C}$ .

Η ύπαρξη των μικροκρυστάλλων εξυπηρετεί στην καλύτερη κατανομή της θερμοκρασίας μέσα στο διάλυμα, σε σύγκριση με το παγόνερο. Επίσης, το υψηλό ιξώδες του slurry ice αποτρέπει την παραμόρφωση του πάγου. Έτσι, ο πάγος δελιώνει και διατηρείται σε μικροκρυστάλλους. Ωστόσο, η χρήση αυτής της μεθόδου έχει αρνητικά αποτελέσματα αναφορικά με την όψη των ψαριών. Πιο συγκεκριμένα, δημιουργεί «νεφελώδη» μάτια και ίχνη αίματος στο δέρμα (Εικόνα 1.5), λόγω διάχυσής του (Huidobro et al., 2001).

Γενικά, η απότομη υποθερμία που προκαλείται είτε από το παγόνερο είτε από το slurry ice οδηγεί στην αναστολή της δραστηριότητας των ενδογενών ενζύμων, αλλά και των βακτηριακών, παράγοντες που φυσιολογικά αλλοιώνουν την ποιότητα του ψαριού *post-mortem*.



**Εικόνα 1.5.** Ο σχηματισμός των «νεφελωδών» ματιών λόγω της θανάτωσης με slurry ice (liquid ice). Στη συμβατική μέθοδο με παγόνερο (ice + water), απουσιάζει αυτή η τροποποίηση. (Huidobro et al., 2001)

#### **1.4. Η αλλοίωση του ψαριού**

Μετά τη θανάτωση του ψαριού, οι χημικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα συντελούν στην έναρξη της νεκρικής ακαμψίας (*rigor mortis*). Κατά τη διάρκεια της νεκρικής ακαμψίας, οι μύες ξαφνικά σκληραίνουν και σφίγγονται, ξεκινώντας από την ουρά με κατεύθυνση προς το κεφάλι. Η νεκρική ακαμψία επέρχεται μερικές ώρες μετά τη θανάτωση (συνήθως 2-6 ώρες) και μπορεί να διαρκέσει από μία ώρα μέχρι και μερικές ημέρες (Stroud, 1981).

Οι χημικές μεταβολές, σε συνδυασμό με τη δραστηριότητα ενζύμων και τον αποικισμό μικροοργανισμών στο σώμα του ψαριού, ευθύνονται για την παρατηρούμενη μετά θάνατον αλλοίωση. Η αλλοίωση αυτή φυσικά δεν είναι επιθυμητή, λόγω της αλλαγής των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του ψαριού (εμφάνιση, γεύση, οσμή, υφή) και της επακόλουθης μειωμένης πώλησης στο καταναλωτικό κοινό. Επίσης, αποικοδομούνται και σημαντικά βιομόρια, όπως πρωτεΐνες και λιπίδια που υπάρχουν σε υψηλά ποσοστά στα ψάρια, υποβαθμίζοντας τη διατροφική τους αξία. Η χημική και μικροβιακή αλλοίωση είναι υπεύθυνες για την απώλεια του 25% της συνολικής παραγωγής ψαριών κάθε χρόνο (Ghaly et al., 2010).

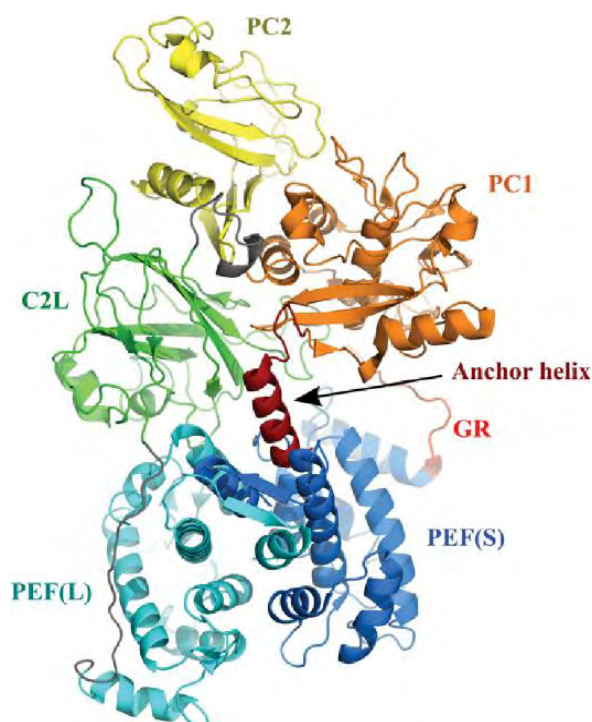
Η αλλοίωση του ψαριού βασίζεται σε τρεις βασικούς μηχανισμούς: την ενζυμική αυτόλυση, την οξειδωση και την μικροβιακή ανάπτυξη (Ashie et al., 1996). Πρώτον, η ενζυμική αυτόλυση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ενδογενών ενζύμων που καταβολίζουν πρωτεΐνες, σάκχαρα κι άλλες ενώσεις. Ένα παράδειγμα ενζυμικής αυτόλυσης είναι αυτό των καλπαϊνών, το οποίο περιγράφεται εκτενέστερα παρακάτω. Δεύτερον, η οξειδωση συνίσταται στην συνεχόμενη παραγωγή ελευθέρων ριζών που προσβάλλουν δομικά μόρια των κυττάρων. Οι ελεύθερες ρίζες προέρχονται κυρίως από τη μη-ενζυμική οξειδωση των λιπιδίων. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν μόρια όπως η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και το κυτόχρωμα (Ghaly et al., 2010).

Τέλος, η μικροβιακή ανάπτυξη περιλαμβάνει τον αποικισμό βακτηρίων στην επιφάνεια αλλά και στο εσωτερικό του ψαριού, λόγω των ευνοϊκών συνθηκών για την αύξησή τους. Για παράδειγμα, η έλλειψη οξυγόνου επιτρέπει την ανάπτυξη αναερόβιων βακτηρίων, η υψηλή αλατότητα ευνοεί την ανάπτυξη αλόφιλων μικροοργανισμών και οι υψηλές συγκεντρώσεις TMAO (οξειδίο της τριμεθυλαμίνης) αποτελεί ιδανικό υπόστρωμα για βακτήρια που χρησιμοποιούν το TMAO ως τελικό δότη ηλεκτρονίων (Gram & Huss, 1996). Οι μικροοργανισμοί αυτοί αξιοποιούν τα μεταβολικά τους συστήματα για την άντληση ενέργειας από ενώσεις του ψαριού, ενώ ταυτόχρονα παράγουν χρωστικές κι άλλες ουσίες που επιδεινώνουν την εμφάνιση, τη γεύση και την οσμή του.

### **1.5. Οι καλπαΐνες και ο ρόλος τους στο πρωτεολυτικό σύστημα του μυ στα ψάρια**

Αμέσως μετά τη θανάτωση, η διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος στον μυ του ψαριού επιφέρει βιοχημικές, χημικές και φυσικές αλλαγές, οι οποίες οδηγούν στην πυροδότηση του πρωτεολυτικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η αναερόβια καύση των υδατανθράκων σε συνδυασμό με την συσσώρευση του γαλακτικού οξέος έχουν ως αποτέλεσμα την πτώση του pH σε τιμές μικρότερες του 6. Παράλληλα, λαμβάνει χώρα η οξειδωση του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) και των λιπαρών οξέων, καθώς και η αύξηση του ωσμωτικού δυναμικού (Ahmed et al., 2015). Οι ακραίες αυτές αλλαγές οδηγούν στη ρήξη των μεμβρανών των υποκυτταρικών οργανιδίων και την αύξηση της συγκέντρωσης  $Ca^{2+}$  ενδοκυτταρικά, ενεργοποιώντας τελικά τις καθεψίνες, τις κολλαγενάσες και τις καλπαΐνες. Τα ένζυμα αυτά απαρτίζουν το πρωτεολυτικό σύστημα κι ευθύνονται για τον καταβολισμό δομικών πρωτεϊνών και πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού και συνεπώς για την απώλεια της φρεσκότητας του φιλέτου.

Οι καλπαΐνες (EC 3.4.22.17) είναι κυτταροπλασματικές ασβέστιο-εξαρτώμενες πρωτεάσες κυστεΐνης που συμμετέχουν ενεργά στην πρωτεόλυση των μυοϊνιδίων *post-mortem* στους μύς θηλαστικών και ψαριών (Veiseth-Kent et al., 2010). Έχουν βρεθεί σε όλους τους ευκαρυώτες και σε ορισμένα βακτήρια (Sorimachi et al., 2011). Αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η πρωτεόλυση δομικών πρωτεϊνών του μυ, και κατά συνέπεια η αλλοίωση της υφής και όλων των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών του φιλέτου. Ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1964 σε δείγμα εγκεφάλου αρουραίου (Guroff, 1964).

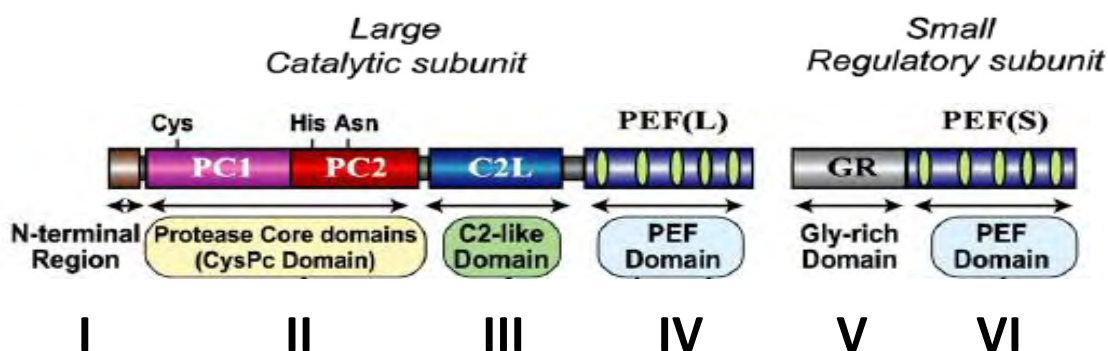


**Εικόνα 1.6.** Η δομή της κλασικής καλπαΐνης (Campbell & Davies, 2012).

Οι καλπαΐνες είναι δραστικές σε ουδέτερο pH, ως ετεροδιμερή: αποτελούνται από μια μεγάλη και μια μικρή υπομονάδα με μοριακά βάρη περίπου 80 kDa και 28 kDa αντίστοιχα. Η μεγάλη υπομονάδα περιλαμβάνει τέσσερις διακριτές πρωτεϊνικές επικράτειες I-IV. Η επικράτεια I αποτελεί την N-τελική περιοχή άγκυρας  $\alpha$ -ελίκων (Jia et al., 2003). Η επικράτεια II, ή αλλιώς CysPc επικράτεια, είναι αυτή με την δραστικότητα πρωτεάσης και χωρίζεται σε δύο υπο-επικράτειες, PC1 και PC2. Στην περιοχή PC1 εντοπίζεται το αμινοξύ κυστεΐνη, ενώ στην PC2 εντοπίζονται τα αμινοξέα ιστιδίνη και ασπαραγίνη. Τα τρία αυτά αμινοξέα αποτελούν την καταλυτική τριάδα του ενεργού κέντρου του ενζύμου. Η πρόσδεση ιόντων ασβεστίου προκαλεί την αλλαγή



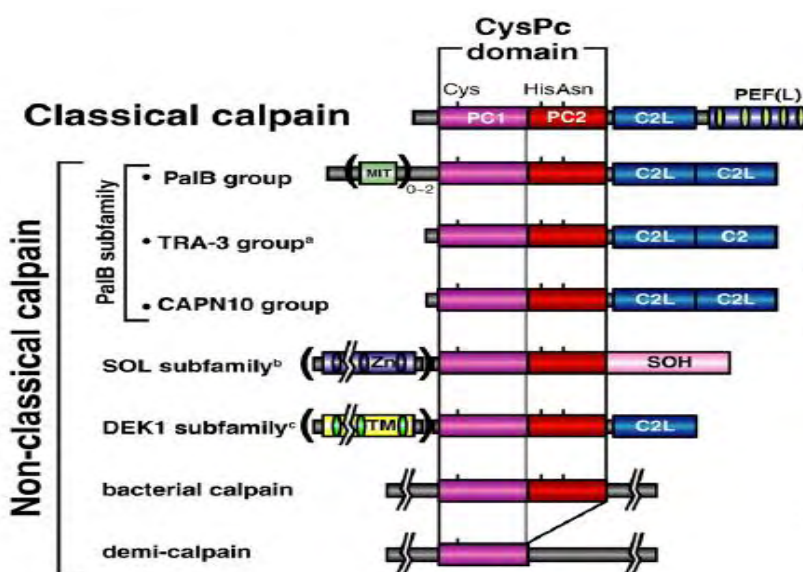
της διαμόρφωσης των ενζύμων, έχοντας ως αποτέλεσμα οι υπο-επικράτειες PC1 και PC2 να έρθουν κοντά και σχηματιστεί το ενεργό κέντρο (Sorimachi et al., 1997). Ακολουθεί η επικράτεια III, C2L περιοχή, όπου προσδένονται ιόντα ασβεστίου, και τέλος στην επικράτεια IV εδράζονται πέντε EF- hands, PEF περιοχή. Παράλληλα, η μικρή υπομονάδα απαρτίζεται από δύο πρωτεϊνικές επικράτειες V και VI. Η επικράτεια V αποτελεί μία N-τελική υδροφοβική περιοχή πλούσια σε γλυκίνη, η οποία αποκόπτεται κατά την ενεργοποίηση του ενζύμου. Η επικράτεια VI ουσιαστικά είναι μία περιοχή PEF, όπως ακριβώς η επικράτεια IV της μεγάλης υπομονάδας (Strobl et al., 2000). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τέσσερα από τα πέντε EF- hands των PEF επικρατειών δεσμεύουν  $Ca^{2+}$ , ενώ το πέμπτο συμμετέχει στον ετεροδιμερισμό των υπομονάδων. Στην Εικόνα 1.7 αναπαρίσταται σχηματικά η δομή της καλπαΐνης που περιγράφηκε παραπάνω.



**Εικόνα 1.7.** Σχηματική απεικόνιση της δομής της καλπαΐνης. Οι λατινικοί αριθμοί αναφέρονται στις πρωτεϊνικές επικράτειες. PC1/2: Protease Core domain 1/2. C2L: C2-like domain. PEF(L/S): Penta-EF-hand domain (Large/Small subunit) (Sorimachi et al., 2012).

Η υπεροικογένεια των καλπαϊνών κατηγοριοποιείται σε επιμέρους υποοικογένειες (subfamilies) με βάση δύο κριτήρια. Το πρώτο κριτήριο κατάταξης των καλπαϊνών αφορά στη δομή τους, και βάσει αυτού χωρίζονται στις κλασικές και στις μη κλασικές. Η δομή των κλασικών καλπαϊνών είναι αυτή που αναλύθηκε παραπάνω. Αναφορικά με τις μη κλασικές καλπαΐνες, αυτές προκύπτουν είτε λόγω εναλλακτικής συρραφής του mRNA των γονιδίων που κωδικοποιούν για τις κλασικές καλπαΐνες, είτε είναι το αποτέλεσμα σύντηξης ενός γονιδίου καλπαΐνης με ένα γονίδιο που σχετίζεται με διαφορετική λειτουργία (Sorimachi et al., 2011). Επιπλέον, από τις μη κλασικές καλπαΐνες απουσιάζει μια τουλάχιστον εκ των περιοχών C2L και PEF, και υπάρχει τουλάχιστον μία επιπλέον λειτουργική περιοχή εκατέρωθεν της επικράτειας πρωτεάσης CysPc. Ενδεικτικά, η επιπλέον λειτουργική περιοχή μπορεί να είναι μια

αμινοξική αλληλουχία TM για την αγκυροβόληση του ενζύμου στην πλασματική μεμβράνη (TM- transmembrane domain) ή μια περιοχή MIT (Microtubule-interacting and trafficking domain) που εξυπηρετεί στην αλληλεπίδραση του ενζύμου με τους μικροσωληνίσκους και την μεταφορά του. Επιπλέον, συχνά απαντάται Zn- finger στο οποίο δεσμεύονται ιόντα ψευδαργύρου, ή περιοχές με ομολογία SOL (SOH επικράτειες), με άγνωστη έως τώρα λειτουργία (Sorimachi et al., 2012). Αυτές οι δομικές διαφορές είναι που κατατάσσουν τις μη κλασικές καλπαΐνες στις επιμέρους υποοικογένειες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.8.

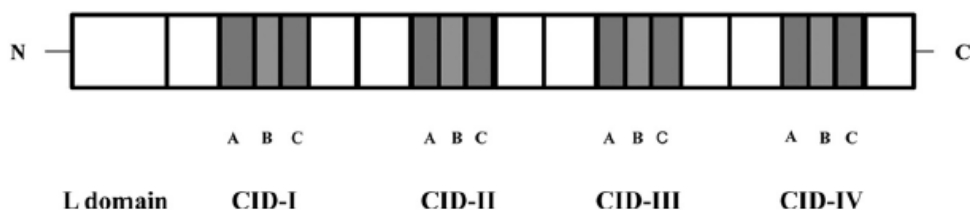


**Εικόνα 1.8.** Η δομή των καλπαϊνών. Η πρώτη σχηματική απεικόνιση αφορά στην δομή της κλασικής καλπαΐνης και ακολουθούν οι δομές των μη κλασικών καλπαϊνών, και αντίστοιχα οι υποοικογένειες στις οποίες ανήκουν. MIT: Microtubule-interacting and trafficking domain. Zn: Zn-finger. TM: Transmembrane domain (Sorimachi et al., 2012).

Το δεύτερο κριτήριο κατάταξης των καλπαϊνών είναι η απαίτησή τους σε ιόντα ασβεστίου για την κατάλυση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η δραστικότητα των καλπαϊνών ρυθμίζεται άμεσα από το ασβέστιο. Έτσι, οι καλπαΐνες που απαιτούν συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  της τάξης mM για ενεργοποιηθούν, αποτελούν τις m-καλπαΐνες, ενώ αυτές που απαιτούν συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  της τάξης  $\mu M$ , αποτελούν τις μ-καλπαΐνες. Αυτός ο προσδιορισμός προέκυψε από in vitro πειράματα μέτρησης δραστικότητας των καλπαϊνών (Saido et al., 1994).

Εκτός από τη συγκέντρωση δισθενών ιόντων ασβεστίου, η δραστικότητα των καλπαϊνών ρυθμίζεται κι από την καλπαστατίνη. Η καλπαστατίνη είναι μια ενδογενής πρωτεΐνη που αναστέλλει ειδικά την ενεργοποίηση και την δραστικότητα των

καλπαϊνών. Το γονίδιο που κωδικοποιεί για την καλπαστατίνη (*cast*) στο λαβράκι εδράζεται στο χρωμόσωμα LG1A κι έχει μήκος 2909bp (<http://seabass.mripz.mpg.de/>). Η πρωτεΐνη καλπαστατίνη (CAST) αποτελείται από μία N-τελική αλκαλική περιοχή (L επικράτεια) και τέσσερις διακριτές πρωτεϊνικές επικράτειες αναστολής καλπαϊνών (CID I-IV, Calpain Inhibition Domain), όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.9.



**Εικόνα 1.9.** Σχηματική απεικόνιση της δομής της καλπαστατίνης. CID: Calpain Inhibition Domain (Ahmed et al., 2015).

Κάθε επικράτεια CID αποτελείται από τις περιοχές A, B και C. Οι περιοχές αυτές αποτελούνται από συγκεκριμένη αμινοξική αλληλουχία και είναι αυτές που αλληλεπιδρούν με την καλπαΐνη με σκοπό την αναστολή της. Η περιοχή A προσδένεται στην επικράτεια IV του ενζύμου και η περιοχή C στην VI. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ευνοούν την επαφή της περιοχής B με τις επικράτειες I, II και III του ενζύμου, μπλοκάροντας το ενεργό κέντρο του κι αναστέλλοντας τελικά την δραστηρότητά του (Ahmed et al., 2015). Η ύπαρξη τεσσάρων ίδιων επικρατειών υποδηλώνει την ταυτόχρονη αλληλεπίδραση ενός μορίου καλπαστατίνης με περισσότερες από ένα μόριο καλπαΐνης. Έτσι, ένα μόριο καλπαστατίνης είναι δυνατόν να αναστείλει μέχρι και τέσσερα μόρια καλπαΐνης (Sorimachi et al., 2012). Επίσης, η αλληλεπίδραση καλπαΐνης- καλπαστατίνης είναι κι αυτή Ca- εξαρτώμενη. Αυτό σημαίνει ότι για να ανασταλεί η λειτουργία των καλπαϊνών από την καλπαστατίνη, πρέπει να προσδεθεί πρώτα το ασβέστιο σε αυτές, κι αφού λάβουν την κατάλληλη διαμόρφωση, τότε η καλπαστατίνη θα ασκήσει την ανασταλτική της δράση.

Στο λαβράκι, τα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες είναι 13: τα 12 (*carpl*) κωδικοποιούν για τη μεγάλη υπομονάδα της καλπαΐνης, ενώ το ένα (*carps*) για τη μικρή. Πολλά από τα γονίδια των καλπαϊνών έχουν παράλογα, καθώς είναι αποτέλεσμα γονιδιωματικών ή και γονιδιακών διπλασιασμών. Παράλογα είναι τα γονίδια που σχετίζονται μεταξύ τους μέσω διπλασιασμού (Koonin, 2005). Ενδεικτικά είναι τα γονίδια *carps1a- carps1b*. Στον Πίνακα II παρουσιάζονται τα γονίδια των καλπαϊνών, το μέγεθός τους, καθώς και το χρωμόσωμα στο οποίο εδράζονται.

**Πίνακας II.** Τα γονίδια των καλπαϊνών, το μέγεθός τους και το χρωμόσωμα στο οποίο βρίσκονται. Τα δεδομένα ανακτήθηκαν από την βάση δεδομένων UCSC Genome Browser for *Dicentrarchus Labrax*.

Γονίδιο	Μέγεθος (bp)	Χρωμόσωμα	Γονίδιο	Μέγεθος (bp)	Χρωμόσωμα
<i>capn1</i>	30771	LG3	<i>capn9</i>	11083	LG7
<i>capn2a</i>	6979	LG11	<i>capn10</i>	7217	LG10
<i>capn2b</i>	5708	LG11	<i>capn11</i>	9851	LG11
<i>capn3a</i>	13592	LG17	<i>capn12</i>	39398	LG13
<i>capn3b</i>	13695	LG12	<i>capn14a</i>	12133	LG14
<i>capn5a</i>	27111	LG13	<i>capn14b</i>	31244	LG12
<i>capn5a2</i>	37179	LG14	<i>capn15a</i>	12416	LG8
<i>capn5b</i>	5466	LG13	<i>capn15b</i>	36382	LG1B
<i>capn6</i>	8236	LG3	<i>capns1a</i>	2019	LG13
<i>capn7</i>	21693	UN	<i>capns1b</i>	7500	LG14

Η ακριβής δράση των καλπαϊνών στον λευκό μυ των ψαριών δεν είναι η πλήρης αποικοδόμηση των δομικών πρωτεϊνών στα μονομερή τους. Αντιθέτως, οι καλπαΐνες πρωτεολύουν τα υποστρώματα-στόχους τους σε μικρότερου μήκους πεπτίδια και πρωτεΐνες, τα οποία στη συνέχεια αποικοδομούνται από άλλα πρωτεολυτικά συστήματα, όπως το σύστημα ουβικιτίνης- πρωτεοσώματος. Επομένως, οι καλπαΐνες είναι υπεύθυνες για την πρωτεολυτική επεξεργασία και όχι για την ολική αποικοδόμηση των πρωτεϊνών-στόχων (Sorimachi et al., 2011).

Τα υποστρώματα-στόχοι των καλπαϊνών στον λευκό μυ είναι πρωτεΐνες των μυοϊνιδίων που τον απαρτίζουν. Αναλυτικότερα, έχει βρεθεί ότι οι καλπαΐνες στον λευκό μυ του λαβρακιού ευθύνονται για την απελευθέρωση και την πρωτεόλυση της α-ακτινίνης (Delbarre-Ladrat et al., 2006). Η α-ακτινίνη είναι μια διμερής πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη σύναψη των ινιδίων ακτίνης στους Z- δίσκους. Συνεπώς, η πέψη της α-ακτινίνης από τις καλπαΐνες οδηγεί στην αποδυνάμωση των Z- δίσκων. Επιπλέον, in vitro πειράματα έδειξαν ότι οι καλπαΐνες πρωτεολύουν και τις δεσμίνη, μυοσίνη και τροπομυοσίνη (Verrez-Bagniz et al., 2002). Οι πρωτεΐνες αυτές δημιουργούν συνδέσεις μεταξύ των πρωτεϊνών που απαρτίζουν τα μυοϊνίδια, ή συμμετέχουν ενεργά στην συστολή του μυ, συμβάλλοντας στην πλήρως οργανωμένη δομή και λειτουργία του μυ. Μέσω της δράσης τους, οι καλπαΐνες απελευθερώνουν μυονημάτια από τα μυοϊνίδια, αποσταθεροποιώντας τη δομή και μεταβάλλοντας τη συνεκτικότητα του λευκού μυ. Τελικά, η διαπερατότητα του μυ αυξάνεται, διευκολύνοντας έτσι την προσέγγιση άλλων πρωτεασών στα υποστρώματά τους.

### **1.6. Σκοπός**

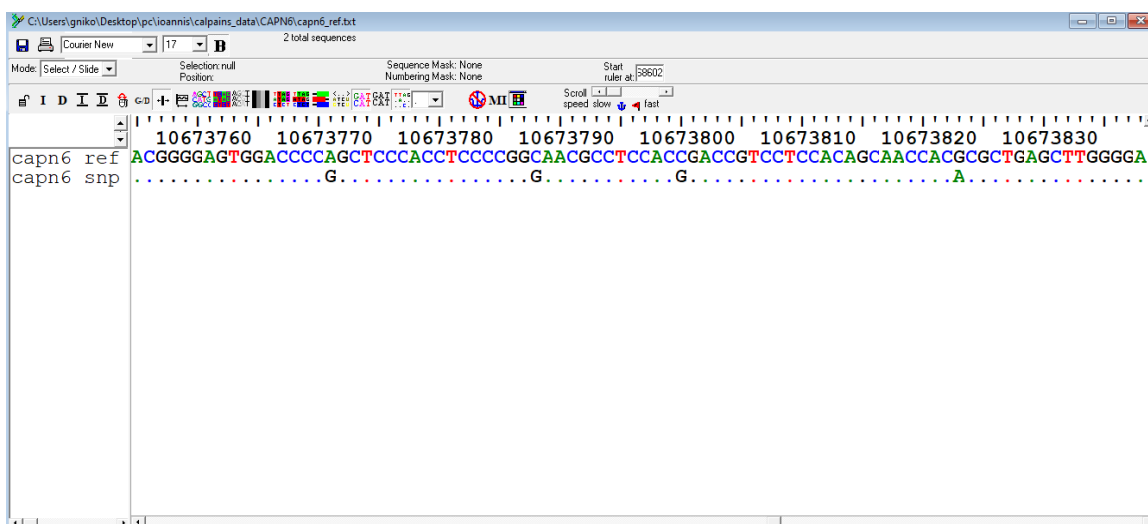
Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η χαρτογράφηση των πολυμορφισμών στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες και ο σχεδιασμός ενός MassArray chip. Επίσης, επιχειρείται η συσχέτιση του τρόπου θανάτωσης των ψαριών με την ενζυμική δραστικότητα των καλπαϊνών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να συμβάλλουν στην κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζουν την αλλοίωση της υφής του φιλέτου του λαβρακιού, βασικό προϊόν της ιχθυοκαλλιέργειας.

## 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.1. Βιοπληροφορική ανάλυση

Από δεδομένα αλληλούχησης ολόκληρου γονιδιώματος (WGS, Whole Genome Sequencing) ατόμων λαβρακιού, πραγματοποιήθηκε variant calling με σκοπό την ταυτοποίηση των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαίνες. Για την παρούσα μελέτη στοχεύθηκαν SNPs τα οποία οδηγούν σε μη συνώνυμες μεταλλάξεις σε εξώνια (missense variants) και μεταλλάξεις που εδρεύουν στις 5' και 3' μη μεταφραζόμενες περιοχές (UTRs variants).

Έπειτα από την ανάκτηση των αλληλουχιών αναφοράς των γονιδίων των καλπαίνων από την βάση δεδομένων UCSC Genome Browser (<http://seabass.mpiiz.mpg.de/>), πραγματοποιήθηκε «χαρτογράφηση» των υπό μελέτη SNPs στις αλληλουχίες των γονιδίων αυτών με την χρήση του προγράμματος BioEdit. Πιο αναλυτικά, η αλληλουχία του κάθε γονιδίου εισήχθη στο BioEdit και, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις συντεταγμένες του γονιδίου και τα αποτελέσματα του variant calling, εντοπίστηκαν οι πολυμορφικές θέσεις. Σε κάθε πολυμορφική θέση το νουκλεοτίδιο αναφοράς διαγράφηκε και στην θέση του τοποθετήθηκε ο πολυμορφισμός. Η τελική αλληλουχία με τους πολυμορφισμούς αποθηκεύτηκε σε νέο αρχείο \*.txt, υπό μορφή FASTA. Για την επαλήθευση της χαρτογράφησης, ακολούθησε στοίχιση της αλληλουχίας αναφοράς με την πολυμορφική του ίδιου γονιδίου (Εικόνα 2.1.). Η παραπάνω διαδικασία πραγματοποιήθηκε για όλα τα υπό μελέτη γονίδια.



**Εικόνα 2.1.** Παράδειγμα στοίχισης αλληλουχίας αναφοράς και αλληλουχίας με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου capn6 στο BioEdit.

```

GTGGCAGCAAATGAGTCGGGCAGAGAGGGAGAAGATGGGCCCTCATTGTTC
GAGATGTTGGGGAGTCTGgtagattcttattctgtaatgtttgtttggg
tccgcattagctcccataaagtaatgtaacatagaacaaaacattaaagt
agcttgatatctcattggttattctcatgctaattttatttcctcagGATG
GATTTTCGAGGATTTCTGTCTACTACTTCACAGATGTGGTGGTGTGCCGGCT
GGTGGAGCGGGCTCTTCTGTGGCCGTGGTCTCACTGGAGGGAGGTGGGCC
T p.Pro351Leu
TCTACGGGGAGTGGACCCAGCTCCCACCTCCCCGGCAACGCCTCCACCG
Gp.Ala372GlyG p.Pro376Arg
ACCGTCTCCACAGCAACCACGCGCTGAGCTTGGGGAGGAACAACAGCAA
A p.Ala384Thr
ACCTGGAGGGACCAAGCAGCGAGGAAACAGGAAGGAGGCCAGACTTGGGG
AGAGCCAGGAGAAGGGAGGGGAAGGCAAGAAGGTGTGAGCGAGATAAGGCT
GTAAAAAAGACGCACAAAGGAAGATGATGGTGAAGAGGCGGGAGAGTGGGA
GGCACAGATGGATAAAGAGGAGTCGATGCGGAGGATGCATCAACCACAGAG
ACACTTTCCTGCACAATCCACAGgtaacactggagtgggaagcattttgag
gagtgcaagaattataaataagatttttcttcttctggccttttagTTCATG

```

**Εικόνα 2.2.** Χαρτογράφηση των μη συνώνυμων πολυμορφισμών στο γονίδιο *capn6*.

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν αρχεία με 200 νουκλεοτιδικές βάσεις ανοδικά και καθοδικά του κάθε SNP, με σκοπό τον σχεδιασμό εκκινητών του SNP array που θα χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των πολυμορφισμών στα υπό μελέτη δείγματα (Εικόνα 2.3.).

```

capn6_LG3_10673725_5124
attcttattctgtaatgtttgtttggatccgcattagctcccataaagtaatgtaac
atagaacaaaacattaaagtagcttgatatctcattggttattctcatgctaattta
tttcctcagGATGGATTTTCGAGGATTTCTGTCTACTACTTCACAGATGTGGTGGTGTG
CCGGCTGGTGGAGCGGGCTCTTCTGTGGC [C/T] GTGGTCTCACTGGAGGGAGGTGC
GCCTCTACGGGGAGTGGACCCAGCTCCCACCTCCCCGGCAACGCCTCCACCGACCG
TCCTCCACAGCAACCACCGCTGAGCTTGGGGAGGAACAACAGCAAACCTGGAGGGA
CCAAGCAGCGAGGAAACAGGAAGGAGGCCAGACTTGGGGAGAGCCAGGAGAAGGGAG
GGAAGG

```

**Εικόνα 2.3.** Αλληλουχία 200bp ανοδικά και καθοδικά ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο *capn6*.

## **2.2. Προέλευση δειγμάτων**

Τα ψάρια προήλθαν από μονάδα ιχθυοκαλλιέργειας της εταιρείας Philosofish στη Λάρυμνα Φθιώτιδας και ήταν εμπορικού μεγέθους (200-500g). Η εξαίεση έλαβε χώρα είτε με συμβατική μέθοδο με παγόνερο, είτε με πλήρη αντικατάστασή του με slurry ice, είτε σε αναλογία πάγου:slurry ice 1:1, σε μέση θερμοκρασία νερού.

### **2.3. Απομόνωση γενωμικού DNA**

Πραγματοποιήθηκε απομόνωση ολικού DNA από 95 δείγματα λαβρακιού, διατηρημένα στους  $-20^{\circ}\text{C}$ . Για τον σκοπό αυτό, ακολουθήθηκε πρωτόκολλο απομόνωσης DNA με τη χρήση αλάτων υπό χαοτροπικές συνθήκες (Aljanabi & Martinez, 1997).

Το πρωτόκολλο αυτό περιλαμβάνει την χρήση διαλυμάτων αλάτων υψηλής συγκέντρωσης, για την ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών λόγω ώσμωσης, και οργανικών ενώσεων, για την κατακρήμιση του DNA. Αρχικά γίνεται τεμαχισμός περίπου 20mg ιστού και προστίθεται ρυθμιστικό διάλυμα ομογενοποίησης (SHB, Salt Homogenizing Buffer), 20% Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) και πρωτεϊνάσης K συγκέντρωσης 20mg/ml. Το SHB [0,4M NaCl, 10mM Tris-HCl (pH 8), 2mM EDTA], το SDS καθώς και η πρωτεϊνάση K συμμετέχουν στην διάσπαση των λιπιδίων και την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών. Τα δείγματα επωάζονται στους  $56^{\circ}\text{C}$ , όπου η πρωτεϊνάση K εμφανίζει βέλτιστη δραστηριότητα, για 2 ώρες. Ακολούθως, προστίθεται υπέρκορο διάλυμα NaCl 6M και ακολουθεί φυγοκέντρηση στα 10.000g για 30 λεπτά. Το διάλυμα NaCl 6M παρασκευάστηκε ως εξής: σε 500ml dH<sub>2</sub>O προστέθηκαν σταδιακά συνολικά 175,32g NaCl, με εφαρμογή θερμοκρασίας και μαγνήτη υπό ανάδευση, με στόχο την πλήρη διάλυση του NaCl. Το υπέρκορο διάλυμα NaCl προκαλεί ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών, λόγω μεταβολής του ωσμωτικού δυναμικού, και κατά συνέπεια έξοδο του DNA στο διάλυμα, όπως επίσης και κατακρήμιση των κυτταρικών υπολειμμάτων. Στη συνέχεια, το ίζημα απορρίπτεται, διότι σε αυτό συγκεντρώνονται όλα τα κυτταρικά υπολείμματα. Στο υπερκείμενο προστίθεται ίσος όγκος ισοπροπανόλης και τα δείγματα τοποθετούνται στους  $-20^{\circ}\text{C}$  ολονύκτια, ώστε να κατακρημιστεί το DNA. Ακολουθεί φυγοκέντρηση στα 10.000g στους  $4^{\circ}\text{C}$  για 20 λεπτά και απομακρύνεται η ισοπροπανόλη. Τέλος, προστίθεται ίσος περίπου όγκος αιθανόλης 70%, πραγματοποιείται φυγοκέντρηση σε 14.600g στους  $4^{\circ}\text{C}$  για 3 λεπτά, με σκοπό την κατακρήμιση του DNA, και το υπερκείμενο απομακρύνεται. Τα δείγματα τοποθετούνται στους  $50^{\circ}\text{C}$  ώστε να εξατμιστεί η αιθανόλη και γίνεται επαναιώρηση του ιζήματος σε κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου H<sub>2</sub>O.

Η ποιότητα του DNA που απομονώθηκε εκτιμήθηκε με ηλεκτροφόρηση των δειγμάτων DNA σε πηκτή αγαρόζης 1%. Είναι γνωστό ότι σε πηκτή αγαρόζης, το DNA κινείται από τον αρνητικό προς τον θετικό πόλο ενός ηλεκτρικού πεδίου, με ταχύτητα ανάλογη της διαμόρφωσής του κι αντιστρόφως ανάλογη του μεγέθους του (Voytas, 2001). Επίσης, η ένταση του φθορισμού των ζωνών σε UV ακτινοβολία είναι ανάλογη της ποσότητας του DNA.



Για τον λόγο αυτό, παρασκευάστηκε πηκτή αγαρόζης συγκέντρωσης 1% με τον εξής τρόπο: σε 50ml ρυθμιστικού διαλύματος TAE 1X [40mM Tris-HCl, 20mM Acetic acid, 1mM EDTA] διαλύθηκαν ~0,4g αγαρόζης και 4μl χρωστικής Expert Green. Η χρωστική αυτή δεσμεύεται στο DNA και φθορίζει σε UV ακτινοβολία. Στην πηκτή φορτώθηκαν ίσοι όγκοι (3-5μl) δείγματος και χρωστικής bromophenol blue {1ml bromophenol blue 1% w/v, 0,5ml TBE 20X, 5ml γλυκερόλη και ddH<sub>2</sub>O σε τελικό όγκο 10ml} και εφαρμόστηκε ηλεκτρικό πεδίο τάσης 150V για 15 λεπτά. Η οπτικοποίηση της πηκτής έγινε σε λάμπα UV ακτινοβολίας.

Ο υπολογισμός της ποσότητας του DNA που απομονώθηκε καθώς και η καθαρότητά του έγινε με φωτομετρικό προσδιορισμό. Αρχικά, έγινε αραίωση 1:50 των αρχικών δειγμάτων (2μl δείγματος σε 98μl dH<sub>2</sub>O) έναντι τυφλού (100μl dH<sub>2</sub>O). Ακολούθησε φωτομέτρηση των δειγμάτων στα 260, 280 και 230nm. Η τιμή απορρόφησης στα 260nm αξιοποιείται για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης DNA (ng/μL), καθώς σε αυτό το μήκος κύματος απορροφούν οι αζωτούχες βάσεις. Επιπλέον, ο λόγος των τιμών απορρόφησης στα 260nm προς 280nm δείχνει την καθαρότητα του δείγματος ως προς τις πρωτεΐνες, αφού τα αρωματικά αμινοξέα των πρωτεϊνών (Trp, Tyr) απορροφούν στα 280nm (Jones, 1993). Η τιμή του λόγου 260/280 πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ του 1,8 και του 2 ώστε το δείγμα να θεωρείται καθαρό. Αυτό αντιστοιχεί σε αναλογία DNA:πρωτεΐνες 40:60. Τέλος, ο λόγος των τιμών απορρόφησης στα 260nm προς 230nm δείχνει την καθαρότητα του δείγματος ως προς τις οργανικές ενώσεις, διότι στα 230nm απορροφούν οι υδρογονάνθρακες, φαινολικές ενώσεις, κ.ά.. Ιδανικές τιμές του λόγου 260/230 κυμαίνονται μεταξύ του 2 και 2,2 (Gallagher & Desjardins, 2008).

#### **2.4. Απομόνωση ενζυμικού εκχυλίσματος**

Για την απομόνωση του ενζυμικού εκχυλίσματος που χρησιμοποιήθηκε για τη μετέπειτα μέτρηση της δραστηριότητας της καλπαΐνης, χρησιμοποιήθηκαν 0,2g λευκού μυ λαβρακιού από δείγματα τα οποία ήταν αποθηκευμένα στους -80°C. Σε αυτές τις θερμοκρασίες η δραστηριότητα των ενζύμων αναστέλλεται, επομένως καθυστερεί η αυτοϋδρόλυση που θα επηρέαζε τα αποτελέσματα των μετέπειτα μετρήσεων (Bisswanger, 2013).

Ο ιστός ομογενοποιήθηκε σε διάλυμα [50mM Tris-HCl (pH 7,5) , 10mM β-μερκαπτοαιθανόλη και 1mM EDTA] σε αναλογία 1:3 και ακολούθησε φυγοκέντρωση στα 10.000g στους 10°C για 40 λεπτά (προσαρμογή από Chéret et al. 2007). Η β-μερκαπτοαιθανόλη είναι ένας αναγωγικός παράγοντας που δρα κυρίως στις δισουλφιδικές γέφυρες (Stevens et al. 1983). Η παρουσία της στο ρυθμιστικό διάλυμα

της ομογενοποίησης εξυπηρετεί στην αποδιάταξη των πρωτεϊνών κι έτσι είναι ευκολότερη η προσέγγιση του ενζύμου από το υπόστρωμα, σε επόμενο μέρος της μελέτης. Το υπερκείμενο, το οποίο τελικά περιείχε το ενζυμικό εκχύλισμα, διαμοιράστηκε σε σωληνάρια τύπου Erpendorf κι αποθηκεύτηκαν στους -80°C για περαιτέρω ανάλυση.

## **2.5. Μέθοδος Bradford**

Η μέθοδος Bradford είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη φωτομετρική μέθοδος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης πρωτεϊνών σε ένα διάλυμα (Bradford, 1976).

Η μέθοδος Bradford βασίζεται στην παρατήρηση ότι η χρωστική Coomassie Brilliant Blue G-250, σε όξινες συνθήκες, έχει καφέ χρώμα κι απορροφά στα 465nm όταν στο διάλυμα δεν υπάρχει πρωτεΐνη, ενώ έχει μπλε χρώμα κι απορροφά στα 595nm όταν στο διάλυμα υπάρχει πρωτεΐνη. Παρουσία πρωτεΐνης, παρατηρούνται ιοντικές και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις της χρωστικής με την πρωτεΐνη οι οποίες σταθεροποιούν την ανιονική μορφή της χρωστικής. Η ανιονική μορφή της χρωστικής είναι αυτή που απορροφά στα 595nm και προσδίδει στο διάλυμα μπλε χρώμα (Bradford, 1976).

Είναι μια γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος για τον υπολογισμό της πρωτεϊνικής συγκέντρωσης ενός διαλύματος, καθώς απαιτούνται περίπου 5 λεπτά και μικρές ποσότητες πρωτεΐνης για την ανάπτυξη του χρώματος. Επίσης, η ένταση του χρώματος του διαλύματος όταν σε αυτό προστεθεί αντιδραστήριο Bradford, είναι ανάλογη της πρωτεϊνικής συγκέντρωσης.

### **2.5.1. Πρότυπη καμπύλη**

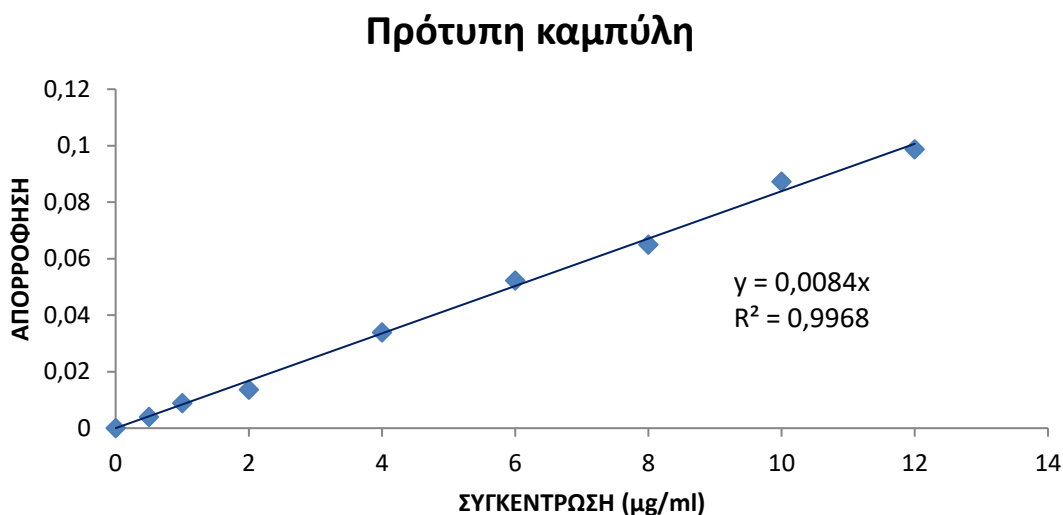
Για τον υπολογισμό της πρωτεϊνικής συγκέντρωσης ενός διαλύματος με την μέθοδο Bradford, είναι αναγκαία η κατασκευή πρότυπης καμπύλης. Η πρότυπη καμπύλη είναι μία γραμμική ευθεία της μορφής  $y=ax+\beta$ , όπου οι τιμές  $y$  αναφέρονται στις τιμές απορρόφησης και οι τιμές  $x$  σε γνωστές συγκεντρώσεις πρωτεΐνης. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατός ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης διαλυμάτων με άγνωστη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (Stoscheck, 1990).

Για την κατασκευή της πρότυπης καμπύλης, αρχικά παρασκευάστηκαν διαλύματα αυξανόμενης συγκέντρωσης πρότυπου διαλύματος αλβουμίνης βόειου ορού (BSA, Bovine Serum Albumin) γνωστής συγκέντρωσης 1mg/ml (Πίνακας III).

Πίνακας III. Διαλύματα BSA που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή της πρότυπης καμπύλης.

Σωλήνας	Stock BSA 1mg/ml (μl)	dH <sub>2</sub> O (μl)	Τελική συγκέντρωση BSA (mg/ml)
T	0	1000	0
1	0,5	999,5	0,5
2	1	999	1
3	2	998	2
4	4	996	4
5	6	994	6
6	8	992	8
7	10	990	10

Στη συνέχεια, σε μικροπλάκα 96 θέσεων ετοιμάστηκαν τα δείγματα με το αντιδραστήριο Bradford. Πιο αναλυτικά, σε κάθε θέση της μικροπλάκας προστέθηκαν 100μl διαλύματος BSA και 25μl αντιδραστηρίου Bradford. Το αντιδραστήριο Bradford φυλάσσεται στο ψυγείο, σε σωληνάριο τύπου falcon τυλιγμένο με αλουμινόχαρτο, διότι είναι φωτοευαίσθητο. Η παραπάνω διαδικασία έγινε εις διπλούν για τη μέγιστη επαναληψιμότητα. Στην συνέχεια, έγινε ήπια ανάδευση της πλάκας και μέτρηση της απορρόφησης στα 595nm σε μηχανήμα ανάγνωσης μικροπλακών.



Εικόνα 2.4. Πρότυπη καμπύλη συγκέντρωσης BSA

Από τις τιμές απορρόφησης που προέκυψαν, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των δύο τιμών του ίδιου δείγματος και έπειτα, βάσει αυτών των τιμών, κατασκευάστηκε η πρότυπη καμπύλη σε υπολογιστικά φύλλα.

#### 2.5.2. Προσδιορισμός συγκέντρωσης ενζυμικού εκχυλίσματος

Σε μικροπλάκα 96 θέσεων, έγινε αραιώση 1:2500 του δείγματος από την απομόνωση ενζυμικού εκχυλίσματος και προσθήκη αντιδραστηρίου Bradford, σε αναλογία 4:1. Τα δείγματα ετοιμάστηκαν εις διπλούν για τη μέγιστη επαναληψιμότητα. Έγινε ήπια ανάδευση της μικροπλάκας και μέτρηση της απορρόφησης στα 595nm, σε μηχανήμα ανάγνωσης μικροπλακών (Varioskan™ LUX multimode microplate reader, Thermofisher). Οι τιμές της απορρόφησης ανάχθηκαν σε συγκέντρωση ολικής πρωτεΐνης (mg/ml), βάσει της πρότυπης καμπύλης.

#### 2.6. Μέτρηση ενζυμικής δραστηριότητας

Για την μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας της καλπαΐνης, χρησιμοποιήθηκαν 2μl ενζυμικού εκχυλίσματος, 2μl φθορογόνου υποστρώματος [6.25mM L-methionine-AMC trifluoroacetic salt σε DMSO] (Santa Cruz, USA) και 196μl ρυθμιστικού διαλύματος [100 mM bis-Tris, 5mM CaCl<sub>2</sub>, pH 6.5] (προσαρμογή από Teixeira et al., 2013). Για να επιτευχθεί μέγιστη επαναληψιμότητα των μετρήσεων, τα δείγματα ετοιμάστηκαν εις διπλούν. Το φθορογόνο υπόστρωμα καταβολίζεται από το ένζυμο της καλπαΐνης, έχοντας ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της 7-αμινο-4-μεθυλοκουμαρίνης (7-amino-4-methylcoumarin, AMC) (Sasaki et al., 1984). Το ρυθμιστικό διάλυμα που χρησιμοποιείται εξυπηρετεί στη σταθεροποίηση του pH σε σχεδόν ουδέτερες τιμές, όπου η καλπαΐνη εμφανίζει τη βέλτιστη δραστηριότητα.

Τελικά, η απελευθέρωση της AMC μετρήθηκε με την χρήση φθορισμόμετρου (Varioskan™ LUX multimode microplate reader, Thermofisher), με μήκος διέγερσης τα 360nm και μήκος εκπομπής τα 460nm (Teixeira et al., 2013). Η δραστηριότητα της καλπαΐνης αποδόθηκε σε μονάδες φθορισμού (Fluorescence Units, FU) ανά χιλιογραμμάριο ολικής πρωτεΐνης (mg protein) ανά λεπτό (min).

#### 2.7. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αναλύθηκαν με κατάλληλα στατιστικά πακέτα της γλώσσας προγραμματισμού R. Υπολογίστηκαν μέσος όρος, διάμεσος και τυπική απόκλιση των τιμών ανά ημέρα και μέθοδο θανάτωσης και στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν στατιστικά tests, όπως one-way και two-way Analysis Of Variance (ANOVA), με παράμετρο την ημέρα, τη μέθοδο, ή και τα δύο, και Tukey test. Αυτά τα εργαλεία στατιστικής βοήθησαν στη σύγκριση των τιμών και στον υπολογισμό

της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών. Η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων έγινε με διαγράμματα που κατασκευάστηκαν σε πρόγραμμα υπολογιστικών φύλλων.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. Βιοπληροφορική ανάλυση

Στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες, εντοπίστηκαν 78 SNPs που οδηγούν σε μη συνώνυμες μεταλλάξεις, 22 SNPs στην 5' UTR και 130 SNPs στην 3' UTR.

Αναλυτικά ο αριθμός των SNPs σε κάθε γονίδιο παρουσιάζεται στον Πίνακα IV:

**Πίνακας IV.** Ο αριθμός των SNPs που βρέθηκαν στις μη μεταφραζόμενες περιοχές και των μη συνώνυμων SNPs στα γονίδια των καλπαϊνών.

Γονίδιο	SNPs στην 5' UTR	Μη συνώνυμα SNPs	SNPs στην 3' UTR
<i>capn1</i>	7	2	35
<i>capn2a</i>	0	2	0
<i>capn2b</i>	0	5	0
<i>capn3a</i>	0	1	0
<i>capn3b</i>	0	0	0
<i>capn5a</i>	2	1	22
<i>capn5a2</i>	0	0	0
<i>capn5b</i>	0	14	0
<i>capn6</i>	0	12	0
<i>capn7</i>	0	2	15
<i>capn9</i>	0	3	0
<i>capn10</i>	1	3	1
<i>capn11</i>	1	2	9
<i>capn12</i>	0	2	18
<i>capn14a</i>	0	12	0
<i>capn14b</i>	2	5	0
<i>capn15a</i>	0	7	0
<i>capn15b</i>	4	2	19
<i>capns1a</i>	0	3	0
<i>capns1b</i>	5	0	11
<b>Σύνολο</b>	<b>22</b>	<b>78</b>	<b>130</b>

Δεδομένα από τη βάση δεδομένων InterPro (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>) που αφορούν την πρωτεϊνική δομή και τις επικράτειες των καλπαϊνών ανακτήθηκαν, για να γίνει η κατηγοριοποίηση των πολυμορφισμών ανά πρωτεϊνική επικράτεια (Πίνακας V).

**Πίνακας V.** Οι πρωτεϊνικές επικράτειες των καλπαϊνών. Οι αριθμοί αναφέρονται στα αμινοξέα που απαρτίζουν την κάθε επικράτεια. Τα C (κυστεΐνη), H (ιστιδίνη) και N (αργινίνη) αποτελούν την καταλυτική τριάδα των αμινοξέων του ενεργού κέντρου της καλπαΐνης.

Πρωτεΐνη	Zinc Finger	mit	CysPC domain	C2	C2_like	EF-hand	C	H	N
CAPN1			33-358	360-515		576-611	111	268	292
CAPN2a			27-352	364-506		572-700	105	262	286
CAPN2b			27-352	355-510		602-637	105	262	286
CAPN3a			59-393	395-550		625-781	132	300	326
CAPN3b			32-361	363-520		541-713	110	267	294
CAPN5a			5-348	350-493	512-634		78	249	281
CAPN5a2			15-358	359-505	525-621		88	259	291
CAPN5b			5-348	350-493	515-607		78	249	281
CAPN6			8-352	354-574	600-703		81	253	285
CAPN7		109-186	253-583	730-837			325	494	514
CAPN9			22-343	354-489		560-625	95	252	276
CAPN10			2-331	341-491	507-644		74	243	268
CAPN11			30-355	366-509		606-704	108	265	289
CAPN12			18-342	349-535	713-778		93	251	275
CAPN14a			27-349	360-491		605-639	104	260	284
CAPN14b			29-351	362-499		600-635	105	261	285
CAPN15a	62-373		401-733				484	649	669
CAPN15b	6-499		476-811				562	727	747
	EF-hand 1		EF-hand 2		EF-hand 3		EF-hand 4		
CAPNS1a	1-18		27-55		57-92		122-159		
CAPNS1b	44-78		87-115		117-152		182-216		

Στη συνέχεια, βάσει του παραπάνω πίνακα και των θέσεων των μεταλλάξεων σε επίπεδο πρωτεΐνης, κατασκευάστηκε ο Πίνακας VI που συνοψίζει σε ποιες πρωτεϊνικές επικράτειες εδράζονται οι μεταλλάξεις που βρέθηκαν σε κάθε γονίδιο.

### **3.2. Απομόνωση γενωμικού DNA**

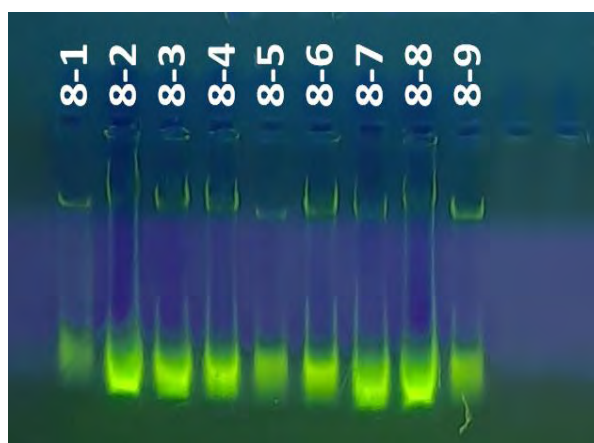
Τα δείγματα DNA που προέκυψαν από την απομόνωση, υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφόρηση και φωτομέτρηση, για τον προσδιορισμό της ποιότητας και ποσότητας του DNA, αντίστοιχα. Παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικά κάποια αποτελέσματα από την ηλεκτροφόρηση και την φωτομέτρηση κάποιων δειγμάτων.

**Πίνακας VI.** Εμφάνιση μη συνώνυμων SNPs στις πρωτεϊνικές επικράτειες των καλπαϊνών. Οι αριθμοί υποδηλώνουν τον αριθμό SNPs στη συγκεκριμένη επικράτεια της εκάστοτε καλπαϊνης.

Πρωτεΐνη	Zinc Finger	mit	CysPC domain	C2	C2_like	EF-hand
CAPN1			2			
CAPN2a			1	1		
CAPN2b			2			
CAPN3a				1		
CAPN3b						
CAPN5a				1		
CAPN5a2						
CAPN5b			9	4	1	
CAPN6			5		3	
CAPN7			1			
CAPN9			1	1		
CAPN10			1		2	
CAPN11			1	1		
CAPN12				2		
CAPN14a			12			
CAPN14b			3	1		
CAPN15a	4		2			
CAPN15b	2					
	EF1	EF2	EF3	EF4	X	
CAPNS1a			1	1		
CAPNS1b						

**Πίνακας VII.** Τιμές φωτομέτρησης των δειγμάτων DNA 8-1 έως 8-9. Η δεύτερη στήλη αναφέρεται στην ποσότητα του DNA κάθε δείγματος, ενώ η τρίτη και τέταρτη στήλη αναφέρονται στις τιμές των λόγων 260/280 και 260/230 αντίστοιχα.

Sample ID	ng/mL	260/280	260/230
8-1	145	1,77	1,85
8-2	2287	1,78	1,97
8-3	4978	1,75	2,30
8-4	653	1,70	1,54
8-5	185	1,92	1,85
8-6	566	1,69	1,95
8-7	1093	1,78	2,28
8-8	4813	1,79	2,27
8-9	303	1,64	1,48



**Εικόνα 3.1.** Ηλεκτροφόρηση των δειγμάτων DNA 8-1 έως 8-9 σε πηκτική αгарόζης 1%. Οπτικοποίηση με φθορίζουσα χρωστική ExpertGreen.



### **3.3. Μέτρηση ενζυμικής δραστηριότητας**

Τα δείγματα από τα οποία έγινε ενζυμική απομόνωση και στη συνέχεια μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας της καλπαΐνης αφορούν σε τέσσερις συνθήκες:

- Θανάτωση- αποθήκευση ιστού σε παγόνερο (ICE) -- (N=49)
- Θανάτωση- αποθήκευση ιστού σε μείγμα πάγου: slurry ice με αναλογία 1:1 (50/50 FLAKES/SLURRY) -- (N=50)
- Θανάτωση- αποθήκευση ιστού σε slurry ice (100% SLURRY ICE) -- (N=48)
- Θανάτωση με slurry ice κι αποθήκευση ιστού σε παγόνερο (100% SLURRY ICE & 100% FLAKES) -- (N=47).

Τα δείγματα, επιπλέον, αφορούσαν διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά τη θανάτωση. Αναλυτικά, η ημέρα 0 αναφέρεται στην ημέρα θανάτωσης, ενώ οι ημέρες 1, 2, 4, 8 και 15 αναφέρονται στην 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup>, 4<sup>η</sup>, 8<sup>η</sup> και 15<sup>η</sup> ημέρα μετά τη θανάτωση.

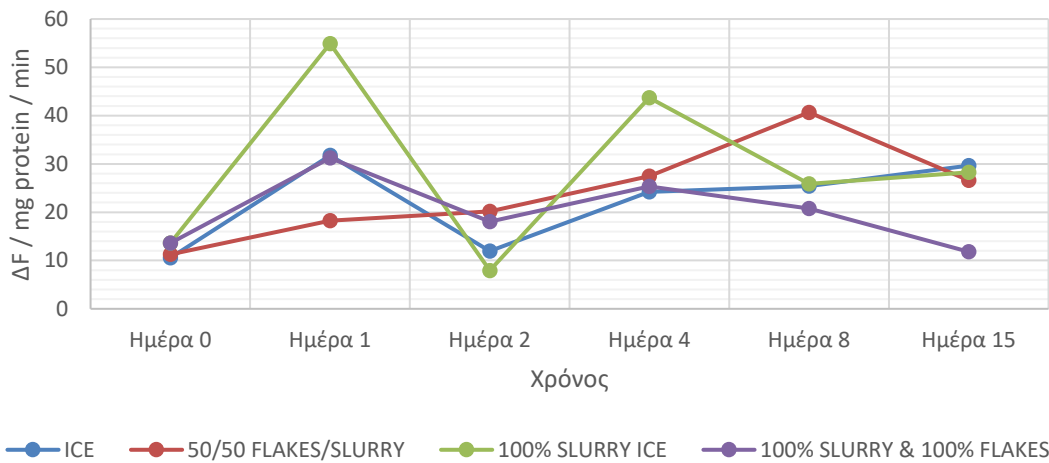
Για τη μέτρηση της δραστηριότητας της καλπαΐνης, μετρήθηκε η εκπομπή φθορισμού της AMC σε δύο χρονικές στιγμές και εφαρμόστηκε η παρακάτω εξίσωση:

$$\frac{F(t_1) - F(t_2)}{t_2 - t_1} \times 60 \text{ (}\Delta F/\text{min)}$$

Στη συνέχεια, το πηλίκο της εξίσωσης διαιρέθηκε με την ποσότητα ολικής πρωτεΐνης που χρησιμοποιήθηκε για τη συγκεκριμένη μέτρηση, ώστε η δραστηριότητα της καλπαΐνης να είναι εκφρασμένη σε  $\Delta F / \text{mg protein} / \text{min}$ .

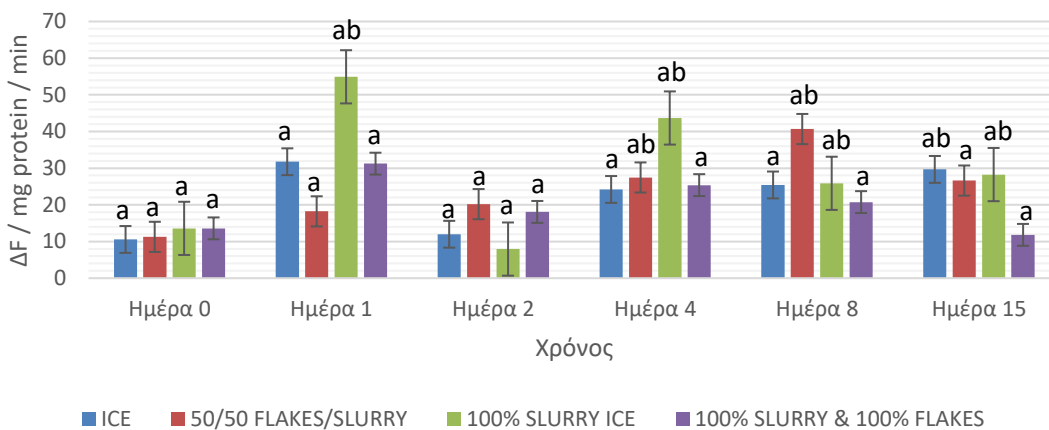
Η κατασκευή των γραφημάτων (Εικόνες 3.2 και 3.3) έγινε με βάση τις τιμές των διαμέσων (medians) των μετρήσεων δραστηριότητας.

### Δραστικότητα Καλπαϊνών



**Εικόνα 3.2.** ΧΥ γράφημα όπου φαίνεται η δραστικότητα της καλπαΐνης στις τέσσερις μεθόδους θανάτωσης των ψαριών, συναρτήσει του χρόνου. Η μπλε γραμμή αναφέρεται στη μέθοδο ICE, η κόκκινη στη μέθοδο 50/50 FLAKES/SLURRY, η πράσινη στη 100% SLURRY ICE και η μωβ στη 100% SLURRY & 100% FLAKES.

### Δραστικότητα Καλπαϊνών



**Εικόνα 3.3.** Ραβδόγραμμα όπου απεικονίζεται η δραστικότητα της καλπαΐνης στις τέσσερις μεθόδους θανάτωσης, σε συνάρτηση με τον χρόνο. Μπάρες με διαφορετικά γράμματα εμφανίζουν στατιστική διαφορά μεταξύ τους. Οι μπλε μπάρες αναφέρονται στη μέθοδο ICE, οι κόκκινες στη μέθοδο 50/50 FLAKES/SLURRY, οι πράσινες στη 100% SLURRY ICE και οι μωβ στη 100% SLURRY & 100% FLAKES. Όριο στατιστικής σημαντικότητας  $p\text{-value} \leq 0,05$ .

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το λαβράκι (*D. labrax*) παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή στον Ευρωπαϊκό χώρο και αποτελεί βασικό προϊόν της ιχθυοκαλλιέργειας. Οι κύριες χώρες παραγωγής λαβρακιού στη Μεσόγειο είναι η Ελλάδα, η Ισπανία, η Αίγυπτος και η Τουρκία. Το 2016, το 96% της παραγωγής λαβρακιού προερχόταν από ιχθυοκαλλιέργεια (FAO, 2018). Η θέση που κατέχει στην οικονομία και την αγορά, κυρίως της Ευρώπης, ώθησαν την επιστημονική κοινότητα να μελετήσει το λαβράκι τόσο σε επίπεδο γονιδιώματος όσο και σε επίπεδο πληθυσμών, με σκοπό την ελεγχόμενη αναπαραγωγή και τελικά τη δημιουργία επιθυμητών φαινοτύπων (υψηλοί ρυθμοί αύξησης, υψηλή ανάπτυξη μυ, ανθεκτικότητα σε ασθένειες κ.ά.).

Με την πάροδο του χρόνου, η αγορά έχει εγκαταλείψει την πώληση του λαβρακιού ως ολόκληρο ψάρι κι έχει στραφεί προς το φιλέτο (Vanderputte et al., 2019). Η μεγάλη ζήτηση του λαβρακιού στην αγορά επιτάσσει την εξασφάλιση της βέλτιστης ποιότητας του φιλέτου, τη διατήρηση της φρεσκότητας κ.ά.. Ενώ εδώ και πολλά χρόνια ήταν γνωστό ότι για την αλλοίωση του μυ ευθύνονται εν μέρει οι καλπαΐνες, η δημοσίευση του γονιδιώματος του λαβρακιού (Tine et al., 2014) έδωσε στην επιστημονική κοινότητα ένα ισχυρό εργαλείο για τη μελέτη των ενζύμων αυτών, κι όχι μόνο. Οι καλπαΐνες είναι ασβέστιο- εξαρτώμενες πρωτεάσες κυστεΐνης που είναι δραστικές σε ουδέτερο pH και ως υποστρώματα έχουν διάφορες πρωτεΐνες που απαντώνται στον λευκό μυ των ψαριών (Veiseth-Kent et al., 2010). Το αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η αύξηση της διαπερατότητας του μυ, η απώλεια συνεκτικότητάς του και τελικά η αλλοίωσή του.

Η δραστικότητα των καλπαϊνών έχει χαρακτηριστεί σε πολλά είδη ψαριών, αλλά και σε θηλαστικά. Στον άνθρωπο, ο ρόλος των καλπαϊνών είναι αρκετά σημαντικός στην εμφάνιση ασθενειών. Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση των καλπαϊνών μετά από την αύξηση των επιπέδων ενδοκυτταρικού ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα την αποδόμηση πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και τελικά τον κυτταρικό θάνατο (Huang & Wang, 2001). Οι Zamora et al. (1996) έδειξαν ότι το μοσχαρίσιο κρέας, όσο πλουσιότερο είναι σε τέτοια ένζυμα, τόσο μεγαλύτερη είναι η αλλοίωση που παρατηρείται. Σε φιλέτα σολομού, η ενεργότητα των καλπαϊνών ήταν υψηλότερη όταν αυτά αποθηκεύτηκαν στους -1,5 °C σε σχέση με άλλα στους 5 °C (Gaarder M.Ø. et al., 2011). Συνεπώς, υποδεικνύεται ο ρόλος της θερμοκρασίας της αποθήκευσης στην ρύθμιση των υπό μελέτη ενζύμων. Το μοτίβο δραστικότητας των καλπαϊνών στη μελέτη των Gaarder M.Ø. et al. (2011) ήταν παρόμοιο με το δικό μας. Πιο συγκεκριμένα, η δραστικότητα στους -1,5 °C που βρήκαν οι Gaarder M.Ø. et al. (2011) μοιάζει με αυτή της συνθήκης 100% SLURRY ICE του πειράματός μας. Στην τιλάπια, η δραστικότητα των καλπαϊνών

κορυφώθηκε στις πέντε ώρες μετά τον θάνατο, και στη συνέχεια μειώθηκε απότομα (Yang et al., 2018). Αντίθετα, στην τσιπούρα (*S. aurata*) ο μέγιστος βαθμός αλλαγών στην υφή του μυ σημειώθηκαν μία ημέρα μετά τη θανάτωση (Ayala et al., 2009). Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με της τρέχουσας μελέτης, καθώς την ημέρα 1 σημειώθηκαν τα υψηλότερα επίπεδα ενεργότητας καλπαϊνών που προκαλούν αλλαγές στη μικροδομή του μυ κι άρα στην υφή. Ακόμη, η ενεργότητα των καλπαϊνών στο λαβράκι είναι υψηλότερη από αυτή στον μυ βοοειδών (Chéret et al. 2007). Συγκεκριμένα, ο λόγος καλπαστατίνης/ καλπαΐνης στο λαβράκι είναι 3,6 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα βοοειδή.

Εύλογα προκύπτει το συμπέρασμα πως η δράση και η ρύθμιση των καλπαϊνών διαφέρει ανάμεσα στα είδη και εξαρτάται από παράγοντες γενετικούς και περιβαλλοντικούς. Πιο συγκεκριμένα, η γενετική σύσταση μεταξύ των ειδών ως προς τα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες και για ρυθμιστικά μόρια (καλπαστατίνη) σε συνδυασμό με τη θερμοκρασία αποθήκευσης κι άλλους παράγοντες, ρυθμίζουν τα επίπεδα δραστηριότητας των καλπαϊνών και τον χρόνο που απαιτείται για να ενεργοποιηθούν *post-mortem*.

Στο πρώτο μέρος αυτής της διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε βιοπληροφορική ανάλυση που στόχευε στην χαρτογράφηση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις καλπαΐνες. Συνολικά εξετάστηκαν 13 γονίδια με τα παράλογά τους (Πίνακας IV). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα άτομα που μελετήθηκαν, στα γονίδια των καλπαϊνών, απαντώνται 78 SNPs σε εξώνια που οδηγούν σε αλλαγή αμινοξέος στην πρωτεϊνική αλληλουχία (μη συνώνυμα SNPs- missense SNPs). Κανένα SNP δεν εντοπίστηκε στην καταλυτική τριάδα. Ακόμη, βρέθηκαν 22 SNPs στην 5' αμετάφραστη περιοχή (5' UTR) και 130 SNPs στην 3' αμετάφραστη περιοχή των γονιδίων. Οι περιοχές αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων. Για παράδειγμα, μία μετάλλαξη στη θέση πρόσδεσης των ριβοσωμάτων (αλληλουχία Kozak), που βρίσκεται στην 5' UTR, μπορεί να επηρεάσει την πρόσδεση των ριβοσωμάτων στο mRNA και τελικά είτε να αυξήσει είτε να μειώσει τα επίπεδα μιας καλπαΐνης.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από 95 πτερύγια λαβρακιού. Τα δείγματα DNA που προέκυψαν θα αξιοποιηθούν σε επόμενο στάδιο της μελέτης με σκοπό την εύρεση των SNPs που υπάρχουν μεταξύ των ατόμων. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνεται στον σχεδιασμό και τη χρήση ενός MassArray chip.

Έπειτα, πραγματοποιήθηκε απομόνωση των καλπαϊνών από δείγματα λευκού μυ και μέτρηση της ενζυμικής δραστικότητας. Αναφορικά με την παράμετρο του χρόνου, η δραστικότητα των καλπαϊνών διέφερε σημαντικά μεταξύ των ημερών μετά τη θανάτωση ( $p$ -value <0,001). Έτσι, υπάρχει ισχυρή ένδειξη συσχέτισης της δραστικότητας των καλπαϊνών με την ημέρα μετά τη θανάτωση.

Σχετικά με τη μέθοδο θανάτωσης των ψαριών, οι καλπαΐνες στα πειράματά μας παρουσιάζουν αισθητές διαφορές ως προς την δραστικότητά τους. Για παράδειγμα, η ενεργότητα των καλπαϊνών στη μέθοδο του slurry ice (100% SLURRY ICE, Εικόνα 3.2) διαφέρει εμφανώς από αυτή των υπόλοιπων μεθόδων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η δραστικότητα εμφανίζει απότομες αυξήσεις και μειώσεις με την πάροδο του χρόνου, σε αντίθεση με την χρήση μείγματος πάγου:slurry ice 1:1, όπου αυξάνεται με χαμηλότερο ρυθμό μέχρι την ημέρα 8 και στη συνέχεια μειώνεται. Αυτό ίσως εξηγεί την εμφάνιση μικρότερου βαθμού αλλοίωσης όταν γίνεται χρήση του slurry ice. Πιο αναλυτικά, οι καλπαΐνες έχει δειχθεί πολλάκις ότι επηρεάζουν την υφή του μυ *post-mortem* (Bahuaud et al., 2010, He et al., 2018). Η χρήση του slurry ice υπόσχεται καλή συντήρηση του ψαριού και διατήρηση της ποιότητάς του, σε σχέση με άλλες μεθόδους (Campos et al., 2004, Cakli et al., 2006). Σε πειράματα στον μπακαλιάρο (*M. merluccius*), οι Losada et al. (2004) έδειξαν ότι στο slurry ice η φρεσκότητα διατηρείται καλή μέχρι και 8 ημέρες *post-mortem*, σε αντίθεση με τον πάγο (flakes) που μετά τις δύο ημέρες η ο βαθμός φρεσκότητας δεν είναι καλός. Συνεπώς, η ρύθμιση των καλπαϊνών στη συνθήκη slurry ice είναι τέτοια, ώστε το φιλέτο να μη παρουσιάζει υψηλό βαθμό αλλοίωσης. Ωστόσο, μεταξύ των μεθόδων θανάτωσης κι αποθήκευσης των δειγμάτων, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p$ -value = 0,0679 > 0,05). Η τιμή του  $p$ -value δεν ξεπερνά το όριο 0,05, ωστόσο είναι πολύ κοντά σε αυτήν.

Μελλοντικοί στόχοι αυτής της έρευνας είναι η δημιουργία του MassArray chip που θα μπορέσει να δώσει απάντηση στη συχνότητα των πολυμορφισμών στα δείγματα που μελετώνται και πιθανώς να συμβάλει στη συσχέτιση των πολυμορφισμών στα γονίδια των καλπαϊνών με τη δραστικότητά τους. Έτσι, θα γίνει κατανοητός ο ρόλος των επιμέρους πρωτεϊνικών επικρατειών στην κατάλυση και τη ρύθμιση των ενζύμων και το πώς οι πολυμορφισμοί στις αμετάφραστες περιοχές επηρεάζουν τη ρύθμιση της έκφρασης.

Ακόμη, ενδιαφέρον θα είχε να πραγματοποιηθεί η ίδια μελέτη με μεγαλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό αριθμό δειγμάτων, με σκοπό να διαλευκανθεί το αν η μέθοδος θανάτωσης όντως επηρεάζει τη δραστικότητα των ενζύμων, και κατά συνέπεια τη φρεσκότητα του φιλέτου.

Πέρα από τις καλπαΐνες, πρέπει να μελετηθούν και οι υπόλοιποι μηχανισμοί κι ένζυμα που συμμετέχουν ενεργά στο πρωτεολυτικό σύστημα (καθεψίνες, κολλαγενάσες). Η μελέτη όλων των στοιχείων του συστήματος θα βοηθήσει στο να αποκαλυφθεί με ποιους τρόπους αλληλεπιδρά ο ένας παράγοντας με τον άλλον και πώς τελικά όλοι μαζί συντελούν στην αλλοίωση του λευκού μυ. Τα αποτελέσματα όλης της μελέτης αναμένεται να έχουν εφαρμογή στον τομέα της τεχνολογίας τροφίμων, ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη ποιότητα του φιλέτου, να προλαμβάνεται η αλλοίωση κι έτσι να παρατείνεται ο χρόνος ζωής του ψαριού στο ράφι.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Acerete, L., Reig, L., Alvarez, D., Flos, R., & Tort, L. (2009). Comparison of two stunning/slaughtering methods on stress response and quality indicators of European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquaculture*, 287(1–2), 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2008.10.012>

Ahmed, Z., Donkor, O., Street, W. A., & Vasiljevic, T. (2015). Calpains- and cathepsins-induced myofibrillar changes in post-mortem fish: Impact on structural softening and release of bioactive peptides. *Trends in Food Science and Technology*, 45(1), 130–146. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.04.002>

Aljanabi, S. (1997). Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR- based techniques. *Nucleic Acids Research*, 25(22), 4692–4693. <https://doi.org/10.1093/nar/25.22.4692>

Ayala, M. D., Abdel, I., Santaella, M., Martínez, C., Periago, M. J., Gil, F., Blanco, A., & Albors, O. L. (2010). Muscle tissue structural changes and texture development in sea bream, *Sparus aurata* L., during post-mortem storage. *LWT - Food Science and Technology*, 43(3), 465–475. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2009.08.023>

Ashie, I. N. A., Smith, J. P., & Simpson, B. K. (1996). Spoilage and Shelf-Life Extension of Fresh Fish and Shellfish. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 36, Issues 1–2). <https://doi.org/10.1080/10408399609527720>

Bahuaud, D., Gaarder, M., Veiseth-Kent, E., & Thomassen, M. (2010). Fillet texture and protease activities in different families of farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, 310(1–2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.10.008>

Barwick, M., Diggles, B., & Smith, P. H.-. (n.d.). A review of the use of ice slurry and refrigerated seawater for the killing and holding of finfish. 1–33.

Blessing, J. J., Marshall, J. C., & Balcombe, S. R. (2010). Humane killing of fishes for scientific research: A comparison of two methods. *Journal of Fish Biology*, 76(10), 2571–2577. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2010.02633.x>

Boyland, N., & Brooke, P. (2017). Farmed fish welfare during slaughter. September. [https://www.aac-europe.org/images/Slaughter\\_report\\_\\_AAC\\_report.pdf](https://www.aac-europe.org/images/Slaughter_report__AAC_report.pdf)

Bradford, M. M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

Brooks, M. S., Budge, S., Dave, D., & Ghaly, A. E. (2010). Fish Spoilage Mechanisms and Preservation Techniques: Review. *American Journal of Applied Sciences*, 7(7), 859–877.

Cakli, S., Kilinc, B., Cadun, A., & Tolasa, S. (2006). Effects of using slurry ice on the microbiological, chemical and sensory assessments of aquacultured sea bass (*Dicentrarchus labrax*) stored at 4 °c. *European Food Research and Technology*, 222(1–2), 130–138. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0117-8>

Campos, C. A., Rodríguez, Ó., Losada, V., Aubourg, S. P., & Barros-Velázquez, J. (2005). Effects of storage in ozonised slurry ice on the sensory and microbial quality of sardine (*Sardina pilchardus*). *International Journal of Food Microbiology*, 103(2), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.11.039>

Chéret, R., Delbarre-Ladrat, C., Lamballerie-Anton, M. de, & Verrez-Bagnis, V. (2007). Calpain and cathepsin activities in post mortem fish and meat muscles. *Food Chemistry*, 101(4), 1474–1479. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.04.023>

Delbarre-Ladrat, C., Chéret, R., Taylor, R., & Verrez-Bagnis, V. (2006). Trends in postmortem aging in fish: Understanding of proteolysis and disorganization of the myofibrillar structure. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(5), 409–421. <https://doi.org/10.1080/10408390591000929>

Delbarre-Ladrat, C., Verrez-Bagnis, V., Noël, J., & Fleurence, J. (2004). Relative contribution of calpain and cathepsins to protein degradation in muscle of sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.). *Food Chemistry*, 88(3), 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.01.053>

Delbarre-Ladrat, C., Verrez-Bagnis, V., Noël, J., & Fleurence, J. (2004). Proteolytic potential in white muscle of sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) during post mortem storage on ice: Time-dependent changes in the activity of the components of the calpain system. *Food Chemistry*, 84(3), 441–446. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00266-8](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00266-8)

DUTSON, T. R. (1983). RELATIONSHIP OF pH AND TEMPERATURE TO DISRUPTION OF SPECIFIC MUSCLE PROTEINS AND ACTIVITY OF LYSOSOMAL PROTEASES. *Journal of Food Biochemistry*, 7(4), 223–245. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.1983.tb00800.x>



European Commission. (2012). European Seabass in European Fisheries and Aquaculture.

Gaarder, M., Bahuaud, D., Veiseth-Kent, E., Mørkøre, T., & Thomassen, M. S. (2012). Relevance of calpain and calpastatin activity for texture in super-chilled and ice-stored Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fillets. *Food Chemistry*, 132(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.139>

Gaarder, M., Thomassen, M. S., & Veiseth-Kent, E. (2011). Identification of calpastatin,  $\mu$ -calpain and m-calpain in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) muscle. *Food Chemistry*, 125(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.09.095>

Gallagher, S. R., & Desjardins, P. R. (2008). Quantitation of DNA and RNA with absorption and fluorescence spectroscopy. *Current Protocols in Protein Science*, SUPPL. 52, 1–21. <https://doi.org/10.1002/0471140864.psa04ks52>

Glasauer, S. M. K., & Neuhauss, S. C. F. (2014). Whole-genome duplication in teleost fishes and its evolutionary consequences. *Molecular Genetics and Genomics*, 289(6), 1045–1060. <https://doi.org/10.1007/s00438-014-0889-2>

Gräns, A., Niklasson, L., Sandblom, E., Sundell, K., Algers, B., Berg, C., Lundh, T., Axelsson, M., Sundh, H., & Kiessling, A. (2015). Stunning fish with CO<sub>2</sub> or electricity: Contradictory results on behavioural and physiological stress responses. *Animal*, 10(2), 294–301. <https://doi.org/10.1017/S1751731115000750>

He, Y., Huang, H., Li, L., & Yang, X. (2018). Changes of activated factors and activation of calpain in tilapia muscle during storage. *Fisheries Science*, 84(5), 889–895. <https://doi.org/10.1007/s12562-018-1221-6>

Hiroyuki, B. (2011). Review Calpain chronicle — an enzyme family under multidisciplinary characterization. 87(6), 287–327.

Huang, Y., & Wang, K. K. W. (2001). The calpain family and human disease. *Trends in Molecular Medicine*, 7(8), 355–362. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02049-4](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02049-4)

Huidobro, A., Mendes, R., & Nunes, M. L. (2001). Slaughtering of gilthead seabream (*sparus aurata*) in liquid ice: Influence on fish quality. *European Food Research and Technology*, 213(4–5), 267–272. <https://doi.org/10.1007/s002170100378>

Hultmann, L., Phu, T. M., Tobiassen, T., Aas-Hansen, O., & Rustad, T. (2012). Effects of pre-slaughter stress on proteolytic enzyme activities and muscle quality of farmed

Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Food Chemistry*, 134(3), 1399–1408. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.038>

Humane Slaughter Association. (2003). Humane Harvesting Of Farmed Fish. 44(209563), 19.

Jones, A. J. S. (1993). Analysis of polypeptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 10(1), 29–90. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(93\)90004-N](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90004-N)

Kilinc, B., Cakli, S., Cadun, A., Dincer, T., & Tolasa, S. (2007). Comparison of effects of slurry ice and flake ice pretreatments on the quality of aquacultured sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) stored at 4 °C. *Food Chemistry*, 104(4), 1611–1617. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.03.002>

Koonin, E. V. (2005). Orthologs, Paralogs, and Evolutionary Genomics. *Annual Review of Genetics*, 39(1), 309–338. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.073003.114725>

Kuhl, H., Beck, A., Wozniak, G., Canario, A. V. M., Volckaert, F. A. M., & Reinhardt, R. (2010). The European sea bass *Dicentrarchus labrax* genome puzzle: Comparative BAC-mapping and low coverage shotgun sequencing. *BMC Genomics*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-68>

Lambooij, B., Gerritzen, M. A., Reimert, H., Burggraaf, D., André, G., & Van De Vis, H. (2008). Evaluation of electrical stunning of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) in seawater and killing by chilling: Welfare aspects, product quality and possibilities for implementation. *Aquaculture Research*, 39(1), 50–58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2007.01860.x>

Losada, V., Piñeiro, C., & Aubourg, J. B. S. P. (2004). Effect of slurry ice on chemical changes related to quality loss during European Hake (*Merluccius merluccius*) chilled storage. 27–31. <https://doi.org/10.1007/s00217-004-0914-5>

Nemova, N. N., Lysenko, L. A., & Kantserova, N. P. (2016). Degradation of skeletal muscle protein during growth and development of salmonid fish. *Russian Journal of Developmental Biology*, 47(4), 161–172. <https://doi.org/10.1134/S1062360416040068>

Ono, Y., & Sorimachi, H. (2012). Calpains - An elaborate proteolytic system. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1824(1), 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.08.005>

- Pal, G. P., De Veyra, T., Elce, J. S., & Jia, Z. (2003). Crystal Structure of a  $\mu$ -like Calpain Reveals a Partially Activated Conformation with Low  $\text{Ca}^{2+}$  Requirement. *Structure*, 11(12), 1521–1526. <https://doi.org/10.1016/j.str.2003.11.007>
- Palaiokostas, C., Bekaert, M., Taggart, J. B., Gharbi, K., McAndrew, B. J., Chatain, B., Penman, D. J., & Vandeputte, M. (2015). A new SNP-based vision of the genetics of sex determination in European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Genetics Selection Evolution*, 47(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0148-y>
- Pérez-Ruzafa, Á., & Marcos, C. (2014). Ecology and distribution of *Dicentrarchus labrax* (Linnaeus 1758). *Biology of European Sea Bass, Linnaeus 1758*, 3–33. <https://doi.org/10.1201/b16043>
- Ribas, L., Flos, R., Reig, L., MacKenzie, S., Barton, B. A., & Tort, L. (2007). Comparison of methods for anaesthetizing Senegal sole (*Solea senegalensis*) before slaughter: Stress responses and final product quality. *Aquaculture*, 269(1–4), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2007.05.036>
- Robb, D. H. F., O'Callaghan, M., Lines, J. A., & Kestin, S. C. (2002). Electrical stunning of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Factors that affect stun duration. *Aquaculture*, 205(3–4), 359–371. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(01\)00677-9](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(01)00677-9)
- Rodríguez, Ó., Barros-Velázquez, J., Piñeiro, C., Gallardo, J. M., & Aubourg, S. P. (2006). Effects of storage in slurry ice on the microbial, chemical and sensory quality and on the shelf life of farmed turbot (*Psetta maxima*). *Food Chemistry*, 95(2), 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.11.054>
- Ross, K. S., Haites, N. E., & Kelly, K. F. (1990). Repeated freezing and thawing of peripheral blood and DNA in suspension: Effects on DNA yield and integrity. *Journal of Medical Genetics*, 27(9), 569–570. <https://doi.org/10.1136/jmg.27.9.569>
- Salem, M., Yao, J., Rexroad, C. E., Kenney, P. B., Semmens, K., Killefer, J., & Nath, J. (2005). Characterization of calpastatin gene in fish: Its potential role in muscle growth and fillet quality. *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology*, 141(4), 488–497. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2005.05.012>
- Silva, T. S., Cordeiro, O. D., Matos, E. D., Wulff, T., Dias, J. P., Jessen, F., & Rodrigues, P. M. (2012). Effects of preslaughter stress levels on the post-mortem sarcoplasmic proteomic profile of gilthead seabream muscle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(37), 9443–9453. <https://doi.org/10.1021/jf301766e>

Singh, A., & Benjakul, S. (2018). Proteolysis and Its Control Using Protease Inhibitors in Fish and Fish Products: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(2), 496–509. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12337>

Stoscheck, C. M. (1990). Quantitation of protein. *Methods in Enzymology*, 182(C), 50–68. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)82008-P](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)82008-P)

Strobl, S., Fernandez-Catalan, C., Braun, M., Huber, R., Masumoto, H., Nakagawa, K., Irie, A., Sorimachi, H., Bourenkow, G., Bartunik, H., Suzuki, K., & Bode, W. (2000). The crystal structure of calcium-free human m-calpain suggests an electrostatic switch mechanism for activation by calcium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(2), 588–592. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.2.588>

Skjervold, P. O., Bencze Rørå, A. M., Fjæra, S. O., Vegusdal, A., Vorre, A., & Einen, O. (2001). Effects of pre-, in-, or post-rigor filleting of live chilled Atlantic salmon. *Aquaculture*, 194(3–4), 315–326. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(00\)00531-7](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(00)00531-7)

Sorimachi, H., Ishiura, S., & Suzuki, K. (1997). Structure and physiological function of calpains. *Biochemical Journal*, 328(3), 721–732. <https://doi.org/10.1042/bj3280721>

Stroud, G. D. (1981) Rigor in fish: The effect on Quality. Torry Research Station.

Teixeira, B., Fidalgo, L., Mendes, R., Costa, G., Cordeiro, C., Marques, A., Saraiva, J. A., & Nunes, M. L. (2013). Changes of enzymes activity and protein profiles caused by high-pressure processing in sea bass (*dicentrarchus labrax*) fillets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(11), 2851–2860. <https://doi.org/10.1021/jf3049643>

Tine, M., Kuhl, H., Gagnaire, P. A., Louro, B., Desmarais, E., Martins, R. S. T., Hecht, J., Knaust, F., Belkhir, K., Klages, S., Dieterich, R., Stueber, K., Piferrer, F., Guinand, B., Bierne, N., Volckaert, F. A. M., Bargelloni, L., Power, D. M., Bonhomme, F., ... Reinhardt, R. (2014). European sea bass genome and its variation provide insights into adaptation to euryhalinity and speciation. *Nature Communications*, 5(May), 5770. <https://doi.org/10.1038/ncomms6770>

Vandeputte, M., Gagnaire, P. A., & Allal, F. (2019). The European sea bass: a key marine fish model in the wild and in aquaculture. *Animal Genetics*, 50(3), 195–206. <https://doi.org/10.1111/age.12779>

Verrez-Bagnis, V., Ladrat, C., Nolle, J., & Fleurence, J. (2002). In vitro proteolysis of myofibrillar and sarcoplasmic proteins of European sea bass (*Dicentrarchus Labrax* L) by an endogenous m-calpain. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 82(11), 1256–1262. <https://doi.org/10.1002/jsfa.1172>

Voytas Daniel. (2001). Resolution and Recovery of DNA Fragments. *Current Protocols in Immunology*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1004s02>

Zamora, F., Debiton, E., Lepetit, J., Lebert, A., Dransfield, E., & Ouali, A. (1996). Predicting variability of ageing and toughness in beef *M. Longissimus lumborum* et *thoracis*. *Meat Science*, 43(3–4), 321–333. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(96\)00020-4](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(96)00020-4)

## 6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Χάρτες μη συνώνυμων πολυμορφισμών των γονιδίων των καλπαϊνών (μορφή FASTA).

Στα γονίδια που παραλείπονται δεν βρέθηκαν μη συνώνυμοι πολυμορφισμοί.

```
>DLAgn_00144880_capn1
CGCAGACAGATTAGAGCCGAGGCAGCAGGGCGTACTTAATAATAAGCAC
TGGTAAAGAGCAGGGGAGGGGACGAACCCACACTAAAACATGGAAGAGAA
AAGAGAAACTCAAGTAGCACATTGAATGTCTAAGTAACTGCATTTTAAAG
GAAACACCCGGCAAGgtaaataaagattccttcatcaacactgggttta
ctttacagtttggtgctcgcctgcaggaagatatatatctttaaagtcttc
tgacatcctagcctgaacttttttattttattttattttattttatttt
taacatgagtttggtgagcctttgcatgacgaacactaatgtaatcaacca
tgtaaaccaaaactcctcgcacaatagtagcagcctcttaaaacttccagg
acacctgaaaccatgaaatctgccaatggttacgcccgtcgtttgtgacga
aatctcatggttatgggtgcatcttctcctgcttactgtggtacggatact
atgtttgttgagagtgaggtgagaggaaatggggctcgcagcctgctcgt
gtggttcaactcgagaaaagtgtgagatttgacagctggacattgtatct
ctcctctctcagggaccacacctaccatcaggactacatgtttatctgtg
tgagccatggtgccatataaaactgaatgaccaccaggatagctttt
aaagtacacgtacaagtgacctgattttcactttaattaaaccactcaag
tagaataagtgttacatgcacagcttggtgttgcttcacccccctcctc
cttttgataaaaatcactcataaagtgcagcatttactttcccattggac
actgtgggtgctctagtttctctgcaggtctattttctccatggctttaa
ggcacaacacactttggatatttcatttcaacagtggttggaatgaaac
cctgcatgcagaaatacaccagaggtaccataatgcttactcgcagca
caaacactggacctcaaacaccacaggcatgatagttacaatcagagtg
tatttacgctgctggtgccccctcaccgtgctcgtgagagtaaaaccactgt
gcagacaccatcagcagaaaagcagcagtgggcagacgctgtactgacgt
ttgtgttggttataaaaatccttggtgactggtggttaaactcatatgac
ccccctcatatgtctttactgtatacttttgaccatatttttctcaa
gttgcataataacagctgataataacataatgtatgttatctaattcc
ccctttagaaaggttaattgcacatgggtggcattcattacttagtaat
ggaggaaatatcagcctgatgcatgtggagtacacatatgatctggtgca
tgcatctgtttccatagagttctttcattctctaactttagctccggcag
agtctttaatatttgctctattatgtgattcggcttccctgttgtaagaa
tgcatctgatggtgaaagagcctcaaagctttcccgatgtgtctggacg
tgacgtccactgggtgtcattcctcataaatgtcactacctgactgagg
tggaggatatctgtgagcgtgtgtatgagtggtttcacatgtgagtgga
aattaaatattcattatagccagattgaactcatgtggggaagattgtgc
cccgataagacacagcagagacacacaccactgaaatgggtgggaagttag
tggaaacagtaatgccagcacatatacgttgggtcactgattttctttaata
actgttattaaagtagcccaaaaaaattaaaacataaaaatgaaatgata
tgtgtgttactgtaagttatggatttgcaaaaatagctgcagtaacagta
atatagtgtaacaatgtatcgacatatttgacatattttttacaaagtgt
tcctttcgtataaaagagacatgggtgtaacattttataaacaggtaagttt
aaggctttggttcatgcaaaagtccattattacttaattgttggtttagggt
ctactttttaaaaatgtcattgacttacctgataccctctgggttgtaa
aattataaatgtttttgtggcaaaattttaatagactatacaaaagtcaagt
ttttaaagtttttgcaatgttttacttttattttaaacattacctaataat
aatctaaataaattattttaaatactgtctgaccaaaacaataagtaatgaa
gagttcaaatctggccagacattcaatggttagcttttgacacacgatgct
ataacgtattttgggtcagtaagcgtcataaagtagtgctatcattgggtg
tagcagaagtgctctgcagtagtggttctagtaaacactgtagctgtagtag
cccagcagcagtaataaattgtagtactctttctagtggtagtagtg
tggaaattgtagtaaaagctggattttacacaagttctcatataaaacaa
```

gtctgtcaaactctgcagcagacttggaaacctgttgtcgtagctgctac  
acgctctgttctctggctctgtgagcaggaacttttttactcagtgagc  
tgggacatttttgatgggtgtggttcaatgcaagcaggggaaacggggg  
ctgcattctttgagccaatgagagccaaactctttcagctgctcttg  
actgacagccgagctctgaaacaggaagagtatttagtttgatagtgga  
gtagtaaaagaaaaaagagacgcgttgttaaaaataaacctgcctttcg  
tgtacgtctgtttgaatacattaaattgacagacaggaaggagcaaagca  
aaggactacaaagtgcagcgaactgagatgaactgttcacgaagctccag  
ttctgccaagagcttcggtggcactaatgacagtttacacttctcctcc  
ctggctctgcttaattaaagagtgggaaagagcttttgctgttgtgggc  
cgcgtgttgccttcattgtgcatcaagattcacagaaaaaccacacctc  
tgtcatccccctgcgacgataaacactgcacgcacacacacacacacac  
acagag  
ctaccgtccaacggtttgtaaactgtgtgatataaacattgactttaatga  
gtttctgacattctgtgcacattcagcaccacgcagtaaaagtagcactg  
gtgtgcctattgtgactaatccctttgctatgctgtggcgagcatgtgtgt  
atatagttgactgaaaagaaacaggtagggtcattcgacttttaaaccc  
ttaatgcatgtatagaggggtgtatacagcttctgcctttgtgctgcacac  
agtacagagctgtgtatgaacgtgcatctctgcatactttctctactttt  
actgttcagtatctcattttcactgcaacttctttcttttagGATTTAAG  
CTGCTGGTGGGACACGGAAGGACTGAAACCCTGCACTCCTGTTGACATCT  
GGATTTTAAAAAGAAAGCCACAAACTGTGATTGGTATATCTTTGGGATAA  
GATTCGCCTTCACCGTGACGACCAGAGCCTGTGGAGCTTACGCATTTCGA  
GCCCCCTACACTTGTGATTGTTATTGGATCGGAAGTATCCATCTACAGCA  
GAACCACAAGTACCGCAACCAAGCGGCGGCCTGTTCTCATCAATATTTAA  
TAGCTTCTTAATGGCTACTGATGTTTCATTCTGATTGATTGAGCCTTGAA  
TCCATTACCACCTTTTTATCAGATTCAAATCAGAAGTCCCGCAGTGTACAA  
TAGATAACATTTGCTTCATTAATTATTAAGACATCTTTACATCATATTGT  
AGTTCCACACATACAAACATCCAACACAGAGTAGCAGTTGACCCTACACT  
GTTTACCCCAAGCTCAGAATGGAGGAGCACATTTATGCTACAGGCATG  
GCCGCAAGCTGAGGAGCCAGTGGGATCGCAATGATGGTCTGGGACAGAA  
CCACAACGCCGTGAAGTTACTGGGTCAGGACTATGAGAGTCTAAGAGCCC  
AGTGCCTGCAGAGTGGGAAACTGTTTGAGGATCATTGTTCCCTTGTGCT  
GCGTCATCTCTGGGATTCAATGAGCTCGGCCCGAGATCCTCCAAGACCCT  
AGGAACCCGCTGGATGAGACCCACGgtgagaaagggaggggtgggtagag  
ctctgagacgactgggtaatttgaacgggagatgtgggtattattattatta  
ttagttctgacttttgagagttgcacagaggaagcaataaaacaatcagg  
ttgggttgacagttcattataaagtgatgaattgctcttctcgtatcag  
caaaatcttactgagcttggtagtaccaccacaagtggggttctgtgggt  
ttaattgtagactttcccgaactattaatataattttaaggcaacgttct  
aaacctaaaaaaaaacctaattctacagcagctagtagagtctgtcaga  
gcattaatgagcatacattcttaggacaatgttggagctattctctgtaa  
atgttggaaattttagatcaaatttttatttgtttggatacaaaactca  
aatttggaaacaaaattattctctcaattttgtatatttttagccagtat  
attacaaatataatcatatagtgacttctgctatatgtaaacacattt  
tctaggcagcatcatcagtaggtcgtgtcagatatctatcaaagttacag  
ctgggtcattagacagtgtaagtgggtgtgttcaagtgcagttagaaaaa  
agctccaacatcttatcaaacgtcaacccttttaatgcaagaagtaaga  
aatgtgtgtgatttatttcaacaatttctccgttttcttttgtttttact  
tctctggtctgattttccaacaatctagcttgtatgtcagcatccaaccag  
cacttgaaccagcacttggaaaacataacttacttcaagagtttgaga  
gaaagctgcaaaggaagtatgaacactaacttctacttgtttgatgatc  
tgatgaaatcaatcagacactgactgatgacttcaggagtgcagataaccg  
aatgaatatccattctttgttctttaaagcttttttattatccccagca  
accttactcagacacttgaatttcatctgttgccttggcaactaaacttt  
cagggactatgggtcaggactcaggagtgttggtaaatcatgtaat  
gttccaacaacagcactcaggagtcctgtttgcgtgtatcatcactctct  
tctctgggttttcatcctttccacgtgtctccccaaacgtccagacctttcc

tgcttgttgtctcagtgttctctctcatcactgctcaatacattataaa  
tactcccaggtgctccctgtagccgaatatgacaccagagaatgaattgg  
taccgtcttcattagggcttatcacgcgaaccttgctgacagcgtgctct  
cagtagtctcgatttgcacataccgtgacaagtcactgtgtcagcaat  
ggtaagagcaagcaagacaagtcgtgatcttaaaagctctctgggttg  
atcgtcagcgtgactgcagcttttggctcctctcgcagcttccatttgag  
tgtgtagacgcatgggttttgaacatgtgtatgccctatgtgtgctttt  
ggctctaagtctccaagggctgtttctctccaaaaggtctgatgtttca  
taatgcatgctctctttcctgcaccacaggatctatatttaataagaggg  
ttcatgggtgtcacattgcccccaaatctgtgccctgtgtgagcctgaa  
aaagagcatttcagccgggtgtctgtgtgtttgtgtgaattccccatgtg  
cttgatgggtcgtgtgacttgtgctgctgcttgcggggcagaggataa  
atggaatacttctttttatagctttgtagcgtgggggttctcaggctcaa  
catgctgtgtagaagatgggtacatgaagcagggcgatactgggaacaag  
acgtgaacaagaaacactagaatgcgacattgttctcctgaaatgtttat  
tatgtgatctctagaagtcctcaaatagctcgggtgttaattttagccgtg  
cattttcaaaggagcagcttcacatataggaaatttgatattcaagttgc  
tattacagaataaaaagtattttttggaaattggcatttcaactttatt  
aggtaataatagtaaaaaaaaaatacaccttttaacaacttcaaatctt  
gaacagctcttatatgtatacagcactgtttgtgttgatcttgtgttact  
caagcaccaaatctgaaaatctgatattgtgtttttaagggctatttctt  
gactgacagcttttagcatcagcctgagcgtcaagcagaagcaaaccaat  
gtgactagctttttggggaaataaatagcatgcttgcttgacgggatgta  
ctataggtacaactttgggtgactgcttctaaacaaaatgtgttgatgt  
acgtttttgattacacatttttaaatagaatctaaatgagaagcctttgct  
tgtctagctgctttgctttgtcaagtcttcacacgaaacaccatgatgtg  
tctgaccaatcactgacctggacgcccagaaataaaactaatgttatgat  
gatgatgtagattttatctaaatgtctggctaaaaataacagactagtga  
gcatcctatagacattttatgtgagcctcatttcaaaggatactctaactg  
gtgatgtggaggttttcaaaaactattttgacttggtgaaacctattttgg  
actagatcaggggtcaaccaccagagccacatgcggcttagcctacgtca  
ttgggtcatgcggttatgtcctgatctggcgcctcaccttccctctatatt  
ttggcaaacctcaataaggggtggctatcagtccttgagctgcctagctgg  
actatctatgaaatttagctcatggttatgcatgatatgtggtgagaaat  
caatttgattatcaggctcaaatatgtttcgcgactccaggcagattgt  
gtttttgtttttctggccaaaaatggcttctttgtaagtaaaggttgctg  
atccctgggctacgctttgacactaatcaacacagtcacatgaaaaaga  
cagcaaatgtaacatgtttgtaaaatgggtatccaaaagcaagaatagta  
ctaattgggttttctttgtgtgtgtgtgtgtgtgcgcgttggacagGAGTT  
CTGCAACCGCCGGAGTTTCATTGTGGATGGAGCTACTCGCACAGACATCT  
GCCAAGGAGCTCTGGgtgagtc caactgggagagtgcccaactgtttcac  
tgttattacagcatgattcagatattagaggggaggacaggggaggagag  
gagaggagaggagaggagaggagaggagaggagagaaatagctcaggttt  
aatctggtagaaagtcaaagtgaggaatgtcagcagaagccaggacagac  
aggtgattgactggaggtttgccaggttgcaagtctaactgggagatgta  
ggacataaatatgtgaagctttcctctcccttcagaacaacaggcccttg  
agtaatacactgagcctttactaaggccaatttaataatagacccttttc  
agagaagaaaaagctctgggtgtaactaacgacattaatgacggctgaatt  
ccttttagctgcttaattttcagggctcctggtagctgaggacacttgatta  
gaacttagccgttggtgaggtttttatgctttttatgccgttgcatatgt  
aaataaactgagctctatagtcacatgccaggttacctacagtaaggat  
taaaaaacgagtgatcgaaatcaacaggggcaaagtgaatcaggacagatg  
gagatagacagcctaaaggagaagagaaacggaagacagttagtagtcac  
ttcagcaggaccagttacagtttatgcctgagatgtttcctcatcgacg  
cagagctccatttaataattcatttggttgctttgtttctctgcctgacat  
ctgtaacaacgccaccctcctctgtttcagtagctctgtcagtggtggg  
aagtgacttccccctatctcaaatggaaaaaaaaatacattaccacct  
ccctcactcccagaggagcagctgaattgcaaaaacaataaccccaataa



tgttgagccagaagacgtaat tttgttttacagccaaaatgcgccatgact  
gagtagtctttatcagtcacacagggttatctgttagacaacccccggc  
tgctatcaggactgtttatagattatgacagataagaatataaatat  
gttaacataaaaagcaaagcagcctgtgctttcggatagaaagtcaggtg  
ctctgtgtgtcattaaccagcattaatagatgcattcgttaaacttagta  
tgcattaacattcaaaaagtaatgatattcagacatgagaatgaaccaat  
caaaatgttaaactactcactaaaagagtagctttatacactattgaact  
gagcctcagcaagttagataacacacaacaagaccactgtttttgtctttg  
atgagattatctagatgacatacaacagtatggcagtgagggatcctc  
tctctaaactttttcagtagctatttatcgtaacagcaacagctattgtgg  
ctcaaaccatagtgatgattcctactaatacaagtgacttattgtggagc  
tgtgggtgtttcagcccgtctcccgtccagtggaacaagtctctctcca  
tttctcagaaggaaaagcttgttcaaacatgggtccccactcttgtcttt  
actgagctgttaataggcaaatctagtttttagtgacttcccactgagtg  
gggtcactctaggaatttgacctttatggaaaataagtgcttgacttctg  
tggagatgaaggagaggctctctgccaatatgggaatggagagtggaaca  
atgaggattat ttaaaatccaacaacctgctgtcattctggttaacacac  
aatttaaatgcatcatggtaggactgatttttttagcattcaggtctgacc  
aggggaaataaaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtca  
cagGGGACTGCTGGCTGCTGGCAGCCATTGCCTCCCTGACCTTAAACAAC  
AATCTCTCCACAGAGTGGTTCCCTCATGGACAGAGCTTTGGACAGGGATA  
TGCCGGCATCTTTCACTTCCAGgtgacaacagctccacttctgcattta  
catttatatcagtcacacggatagaaactcaacaacacacactgacacct  
cccacactccaacagccacctgggttagggctgtcatgatagcactacaca  
attatcgtgggaaaaagaattcaccataatgatattattgcaatatcaat  
agaagattagaaaaagtcagagttatcttgtcagtttagataagtcactta  
tcaaatgaattacactcaactgtaacactggcaaccagcattaaggtgct  
ttaccgctgctactatgttgattgtgaaccacaaaagtggaatgaaaag  
atatgttaatgatttaccgggtgctggattat ttaacacaatattatcata  
tgtgtattat taatgtgtattattatcgtgacaaccttaatgggcagctc  
aatagttttatctggttatcaaaaatttaaat tactgcgacttccactgtt  
gtttctgttaagtttcacagtagtaccatgtaggagccacatctgtt  
tatgttactgtcgtttatgtccatacatataataacttaataactacaa  
taatagagagacttaagacttgcaggctgaaccctttagacttctgtca  
tatgtaccaccattat tctgcaagcatactgggtcacctgggataggac  
ttcagacctagtcgtttctatggatattcatttaaatcctgataatct  
caaatggcaatttatgagtcctgctgtttataatatagcagaaatagtc  
gcataatagtagtcaacactgctgatactctattcttattaaaaccttaa  
ctgaggagtttttacattgttagtgatgaaaagcaacatctgacctgtaa  
tttggattcagccatagaaaatgaatgtgagccagcagttctgtgacctgc  
tcaactctttaaatttgtttttctgccccatggcttctctgtgtgtaatt  
cctgctaggtgcaccatcagttgtgcaactgttgactaaaatcaaagtta  
gttttcttggttcaaaccaaggtggaaaagtttattttgttgcat ttt  
gtgtagtagcggat ttaactttttgtattcaccatcgcaagcaacca  
gtatcatgttcagctgcaaaaataaatatagagttggagctactttgaaa  
gattttgtgatctgtggtcagacgcttgatgacattttgtgtgaaac  
tgagtcacaatcgggttcagaaaatgtatattctttccccatattcatacc  
ttcatttaaacacggagcagcttaccgatttatttgaatacattcatgc  
tatcagttatcaattgactgtcattttaaaggaccagtggtaggatttt  
gtggcatactagcattgaagttgtagattgcaattat tttat tttta  
taaataatattttat tttat taagtggtgtaggagaaacaacgggtggcgt  
gacactcaaaaaaactgctctgcaaaaaggcccctatcttgttagttat  
tcagagtaagtcat tctttctttccctagaatttcccagcaagaccgagg  
at ttaaacagtaattttctctcatatctggctcttttcat tttgtcaa  
ccccactgagtcacccaagataactgaactctcctatccacaccactca  
gcccataataaactttacctgggagcatttgagtcaccatcaaacttaa  
ctacactctcaaagtgaccaacgcccatttctttatcggacacagagtt  
tttaaagccaagagaagatgatctgtcgtatctatcaagacaaaacca

cggttgacaatcaaaccctgagtcgtcatctgatgtttctaactatagtt  
cagtatcactttccatgcatgaagaccagtcctgctgctttgtaatttaa  
atacaaaatagcatttctattcatctctatgggtgagcgtctggcagac  
tagccggccttatcaactgaactttgctttatatacaaaaccaaatttc  
cacacgtgcacttgaactcacaccgcattacacacacaaaatcccaggca  
aatttgagacctcacagtagctgcacacaacgacaatgacacaggtctgt  
gagcaggtgaacaacacatgcattcagtcctaaatgagatagcattgttag  
cagagtcctgttagcagtcgttatacagataagtttaatttgaatgttagt  
atataatgtttgttagtatattttacaaccaaattgcaattttcatccat  
tctcaatgggaataaaattttgctcaggaataatgttcttataatgtggga  
aagaaactgtagcctaaagttttcacaccattgtcctcagtcagaaagt  
ggctcatgttcaaccagttgataaccaacctcagtaactttatgaatcac  
aaaccatatgaacaacaagctgtgtttgggtgtggagagcgagaaaacca  
accaaacacacagcaaggaaacctacaactatttaagcttcagaaaaca  
gcacattagattagcatattagatattatttttattctgtcgtgtttcag  
tattctttaatgatgtcaggaagggtgtggaggagtggtctctcctgt  
gatctcacatgcctcatctctgtgctccagtgtagtactcctctgatc  
tcacgccagcatgtctccagagcctcccttagcttgtctgcatggcagga  
gcaactgtgagccccaaaatgtcttactatgcagccactcacattcctc  
tcatgttctcaaaccctcggaaatgccccaaacagctggagattgacat  
tttattcttctgtgtgacctttttaaggaagaagcaaacacaggaatta  
atcattcttcaacatcttaacctgctttgtcacagggcgcttcgagctga  
gtcgcactgcctcttttgatgcagtgagaactgtgccaaccagactgtcag  
cccgccaaagtgttgacatgggagagagagtgagagagagagacagagaga  
gagagagagcgagagtgagagacattagaaggacgagggagagagaaaga  
ggaagctaaacagggagcagaggggaagctcttgcatatcaaagacacgt  
attacatgcatagggaaactgtctctctctaatgtagaacacacacatgca  
cacaagactgaatgctcggactggctgtgtcagctgtacgcacacgca  
cacacacacacacacacacacacacacacacacagggctaggctaatagcata  
gcagggaaatccttctgtcaaaccctgcagacaaagatttcagttccttt  
gttggtagttgtccatttttctgaagcgaccttgaaaaagaccagctctg  
gggcggtgcgctgactcatctcatatcgaaagatcaataaataaccacc  
gacacacagaggtcccatttacacatgtctgctgggcctggtagctta  
tacagagaaggcagccaagggaaagcagcatatctggcctgttttctact  
gattattttcagagacactggacagagacaatttttacattgtcaaatat  
agtcattctccattcagtagatgcacacacacacacacacacacacacac  
acacacacacacgcacacacacacatttgctctctgtgctagaatgagtgga  
aataaacttccatttgcctctaaaggcgtgtaaatgcatgctgtgtgtga  
ttgtatatgcatgaaaacacacatggctgcttcccaccaaagagttgccc  
tagtttcatctttttcttttatgtctgcatgagttttgtcttaagcctc  
ttgtcatgatgtttgtatcgcagccagtaaatgcttgtgtgtttccatta  
cttgcagtttctcgttttcttcttcttctgtctgagcatgttccaatct  
cctttgtgcgttgttgagtcctgcaaggattcccctttgtatcggttcgg  
atcctttaagccctggaataagttaggcagacctggatgagtcacccaa  
aaatgtaattatgagcagtgggaaatcctaatttgtttaagatgcaggaaa  
caaaaggagggaaatctgtgcgaacgagcgagggcaggcaaaaagaaggag  
aaagaataaattataaaataggcaatctcagccatctcagtcggaaaaca  
aatgaaaccgttaactggggcagaatgctttattatattcttattatagt  
gcatgtttcacacagaaattctgaacagtttgttgagctgtatggaggat  
ttctcaagctttaaggcggggtaactgcaagtcatgacaaggatgtggtt  
aagagttcatttcgctcagtgagaccggctgttgctcccacatcgctgtg  
aaataaacactcggcagtgctcagtggtgaaagagtaaaatgaagaattgt  
gtgtgcccgggggcaagcctgtgtttctatttgtgtgtgtgtgtgtgtgtg  
tgtgtgtgtgtgcactttgtgttggcttactcagccatgttgtgacaca  
gctcctccagaggtggactcagctctgcagggcatgaagaattcatcca  
tcaaaccagccatccatctatctcctgctgtacacacattgcactgagc  
acacataactaacatgaggtgcacgcacacactccatccaaactccacctt  
tattttgccaatgacaatcctgctacatttagtcctctctcagctcccc

cttctttctctgttcaacaaatctaattgctttgacatagaaatagtct  
atctcagcactgcattactgcactgggagctcttcttttgcagaggatt  
attttattacagcctcaaggtttctatgtgagccaaccagtttcttggg  
ttgcttcccttgctaacaaaaaagctacataaaaagctggaagatagga  
cttatgcctgggtattgtctagagtaggttagaaatgatgacttagtggg  
tgaaaaagatgaattttcaaagtaccagcctctgttcagatgtagtctg  
ggctaaagagacctctatttgaagccatgtcacatttccagagtgaatt  
tacacctttatactagaacatcaggcacagtggaagatgagcctgagtgt  
ctttttcaactgcctctaaaactgtctcccctctccaaactgaaaaacag  
agaatagagagaacatttctttgggtgctttttccaatgaggtaactta  
gtaaaaagtagcaacagatttattgctttattattcctgtaaatgctggg  
tattttatgtttttacagtatgttattataaaaatgcccccaaaaaaac  
tctgagtcatcaaaagtaagactcaagtaaagctgtagtgggaagtaacc  
cataaggttttccacatttccacgcagatttccgggtgtgttgctgggga  
acaacaacagaaactcctgacactttgacatcagcctgggtttacccttt  
ttgaaccagtgttctctgtaaaggggctctgacatcttttcatatgttgg  
tctcttctgctccctgctggccaacaggcacacagccacgtgtgaaggtc  
taatgtaggaaaacatttccagagaaacttatcctgccctaatttacctca  
gtttacctgctgaattacaaagcctgttttgcctcctgattcatcatct  
tgccagagatgtaaaagatattctaaggagttccccgaaattaagattc  
agacaactgccttaggttcttttatgcaacatgactggatttactggat  
atgagttcttagaaagttctctgatgttgagtattgagcaggtaaacaat  
gggtgggacctatcacggctaactgccttgtaaaacaatgatttgcttgc  
aggactgggttttgagggttaaatatcgggtgaggatgctggagagagact  
agagtttaatgttaccattaagtctccacttcaacaataaaaatagcact  
taatctatgatgtaatatataaataatttagcagtcagggtcctattttct  
gtagaaccagttattttgcttttgatactcaagtacttcatacttttact  
aaagaaggattttaaggcaagactttttcatgtatttttacgttgttgt  
attgggtgctttaacttaagtttaaggatctgaaaacttctccctccatcag  
attttttctctaacatatgctaatttaccctattttccaattgtaacct  
ttaaccttctgcatatatatcttatttgtgtctgtgtgtgtaataattt  
gtaagtgttaggtgtaatatggatatttccctctgtctgtcttttagTTC  
TGGCAGTTCGGTGAGTGGGTGGAGGTGGTGATCGATGACCGGTGCCAGT  
GAAGGATGGGAAGCTGCTGTTTGTCCACTCTGCAGAGGGGACTGAGTTCT  
GGAGCGCCCTGCTGGAGAAGGCCTATGCTAAgtgagactgacagataagg  
ctaatgatgtattaatgttacattataaaaatgaagaagtcaaatgatata  
tatgttatatacttttgataatttccatattgggacatttagctttat  
ttgtgccttaagtgataatatccaaacattcttgcctgtgttgcggcct  
gctaaagtggacatgctttctttttataacatttatcagcatatataatg  
gcaaatctaccattatataaacatgacataaaaattgggtctactcaagtt  
ccagtcaggcctccaaatctcggctcatatgatcacaggctttgctttttg  
cagactgtagcctgtgggagaattttgtacaaagacacctctgaccaga  
gagttcgggagctattgagcaacttcagactccagctgctccagtcgac  
agctgtgggtcccagttgtaaattcgcctaaaactgaaagtacagcgttgt  
ttgtgagtgccaagtttaagtgggctgtccagttggagaggaaacaggaag  
agtgtgatgtaaaagtgagatttcttctctacgtgccagtagttacgta  
ttcatatatggtaatgaggaacagagcagtgagtggttcagtggaacagaga  
acatgccgtacccttactctgaacttttctccctaactacatcaggtctt  
ttgacagcatagtttacatataaacattgccattaatatcaacctatact  
gtatatttgcattgattctgtgttagtatactgtactgctcgtataacct  
aatcattctctatgcactgagtgatgattttaaactcctcgttatttctc  
ttgttcccagGTTGAACGGCTGTTATGAGGCTCTGTTCAGGAGGCAGCACG  
TCAGAGGGCTTTGAGGACTTTACAGGGCGGCTGACGGAAATGTACGATCT  
GAAGAAAGCCCCCTCTGACCTCTACAACATCATCAGCAGAGCCATAGAGA  
GAGGATCACTGCTGGGCTGCTCCATAGACgtcagtagtacaacattcatg  
catcctttgacccaagcaaatgggaaattaacaaagatttatcacacaac  
atgactataatcaatgtttttataataacaatgcgtaaaaagcacaatgt  
agtgacaacagagaatttaccagaaatgtgtagctcccgtcggctttat

ggtgatttataactcatagagacatcactgagtcatttctgtatacccat  
ttaaagtgtttctttcagcaatatcatcagtggttgcttaacacagaagca  
cgaaatatgtctcccggataatgtcacgattatatatatatatata  
tatatatatatatatatatatatattatgagcttaggtgtacagctaact  
ctcaaggacctttcagtgaaagcggatgtttgcagacagaggggattgaac  
gctgtctgtctgtaatcactgtgtgtccctgtgctgctcagttgggtgg  
gaagaactgccactctcatctcaactcatctgggttgagagatttgtgcac  
cagagatgatgaaatagtaaattattgaggtttacagcaacaaacaaatg  
gatttttagtgaatttttcttgcaagaaggtttaatttaataaaactgtgt  
tcacagtttgagttttgcgagttcacagttgtgtaacagttttaacat  
tgtagaaataaagaagaatgatggatgcaagtaagtcataatcccat  
tttagtataggggagagtggggttaagttgagccaaagggtaagttgagcc  
acccttgttgctaggaatggtaaaaaacattgatcatgtgaccaaata  
tttaggaggaaggcatcatttcatggagctctgtgaatgtaagaaccacat  
gggtaaagtggttagatatttatttccaagtaatcatttttactcttga  
aagtcaatttagtctatcataagtttcatgagaattgtgttagacaaa  
atagataattttaaaattgttttatacatcaattgtggatctatgagct  
acaacatgaggtcataaatctagcataaaagtgcaccattttagggatac  
ggctcaactaccccgtcctatggggttaagttgagcctcgagaccattt  
atgtggacattctatattatcacaatagttatgtttacactcattctgtt  
tgtttgaagggatgcacaacatcctgaaatatatgcagatatattggtta  
gcgacaaaactatgattgccttgatgtagtgatcctaaatatgatcttac  
cccactctcccactactaataaaaaaaggggaatccagtctgatgatagt  
gatttagagcactgttgatctcccagcagctttataacattacgtatgc  
agcatgggttaaaaaacatacactttgtgggtgtgactgctgcttgatttag  
ttgaaacaactagtcagagtcacataatggatttctcactctgcaa  
agtttgctgatgttaatgaatgagccgcttatgtcagtgactgtgacga  
ccgccagtagatgtacctaactcctgtcacatgtgaagctacagcgtgcag  
atactttcccacatgtgtcgcagtcacccgactttgtaaaaatgtgt  
tgtagacgtcagtgacctctctgtttgtccattctctcatcctcagATCA  
CCAGCTCCGCAGACAGTGAGGCTGTCACGTTTAAGAAGCTGGTGAAGGGA

CACGCGTACTCTGTGACCG**G**TGTGGACGAGgtgagcggtaatggagcata

**C** p.Gly274Ala

tcagtttgtttgcatggacaaaacaaatccagcaatttcatatatatga  
agtgtgtgaaaaggaacaaaacataaaatcaagtcatgcctattcatata  
ttacttgaaatgaaatgattccttagctttatctttcaccttcaaga  
catgttaacatactgaaaggaactaccagaatcccttgtgggaaatata  
ggccgagagagctgtaaaataaagccattcataaaaaacaattccattttc  
tcatttgggtctttaaataatccacgacttggagttgacttatgtcacat  
gttatataagttacagtttctgtaatttaggtcatgtgttaggtcttaa  
cattaattagctgcttcaacaacactgaaaataataataaaattgtattt  
tagtgacttagatgtagctgtaatcaggactataacacaccatagtggt  
agtgttgaacctgctgttagcttgtaataaacacatgatttggatgtt  
aacatgtggcaatgagtagcctcagcggtagcgtgtaaaattcactttt  
ttcagtttagttaacttttagtagcagttgggtccaaactccagtaaaaa  
aatttcatttttactgtaataaattatagattgaaaccttaaatgaatca  
ttctgtacatggtgagtagcagatcgattttctgcaacatattctcta  
acagtgcatccctaattttatcgacacatgattaataaagaccagctgag  
ttcagaacattgttataatctgtatctttaacgtcttataacaaatccta  
atctcaactggtaggactgacatcatccttttataatgcttctatgttac  
tctaataatataattcacactaacttacagtagttacacatgactgggtgt  
gcagggcgtttaagaaatccactaacacatgcgactgaaaccagttaag  
cagtgacaaagcgtgaatttcaattgatgtttcttgttagGTTGTCTACA

GAGGAAATCCGACTAAGCTGGTTCGC**G**TCAGGAACCCCTGGGGGAAGTG

**A** p.Val290Ile

GAATGGACCGGAGCCTGGAGCGACAAgtaagattttactttacactcatt  
acgttacagtcgtgggtgttaaatacgcaaaccataacaggaaaaaacacat  
atcccagttgcttgcagtgattcaaagtgtgtttcaggagttttcac  
ccagattaagagttaaatgcatttttttgatatcaaaatgataatccca  
cctcatabctttatgctgagcttatccacaggttgacagtttttacatt  
agtatttatccctgtgaaatggctccccaatgtttttgccctctgag  
ttatgcagaagagtcgaagacagaggggagggaatgggcgggattacattat  
ataatatcacagtatggatggaagtgaaataaccagacatttttcccc  
ctgctaacattatgtcacagtccaaagtgcattttcaacacttcacaca  
ttcaaaggggatgaaacctccctgttgaagtcttttctatctgattt  
aaagatacaaaaccataacctgaattattctggagggtgtctgaaatcca  
tgtaagtaatttatagaatttactgtacaaaggagaaaaatgggtacc  
aaagttactgtctctgccacttctctagatgtggctttaatgtctaca  
aatggtctctgtgtctaactttaactgcagatttttctaaagtttcaatt  
agaaaaagtcatttaccagtcagatatgagggttgtaatttactac  
agtacctgcaaaactaatgacaatgacttatgacatttggactttcctcg  
ggctcagtagttaactctttgttttaattttgtatctttctcctcag  
CTCCAGAGAATGGGACAATGTGGATCGCTCCATCAGAAGTCGGCTACAAA  
ACCGCAGCGAGGACGGTGAATTCTGgtgagtggtcttgtgcatgtggact  
cacatcacttacttgtgtgagaacaaagtaagtggctgatagaaatccc  
ctgatgtgacattgctggtagagtagggcagaaatgctggttaaacc  
caaagaccttctgccccagtgatttcaatgtacttctggtgatgagtg  
ttaaccattatcggaataaatgtgtattatttcagatgccaagacaca  
ttatcaaacaaaattataacttactgtatatgatgatgattggatcctc  
aaagaccacactctactaacaccaggacatgtagactctgtgctcttt  
acctctttatcccttggtaacgtctggttgacatattgatgtctcagca  
gcaaacagttatgtttgaaatgtcagtcactttgtcatctgtacagag  
acaaggttcaactcttggacttggatgaggaaaaataacttagaacatt  
gtgtctctgcatgttcccacagtgatctatttctgtctcacagGATGT  
CGTTCAGTGACTTCTTGCGTGTGAGTTCAGCCGTCTGGAGCTTTGCAACCTG  
ACGGCTGACGCCCTGCAGAACACCCAGATGAAGAAATGGAGCTCCTCGCT  
CTATCAGGGAGAGTGGAGGAGAGGCAGCACTGCTGGAGGCTGCAGGA  
TCCCAGgtataaagtgttgaaagggaggaaagaggggaaactggaaggta  
gatgatgaatggatggaggatgaattattttattttctttaaatgtct  
aatgcattccagagttctctcaccatgactgacaaaactagtttagg  
atccggtgctgggtgttaaattctgttgcagagacgctgaataagacct  
ttactttggacattggttaggaataaaacacgtaaaaaacatggaagc  
agggaggatgggtgaaatgtgataaaggaaatgtgaaccagtgactcca  
tttaaacataagtagcaaaacaatggcctgttttaaaatgaattttgga  
aatgcccatcatgactgaggacatgcatggaagtctgttttctcgatct  
actatgaccgagacaaattgtgttatttttctataactactgacacta  
aatttaaaattgatttcaattggcaactttcagtttttatttagtaagat  
acagttgctatctataaagtctttatgagcctgattactgctaattgat  
aaaaaacaagaggaactatctgaccttccaactctcttccagCAAC  
TTTTTGGCTCAACCCTCAGTTCAAGCTTGTGCTGCAGCACCCGGACACTC  
CTGGCCAACCAGATTGCAGTTTCTGGTCGGGCTCATGCAGAAAGACCGC  
AGGAAGAAACGGCGGGAGGGCAAAGACATGGAGACCATTGGATTGCCCCT  
CTATGAGgttagctgcagtcagaaaaacgctgctgagagccttttccact  
gcaaggacttaataacctgtaacctgtgggttctcataaccttaagatg  
tttttactagcatttccagtagtataataaccattaactaggctgaatc  
taccatgtcaaatgattttttcagcacgcgttttcatccgttattttc  
tatagtctaaaaagtaatttgaaagttagagaggttacagtaaatgcagg  
gagaggatgggaaccagaatgctgggggcagtggtgtgttcatggctcgt  
gcattacacctcttttaaatttttgtcagcactgttcggtgtgtgt  
tgtaataccatgtcggccagacatggggaaactaaattagcagaaataag  
gaaacaaaaaaagcaccagttacattatgtttagtttagattccagtagta  
aaaaacagtcagagtgactgtttattatattttataatgtgatgtttcaa  
gattcacagattcttctttatttcttacttctctgtctttctgtgtctctg

atcacacccatcatagtaataatctcatctctcactctctctgtccttta  
cagGTTCCACAAGAGgtatgcatattacttctttccccttctctcccttg  
tgacttaaaaaacctaataagctgtcaaagctctccagacattgtggaat  
gcaaacataatgctgctttaacctgattaaaacattaaagttagaggttta  
agagtttcgaaaagatcagaaataacagtctccactttcagTTCAAGGGC  
AGGACAGGGGTCCACCTGAAGAAAAGAATTTTTCTCACCACGCCTCCAG  
CGCTCGCTCAGAGCTTTCATAAACCTGAGGGAGGTTCAGCTCGCGGTTGC  
AGCTACCAGCGGGAGAATAACATCATCGTCCCCTCCACCTTCGAGCCGCAC  
AAAGAGGCCGACTTTGTCTCAGGGTTTTCTCTGAGAAGCCCGCTGAGTC  
TGAGtgagtggtcttactactttaacttttaggaattatatgaagtttgag  
ggcaaaaatgactgacaatgtgcaatttttgctcttttctgtatattctt  
tacatctacaagatttttttcatgtattctgtctcctgaaaaaaatctt  
ggtattttgttcaagtttagaataagcaattaagtaactttttaagttta  
gtctaagttaagttcttctctatccatgtcagGGAGCTTGATGATGACG  
TTATAGCAGATCTTCCAGCAGAGgtgagaggatgaaacacagcagctgaa  
ctgcaacacctgactactaatgatacgtagaagaaaccaaacacgact  
gaaaacattactctttgtgtttcagACTCGGCTGGATGAGAGCCAGATCG  
ACGCAGGCTTCAAGAGTCTTTCAGGCAGCTGGCAGGGCCGgtgagcaca  
cttggcaggaagtggagtagagaaatgtttcattgtaaacacagtcatag  
ttaaagatttgaccttctccatttggtgcctacagGACATGGAGATCAGC  
CTTGACAGAGCTGCAAACCATATTGAACAGGATCATCAGCAAACgtagta  
atcatgctcaactgtgctggtgaattacaagcttggtgtttcgcttacggc  
attgtggaattaatttaaataagatttaaaaatgttttctatttgcttta  
caacagATAAAGACCTGAAGACAGATGGCTTCACAAAAGAGCTTGTCGC  
AGTATGATAAACCTCATGGACgtatccttgaaatggcattgaaataaatt  
tcagcttttctttttttatcttaaacatactcttaaacatcttaatgtaa  
aactgatgcctctatattacctatataaaatagacaaaaggttggtatttc  
tatgtagttattcttaatgcctgccaccagatcagattcggtcagattcc  
ccttgaaatcaatgcagtcacatacaaacactaccacttttgctccacaggg  
gccgccagaatgaacacaaggatagcagggcgtcactttccttacgattt  
aacagactttaatcagactcaccacgcagcagctacttgccaacacctgt  
caacagactttgatgtgtaaaatcactgtggttccccattaaaggtggct  
gtgataattacttctatattttgttgccgtaattgtcgaccagatgaaag  
tcaactgttgttcccttaacttcttggtcagACGGACGGCAGTGGAAGCT  
GGGCTGACAGAGTTCCATGTACTCTGGGAAAAGATTAACGATACCTGg  
tgagataatactctgaagggcagatggggaaatgtggctaaatatttat  
tctgcttcatggacttgctgcagcctgttggtgtatatttgacatctggcc  
agtggactgttttttccattttcgtgtttgctgtttaaataacctgtttc  
tttcaattcttcattttctgtctcttattttctgtctgttatttccttc  
ttcctccatctctttgtgtcaccatgccGACTATATTCAGGGAGTTCGA  
CTTGACAAATCGGGCACCATGAGCTCCTACGAGATGAGGATGGCCCTGG  
ATTCTGCAGgtactattcctttttatttcaacacaaaaggaagagagtg  
accctgctgggttactgggttaaaaggttggttctgacactgttgattactg  
tttcgtaagactttttgttccctcctgtgatctgattttcctgtctgctct  
ccttcagGTTTCAAGCTGACCAACCACCTGTTCCAGCTGATCATCCTGCG  
CTACACAGAGGCAGACATGACTGTGACTTTGACAACTTTGTTACCTGTC  
TGGTCAGACTGGAGACCATGTACAgtaagtcccattactgcacaccttca  
gtgtctttgaaggaagactttgcccacctatcatccaatttggttggtcca  
atcaaaaatgtttgttaaaataaaaagacaaaaaggccaatgtgaaactcg  
ctttcacctgactttatcacaaaaacatatagcatattagaccagaatag  
aacttacactgaaataagtgattccctttgtttctgtctctgcagAAACC  
TTTCAGACCATGGACACAGATAAGGACAAAAGTCATATCCCTCAACTTCTT  
TCAGgtatggccaaacatttacataaacagaagtgctaccatataacctg  
ttctgtctttgtttttcataaataatttcttcatctttttgtgctaaaaaa  
actgttttttcttgtattttgtcgatatttactgaccatatactgtgc  
ataacgtacatgtgatttagtcatgtattaccattccctaattcacatcct  
ctttgtgtttTATAGTGGATTACGCTGACCATGTTTGCCTAGAGATGAGT  
GGAGTCTCTTTAACTGTTGCACTGCATCCTGCTGCAGCTTCAGGCCAA

TTTGTGTTGTTTTTTAGAAAGTGCCTTTTTCTGCTTTGGTTCTTCCTCTCC  
TCCACGCAGCTCGCTGCTGAGGCCCTGCTGATGCTAAAAGACTGTAAATT  
CATCTTTACAGTGCCTATATTGAAAACATGTGCCAGTCTTTATTTGTCA  
CCTGTTTTGCCAACAGAACGATGCTCACTTATTGCAGCCTGGCTGTCAAC  
TCTGTGGTAGCACTGACTGTGAGCAAGGCAGACCGCTTTATAGCTGTGCA  
AACATTTTTTTGAGGCAGAGCTATTCTCAGGGCAAAAAATAAACGTATTG  
GTTAAATTTTCAAGTGCAGGAGCCAAAAACATCTTACATTTTTGTTATGAT  
ATGTAGCTTGCTTGGTTTTGGGAAAAAAAATGAAATCTAGCCATTGGTTA  
TATTTACCTCCTTAAGTTCTCCTTAGCCTAGCTGTGCTTCATGGTTCAT  
GTTCAAGATTCTAGCTTGTAGATACCACGTTTTATAAGACCAATCCTGAC  
ATATAAGATAATAAATGAATGAATTTAGTAGTCAAATACATTGATGAATT  
TACTAATACACATTA AACAGATACAATTGATAAAGAAATGAGGAAAA  
TATGGAGTAACTCAAGTTGTCAAGTAGCTAACTAGCATTCAAATATTTG  
TTTTTGCTGTCCAACATGGACACTGTGGCATTGTA ACTCAACCAGTATGA  
TTAGTTTTGCTCTATTA AATCTATGCAGAACCAAGGATTTGCCCTTTTA  
GGGTGGTTAAGTAAGATATTTCAAGTCAATCAGTGGTTTTACTTTTTAAGG  
GTGTTTTATATTAGGAACTGGCTATCGATGATTACTCTTTATGGTAAAAT  
GTAGATAAGCACTATACTGTAAGGGATGAGTCTGCATGACTACATTCGTC  
TGCCAAGGGGAAATAATACTTTTGGACAGATTTTTGATTAAATTGAATTG  
ATGTGGGGAAATACAATCTGTGTCTATTTTACAAAGAGTTACTGTACTTG  
AGGACAGCCTGACAATCTGCAAAACACTCCTCAAAGAGCATATTTTAAGA  
AAAAAATGTTTTCAAGTTGAGCCTTCTGTGAGTTATCACAGTCTCAGTGCC  
AGATGTGGTCAATGTGGAGAGCTGTTGAGTGTGCCAGCTTGTCTTTAGC  
TTCTACTCTTTACTACATTCATATGTGCTGAATGTGCGTAATGTGTATCT  
CTACTCAGCCTTTGTAGGAACGCTGCCGGCCTGGCACTTTCCGTTTACAT  
CTTGTGCCAAGCAACAAGGGTCCACTCATGAAGCTTCACTGGGCCCTGCA  
GTGCAGAGACAGCAGTGTGCTGTTTCATGTAGAATGTGTTGAGTTATATT  
TCCCTAAACTAATCCTGTTTAGCTTTAAGACGTACCTGCTTATCATTATG  
CATGGAACATATGAAAAAATACTTTTATATAAATGTCCGAACTGGATGTC  
ATGAGGGATTTGTGAGCCTTGTTTAATCTTGCCTTTTTAAAGAGAACAAGA  
ACACGTCAGTATGTTAAGGTGAAGGTCAACTATTATGCAAGATGTGTGAA  
TATGTTGTATGCATGTAGTGTGAAATGTGATATATTGTCTGTTTCTGGGG  
AGCAAATTTTCAATTTGAAGAGTATTCAAAATAATGTCACTTTTGGAAA  
AAAAGAGAAAAGACTTGAAAGCCTTTTAAGTATGGAGTATCTACAATTCA  
AGTGTTTTAAATACCCAAAATGTTTCTTCTACCAATTTTTTTTTGTCTTTT  
TGTA AATGGAAGAATTTAATTTGAAACAATTCATCAAAAAGCAACTGCCA  
AGCCCATAAATTTATATGATACTCCAACAATGCCAGCATTTCTTGTCTTCA  
GTTTTTGCGCGTAATGCTTATATAACATTACTTAATGTTTACACAAGTAA  
CATTCTGAGTCTCTTTGGACCCATTCATCATGCAGTACAGTGGTTTACTT  
TGTGGCCTCTCTGTA AACTTCCATACACACTTTGAAAATAAACATGGGG  
GTGTTTTCATGATTCTCTGAGTTAATTATTGATTACATTTGCACTGAATC  
TCTAAATCAAGTCTGAGATAGATGATGATTTTTAAAATGATTGTGATAAGT  
AAATCAATTTAAACCTGTATAAAGCCCCCCCCCCCCACAGAACAACACA  
AACAACTTATTATAGTAATAAATAGTACCTTTAGTAACAACGTTTCATAT  
TAAAAAAGCACATAAATAACTTTAAGTCCACTAATGTACATATTTCAA  
CAACATCATAATATTAAGATCTTTACAGCAGATTTTTGCTCATTGTTAAG  
TTAAATGTCAGACATTTATACAAGCCGATCATGTATTTAAGTTAGAACA  
AATACGCCTTCTTTAAATGATACAAAAACA ACTGAGAAGCGACTTTTG  
TCTGGAGTCACTCAATAAAGGAATGTAAGATGTGAGATAAGGCACAGTGA  
CATGAAAACAAAGCTATTCCTGTTTATCTAAGTGTGATTCTTCAAGGAC  
TATAATGCTATCATCTTTTGACCTAAGACTAAGGACAGCCCAACTGCTCA  
CCTAAATAAATAA ACTAAGCATCATTTTCATTTTATTTGGCAAGATAGCAT  
TGAATGCGATCCATAA CCACTTTTAGTCACTAAAAGACTAAAGTCTAG  
CTTCTGACTGCATGATGTCTCTTAGGCGTAGTTGTTGTTGTGCTCGATCT  
TGGTCACCATGGTGGAAACCAGCCGCTCTAGCTGCTCCGCTCGCTGCTTG  
CCCGTTTGAAGGACCTCCTCGTGATTGGCCTTCTCTTCCGCTGCTGAGTC  
TGTCAACCGCTGGTTGGTGATCAATGAGAGGGCAAAGACCTTCATGCCGC  
AGTGACGCGCGATGATCACCTCGTGGACTGTGCTCATGCCTAGCGAGGAA

AGGGAGAGAATCAATATATGCAAGATATAAAGGTTTCATTACTTCACTAC  
GCTGATTTCTGTAGGGGAACAAGTCTCCATATCTGACAGAAGAATTA  
ATGGGCAAATAACAGGTGTATTTTACATAAAAGCCTTACATAATGCAAC  
TTTAAAGGCACATTTTCCATATATCATTGCTGCCACCTAACTGTAACAT  
ATATATATAAAATAGTCTGTATTTGATGGCTAATAAGTCCATAAATACTAC  
TCACCGACAGCATCAGCGCCAGTTTGTGCAGCATAACGGCACTCTGCAAT  
AGTCTCGAACGAGGGTCCACCCAGCAGCAATAGACACCCCTCTTTTCAGGA  
AGTCCCCGTAGCCGAGCTCCTGTCCCACGTCCATGGCCAGCTGCTGCAGC  
TCTCTGTCATAAGCGTTCGGACATGCAGGGGAAACGCACACCCGAACCTGCG  
AGGGCAAGAAGTAGAGGGACAGGTGGAAGGTTTAGTGAGGATAAAGACCA  
GAGCAGTGCCGAGGCTAATAACGCAGAATGTCTACTGACAGGTTCAACAG  
GCCTAGTTTATTATTTAAAGTGTTCACACATGCCCCCGGTGAAGGAGA  
CTTTAAATGTACAGCATGTTTAAATACACACACTCCATACACATACCTCT  
CATCGTTGGGTCCAGACAGTGGATTGTTGCCAGCGAAGCCGGGCATGTTG  
AGGTGATCTTTGATGATCATGATGTCTCCGACTTTGAAGTCTGATTGAG  
GCCCCCGCCGCGTTTGTGACATCACCGTCTCCACACCCGAGCAGCTTGA  
AGATACGTATGGGCAGTGTAATCTGAAAAGACACACATACAGTAGATAAA  
TATAGATGTTGCATAACCATTTCAGAGGTTTAGTTGGCTTAAAGGATCTTT  
CAGCGGTGTGACAGGATGTGGAACATTTTTAAAGGCCACAGATTTTCATGG  
CAAATTGCTACTTTGATGCAGTCAGTTGCAAGAGTTCAAATGCACACACAC  
CTTCTGGATTGGGTAGCCTTCGTACAAGTGAAGCGCCCCCTGCATGCAAA  
CACATGGCCTCCCCCTTAGGGTGCCGAACACCAGCCGACCCGCGGTGCCCG  
TGCACTGCAGGGAAAGAAAAAACAACACAAACCAGTCAGTAAATAT  
CAACAGAAAATGGGAACCAGTCACCTGAGAGGTTTTTTTTTATTAAAGTT  
AAACTCACCGTGTCTGTGGAAGTTGGGGATGTCTTGTAGTTGAAGG  
CTACCTGATCCTTAAACATGTGCAAGGCCTCCGAGCCCCGAGCCGCAC  
ACAATGCCACGGTGGGTGCAACGTCTGTCTGGGCCATCAGCCAATCGGC  
AGTGGCCTTGCAAGTCTCGTAGCTGAACCTGGATGACATGAAAAGAGAGT  
CAGAGGTTAGGATGACCGCGGTTTACATCTCTTTGCCTCTCCTAATTCA  
TTAAGCAACATGTGATCATTATTATCAGATTACAGGGGAAGATGCCTAAT  
CTGAGAACTGCTACTAATAGGGTTATGACTTTTGAAGAGACCCACACACA  
CATTCTGTGAGTACAGCAGTATTACGCCTCTCATGCACTTCAATGGT  
GACACGCTCACACTTGTCTGTGGGGTTGAAATATTACTCCCAAATCCC  
ATGTGATTTGTTCTTTTCAATTTGACAACTGCTCCATTCACCCCCACCCA  
GGCATGCATCTATAGATATATTATACTTATAAAACTGGAAAAGTAAGAAT  
TGTAGTTCTCACAGAAAAGTCTTGACAAGTAATATTGATATTAATAATGG  
TATAATCAGCAAAAATGTGCATGAGTTTATATTAAGTGTCAAAGACACTA  
AGGACTCCTTCAGGAATAAATGAGTGGTTTTTTCATGTAACCTCAGCTGCC  
CACAGCGCATGTGCCCTTTTTTTCTGGCACCCAGCCAAACATTCGGGGT  
ATATTTTTTACCCACACTCCTGACCGACCCATGAAGGGGCCATGTGTTCA  
GCAGCATGGGAAGAGGACAGATGAACTACAGTTTGTACAAAAA  
AATAGTCTACTCACCTTTGTTGCCCTCTGGAAACATTGTGGAAGATTAA  
ATAAGTGTCTGATGAGGGAAGAAAAACGCGAAAAATCAAGTTCCAAAGAG  
GAAAAAGTTGAATAACAGCTGTTGAAATTTAAAAATATTATACACAAG  
CCGGTGGTAAAAGTGTTTTAGTTTTTAAATGTCTTCTCTTGTGAGTTCTTCT  
GGTTTGGCGTCTGTTGCAGTCTTCACTTCTTCTCACTTGTGTCTGAGGA  
TAAGGGCGCAGTTGCCGGCTCTATTATAGGCCAGAGACCCCCCCCCC  
CTTCTCTGCCAGGATGACGCATGTGGGTGCTGCAGCCTCATTTGGCTGG  
CGGACACACCTTCAAAATAG



>DLAgn\_00011770\_capn2a  
 ATGTCGGCATAGCAGCTAAACTTCAGCATAACCGAGAGAAAGCACAAGG  
 GATTGGATCCAACCTCCCATGCTGTGAAATATCTGAATCAGGACTATGAAT  
 CCCTGAGGGCAAGCTGTCTGGATCGAGGACAGCTATTTGAGGATGACTGC  
 TTTGAGCCTCTGCCCTCATCCTTAGGCTTCAATGAACTTGACCAAACCTC  
 CCACAAAGTTCGGGGCATTACCTGGAAAAGACCAAAGgtgggtgcagtag  
 gtagatggaacatctgctgaaagtgggtggcatgtggctgcagttattt  
 tgcattgctgaaatacaaccctgggctatattagtccaaaagattaaaa  
 tctttttaaactggaaatcgtagatggaattttctttatttgctttgaa  
 aacataatgcatatttgtgcatagttttttgtctctgcttagccacaaa  
 ccaaatttttgagattgtatctagattgtatcagccaatatgctgtttct  
 tattgtgaaacactgacagcttctcaagatttggttttaaagataatat  
 tagaagccaagtagcgtgaagtgtttgactgattctgaatgtaaagtg  
 gtaattgtttaaactacagtgcacagaccacaaagagccaccattgatac  
 agtatatatgaattttttatatccagcaaaaacaaattaaccaactgag  
 ggtggatacaatattaaaggccaacaacagagtgtgatgtgagaagca  
 ttacaatttgactcaattttcactcctttttctctaagGAATTGTGTG  
 ACAATCCACAATTCATAGTTGAAAACGCCACCAGGACGGATATTTGTCAA  
 GGAGCGCTCGgtaagagacactcacacacacacaaattcctacattcttc  
 caacaatgtatgttaatcacctgtttaagcgacattctgtatttccct  
 aacgagtacattcaaatgcattttgatggcacaattagatatttacagt  
 attttacaagaacgcattgatatttctatcgtcaaccatttgaataaatt  
 atttttgcatgcttatcttagactgtcacggatctgcagatgtgaataaa  
 gtatcacactgtgcattcaaataatctcctgctttgtttcatatctggaa  
 gctgtcttttagcaagtgtttttgtaacctcataccactgaaataaaatcc  
 aaacctcataactgctggtaaatgctgtgactgacatcagatgtcact  
 gtgtacaaaacatcttgcaacaactccttcaggggtctacaccctgtctgg  
 cagaattaatgcatatgtgggagagactgagctgtttgcagctgacaagc  
 agtgagagacgggacaatagccatgactttgcacaaccgaggtgtgtgtg  
 tgccggactgcatgcctcgtatattttgggagcgtgtcataatgccaaaat  
 gaaactggcatgtgagaacctgaaattgtctggctgttacatgacatttc  
 aaacaggacttccctttattgttgtgctcagGTGACTGCTGGCTCCTGGC  
 AGCCATTGCCTCCCTGACTCTCAACAAACAGGTTCTGTCTCGTGTGTCC  
 CCCATGACCAAAGCTTTGAGGAGAACTATGCGGGCATCTTTCACTTTGAG  
 gtacaataactttgacacacacacacacacacacacacacacacacaca  
 cacacacacactacaatatcattcttttgaggctaaagtggcaagtttaa  
 tttgactaattgctgtcttcagTTCTGGCAGTTTGGTGAGTGGGTGGACGT  
 GGTAGTTGATGACCGCTTGCCCTACCAGAGATGGAGAGCTGCTGTTTGTTC  
 ACTCAGCAGAGGGTTTCAAGTTTTGGAGTGCCTGCTGGAGAAGGCCTAC  
 GCCAAgtatggaagaatggaacatctggatacctttgtttcagtatcttt  
 tattcttgtgtagctattcatgaactcatttcccttttagGATAAATGGAT  
 GCTACGAGGCTCTTTCTGGAGGCAGCACCCTGAGGGTTTCGAGGACTTC  
 ACTGGAGGCATTGCTGAGAGGCATGAGCTGAAAAACGCAGATCCCCACCT

**C** p.Arg214Ser

CTTCAAAATCATAAAGAAGGCCCTTGAGAGAGGCTCCCTTCTGGGATGCT  
 CCATTGATgtgtgtttgagctcctttttcactctcttatatatatggtt  
 ggtatccttgtggtatttggtagtttttacctcacaagctttttgctctc  
 tctcccagATTACCAGCTCGGCCGACTCAGAAGCAGTCACCTATCGTAAG  
 CTGGTGAAGGGCCATGCTTACTCTGTGACAGGAGCGGACAAGgtgaggaa  
 atatttgtgtgtgtgtttaccacacagatgatccaggtacaagtgaagct  
 gcagtggtaccatgtgtgtctttgtactgtaatagatacaatttacaaca  
 tataacatacaactgatttatttgctatataatccccttttattatatta  
 tattgtctcc  
 tttttgcttccctttttgtctggctaaaatgaattgataccttattctgtg  
 tcagGTGGAGTACAGAGGAGACACAGTGCAACTGATCAGGATTAGAAACC  
 CGTGGGGTCAAGTGGAGTGGAAATGGAGCCTGGAGCGACAAGtgagattg

tgcacttctggggagaaattcaatgaaaatgctcatattacctttgagta  
atgagctctaacggttatcattgccagctattccagagtatactctagtt  
ttgagccacactagcagcacagggctccataggttggtaggtccactgct  
ttgatccaggctgaaacatcttaacaacaactgggtggattgtcaattca  
tggtcctcagaagatggagcctttggggacttgacatgtagcaccaggtt  
aaagttttcacttattcagactaaacatctaaaggggtggatttctataaa  
atacgttgatgattcctagataatgtataactaataactttggcgatcca  
acattcatgatcccctcaggatgaattgtatctttgaacgtttctctgg  
catcagcagggttaaacatttcaatttgcctaatattatacttttttggtt  
taggacaaaaaccaatggcattcacattgggtctcagcttgtgtttgggtg  
ctagttagcaaatgtcggcatgctagtaaacagacacaagcatggtacac  
tattaagtcattccaacttccctctgtgtgtgttttagcctttactgaaaat  
taatttaacctgtccaatatgtggtttaaactccctccaatactgagctct  
ggaggtttcaccatcacaagtatgttttgttataatctcaaggttttgggt  
tatgacaagtgacaactgacactgttaactgatcggccaactgctttcaa  
ctgctgcttataactgggctttcccatttacgcctcttgtgtgtgtcata  
agaggaccagccttaaagacatccacaccataccctcatccagcctttg  
tttgacaacgggtattgtgtgtatgtgtctgtttcatgcatgtaataac  
acagacacacaccagaggaatggctggtaaatcctgtcttgaaaagtt  
gttacacagactctgggtttggaagcttattcccaggggtgaggagtgtgg  
tgcgattcaggtgagcctgtactttatgtcttccatgttttaacttcc  
tcacacaatctaactaataatgtactggcacttttttctagTTCTTCTGA  
GTGGAGATATGTGAGCAGTGATGACCGGGCAAGGCTGACCAACCGTTCTG  
AGGACGGGGAGTTCTGgtaaaccgcactcaaaactgatatactttatatt  
ttactgatactccagtgaaaggaaaataacattttaaaggaaaggatgtga  
taggttttacttttttcttttgggttccatttataataatttctccacagGAT  
GTCATTTTCTGACTTCCCTGCGCCAATATTCTCGCCTTGAGATCTGCAACC  
TCACCCCTGATGCACTCACAGGGGATGAGTACAAGAAATGGGCAGAGTCA  
GAGTTTGAAGACACGTGGAGAAGGGGCGTGTCTGGCTGGTGGCTGCAGGAA  
CTATCCAAGtacggctaaatcttccctccagatttgaatccagcattgggt  
gaatgtgtgtcatttaccacttacagtgcatacaagcaccttgctaacc  
cttgccttcacttccctagAT**T**CCTTCTGGATGAACCCTCAGTTTGTCAATA

**A** p.Ser380Thr

AGCTGGACGAGGTGGATGATGATCCTGATGATGGTGAGGAGGGCTGCACC  
TTCATCGTGGGCTTGATGCAGAAGAACAGGCGCCGTATGAGGAAAATGGG  
GCAGGATATGGAGACCATCGGCTTTGCCATCTATGAGgtaaggagctgcc  
ttaaagatgataacgtaagagataataactcactgcatacgcacatttgc  
acctattctgacatttggattgtttttgtctttttccagCTGCCTGAGGA  
Ggtatgtacacaagacgaagacaccattattcatgaagaatgacagga  
agaagaaactgctgcattattgttaattcttctactcctaaaaatgtaaaa  
tgtaaaaaaaaaaattgggaggacagaaagaagaagggtgtagggcgccc  
tcatgtgaccatcctgcatgtgtgtcatttcccagTACTCTGGCAAAGG  
CAAGTGCACCTGAAGAAAAACTTCTTCTGCGCAACTGTTTCAGCAGCGCG  
CTCCGAGACCTTCATCAACCTGCGAGAGGTGTGCAACCACTTCTCTCTTC  
CCCCGGAGAATACCTCATCATCCCTTCCACCTTTGAGCCCAACAAGAAC  
GGAGACTTTTATGTGCGGGTGTCTCTGAGAAACAGGCTGATTTCCAgta  
cgttccctttcacacacaaataactgcaattacataatgacaaataatatt  
aataattgtagcattcaaaagaattatataactatgacttctggttgctt  
ttagAGAGATTGATGATCCTGTAGAATCCCATGTTGAGCAGgtaaaatca  
tatcccttcatatattatgctttttaaaggttaatattgatattaatatttc  
aacaataataaaaaactttgtcatctctagATTGATATTGATGAAGATG  
ACATCAGTGACAGATTCAAGAGACTGTTTGGACAGCTAGCCGGTCATgta  
agtaggcataagatttgacacattatcttttcaaatcatcattcttatga  
tcttcttatctttgtttcattatgtttcttagGATGTGGAGATTTCTGCA  
TTTCGAGCTGCAGAGAATCCTCAACCGAGTGGTGACGAAGAgtaagagaaa  
tcctttttttctcctcctctttcaggcaagttcagtacatgcaacaaca

atacatccttgtggtttttgttcattttcagGAGATGATATCAAAACCGAT  
GGGTCAGCCTGTCGACTTGTGCAACATGATCAACCTGCTGGATgtatc  
ctcactcaggaatccacaaaatcattaacctctcaacatcttgttcgccc  
ttttattgcctctttaagggcttttaaggaatagtgtggccttttgtgga  
aatgttattgcttttgccaaaagttagatgagagcagctgattaaacat  
aaaacagaatttcctattgctatatgatgtttgttttcaaattttaattt  
atgcattttattcaaattccaccttgcatatttgggatctttgagaatct  
tattaggatctgtggatctagactagacaagaatttacaattgtgatcta  
tatgtactatgtaagagttaaagtaagattttgtgtctgatgaaggcca  
aacctgccaccactctgtgtggagcatgttacaatcttccttaacatac  
tcttcaaagAAAGATGGAAGTGGCAAGCTGGGAGTGGTAGAATTTAAGAT  
CCTGTGGACAAAAATTGAGAAGTTCCTGgtatgttattagtttatattga  
tattaacataccacgtgtaacaaagtattactagaatggtaatagcac  
gtattaacttgttgggctctccattagGATCTGTACAAAGAGAGAGACGC  
AGACCAAAGTGGCTGTATGAGCGCCTCCGAGATGCGGATGGCTGTGAGG  
CTGCTGgtaagaagtccatttcacaaattatatttctctatactcctcta  
ccctataaagagttacaaagagtaggggcctgtggcccaaagttagctag  
ccgtaatgtttgacttgggtccaccagatgtttctagaaaaagaaaatgaa  
agatttatataaaaaatgtataaaataaatcactgtttatgctgttttat  
ttgttgtgaggtatTTTTTctttaaatacgtagcagcaaaaaactgggtg  
tttgcctgtatTTTTcctaagtttcagttttggccatacaaggggaaaagt  
tggagtatagggacaagaggatagaggttactgggttagattttcatggt  
ttgttgtttcattaacttttatctctaacttcatcttttctcatcattct  
ggcagGCTTCTCTCAACAACACTCTGCATCAGATAATTTGTGGCCCGCT  
ACAGTGAACCAAGCCTCACCATTTGACTTTGATAACTTTGTGGGCAGCCTG  
ATCCGCTTAGAGTCACTCTTCAgtgagttcttgtcactgtgacatattt  
ctattctacagccatgcagacattatatggagttacaatgttttattatt  
attgtttacagACACCTTCAATACCTGGACAAGGACGGGGACGGTGAGA  
TAGAACTGGGTTTTATGGAGgtaagagtcgagatgtggtaatgacacaga  
aatataaatggtttatggaccactcagtgactcgtgcttgtgttttcatc  
cacagTGGCTGAATCTGGCGATGTTGTAG

>DLAgn\_00011780\_capn2b

ATGACGTCCACGGCAGACCGACTGGCCCATCAGCA**A**GAAGAGGGAACAAGG

**T** p.Gln12Leu

CATTGGCACCAAGCAACAGGCAGTGACGTTCTTGGGGCAGGATTATGAGA  
CTCTTCGCCAGCAGTGTCTGAAGAGTGGACGCCTGTTTGAGGACAGCCAC  
TTTCCAGCTGAGGGCAAATCACTGGGCTACAATGAGCTGGGACCATACTC  
ATCCAAGACCAGGGGTGTTGTCTGGAAAAGGCCATCGgtaagaatccact  
gagaaggaaaacacagaaatacacactttgtactgtaatatatactgtg  
gttagtgagcttggcagtgagtggttgatgttcttttcttttcttaaca  
gcagctatttaatcttttttgaagcaggaagcagaagtgaagacaatac  
atttaaagagtagctgtaactagttactttccaactgcatctggatcaga  
aggttgaatztatgcctcagatactgaactatcatgtacaaaagactgct  
aaatactccattcacaatggtaataatcaaagtggtcaaataaactatga  
gtattacatggtaaggatttattctgccttttcagagcttacttaaatga  
tctttgtgcgaccagctgctgcatgaaataaagctgattgaaatgaaa  
ggtcagactccgcaggtttttgaagaaagcagctccagaattgtgtcttt  
tcaaacagaagcacaataatgtgttgaatcacagtaattcttctgtatgt  
gtcaatacttttaaggggtgatttttcttttaacatagtcatacaataaa  
aatcattgaaatgctattcaaccaatccatggaaatgtttctcgaaaacta  
ctctcttaaagtctcatctctttgtgggtgcttgggtgctcttcgtagGAA  
CTGTGCTCAGACCCAAAGTTCATTAACGATGGAGCCACAAGGACGGACAT  
TTGCCAAGGAGCTTTGGgtaagcagatgggaaagaggatgggtacatgatg  
ggcggatgaaatgatgggggtgttttggttttaaaaaagaaccacaaaat  
gcctggtcgaaaccctccaccattctgttattaagaggggggtttgttg  
cacatgctccactgtgggtgaacaccacatattgccaatctcatatcatg  
tatctgctcctactgtgtagGTGACTGCTGGCTTCTGGCTGCAATAGCCT  
CTCTGACTCTAGATCAGCGAATCCTGGCTCGTGTGGTGCCCAATGGACAA  
AATTTACAGAAGATTATGCCGGGATATTTCACTTCCAGgtcagacaaag  
gccttcttcatctgaccaccaactgactttccagtgtctttttat  
tactgtctttttcagcgtatgtcagaccatagaatgaggagtatttta  
ataaaaactggagtagggcagtacagatttgggggccaatacagcgat  
ccatcttgcaagttttgttcatatattctgggtcaatttcagtcggttc  
attcaaaaataaatccccaaaatagttgtgcttgttctcctacaagct  
gatcagtaacttccccctttgtgaaagcaagatcttgtgcctgagat  
gaatttactgacaggagatattttgttctcagTTCTGGCAATTTGGTGAGT

GGGTGGACGTGGTGGTTCGATGAC**C**GTTTGCCACCAGAGATGGAAAGCTG

**T** p.Arg157Cys

CTGTTTGTCCACTCAGCAGAGGGCTCCGAGTTTTGGAGCGCGCTGATGGA  
GAAGGCCATATGCTAAgtagtatggatcattcctctcataccttttgcttcatt  
aaaacatacaatataatagttggatgaatcacaatccctttgtgcctg  
acagGGTGTATGGCTGCTATGAGGCCCTGTCAGGAGGAAACACTATTGAG  
GGCTTTGAGGATTTACAGGAGGAATCGCAGAGGTTTACTCCTTGGACAA  
GGCTCCACCAAACCTCTTCCAAATCATGCAGAGGGCCCTGCACCTGGGTT  
CGCTGCTGGGTTGCTCCATTGATgtaagtcttattttcatgttgatttac  
atgcaaaacaatatgtaacagcactgatgtcacgaaattgaaatgcttgt  
tcttggggcttttagATCACCAGTGCCTACGAGACAGAGGCAGTGACAGC  
TCTCAAACCTTGTCAAAGGACATGCATACTCAGTCACTGGTGCAGAAGAGg  
tacacaattcatctcaactgttgacagtttgttggtttttctgtcttat  
tattgcatgaaaatcacatagcccactgatgctctctctcccagGTTAAT  
TTTCGAGGCAGGTTCGGTTCAGCTGGTCCGTGTCAGGAACCCATGGGGTCA  
AGTGGAGTGGACTGGGGCGTGGAGTGATGGgtaataattacattataga  
tccattaaccattgattactttctggatttttcccatgatttttttatctt

ttcaaaaattagATCCAATGAATGGAAC TACGTCAGTAA**A**GATGAGAAATC

**C** p.Lys309Asn

AAAGTTGAACAATGTGTCTGAAGATGGAGAGTTCTGgtaaatcattgtg  
ttaaacccttcatttatagtagtataacaaatgtaatatcttcgctactttgt  
tgatgctgtactacatcactaaagcaactactaagtctcagactaatgct  
agcaaaagtgattggaagtttttacgtgacaaacaacacagcattgtctgt  
tgagaaaatgtgttcctctgctcagGATGTCCTATTTCAGACTTCATCAGGC  
AGTTCTCCAAGCTGGAGATCTGTAAC TTGACCC CAGACACACTCATGAGT  
GATGATGTGGGCCACTGGAATAACTACCAGTTTGATGGGATGTGGAGGGT  
TGGCTCTACTGCCGGCGGCTGCCGCAATAACCCAGgtagtaggaaacca  
tacgtatgtctgagcgtgaagttctgttacactacttcaaaataaaggatt  
acacctttctgtgttcagCCACATTCTCATCCAACCCCTCAGTTTGTGGT  
GCGTCTGGAGGATGTGGATGATGATCCTCTGGATGGGGAGGATGGTTGCA  
CTTTTCTGGTGGGACTGATGCAAAAGGATGGACGAAGGCAGAAGAGGCTG  
GACCGCAACCTTGAGACTATTGGATTGCCATTTATGAGgtgtctcaaaa  
tcatctgatattacatttgaaatctcagtatctcacttttaacttttatt  
tactggaaaaaataatcttctaacatactttgtctctttcctttttaca  
gGTCCAGATGAGgtctgtatctgtactattaaatgctccagttacatga  
gcacatactaaaaatgtcttgattgcattgtgaattctctgagtagctgtt  
tgtctgacattacaattgttgtaatcttcagTACAAAAGGCCGCAGCAAT  
GTTCACTGGGTCCGGATGTCTGCTGCGACAGAGAGCTGTGGCCATGTG  
CAGCACCTTCATCAACACACGTGAAGTGTGCGACCGCTTCAAACCTCCCC  
CAGGAGAATACGCCATAATTCCTCGACCTTCAAACCTCACAAGAATGGC  
AGTTTCATTCTCAGGGTGTCTCAGAGAAACAGGCTGCAACCAGgtatct  
ctgttacagtaacatacagactgataatgtagcttatacagccatctggt  
ggacaaagcccagaagccagtgctttatcttactcttgaattcagtcaa  
aacttactgtaaatgccccaaatgccccaaagaatgtgctcaagctgtgcat  
ttctatcttttcagTCCACTGGTGGAGGACATTGATGCTAAAATAGAGGA  
Ggtaagaacatctacagaatgataaccttgcattgcttaatgagaaatgg  
ttgttcttagtcctgacattgcctaaaatatgatgagctagtgtctcta  
ttttacaatagtgacacagctcttctctcacagGAGGAGGTATCTGAGAG  
TGATGTGGATCCTAATTTCAAGAAAATCTTCAAGAAGATTGCAGGCGACg  
tgagtaaagcaacatgagagctgacagtaaatgagatccttaaacagctc  
taaacctggattacaaataaaatccacgttataatatgcattttccaaa  
cagGACATGGAGGTATCAGTCTTTGAACTGGTTAAAATTTGAAACAACGT

TGTC**G**CTCACCGtgagtagcatcaatctccgacatacattgaagtgcagcc

**T** p.Ala562Ser

tttttattttcagtgacttaagaattggagctttctgtggtttgtcactc  
tcctgcagGGGCTGATATCAAGACAGATGGCTTCAGCCTAGAGACGGGTC  
GCCTTATTGTCTAGTCTGCTGGATgtatcctcttttaaggaaattgttctg  
ccacagttgctgttttgaaattcaagttgagtttcgaaactgtgatcca  
ctgtgatctttttataaaaacttaacattttccagAAAGATGAAAGTGCCA  
TGTTGGGACTGATGGAATTCACCTTGCTCTGGAACAAAATCCAGAAATAC  
CTGgtaggttgtagttatgtggttttaaaatgagatttgatcatggttg  
aacacctggctgtatctgttaacacaacacatggatgtctgggtcatata  
gGAGATCTTCAAGAATCATGACTCAGACAACCTCTGGCACCATGAGCTCCC  
ATGAGATGAGATGCGCCGCCACTGAAGCAGgtaacaaacacaatgacatg  
atgaatctcttagttatataaatttaagaaatcttaactctttaacactga  
aacaactggttttaatttatggcagcctcatcgtaatatattctaaaag  
acaaatcattttctttttattattaccttacagcttctgatatgctttgc  
tgcaaagctaactccccaccagaggctgttgttctttgacacaattcact  
gactaaatagctattaaggatattgcccacagactggttatcattgaa  
cagagtagcctgtagttgacatacaaataagcatgccaactgtgatgct  
acgtaaacacagtatctttgcttatttatctggattgtatccatcctaata  
ataggatgtcgtttgtgtgtgggtaacatgagcaggcagttactggcaga

ctggataagccagtttagaggacttcctctctgcaaataaatgccatttat  
gtatgctttaccacaggaacaaaacaacccatggggtgaggctgtgtaacat  
aactaggcttattcaggatcagaaaaataatctgcatgtatgaaactgat  
cctacaagctaaaaggagatgataagtgattatcttcccagGCTTC  
AACATCAACATCGCTGTGCTGCAGG**T**CATTGTCAGTCGTTATGCTGACGC

**C** p.Val645Ala

TCAGTATGCTATAGACTTTGACAGTTTTGTAGGTTGTCTCATTAACTGG  
AAATGCTCTTCAGtaagtgtcagcaaacacaacaatatcacttttcagta  
tttctcatattgatctgtatgaactctgtatgagctgtggttggttacat  
caccatcttatctttttttctgcctctcaaccagAAATGTTTAAGTCTCT  
GGAAAGCGCTGACTCAGGGAAGATTGAGCTGGATATGCAACAGgtgtgtg  
agataataacaaaaaaaaaacctgctggttttgtcagcattttagtttca  
acagcgtgtgctataattgtgtttcctgttacagTGGCTGTGCCTGGCTA  
TCTACTAA

>DLAgn\_00071050\_capn3a  
ATGGGGGACAAGAAGTGTAAGATAAAGAGCCTGTTGTTGAAGATACAAA  
AGTGAGAGTGCTTTATGAAAGTGAGGCATCGTTCCGGGCCGATGACAAAAG  
CTGATTACCCTCCTGCTGGGACTAACTCCATCTACTCTGCCATTCTGAGC  
AGAAATGAGACGGTCAAGGATGCCAAGCGTCTTAAGACTTCTTGGAACT  
GCGAGACAAATACGTGAAGAAGAACGTGGTGTGTTGAAGACCCTCTGTTTC  
CTGCAAACGACTCCTCGCTCTTCTACAGCCACAAACCTTTAATGAAGTTT  
GAGTGAAGCGGCCCTCGgtgagtctcaactgtcacatccgctcaggcca  
agaaacactcaacacaaaaggggggctcttctctaaaaacctcctgtgtg  
tctcatcacttccacacacacataagagccccctcttatgtgtcaag  
ttgatatgaccgcatgtttgtggatgcatatctctgggtgtcaccttct  
acaatcacagacagctgactctcacacaggaggacactctcctccagtcc  
agggaaacatagtggcaactcagtgtcagaaacagtgtcatatatagttt  
gcaagggtttgatagtcttccaactctgtgttgctgacaacaaatgggtc  
tgactttagccctggtagcaggacttgggcgaggagagacgttgccc  
ttgactcaaagtacctgccaacacactgacagatgcaaacacgaatagac  
ggaaatgcagacacacaaatataacaaacactaatccaacagaaaaact  
acaatgttaaaatactattaaaagtcctgcattcaaaatctatttaaat  
aaaagaactgaacagcaaaatatacagatgctctaaatgcaaaatagt  
gttataattattctatatattatgtatataatcaaaataatgttattatta  
atgcataagctgttgctatctaaactagttttaggttaaactctgtaaaat  
gtatcatttcaaaaatattcttcatataatgtttatataaaagattgata  
cctctcttctgttaaatattaattggtttagcttagcttagcacaagact  
ggaaacagaggggaatcagctagcatacggacacaaacaagatacagcgtg  
tttgttagggatctttaaaggtgctggtaggtggattttattcatttcaa  
acacagccaggctagctgcatccccctgtttacagtatttatgctaagc  
taagctaaactgactgtagcttccctattcaccttttaggcattgagagtggt  
atcaatcttgtcatttagccacagaaaacatctacgtcttgagttttatc  
ttaagattgtcactagatttagcagcgttttattaaaagctttggagctgc  
cactctaaagaccgacccccgttaccaccaacctcgaactaatgactg  
atgatgaaagcagcttttagctcattcagctgagggtagcgatacatgaatc  
ctgtccacgggtcagcaggggagcaggatctaaattcggaaacatgaggt  
gcatttttatagctttacttatggctgatcgtgtgatgaaggggaacaga  
gtcactgctgtgaatccccctcgatttaaaccctgatttctgatgtctttat  
actatttttatactcttttttaacctgtgaaaactatacattttggatgg  
ttcaggagttagaaaatgctctgttttatgtttgatgaattgagtacta  
tttttagtagtactagtttatccaaaggggtttcaaaaggtttcaagaac  
aacatccaacctttttgacttgttactcctcctcttgttagaggcctaaa  
gaggtgaaagtatccaatattttactgggaaagtgcagaaaaataagcata  
atttgtgcagcagaaatatttgttttcatttgtattcctttaatcctcct  
gtgacccttcagattttttatcttgtgaccctttgcgggaccaaatccac  
aaattgggaaccactttttagagaagaccatgtaatccttcaacatgaaat  
ctttttaacaagcattatgtgctctgaaacaatatgagcataaacaacct  
agtatgtagttatgaggtgaggacttctctgtgttcagcacaacgttatc  
acttgtgtcggaggactaaaggtcacgaccaggggacctccaacagctgc  
tttctcataaaaaatgcagcgaatgcaggcgggggtcgcagcgggggtccgac  
ccagccagagaacgttctccaactcgcttccactttcagggttaagtctc  
catgttgtcagtcagtcagagcagatttggggattcaaatgttgacca  
atatcaaaatgttaccttgattttatacatgcgaaatgttatttacta  
aaagtattttatataaaaaagaagccaaacacaaaacttttataaggagc  
taaactctgtttaagaaaaagttaaatttattcaaaagccaaattttgac  
agattttggctgatatacaaaaagatattgaagtttagtatccagcctta  
caaaaggtttcattaatcagtatgatattaattgttattaagcagtaaaag  
tggaaataatagtgcttcatgcccgttttttaccaaaaaacagcagcgtt  
tgtcttctgacactaaagagtaaatatagttgaagaagagtgtaataaaa  
tgtacattgcgtcatttctgtcttacacagtaaaaaaaaataaaaaatctgga  
ctctgtgctgatatttcacaacatgctcagaaataaacaccctgttttctc  
tattaaagGAAATATGTGAAATCCACAGTTCATCGTAGACGGAGCCAAC

AGGACAGACATCTGTCAAGGAGAATTGGgtaacatttcaaccatttctgc  
tttcgaccaagagggttcacacgtaaacagtgccacacgggtgctgccttca  
tgtgcttcatgttcacaacactagaatataatagagggatgatggtga  
agtaagttaatgattatgggaaatttgaaacaaacaacaaattcagcag  
cttttggtggatgatttggtgccagatgtgtctggtaaagacatttttg  
taccttctgtaccatattattatagttattatagtttttatatagtttga  
aatgtttgtttccagttcagtttagttttagtttccacagtggtt  
tgctcagtttagtctttattatttagaaatgttttagtttccgtgttagtt  
ttagttattttattataattagttgttatttgtcagaataggtattaca  
tacaatcacattgactcacaatcatgtagatagtatcaataaacttgcac  
caaagacttctcatgcatgttgtttgacaaatttgaccaaaacacaga  
ctaaaacaagacattttctgtatgttttaagtttatttttagttatagttt  
cagtcagttttaatgttttgttaaagtctagtttttatttttatagttt  
tttagttttatttaactataataacctataacatataataaccaagca  
taaacagctccgttgggggacatggcgagaaaagaaagtctctacataaa  
cacagagtacagccaagacatgtggcacagaaaccagagccaggaattag  
acttcacctcactgatactacttctgatgatgatgtcgatgactaacacc  
tgcagcaatgtgactttaatctgagcaactgcatcactttatgaagcgg  
tatgcttggatcaagtgttcatgaatctcctgttgacagGTGACTGCT  
GGCTGCTCGCTGCCATCGCCTGTCTGACAGTGAACGAAAAGCTGCTGTAC  
AGAGTGATTCCCCGGATCAGAGCTTACGGAGAACTACGCCGGCATCTT  
CCATTTCCAGgttttcaaattggatgatgtggcacattgtgcaataaaaaac  
tgagggttagtggttctgaaaatgttaattatcaaattgcagcttagaaaga  
aatacagtttattaaattagattaaaacatacaaaacagcacaattcatg  
ctttaacgtttacatttcacatatgaaatagcttttttgcaaattaatt  
tcaatattattaattaaattaaatattaaattaaattataatattgaaata  
cgtgttgacatgtgataatcatatgacatatgattcatgtgcactttat  
gggtgttaagaacaagaatgaatgtcagcacagaagataaagataatata  
gaaacagtggttagtaagtttattttcaactttacaaagtctgttttagt  
cataattgttttttaatttaatatattgaggaaataattcaatgttttgg  
gaattaaactttctgacaagaaccctttgaaaaacagaaaatagtaatt  
tttacactttgacttttgtacggattaaactaacgactttatttaacttt  
tgagggtgctggtaggcagatttgttacctttggactgagccaggctaacc  
gtttccccctggattcagtcctttatgctaagctaagctaaccacctgttg  
gctgtagcttcgtattactgctgtgagagtggatcaatcttcttgtcga  
actcttggcaagaaatcaaaacagtaaatatttcttaaaatatttatctg  
taactattccttcagccatatactgaagagagaaatcgaaagcaattaa  
ttaaaatatacttaaccaagacgtcagatattaatcagctcgtaatttag  
aagatgacaggagcttttctcaccagtaataaacacttctcctccgtc  
tgcttaaaatctgttctgctgtactttctctagTTCTGGCGTTATGGCG  
AATGGATCGATGTGGTTGTGGATGACCGGATCCCCACCTGCAACAACCAG  
CTGGTTTTACCAAATCTTTAGAAAAGAACGAGTTCTGGAGCGCTCTTCT  
GGAGAAAGCTTACGCAAAGtaagcacagtcatttaatatccactgccaag  
tggagtctgagcgtcgaagcgtctgttactgttaattcattcagttcag  
gtttccatccactgaaaaaggtttgtcatttagtcttcagcgttgtttt  
ctgggttaaaacattttaaattcctcggggcaggaatcatttcaggtgcttt  
aaatgcaaattcacttgtgtcttcttcagtatcagtaaacagatttgagaa  
attactccactggcatcaatataatgctccttgatttaagataatctatc  
aaataagatgatggacaccagaaaacactgacctctcacctcacttcatt  
tccagatttacttttgaactaaatatctcattaaggtgtatataatattgc  
agtgtagcttcagtaactaggcctccgtcttcatgtttcaciaattggct  
gcagacactataaaaaaatctaagccttggagaagatacatgtcagcga  
ttacccttaattgactctctctcagGTTGCACGGCTCTTATGAGGC  
ACTGAAAGGAGGTAACACTTTGGAAGCCATGGAGGATTTACAGGAGGAG  
TTACGGAGTTCTTCGAGTTGTGCGAGGCGCCACAGACCTTACAACATC  
ATGAACAAGGCACCTGGCGAGAGGCTCGCTGATGGGCTGCTCCATAGATGT  
GAGTGgtagtgaagagagtaaaactaaaagtgtacagaaaagagagaaa  
agtcacaaaaatgaaaacaatacatggttttatttaattgagacatgcagc



aacacaactgactgaaatatgaaaatctaactttgattataaggaggaaa  
aacagaaaaataaacctattaatgacctacagctagattttatcccc  
gtgtaaatcagccagtttcaacaattttctgacaacaggagaacctgaat  
gaacctgaactgaggtataaagtgtgattttatcattgcacatctttta  
acttgattttaagaaaactagattttaaggtgcagtggtaacattttg  
gaggctctattggcagacatggattatgttttcgtagtgataatcacc  
tgaaaataagaatcattgttagttaaacatttgactcaaccaagcgtta  
gttttttttagatttaacgcttggttgagtcaaattggtttaagttggc  
tgcagctcaccactagatggcactaaatcctccacactggtgcttaac  
catcaaatccagaattaaaatgatattttagCTCTGACGTGTTGTTGTAT  
CTGTCAGATTACCTCAGCCAGTGAAATGGAGGCTCGGACTGATCAGGGGC  
TGGTTAAGGGTCATGCCTACTCCATCATAGGCCCTGCAGAGgtacagtaa  
tatgtccactcactgtaaatgccatttttggtattctttctatgagaaaa  
ccttttaaatcaacgcttggtttttggttttagTGTGACGAGGTTGCAA  
AGAACACCAAGATTTCGCTGATTTCGCTTGCCTAACCCCTGGGGTTGGGTG  
CTGTGGAAGGGACCATGGAGTGTAAGtaagacttggaaaaacttcagtt  
taactttttatattgttatcaaaatagtgtgatatttgcaataattgtgt  
ttttacaagacacatagtatagaactaagatgtaggaggtttttgcatc  
agccagcattcataggttaggtactgtattattatgaataacaactcagca  
gatgtttgtcctggttattgagaaaatattagagaaacattagatgacctag  
gtctgtctgactgatgctgtactactaaagtgtttctttatattgtggtg  
agtgtgtgttaatatattttggtctttccatagTTCAAACGAATGGTCGA  
CCATTTCCATCGCAGACAAGGAAAATCTTAAAAACAGACAATAGAGGCG  
AGTGAGTTCTGgtgagtaaaacatcagctgtacttttaattctacaatag  
catggtaacacacaaacattagcgaactgtgttgctcagctcgaatgttt  
ttttctctcataataattaaaaaacagttttgtagcaatttgattaaga  
ttcaagaactggcttttctggtgtactttacggacaatatccgtttgtta  
aagtatgtagatttctgagcacgtctgtgtattcataacggcacaaaatt  
ggtctttattcattagtgctcataaaacctgtatcgctctatcctccaca  
ctgtatccactgacctcgattccaataaggaaaaactccccaaacaatg  
aaagaaacctctccaataatgttcttctccttcacccccctcttggttc  
ccctccagGATGTCTTTTGATGATTTCAAGAAGAACTTCACAAAGCTGGA  
GATGTGTAACCTGACCCCGACACACTGCAGGGCGATGAAAGACACAGCT  
GGACGGTGTGCGTAAATGAGGGTCGCTGGGTGAGAGGCAGCTCTGCTGGT  
GGCTGCCGCAACTACCCACgtaggccttcgctgtttttatattcagcctt  
taattgcagctttttatctcctaacattgctgaaattctcttggtttta  
cagACACATTCTGGACCAACCTCAGTATCGGCTGCAGCTGTATGAGGAG  
GACGATGACCCGGAGGACGGGCAGGTGGCCTGCACCGTCGTCGTGGCTCT  
TATGCAGAAAGGTGCAAGGATGCAGCGTCATCAAGGGCCAAATTCCTCA  
CCATCGGATTTTCCATCTACGAAgtactgatcatatgaccataaatcact  
cagatttcctcagacattgtacaagctgttgtagacatttactggagtct  
agactttaactacttctttgtctctgcagGTGCCGAAGGAGgtatgcccg  
tcttgagaaaagacgttattttgatgaaatcagcgtttcacagcattga  
cctgtatctccagagagtcgtgtttgtgtgtgtgatttagcagtacatgt  
ggtagtagtagtgaacctctatgtacattttacaacacaagccacaata  
cttaattgtcacaccagctctcttttctgttattatacaaattattcag  
tcaacaaaatattaaaaaaaatagtaaatagtgtaaattgctgaaaaaaa  
actatatacatataaaaatagcaaatcaccattcacatttaggcaaat  
acattttgggtgatggaggactcaaacgataaatcatttaatttaatat  
ttggcatttaattgtctgtcgatcagttaatcaattaattaattcagac  
atctgatgtacttcagtggaacacagctctctctatcatgtttaacacgc  
tactcctgaatgtaggagcagaagatataaagtagtagaagttttgcttt  
cttgactagagttagagttagctcgactcatatctgtgcaccagcagcca  
gttaccttacctaacataaacattcgaagcagctaaccaaacacaact  
tatagttttgagtggtatcaatcttctcctcctaactctcaacaagcaggt  
ttaacaatttctttgctttgaatgctttttgagtagtaactactttccg  
tatttgaagaactcattctcatcccgcgacgttgtctgatttcttttcc  
atccatagATGTGTGGAAGAATCAACATCTGCAGAAGGACTTCTTCCTG

TACACAGCCTCCAAAGCTAAATGCAAGAGCTACATTAACCTGCGGGAGGT  
AACGGAGCGA**A**TCCGTCTGCCTCCAGGAGAGTATGTCATCATTTCCACGA

**G** p.Ile515Val

CCTTTGAACCCCATCAGGAAGGAGAGTTCATTCTCAGGGTCTTCTCTGAG  
AAGATGAGCACATCCGAgtaaggatcactgagcgtcaccggtcacgttaa  
tgctgcagctgatgttatttttggggattggtgacagtaaaattcaaagc  
ctttaactgaagtccatcagtgagaatcctaattgtgtcggtttttgtct  
tcacagGGAATCGGAGAACGTAATCGGCTCTGACCAAAACACAGgttggca  
atatgaataaagtagtaatggggcctaaaatatatggtgataattgtgact  
gatggtgtagagagcagtttctgggtttatgggtttgaatcatggtcagtg  
gactggtgatagctttttatttctcttttttaaaaattgtataaacatt  
tttaaattctgcagagaaaactgggatggtgatcagttcattatacattca  
gggtgctggtgctcctaataattgaaaacaagaaggagaaacgacaacatta  
acaaaaaaaaaacattaaccagtgctcatttctctgtgaataactatcatt  
tcatccagtatttccccaccctttactttttagtcaaggggtgtaagtt  
atcttttcttgagtgtagatagctgaacttctatgaacaggtccaagtg  
gggtttggtaatagtttttttcttgaagccttaacggtccttctctatca  
cacctacgtttagacacatctgcaaaaatacaagaaaaattagacattaa  
tacattaagcttctccccaaagaggtcaatatgctggaatactgcagca  
cttcttactccaacgagagtgctgcagctcacactgcagtatcagttaaa  
tcccaactgtgtaacatacatatttcatcaggcttgctcttgaatctct  
ctgtcttgctccaattcatactctgtgctcactcattggttttatcacia  
gaatgactaacagacttttaaatgcatcctccttttcatctcatttcatc  
cttctgcccttcttctgtgttattggccatcagCAAGACAAGAAAATGAAA  
GAAAAGgtaatgcatgcacgtggcaataacggtggttagattgctttta  
ctctgcttttccggctgcttctctccatcgtgtgttggctttcagcagcg  
ttggcagttatagtttgttccatcatcgcatatgtagatcataaccagtg  
gaaaaactataaactgactctctcttttctgttctgttttgtctcttata  
acccccctctctctcttaccacactgccattacctacatgccagCCT  
ATTGTATTTGTGTGTCAGACAGAGCCCGAGCCAACAAAGAAATCGAGCATGA  
TGGCATTCAGGGGGAAAAGAAGAAGAAACGGAAGgtaatctccttgttga  
gggagcacagtggtgatagagataatttgggtgagccgaaacacagacgg  
gcagcaaatagctcatagtgacctctgccctgctcctgtcgtaatttctg  
gggactgcagctctgaaatcataccaggtcaaataacatccctgggaa  
taaaacaattgagctcggagccaactgatctcaagtggctcagctgcacc  
tgttttcctgtaaggcctctgtgtatataaggccaagtcgtaaatgtcttc  
ctctaattgtgctgctctcctctggggctttaaaggaaatgcaccggagct  
aatcaatcactacatagtggttagttataatgctgcactaaciaaactga  
agaactcaaaaaccagttctactattttaaagattcctgatcaccaaact  
tggtgttggaggtgacgaatgatcaaagttataacaataaaaagaagtcac  
acacttgtgtgtatataataactcatttgtataataatcatttatta  
tcttgtgaaatcggctggtaaaaaactaaatcactctaccatctcgctttc  
aattcagtttatttgtatagctccaaatcatcgcagaagttatatacagga  
cactgatctagactgacttataaaattttttcaaagacgcaacaactcc  
caccatgaagcagcacaggcgacagtggaaggaaaaacttctaaaagg  
cagaaaccttaagcagaccgtgtaatttacattctataactgtattacat  
cattgtattacagttatcaatgcattaatgtacttaaagtgtgcagct  
agtcaaggtgaggctcatatttttcttctaaaatgtagtgagtagag  
gtataaagtggcctaaagtacctcaaattaagtactcactgtaaaataaa  
tacttactttacaccacaggtgtcaaacacttaagaagctcaaacttc  
aaaaccttttttaaaattttatattttctttttatttacctaatttaaa  
tgttttatttgtccctcagCAAAAACACTTGAACCTGAGGAGACTGAAG  
AGGAGAAACAGTTCAGAGTCATTTACCAAAAGATTGCTGGTGAGgtgagt  
acacagagaggagagaggagtagttttaaataagataacaagggtaacaaa  
ggaccggcgtagctgtctgagtgtaacatttgacctccctccatcagGAT  
ATGCAGATCTGTGCCAACGAACTCAAGACAGTCATGAAGAACGTACTCTC

CAAACgtgagtacactgagatcattattattgtctgtgtgttgctgat  
cgttcataacaagctgttctttccacagATAATGAAATAAAGTCAGAGG  
GATTCAGCCTTGAGACATGTCGGAGTATGATCGCCTTGATGGATgtatcc  
tttcagctgcttaaagccagaggaatctgtctcaacatgtgctgtagaac  
aacagcataacaagcatttttcataaaggctccactctggcaataagaag  
ttaaaggagtaagacatatattgattaatggcaattcaagttttattgac  
aaaacaagtgtatatacaggggtccccttactgtaaacccttaatggact  
gatattgtgcagcagtggttactaaaaatgcaacctgacacaattactaa  
ttacctgttaaaaatgtagtcagtaactaatccaagattacaatatga  
actcaacatactacaaggagtttttaactggtaatgaaacagctctcaat  
ttaactgatgcctctatatgactatactttgactatgactctatatca  
aaagcaagatttgttatttttagttattcttgtaaataatagaccaa  
cttcttataactgtggattaaaagatgagagaaaggaaatactgtatcaa  
taaacgtgtattctataagacaaaagaacaatgtgaccttagaaaagaa  
agtggaaacaaacaatgtgtcctctgctcagtggttttttaagtaaac  
ttgtttttcattaagcaaaaatccggcaacagcttgtagacaatttcaca  
gggtggaaggcaaaacttactctgatcatgggtctccactttcctgtttg  
aaagataaaaataatgggtgacatttctctgaatgtgtgtagtaatgtgttgt  
cctttatttttaaatgttttaaatagtaactctgctaataatccccatt  
ataatcattacattttttatattttttctataattaaattttttttaat  
atcctgattatgcaacaaataaccaatacataatataaataaaattctt  
tattgatgcttggaacacattcaatagcaccttagagattgtgttggtt  
tttccgtaactgattttttctcagACCGACGGGACAGGGAAGCTGAACCT  
GCAGGAGTTCAAACACCTGTGGAAAAAGATCAAGGCGTGGCAGgtaggac  
cttttttagcaacttaacttcttctcatatttaacagaccttcaagttttc  
atcagattgtccgtctccttgtgtgttttcagCTGATCTTCAAAGCTAC  
GATAAAGACAAATCCTGCACCATCAGCAGTTTTGAGATGAGGAACGCCGT  
TAATGATGCAGgtgagcagcatgaaccactggcaggatactgtatgagga  
ttaggttcagatttatcttctactttctgtcagaaataccttccagtctt  
ttgttagggaacctgtaacatgatctaaactgttgacctgaacctgatc  
tctgtttcatcttctcctcgaagGGTTTACCTCAACAACCAGTTATA  
TGACATCATAGCCATGCGCTACGCAGACGAACACCTCAACATCGACTTTG  
ACAGTTACATCTGCTGTTTTGTGAGGCTGGAGGGCATGTTCAgtaagtac  
ctcctgagatttgttcacaaaaattaatccaccaacaggcagtcggccc  
gactgcatcagctcgaggtttataaggagtttgatgaagactctgttggtg  
tctctcgcagGAGCTTTCAATGCTTTTGACAAAGACGGAGATGGAATAAT  
CAAGCTCAATGTCCTGGAGgtgagtttttagtatttcccacaacatattc  
tgacgctacgtttctgttaatgtttctgttggtgacacagtattactta  
aaggaccagtgtgtaggatttagtggectctagtgggaagtgttgatt  
gcaactagctgaacaccgctggcgtctgtatttgatgacctgcaaatgtt  
caaacaggctgtgaagagtgtagaagaaccacgggtggcgggtgaaaacat  
gaaaggctaacaaaaacaatcccatctgagattgaataaggattgacgt  
gtgaaactgtaagcgtacttttaaaaccctttgtgctcatatttttcctt  
ttgctctttctccagTGGCTTCAGCTGACCCTGTATTCTTAA

>DLAgn\_00036750\_capn5a

TTCTAAACTCCAGCTGAACATCTCCGAACATCACCGACCTGACAACGAGA  
CGAAAGGAGTTTTTAAAAAAGGAAAATAAACCCACTGAAATCCTCCTGAG  
AGAAGAGAAACGGACATTA AACCAAACACATTTCCAGgtaaagctttaat  
tagttagttaaagctatTTTTtagcactttgcatctcgagtgacctaaagt  
ctgccaggagacttttctctctccagccgatattaaagttaaatagagttt  
atTTaattgcacggttcaagtttacagagactgaaagtgacgtagaaac  
gatttgTTTTggcttgtgttggTTTTctctggataataaaacatcccgttag  
catagaacaggaactattgaagtaataaaggacatcatttgtccacagtt  
tcatttccacgccttcacataagattaaaaaacgatttgaaaaaaaaag  
aaaaaaaaatcgccatctttcaagtttagcatgctgtaaacagatacacttcc  
ggcaaccaccttcaaaataaagtgTTaaactttgacgttactgatgcgga  
gggtttgctgaatatTTccgtaaaaaataattaaaaatctttgtgatttta  
gtagtttgagtgTgaagtaaaaacagtaatgtctaaccatagtaaatag  
tctaaaaccactggtagtaaaagcccttaaaagctactgcagcgtaaagtg  
tattgtaatcagtcagtgTgatctttaaagcagtttggtgtaccgac  
gatactgtaagaaaaataagatgattaacaataaagacaattaaatcat  
atgTTaaaaggctgatttagagggcagctttaaagtaaacatttgaccattt  
ccccaaactgtgctctcctttctgtcacatacgttgacttttactttg  
aaggcaaaagtttccagatttccggtgtgatttgTTTTgactaactctgggt  
agcttcacacagctcaaacgcgctatTTctataaaaataagtctttaaagt  
taatttttttagcaaagtttagacaataagactgtttatcagagctttatc  
tgTTTTacatcaaacatgTtcagtgTgttcatgtcaccaatcatctgaaa  
tccccacatatgatataTTTTaacgagctgttTtTcagttgtcatagatc  
tgctgtggcattatctattTggTgccacattataccacacccatgTTTTgg  
ctggTTTTgcctcaattctTgcgacacagTcaaaaatcctctttaaaggTt  
cagtttcatcagcggTcagttgtTtgcacaccaagaagcagtgTatgca  
cacactgaatggatcaaaaagTgagTggacattttaaagacggagcatat  
ttactctgggaagagacagaatggaagaagTtaatctggaaaagctgca  
gactgtcagaaagaggagTaaactgcagctgtTgtTgtTgacagctgcct  
gaacacaccctcaacacctTTTaaattatgtTtagccacagtagTcagag  
TTTTcagTattTTTTggggctgcaactagcGattTTTTcacttattat  
atatgtctgctgataagTaaactagatttacagTcacagaaatgTactgata  
taaatatgtTaaagTgattTggaaacatgacatagTttaaTgcatgcca  
ggTctgtagTattgcaacagTccTtaacataaagaaaatagTTTTctttat  
gtTgtatgtTcatgtTaaacaaaatacaaatTgccttagatgtTgttagTg  
aatctTtaaagTattaaatatTgatcggccgggctatgctcattgatttt  
cagTtcacaataatgtcaagaaacaaatctTtacatctgagaaactgTaa  
ccatgtgtTtacatTTTTgtctgtTgataattgacttatagTttaaTgtT  
TTTgaataactTTTTgtctgtagactaatggagTcacacacctaactaatg  
atTtcagcagcagatgtTTTTcatTaaataaattagTaggTcgacaggaat  
aatatTtcagactaggtTgtcatttatcaagagaaacgcagcttctcaa  
gagTattTactgctTTTTctctctTTTTTTgacaattTaaatagaatatct  
TTTactatTTTTctTtagTttcatagactaaacagTtaatcgattaatcaa  
caaatatctaaaagactaatcaaggaagaaatgagcctctTTTgtagagTt  
TgaactgtagcattacatatatcctgaccacttctcatcctcctTaaag  
ctcttattctTgaacctcaacctgattattctgagTggTcacaactctaa  
aagggtTgagaaccactgccattgtTaaaccacctaacaacgatcctTtc  
tcagaatcagTtgaccgTttgagctgctgtTtagTggTtatatgtgataa  
tattaaacagTtatacagTaaaccacaaacccaagcttctgtaggaagT  
ccaaaagcctgattcaccatcaccaggatgctTtcgaatgatttatta  
acaaaaacaaaagattgtgtgagaggtTtgaactTgaacacaattgagg  
ggTgatccgactcctgaaactcctaaaatcatattaacctTgatcaaca  
aagggtTcaggctctgaggaaggggatTaaagTcacgtagcggcatcctc  
cggatctaacctggcgacagTttTgagaatattTTgagaaacaatagT  
tgacaatgtgccccccaccaggacaagcagaacatattTactTtcaat  
aggcagTctgataactaatcacaataaacaagcctTTTTTcactgacac  
agTtTaaacacatgactgttagTgctgctcatgctggctcaatggacactc

gtcattagtaacgtctctataatatgtgtgaataactaactgccatagtaa  
atattaaggaccagtggtgctgcagattgcaactaactgactacagctcg  
cattgacaagcgtgtaggagaaactacgggtggctgcaaaacactctaaaa  
aaagctaaaagcgcctatctagagctggtcaacatgggtggctacataga  
agaggacctgctccctctatagataaaaaacagctcattgtaaggtaactc  
agacacaacgattcttattttcagatgattatacactgatgaaaacaac  
ctttgaggcacctgaatgtcacacactgtcagagcagcttactcactggc  
agtctggtgtgaatggggctcattagtttgcagctacacatgttcataatg  
ttggtagatataagagtggccaactagttctgggtaacatgcacatacac  
ataaacacaggaaaacaccgcgtcgcctccccctctgatgatgagtca  
tgtctcagtcagcttgttgtcttcagtaaaaaaaaaaaaaaagtcaagt  
cagtttcttcgaaccagtcagctcgtcacgatctctcggggctcggcgtg  
ttgttttctcattcagaaatgtcttttatccacttactctgtccttcaa  
tgtacaaactctaaagctttaaatgatctgaggaatggatctctctctct  
atcatcctctgcagtagatgggtggtaaaaaaccacaggaccacatttcc  
ccctcgttacaagagatatactttatattcttttactctctaagcagtt  
tgatgtggaggtggatagagcttcagttgaggttgatcacagatgttta  
caacagatttaattcttaaaattacttcttagttttatttttagtttact  
ttttaaagtgttctgcatcagagaagaaactccatttatataacagtggg  
tggaggcatttattgaaacagaccaccaagtagatactattgttgagga  
caactgaaaaagtctttctcttccacgcacacacacacacacgcacacgc  
gcacacgcgcacacacgcacacacgcacacacacacacacacacacac  
agagtctttgtccactctgttcagtatcttctctgtgttttagtgcctt  
aattgacactgatataattactgaccagcctgatgaacagtcctcatggc  
aaccagcatccttgcagccagtggtgggagaagtaacagatcctttaag  
tacttaaaagtactgatgccacactagtgc aaataactcaacagtaacaat  
attcaaaaccttaattaatctgaatgaatgtgtatggtgcattttactgt  
cgggcagtttaatgtttctgtaagatcatcatatattagtagcaggaaag  
acagaagaacagccctcttttatgacagaatgtactttaattatcaggat  
gaataatgatataaacttctcattatcgggctaaagtgtaacatttgtcc  
tcccatgtcccgtcctgaacagagcaacactcaaacacgcacacacttc  
ttcctctttctgttgttgtttcactttatgtggagacaggaagctgctca  
ccaccattactcaccagatcaggcacttaatgctactgcttcaaacacac  
acacacacacacacacacacagagtcagcatacaactttcatcatgtgtt  
tgctttgctgggtgatccgtagtcaaacatgactgtcggagtttctgtttg  
tcatcctgtcacaagattgggtggaatagtttgtgtattagaccattgtgt  
gtgcatagttttgggagtggttaaaggcttataggagaagtatatctatc  
ttactaattcttatccacaatgtgaagagtgtcagaagatgcatgtccac  
tgtgtcctcttggactgggttgaattatcctctagaatataattctcatt  
tgtatttttacctcttttaaagtgcagtggtgttcaatatttctttctt  
cagtatttccagtggtgctgtattacgttatgtaaagtgtatctgaactg  
ttgtgcaagttcacattaaacaagacctaacttaaagctcagttcacaca  
ggttaaaatgaagaagttcacattcatagttcacaattttgaatttgaac  
cgcagcaacctgggtttgattccagccaacaggccggttgctgtatgttgt  
ccctcctctctgggaccatttttctgtctgtcttacactgtcctctctg  
ataaaggctaaaaagacctgaatacatctttaaattaatagtaatttg  
agttaatgaaaagttcattatttgaatgcacacattcaaagtgttaaaga  
actcactcttccaacactgtctgaacttttgcaggttgcagtttgcag  
agatggacttattgatcaaacagaaataaagaagaaacagtaactcaaga  
tgactaaaagaataatggaaactgatgtgggtcaaactcctaattgtgata  
taaacatgggatgtaaaataaaaatagcgtgcaaatgcaaaactgtttct  
gattgggtatacagcaataaaaaatgtgcatacacacacttaacaattata  
tctttatttagccaaataatcacaacttactgcccgggacattggatatt  
aaagttaaaaaagtaaaaaatctacaaggagtgagaagatcaaatgaa  
ctatttaaatatttacaagctcaactaactatttacaataggtcaagc  
tttaggaactcfaatccagagatccgggggagaaaagaagtcgcttactt  
tgttcagtcagtttatccaaaccaaccaacaacttacttaagctgc  
gtttgactcttgttatgcaggctgaacctctcaaagctgttgtttcttc

tgtaaacgtatcaatgtgggcagataaacacactcaaacatcagatccgg  
ttctggctgttaatgttctcttttgtaacactgtcagcgtgtaaactgg  
gttattaactagaagcagaggaaccacttggctgtgttatcagat  
cactgagagctaataataggttttattgaatttggcaatcttttatt  
gattatccaataagttttttttcttttgtgtaattgtgtaatgcat  
ttgggtgcacattgtacaaaagcctgttgctgtcgtccagGGGGATGG  
TGGTCCGTACGAGGGCCAGTCTTCTCTGCACTGAGGAGCCAGTGCCAG  
GACAAATGGGGTTCTGTTTGAAGACCCTCTGTTCCCACCTCCGACCAGTC  
TCTGTTCTACAATAGCAACCGCCTCGGCCAAATCACCTGGAAAAGGCCTA  
AGgtgaggaaaaaagaaatgatttgtttaataggggaagcaagattccac  
atattctgccaagaaatgtaagagaatctcagaaatgttcttattctc  
cacattgctgtctttacagacaacctcactgttagacaaaacaacacgct  
gacatactgcaaaaataaaaacattctagggccaaaaaaagtgaagaatag  
tcctaaaaaaagttactgatattcacatctgagatgaaggcacagctatt  
gttgcaccacagtgtgctgggtcagctgattcacagtggagggagacaaga  
gacagagacaggggacagttaggtgggaaagggggatgttggatcatgagac  
aagtacaaaggagagcatgcatataaagagaggaaggttacatggactga  
atagggagaggaatttatggaatttacccaattttaaaaactgttgtttg  
tgtgtctgctgtgtgcatgactacatgtgtttgctctttgaacaaat  
ttgagcgaatatttggacagcagaataacatgttgagatgttggtagtta  
ctgagcaaaggtaaattgaaatgtcccacaatctggggctactgggatt  
gttggactgaaatatataatgtgctcagaacagacgtggacagtgtt  
cagatcttggctggaactaagtgtaaaatgtaataaaagtgtgttgtt  
gatgaaaagtagtgaaaacccccaaactgcacatgttcgcttcaaatgtt  
gctgtgtgttagttttatatgaactggaacaccataaaaatggctactggaa  
ttatttttacagagtaattggatcattgatatgatctaaatttggtaatt  
tactgttacagtgtgtcaattgagctttaagaagtctaaaatgatga  
aatattaatttaataagtaaatacttaaatatgatgttgacaggtct  
taaaaattgattggattaatgaacgtaatgttacttgtttgaagttaat  
ttttcagctctcacttttaaatgtgttttgggaagaatttgtattgatcac  
actgtaacaactacaaagccaaacaaaccagtactgaaacaatatccatt  
tctcgtcataaccttcattcatttcttggagatagggcaagaaatagtt  
cttaaatgctttaataatcttaaaaagatcttaaatttaaatgaaatt  
gaaactggcagaaaaacccgggttaaatagtttatatgttgtactctatag  
gagttggttagagttgtcatctacaaggatgtagatgtagatgtgtgcag  
caacaaaaggttattggctctctcccacaaactcaaggttccaacacac  
ctgagcaataagggagattattattaactgatttctgttctctttccatc  
caagttcagtttcatggagaaatccagctaaatttaacagaggctacct  
agaaaatgttgtagatgaaggatgtacgcttctgtttgagccctgacct  
tacctaacctctgcatccaaaacagtttatttcttgaatactcaaatcc  
atataaagacactgaacagctccagcagaggcttcccctgatgttctactc  
tgaaactttcaatggaagcacaccagaaacacactgaggcctcttgaagg  
atatttcccttcatctcaaagctaaaacatctttaatgttttatcccaa  
atgtattttatccaaatttctgtcaagggaaattcagtccttgtgaagtt  
ccatttaaaaacattttaatacaggatactggcaagtttcttctggtac  
catcattgctctcaaggagctaaactattgattactataaaaataaacaga  
ataagaacctgggtgattattatgaggccaacttactgaaacatcatcaca  
agaataatgaacaaatggtttactgctagaaggtcaaaatgacgatgatt  
ataatcagaattttataaattattgttgttacaatgtcttcttgaactt  
ttcaacctgcagtgactcaagtttgtactttgggtggaattataaacagt  
tgggttgcgtctggaagtattaacattaatcccaaaatataatataatctg  
tgttcaatgtgaggacctggcctgtttatactgacacaactaacatagg  
aaagtaccacgattagtagatgtatttaatatatgttttaaatcagttta  
aggggtgtagatatttccatttaatcgataactgatttaatgccaacaga  
cggcctcagctagaataaacattgagatgttttgatcagagttgtta  
gcttaaacctgcaaaccttactggcctcagagactttgagtcacacctctg  
catttactgaaccggatttgttttaggaatgttttcatgcagtgcaac  
cagtaaccactgtgtagatgatggagaaatgatgctcataatggaatt

attgcttcatagctttccagcctctatctgcagctgtttatgctgttcac  
tcttgtctctgtgtcacttctttgctttaaaaactgcagtgagatagaaa  
agaggagtctctgtccacttcagcagactctgggtgaggtttcaatatggt  
ttgggatgaagatgagattttttaaatgtgttaattacagtttatcttt  
tggattaattctcttgtgagctgaagtcttgtacaccagctcaagcct  
gaactatatgtgtataaatgctttactgtcaatcattgatgacctgagc  
tgcttaataaattaacaggaaaccgaaagcactccagttgatcaatatta  
ttgatttgtccagggagtggagagagaggaagcattcataatcatttcaca  
ctaaacttaaacgtctctctgagttaccaagtgaaccacagattcacia  
gagcttaaaactgatccgccttcttctgtgctccacacatcttgggtca  
gtgtcactcactgattatatcctgagtccaaacttgctctacttcagcct  
cagtgtagacttactattgttgactattgttggatttttttggttgtgga  
acattatatctgtggaataattaaaaataatgggtactaaagaattgtg  
tgaactgaatgggacattttacaattagaaaataaactaatcattgctct  
ctgggtggacaaactatgaaatactgtcacatatcttaaaccactgatca  
aactcagactacaaaagccttatttttagcttctgctaaagttacagtaga  
tttacacagaaggaagactgtggatgttctgtcacttacatagaaatc  
tctttaggaggagatttctacattaattatgtttgcaatgctgtggatga  
gccaacatgtatgcagggctcatcgtaaggttcccagttgggcaag  
tgggtcagaaatctacttaagtaagttcttacttgcccctatatgcctct  
tagctggttatggcactccagctacaacttcttttgaaaaattaccaa  
ttctgcctctttgcatagtcggaatttcacccacatcctagacatcatcc  
agctaactctttccaggacaattaaaatgttcacttgggctccagctcata  
aactttgtctttaaccgccaccattttctttctagtgccttattgttgct  
tcacatgtgcagctctcaatagagattagaagagatgggtcattccttac  
atacttccatcatcagctctggaaaatgtcttttatcctttttaccagg  
caggtgagttgctagatttagtagcccgaagtggcattttagtggcctg  
ggcaagtgggcagctccgcgagagaggaggatgaagaagagtggtgaaagg  
agaaccacagaggctatttcttactgttgggtgtgtcttttttgggtt  
aacggatgagggcgtgtgtggcatatacagtatgtgtacttgaatagtg  
gcttctaattttgagaatgaacacacagaaaggggattcgaggttcttt  
ctgggttctttatatacatatggccagtttgtcgtgtgactttacaaaata  
aaatacaacacagacaaagtgtaaatgtaaacacaatgtgtatatatgta  
tgtgtgctgtgtgtttatgtatatatagcagacaattagcttatctt  
agcacaacactggaaactgggggaaacatctagcctgacctgtccgaa  
ggtaactgctacaagtaagctcacctattaactcattatatcttgttt  
ttttaagataaaaacatgttaataagtgtgactttatgtcagccatgtgtat  
gtctgtctctacatgggttagtggcttctgtgggtgtgtgccactggttta  
tcccagctctatcatttggctgccgtcctgttatatgttctgtggtttgt  
ttttctgctttgaaacttcagaagggtttctacttaacagagagtgtt  
ttaccctgtatttaccttatgatgggtgacttagtggctgggttaacgc  
cctgctttacattcatctacgcctggcagctgcccagtatggccacttcc  
ttctactgctggctcactgaacagctgcagtgctgcagcaggtagaaaagg  
actataaaagtggactttgtgatgatataataaaaacctcttagccttt  
ttctactgggtttctgtttgtgaatcaggggaattaaactataaaaactga  
acttattaagggaaactttgaaattatgtcacgttcaaaaataatgaattg  
ttcagtcattcttttgggggttatttttggtttagtttggtttggcttg  
atgtttgtttggacctgatgtttccaaatgcaactggagttggagtatt  
tgtagtttggaagaagtgcagaaacataatacagtttatttgaaagaagta  
gaaaaagattaacactgattgcaatcatctttatccttctagGACTTATG  
CATCGAGCCCCATCTGTTTGTGGATGGCATTAGTGCCACGACCTGCACC  
AAGGCCAGCTGGGAAACTGCTGGTTCGTAGCCGCCTGCTCCAGTCTGGCC  
TCCAGAGAGGCACTATGGCAGAAGgtgagacaagagacagtttccatggt  
ttattatctcttttactgtgaagtgtattttgtaactctggctttgttg  
tctggatccacgtaaaaagacaacactgaatatttacacatgaatccatca  
gaggagcggccaactcacatgaaatcagacaacacatacaacgaccagc  
tgaatggatcgagctgtattttatgacattgctgagtagccacatctcagt  
taaagatttggctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg





ttgggctttatattataaaccgacttacagtcctctcctctcctctcgtc  
ccctccctccctctgtccctccctctgtccagtcacaccaatagtaatca  
gcaccaatgagagcacacagacagctttcagtcgatatttaatagatgtc  
actccattgatttctgttttgtgtcaggccgacagtcagcaatgtgaat  
atgtgataatccattcactgcctctgcatctagctgttgctcctgggagc  
gatgaaagatttcagaaacaaaaatacaacaacaacaaaaaactcaaaa  
agctagacacacatacaatcacaatatgcagctgatcagtaagacatgt  
ttacttacaggaagattaattgttccttcaaatectcagttttgttttc  
aaaagtaaattatctcattaaaaaaaatgtatatcattttatgaatgagt  
tatgaatattttagcttttgattataatggtttcaacatcatcatcaaat  
aatataatgtaaggacagttgcttatgtttccgtacaattataaaatggt  
tttaattgatgatttatgttgatgacagatttatcttttaagcagcacca  
ggaaacatacaagaggattagttccatattacttttaataaagtgcact  
tcttcatcccaggttgaatattttactatttatgtgtgctttgttttgt  
gaaaaataatttctttaagcttgtttgcgataagtccttacatgtttt  
tgacttggctgttgaggcgacattaaaagtttgctctttgtgctaaaatg  
ttagaatgaatggttagcaaatgatgtgtgacacaacaaggtggaactaca  
atcttgtcactgtacaattacaggttaatcactgagtggttgaggagaa  
ttataaactgattcatgtaattgaaaaagatgcagtttcaatcagct  
ctagctggatgttttttaaggtcaaagactgaacaaaaatgtcgatgc  
ttttccagctactctaactgtattctactggcaaaaagagaagagcaatt  
atctggtgtgaactccaccgagcagctaagattcgccgcctctgccccat  
ccttgaaggcaaacaggaagtacatgaccttccctgaccttggccagctca  
gcaattctttctccaaactcctgcatgtccgcctccagccatttgagcag  
tgaatcctccgggtcatcagcgtttcgccaaatcgttccgatcggttcca  
gtagctgacgggtcatcaggttgggtgaggtcaggggtccagtggtgggaa  
atgccggtgatggtgacacgaccgtaggcgatgagggagaaagtaccagcg  
ggagaagttcagctcctgagtgagaaagtccagccggtacacggcctcat  
ggggaagaagcagacgctcgccatcctgacgcttctgccctgaccgctgc  
agagacgacacccgaagacgcatcatctgcagaggaataaaggaacaca  
caggaagagaaagatgaaagagaaactgagaagggtggagaagaaggag  
taatgtggaagggtgtgtgtgtcaaatgtgatttagtctgtagtgtgga  
cccaccacttaaaaaataagaacaggaggcctcgaacaggggactgatgag  
ctgtgaagggtctatgctggaaatacattttctaaacatgaagttaaaa  
ctagatctgagagctgttttagtcttttagtggaaaaaagacatttgatat  
attataataataataataataataaccaacaacacatcacaatgacaaacc  
aaatgtgtttttagaatctctgtcagactaaaaaatgaattacctcttat  
tacttttgggtcttttccagatttatttatagtgttttggagaattaac  
ttggctacaaactagtcctgattcagcttccgggttcttgttctgcgtcag  
tatcaggatcccaacatgatataacagcaccataatcacgctttcacctg  
cagatggatgttttcttttataactcattgtacagacatagaatcagtc  
agaacaggaagcatttacatatggagatttatgttttaatacattggct  
agtatttctaaaaccattactcgttgaggggcattgattgatttcaaat  
gttctaattcatatgaagcctataatgcgatgtggaaaatatgaaagaat  
ctgaataccttccaatttctataatttagttgatctagcaacataaacctc  
tgacatttccagcatctaatgcacacatcactgtctcaatcatcagattt  
acacagtaactacatgccttgttatggtcagtagttgcatgttaacaaaa  
acttgtggctcttttctgaaatccaagccactttggctcaggctaaactga  
actctgtcaaagttaaactgagcaaaactgtcacattaagatattctcatc  
aagtaagtgagcaaccaaggaaaggcgtgtatgacctgcatcctaattgga  
agtaggatgtgataaaaaacttttacgcagggcagtaaccaatgcgtatgt  
ttgaggacacacttaattgatctataaaatgtcagaaaaacaacaattt  
ccaagagcctaagatgggttatcacattgtttgtccgataaacattaaa  
acccaaagacattcagtttattatgatataaaaaacaagaaaagggtttct  
tttaattgaataactcaataaatatctgagatgatgtagtcaaaatgtct  
tgtgttatcagctctctttttttttcttttgaccaatcgttctttctcta  
aaactcacttctctcagcaaaagcaagggtgcacatttatattgatcaca  
gtcacaaaagcccatgagctgttgacctccactgtggctgccagacgggt

ggttacatcaccctgagtgataccagacagaaagaaagtgtgttgaggc  
agagtgccaggttagtagtcagtggttgaactctggcaactattgatcat  
cacaccagagacaaaactttaagatcccctcagacatgtattaagata  
aatataaaaaatagctctgcttggacaataatgttttgtctcaaaaag  
gcatcatctctacctcattaaaaatcctgaatctatgaatatgcacgtt  
ttgtattaattaagtttccaccggacacaagtctcctactgcactgta  
aagtcattctcagtgatgtgcactgttggcttcaagtttctacatcac  
acctgtataagttgcataatggattgacttcttaaccatttgtgatgtca  
ccaatcatgattgttaggccccgcccccttaaaatcagatcagagagctca  
gagaaactttccactttcagcagatgaatgtgaaaacatccttctgggtg  
caaactctgcacatacatcattctgcacagtgaagctcaaactccaact  
gtaggaacgagacaaaaaacataatttctgattcgcactagaactttaagaa  
cagataattataaaactgaatgttcatcaaaccaagttaactgatgttgct  
ggaaaacatgtatctccaaaacatcacattagaaaagttggccaactata  
acaaaaataataatacactagatttcaaacagtttggttacaaaccttct  
tcagtataaaagaactatgtcagtttctatgttaaacatgtcatcag  
cagtcatttccaatgagtgatgtaactaaacacacatgttatgata  
atagactctgtagtcactgtcacgtagctggaagtgagaagtgtcatta  
cacagtgagaacctcacctctgtcagtgagtgcttctttaaattccag  
cacaattgctgtggaggggagccttggcattgtccatgtccgacttcaagg  
ttataatcctgggttaaggagagggcgaggcctggcagctctggatggatg  
ctgtgatagatagagctctgctagagtttctgatttaacccccctgtctg  
tctctctctgtgtgtctctctctctctctctctctctctctctctctc  
tc  
tctgtctctctatctatttctcataggctcatacaccttctctgtctccc  
ctcccccttccaactatttccatgacagtggtgcagtttctcacttttgt  
ccccaacctactctccccccccacgcnnnnnnnnnnnnnnnnnnnccc  
cctcctgccacagggtagtttggtaggaagcattgatggcacgccac  
ataaagtgagagaggacaggggagagcattggtagatgagatcaatgcca  
aaacagcatcagtcagactaattagttgtcttcttgtgtattcaacccg  
ctacactgtttcagtggttttaaaatagtgggcgttatgcaccaactg  
tttattaatgtgtttttaaataatgcaattcgacataagcatttgtgccatc  
gtggaggaattctgaacactggaaaccagaacagcatttatctgaattat  
ttcataaataattcataaaatcagaatgaaataaaacctcatctctgccc  
gcagtagcagtagtacaatcatttatcctgggatattacgtatttttatt  
tgataatcagacatttaaaagctgatttgaaatgtctgaatatcaaatga  
aaataatctctaagcttttcttaaaggcgttaaggaggtgggtgatgtg  
tgaggggtgctaggcaacaggaggcgtgatgacgtacaagaggggaactct  
gggagttcctgagggcttctgggagctcgcactggcttggctcaatgga  
tcagttatttatttatatcagttcactgaggattgttatgttttgtgtgt  
gt  
gt  
gtgtgtgtgtgtgtcagtggtgtcggtgttaatgtgtcgtcagttggga  
tcttggcacaggataggggtggatggcattcccttgttaaaaactataag  
tcctctgacgctcttgttaattatagatgctggaggttaattaaggggaa  
acaaacggataacttaatgtttttaaacttttaggaaccaacaaatgga  
tagctgttatttctcagtttatttagttagttagttagttathtaagta  
tgtacagatggactggatgttgtcagaagtgatgattgaactaaagaat  
ctgtaataaagcaacttggctgatgcttggcttctaaatgatgttttt  
actttattttaaataagttttagtagactcgtacctgtttttaacatttg  
tactctttatagcgagcaacgggtgcatttataatttctgttgcctatt  
tattgatgtactgttctcatgtagagatgctatttcttagagacattttac  
atgatttatattagttgtcaccctacagaggagcgtcttttagtggaatt  
tgaaaaaaaagactacagatttactgacattacagttgtatgaagtaaa  
aatctggtgagtaatgtggcctatttctatagtggtgcaacgagcagcac  
atgaaattcgggttgccctgatataatggatctggtatttgttgaccag  
gtgacttgggttgcathtaagagtgaaatttacttagagataataataata  
tctctctgaaaactggccttttctgcagagaggtcaaaggtcagtgctcag



tcgagacatccatagatggttattgcaaaaaactccagttctaagagtaaa  
caaaacaataaaaatctttatgaacgtgagatttactgcagggtggttgta  
ttataacttttttacactaaaataagcccatgttttaaatgaatgctgcg  
gctttagttagcgtataacagtctgtggagggtggagagggagacattat  
tctgtaagtctgtaggtaaagggaggtaaagccgctgtctctctgtgttc  
agGTGGAGTTAAACAGGACCTACCGTATGCACGCCATCCAGCAGAAGGTT  
GGTGGGAGC**A**TCTACATCAACTCGAGGTCTGTGTTCTTACGAATCGACCT

**G** p.Ile447Val

GAAAGAGGGGCGGTACGTCGTACATACCCACAACCTTTGAACCCGGCCTGG  
AGGGAGACTTCCCTGCTCCGCATCTTCACAGATGTGGCCGCCGGCTGCAAg  
tagggacacacagcgccttgtttccgtttgcattcagctccattatgtgtc  
atcaacatctgatattgtttctacatatatcacatatTTTTatccagcaat  
tgccaatagatcatcttcatttatgtattcatttcttcatccactgaata  
gatacgtgtattcttttattaactgccaggctctgcagcagggttaaagt  
taaacctcacatacagtttactcactgaggacacagcactgagcttaaag  
gaaccatgtgatttagttccagacaacaatggtttaaactgcacactgca  
gctcaatttgtcattattccttagaagagcaaaaccttgcacacctgta  
gattgacagggtgaccatgggttgacaatacagaacaattcacttgcagtc  
agagatatttattagcaatgtgacagacctcgtcgggtaaatcgctat  
ggttaaactaatctgatgaaggctgtgtactaaaacattgttaataaat  
acctcagtcctgggtctcttggatgcctaacaggcacatgattatgacaa  
attagcaatagaattgttattatataaactctcctttatgtgacgtcatgt  
ccactttctctttcttttaggcggacatggtataggagttatactataga  
ctacctgtacagtaacatttgagtcgtttttgttttccatttattttgt  
taaaaaatgattttccatcattcactgatgttgccaacctgcaagtttct  
ccttaaacacacaagataactaaagaaacactctctgtctctctctc  
tc  
tctatctgtc  
AGACCTGTTGGTCTGGAATGTGTGGTTATCCTTCTCTGGTCACTCAGGTC  
CACGTAATGAACGCTAATGGACTCATAGGAAAAGACTCTGAAGAAGgtac  
atttttgttttaatacagggtcaaattgaactttttcttaacgtttttat  
tatattatattacattatgcagagattggtatcagggccaatcaaggcat  
ttttaactgatctatattggcctatattgacttgattgggtcatctctat  
tatacagggattttaagggtgtcctgtggcactctgtggacatttcagtg  
ttaagtggtataacctgaattatgtcttagtttgtactattacctgaa  
tcagcttaattaagtttattgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtc  
tgtctccagTTTCGGACCCCTACGTGATCATTTCGTTGTGAAGGAGAGAAA  
GTTTCGCTCTCCGGTCCATAGCAGCACACGCAGCCCCGTCTTCGACATCAA  
GGGGCTTCTACAGGAAGAAAGCCAGACAGCCAATCAGCATCGAGgtga  
gt  
gtgttcgctcagatgaagggtgtgtatgtgtgtgagactttaacttctct  
ctcattgtctctcagATCTACAACCACAACCGTTTGTGGACTCCTTCCT  
GGGTCAGGTGACATTGCCAGCTGAGCAAGGCGACTTCCAGCAGACGCTCC  
ACCTGAGGGACAAAGGTGATCACCGTGACAACGACCTTCCCGGAACCATC  
ACTGTCGCCATAGTATCCACTACGTTGCTCACCAACATCTAAACCGTCCA  
GCCAGGGTTGATCCAGCTGTCCGATCTCCATTAAAGTTTACCAAATGACC  
TGTTTCAGCACAAAGATATTTGTTCTCCTGTAACAGTAAATATACAGCAGGA  
AGAGAGGGTTAACTCTTTGGAAGACAGATTTATTGTTGTTTTATCTTGAT  
TTATGTAAATGTATGTTTACAAAATGATTTACAGTACCTGTGTTGGTTGT  
AGCTGAATATCCTGAAAACATGTCTAGCTATAAACTTTGTTTACAGTTCT  
TTAGGTTTTCTCTGATTGGATCTTTTGTATGTCCGTCAGCTATTACTT  
TGTGTAATTTTTATTCTACTGTTTAAAAGGTCTTATTATATTTTACGCTTA  
TTTTTATCTTTTATTTAATTTACTCTTAAAATATTATTTTTGTCTTTTT  
ATATTCCCTTCTTTTAGATCCTGTCTCTGTCTCTCATGTCTTTTGTATCG  
CCTTGTGAAAGATGCTTTACAAAATAACCCAGTAGCATAACGCCATGTCT  
AAACACAGAAATCTTCCACTGATGCAGTGTTACAACCTGTTGACGTCCTG

TAGTTAACCATGAACCATACTGAGCTGCGAGGTATTTTTATTGAACTTAC  
CGTTTTAACCACAAACAGCCATTATTTTCTGGGTGGCTCAGTATCATTGA  
CCGTGCCAAAAGTCCCAGTGTTCAGTAAAGCCCTGGAGGTAGGAACCA  
AAGACAGAGACTGTCCTCTCTCCCGTTACCTTTGTGTTTCAGCCCGGTCA  
CTGGAGCACCTGCAGTTTAAATCCAGAAAATAACACATTTGTTCAATGTG  
TAAATTAAGTGTAGTGAAGAATTCCTTCATAGACGGCCGGTGGCTCACACC  
TGTGTTGGGGGGTGGAGGAACGGCCAGACGCCTCGTGATGCTGTAAATGT  
AGAACCCTGAGTTTATTACTTATTACCAAATAATAGTTATTATAGTTTTGT  
ATTTTTATTAGTTTTTTGTTTTTATTTTTGTTTATTATTTTGTCCGTTA  
GTTTCTAGAGTGGGTCTGCTCATTTCAGTTTACTTCTTATGCTTTAAAA  
TGCAGAGACTGACTCGTGTGGACATCAAAGTCATATTCATCATTCTCCT  
CATGCTTGTGTTACCAAATTGACTAAAATAAAGACATTTCTGTATAT  
TTTTATTTTTAGATGATTTAGTCAGTTTTGTCATTTTTTCTAAACCTT  
ATTTTTAAAATGTTTATTCATAACTACTTTTCAGTTATGTGTAATAATCTT  
GATCCAAGTCTTTGCTTCATAATTCAGCTGCTCTTAGTTTACACCAACT  
CTTGAACGTACAGTTCCACATGGTCATATTAAGTGTGTTGATTACACTCAT  
ATTCAACAATAACTGATTAATAATCATCAACACATTTCTGTCCAATCTCTG  
ACATTTATTGCTCACAAGGGGGACGGTCCAGATTAAAGACTTAAAATTGA  
AAGCATATTAGGAAGAATTACTCTAACATGTAATTGTAGTCATGCTGAAT  
CCATCATGTCAAGAACTGTCATAGACCTTATACCAACATACACTTTCAAT  
GTATGTATCCAGTCAGTAACTAACTGAGGAAACATCTGAAGCGCTCTGAA  
ATCATTTAAATGATTGAGATGAATGTTTATAGAGGGTACTTCTTTTTAAT  
TGGAGAATAAATGTCAAATGATGACATTGTTGGATTTGTGACCAACTTC  
AGGTGAAGATTTTACTCTGAGCAGCTTCATACATAAAGACCTAGACCTCC  
AACGGTCCGGAG

>DLAgn\_00036770\_capn5b  
ATGGTGGTTCTGTTCGGGGGCCAGTCTTTCTCTGCACTGAGGACGCAGTT  
CCAGCGGTATGGGATCCTGTTTGAAGACCCTCTGTTCCCAGCGTCCAACC  
AGTCTCTGTTCTACC**A**GAAGAAACGCATCGGCAGAGTCACCTGGAAAAGG

**T** p.Gln39Leu

CCTACGgtgaggaaaaagaaatgtaagagaatttcagaaatgttctttgt  
tctctacattgtctgcttttacaggcaacctcattgtttatcccattagac  
aaacaacaacagtgcatactgcaaaataagaacattctacggccaacaa  
agtgaagagtaatcatacaacagttactattactattactattgtctgcat  
cacagtgaatgcaaagcatataaagaagtttacatggactgaataaggac  
aggaatgtattgaaatgtgtgtgcctgcatgtgtacatgaatataatgtttg  
ctctttgaacaaatatttgatgaataatttgcagaataaacttctctatta  
gttactgagcaaagccaaattgattacgatcccgtcacttctcagtagat  
tgaaaggattcctctttatccttctagGAATTATGCAGCGACCCCATCT  
GTTTGTGGACGGCATTAGTGTCCACGACCTGCACCAAGGCCAGCTGGGAA  
ACTGCTGGTTCATATCTGCCTGCTCCAGTCTGGCCTCCAGAGAGGCACTA  
TGGCAGAAGgtgagacaagagacaggattcatgttttattatctctttt  
actgtgaagttaattttgtaactcttggctttgtgtctggatccacataa  
aagacaactgaatatttagatattcagatcggccaactcacatgaaat  
cagacaatgtattaaaacttgtattctggatattctgaagagcaggatca  
gtccattcatggttgtgtgacctttttaaagagtaattgttgtttaaag  
aaacctgagcttagagaaaatgataactgaacttatgtgtctttgtcgtt  
tttcccagGTGATTCTGACTGGAAGGACCAGGAGTGGGATAAAGAAAA  
AAAGAGTCCCTACGCCGGGATCTTCCACTTCCGGTCTGGCGGTTTGGTGA  
GTGGGTGGAC**G**TGGTGATCGATGACCGGCTGCCACGGTGAACGGAGAGC

**T** p.Val131Met

TGGTGTACTGTCACTCCACCGTCAAAAACATGTTCTGGAGCGCACTGGTG  
GAGAAGGCCTACGCCAAgtaagcacttccaggatttgtctggtgtgtgtg  
tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtataactcagttcagttttaccat  
gtggagaatttggcacatttacatagctgatcttaagtcctcgtgttgat  
agccgatgctttttcattgcaggatgatacatttgatggtggacataaagg  
aaacaatcaatataaataaaaatgtattaattcaaatatctgtatgtaatt  
attaatgattgcttgtgtgtgtgtttgtagGATGTACGGCTGCTATGAGG  
CGCTGGACG**G**GGGCAACACGGCCGACGCTCTCATGGATTTCAACC**G**GAGGC

**A** p.Gly176Glu

**A** p.Gly188Arg

GTGTCCGAG**G**CAATGGACTTGAGGGAGAAGA**T**GTTTAAAGAAGATGAAGA

**C** p.Alal93Pro **C** p.Met200Thr

GC**A**ACGCGACAAG**C**TGTTTGACAGAGTCTGAAAGTCCACAACAGAGGGG

**G** p.Gln207Arg **G** p.Leu211Val

GCCTCATCAGC**G**GCTCAATCCGGgtgaggagagaatagacaaacacagat

**T** p.Gly227Cys

gaatagatttaggaatgactgaatgatttagagattgaaccagtgttgtt  
gtgtcgttccagGCAACCAGTGCAGCAGACATGAAGGCCAGGCTGGACTG  
TGGGCTGGTGAAGGGCCGTGCATACACTGTAACCGACGTCCGCAGGGTGA  
TCCTGGGCCACAGCCTGCTGGCCTACTTCAAGTCAGACAAACTCACCATG  
ATCCGGATGAGAACCCCTGGGGACAGGGAGAGTGGAAACGGGCCCTGGAG  
CGTCGGgtgaggaagaggtgtggagggagggagtgaaagttaggtttaat

gtaatttttctttggtgtttcatgtctgccatccacattttattatcaa  
aagaagactactgacttttgtctgcctgtttgcagCTCTGAAGAGTGGCA  
GAAGGTCAGTGAGAGTGAGAGTGAGAGGATCATCTTCACTGTGCAGGATG  
ATGGAGAGTTCTGgtgagttgttgttggttggaacatgatgtgcctgca  
tcctcagacatctgttgttgttcattctccacctctcaagggttgattt  
gttaatttaatagatcattaataagtaatttcttaacattattatata  
ttttttttgttttctattttctttcatcataaataatctctgacagtaaa  
ttcctcttactgtaataaaccataatctgcttatccacgtctttttc  
tctcctttcttgcagGATGACATTTGATGACTTCATTGCTAACTTCACAG  
ACATGATCCTGTGTCTCATCAACACATCCAACCTGAGTTTCCGTAAG  
ATCTGG**G**AGGAAgccatgctgcatgctcctggcgccaacacgacgacca

**A** p.Glu352Lys

gcaaaaaagggttcagaaccagttgttatataagttaacaataacaattttg  
taagattatcacatattttaaggacaaatcttaatctgtcaagtatctac  
taactatagctgtcaagtaaatTTTTTTTctgaacagtacaagtagacaa  
gaaaaatgcaataacttcttcatctgtctattttaaatctgagagtctttg  
atftaaacacttatggttcccttaattctgccttttttagaaattttta  
gggccagagcagtaaaaactgctattgtagtattgaaactgcttgggcttt  
tattattatttttaatgcctaattaatcgcatTTTTTggaggccacatg  
cttgaaaaactcatgaaaactttgctgacaattcagtggttagcgaacttta  
agtattcttttggctcctgtacaccaccatcaggaatcttggagttatagg  
actgccttttttaggatttatgtatttatgtactgtcgtggtccacacat  
gatacactggtgcatgacaccccgacacacgcggactgccagggcccaat  
ctatgctgtttgcagctttaattttacgtctttttctttgttgagtatt  
ttctttcatcataaataatccctgatgacacagtaaatgtatccaccactc  
tttcgctcctttcttgcagaatgaaatttgatgactttattgtaacttc  
aaagacctcaccctgtgtcatctcatcaacacatcctaccagatcattca  
taggacctgggaggagGCATTCATGTGGGGCTCCTGGCACCGCCATGGCG  
ACCCGCTTCTCAACCAAGCCGGCGGCTGCGCCAACCACAAACGCACCTTC  
CTCCAGAACCCGCAGgtgttattttctctcattttattcagaatgttattt  
gatgatcggcaagaacttaagaagaagaaggaacaactgtaacaatatg  
tgtgtatttaattttttttttttttgtttttagTAC**A**TGTTTGTGATGTGAAGA

**G** p.Met388Val

AGCCGGAGGA**C**GAGGTTCTGATCTGTCTGCAGCAGAAAGACCGCAGAGCC

**(T/A)** p.Asp396Glu

AACCTGAGAAACGGACGAGGAAAAACCTGCTTATTGGCTTCGACATACA  
CAGGgtcagcccactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgttttcaagatacag  
atgttacagcaaaatccttccaactctaagagtaaacacagacattgtaac  
cttcatggatgtgagatttatgtcaggtctgttgtgttataccctttta  
caacacatacgtgggttttttaatacacaggtaaacccacctaaagtagaca  
attgacaggaaaacagtttgtcgttgtgtaccaaataactgagtgatat  
gatgcactgcaaaatataatgtagaaaatcgtagtgtattgtgttacc  
tagctaccaagtccagttgtgttgttgttaaagtgccagtttaaacacaa  
tagatggaccagatactgttaagtctccagctgtaacatataacagtctg  
tggaggttggagagggagacattatctgtaagtctgtaggtaaagggag  
ttaaagccgctgtctctctgtgttcagGTGGAGTTAAACAGGACCTACCG  
TATGCACGCCACCCAGCAGAAGGTTGGTGGGAGCGTCTACATCAACTCGA  
**G**GTCTGTGTTCTTACGAATCGACCTGAAAGAGGGGCGGTACGTCGTCATA

**A** p.Arg452Lys

CCCACAACCTTTAAACCCGGCCAGGAGGGAGACTTCTGCTCCGCATCTT  
CACAGACGTGCCCTCCGACTGCACgtagggacacacagcgttactgat

ctgtttccatgtcattaccatgtgaaatctactccagctgaccaaattat  
ttctaaatgctggactttacttggtaatctaacaatcttcacaagatcag  
aagactagatgtatcttattgctgttgctgattatctaatgtgaattaat  
tccaacagatctgacttgcacatcagtttctcctaataactgagtagcta  
cttttaggtgtgaagtaggtttaagttgaactcgagctttatttcattga  
ttttacaagacacagaaacaggttttagatgacagaacagtttctgaggac  
acagcactgggctttaacagaccagactctctctttgtctctttctctct  
ctctctttgtctgtctctctctctctctctctctctctctctctctctct  
ctctgtctctctctgtctctctctctctctctctctctctctctctctctct  
ACTCTAGATGAGCCTCCACAGACCTGCTGGTCCGGATTGTGTGGTCATCC  
TACTCTGGTCACTCAGGTCCACGTACTGAAGGCTAATGGACTCCCAGGAC  
AAGACTCTGATGAAGgtacatcatcaaatgtaactttattattattatta  
ttaagcaactgtattatctagaacaatagaggcatcagattgggactcga  
tataagcagatcaaaacattatgtatgtttttgtctgtgtttgtctcca  
gTGTCGGACCCCTACGTGATCATTCGTTGTGAAGGAGAGAAAGTTC**A**CTC

**G** p.His549Arg

TCCGGTCCATAAAAACACACGCAGCCCCGTCTTCGACATCAAGGGGCTCT  
TCTACAGGAAGAAAGCCGGACAGCCAATCAGCATCGAGgtgagtgtgtgt  
gt  
tacgtgtgtgaagctttaacttcctctctcattgtctctcagATCTACAA  
CCACAACATGTTTGTGGACTCCTTCCTGGGTGAGGTGACATTGCTCACTC  
AGCAAGGCGACTTCAAGCAGACGCTCCAAGTGAAGGGCAAAGGTGATCAC  
CGTGACGACGACCTCCCTGGAACCGTCACTGTCGTCATAGTAACCACCCC  
ATCGCTCACCAACATC



>DLAgn\_00143780\_capn6  
ATGCCCGAACGAGTAAACAATTTCAGGGTCAAAGCTTTCACAAGTTGAG  
GCGGGCCTGCTTGCACCGAGGAGCG**C**TCTTCAAGGAT**C**CCCTGTTCCCCG

**T** p.Leu26Phe**T** p.Pro30Ser

CCGCCGCCAGTCCCTCTTCTACAAGAGGGAGCCTCCACCAGGTCTGAGC  
TGGAAAGAGGCCGAGGgtgagcgcacattaatagattttacaagttacaac  
cggttcaaacaacaagagttattttacagatatatctccctctcctccc  
atatctaaaaggggcttagcatgttacatctccatcagattaagttaatt  
aaagcactttctattataggagaggcgtcaggcagtgaaagctgagccct  
cagggagcgggtggcgcgtgctgctgatggaccgatctattgatgtgtgt  
acagtttagaaaaagcagaggccaatgtaaatagcgcagggtgttttagc  
acagtgtgagatgggtgtagctgtgtgtaattataagtggtttattgtgg  
ctacagtaaagctcggcaggggttaatgggtggcaatgaaatgggacatta  
gagtcaaggtcatattatattgtccagtgtcagtggcaaataaatata  
catgtaacagagtaggacttgttgggaagtagatttgtgacatataaac  
gagccattagacactcacgaataaagggttttatttttgtattaatgcata  
atagagattgtttctaactctcctggatggttttcttctgctcttcttcc  
tcttcttcttcttcttctgtcaaagataacacaaacatttggaaaaaa  
attgagatgtcaagtcaaaacccaagagctaaaataaatcttgggtgtctg  
cactgttcaccaagttgaatgtaagactttttaatgccactttaaatgaa  
atcttatctctcttccaggtgagaccagtcaaagaatgacagaaaacct  
gttgggagaataatgctgaaaattattagtagaagtagacacaaatgtatt  
gtcatttatattatattatattatattttttatatttatacgtcccagct  
gtttataacaacaattatatacaacataaatcaattaacatgacctggat  
gaattaacaaattaaaaattaattataactgaatattttttcccaccag  
ctacaaagtaacatcaaagacatttaagttctctgtaaaataactttttta  
aagcttcttgagaataatgaattcaataacttttaagacttttaagac  
ctgcataatccccacattcaccagttaacctatctgcacacaataaaaat  
ctgttaaaaatgcagaaatgtgtgtgtagtttgatcagtagttcatgaag  
ttcattcagatattgggtcgaaccttccagtgtctttaatgtgaaactct  
gctggcgattaatttgctgattcagggtgaagagaaagggttaatggta  
ttgtgttcctaatgggtctactcaggtattttaagcgtgtatcaacgggga  
gtcggatgatagagtgacatctgtcgccctctctgctgacacacacaca  
cacacacacacacacacacacacacacgcacacacagaaactacatcc  
actctgtaacttcccattaccctgctactccacaaccaggtggcctcgt  
acttgttatgaacttgataccatctcaggggaaggttcataatcttgtctg  
agttacatttaaagaggttaagaccaccaggtgtgtatcttccaacatgt  
gtgtttgtttgtgtttgtttgtgtgtgtgtgtgtccagcagcacttctac  
tgttacctgacctgtccaaactgagatcaacaggtccacacagacagga  
tctgtctcctcagcagtgactgacgctctgaatcagctcacaggcctca  
taaaacactgtgacgctgctaactgctgagttcatttaaagctactaga  
taatctatataaaaaacaaccacagagattataacatctttcagctct  
ttgtttggcactgttttaattcactcttattacttctatcagcattgtt  
tcaggttttaaaaacctgctctatgctacctgcttagcaccaactagcag  
acagagttagcagactagctactggacttaatgtagcatttagcagctaaa  
gagcgagatatttccttcagaaatgggtataggagagcagaatggagcta  
aaagcaagagaatattggactaaaattcatcaattaagcagaaaataact  
taaaactaatgctaattgttgctacttgtctgtatgatgtgtaatacaca  
actgtcgtgctcccaagaggccaaacatcccttaatgtagtctttgttt  
tgtctaatacaactccagGAGATATGTAAGGACCCCCGCTGTTTGTGTA  
TGGCATCAGCACTCGTGACTTGCACCAAGGCAGTCTGGGTAACCTGCTGGA  
TGGTGGCCGCCATCTCCTGCTTAGCATCTGAGCCGTCTCTGTGGAAGAAG  
gtgatgcatttgtgttcttcttactttccctcccttccaccttcttatt  
tggccttcttcacctcttctgtctcctcctccgtccagGTGATCCCCGA

CCAC**G**TGGAGCAGGAGTGGAAATCCAAAGCATCCTGACCTGTACGCAGGAA

**C** p.Val105Leu

TCTTCCATTTCCGGTTCTGGCGACTTGGCCGCTGGGTGGATGTTGTTGTG  
GACGACCGTCTGCCGGTCAGCGGGGATGGAGTGCTGCTCTTCTGCCGCTC  
TGCCACACCGCGAGAGTTTTGGAGCGCCCTGTTGGAGAAGGCCTACGCCA  
Agtaagggctctaggatcttgcaggaccggctactctctgtcaccctt  
ttgttaccttttgtttgtacgtccacatttgatgattcaacacctcacia  
tttatgtccagtgccaaactgtggaaatagtgcaccctgatggtgacatga  
aacacgtaagaacctaataaaaaacaacctttccctaccctcaaccac  
atgattcagttgccttacaccaagcatagacctagtttgtttgccataac  
cacaatatttaacctgacagagatattgtagagtaagaagcaagaatata  
caaaatgttggcactgaatgtaaaaaaaaataaaaataaaatcttccatgaa  
caatatgaccaataagataagatctggtgaaagcgttgtagttaagtac  
agtacacctcaccatctaagcaagaccgtagcaaccacatagcagcatc  
ttggctgcatatTTTTGACCCGTCTGTAGCAGGAAACAATGGCGGCTCGC  
ctggtcactcacttgtcttgtattacagataaaacggttactactaaaatata  
tttgtgaaaagatTTTtaggtgagaaataggcaacgcagtaacagaatctt  
gattcataatTTGatcagcactgcctggTTTgacagtttaacttaatttgc  
atgtTTTggacgggggtggactgagaatgacttgtcaatcacaagttaacc  
atgccccaaaagcatactctcctTTTattatctatTTTaatgtaaatagg  
accctaatttacaaaatgaacatcatcctgtacggaagaagacttaaaac  
tagcgattgagaccataaaacttgttaggaaactgtatattgagctaataa  
atgaagtCagaagtcagaactgaatgtaagtgtgatctTTTtgctacia  
atggagctgcccccttctggccattagaataaatgcagctTTaagttact  
ggttggttaactgaccccgaggctTTTgtgtTTTgtcacttactgtcaat  
gactaacacacaccatagcaacacctagcaaacacctatctagtaaatac  
agagtatcagtcctTTTtacagatagcatcttcacaaccacatattgttacc  
actTTattaccactctacaaaacaaacacctgtggagaaggacaggtaaa  
acacagccgtaatacactcagtcggtctatctggttgctctctagGCTTA  
ACGGCTGCTATGAGGCTCTGGAGGGAGGAAACACTACAGAGGCACTGATC  
GACTTCACCGTGGGGTTTCGGAGCCCCCTCAGCCTGGATCGTGAGGCCCT  
CAGCCTGCACAGCAACCAGAGGAGGGCATTCTTCCAGACACTGGCCAAGG  
CCCACGAATGCAAAGCCCTCATCACCTGCTCCATACGGgtaggcctagta  
cctctaagacttaaaacacaagacagtatggtggaaatgttcagtatatg  
tttacatttctcagCCAGCAGAGGGGGAGACAGTGGAGTCGGTGTGGAC  
TGCGGTCTGGTGCAGGACACGCCTACGGGATCACAGCAGTGAGGAAGGT

GAGGCTGGGGGAGAAGCTGCTGCAGACGGACGGGATGACCCGACTC**C**TCA

**T** p.Leu279Phe

TGGTGCGCATGAGGAACCCATGGGGGACCACGGACTGGACGGGGCGCCTGG  
AGTCAGGGgtgagggactttgaaccttcatctgccacatgtccaactgc  
tgagtacatcacacattttgctggagctgtgggaataaagcctctgctga  
cgtttaacagtgctcagctgttttacgacattttatagtgccactgcaac  
tttctttggacaatctctgacatTTTacaatagtgttggaaatgttttac  
gagggaaatctggcattgacattatgaaagtatgagaaaatctgaaaat  
ggccaaaatggacctataaagggtcccagaagttgaaacatcacttgtat  
ttttcatatgtcatttccagtggtcggaccatgcagctctgcattattt  
ctgctccctttgacattattgtccttgcacgccccctgcagGTTCGAGCA  
GTGGCAGCAAATGAGTCGGGCAGAGAGGGAGAAGATGGGCCCTCATTGTTC  
GAGATGTTGGGGAGTTCTGgtagattcttattctgtaatgtttgtttgga  
tccgcattagctcccataaagtaaatgtaacatagaacaaaacattaaagt  
agcttgatctcattggttattctcatgctaattttatttccctcagGATG  
GATTCGAGGATTTCTGTCACTACTTCACAGATGTGGTGGTGTGCCGGCT

GGTGGAGCGGGCTCTTCTGTGGC**C**GTGGTCTCACTGGAGGGAGGTGCGCC

**T** p.Pro351Leu

TCTACGGGGAGTGGACCCCAGCTCCACCTCCCCGG**C**AACGCCTCCAC**C**G

**G**p.Ala372Gly**G** p.Pro376Arg

ACCGTCCTCCACAGCAACCAC**G**CGCTGAGCTTGGGGAGGAACAACAGCAA

**A** p.Ala384Thr

ACCTGGAGGGACCAAGCAGCGAGGAAACAGGAAGGAGGCCAGACTTGGGG  
AGAGCCAGGAGAAGGGAGGGAAGGCAAGAAGGTGTGAGCGAGATAAGGCT  
GTAAAAAAGACGACAAAGGAAGATGATGGTGAAGAGGCGGGAGAGTGGGA  
GGCACAGATGGATAAGAGGAGTCGATGCGGAGGATGCATCAACCACAGAG  
ACACTTTCCTGCACAATCCACAGgtaaacactggagtggaagcattttgag  
gagtgcagaattataaataagatttttctttctggccttttagTTCATG  
TTTGAGCTGAGAGGCAAAGAGGAGGAGGTGCTGATCTGTCTGCAGCAGGA  
GGACAGGAGGATACTGAGGAAAAGATGGAGGAGGAGAGAACCTGCCTATTG  
GCTTTGAGGTGCTGAAGgtgagccgttcatgccgaaatgctcacacacac  
ctttttaatccccctcgaaaaaaaaatcatcacttccctgctggcttgtc  
gtggctcagGTGGAGGTGAACCGCAGCAGCCGGGTGCAGTGCCTGGTGGGA  
GCAGGCGGCCAGCTCAGTCTACATGGACTCCCGCAGTGTGACGCTGAGGG  
GGACTCTGACTCCAGGTGCTACGTCGTGCTGCCACCACCTTCCTGCCG  
GGCGCCACAGGACGCTTCCTCTTACGCCTCTTCTCCCATTCCCACGTTG  
ACTCAAGTGTGTGACAGAggtgtgtttgatagcagaaaaaagtgtcttct  
tttgttcattaaaaaaaagtattatagatattgggtcaacataatgtgaga  
tcagtgatgctgcgtctggaattaatgcgtcaaacactaacctttaat  
ttatttattctgcgacatatctgttttttttactgtgagaaatagaaatt  
tctctattagctttggaaggattttatctcaaagtgttgaaactacaat  
gtaaaatgttcttaacttaaatcaataaaaatcactatggtcttataatc  
agtttgcatagatacagtacacattgcaagagtgcataatgtagatttac  
agtagttacatatgattgtattcagaatttttctggcattcttgcaata  
tttttataatttaagtgaacaacaaaaccaggaaagaaaaatttataaa  
taaaatccataagaaggagaaaaacaacataaaagtgggaacaatacaca  
aatataataataataataataataataataataataataataataat  
aatgaaaaataaatctccacatttagaaattcaaatatatacagctgtat  
atgtggatgaaaatattgtatctgttctcttcaaccttcattacaatct  
tcttgataatttttgttttatctttatttttttgtagAGAATTGAGG  
GAGGACTTGCCATCTCCCGCTCTGTTCCAGTGTTTTCTACCTCAACCCAC

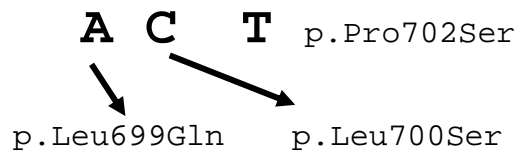
**C**GTGGTGACCACAGTCCACCTCCGCAGGGCGTCAGGACTCAGCCCTCCCA

**A** p.Val159Met

AACAGACAGgtggcttatagctcaacaccacaactcctcaaagagggcag  
aaaaaaagcaagacaaacacaactggacacaaacacttggtgcttcttta  
tcaatgaccagcggaaaacatttctctcttaatgaagtttgtagattt  
atagtttgacttggtgtagtgaagtactcagatcttttacttaataac  
agtatcaatactacagtggtaaaagtattttatataagtaatagtagttc  
tgtgaataatataattatattttacattattagattattcatattgggtga  
gcccctccaaaggtcacaagattagtctgaggggtgtgagatgataaa  
taggagaggaaataagaagtttctattaatatttcagaattttcttttaa  
tcaagattcaaaaaatagaaaaagacaaaatagtaaaacctcactcata  
aaacacataatacattaaacaaagtataaaacagataataataaaatcaa  
ccatacaataatcctaaaagcattaaacaagttagtaaaataaaatcca  
acacaggaacataaaaaacacacctgtagggaaatcggcaacataaaataa  
tccagtagataaagtccatctgcctggtgacatatataatgaccaggt  
gaactgtctttgtagtaatgtgtctcgtttgggattcaaacataaaatgaa

accatcagaatagtttaaaaaaaaaaagtctcatcaacaactcaaaacat  
ctgaagccaaacgagaccagctgctggtttaatctttaatgaattctatt  
ttataagttgatttcagttataaattaatggtgagagtgaatattttgtg  
tgtctgtatctgttttctttttacttgaataatgtttcctctgatgtat  
tatataactctataaaaatgcaacagctatgactttaaatgtattgcagta  
aaaggtacaatatgtcctcctgaaagtattttaaaattgtatgtaagtac  
agtacttgagtaaaagtcgctgcttgttctcttgtttcttcacatcgttg  
tgtgttttgatccacagCTCCAGATGTTTACGCCGTCTCCGCTGTGAGA  
ACGACACCGTAAGGACGCGTGTTTTCAAGGAAGACGCAAACCCTGAGTTT  
AACCTCAGAACCATCTTCTACAGGAGATACCCCAACACACACATCTCTAT  
TGAGgtttgacacattcacacccaccccctcacatccacacacacacata  
cacacacacacacaatatgcacacacaatcggtccttgtctgtgtctcgc  
tgtgtgcagTTGTGGAGCAGAGGTCTGCTGTGGGACTCGGTGCTCGGCGG  
GGCTCGACTCCAGACCGCAGAGTCCGAGAGGAGTCGGAGCCACGTGATTG

ACCTACGAGGCGGCC **T**<sub>GT</sub> **T**<sub>GCGT</sub> **C**<sub>CAGGATGCCGCCAGTGCATCTATGTT</sub>



GACACATCCTCCAGCGTCTGCCTCACAGACTTGTGA

>DLAgn\_00251160\_capn7  
ATGAAGGAGCGCACTTTGGGCAACAGTGGCTCTCGCCTCCGTGCCTCTCT  
GGTGGAGCAGCACACCAGAGAGTGGATGGCGCGGTTCGATGCTGTACCTTT  
CCGTGCTCCGCAAGCTTCGGGTACCGGGCGCTGCGCCGCTGGCGGGCTCG  
TCGCTCCAACCATGCACCCGGTGCCACAGTGCTCTGGCTCATCAACGT  
CTACGTCAGGGACGCCTTGACGAGGCTCGACGAGACGAGAGCCAGAGTCA  
CTTCCATCTTTGGTGATCTTTTGAAGATGGACTCCACCAAGAAGgtaggt  
tttgttatccaccacagcgtgccgtgtaccagtgtaatgtttgttttgt  
catgtgtctgaatgttgttgtgttgctgtgtcacacagatcaccaaaaag  
cttgcgggcggtgctgcccgggacggccgcctgggtcaccaacgtcggcaa  
tgagtacgggcaggtgctcatgtccgtcctcaccgcagctgagggggcgg  
acttgtcgacatggcatggtagccgcaagccgggaaggcccctccaagg  
tccgtgtacgtggaccgggactgctgtgccaccgtgggacagtgtaaacg  
tccaagctgttccacagagtggcacagctggctcgtcaggctcgacgtgtg  
gcacctcatgcggcgtttcgccagaggggtgaccaccgacagccaccagc  
tctacggcctcttcatggcgaggctctccttcgccatttttgagtgggac  
gccgaagacgtgtcccgcctgagaggagccaagcagtcaggagggggag  
ggacgccaggaggtcaagctgtccgccaaggagctcgcccgtcactgcc  
ggcgccgcaccaggggtgcagtgagacggagcggctggccaagaggtg  
ctggacaccttctggcacgtgacggacagcatgggcgtcccttgatcga  
ccgcgccgaatggaggagatctggagcacgcagcggcgacacctcgact  
gcatccaggaccctgccccgagtgacacctacaccaaggcggggtgaggg  
tccccgtctaccggtgccccgaggtccacttccctggaatcgttccac  
ctgcacctgtgccgcttcatcccaggttaagtacatgtgtggtttacaaca  
cagactcaattatgtatgttgtgtgtttatgttctcacactaactgtgt  
tgctttgtttctgcttaggacaatctgcaagtgtgtacacttccaggtg  
tacctgtggagggcctgggtgcccgtggaacgagaatcgagggaggacaga  
ggtcggcgctgcgttgctacagtgcccagctgcccacagcttcgaccag  
ctgaccacaagagcttcttgggctcacgctggctgacacgtacaccatgcc  
cagggagtacacaggttaagtataaatctgtctgaggtaacggtaacgtt  
taacacctgtcttaggtgtctgtcatttaacatctgtgtctctgtgtgcc  
cacaggggaactcattgggggtggagtacctgttctcccagacggggcgtg  
tgctgcagaaggacctggatgatcctgacgctgacggggggggggggggg  
cagtgatgaagagttcgaggaggaggaaccagaggagattcgtctcctcg  
aacaccacagcgtctccttcagctcctcaaacctcaccgcgctggaccaa  
atggaggtgcagcaggtgagggaggagatggaggtgcagcaggtgagga  
ggaggacgttatcgggcccagacggctcgaggcagctaccagcacgtcgtgg  
ccctggcccaggccctcgtggaaactgcccaccgcccgtacgtcactccc  
aggcaagccagagaggtcaccgctctctggctgaaattgagtgactggga  
caaggcggcggtcacattccccccccgctcaccaggaccggctcgtccagg  
gccgattcaggaccaccagcggcacgctcacacaccaggggtggatagt  
gtgaagaggttaagcagtcacaataaatttccaagctttgtttggttcttg  
ttctgtgctgtcagtcactaactaacccttaaacctggagccattcagga  
ggccaaaacgatacaaatatataatgcacatttaacaaaacaggtctcctt  
gctttaaagtgcgtgcaggtgcctttaaattcgccatatgataagtaacct  
gtgctcgggatgacgtcgaacaacagctgagaaaagaagctttttcattt  
aagctgccattgtcttccagaagcacctatctgccagtttccacctcagg  
aagcttcacagcgggtgactagtagcattatagagtggtttgggtgtggctct  
ctcacttagtttggctgtaatgcacaaaactattaaaagtgacttttttg  
cgttccccatgtaattctggcttttctgtttcacatgcaattctgtgg  
gactttgggtgtttttccacctaaagtgtgctgaaatgagcttctcaggctga  
gaaaacaagctttttcacacaagctgccattctcttctggaagcacctat  
ctgccagtttccaccttaggaagcttcacagcagtgacttgtacattata  
gagtggtttctgtgttccaaatgcagttacgctttttcgacaaaagagg  
gcacacttgaccacagaataattcattctggacttgcaaagcttcacagt  
ggcataatataagtgatgcataagtggtttgggtgtggctctctcacttag  
ttcagctgtaatggacaaaactattaaaagtgacttttttgcgtttcca  
tghtaatcttgccttttctgtttcacatgcaattctgtgggactttgggt

gtttttccacatgagtgtgccaggctgaaaaacaagctttttcacacaa  
gctgccattctctccagaagcacctatctgccagttccacctcaggaa  
gcttcacagcggcgacttgtacattatagagtggtttgatgtggctctct  
cacttagttgggctctaatgcacaaaactattaaaagtgactcttttgcg  
tttcccatgtaattctggcttttcttgatcacatgcaattctgtggga  
ctttgggtgattttccacctaagtgtgccaatgagtttcttaggctgaga  
aaacaagctttttcacgcaagctgccattctctccagaagcacctatct  
gccagttccacctcaggaagcttcacagcggcgacttgtacattataga  
gtggtttgggtgtggctctctcacttagtttagctgtaatggacaaaacta  
ttaaccgtctgactctatgctggccgtttgtgtccaattcacttccttt  
tttttggcatttttagctgtgttaatgcatatggaatgttatgcccag  
ggctctggattttttcagattttttaattatcaaacctgctctttaaat  
atgtcaatattatactgtataatctccaattgtacctcgtggctctatcat  
ggacacttttggccaattgaaacctatgacaacattttttttaaaattcc  
ttgtgatgtgcagatattaaatcatataatttttaggtaaaatggctttcat  
tctaaactcaacaattgaaaattttagtttttaatgttttctaccagatt  
atgtcatttgtccatttttggccaaggagcaatttcaggtaatattctt  
agtttccactagggcgctatgatggcttactgcactccaatggagcaaat  
gaatgacacaattttgacataggtgtgatcttaaggatgtcagataatga  
tgtgtgttgtgcatgaaaaaaaaatgtnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnn  
nn  
nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnttactgaatgggccctaaagaca  
tactttctcatttctgtgtctgatgccttgtttccgtgactctcctcacac  
tatgggtgtgtgcataggggtgtgaccacagagactgtgggagtgctct  
gtttagttgcagagtcagtgatgacgttttagtaccgcggtgtgactgitt  
tctgtggaaaaaggaaaagagagatttctgtgaagtgtagtgattgitt  
ttttgaatctcataacatacaatgaatccagtttttcacattacgttatg  
taaccctaccaggaagaactccattgtgagcctgacttttaaaactaaaa  
ggagctctccctcattgttataaatgtagtgaacaacaagtcagcactgg  
aaattaaggattgtcccgttgtccaataaaaataaaaacctgggacacaaa  
ggttagagtgtctgggagaattatagtaccattataaatgaaatcattctc  
tttatgctcacataatataattgaactattaggtgttcaaactgtcact  
ggcacaagctctccactacgtcacacacacacactgatcacacacaaaatc  
aagtccgtgtaataaacttggcaactttcttgcagattcagcccttctgt  
cagaccctcttagtgacttatgacaagctctagtgacttattcagaccatc  
agggagaagaagagaaatatattcaatcatacattaattcattcacgtgc  
atgctgttcagagtaactgcagcggcagggtctctacctctcctcttggtg  
ccgtgtgcaggctgtcagtaggtgtgacgtttggagcacatttgacctc  
tctctctctcttctcaccggatctctggattagcgtgttcatttagc  
gtatacttaaaacttgttttgtgctggtaataatttgaaacagtttgctc  
gattttctcctccttttgtaaataaaaaataaaagtttgagtttgat  
tctttggctaaataataataaatgtacatttccattgccgtataccgatac  
agaaacaggtttgcatcactgcagtttgcagtttgcagcatttattg  
accgaacatttagaaataaacaagaaactcaaccaatgattaaacggata  
atgaaaacagagcagtgcaatgaagtaccgaaaaatagttacgaacctta  
tattcaatagttcaatttagaacaatggttgttaagggttagggtagg  
gttagtctgggacagctgaaagttagagttcagaagagttgtgggacgcaa  
aatatcagaacaacctctcagtataacgcaataaattcagcagcagca  
caaaactacagcctcctaaaagaccataaccgctgaatcagcacatcacttc  
aacagtccatcagttctgccttgatggacctaaaaaactggcactgcca  
cttaaatattatcaaaagattaaattcaatttcagcatccctctttaa  
gtatagtgtactgctaaagcaggagagccgtatgaatagagagactgtgg  
cttgatggcagactgtggcattttgggtgaggctgataaaaagactgaac  
agcatcaaacatcccttttaactggatcccagcccaaccagccacgatc  
gactgaattagttccagaagcacaacatggatataaaaaacctctgtgga  
aaagatgcaacaaccagtttgtagctgtagtgcagttgatattagagtt  
ataacaacactaaactgatattagagatttagaaatcagaaggctgaacgt  
ctgatctcttaatttgggacacatttgacgtttggccacctctgtcagca

tagtgtctcttgtgtgtcctaaccattgctgtgactccaggccagGCACA  
GAAGATTGACCCGCTGAAGTCCCGGCAGCAGGTGGACCTGGAGCGTGCCC  
ACTTCCTGGTCACCCAGGCCTTCGAAGAAGACGAGAAGGGGAATGATGAT  
GAAGCCATTGAACTATACTCAAGCTGTGGAGCTCTGCATTAACACGgt  
aggtctctcactctctcttgtcatcactctctcagagacggtgactttc  
acctgatcttccctcacattattcccgtcgcctccacatttgtctctgt  
ttttgtgtttgcgacagTCCAACGAGACGTCGGACCAGGCGCTGCAGACC  
AAGCTGAAGCAGCTTGACGTCAGGCTTTAGACAGgtaaagtgtcctgaa  
tgtaaatgctgttgtcttgttgtagtcgtgaatgtccaatgtggatttta  
ttttaggtcaatagatggattttgtctttggtaaacttccacccttaacc  
cttaaaccttttattaaatataaaaacatatgtagagtatagatgtgcc  
acatgactgtccagttttattatataatttatatttttgcgatttcttttc  
ctttgaaaaaaagtataaattataatgaattaactgaactgtctcctcc  
actataattctttcagGGCGGAGGGTCTTAAAGAGTCCCAGGCCAAATCAA  
CTGCAGCTCAGACCGGGCCTTCTGAAAACAAGCCCAGCAGTCCGGGCAAC  
TCTGGGGGACCGGTCCGCCAGTATTTCCCCCTCGGCCAGACTTCAGCCT  
CCATGACCGACCACAACCCCAGCCGGTCCGGGCGGTCCAGTCCAGCGAGC  
CCCAGGGTCAGCGCTACACGCTGAGGAGATCGAGGTGCTCAGgtgagcc  
acgggaaactcttagtactgtttccaatctggtaaaaggtcctgggga  
aaagacaaagttgatcgaaaggtgtgagaaatcaattcctgtaaatgttt  
taaatctgcagtgaaactgagattctcacagccaccagtacaattttggt  
tgatctctgtgattatgtgactgtcaaaggctgttaaatgtggcctgaa  
cacaaatgattcagactcaatgtgactagtttttacctaactttcttttc  
tttaaagaagaagttttatttttaggctaaaaatgtagttttttcca  
tcttgtggaatactccactgggtgtctgtggcacagactgacctgtttcca  
ccaaaattaaaaagtagtaggtcatgtttgaaaaaaaatgtgaactcct  
gttaaataggaaaaagtgcaaaagaaaagaacatgatttactttggt  
gccatctggttgtggtgtgatggccactacaaccctattcatcacactaa  
aaaacatgtttctttctttcacatcacaagccactctcttagctgcttct  
tctgcactaatcttgtccattttaattgtcagGAGTACATCTACAATCAA  
T**G**GCATAGCCTATGTGCCCTTCATGAGTGTGGACCTGAGGGAGAGATTTCG

**A** p.Gly255Ser

CCTTCCTGTCCCTTTCTCgtaagtttgctttccatcattttattttgaa  
ggtcacacagggccagttaaagatcagcttcacattttggatttctactgat  
ttgttttctcaacgaactgtagcactctgaatctgtgttcgcactgtt  
tattgtaacaaagctacaagtgagaaggattctgtagttctgctaccata  
tctgtcaaatctcagttgaggtttaagtcactgacacaaaaagtgga  
ctcagataggaataaaacctgggatggcaactttcccatggaag  
aggtgtcaaatctgtatccgtgggtgtcagatatttgccttttcacat  
ttgtaaagttaaatttgggtcatgtcatatctgtatattttgtaccagtac  
aatgtaaaaatttgggttttatttggaggcttttagcattctttcctaaaa  
ctcataccaagagtaaagcatcagtggttctaataaagcctccagcccta  
aatccaccccaacctcacactgctttatagccatcacagtcctctgaacc  
attdaacacagcttacagaggtactgaaggctttgtagccggacaaaac  
cgtctttactaagctcactaatacaatggggaaaaaatattttgagtagg  
cttcatgggaagaacacaggatgaaatggcatgtttgtatgagctgtt  
tatttgatttctcctccaccttacacagctctatgtgcttgtggtgcaa  
gtgggggctcaatcaatcatttgagattcagtttacatgctcatctgtt  
ttatgagaccaagttgcctaaaaatgcttcagaaatgcttttaggaacgct  
ggctttgaaatatggatgtagtttttagtggctttgccaagtctgaggtta  
ttggcaaaactgaatactcaatgtcagcacaaaacattaaccacctgcagc  
tttgtttgttaccagGGACAAAACAGGGAAACTGGCACTGTGCCCCAAA  
CAGAAAAGCCATCTTCTCCCGCTGGGTCCGACCGGACGAGATCTGCAATAA  
CCCCACCATGATCATGTCTGTGTCCAGTTTCAGCATCAAAACAGgtgaggt  
tagcagctggagtcagtggtatctggctactgtacagcttctcaacccttt  
tttaatttttaagaccgggttatttcataattataatttctaattctcat

attctctgcattacgtcccctctacctcctcatgagtgatagctgtgct  
gtgtctttctgtcctgtcagcctgagtgctgatattttatgttctgtatt  
aactggttgaagaacctgtttgaacttagccagtagagggcagcattat  
tacagataaggatctttatgttccagaaaataaccattgttactgataca  
gtataaacattcagccctccaaacgcagttaaatatgtttatctgtcatt  
gtttttgtgtagatgtatgtgtttatatgtagggatcgttcacagcata  
atgtcataatggcagcttttactgtgtgtacacataataaacaggaatg  
aatgtgatccttctctgcctttgtccagACGGTGGTGTCTGACTGTTTCGT  
TTGTGGCGTTCGCTAGCCATCAGTGC GGCTACGAGAGGGCTACAACAAG  
AAACTCATTACCAGgtactgtgttttaactggttaccagttgcaggaaga  
aacatttacaagtgccagcattttgtgctgtgttcagtaccttttaaac  
ttcaccctttcagaacaaataaactaaaataatctgttttcaatattcc  
atatgttgttggaaaaaatatattgtgggtcacatattgtcttaaacattt  
acaaccagagtagaactgatcacttatacagtacatatacaaaaagtcct  
tcattataatcattacatttgggactttcattacgtattcaactagaag  
gcactcagagtgctcgtctgatatgcaaactctgcacaccattcactttaat  
tacgatgggtttggatgagagatgaattcagtaaatctcgtcattggaaa  
ccgaaaggtagtttagtgtgtccgctctgtgatattgggtctctgctgattg  
gttttaataaggcacgtactactgtatccctcctccataataataata  
taatccacaatg  
tg  
GACGAGGGGATCCAGAGTATAACCCCTGTGGGAAGTACATGGTCAAGCTT  
CACATCAACGGAGTTCCCAGGAAGGTAaaagacaaatcaccagccacagt  
acgagacagataaaactacagcaggatataatagcacctttatgaatgcaca  
ttcggcacatttagagacattcctgtttgtgaatggaaagagtaacagag  
aaaaatgatctctgttgcgcgcaacatagttccttcaataagtgaaggtga  
acatgaagaagatgaatcaaatagtgagaacgagcttatttcacatttct  
cagctcgtcaaagtgtgatctgtgttttgtcatttagcttcaaagtgttttt  
acttttagttcaaaacgggttttactgatttattattattattattatta  
ttattattattattattactaataaaaatctatctgaatatgcacacatt  
catatccacacatactgtgttcacagacaaactaatcatgatctttttat  
catcgggtcaaactcatctgtacaaccctaaactgcaaactcccgtctgtt  
tctctcgccgctgcagGTGATTATAGACGACTACCTGCCGGTGGATCGTA  
ACGGAGAGCTGCTGTGCTCCTACTCCAGCAACAGGAACGAGCTCTGGGTC  
TCTCTCATAGAGAAGGCCTACATGAAGGTGATGGGAGGCTACGACTTCCC  
TGGCTCCAACCTCGgtgaggaaactactattagtagacacattaaacaggctt  
agcaagtctggacaattataataagacacatctgatcacttccagatctt  
aaaagctttggaatttgcacacaatctatgttttgtccagccactctctg  
cagacatcgtattgaaatacacaccaaagtcggatgtttgcccagcaatga  
gattgtgatgatatttgttctgcgttacagAACATCGATCTGCACGCGCT  
CACCGCTGGATCCCCGAACGCATCGCCATGCACTCAGACAATCAGTCAT  
TCAGCAAGGACGACACTTTCCGAATGCTCTTCCAGAGgtgagcaacacac  
aaacatacacagcaaagttactttgtagtttgaaacaaacactgttttta  
ttttttcctctgtgtctgcttctctctctctctctctctctctctctctc  
tctctctctctctctctctctctctctctctctctctgttgccagGTTTCACAG  
GGGTGACGTCTTCATCACACGGCAACAGGGGTGATGACAGAGGAAGAAG  
GGGAGAAATGGGGTTTGTGCAACACACGCCTACGCTGTGCTTGACATC  
AGGGATTACAAGgttagcgtaatcaaactagcattagcatgtcatcataa  
gcactcagaggggaatattgaaagtgttactgttgatacgaagccaaagt  
tggaacattgtgggagttcttggtaaattcagttgaattcaattgaaacg  
taatggtaggaattcaacactactcatgaatattaaaactacagatgaag  
ctgtagtaaagacagtttagcattgtgttagcctgagagttaaataaaaca  
tagaaacatttggatgttgaagctgttcgtgtcggtagaaactgctgaag  
actcccagctaaaggaagcagaaactgcactgcaggggaatgcagtaaac  
cagtgatgatacttatcatgtggcattatcagcatggcaaatggagtgccg  
ccttccaccctaaatgaaagctgttttaagatgttgaattcacagattga  
attagagctcttcaagaacagtagcgggttcgagtcacatgcaacaaaac  
ttcaaggctccttctaaaggagtcgtgtttgccatccgtcaccgtggcag



caagtggacttttaagctgaaataatgagtggaattagtcfaatgctgttgc  
 aatcagcaagagaggaataacagaaaacagattttatttgaccaactttct  
 tggcggagagaatggattatatgcgccacggccaggcatgagggagaact  
 tttaaattaacgtcaacttgtaatttagctgttattgggtgcagttgtgtc  
 tgtatcactcggacagattcaggacaacattttctcagttctatatgggtc  
 caggttccattttcaaataataaactgggtccaggcttggttctgtgtca  
 ctacatttctgccccttccatctgttgtatcgggttgtaactgacaccgtg  
 tctgtgctgtctgttgttagGGAATGCGTTTTCTGCAGCTGAAGAATC  
 CGTGGAGTCACCTGCGGTGGAAGGGCCGCTACAGCGAGCGGACGAGAAG  
 AACTGGACACCCGAACCTCAAAATACCTCAACTTTGACCCAAGACAGC  
 ACAGAAGTTTGACAACGgtattgcctttgTTTTcctaaatacaaagtaa  
 agacagaaaacttctgtctgaagtgtatagtgacaattccctgtaat  
 gttccattgtccagtcattggaacacgtcggtaaaaatgaccaaatacc  
 tggaaataatctaaatttaaaataataatTTTtaataataatTTtagccact  
 cactcagatcacctatgtaaagtgtgtcaataactaggcctaccagtttg  
 aactgtcaagaaaactggcctttaaactggccttgagcccagtgctgtaa  
 aggctagaaaagctgcgctgcttaaaaatagaaatgctcctgtatgctaca  
 gtgacttctgcacctcagcttttatgTTTTTTtatacctcactgca  
 gtgaaagaacgatatgcaaaaaaaaagatatgcccaagcctagtggaat  
 atcaatcaaaattaaaattaacatgattaaatgtgcttatttatattca  
 gtgtcagttcctattgttagttagcattactgtgatggatgggttgca  
 tgggtgaagtaatcaccaccaccatagagtccaatcccagcagcaatgc  
 ttctgtgctccatcaaatgatacatTTTttctctttgtttctctcca  
 gGAGTTTTCTGGATCGCATGGGAGGACCTTTGTGAGTACTATGATGTCAT  
 CTACCTGAGCTGGAACCCCGCCCTGTTCAAAGACTCCTCCTGTATTACA  
 Ggtgggtgtgtttatttgccagggttttgtagagtataaaagtataaa  
 actaaagtgttctgtgtgtgtttatcggctgcagTAGCTGGGATGG  
 GAAGCAGGGTCCGGTGAAGGACGCTCTACAGTCTGGCCAACAATCCCCAGT  
 ACAAGCTGGAGGTCCAATGTCCAGCAGGGGGAGCTGCTGTGTGGGTGCTG  
 CTCACCAGACACATCACTGACAAGgtgacacacagcaggagataatgat  
 aaagccatgtcatgatataattgtattttttcagatttctggttatattg  
 tgaggctttacctttgtctaatgagtgatctgtttgtttgttttagGAT  
 GATTTTGCACAAAACAGAGAGTTTATCACCTTGTTGTTTACAAGACGGA  
 TGGGAAGAAGTTTTACTACCCAGgtaagggttgagaaggctatttcttct  
 tgtggcactgagctgtgaggctgtactgtagattattgttcatcgaaca  
 aacctttactcacctgaaaaaaaaaacgaaactttatgccgagttcacac  
 tgcgtgatttttagccctgatTTTccgctcgccgaactatttggagagcg  
 cacactcccgtgagggtggatcatgttgtgtgaaactgttcaacagtgccga  
 atttacaagaagactgtgcacaaaatgacggTTTTaaactcatgtttctaga  
 gttagcgtgcccctacatacatgttgggaattgttaaaatgtcataattct  
 taatggaggttgggtgcagagagcttttagttgaattcaacctgataatat  
 gtattttatgtattttaacattttgtcatcctccagtaaacactagggaac  
 tgtttaaagtatgataattctgtctgatgatgactgctgttggttattagt  
 ttgatttatggTTaaactgtcagctgcgctctggttattcactgtgaataa  
 actccccggctccctccgcagCGGACCCCCCTCCTTACATCGACGGCAT  
 CCGTATCAATAGCCCACATTACCTGACCAAGATGAGACTCACCAGCGCAG  
 GGACACACACCTTACCCTGGTGGTGTCCAGTATGAGAAACAGAACC  
 ATCAACTACACGCTGCGGgtgagagagaccttctttaaactctccagagtta  
 gagatcacagaaagcacattgtgcatctgctgacacgataataaattt  
 ttatttttaagtaaactctcttgcattgtcagtttgtgatctctcacttct  
 ctctctctctctctctctctctgtgcacgtgtatgtgtgtgctgtgtg  
 tgctgtgctgtgctgtgctgtgctgtgtgtgtgtgtgtgggtgtttg  
 tgaccaaatatattttttttgttatttataatttatggactcctcttgc  
 taactgcagcaggactgtttatactgaaatcgctcattaaaaaaaaacat  
 gtaccctgtacacgtgtctgtgtatgtttaatatttttagctgatatact  
 gtgtgtgtaacagcatctgaactcctgtaatcactgcaagctctccctct  
 cacnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnccccccccagctcagatcagcgttct  
 tctttgaaaccgccttgagaataagtgattgaaactctctgttactgag

ttttcaccagagatcaaagcaggaaacgtgattccgatgttttttttttac  
cagagcgtgatatgaaagctccattatgtgggcagatagtcatatgaat  
aaattaaacagcattgtttcaaagtgtgatatccaccatttggaacatg  
tttcactttgtctcacaaaattgtctgataaccaagaagtaataatagggt  
tttctttttcaccagcttttgcccaaaacactggctgttttatattta  
tatttctctgtttctttctggtttattcattttctgacacattgcaatca  
tacgcaacatctgtctactgttttagatttcaaacctcatctaccagccag  
atctcttttgtagacctgctcatgttcagtgtaaaataaccaggttttgt  
ttctttctacagGTTTACTCCGGATGCAAATTCACCTTCTCCAAGATCCC  
AAATCCTTTCCTCAAAACCAAACGGgtatgttatccacacacctacatac  
aagaaaatatacaaaccgagtggaacccatcataatttattaatgaac  
atcatactgtatggaataagacttgaacttagagattgagatcataaact  
catcaggaaactgtttactgagctcataaatcaagtgagaagtccggctca  
tttctccataagactgtatggatctgtgttttattgacagccagtgaggc  
tgccccctgctggccattatgttaaatgcagggttaagacacttcagcat  
tggttcacgtcacaggcccagaagctctgtccattttatataactgtc  
aatgtgttttagtcatgtgtttctgtgtctgtctccagATCAACGGTC  
AGTGAAGGGGATCAGCGCTGGAGGTTGTGGGAATAAAGGATTCTTAC  
AAACACAACCCGATCTATCAGATCAACCTGGAGCGCTCGGGACCGCTGCT  
CGTCGAGCTCCGAGGATCTAGgtcaggctgatgataccatggacagatta  
actgatataataggacgacatctctccagtccactgactgtccagctgtt  
agaatccagatgagagatgagaggagttgatccaaatgttgatagataca  
ttattctgagtcagcttcagttattaacagcagtagccctttataaacaga  
aattagggttggttgatcacttttgctccaggttttatgtctcaggtta  
tatacacacacagcattaataatgcagttatactacctttgttacttgc  
tacattgatataaatgtatagaaatacaggaaatagaagaccctttgact  
ttattgtgctccacttacgccattgttccttcagtagctggccatgtgt  
agttgatcttaatgttatgttatataatccagaagctccaatgagacca  
cagataatccagtgatctaaaacctcgactggtttcagtgctcagcttag  
ttccagttctaaagtctgggtttcaggaatgaaatgaaaaatgaaactgaa  
tcgtttcaatttaataacacacacatttggccacaattatttctaagaat  
tttggcccaacaacatctgtaattttctatcagccataaaaaactaatg  
tctgttgatggcaagatttctatcaatattgtagcaatataataat  
atatgacatttagatggatatttgagcagacatgttcattcatcaagcaa  
ggaaatgatgccaccgctgaggctcattacatttcacctcaatttaataa  
atctggccgacttaataaatgactcattaacaggatgactcagtgacttt  
tccacactgtggtattagcacttaatgatctgctggagcgtctctctct  
ctctctctctctctctcgcactatcatacactgtcatgcacacacacaca  
cagacacaccccaggatgactcagggttgacagtggttttaattctttcc  
ttcaaactggcctgttaaacattttggaagagtagaatttgcagctgct  
gtacaaacaataaaaagggtaaaaagaataaaaactattaaaaaaaagat  
acaatagtagtatggtagcaataaattgacagcataaaactaattttacac  
tgtctccattatcttaatgttgataactcgggtgtattttccacagtca  
cttataaatgaatgtgaccgttctgtgagtgtacagacagtaaaagaggtc  
aggaacttgtgattgatgggtgttaatgagttgtactaaagcctgactaca  
agatgatcacaataaatggctccccgtgtcaccagttatatacctgatcg  
ggacatcaaggcacaataaggcgacattagtttcttttaataagaaaa  
ggaatcaaaatcttatcgtgtaccagttattgtgaggaagatgaacagta  
acacaagggtgaagttgaggttaaatgcaggattaaatatactattgggtat  
ataaacacttaaaaagaaaaccacaggctgtttaaagtctgtcaggtt  
ttaccgtccacacagtggtgaagctggtagttattccctgtctctgggt  
ttctgtctgtgtgtctgcagGCAGTACAGTGTGGCTTTGAGATGGTGAC  
GGTGTGATGGTGGGGGATCCAGGCGCAGCTGCCTTCCAGAAAAAGACAA  
GCGGAGATTACAGgtacgggttaaaaactgaccacagatcaggcattagta  
gtgaaaagcacactggtagcctcgatgcagaaagcacttttcatataggt  
ttcaacagtgatgtctgctggagtggtagacaaaactgaccttcacactc  
tggtcatttacaatcagtgacagaacaataacgtgaaattaattttccatc  
ccgattaaaggaatgactggtaataaataatgactgatttgaatgcttgt

agagaaacgagggcattcataattccaaataaccagtaatttaaattac  
 attattatgaaacacacaaaagaaaaagactactgtaactgtatcatgata  
 catgatctaaagtgtatTTTTAATTTGTTTTCAAAAATGAGAAATGAGAC  
 CAGATACAAGTTTTCTGTCAGTGTGTTAATTATAACTTCAGATTATGCA  
 TAGATACTACTTTACAGTTGATTTCCCTCTAACAAACGTATCTGTATGA  
 CTGGTGGGCCTCATTGTCACAAGACTGTCTAAGACCTCTCAGACAGACG  
 GCTTAATGTGTTGCATGTTACAATACGGTGCATCACACTTCCGTCACG  
 GCGCTTTTTCTGCTCTATTTCCATTCACTCCTGTTGAAGCATGAAATGA  
 CGCAACAAAGTCAAGTGTGCGTTTTCTGTTTTCAGTTTTCTGTTTTCTGTT  
 CGGAGCAGATGTGCTCAGTCAGATGTGTTGGAAATTATTATTATTATA  
 TAACATAATTTCACTATATTTAGTACAGTGTACATTATTAGACTACA  
 AACTGTAACATGGCTCTCATACACTGTTGTGACCACATTGTGAGTATGTG  
 ACCACATCGTTAATGCGGCATTAAGGTACCCTGTGGAGTTTTCTTCCAA  
 AGAAACACAGTGTATCATTGTATTGATCATTCCATGCTGCAAGAA  
 ACAATCTTTTCAGTTTTAAGTCTATTTTTTCCAGAGAGCAGAATTTCTCA  
 TGAAAGAAATGTGGAAAGTCTGTTTTGTGGTTAATAAATACATGCACAG  
 CAATGTCAATGTGTGTGCAACAAACACTTTCTACTTTACCAGTAATGA  
 TGTAATAAAACTGGGTTAATCCTTTCAAGACAAAGTCTTCCAGTAAATTA  
 TATGACCGTTTTATTATCAAGTGTGCTGCTGATTGTGAGACAACCTTCTG  
 GAAAGGTCTGGAAAATGATTTCTTAAAAGACATTACAGTAATATCGCC  
 AATATATCAGCCATATATATCGATACATCTATTTGGCTGTGATCGGT  
 GATTCCTGACTAATTAACATTAATGATTACTGTAAGCTGAGCTACTGAG  
 CTCAGTGGTGTCTTCTGAAGTCATTATTTTTCATATTATTAATGTTAAA  
 CTAGGTGAATTATTTAATTAAGTATTTTTTTTGACATTTGTAGAAAAAA  
 TTGCTTAACTATAGAATTTTTTTTTTATCCCATATATTGTGTTTATTATC  
 ACACTATTCATTACTATATAACTATAATAAAAAACAAACAGAGACTTGATG  
 TACATATTGGAAGTAACAACAAAAATAAGTGTACAGTCTGTTAAAAA  
 GTCGTGCTCTGAAGATGACCGGCATTTTTAGACAATATTAGTCATGTG  
 TTTATCTGTAATGTGAGAGCTACTTCATCAACGATTTGCGCGCACAGTGT  
 GTCGATGGACTTCTGAGATACATCAGCAACAGTTCTGACCGAGTCAAGA  
 AGACAAGAACTCATTGTGACCCTCCACAGAAAGTCCAACACAAATCAG  
 CATGAAGGTGTACATAGGTGACTACGTGGAGATAACGTGTGTCTGTAT  
 TTACATGTTGTCAACTCTTCTACTGTGTAATTTAAAATTTTAGAAGTACC  
 CGGAGTGTCTCCCTCCTGAAGTGTGTGTTAACTTCTGTAGAGCCTG  
 AGCATCTCTCTCTCTCTCTTTTTCCAGATGTGGCTTCTGCTACATGGAGGT  
 GGACCACGTCCCGGCAGGCATCTACAACGTATCCCCACCACCTTCTTGC  
 CCAAAACAGGAAGGACCCTTCTTCTTGGACTTTGCCAGCACCTCGTCCCTC  
 AAGGTCTCCAG**C**TCCAGTGAAGATGGAGCTGGAGAGAGGAGGGGGCAGG

**T** p. Leu848Phe

GATTGGCAGAGAGGTAAGTAAATGGACAGATTGCGGGCATGAACTTCAT  
 TGTTGCCACACAATTTTTGGTGAAGGAATAAATGAGTGATAAGGAATCATC  
 AAGAGGAACTTCAATGGAATGAAATCCATCAACAGCCAAGGGATTTTGGG  
 ACAAATAAAAATATACTTTACCAAAAAATAAGCAGCCAAGTACAAAGT  
 AATAGTGTGAGAGCAGTATCAGAGAGCTGCTGTACCTCCTTAGAGTATC  
 AATGGCGCTCACAACCACCAGATGGAGTAATTATCATCAACATTGTTGAA  
 TCTGATGGATCTCATGAGATGACAGTAACCATACAACCACATCCTGGACT  
 CGATGGACAGATGTAACAGGGTTGAAATGAACACCAGCCAATAACTGCAA  
 AATGTCAAGGCTGCCTGAAGCCAGCTAATTCTTCTCAGGTTCTGTTTTGC  
 TGCAATGAGCACCACAAAAGTCCAAGAAAGTGAATGTTACAGCAAGTT  
 CCTCAGATAACTAAAAGTACATCTGTGGACACTCCTGTCCACATACTTGG  
 GACTTGATTTTTGGCCCCTTAATTTCTGCAGGGGCCAGTTTGTCCCTTTGCT  
 GTTTGAACCATAAACTGCATGTAATTTAAATGCATTGGTTTCTGAAGAGC  
 CGTTGTAAAGCTGAGTGTGGGCGCCTCTGGCTGTACCATCCTGGCAGTC  
 CTGACTCTGCTAATACAGTGTGGGTGGAGCTGAGGCGAGCTGAATAAAG  
 CCTGGTTCTGAAAACAGCCGCTGTGACGGCACCCACCTAAAAAGTTGC  
 CCTACAGAGGTTGCCCCCTTGGTTTAAACAACACCCCTGTGAGAGAAAT

AGTTTTCCAAGTTTGGTGTAGAAGAACCTGACTGGGCTGCTCAGAGTCCT  
GACCCCGACCCTGTCCAAGACCTTTGGGATGAAAGCCAACATCTCATTGA  
ATGGGAGCAAATCCCTGCAGCCAGGTTCCAAAGCCTGGTTCCTGATGGAA  
AGTCTGAAACCAGAAGAGTGGAGGATGTTATAGCAGCACATTAATGCGTT  
AAAATGTCCTTACATACTTTTGACCATGTTGTGGATCTTTAGATGAGATT  
TGACAATGTTTCTGGAACAACCACTTTGGTTTTCTCTGTCAGAAAAGCAGA  
CCAGTGACAGCCCAGTGAGTGATGCATCCATCCAGACAGTTGGAGGAAAG  
GTTCTGATGATGTCTCAGTAAAAGAGAGACCTGTCCATCACAGCCGATG  
TGAAATGACAGCTGTCTCCAGTTAATTCATACATGGCCCTGACAGGCAA  
AACGGCGGTTTTACTTTTTCCCGGCTGTAACCTCAACTCTGTCAATACGTG  
ACATTATTGCTTCTCCACAGAAAGCCCAAAGAACAAGTGCTGTTCTGAGA  
TATAAAGACAATTAACAAGATCAGAAACCAGAAGAATAAAATAACTGGG  
TTCTAGGGTCACAATAATTTATTTTTAGTTATATGTACAGCATGTAACGG  
GACAGGAAGTATGAAAAAAGGTCCACTTGAGATGCTCACTACTGAAAAC  
AGCTTGAATGAGAAGGATTTGTGACTCTGGCAGCCATGATGCAAAGCAG  
AACTTCTTTTTGCAGTGTGGATTCACAAATGAATGAATTATTGGTGACT  
TCTTGTCATTCAGTCTGTCTCCAGGAGTGAAACAGTCTGTCAGGTGGAA  
GGGACAGTGTGTCTCCTTAAATGACCATGAAGGTTTTTTTTCTATTCTCAG  
GAGCAGAGCAGCACCGCAGGGAATCCAGTATGGCAGCAGTTGAATGATGT  
CATGTTGTCTGTAGCCTGATTTCACTGACAGGTATCTCTCACACACACAC  
ACACACGCTGTATGTATGTGTGTGTGTGTAATGTGTGACTGTCACTATC  
AGCCTTCTACAGGTGAAAATGTAAATGTATTGCCAAGTACCAAGTTTACC  
TTTTTGTGATATACTGCACCTTGTTTTGGATCATTCTCTTTATGTTTC  
TTGTCAAACACAATGTATGGAAGTATGTGGCTTTGTTTCTTCAACGCAGG  
TAGTTTTAACAGTTTTCTTAAGGCGGCTCTTCTCCTTGTTCTCAGTGTAG  
AACTTTCCCTTTGGGTGACGTCACCCAACAGCAGTCATGTACGAAAGTT  
GCCGCTATATTCCGTGTTGCTGATCTCTGCGACACTAGCAAAGCTTTGCA  
AGTCGCATCACAGGTTCCCTTTGCAATAACATCTGATGCAGTCGTGGATTT  
GCTGGATGAGATTCTGATCCGGGCTGGATGTTGTGGTGTCAACGTTAAAG  
GCCCAGTGTGTAACATTTAGGAGGATCTATTGGCGGAACAACCAAACACT  
GACTCTAGATTGGGCTTTACATTTTTTCACAAATTTTACAGCCACCATAG  
TTTCTTACCACACGCCTGGAAGTCGAGCGCTATTAGTGGGTTTCAATCT  
GCAATGTCACCACTAGATGCCTCTAAATCCTACACACTGGTCCTTTGAAG  
TTAACGTAGAGTTTATTTTTGCGTCATGTGGACGCAGTCAGCCAGTCTCTC  
ACTTAAGTAACTGAAAGTGCAGACATTCATATCTGAATCCATT

>DLAgn\_00174740\_capn9

ATGCCCCCTCCACTCCACTCTGTCCGGCAGGAGCTCCGGCTCC**A**CCAAGGC

**G** p.Thr15Ala

CATAGACACACAGTCGGACGGGAAGTCGTTTGAGCAGCTGAGGCAGGAGT  
GTCTGCAGAAGGGGGTCTCTGTTTGAGGATCCAGACTTCCCCGCCACCGAC  
TCCTCGCTCTTCTTCAGCCAGAGCGTTCTGTGAACATTGAATGGAAGAG  
GCCCAAGgtatgtaggcacattcagactgatgctccgggtcaaagcagcat  
ccagaaaagaatgaaaagcttcttaatctttcaaaatcagtggttaaate  
tgtaaatttaagcaatgtgtgccttaaactcagtttttagagcgataaa  
tgaatgaaatgtttagtctctgggtgaagtgtcactttatggagactgt  
ttatgatgatgattgaacactctttggtatctctgttgttttagtgata  
aaaactgctcatacatgaaaatacatgaaaaccaataaaactgctgcactaa  
agctctacagcagttgaccctaatgagtgttaataatcacactgacttta  
cagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgagtgaagtgagagtttattaagtt  
tttttaattgctttttnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnctttatgtcatggtt  
tatgatgatgattgaacactctttggtatctttgttatcttttagtgataaa  
aactgctcatatctactgcttaactctggctctggtacaacctgaaatac  
atgaaaaccaataaaactgctgcactaaagctctacagcagttgaccctaa  
tgagtgttaataatcacactgactttacagtggtgtgtgtgtgtgtgagtga  
gtgagagtttatttaaagtctttttattgcttttaacacacaaagaaag  
aaaaaaaaagcaattaagcatttatccagcggtagcttacaaaaccagttc  
tgctggaaagcagtgtaaatagatccaagtgcagggacagtttctacact  
ctgagcgcgcacacagactttatccccacacgcctcgggttatcggca  
gtaaaactgctctgcagctcgctggttttaattaagacatctgtgtgaag  
cctttttttattctttcatgagatctttaaagctgtggctcgtttcggc  
tacattacacttcaaattcaaagtgctttctttacgctttatttccagcat  
ctctacctgttaacgtgtcttcagcactgactgcaggaaactcaccactc  
ttctttataatgacacattctctgttgggctgttctcagagtaaattgc  
ttcagctgccgggggttcagtggtgtgtttctctgttccagtgctgggat  
ttaaaaggctgattaatatgccaggaatgtgaacacacctatcaaaggaa  
cctgtgtcacctgtgtcaactgtcatttgtagtctttcgttaataaaa  
accaaccctgtttctttctcgccacagGAGATCTGCGACAACCCAAAGT  
TCATCGTAGGCGGCGCAGACAGGACAGACATCTGCCAAGGACAGCTCGgt  
tggtgctctgattctctctgcacaggggtcctttatgtgggtttttaagc  
acctatctactcatttttaccacagatgcacctgtttctcaccacagGG  
GACTGCTGGCTCCTGGCAGCCATCGCATCCTTGACGCTCAAAAAGGACTC  
CATGGCCCCAGTTCATCCCCCGGACAGGAGTTTGACCACAGATACGCCG  
GGATCTTTCACCTCCAGgtacgctggcagctgattggctgcaggcgtctg  
agtggagacgggtgattgggtgcttcagctctgcgtcaggaaggagagaat  
aaatctctacctgtgaaaaaagacacaaaataaaaccagacagattcattca  
gaatggatgggattaactatgtggcgcctgaagttaataatcaacattt  
aatgggtaaaaaccctttaatacagttcattaaccctccactcattaatt  
agctccaccacagctgacaatctgtccttttctctaaaactcagacta  
acgacgatataaatccattttcttttgtaaaatcaaagtaatgtgaata  
ttccagctactgagttagaaaagtttccatcttaactaactagtttctc  
aaaaaattaatccaaggaagtgttgattggtggatttcagatcagtag  
gccgatgacaacaaaagcaatgttgtaattatttatttttggggagtgt  
aactgtaataattattgctgaagctatttagtaatttgtttgtagttgt  
acttgggcaaaaaatagcaaatcaaaaaacggcttcattttaattaaa  
atgtagagaaatctcttaactttttagttctgttgcagataataaacaat  
gagctgcagggtgagtgggtgaaacaacaactttctctgtttctgtctcagT  
TCTGGCAGCACAACAAATGGTTGGACGTCGTGGTGGACGACCGACTGCCG  
TCAGTGAGGAATAATCTCATCATGCTTCACTCTGCCTCCAACAACGAGTT  
CTGGAGCGCCCTGCTGGAGAAAAGCCTACGCCAAgtaacagcactttattt  
ttatacacactttacatccaccatctactgtagtgcagtggaacggc  
acaaatagtggctccaatcagataaccggctcgggttttgtgttatgtgtc

ctcagtatgataaatgtgacttttacgtcactctagactgacatgtatca  
tcacttcaggatctgttcagaccaatgtcaacagccaaacaaataaaaca  
gaattgagcgtatggcttcttttagtgcgaaacaaaagcctttgtttttc  
caaaatcaccatcatacctcagtatacctctttaatctcatcatalctgc  
ttaaacgtgactgaaaatgtaaagctctgccagctgttcatttcattaca  
ccaacaacgatcaaacacagaaactgattgacttagtgctttatcaacag  
tggagctcaatgaaaggagcaaattcatatctcagcctctgggggagctg  
ctggaacggtcacagtggtttcacatctttggctccgagtgaaatatctt  
gacctttttcacagcagtcattttgacctgaaacagtagggtaaacacag  
ttattaaggatctgttccatttagtgtagctgagccttcccagtgagaca  
acagacacaacagcagcaccctcgtctgtttgactctgaatggaacaga  
acctttattactatcgttttgtaaactgtgtttaccctaataattcat  
gtcatgtgttctctgtttatcttagACTGCACGGCAGCTACGAGTCCCT  
GAAGGGCGGCAGCACCATGGAGGCTATGGAGGATTTTACTGGCGGCGTTG  
GGGAAGTCTATGAAACCAAGCAAGCTCCAAACAACCTGTTCTCCATCATG  
AAGAAGGCCCTGGACAGAGGCTCCATGATGGGATGCTCTATTGATgtaaa  
gacctatgttttacttccaccctcgtatcagaggttcggtaccaagttc  
ttctgttttaactcttctctgtgggtgtttctccagATCTCCAGCTCTGCA  
GAGTCCGAGGCCAAGACGACCACCGCCTGGTGAAGGGACATGCGTACTC  
CATCACAGGCGTGGAGGAGgtaagacccccgtcagctcaatagtatata  
actgctgcagagattattgttgtttctgatcagaaaagttgaagattgt  
gtctgttttttttaacaataaagtaagcaaatgtgtctgattttcagGT  
GAATTATAGAGGTAATACGGTCCAGCTGATCCGGGTGAGAAACCCCTGGG  
GTCAGGTGAGTGAACGGCCCCCTGGAGTGACGAgtaagcttaaggacg  
atgctactttattaattataaaaaatataaaagtataattatggaaaata  
acggacagaagacacttttgcttggctagaagtcttaaacactaatatta  
taatctagccactgaaacactgtaatgggccttaaaactagaaaaaggc  
caaagcttaagaaagttgtgcttattacaagcaatcaaaactcagttat  
ttttaattaataatttgcaaaaagaagagacacaatttcttcaaacagaat  
aataaaaaataagataaaaaaagattttcttaaatgaaggcaccagaaatc  
attcgcattttaaaatgataaaactactttctcttttttttacgttcttg  
agattccttttcttactgcatgcaaaatacagaaaagatgcataaaacaa  
atgacgtggccacatttctttgttcttatgtgtgtgtttgtagttcttg  
tacatctccttgttaggcattttacctaccttatctcttttgttgttttg  
gtccatgtatcatttgttcatcaattatcttaattcaatctggaacaaaa  
caacaaaagaatttagtttttaaggcatcaaaacttgaggtgtcccatg  
agctgagtccttactgcagtggtccttttctgctgcatgtcatccttcttct  
tctctctctgctttctctgtcactcttcaactgctctgtcaaaataaaggc  
agaacaaaacgttaaaaaataaaaggaaaatcattgtttgttcccatttt  
tcaacttaaaaggagcaaaataaaacaacagtaacaaacaaatcaaaccctc  
caaaaacttttttaattgatttaaaagcaaatgttttaattgactggatga  
tttgaattaatttccaaaatctttctatttgtgttcatatacagtataaa  
gccttttacctcaaatgtgatgtgaacagattggatgtaaaacaacaacg  
acaattcctcaagtgaaaaacaatgtttgttattgtcagttttttggcat  
tattgcttcttattgttaagggtgtaacagattgttttgtctgtttcag

**T**TCCAGAGAGTGGAGTTACGTTGACAAAGCAGAGAAATATCGGCTCCAGC

**A** p.Asp290Glu

AGAATTCAACAGACGACGGTGAATTCTGgtaagtcacgtgatgaatcag  
gtcaaaaactaaagaaatatttttaactgtgtacagcttttgtctcagca  
tcaggactgtacattagatgtgttgtatgcaggaatgcataagttgaata  
aatcactgtaaaaaggatcagaaatattctgataatgtgcccaaacctttt  
aatgctgtgcagtgctgagacctttacctgacaaaaatgtcaaatttca  
gatttctgccagattctgtcttttgttgggttccctttatttgtatatata  
agtagatttggatcacaagcattcctcatacaatagataaacctgatata  
acattataaaagattataaaagtgtgctgcaggttcttaaaatcaggactta  
gaaaacaataacctagaattaataatgtaaaaataggggtgaagaaagac

actgtgccatggttataacaatatgaagagtaagaataaataaaaaatggct  
ttattaggacacaggaagaggtccaaagcaataaaaaacaagacaatata  
tacaataaatatgataacataaaaccaggaatcacctaattgcacatatt  
tgggcttaagctgtgactcaccaatcagcctaaatgaccatttaacaatt  
taatttgagtttctgttatttagaggaaaaagtttccaaaccatgacacc  
aaagaaaaaggtgaaacaaggttgttgaacattgtacggcattataatt  
caactctgtgccgatgagcaccaatgtgacaaatcggggaattcaccgta  
tttgagatgactgattgtgtttgtgactccagGATGGAGTTTGAGGACT  
TCAAGAGGAACACGACAAGGTGGAGATCTGCAACATGACCCCTGACGAC  
CTGACCGAAAACACAAAGCGCCACTGGGAGGTGAGCATGTTTGAAGGGAG  
CTGGATCCGCGGCTCCACCGCTGGAGGCTGCAGGAACCTCATCGgtgaga  
ctgtaacatTTTTCTCAACCGTcgacacagtgtctgtttagagattttat  
ccccaaaaaacaAAAAGTTGGattactgacaacatttcagatgataga  
atgaattgaattttatttacttttggcattatactgtttaaatgtagat  
gtatttcaggtgggtgtttatatctcaaactgccctctaaagcagtgctgt  
ataagaccaccttatgtcgagtctaagacaaggaccagtccagaccgatt  
ccaaagaggtttgagtcgaagtcaagaccgagacagaaataaaagaagtg  
agatgagtttggcagccgggctgtgttaccattgatattgaaatgaacc  
aataccggttttctgaacaagcacatttcattaatgcttttgttttgaag  
gaggaagtacaacatatatagctgaactcggtcgagaccaactcgaat  
agaaccaccgaactggaagtctgagtgcaaattccaagt cagtcgaga  
cagtataaagaacgtctcgagtcctgaaccatgaacttaacagtagttt  
tgttttgaaggagaaaattgcttcagaaacaaaaccctactttgcagcac  
tttgacctaaccatctagaatatttggcgagaccgtggggccaagtcca  
agtacaaataccaacgagtcctctaaaactaaagctctgcatcttcaatcc  
gcagACACATTTTGACCAACCCGCAATTCATGCTGCAGCTGGAGGACAC  
TGACGATGATGACGACGACGTGTGCAGCGTGGTGATCGCGCTGATGCAGA  
AGAACAGACGAAAGCTGAGGAAGGAAGGCCTGGACATGGAGACCATCGGC  
TTCGCAGTGTACAAGgtcagagagaccaaacctcagcctcaggcttattg  
ttttttattttaattgtttgtttctctataaagaacaaggtttaaaatc  
tgcattaaactgtttcctggcagtgacacggttgaagttgagagggcaac  
tcatcagatcaatgttttctacttattaagactccacattgactattttat  
tataagtaaacataatctaacagctggaatgatagaattgactaaaact  
tctgcatgttcatataatattaataatttttgccttagtttctcattga  
catcaactatgacacacaatatagtatcatcagcgtaaaactggacatta  
cagttgtaagcagaagcagtaaacccacggaaaacaactaatttaacac  
atTTTTatgagagctctacgcgcaacgacaaggaatatttgtaataatt  
aatattccatatttatatttttctggtaagtaaatctgggtttttattg  
tagaatattaacaaactatatgcctggacttttagttttattggaaatttt  
caagaaacagactgagcagcaaaaaacaaaagtctaagacagatcgacaaa  
atgttgaggggttgccttgggttcaatcaatatatatgaattaattttattg  
gtat  
cagctctgaaaataaaaagtttagctttgtgtctgttgaggttcagagtta  
attcatagttaacagcagcaaaaacgacctcacctcaaggtccattt  
agtaggttaggttagctttactaatcatattgtgttacttaatacgtgta  
cttaggtgtaattagcattttattgtattttttgaacagggttaaat  
atgtctatTTTTctgtgtctcagGCTCCAGATGAAGTGGACCACTTGGGG

AAAGATTTCTCCGTTATAATGGATCC**A**AAGCTCGCAGTAGGACTTACAT

**C** p.Lys442Gln

CAACATGCGGGAGGTGTGCGGAGCGCTTCACGCTGCCTCCTGGGAAATACC  
TGCTGGTCCCCACCACCTTTTCAGCCCCACCACGAGGCCGACTTCCTCATC  
AGGATCTTCTCTGAGAAGAAGGCTGAGGCTCTgtgagtttaaggttgact  
ttggacatttagaggggaaaaaaacaaagattacaactgtgtgtatcgagg  
ctgttattttatggttagaaaaagaaacataatgaggtttttaaagagttaa  
aaaacttctcctccacagGGAGATGGGGAGCAACGTTGATGCCGACCTCC  
CAGATgtaagtagatcccatttggattttagaatcagtccttccaccagt

accgtctgcttgactgatggtgtgtgtgtttccaccagCCGCCGCCGCC  
AGCGATCCAGAGGAGGAGTCCAAGGAGGAGAGAGGCCTGAGGAGACTGTT  
TGAACAACTGGCTGGAGatgtaagaaaacagcagcttcacatttaataca  
ctttaatcttctttataaggataaactggatttctcttttagcctctttt  
agctcattggtggacatccagcagctaaaaagacaaatattaaggataaa  
atgaaaattacaatgaaaagctcagatttatggatgacctatattcctag  
tagtaactgtattctgcattattctgtattactatgtatgaatgtaaagt  
tttctttgtgttaacAGGACCAGGCTATCTCCGTCAGAGAGCTCCAGCAG  
ATGCTGAACGGCGTTCTCAGCAGACgtaagtgaaagacgagattacggta  
ttttgaagagacaaaaggctgtaaacatatttatctctgctgtaaagtt  
gtgcattttaatatggggccttatggagactcactcactgctggagcccg  
cctctagtggacattagaggaactgcaagtcttgatacttggcatatgc  
agccaggtttccagcttttattctatactgtatatcaagctttatatgta  
tatatatatatatatatatatatatatataataatagtaaan  
acgttntagaataaaaatttatatatagttccctttatgacagtggttcat  
agagggctcgtgaagccttaaagaaaacgttaaaaatatacacattagacc  
tatatctcagcatttagctcacttctgtgaagaaaagaaagtacatttt  
taattaaattgtctaatacgaacaataaccaaacgtcagggagaagaaaac  
acaaaaagaagcctattaattctgtataattggtacaaattattttaa  
aatacataatacagacagagaattgtataaaaagttccctaacaggaaa  
taatctgctcaaaattcctccaaatctctggttttacacaaacttctgct  
agttctagatttctgctgtttgggttcattgtacagtttttaataaatat  
gatttatccataaaatataatttcaattaatcagtttattcaatgatagaa  
aaggtcccttaaggaaaaacattgggaactattgatttattgattgattg  
agtcataagacatgtaaaagacacagaagtagctttaggtctgtaattt  
ctgtcagtgttttattggttctagtgcacacataaacatacaaaaagcaa  
ctgtactaaccaatataactgaagttgtcaatattattgtattttttct  
ttaacgattcactgttttctttattttatcttcagGAAAAGAAATCAAAT  
TTGATGGCCTGACTCTCAGCACCTGCCACAGCATTATCAACCTGATGGAT  
gtatccttccacatcaccgactgactgatatttactttattgataacaca  
cagacagacgggtgtgatggcgtctgttcttccccgtaaaaataagataaat  
tattaccacaatgcaaagttttgtccttgacagtgaaccagGTGGACAAC  
ACCGGGAAGCTGGAGTTCCAAGAGTTTAAGGTCTTCTGGGAGAAGATGAA  
GAAGTGGATTgtaagtggttaaaaaactgtaaatctgataatttacttaa  
agtaataatacagacagcgcagaaaacttttataaaaaggtggattgggtgg  
ttgggtgcattaatgtgtttgtcactgtgatataaaaactggtgaatgtgg  
atgattttattcatataactggttatatatatatatatatatattatcctg  
ttcagtagttatataataatttatttgttttcccgctgctgcagATGCTC  
TTCTTGTCCTTTGACACCGATCGTTCGGGGAAGATGTCTGTCCTACGAGCT  
TCGTACCGCTCTCAAAGCTGCAGgtgagagtcgagaaaactgttgacacat  
aatttatttaatttactcccaatatcatcatttaatttgaattttaaagt  
tttaatggcaaacacacaaaaggacgtgacttctctatgtacggagatgtg  
acataattgactgacgttgagccagaaaagtagacatttaacatatgttta  
acaataaatacaatgcccgaaggtgttttaagtatggtattatattattt  
ctctgttcccatgaagGTATGCAGCTGAACAACCAGCTCCTGCAGCTCAT  
CGGCTTGAGGTTCTGCTGATGACAACCTACGACATCGACTTCGACGACTACC  
TCACCTGCATCGTCCGCTGGAGAACATGTTCAgtgagtaaaagaaacct  
ctgctagctttacatttaactgcattaaaaaaaaaatcaactttgaaggttc  
tgtatgtaactttcagactgttaatagtgcaccgggtggccgttaagtga  
actgcagtcaactgtgaggataattttaaattggtgaagtaattttgcaa  
gctaattgtaggcaacaagaaagtggggacagttgaattttttttata  
ttacgttccaaccagtttcacaaaattggcaatacaaaagtgattaatatat  
taaaaaataataaaaatgcttccacatacggcgcctttaagaaagtaatt  
ttccactttgtgttgactgaaacttttctctgaaccagGAGTTTTCCAG  
GCTATGGATGAATTCAGAGAGGACGTGTGAACATGAACATGATGCAGgt  
aaaacccaaaaatattgataataaccttaataacctaatttagcttttaagt  
tttttggggactttatttgatttatttgatgtaactttattttgtcttt  
gcctctcagTTCCTGATGATGTCGATGAACGTC



>DLAgn\_00004960\_capn10

TTGTGAATGAGCTGCTGCTGGATGTCCAAGCGGAAGAGACTTTACGTTTT  
TCATACTCAGCAGGATGATATGTGCGGGTTTTATAAATATATATATAACT  
GTTAGTCATAACGAAATCTGTCATAAAGTATAAAACCTCCTGCTGAGTCT  
GAAACCATGACAAGATGAAGCGATATGGAGATGCCATATCAATTCATTAC  
AAGCTAGCTGAAGCTAACGGTTAGCCGTGGTGTATTATGAAGCTACGAG  
GGGAAAGATGCTTAAAAGAGGAAAAAGgtaagatacaggaacatagaag  
aaaacacacacaattaccctgctgtttgtaacattacattttaatttg  
agacataattaatacagcttttcttcataatccccctgttattacggttg  
ttaataagtggctacagtagtgcaacactatgtctatataattgtaacatt  
aacataggagatgaacttatattctttgattctatcataaataatacaca  
cctaacacattttcttttatggtcacagatagggttaaacagctttttgc  
aggtctctatgatttctgcacaaaaccacaaatatacacaaatctcatga  
acataatgtcactattctgttttcagGTGCAGGTCAGGTGTGAAAGGTAC  
TCGGCGGCAGTGAGGATGGTCACAGCTGGCTGAGATTACCCGCTGACCC  
AGCAGGTACAATACAGGTTGAACAGAGGCAGGAGCCATGAAAGAAGAGGG  
CAGGGCAGCGTGTGGAGGTGAGGCTCTGTTTGAGGACCTGGACTTTCCCG  
CTGAGGACACGTCCCTGTTCTGTGACAGCTCCACGCCCATCGCCAGGCTG  
CAGGGAGACATCAGCTGGCGACGCCACAGgtaaggcccagtgccatggg  
taaagggaaataacgctgttaattccttctgtgttgcatgggttaaaa  
gcttacatcatgggaattttgagcttgccattcattaacttgcatcactg  
gtcacaggttggctgttcagccaatcaagaattttcccttatcaggtgg  
ttgatttgattatgaaagagtccctacaagttggttagtttacacaaa  
agcaaatatgtgtaataaaatagctctatgagtaatgtgtatgtgtctga  
acatcttgaaacttgacataatgatagtgtaaaaaactattgtgaaagg  
tgacctcatggttatcaacctctggttcttattgagatcaagattctact  
ttcagtttaaccctttggagtttttaacctcctaactgggttattgc  
aagttgtcttgaaatcagagcatctcaattgtcatttttatctatttcac  
aactccagGAGATCTGCCAGTCACCAGCTCTCTTCCCTGACAACATCAGC  
CTGGGTCATGCAAAACAAGGTTTATTAGGAGATTGCTGGTTTCTCTGTGC  
CTGCACCTTCTTGCTCAAGAACAACATCTACTGAACAAGgtagagcaac  
aagcggctcggactaatttgtgaattagcatgtcataagcatgttatttac  
tgtatgtatgtatacactgctgtccgttactctctgtagGTGTTGCCTCC  
AGACCAGCCTCAGTGGGGTGACAGCGGGTACAGGGGCTCCTTTCAGTTTC  
GTTTGTGGCAGCAGGGACACTGGACAGAGGTGACCATCGACGACCGCCTG  
CCCTGTATCAATTCCACTCTGTGCTTCTCACGCTGCCACTCCCCGCTGT  
CTTTTGGGTAGCACTGTTGGAGAAGGCATATGCCAAgtaagaaacttg  
caacttcttgtttcatctcttagtttgacctactatgagctttgatctg  
agaaatatttttgggtggtacgtttgggtggaaagtttttagtaaccttgta  
ctgcatttcaacaacatttttagtgaagtctggaaatccccttccctgt  
cccttccattctcttttagGCTTCACGGCTCATATGAGCAACTGTGGGCCG  
GCCAGGTGTCCGAGGCCCTGGTGGATTTGACCGGGGCTTGGCGGAGCGC  
TGGAGCTTGGGAGACTTTCAGACTGAGGAGGAGCAGAGACCAGAACAGGA  
CAGTGACCAGGTGAGGAGGAGAAGGCTGGACCTGAACCTTCTGTGCCGAG  
TGAAAGACCAGTGTGCCATCAGCTGCTCCACTCACAGCAGCCCCTGGAGgt  
cagaaaacagaccttttagtgcagatacaagtgggttttgatcctgtagcac  
atcacctgatgattttgggtgactgttctagGTGCCAGTGAGCTGGGTGAG  
TACCATGCACTGACTGTGATGGAGTGGTTGGATGTGAAGACGGTGTGAGG  
GAGCAAAGTACTGCTGCTCAGGATCAGAAACCCCTGGGGAAGATGCTGCT  
GGGGAGGGGCCCTGGATCGGAAGgttaggcatgtgtgtctccttatgtgtgt  
catagtacaggtttgtttaacctcaaaaggagttttgctggatccaaat  
gtcccgcctctgggcttgtggaccgaaatgctaaccctaattgcatcaag  
cctgaaaagggtgctgtgcaagcagtggaataaaatgtattgtgagactggt  
cttcagtcctcagtcaggtttatgaccaaatattattatgagtacatagt  
aatataataaattaacgtatacatcaagactgcagctgcacccga  
agtttgctctctggaagtctgtaggaagtcagagaaagtgcaaaaagc  
accttgagatttgatttagcgtgtatttgagacagccattatcatgtcct  
tccaaagggaattcctagtcaccttcacaaggtctacctctacctatct

acagTGGTACCGGTTGGAGCTGCGTCGACCCTGCTTCTGCTTTGGACCTG  
CAAGCCA**G**GGTGGCCGAGGGCGAGTTCTGGTTGGATGAGACTGAATTCCT

**T** p.Arg300Met

GTCCCAGTTTGATGATGTACACAGTGGGTTACCCCATCAGTGAAGAGGGGC  
ACCTAAAGAGCATCTACACTGgtaattctctcatttttgataatgaacatt  
ttaaacctagagtgactatgacctccatggctctctttttaatcctcaca  
actctcctctccgacagGAAATCTGCTGACACACAACCAGCAGCTGGCTG  
GCCGCTGGATGAAAGGGCACTCGGCGGGTGGGAGCCGAAACAGCAGCATC  
TACGGCAGCAACCCTAAGTTTTGGCTCAAAGTGTGTGAGAGAGGAGAGGT  
GCTGGTATCCCTGCTACAGCATAGAAAATGGAGGAACACAGAGAAATACG  
CACAAATGCCACTTGAGGATAGCAAGAACACAAAGCACCAGCACTACCAG  
GCTATCGCTCTACACATGTGGAAGgtttgtggcatcacttataggaaaac  
atthtttgtgtttgtgtgtttgcatcatgttacgtatgtttttctgttgc  
tagGTGGAGAAGAAGCGTTTTAATCTCTGCCGGATGTTGAACAAACCTCC  
TTGTGCTTCTACTCACTGCCACGCCTACGAGAGAGAAGTGGTCCTCCATG  
GACAGCTTGAGCCCGGATACTACCTACTGATCCCCAGCACCTACCAGCCA  
GGAGCTGAGGCCCACTTCCTCATCAGGGTCTTTTCTTCTTCCACATC  
CCTCAGgtaaggaccagttgatttttagggaaatctatgtaaaaatgttgc  
tggaaacagctttatthtttataataacatttgaacttgaagttaaaag  
ggttaattccatctthtaaaaaggtaggcactthtaacaggtgttatggag  
aaacaaaaaaaaatccctctcaaatcaataaaacaaaaaatgtgtttaac  
aatatgttctgcacaaatgagcagaacatattgttaaacacattthtaag  
tgggtgcagaaataacagtctcctccagaatcagagcaaaactgcatta  
gttatthtgccattaaacaaagtcatgttgtcttaatacatatgttcaa  
aggtaatcaatattgtthtaagtattatatacatatgtacacagattthatt  
acactgattcatttgtttctgcacacaaaccttagtgccatgacttcca  
taaaaatgaatgacagtaataaaatgggtgacatctggtggtcaatttgaa  
aatcacctthtaaaagaaccaactaataatthtaactthtatcattthac  
accgcagtaaggactcttccagctgctatcccacatattgtttacaaaac  
atggattthctacttccatgtttcacgatgtaaaagtgtgtgatcataa  
aatttgttgtcatgcttctcctcagTGCCCTGAAAAGCCCAGCACCTTC

ACTGCCATTAACAACACTGATGGAGAGTGGGAGACCAGTTACTTCC**G**GGGCT

**A** p.Arg514Gln

CGTGGGTGGAGGGAAGGACGGCCGGAGGAAGCAGGAACTTCCTGTCTCAC  
TGCGAGAACCCTGCTTCCCTTTTACAGTGTGTGATGAGTCAGCAGTGAC  
ATCAGGAGTTAATGTCAGGATTACCCTGCACCAGAGCCGCCCTGCACTG  
ATCTGCACCCTATTGGCTTCCACATTTATAAGgtcagtcaaacatgaagg  
gagaacaccagtgttatctagatttatgggcccatttacctcagtaatttg  
cagtttaactctgtagtagtagtagatctthgaaatgtttactcattthg  
tccgthtttaaaactaaccttaaccttacaggaatatgctcatataataga  
atcaaagatttataaaatatgataaacaacatctccaaaactgccagttc  
ttactgcttgctgacctgcaagcactaccaccgctgtaaacaaaggctc  
accttagacagttggcacaaaactaaattcttaataaactatatattataa  
taaaatggctaataatgcaattctacagtatatgagcattcaatgttca  
ctgtgtatccagTTGCCAGAGGGGGAATCTGTGCAGACATTACCCAGGGA  
CGAGGATCCTGTGGCCAGTTGTGTCCCTCACTGCTACACCAGGATGTCA  
GTCTTGCCCTGCTGTCTTTCTCCTGGAGCTTACACCATAGTGCCGTCCACT

TATCAGCCTGACTGCTCTGCACACTTCACCCTCAGCCTGGCTCGCAGAA**C**

**T** p.Thr639Ile

ACACAGgtaggctccgthttctthttcttaatcagaagttgattgtgcagc  
tagtagtagcagcttcacatatcattattgcacatggctctgaaataata  
atagatgctgtctctthtcagGAAAGTGGTGAAAAGCCAAGAGAGGCTGG  
GAAGAGCCATTACAGGAGgtcagttactggacaacacggcaacactagct

gataaatctttatcttcccccaatggcacagggccttcatcatggtgattta  
cagaatgtcacaaaataaatcataaaaatgagtacagaatataaaacctg  
ggaggatatttaaaaactactattacagttaaaaaactaaaaactttgt  
aagtgttgaaaaccacaaaaagtagttctacagaaaatgaatttccaata  
attttaataatcaattaacagcaaaatacaaaccagcaaaaatggcaagaa  
tttagaggatcttctttttctgttttattacatttaagtattatgttt  
tgtaccgtagacaaaacaaagatgccactttttatcacagtttctgac  
actttatagactgtagaagtttgaatccatgaatcaaaagcataatccac  
agttaaaataactgttatttgcagccttagtcttatgtgacattgtgacg  
cgccttctctcaacaaatcaaatgttttttgggaaggtcaaatagggcaga  
cggggcagcagcctgacagcagatcctgccttgaggggactttatgttta  
ccttataatctatatttttaagcctgtggttgtactcagaagatggcagca  
ctgaataatcgtctctgttatgcttttgtgtctttctgggcggcagATCT  
CTCACATCTCTGTGATGCAAAGTTAGTTCTCTGGGACTGTTGCTGCTCCA  
CTGACGTGCGCTCACCTCCCTGTTCCCTCTTGGCCCATGATGAAAGAACCA  
GTTCTCCCATCCACCCTCACCATGGAGGCTGTATGTGTGTGCATGTATGT  
GTATGTATGCGTACCACCAGTGGCTGAGAAGGCAGGCAGGCGGGTAGATT  
TAGTGGGAATGTGTGTGTGCGGGAATCCTAGAAACCCCTTTTATCCTGAACC  
GCTGAGGCTCAGGGCTGATGGGCAGCCACACACTCATCGGCGATTAGGAC  
ATCAGAGGTTGTGCGGTGGGCTGGGCTGCTAATGAAGTATGACGGGACTGG  
CTGGTGTAACAACAGCCGCCATTGAAGAGGGCCGCCGCTGCTCTTGCT  
CATTCACTCACTGGTGCAGCCTGCCGGCCTGGAACAAAGGGCCCTCTCATG  
AAGGTCCTCACTGAGGCACAGGGGGCAAGGGGCGAGGGGATGGTCTCCGA  
CAGCAGAGCCAACCAAAACACACCACACCATACCGTGCCATACCATGCCA  
GAGCTTTCTCCATCCCTAACCCCCAGACCCTCTGCTTCTTACCTAGCT  
TGCATTTGATTTGAGACACAGATAAAGGGTTTTCTTAGTCCCTCATCTCC  
AAAACCTGCTCATCATCTGACTAAAACATAAGTCAAGCTGGACCTAAAG  
AAGTCCACTTAGCTCCTGACTCCATCCTCACCGCCCCCGCTCCCTTTTTG  
TCCCCCAGACTCGGTCCACAGCTCTGCTTGACCTGAACAGAGTCATGG  
TTTGAAC TTGCCGCAAGAACAGATGACAAGCGGACGGATGGAAGGGATGA  
ATCGAGGGATGCGGCACATCAGAGGAGGCCGGTTGGTTCATATGAAGAAG  
CTGCCAGTCTTTTTTGTGTTGAAGCTGCGTGTGTGTGGTGGTGTGTGTCT  
GCCTGCTCGCACCCATGTCTGTGTGTGCAAGTACAGGGTTTCTGATAAA  
TCATTGGAGCCAGTGTAAACAGAGACTTTCACAAAGCTATAATTAAGTGA  
TTAGAGTGGTACTGTATTTATTTATGTGTGTGTGTGTGGGGGGTCCAGC  
TCAGCTGGATGACATGTGATGAATAAAATGTTAAACACAACCTGGAGCT  
GATGTGGCCATATTTTGGTTTCTCTTTGACTTTTAGATGTGTATATCTTTG  
CATCATGCAAGTTTCCA

>DLAgn\_00011790\_capn11

GTTGGACCAGCGGACCAGCGCTCCTGGCTTCCAGAACCACTGCCCCCTTT  
TATCACAGATTTACACGATTATCGCCACCCGACTCATTTTAAAGGAGCAG  
CAAGTTGCCTTTTAAAGCGGTGgtgagtgaagtcttgttttattccaatgt  
cactgaatgcgctgatttaagccgcctgaggttaacgggtgcttcatggtt  
tttattgtagttagggccaccgtgctgggttgatttttttttttaa  
atatgctgcacgctgtcgcactaatattagtcaacacagccacagctgtc  
acattcagacacaggttggttcagctctgatatccgatatgagtgtgat  
tgtgctgtataaagatgttagaaatctctgaagcagtcttgaggccata  
aaaagacaaggccctacttatgaacaggtgcagtaacaatctgagcctg  
tgacacatgctggctttactgtagctttttgattgtaacagatgaattc  
ataaagcagcccacatatatgtgtgtgtagcattagctctgtgtatttaga  
gtaaaggggagctcagtgacaggagaggctggggctggttttagggatt  
gttgaggttgaagtcctgtaaatgacatcatcatcgcacagggaatggct  
ggatcagcttttctctgcccattgggggtggaaagagagatatccttttga  
ccaatagccagcagtagtctctctctaggtgtgtgacaaagcagagggac  
attcctgcagactccacagggcatgtggggcctcgggttggggggctggcc  
ctataaacaatgtcttgtgtgcaaagttgtttctaccaaagcagagagta  
tttttttttgccacagcaacacaaccattttattaattcatttagagaa  
tgcattgctctggcacctaaccattgcagcttcatccaagtttccccact  
ccttactgtcagtgctggactgttactgaactgagctcattaggattc  
ctgtctagtagtgacagagcggcacaacaaagatgcagctcccagttcccagc  
actgattcagaagaggatagatagccaagtaacaactttagatgtcatc  
agctggcttattgacacatttggctcctttataactcctggtttcccaca  
aagctattaacgtcctctcctgaaagtgtgaaactctgcggcacagaag  
agagtggaacccccactgcgtcgtaaacactgaggtccattatggacacac  
agccattatggacacacagccacacaagcttctgtaactcaggacaatgc  
aaatgatttgaagaaaacactttaccagtgatgaccttctcttctctt  
ttcttgtctcattctccctctcagcctgccatacagacaaggatcata  
tttctacacgttcttttggttgttctcggtttgctgtgtttaagggtggc  
tcttgtctcacatttctcagtaattgcttttctgaatgtctattttct  
ctgctgggcttttattttctgctcggtttctaactgaagttccatagcagc  
acatttacttttaacttttagtttcatgtcaccatcacaccactgagtt  
agtgtaaaggtatctctaattagaggcctgaactattatcactttaagga  
tttgccagaacattcgaaggtttttacatttatttaactcagttactgc  
tcaaaatgttttttttatatccaataaggaggtaatgaaactctccaca  
ctgtaaggaacaaaattctaggaaagacatgctgaatcctctatttattt  
atttttgtgttggttaaaaagtagtcagatttaacataatgagtcttaa  
tgtaaatagatccccttataaaaactgatcacgtgtaagtttttaatttt  
acaatgtaaaatccattcaggttcaaaggtacaagttcagtaaatgaata  
atatgacctgagttcagttattgaggcctgtgtttttgttatcaatctt  
attgttataatgtagaatcagccacactaactagttgaaggcagattgag  
ttcaatcagcatcaatatttatctaactgagtatatgttcatactagat  
gttcatgatccacacacacacccacacctgattgctgtgctgtaactgac  
cagagtgtgccgctgattagctttctgctatttatagccagttgtgtgca  
caccacacctgcttcatatttttatctcccaccagTATGTATCCAGCTGG  
AGGGATCTCTGCAAGCATATACGCTAACAGGCTGCGGGCAGAAGGCATGG  
GTTCCAACGACCAGGCTGTGCACCTTCTCCAACAGGACTATGAGGCACTG

AAGCAG**G**AGTGTGTGGAGTGGGGCTGCCTGTTTGAAGACCCCTGTTTCCC

**C** p.Glu41Gln

TGCAGAGCCTCCATCCCTGGGCTTCAAGGAGCTCGCCCCCTTATTCTGCCA  
AGACGAAAGATGTGGAGTGGATGAGACCCACGgtgagaaaacttgagcga  
gaaagttaatcatgagcttattcagtttgtaaatgactttctactaatgc  
acaaaaccgaacaaaagaccatttaagacacagaatccagaactagagct  
gcaaatgaagtggaaataacctcactcattacatttctgcaactcaacagtg  
aaacacatcatataaacaacatatcagtgacactgtcttgttccacgtc

tgcaactcaaacagaataggacaagtagggacaggaacgtctcagacca  
ctgcagctggtggcatcgcatggcattctctgaccactccccgctccga  
cagttgtttacagtacttcatataaacacacgaacctgctgcatacatgc  
agaaatagcaaaagtttaaacaggggctccaacctggctggagttgag  
aggccttcttgatttttaaggggtgtaagaaaacgtgtatacgaatatac  
atggtggcctatatctaatttaattaatgtctctgaagaggactaaatta  
aattatttgcttagataatatgtatgattgtgaaaaacaaaacaaaata  
taatacagaagaagttcctaaaactatcaggaaataatctgctccaaat  
tcatcaatgtaatatgaatattatcaggataaagggtggggaaccactgc  
tatgaaaccctttacagtgatcgtaaaatgtggtgacaggtctgaattc  
tgagaatttgattgattggttagGAACTGACAGATGACCCTCAGTTCATT  
GTGGGTGGTGCCACCAGAACGGACATCTGTCAGGGCGCGCTGGgtgagct  
cttgtgtcactgtaaatgtgtaaatcaatcctggaatgataataagaaga  
cagaattagataaagggtgcttcttctccttcaactgagGTGACTGCTG  
GCTCTTAGCAGCCATCGGCTCTCTCACGCTGAATGAACGGTCTCTTCATC  
GGGTGTTCACATGGTCAGTCTCTCAAGATGACTATGCTGGGATTTTC  
CACTTCCAGgtactttaagatcatcttctccttcttggccttctatcag  
cttagcgtgaaggcaagcaatttagataaattgagctcttgattattgctc  
tggtgtgagTCTGGCAGTTTGGCGAATGGGTAGACGTTGTGATAGACG  
ACAGGCTGCCTGTCAAAGACGGGGAGCTGATGTTTGTCCACTCTGCTGAG  
GGCAATGAATTCTGGAGTGCCTCTGGAGAAGGCTTATGCTAAGtaggt  
tttggaagctctttctaattattaaattattcagtatatttgcccggaag  
ttgtaaacacatttcaaagtgctgctggtgatggtaatacaagctgaagt  
gttttttttatttacgtgggttacagGCTGAGCGGTTCTATGAGGCTCTG  
TCGGGAGGAAGCACACAGAAGGGTTTGAGGACTTCACTGGTGGCGTTTC  
TGAGATGTACGAGCTTCGTAGCGCTCCAGAGATCTGCACAGAATAATCC  
ACAAAAGCTTTGGATAGAGGCTCTCTGATGGGCTGCTCTATTGATgtaagt  
gctgaacacactggcacaccatcaagacgcgtagatcaatgtgaccac  
cttgagaaaagccaataacattaaaagcatttatttctgttctagacaatt  
catactcggatgcagtaatgggtgttttcatattaatacagATCACAAGTG  
CCTTCGACATGGAGGCTGTTACATTCAGGAAGCTTGTGAAGGGCCACGCC  
TACTCGGTCACTGGATTGAAGGAGgtctgtctgtgtatgaatctgttctt  
taattggttaccaataactatgaataatatcagtggtcctaaattgccc  
tactgcgtgtgttctatagGTTGATTACCAGGGCAACATGGAGCGTTTAA  
TCCGAATACGTAACCCCTGGGGCCAGGTGGAGTGGACTGGTGCCTGGAGT  
GACAAgtaagtaagccagagcataataaatgtccctgtgtactagaaata  
attgaatccctagttctgtctgggtaatgtcttctttatgagtatatct  
catactgaatgtttatttctgtcgacttgtcttgttgtctgtagTCCCC  
TGAATGGGATGAGATTGACCCTTCTGAACGAGAAGACCTGCATCTTAAGA  
TGGAAGATGGGGAGTTTGGtaagatgtcccagggtgcttgtactgtattg  
caagtttatgtaatgaaggatttttaaaggattagtttgacattttggga  
aataaataacttattcacttcttgcagagagttagataagaacattga  
taccattttcatatctttaccaaattatacatcataattaggtgttggg  
gagttctactgcatgtataaaaaagctgtgtaaaagccttttgccactcga  
tatctgataaattgcctcaggtgcagtaacttgagtcagcgttggttagg  
actgaagactacaagtttgaaaatggggcagagtgtaacgaacatcagttc  
ccgctcttgaagggggagtagtccctcaagcttctgctccaggaaataatt  
agcctatcttctcctaaagactggagacaggaacagttaggttggtctc  
gtctccaactaactttttcttttctttgttttactacatggaggttta  
ctaccacattttactacacggagcaatattaatgcttttgtgtccgcagg  
agatacattttgggttctatgttttcaactgggtgggcatgagatacaattt  
gttccctatgcagcctcattatgttcatgtgttaatttgctacagagta  
tggtgataatagtgaaatataatgggattatcattggacaaagtgtccatt  
atgaggaagcaatggacaacgtgatggccagaactgttcagtatcaatgt  
acattgctattagtttgtttgactgtgttatgatttgatttgattattac  
tatttccagctgtgtgaagaataatttctattttgatgctagagagtcac  
catgtggtcaacttgcatattagcatttctttagtcatgtatagataaa  
ctttttgtgtagttgttcagttccattataataacttctgtgtttaaatt

gtgtaatgccaggcctatagcaacataaaggagtacagaaactctttttg  
aattgtgtggtagtggtgctgttttggtaaaaggatttaacctgatcccgccg  
agttgtgattatataatgtttttctctctatgaccactccggggctctgtg  
gtttccagtgtttatttttaatttaagcagcagctgctggctgttatgttg  
ctttataattaccacacagacatgatagtcgtatcaatcttatcatccaa  
gtctctgcaagaacgtgaatgcataatcccccaaaaactattctttaaa  
aaaatcttgcactccggttatggccctaaaactttatttttaactcttccag  
GATGTCATTCAGTGAATTCAAGAGGCAGTTCTCTCGGCTAGAGATCTGTA  
ACTTGTCTCCAGATGCTCTGAGTGAGGAAAGTCTCAGCCACTGGAACACC  
ATGAAGTTCTACGGCGCGTGGAGAAGAGGCAGCACCGCTGGAGGCTGCAG  
GAACAATCCCAgtgagtcaccgatcatatgggtcacaggaaaaatgcctt  
tcatgcaaaagtgtacttgcagacattgtttatattactaatagttaagt  
cataaaaaatgtgctgtgaaatgcaaacaggtcctgtaatgttactgtga  
ctgtgaaactctttgtatagACACCTTTTGGATCAACCTCAGTATAAGA

TCACGTTGCTGGAGGAGGATGATGACCCAGAGGAC**G**ATGAGGTGGCATGC

**A** p. Asp404Asn

AGTTTTTTAGTTGCTCTCATGCAGAAGGACCGCCGAGATATCGACGCCT  
TGGTCAGGACATGCACACCATTTGGCTTTGCTGTCTATGAGgtgagagcag  
atatggaaaatcagtggttgcctcgtggattattattcacatataaaca  
ttactttatTTTTgaaaggttgcctcagctcattaatgtaattttgtc  
tcttcccttcttttgtgagATTCCAGACGAGgttaggcagagaatcaatt  
actaccacagtttatttaaccatttgattaagatcataccatgctttgtc  
atgatttagccaatttactcgcattttttctaccttcttattaagccatt  
ggtttttgtacattgtgttcatcacattaattgtataataatcacttcac  
agaaccttgcacttgatttagatattcactccaccacaaaattgacaac  
aatgaaagcagacttgatgttcagatattatggatgactgatttcaagcaa  
gtttttaaatctttgcaagttaatttccatcccataatgaaagttagattc  
attgaaatgcagttagaagttaaagaaattgattgttatgctttgtaaaa  
tagttggcagtaaggtgagaatgtatgatataaattaaatgcttaaaaac  
atgcaaatgcatctcaaccatgtgtgttctcctcccttagTACAGAGGC  
TGCCAGAATGTCCATTTGAAGAAAGATTTCTTTTGGAGACATTCGTCGTG  
CGCTCGCTCAGAGACCTTCATTAACCTGCGAGAGGTGAGCACGCGGCTTC  
GACTGCCCTTGGAGGTACATCATCGTCCCCTCCACCTTTGAGCCCAGC  
AAAGAGGCTGACTTTGTCTCCTCAGAGTCTTCACTGAGAAGCAATCAGAAAC  
TGAGtatgtgtctctgtgtgcaatgtcagttgattcatttgtgtacatg  
tgtagaaatctaaactcatgctaatatgtttttgtctattacagAGAAC  
TGGATGATGAGATCTCTGCCGATTTAGGCGAGGACgtacgtaaatgtcat  
atagtatgttataagaataaccaggaaataactaactataataaacc  
aatgcattttctatatgtggtttcttacagGAAGAAGTAACTGAAGACGA  
CATCGATGACTCTTTCAAGTCCATGTTTCGCTCAGCTAGCAGGGGAGgtaa  
gatcggctcagtgatcctaataatgtttgtactttactaacactattt  
ttatataaaaaatTTTTtatttttttattttttgtggatTTtagacia  
tatctagagcttaaaagatccaaaatgggtgtcccttgttatgtcgaagaa  
aataaagacttctgttcttttgcagGACATGGAGATTTCTATTTCGCGAGC  
TCAGGACCATCCTAAACAGAGTCGTCACCCGGCgtgagttttatttttag  
tcaatgatcatagctactggaaagttaacataatagtaatacatcttcc  
attactgtattagattccactgtagagtgtacaccatccgtttcctggac  
tgcttctcttgcgagcctctgtgtaattgtgtcggactttttcagatgag  
tgtttttgcggtttcagACAAAAGATCTGAAGACTGACGGCTTCAGCGTGG  
AATCATGTAGGACCATGGTCAACCTGATGGATgtatcctcttgagttcac  
acaaactattaaattagaattattttattagaaatgaatgaatttgagcg  
tttgggaatccagtgtttctgtttcacccttgacactgtgtttaccagAA  
AGATGGTAGTGCCCATTTAGGGCTGGTGGAGTTTCAGCTCCTATGGAACA  
GAATCCGAAAATGGCTGgtaagaatgagtaacataataaatgttaaag  
gaacattatgcacaatttaagtctctgtattttctattttacatttctgtct  
ccgtctttcagGTCATTTTTTAGACAATTTGACCTCGACAAGTCAGGGGCC

ATGAGCTCGTATGAGATGCGTCTTGCTGTGGAGGCAGCAGgtataatgcc  
cttgattatcatttcccaacaattatctactgtacgcactctaacaggtg  
agaaatctgaccttttcttttacttgtattgtcttcctgtgtagGCTTTA  
AACTGAATAACAATCTGAACCAGATTCTGGTAGCCCGGTATGCAGAGAAT  
GAGATGATTGACTTTGACAACCTTTATCTGCTGCTTGGTCAAGCTTGAAGC  
CATGTTTAGtaagtattattctaataagatggttggtataaaggtatgtttg  
cagactattaagcattgacaaaattatgaaaaccttatctttttaatagGG  
TATTTCCAGCAGTTTGACAAGGAGGGTCCGGAGAGGCTGAGATGAATAT  
CTCAGAGgtaagttctgttttaatagaacatctcagtacatttggttaat  
tgtttctcttcctctaactctttatatactttttttaattgctagTGGCTTT  
ACGTGACAATGTGCGGTTAAAGAGGACTGTCTTCACTGGAGGTGGGTACA  
GTGCCCTGCAGACCGCCATGAAACCTCTAGCTCTGAAGACACCTTAGCCTT  
AGTTGACCTGTTGATCCTTTTAAACACATCCCACCTCAACTCACCTCGAGT  
AGCAAATGAGCTGTATAATGGAAAAACCAAAGTCCAGCCAAGCCAAGTGT  
CTCCCCGCTGAATTTGCTCTGCAACTATGCAAACCTACAGTATGAAGCAG  
TCACTGTGCCACATAAATTCTGATTCTGATTAATGTGTCACCTCTGTAC  
AAACAGCATGAGTCTGTGCATGGCAAAAATCACTAGCTGTAAAGTGCATT  
GTATGTTGATTTTATATTACTACATTTTCAGTTTTGCTGTCTGTATGAATG  
TCACCTAATTTACAAACAATCATTTCACTGTTCTTAGTTTGAAATCTCAC  
TAAAAGCTGAATCGCTAAGGAACAAAAACATAGATAAGAAATCTGTTAC  
TGTAGTGCTTTAAAAGATGAAGTCTTATAGTTTTCTTTAATTATTATGCA  
CTCATGTTTAAATTTTTTCCAGACTTTTAGAAGGTTTTTTAACAGGAAACC  
TCACTGTTGAGTTGGTAGTTTCATTCACCTGTAGATGGCAGCACAGACCTG  
CTCTAATGTTCACTACAGTATTTTTTATTGACATTTAATATTGAAGTTTA  
GCCTGTTTATATATTGCACCAATCGTTTTTCTTTAGTTGAAGTCAGCCAGC  
TAACCTTTGTTTTACTTGACTTGTTTTTACTTTGCACTGAGACATTTAGT  
TTAGGAAGCTGGTAGTGAAGCCGCCTCAACTTCGTGAGAAAATACTGTACA  
TCAGTCCACTCAAGTGACATTTCCAGGGATCACATGATAATGAATGCCTT  
ATACATGACACCATGATGTTAAACGGCTATTAATAAATGTGTTAGTCATGT  
GTTTTGTGTTGTGAAAGTATGTTGTGCCTTCAATAAATATTTCCCCTCAT  
G

>DLAgn\_00033010\_capn12

ATGGCGAGTGACAAGAAGGCACCCCTGGGCTCCATCGAGAACCCGATAAA  
GTTTAAAGATCAGGACTTCAAGACTCTCCTGGAAGAGTGTCTGAAGTCCG  
GGAAGCTGTTTGCTGATTTCAGCCTTCCAGCTGAACAGAAGTCCATCGGT  
ATGCCGGAAGATCCGGACCCAAAAAAGGCGATCAAGTGGCAGCGACCCAA  
Ggtagaccagtcctcgttgtgtgtaagtgccagttggtatccagatggtg  
ctgggcgttattattggttagtggttgggtcctcacttacatacatatct  
gacaatgagaaatcaacatctggaacgtattctgcagcaataccaacatt  
ttattttgggtgcacaaagtttgatataaatgaaagttgtctacatgta  
ttgttggtatttagccactgtacaccaagcaagtagcctaagtgaat  
gtatttctcaatataatttcttggcatgtcttctcacaggagctctatca  
gcagctgtagacagatggttagctgatagttattcaaccagggtgtggctt  
ggatctgaggagcttataaactgcagcagcttccctcaagacaggaagaaa  
gtaactgataaagtaacacaaatatactgaaaagataaagtaatttctg  
gaaggtagattattgagagtaaatcagtacatcagaaatgaaatgttccg  
tcatgttttacagactaaatataggattataaactgacaaagtgtataaa  
ctacaggaagaaaagtgtggactatacataggcggtagcatgaattgta  
tgctaagtatggaacatgtagggtgcaactaataattagattattattg  
atztatctgcttgttttagtcaatacaatgtcagaaaatagaacattgcc  
catcagagttcatcaaatgtcttcaagtgtctgactgatggccacaaacc  
aaatataattaagtttaaaatgacagatgataaagaaaaccagcaattatt  
cacacatgagcagctggaaccagcgtatattttggctttggttgcttaaaa  
aggatttcaacaattattcaaatataaacttttttcatcctatcttatct  
catatagtcagaatggttgacaccccacactcggacatgaaaaaccattt  
gcgggtgtgacatcatcttgtgctcacattgtcctcctctcgctctgcagG  
AGATCAGCAAGAACGCTGTGTTTGTGGAGGGCACGACTGGGACCCTGAC  
ATCTGCCAGGGCCAACCTGGgtgagtaaatcaggaaaaacttcagctcca  
cgcacattaaaaatctgcttctcctgcccacagctcatctagcctccccg  
aggaacgaaggttaaaactggaagatgtcatgctaagttgcgcaacatcc  
ataaaaacaaaatctgaaacactcctttacgtagtttgttccatttttc  
tgacgacaataaaatgctgtgacttcagaactcaatgtctgcaccacaga  
gccccagggacccaacttcaaacacacagcaggggggaaagaggactga  
cactccgtgttcccaaaacctcaaccgcaggggggtccataccccaccat  
agccccgtctttaacagcctgcagatcctacaaagaaatctgtgttgttc  
agtctgttcttattttgtgggtgaactagaagattggtgtttttttttt  
gcacaacagcaactccttccctctctgggatttctggatacagatgtgtc  
aatagcacagatcaataccaacatcccccttctccgcccttcttctgctc  
atacccgagttttatggtgtcagttaaattgtatcccaggatgggttttc  
catgatttacgcagataacaaacagttacttcgacatctccagagaaaca  
acatgaaacagatggttgtgtagtgaggaatttgacttattacgttac  
ctgtgtgt  
gtatga  
cagagcttaacctgcttgaaaagcattgacgaaacatgaatcacgcttaa  
cgggagcccagtgccctctgggcccttaagttatctgatataaacaag  
aatcattcattccaaaacaagtttattattgttcaactaaaactaaactga  
aaaagatttttagtgaatagaaataaaaaataaaggaaatgtcttagtt  
ttagtccttagtcaatcaacacaacaagcatgaggaggcgttggtgttta  
ttgagacagggatctctaatactgactgtgaatcagtggtttgtattgta  
atctattctgaacttcttaaattagccccctgacaattaacccccccata  
ctataattaaaaaaaacaagaattatcactgaaaccattttttcagtttc  
atgtgtttctttgtgtatcagGTAACCTGTTGGCTGCTGGCGGCGCTCTC  
CTGTCTGACCATGCACCCACGCTCTTTGTGAAGGTGGTGCCACCCAAACC  
AAACCTGTCCAAGCCTTATGCAGGGATCTTCTATTTCAGGgtaagtga  
gttagatttcatgcacaacagagaacccttgactccctgaaccacaagcc  
ccatctctgctggacatgtcacctgatattctttacaaaagcaaatact  
taaaataagctgtgacgggtacagaaaaagtaacttaaaaacacatttgta  
ataatgatgaagtttaagtttgagaaccagttgattttcatccccatgt  
ttcatctgtgcaggcaaaatctatctgtttatctgttttttatagtatta



aacattagtagtattggattggttttaaacatgtggtatcaaattatcaatact  
tttccatccgaaattcatataaatctaaatgctgacacagaatgagcctc  
actctatgcagaaggcaacactggtccccaaaaactcccuaagggttcc  
actgtggcaattgatttttgggtaatatgtaagtttgtctgagaatatgc  
actacaaaaatacattatcaagtactagggatgcacagaaaccactttgt  
tcagacaaaaacaagtatttacatttgggtacttctgatactgaccga  
tacaagtcttattttataccattacagttcttaacaatgactaaatggttac  
taacgctgttgcttcgctgccatgagctcagatcggaccatcccaatcccg  
cactgatatcggtgcatccctaacatcccaacttcaacttactcactg  
tactcaagtcttcagccctgactgatgctgactcaagtgacatcactaga  
tgcaatgtattagttactcttgaaggtgggtcctagctagtttcaagtc  
atatttttttagctgatattaaagttacatggtccatattccaacata  
gaggggggagaaatacagcgttattgggcgtccaacagtgttcggtcagtg  
ttttcctgaactaccgtgaggtcagttattggtgatcacaggccaaata  
tgacacacagtttgtgttgtgtttgttaatactatatctgagatcagag  
gacaataaaagcataaaagattacatttgatttatacttgttatagtcac  
actggctcgtctcatgtaatttcatgtaatagtttgactttatctgatct  
ggctttatcttttagactttgcctattttcagaggggatgcctatcttct  
tatagctgtcgctctggaatttaattaatggatcaaacaggtatcaactc  
atcctggagtcatttgcacgggtggtctcacaataataggagacaacc  
cataaaacctaattctttatcgcctcattagaagtggtgatccaatctag  
ggagttcattatcttactggctttgacatgcacagatcaatatcaatatca  
ccgtaaaagacacataaatcttgtcaagcaaacacactagttagatatag  
atcacttttacgggtgggtatttgtccctggagctttggaccttttagagac  
tgttaggggggaatgtgacatgacttaacaagcagcaggaaggactggaa  
actagctttgccctgttaggggttatgggagagcagtcacagatgcaggt  
agtgactaccctgggacacacacacacacacacacacacacacacacac  
acagctgtaggt  
atgaaaggccagtgagggctgctctttgccgctgttgtgtacacacagc  
agtacagtacagcccatagtcatgaccagtacctgcctcagaagcgct  
ttaatagatttattcagacagagagaacagtatgtttatttcttttttatt  
gttctcaacaacagctaaagccagaagtagtaaatgaagaaccagctctt  
attgctgagccaaatgatctggcccactaaaagcagctgtaattcccatc  
attaatctacgcataaatgtgctcccacccccgtagctgccagtgctttc  
gtactttacgcataatatttatagcctggatgaaatggatggattctcgt  
acaatcttgtgattttgtgagcccgtgaatctaactgccattcaaggtta  
cgactttgctggttgtgggttactctcatagcgtcgcatttagcttatttc  
agcataaaagctctaaatagccgctacactacatgctcagcagcaaac  
agcagacagacaacaattagcaactagctgggtgaacataatagtgagcaa  
aagaaaagacaaaagagagcgaatattggcagaaaggcagaaacagcact  
tcatatgattgtgaatattatacatcaacttcaactgtttacagtttgttt  
ctgctgccccaggtggctaaaaaaatcagctgttgcctggttaaaggat  
ttgcctctttggatttttcagtcagtgatacataaaacttccctcctgatt  
cattacatcccttctctctcttctctctctctccctgtgtgtgctg  
tgcagTTC TGCCAGTATGGTGAGTGGGTGGAGGTGGTGTGGATGACAGG  
CTGCCAGTACGCCAAGGCCGTCTGCTCTTCAGCTACTCTCACACCCGCAA  
CGAGTACTGGAGCGCCCTGGTGGAGAAGGCCTATGCCAAgtcagttgcca  
ctaccagcatatgtttctgggttgaatgtctgagatcaccactctttt  
actg  
tgt  
agataactttctcacctctcataatgtagGTTGATTGGATGCTACGGAAGC  
CTGAAGGGGGGCAACATATCCGAGGGGATGGAGGATTTTCACAGGAGGCAT  
CGCACGCTCTGTGCAAGTCTCCTCTCATACCCCTCGAGTCTCTGGAGGT  
CTCTGACAGCTGCCCTGTCTCGAGGAAGCCTGCTCAGCTGCTTCATCCAG  
gtacatacacacactcaataatgttcacactgcacgggtggatgctaattt  
agatccacttagatttctctctttgtctccgcagGCCAGCAGCTGTAGTG  
AGGTTGGTAAAGTGACGGGAAACGGGCTGATAAAGGGCCACGCTTACGCC  
ATCACAGACACCCGACAAGgcgagtatcacacagagatgacgctgcaggct

gtgtagcagtggtggttctttagtgctctgacttatgttcttgttct  
ctgcagtgattagtttctatacaaagaccctgtaatctaaagttattta  
tttattattcatctcacctcatgtcaaactatatttatttaatacagaaca  
actaatcttaggtcaatacatttaatctaacttaattgtatctaactca  
tctcatcttaaaataaataaaaaaaggataaaaacagacaaaacaatctt  
agaaaaccaccctttttgtaaatcagatttgacttttctcatgttaaatt  
cttctctcttcatgtttcagGTGAAGAAAGAGTCAGAGGAGGTTTTGTTG  
CTGAGACTGAGGAACCCCTGGGGTTTTGTGCGAATATTGTGGACCATGGAG  
TGACAAgtgaggaagtctcctgtttggtgcatgtttgtgagagaaagcatt  
cactcgctcaccgatttcagaccatccacagatgtaataatctctttgta  
tgtgtgtgaccgcagGGGTAAAGAGTGGGAGGACGTGGACAAAGCAGAGA  
AGGAAAGGATCCAGTTGAATAAGGAAGAAGATGGAGACTTCTGgtatgtg  
gcagctgatgaaacacgaccaatgaaccgaacacaataagatctctgacg  
taaactctcctctccttcagGATCAGCGCTGAGGACTTCTCCAAACTGTT  
TGATATCGTGGAGCTCTGCAGTGTGAATCCTGACACTATTGAGGAGGGAA  
ACACACCTGACTCTCAGTCCACCTGGACCCTCAGTGAACATGCGGGATTC  
TGGGTATCGGGGAGCTCTGCTGGTGGAAAGCCGTAGATACAACAgtatggt  
tatgactttatattatgtattcaagtaagccttgccctagagatcatttaa  
atgtaaagtatgtcatttctgttcagtccaaaagacgctcgctcaggaggt  
tttactggaagtaaaattatcctattatctcctcctcaacaaaaaaaaag  
tccagacctgtggataaaaattggtaaaaacaatgaatacaaatcagtttc  
tctgacgctgttcggctgcgaaacaacatcccggacgcctgctagttgag  
ccactgctaagttaaaccggaggttctactggaagccaaattatctgca  
gaggttttttctctccaaaaaaaaacagacggatgattaaaaccagtaaa  
aacactgactaaagcagtttcatcttaaaaaaacagtggtttgtccatcac  
tgtttagcagacaaaggacgctcctgtagtagctgagctgctgcttacggt  
atctctgcttgcttctctgatcacttaagatcctgatgacttcaatcctt  
tatatggttaaaatattgagtaaaaaactaccaagattttaaagcata  
ttgtaaaaatgtggccgaaaactggatagaaaataaatttatgacagctt  
cttgtagacatccgcttgctcaacagtgatgaggccattgaccgaaagc  
taccataaaagaatgaccgattgggtgtgtgaacattgttggaaacatct  
gggtataacttttagtacacaactcgacaaaatatacaacaaaaggtagtat  
ttatagacattttaatgcagaaatgttacatatctttaaagtatcatact  
ctcctttgtttatttccacagAGTCATTCTGGAAGAATCCTCAGTTCCAG

CTGGTTCTCACAGAGCAGGAC**A**ACGAGGATGAGGAAAGTAACGACGATGA

**G** p. Asn390Asp

TGA**G**GATGATGAGGATGATGAGGATGAGGATGGTAACGTTGATGATGATG

**C** p. Glu400Asp

ATGAGGATGAGGCGATGACTCCTGAGGAGAAGAAGAGAGAAGAGAGGCAG  
AAGGAGAAAGCCAAACAGTGCACCGTGTGGTGGAGCTGCTGCAGAAAAA  
CCGCAGGCAGAAGGATAAAATCCACTTCCTCTACATAGCTTCCACATCT  
ACAAGgtcaaactctctaccactccactcccgatttacttattgattatta  
gatagtttgaacatcagctcttatattattagttttattgagtgggtctaa  
caagaatatccagcagcaaaaagaaaagacaaaaacgaaacaacactgac  
acaagaaaagtggatttgggttacattaacatgggtgggtatttagtacatgg  
caacaattacatagctactgtataaaaccattatattcttttcaagttag  
gctgctccctctggacatatatccactaaagcgtttgtctcttgaccatct  
catttcttctagctcagctcttccagcatcttttcacaagcagctatttc  
cataatttcttccctccacatttccagctctgaggctctttccaacatctt  
agaatcagccgagcacaggttattaatccgggtgtaataactcagctgcg  
ctagttttgtcccaaggagacacaaccttgggtttatattgtattgaata  
aatttgcctctggcttctctaagtattctccatcttctgtagaggtaca  
accattccccccccatatacatcctaaggttcttaaaaccattattattt  
acccgagatcatgactcatgccactttaatgctttatgaaacattgtcag  
tagttgtaggtagttgtccactgggggttttttcatgatggaagtgaact

ttcccctttattcattgcoctactttatattctgtttcaactcacacttgct  
tttggtgttgctcttctttgtaggttccttctgagggtgagtgctcgtgg  
gctgcagatgaatccatttccattcttggattcaaattaatcagaaca  
atgtatgttctttgtaactaaagtaaataatcttctcatacagCTCCAGG  
GTGTGTGTCTGAGCCGAGCTTCTTCATGAAGAATCGTCCAGTGGGTCCG  
TCTGGGAAATATAAGGCCAGAGGtaaaaggacaaaataagtgttatta  
gtaattatthaattaatagtttataaaagctgaacatttgggtgctgatg  
cttttacttgggtaccttttagggactgtttatatactgtgctaatacaagt  
taatcccagttcttttgggtgctcctaatttgcttccacacaaaaccaag  
aaataattctccaactgaatgcaaaagcttgaagaggagaatgaatgact  
aatgcttttagtcccagagtccttgaaaattgagatataattcaagtcac  
tattttatggtgcatactcacctgaagaagttaaagtatgttctttatc  
tgggtgagaaaatttaaatatgatcaataaaaatgttgctttattaaccaa  
aagaagaagattcatttggccaggggtggcaaaaacatataaaaaagaca  
atacaacatacatctatctctataaaaacgtgtattgttttaatatagaat  
tgtccaagttagctgataacttttgggaagtcagtgaaataactcatt  
aactttgtccctcagGGGTGTGTGGAGGAAGCTGCATCTGTACCCGGGTA  
ACTACATCCTCGTGGCGTCCACCTATAGACCCAACCAGACCCGAGAGTTC  
TTTGTTCGCATTTTCTCCAAGACTGGAAACACTCTGGGgtaaggaaagga  
acagaaaatacttactgtagctgaatgacatttttaccataataccaat  
agcctggtgtcagaaaaacagctccttttatgaaccacctcctgtaaatg  
ttgagtggtgcatctccttccatcatagatattctttaaatacatagac  
aaacacttctgagggttccacagcatccctgaatcacctcctacctca  
ttcactttcaacagcagagtcatagtcacccacactcaaacttagctcgt  
gttcccaacattgtactaatgtgtaatttcgaaaattgcaattagtctca  
acaacacccggctatthaaaccacctctcatggcttctgttagcgacaac  
agtcaattatacagcagagagcagttgtagtttgactttgactataataa  
tcatctttattttccagtggtggaaaattactcaggtgctgtacttaagt  
acagttttgaggcacttgtacttgaacttgaatatttacactttatatt  
tctactacactacatttaagagggaaatattgaaacacttctcttattta  
acagctatagttactttgattttacataatthaaacaaaataatctcgtcata  
gatgttgtgaggctgataaaacctgctcagcttggagttatgcaaaattc  
tgtttgggtttacatggtgtcacctactataagaaggacaaaagctgtaac  
ttgtttttcaggaccttttttaacactctaaaaggtgccattatgcata  
atgaatcatttttacttcaatagtaatagttttattagtttatttgaataa  
ttatgtgattttactccttttttttcttttaaaaggtattctctattgt  
tgctacttttacttaagtaaaaggacctgaatgagtggtcaaacagttata  
aagtataatttaagagagcaaacactgacaatgtgatcttgtgtgtttcag  
GACTGAGGACTTTACCTGCTCCTCCGGCTACCTCCCGgtgagtcgtgta  
cagtaaagcaccagccaatagcagctaaccagaagaatatcatgtatggt  
tgacatgtttgtgccgaacagGTTATGGCAGCTCCCATCTCCCTGGACGA  
TCACGTGAGAGTTCAGAAGACTTTTGATGAGGAGGCTGGCCCAgtaagaa  
ttactcatcactgcactttacataataaatgtgtaacttcgggggacctt  
ggttaaacaattcaaacctgtttcatctgtcttcccctgcagGATGACAG  
ACTGAATGCCAAGGAGCTCATGACGCTGTTCAATTCAGgttccagtatca  
tgtttttcttttaatagcagcatctgaaaatgacacaaaagcttcacaaac  
cttcacctcaagtgatcttgcctgtataataacctataatggccactagg  
tgggagcaaaagtagtgacatgttccctcaaaagttggaacagtgaggctg  
cagaggtcaccagtcctagacggaggctcatagctgcagtcagataaagta  
cagttgagctgggttaaaagactaaacttgtcctcaccttcacctttcctc  
aacttaatccaatttaaatgcttatttttcttctctgcatgaatctgt  
ggctttctccctaatacgcagCTCTTGTCAAAGATTACCATCTGCCACTG  
GAGACATGCAGGCAGCTCATCTTTGGAGAGGATgtatccttttgcctca  
gtataatcttcaatatcacagagtccttgcagtcgactacagtacagata  
tgggtgattcaagttatttattatgagttaacattataacttctgctgtt  
tattgacttctgctcgtttacacttcatggggcagatgctcgtgacg  
aaagagtttaaaaccccggtcctccggctgagtcataagccacccaac  
tgttccctcataacttcatctcctgtcctgttgagatgtccttaactctgc

tgacagACTAAAGGGCTCTCCAGTCTCAGCCGTAAACAAACAGAAACCCT  
GCTGTCCAGTCTGCGCAATCTGCAGgtacagctcagtgtgtgttacagac  
aggaacagacagacgggtgtgtcataattacttattctgatgctgcttcc  
tttttttcagTCCATCTTTTTTCAGTTTGACGAGGACTCTCCGGGACCA  
TGAGCCCCTTTGAGCTCAGTACAGCGCTGCAGGCTGTTGgtatgctcacg  
ctacaccactatatgcacacagatgggtgctgtcatttggtttcacacct  
ttgtccactcctctgatccccagGTATGCAGTGTGATAACAAGGTAAGTC  
AACTGCTGTCTGTGCGGTTTGCATCTGGAGATCTTCACATGCCCTTTCAT  
GGCTTTGTGTCATGTGTACCAGGCTGCACAAACTCTTTGgtaacacaca  
cacgcacacagattcacacacacatccatcaatgcatctgtgccacacat  
tataaactctatttatacagcacctttcctaacaatgttaciaaagtgtt  
tacagaaaaagaagaaccataaaaaactacagggattagaatagtaac  
ctataattgtattgtaaaaatattaataatgaagaaatggatccatgagct  
gacaccagctgggtcaactcagattaatcggtgttttcagtaagctctgta  
tctttttgaccatctgcactaaatctgccacatactacagatttacagg  
cacttaatggtgaatgtaccagctaattgggtgtgtaagatcaatttatt  
aatcaatgaactttgccccaaaagtgtaaaatatagacacacacgttctt  
aaactccactacatttatctaactgctaataactagttattgggtttgtt  
tgtgtgtttcagatgtctatgagttgtagcagttccagataaagaaaat  
gtaccctttaattcctcacaactgtaaaattatacaatgtttaacaaaa  
aaaaagcaaatattagaaaactactcagatttgggcaacagaacttgat  
caacacatgaccctcagatttatcttgtggccctttggaggggaactgat  
ctctaggttgggaatcactgcacaaaactaccaaactgtacataaagtag  
ttaaactaaactagctccgtctgcaacagtaaaatgctgctttcccagtg  
ttgcatcagggttaacaatctaataatataacacaatataataaatatct  
cacagtgagactgcagaacgggtacttttacttttgaaactttaaatat  
atthagtcaatatagaattatcagcaaaatcctctctatccacttttagt  
aggatgaagttcttttacttghtaatggagtattttttacatttttgtatt  
ggtagtttactcaagtaaggatcgagttagagtacatcttccactgctg  
aatacaggaactgtttctatgattttactgtttcaacaacaacaaacta  
atataacatcatatatcccgtgatatgatcatgggtgtgtgacgttctgca  
gttttgcttttagacgactgatgctgctcagtttgtttacatgttaacaggt  
ttcatgcatatttgcaactatgactaaataaactccttatctctggatctca  
gtttttgaaaacaaactctaaactcgatgcagaagttcctgaatgttgag  
cctttgcaaaagatactgcatggtagtcatttccctctcctctgctcctca  
gCTCTGTATGAATCAGAGACCAGTCAAGAGGTGAAAGACAGAGGGATCAA  
CTCTgtgagtacctcatcaaatgtgctctgttatgtgttcacactgacct  
gcacctgaactgtagtttttgactctctgtttctgctctccgtccgtcca  
cagtggtgcttccagttcctgacaatgtgaagaggctttatgaacaaaca  
gggtctctccgttagacctgagccacagctctgctgttgattccaaaacat  
agacaacattataagaactgtattttaaactgttctttcacgtgagctt  
tattccaaagcaacagcttgttgcttcatctcgtaccattctcatatttc  
tggctatagccttgatgttgggtcaaggtcagttttatagtcagtttat  
aatacaagattgcaaagttaaatgcagtggttgccccctccacacagaga  
ataaacagatattcacatatttaaattacaataggataaaaatggacaatg  
aactagaataaagtatataagtatataaatggggagtaacggattacaca  
caactgagtaatgtaatcaggatacataactgtgatgttttacagttaca  
gaaaaaatatgtaattagattacagttaaatttaagtaaaaatggggatta  
ttagcaggattaaaatatattttaaaataaagaacaaggggcatgtgtt  
tgactccgacctgtggccctttgtgtatgtcacccccatgtgtgtgtgta  
ta  
tatatatatactgagcagagagcacatttttatgctaaaaaatcttcatt  
ttcttttataaagttacattgttcttttgtcttatagaaatatgtaaaag  
tcatctcattgatatttcttctctgtcttatttttctatttggtga  
tgtggtaatccaaaagtaactgaaactaatcaagttacgttactttaata  
ttgtgatacttggattaggttactgactacatttgtttttaatagatctc  
tttatttttaattgatatagtcattaaaacatttgcacaatctctttc  
ccatctcttcacctcaacaaacacatacatattcagcatcctctaaact

tatcattaataccaacaatccatcatcagcctcagttcatacagaagagt  
attgaatttataaaggtaacagtttatgttttgtatattgtgaacatggt  
tgatccatgtcctgtcaaagtgcattgggtttatacatgatTTTTCTGGGG  
tgcaatgtaacaataattctctccaccaaaggatgcttggatttccact  
TTTTGTGCTGCTCATTATTAATAGTATTAGTTTTCTCTCATCAATATTA  
ATCTCTTGAGCATTTATACATTACCCAAAATAGATATTCAGGGGTCCAG  
TTAATACTTTTTCTGTAGTATATAAACTCTGTACATTTTTTACAGCCAT  
TTAGTAATGGTATCAGTTTACATTTTTAAGGTAACCCCCAACCTGTAT  
ACACACAGGGTACCCATATACACACACAAAATATGTACAATAAGTGCATA  
TAATGATACCTCTGTATGCAGCGCCATCATTTAATAACAATGTAACACTG  
TTATATACTCCCCAATTTAATAAAAATGATTTTATAACTACAGATGTGT  
GTTTGAATGTGTTCTTTTTGTCTTTTCTTACGCATTATAACAAGAAAAT  
GTCCCAAACCCAGATATAGCCACATTATTACCCTTTTTTCTCAAAGT  
AATCCCATATTTTTCTAGTTGCTCTTCAAAAATGGGTAATGATGAAAA  
AGAAAAAATTAACGTAAATGGTACACATAACTGTTATTACACAACGTAA  
AGAAAAATAATCACAGCAACCCCAACAGTTTAGTCATCCATGCACACATG  
AGCATACCTGGGTAATATCTGTGCACACACACAGTCAGAGTGAGTACTG  
CCTGCCCACTGAGGGTGTGAGGGTGTGCTCAGCAGCGCTACACGCAC  
CATCTCTATTTCTTATCGCACTGACGCCACGTACAGCGTCAACACACACTC  
GCCCCCTCTCCACTACGTTCCCTCACTCCCTCCATCCATCCCTCACTCT  
TTCTCCCCTCTCCTGTTCTCTCTAGTAACGTCTGAGTCTCACAATCTA  
CATCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTGCTACACGCTGGCTGCACACAGGTG  
CTCACATGCACACACACAAAACACAGACACACACACAGACACACACATACG  
TGAGCAAATGTCTTTTCTACACATGTAGCTATTAATAGCACCTTTTTTCA  
CACACCATTTCTGTTTCATCGTTAGGTGAGTACACACAGGTTGTCCTCGG  
CAACCGTCCATCTACATTTGTGATGGAGGAGAGTGGAGGAGAGAAAGAGAG  
AAACAGTCCATAGATTTCTTCTAGTGTCTGGCCTCTCTATCAGCTCTACC  
TGTTTTATTATTTTTGTTTTCATTTTCTCTTTGTGTCTCTGTGTTCA  
GCTGTGCAGAAGGTCAAGCAATGTGACAGCTGTGGCATCAACAAGGCCAG  
TAAAATGAGGTATCCAGTAGAGATATGATATTAATTTTCAAGTTCAATT  
ACTGACTTCTCTGGCCGATATACAACGATCAGCCATAACATTTGTGTTGA  
GGGTTAAGTGAATAACACGGATTATCTGGTTATGATGGTTCTGTCACTG  
GGGTGGGATATATCAAGCAGCAAGTGAACATTTTTGTCTTAAAGTTGATG  
CGTTATAAGCAGGAAAAATTTGGCAGCGTGAGGATTAGAGCGACTTTGACA  
AGGGCCACATTTGTGATGGCTAGACGACTGGGTGAGAGCATCTCCAACT  
ACAGCTCTGTGGGGAGTTCCCACTGTGCAGTGGTCAAGTAAAGTGGTCCAA  
GGAAAGAAAAGAACTGGAGACAGGGTCAAGGCTCATGATGCACATGAGG  
AGTGAAGGCTGGCCGCTGTGGTCAAGTCCAACAGACGAGCTACTGTAGCT  
CAAACGTGTGAAAAGTTAATGCTGGTTCTGAAAGAAAGGTGTGAGAACA  
CACGGTGCATAACATTTATGACCACCGGGTGTTCAGGTGGTCAATGTT  
ATTTGGCTGATCGTGAAGATAACAGATAACTTTTTCAAAAATAAGTTGATAAC  
CTGCAGTTTTTACACACCTGATGGTCATAAAGATGTAGTGAGAAAAGATG  
GATGATTTAATATTTATTAACCAGATCCAACATCACTATTGTTAACAGA  
TCAAAATAACAGTTCTGACTCTTCAAATGTTTCAATAAACCTAAAGTTCTATC  
AAAAAATCTCCAACCATTTCTTTGGTTTTAATAGAACATAAAGCCTATGA  
ATTGTTTTGCATAAAAATTTCAAATAAATGATAGACCGATAATTTCTTGGC  
TGTAATTTGATTATCCAGATAATTCATAATAATATAAATGATCGGCCGA  
TAATAATAACATTTGCCCTGATAACTATCGTGCATCCCCACTATCTAC  
AGGACTCAGTATAGATGTGCTTTTACAGCCATGTTAGCGTCTCTGTGAGG  
CTGCACTTTGGCACAGTGGTTCTTTGATCTAAATGCTAATGTTAGCATGC  
TAAACTAATTTCTACTAAACACAAAAGTACAGGTGATGAAGAAGTCATTAG  
ATCTGCAGGTTTTATTATTGGACAAAATTAACCTTTTACCTGATGATGGCA  
CCTGATGAAAAGTCAAGAGATCACCAAAGTAATTTCAATTCATCCTGAAG  
GGGGCGTGATGTGTGCAGAAGGTTCTCTCCAATAGTTGAGATATTTTAC  
TAAAAACCAGAAATGTGGACCTCATGCTGGCGCTAGAGGAAAAGTCAGTG  
GATCACTAAGAGTCAGAAGGCGTCAACCTCATGAATATTTATACAAATGT  
TCAGCAATCCACTAAATAGTTGCTGAGTTGAATCGTTCTGTAGCATGGC  
TAAAAATCAATCAATAAACATTAACCTCTTCGTTATCTCTAATCTTGACC

aaactcaacactaaaacattaagactgacgtaaatatttgtcatctgccta  
caaacttaatgaatttacaatcaggtaatagattataactggcatgtaga  
gcttgaatgaagaagacttaatgtgctttttacaatacaatacaataca  
aaatcacctttaaagtcaaagtgaaaatagatctctacaagcaatata  
aattaactacaaatataaaaattcaaataaaaatactttatactcctaagt  
attcacgcctttaaagggcagacctaataatcatcacgcctgcagccagt  
tggtttgtacaagtcataataaataataatctcctgttttaggagctg  
tgtataattcattcataaaccattacaaaacatacagaatatcgcatggg  
agtctggtatttctgaaagggtgtgaacaatgggttcttaaagttgcag  
atagtgaagtctaatttttctaacagatccaggtaaacactttacttta  
cactttactgtaaaactgtgtttattattaccatataatagtgtgttata  
agcaacaaattgcttataaatactgtatacagggggatggagttaaata  
aagtcttctcacaatcttataataatataatattaacaacaccacaga  
ttccacataatagccccatcagatgaagtaagagaaacagtttgtggct  
gatccacaaggatataactgtaaaactgtgtcccctccctcatagagagag  
tatttattttgtctttctctctctgttgatttgtttctctcgcagcgg  
ctgtgctcatccctccacctgctcctcttctcttctctcctccc  
tccctccctccctccccagctgtcctgtgggatgtgatgatgctctgac  
aggcttggcgtctgttcttggaggtgctgggtattttgtggcacagcggc  
gggggctggtacaggaatagtgcggagttgtagtgtatagtgtgggagt  
gaagatctggggagggtgggatggtttgagaactgtgagattttaaggc  
atgtatagacaggaggagaccaggaggattgcgtaagtggctccct  
ggctacaaatttagcctggactcgctcacgcataaatttgatgagcagt  
ctatctcagtcgtcagagctggggattttaaagatgtgagtggtgttgg  
catgggacgtagggtgtatttatcgtgctgtttatttacaagtcgtgaa  
gactgatggtggctaatttgagatgcaattgcagcatttgcacacagc  
acagcacctctccccttactctgctctgttccctcatcctgttgttgcta  
tttgttttattaatggcagtttgtttagatgggtgtgaccaggcttgtc  
atagtctccgactgtgccacagaaatactacactgatgtaacatctcact  
gaaactccttttaacagcaactttacttcttgttcaactttatgacat  
caataaacgtggacagcaacaagagatctttcatgttaattcattgattt  
tatctatttttacttgtgtcctctcttctgtctgtttggatgtgtagat  
gtctgttttgagtgattttatatacagtagaaacatctcaacagtcacgac  
aattttgacagtcagtcggatttggctgttttttacagttcagcgacaa  
acgaatctccacaatgtacaattatataaaaattgctctacaatagatca  
caagttcctgtgggtggaatgaggctcacattttcattgcctttgttcat  
catctgtgatgagagttctcagatttccactcagtcagagaaagtaaaag  
tgttagttctgttataagaacaacatggagcatctctcctgccaggctgc  
tgcagcagatgtcggccgacgatacaatctcaggggatggcaatagaggag  
gttataaccacagtcctggctcactgacagtcacactatctataactaata  
ataccatctatactatctatcactcaaaggggactttggatcgggtgat  
ccctataaactatgtgaccagcaatctcgaaagggttaaccctaaaactccg  
taacagtaaaacgcagagacaaatcaaatattgtctgtaatgcaacagag  
tgagggtttttgttgtttcttaattgaaataacatcaataacttgaaaac  
aacagtttgacaaccactcagaccaatgttgttactattcacaggagaat  
acggcttcagtggaatcaccagctccacctccatgcaattcctgcaatt  
cctgcaattcctgcaattcctgcaattcctgcaattcctgctgatctct  
tgttattcctaaaacttgaaaatgtttcatttggattaaaggatcctca  
gctaacttcttctcccactggcaagccataatctccttttaagagttct  
gtcatctgacaagatctaaatctgggaatgtgagacatgggggtgctttaa  
gctataaattatacagttttaaaggagagtttttaaaaaatgtattta  
tctatcttcttctccatactggcgcagtcgctatccactttttgttttag  
ttctttatataaccaggaatgctgtgtatgtttgattgactgggactgaga  
gaggggggtgggttagggataagggtgcttgaagggaccttccatcactctg  
tacacataattcattaatttgtcctcaataaacagttgttttaataat  
aactataaaaatctgggtgtgggttaaccagggtattcatcttacagtaag  
tttagtgccgactgcatgttgaatgctctgtaatagaacatgtaagaagc  
actagtttaaatgtgtacatcaaatgtcatgtctttttggatattctgct

gccttgcatTTTTCTCGGCAGCATTTCATCTTTTCAGACTCTCTGCCTGT  
CGACAGAGTAAAAGCTCACAGTCGACACTCCACACTGATCTCAGCAGTCA  
CTTTAAACACACAGTTCACTTACAGTAAACCTCTCACACAGGAATGTTGG  
CTGTCTGGTTGAATATACAAGAGCACACAGCAGCAGTCGGTTATTTAAC  
CACCTGGAAACTAGCTGCCATCATTTTAGAAAACCACCCCGTAACATGAC  
TTTGTGTCTTATTGAAGAAGATGAAGTTTCAAGAGACTGATGCCTTGTG  
TATGAAGACTTGGGCAGCTGATGAAAAGCTCATGCTTTAACTGACAACCT  
CCATCAGCAGCATGCCTTTCTGTGCTTTGTGCCATTATGGTGGCAAATCT  
CATCTGACGTCTCAAACAGATGGAAAGAGAGCTGCATCATGCCACCGTGA  
TGTTTACCAACATGTACCAATGTGGTTACATCACCCCTGACAACCCCTG  
CCTGTCTCAGGCCCCCGTGTCAAGCATAAAGACACTGACATACAATGATG  
ATGATAATTATCACAACGATGAGGACAATGATAGCAGCTAAGACTGGAAG  
CTCTCCTAAAAATCACAGCAGCCATAGAAAATAATACCCGGTGGGGGTAT  
TTATAGAAATCCATGCAACACAATAGACATGATAGTTTGTTACAATCCAA  
ATTACAAGCTTATGGAAGTAGGGGAGTATAAAAATATACTCATAGTACAG  
TGTGTATCATGATCATGTGAAGTTAATACAATTAGAAAACTGTGGTAA  
AACATTGTTTATAACAATACACTATCCTTTCCAGGTGCAAAATCAAGTCA  
AATTCATAATAATAGAGTATAAAATGCTGAAAACCTGTCCATGTGTGCAC  
AGAGGGAGGAATGTGCAAACCTAAACATCTAACTGCTGCCGTGAGTCGTC  
ATGCTTGCCTTACTCAAATGCCTCCAGCAAACACTATTTAAATCCAC  
TCATGACTCAAATACCATGTCAACACTGAGTGTGTGTGCTCAACTGTTTG  
TATACTTTGTACGCAAATGTGGTTTCAAGCACCTCATAATTATTTACAC  
AGCTTACATAGAAATTGCTGGCCAGTTGACAGATGTGTTAAAACCTAAAT  
ATCCCACTGACTGTGTACGCAGCATTCTTAAAAGTTGACCGTATGCTTT  
CATTGGTTGAAGAAGTACTCAGATCTTTAATTAAGTAAAAGTAGCAAGGA  
CTAAATACTCTGTTATAAGTACACAATTAATAACATTAATAATGTACTTAA  
AGTACAAAACATGAAAGTACTAATTGTGCAGAGTAGTCCATTTCAAATA  
ATGAATAATATATTATTGAATTAAGAATTATTGATTAATATGAGCAACAC  
TTAAAGGTCCAGTGTCTATTGGCATAAATGTAATATCATTTTCAGAACT  
ATGTTTCATTAGTGTATTATCACGTGAAAATAAGAATTATTATGCTTTT  
GTTACCTTAAAATGAGCCTTTTATATCTACATACACTGTGGATCGGAACA  
CAAAATGGACAACCAACACTGTCTCTAGATAGGGCCATTTGTTGTATG  
TTTCTCCTTCGCCTTGGAAAGGGGAGGGTGAAGCGAGGGAGACTACCCG  
CTCTGTGCCAGTACATCGTACACACTGGGTCCCTTAATCTTGCAGCAGGT  
AAAGGATATTTATACTTCCAGGTAGCTTGTGAATTACACCAAGAGATCAA  
TACATGTAATGGAAAGTACAGGTAGTAAAAGTGTACTTCAATATAGTAC  
TTCAGTAAATGTACTTACTGTAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATA  
GATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATA  
TAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATAGATA  
ACAATGAATTCATGCGGTGTAGAGGGGAGAGGGGAGCGTGCAGAGATGAA  
GAGAGGGATAAGATGAGGACAAAAAGGAAAGAGTGAAGGAGCAGAGGGTGA  
GGGGTGGGAGCAGTGTGTGGGCACAGAAGGCCAGCGAGGTGAGGGGGATG  
ACGGGGACACATGCAGGTGTGTCTCCTGACATGTGCAGTGTACACAG  
TCCTCTCTTACCCCATATAATTTTTCTCTCTCCTCTTCTTATTGGATAC  
AATTCTCATCAGTCCCTCTTATCACCCTCACTCCCTTTATCTCTAC  
CTCTTACTGGTCCCTGAAAAATAGGGCAGTCTTATGTAAGGAAGAGAGA  
AGAAGTGGGGAGGGGGGGCTGTGCGATGAGGAAAAGAAGGTGAAACAAA  
GCCTCCTGGATAGAGACAAGCAAAGAGAGGATGAGTGGGGGGAATAATGA  
AGTTGGCATCCACTCTCCACATCCAGGTAGAAAAAGTCTTAAATAAATTA  
TGCAGTGTATTTCTCTGCATTGTGAAAAACACTGCAAAAACAAGTATATC  
CTGCTTTCAAATGGTACGGTAAAAAAGTACCAATTCCTGTAGAGTGT  
TAAATTAATCATTCTAAGCAGTGAATTAGTATTGTGGTCCAGGTACTGT  
CAGGTCTAATTACCTCCAACGGTTTTCTGTGTGAAATTACACCAATGCA  
CTGTATTTATCAGCTTATTGTGCAGGCTGTAATGTATTAGAACAACAAT  
ATCTGCCTTGAGATTAAAAACAGTGACTATGATGTTAAATGCAGACTT  
TAAGGGTGTTCAGATATTTGCAATCATGTAGGGTTTATAGTACACACTG  
TAGCTCTTTACCCTTGGGGGGTATGTGCAAAAATGTTCTACATCAGGT  
TAATTATAAAAACCAGTCACTTAACTCACAGTCACTGTTAATGT

caaatcttatgtgcaggagaggaatatggcatgaaaacaaaacctaatac  
ataaagactgccagtggtggaaagtaatggagtagctttattgctcaag  
tacaattttgagttatacttggtttttacctgagcatttccatgtcatgg  
tactttatacttctacctctacatctgaagggaaatgggtgactttttat  
tccactacatacattttacagctatgggttactttgcagttagatacaaag  
cagctctttttatttaatgcactattgtagatttaactatgtaaaatagt  
aaaattgtctctatctcaaccaacaacaataaaaatcctacattaatatta  
aggcataagtaatagcaatccaacagtataacactcacagtatatttatg  
agtactgttgcttttagattatgccaataatacgtacatacttttaattaa  
attaaatgttcaatgcagaagtgtttttatttttccagttttccactttt  
atthaagtacaaaaatctaaatacttccctttagtgcactctgtattcagtg  
ggaagtggaggaaatgtaggcgttttttactgttcagggttattatgtaa  
aaggagaacaatttctatacatcaaatcaaagcagtcagctcattactat  
tgtttcatttcaaatggaatgtgttgaggtaaagagccaaaacaaaaatg  
gtcctaataataacatttcatgttaaaaatcagaatcagctgtaacatgaa  
aggtggttagaggtgtaaaataataaaaatcagtggtgaattcagtttagc  
tgcttcagtttgagagtatcgtgtcacaacctaataagaacagatccatca  
ttactgtgatcattaacatccgtttcttcaacactgctgtgaaaaaggaa  
gtggacgcatagtttcaaacgttaggaagtttcatgtgtaaatccttgaa  
atgaaaaactcttaaatcaatgcctcatcactgtatttaacgaaagtat  
ttgaccaaatattctgagttactctccctctgatctcatcctcattctc  
gctcaccctcttgctcttgctccctccctctctttggcactttgcctctct  
gactggcagccagcctgttgaaagtaggctaggattgacgcgctgcttgt  
gtctgagtcacagagagctgtggaatactgaaacccactgattgcattta  
actttaggcatccgactcccacagagcatgatatacaatagagccatccg  
ctctgcttctgcacctcgatgctgacgtttatggctgcatttaagcag  
aaaaaaaaataaggaaaaaaaaagcgcacccaattgttctgacgctgtgaaca  
attgtaaagatggttatthagagacagattaagtaatgatctcatttacc  
acatactgtattacagcacaactcaaatgtgatcctacttgtgggtg  
ccacgccagtggttttaggatgataccaatgaggtgaataatgaggggt  
gaaatgcaaaaaaatgaagtacatcatcttaattttctgccattgtatg  
ataacatctctctcacgcaaagcggcgaagcagctgttttaatttgtgct  
tcatcatcaagtactgtcaagagcctttttacagtaggtcaggcatgcca  
cggctcactcacctggttaacactgatggaaatgagtgcaagagggccgat  
gctactctttgcaggggtgaactaagatgacgtgagaacatttttgcctca  
taagagcccacagccgaggtgtgacgcacatgcacaattgaaatgttttacc  
ttctctacagatcactataaattatcgctgtgctgtgtgctgtgtggga  
tccgtgaaacacacaagctcgttatttaactggaaagccacaaggattac  
accgtataaacacaagtagcatataacataaacaggacaaaaagtgagcggcg  
agggagccgtgtgctgaagcagggaaacgggaaaaactggaaagtcaaaag  
tgtaaataatgaaaccggctctcacacagatacagagaggggtcatggga  
attttccctttcagtcagagttttctatcaatgtgggtctcgaccgtcca  
ttgaggtcctgtagagtctgtgggagatgtgggtgccagggctgttgctc  
cagcgcacatcaatccttgtataaccgaagcaaaaagctgtctctgcacct  
cagcagaaaagtcaggcttttaagttgctgcctatgtgagggagttcggct  
atctcgacaagaagaagctccctgtagcagcctgagtaaaagcagatgttg  
tactggaccgtcatggagaaaaggaagccagggctaaaagatgagacttga  
ttaccaatttatgtgtttcactgctaacttatggtcacatgttttgggc  
agtgggtgatgcaagctcttggttaaagcttccacactaccttctttcatt  
taaatcttgtaactatgtcatgaaagaaatctacttaaggagacattgtg  
tagtgttttaagtatttataagctaaaatcaatgccactgccccggcac  
atthgaaagctgcactgcactttagttcataatggaggatcatacttat  
gccgagcgcagggagaaggaatcctcgtcgcaaaaaagggaagggga  
atthaaaaaggcaacgtgaccggagaattcaaaaaacgagggtaaacatca  
gggtagcttttccaggtggaagagctaataagaggagaaagactttcaa  
agggacgctgaagttgcctgctttctcctccacaggtaggcttttggtg  
catgacggctaccgtagtgtcaatagcatttgaaaacgcgagggcactag  
agagcactatttgtttgaatgcaaaaatacagtttcaccgctagatgggag



aaattcctacacaatgtccctttaacctcagatattaaactcaggtgtta  
ccaatgataactaattaaggttacgttccatttagttagcagagcctctc  
cagtgagccgacagcagctccctgagtcgactgacctgaatggaacaga  
accgtaattagtctactattccatgtcaaaatggctgctgtgaaaaggc  
tcaatgtagtcggatagccaccagagtcctcccagctaagagacatttca  
tgtcttataatttccaatgacataaagggaaattttaactgaaactactt  
taccctgaaagtagcacaaaatcagacagtatctgtctgaacagcactat  
gaacactgcagggaaatcgggagaaggtggaggttagtatccaggcttgtt  
atctggctctctcacacacacaaaaagaaagataaggaagacagattct  
cagctcccctcctgctctgtggcacaactagctgtaagacagaaaattgg  
agaaactgcactctgcctctaataagaaaggttttcatttatcgctcatagg  
aagaaggagactgagggcagctgaaacatgtatctctctctcctgccat  
ctgtctgtagactgtacaggtgaagaacatgagccaaatacactgggtggg  
aaataacatgagcaccttacaacatgatacaattcaatgtggcttcaaac  
ttaaataatctagttgaggtaacgcaaaaaaagtgaatattctcaact  
gcagagctgtttagttcattataaaggggatgttaccctgatgtatata  
ttagcatatatttagcatatataagggcaggttgacttgtaattcaaa  
tgaatcgcaataatgacaatatctaataatattgaagtttcagctttgc  
agaaataaaaaatggaaatgtccaagttcaaaagttataatataatct  
gaaataaaaaatataaatgcaggtctccaactcaagaactcagttaa  
atgcagaacacacaagtcagtttacacaggcttgacgaaggtcttcaa  
cttagccaagaagaattactggatttagacgagaatagatgtgttatta  
aacggttacaggagcagacccgaacccccacctgacagatcttgaataa  
taagcttcagggatcttaagccaaaggctgagctgaaagtcaagtcaagc  
acagcttttccataaacaatctgagcctcagtttcagttttagctttg  
aatacagctaggtgaatgagaacagctctgggtgattattacagcagac  
gaaaaccaaaggaaatagtcgagtggtgagagaaaagctgtggtatgag  
agtatgagacattttgggtggctgaagagaaaagaccgatcataattctc  
tcagtgaggtgggaaagcctgtgagagttatgtaatgttgtgggat  
ggagccagaaggggtgtaacaataccactctgaactgggacaggccgtt  
gcctggtaacaataatcttggggcaggaagacaaggcaaacacggcccgc  
ttccaaaaggaaataggggctggcctctgagcacagcacaaagctagtggc  
tccccgaaaatacgtcaagagacaggggcaagcaaaaacaaagcacaatcag  
gagcgttagacaacactgcgtctatcttttacctggctagcctggagtct  
agaccaccacaagttgtaaacaaaactctcaaggaactaaatagttt  
agcatactgcagtcctcagttaaactacataatctaactcctcgctctaata  
gtagccatgactactgcagtgacttaggcatacacagcctataaagacac  
atctgtctctctgggaactgtatgatgttgtgataccctcaacaaaact  
ttacaagcttgcagatataaaaactgaaaccaactactctttgatacagtg  
tcaactgtttgtttgtttgttatataactatgtgtattgatgatcccctga  
aagcagtaagatgctgagtggaataatccttatgatataaagtcaacttaa  
tggaggtcaattaaatgcaacagaaggtggctaaagaagtgtgcagaact  
accccaataaaaagatctttactgccaccttatccacatgatataagctg  
ctgtgagcaattgcctattcttttttagtgactcatttagacgctgag  
tctgttacattaaacttaaaacagccgcattgtgttgatctgggtgatccg  
cttcttaccacacgctcacaatacaatgataaacaaccagatgcatgaa  
tgtgtgtactgtgcgtgtttcccgtttgcatcttacagcctgcgactgga  
acacggatacaaaagctaacaacagcctacacaaaacaacgtcaactcaac  
cttcccctgtaactgccacacgggtacggcgagtgaaaaacaacaacaacc  
ggcgggtaaaacgggtgctaaaacaacaacaacaacaacaacaagaat  
cgctgcagtggtgcacagattcgccgctgttccctgcacagaaagaatccg  
gaagccatattgtgtgctgctgtgctgactgtcaccggagccgggtacc  
acggaaaccctgtgctagggcgcataacaaaaagaccaaatttatacgt  
ccttgctcagaggcaacggcgtatccatggcgacagaacgctacacaca  
tgcagcagaccctggatagcacaatggccccggcggctgttttaagcct  
atataatgttcttttacgtgggttaagtcgactatttgggtactttctac  
attgttcagacggaaaacaatcagtcctgtgctgtcactgctgtgtgttt  
atcagcacagctagataaaaatggcagtggttagtcagcagacatctccgcg

atgtctttaccctcgccaagtcaagtcctgccattatcgtttatttcccc  
gtgagtggtggctgctcgctcggttatcagccattcacctcaataattc  
cccatcatgaacaacttacatcgaaggagttagtcatcccggttcatctg  
cacagcaccggtaccggcagccggatgggacacagcgtcctccgtgaat  
cctcgtctctgacggtttttgtagcgtgactaataacttgttatcccaa  
ctcttcttttttcttttctctcttgcctcagccttttcacacatcggcc  
cttacacagcagcatgcctgcccagtgacattgtctgacatcacagcca  
aacaacgtaggccttgatatttagactttcattcatgatttgccaccccg  
tctttcccgcattagcccgaggagcaaccccccccccaagccaaaagcc  
agcctccacctgccacattcccactgggtgctcctcatgtaggctataata  
atgaatcactttgtgctcatccgggtgatggttgcaatgacagggcgtga  
ttcccgctactgctgcccactgtccaggacagaattacactgctgttat  
caatttatggtggttttttaatgtcattattgggctgaatgagatgagat  
aagataagataagataagatgtacctttattaattcaacaggctgctgc  
ttttatgaataaatctaattggcaatgtattgtacacagttggaggggat  
ttctcaacctgcagtaaatccacaaatggcaccggtggctgacttcaggtt  
ttaagggagtgctcagacacagatgaaaaggagctttcctcccattaga  
cattaagctcttgagctcagaggactcccagggcggtgctctgagaaact  
ttacagcaggatttcccttgcatgccggggcgggattccgtcctgtagtga  
cacagctaggctacacctcgggtgtgcataaataagggccattgtgtgg  
tttctgatggttccctaggttaaactcaagccttacacgggtatttaaact  
ccccagagtgtgtatagaatataatgtcttatctttatcataactaaaa  
tcatgatgtccatataatgtgcccgtgatttcatagaaatggacgcaac  
aacgctccagaaatgcttataaataatcacagacattaaaggaatattata  
caatgtcttctcttgacgtagccatgatgaaccaagaaatggtccaatc  
cagatagacgcataggtagtcctaaatagatactttccatatttatcact  
caagtttcttaaaatttcctctcagaaattgtcagacggtgagaaatatac  
tcgtgctgtgatagtataaaaaaacatctattattatccgtcggcga  
gggtgagcttctgggtccatttcagtgccagaggggaatccctaaacgtcacc  
aaggagaccaaacacacaacacgcggcacaatattgggcatgtacgtcag  
cggaaactccgacagaggcgggacttgtacggtagaaatgccttggttgta  
gtcgtacaggatggattcattcataagaccagatctgctactgtgcaccg  
taatacaagacaacgtcctccggcgtaccgaggacggactttatggattt  
ataatcgcaggttttgacgagcggataaaggagagcgtccgaggattta  
aagctgaacgagaggacctcttaaccgattgaattgggacacttttcccc  
ctaaacgcggggaaactggattaagcttcttcatgcaacttttttgaaag  
aaaccaggagcatctcaccggggaattacaaaaagatcagcaacggtgag  
ccagtatgtactttatgtggatggtttatagtgtttatagagatcagcgc  
tttagagtggtcggaaacatcggctcaccgctgcttgtcaactctgctt  
aataatcccttaagatacatgtctctgtttataatgctttctcgtgaataa  
cgagtgtgtaaaacattgttacagtagtttttcccttaagtgatcaatgat  
ttatgcaaaactaaagtgatcagcctcgttgccggcgggtttatccaact  
tgtatcagctaatattcttttaaaaagcgataaactcctgggtcatctgcac  
tgtctataacatcagtcgttctctctttacagtaggctacctcttcttta  
gtaatcttctgtgctgcccgtgcctgtcgtgaggtgacatcgcgc  
tctctccggtaaactgcaggtgtctcgttctctctcgggtccctccggggaa  
atgtaccaaggggtccccggcgaccagacaacggatcccgtggaagctc  
gtctccatccatagagtcccaatacctttcctccgtggactccttcggga  
gcccgcgaccaccagcgtccgcaggtgagttattatagattacaaaag  
cctatggggatcatattctgaattaagatgaagtttaaaaaacaaaatct  
gcaaatgttacagctgtttttgtatataaatgcaacaggctgatgcatg  
gtcctataactacacatgggcctatagacctgtgcttactgtatatcta  
taggttaaatatgtgatatttgcaaacatggtttccggataaataaactgca  
tgtgtgcaaattagcaatataatagctagtctataactttgcctaataatag  
tcttttatttttaaatattcagtttcataggcaattattacatagattag  
cctataatagggcacattttgacactatagttttgtatgtggtagtttag  
catgtgatagcctatgtcgtatccaataggaaaaaacagctaataatag  
gttatatataggcctataggatgtgccatcatattaggataattagtggg

ccatcctttacgtctgcgcgaaataagctataatcatataacataaaata  
acaagcatttaaactgtgtaattctatacattgtacaatatataatataa  
gactcagactcttatagacttttttaacgggtgcttcttagcttttattgt  
ttatcggagactgatccgtaatggcggaatccgctgactttgtagcact  
tcgttctgacgtcgcacactaaaaacagtctcccaaagtaaatcaacaa  
ctcaacacagatgtccgtccccctccctccctctatctgtagcccttgc  
ggtagaccaccgggtctttcaggacagcgtgctccgtttacagcacgccg  
cagaacggatgacagagtccggaactctctctacgtaagcgcgggtggcc  
ccgccccgcccggcttctctccttccacgcgctccgctctcctctcac  
aggcctcgccgtgacgtaaatgctgggtctatatttgagcgcctacgtcgc  
gttgccaaggggaacaccgggggtgtgacgggggaggaggaagaagaag  
ggggggggggagacgctctacgagagcagcgattggctcagggcggccgct  
ttcaaaaccgctgtcccaatgtctttacacgcttttaaataaatattaa  
tggcagtcgattctgtcctcctccggtctaaaataaaaacaacaacaaac  
aaaaaaaaagacaagcagcagacttgagatttctgtgggtattttaactt  
aaactgatgcaagaaaaagttgggatagcaacagagattaacaactgtt  
gatttttttccctttgctcttaaacctctaattggtatgtttctaattgtt  
ttcctggtggttagatggtagatacatccacactggttgaaatcacatttt  
atatccagcacttaacttgagttaaaataccatttctatagctgtacatt  
actaactatattgaaatgctgttgttcatagtttataaaaacacttttac  
atattaattatataatgcatgtatctttactagaatttgaaatatttaa  
ccatttaatacaattcaatacgggtgaatttttaataatggatcctcaatg  
acagcactttaatttaataatcttatttaatatgcatataaacaagct  
tggtgctgctgtatcttctgcatctgtttgcctaaaatgtgtatactacc  
ctgtcgtggctttacatgggtgtgtaaaccttgttcttgtgccccttctcag  
gagtggtgtcagcgggagctggcttgagcattgtggacagcgggcccagg  
ggctagtgctcataggggagatgcccgggttcatttgtgccaaccgttaccg  
ccatcaccactagtcaggacctgcagtggtggatggtacagccgaccctcatc  
tcttcccaggcctctggacagagtggttccactggcaccacaacccatgac  
ccagccagtgctactgggtgaccatgatgatgcccaggcccagttatt  
cctcgggggctgcatcttactcctccaagttcagaaaactccgggcccagca  
ccggggccctatgcccagtcagaacccgtagccgcccgtgcaagagaaga  
gtctgtgagtgagatggagatgttagtggttagtaagtgtgtgtgctt  
gaacgggttggttggtgaccctcgcatgttacatatgcatgtaggtata  
ttgtttacatgggctcaaaagaacaagatccaactcctatgtactgtgc  
tcttgtgactgggtgtgcaaaaaacacattcaggggtgtgggtaataca  
aaaaagggtagcctctctctactgtaggaccttccatttacacagacct  
ctaaaggaaatgggggagctcagcactgtgtgggaggaggcataaaca  
agatctaagataccaccaacataaagaaaacattacctagaaagactcaa  
cacaacacatctgactgcccattccagtgcccaccactgctgtctgaaca  
cacaatcacactatttcataaacaaggacaaaacctttatcctaactgt  
taaattgtttttcttcttccatcccagctaacaccccagGAGGAGGAGAA  
GAGGCGTATTCGACGAGAGAGAAAACAAGATGGCTGCCGCCAAGTGCAGAA  
ACCGCAGACGAGAACTCACAGACAGACTGCAGTCGgtgagcgtggccctg  
ttatagttgcccgaatgagtaatgatcataattacatactttatgttacc  
tcccatagcattgaggagtggttaataaatgtgtgcatgtcagagaaga  
ttatggtaatgggggtatttagtgaaacacaattatagccctcaagacagac  
tattgtacctacagcatttatagcccaattaatggactctcatataagcc  
agattacgtatccaactgcaggtgaggaagtatttctgctgggatggatt  
catccacctccacaaacactgaagcagaggtttgatgttgctaacactct  
ctacca  
tctcaccacetttgctcttctctctctctctctctctctctctctctctct  
cctgcagGAGACGGACATACTGGAGGAGGAGAAGGCAGAGCTGGAAGCTG  
AGATCTCTGAGCTGCAGAAGGAGAAGGAGCGCCTGGAGTTTGTCTGGTG  
GCCACCAGCCGAACCTGTAAGATCCCATACCAGGACCAACCGCAGCAGGG  
CTCATCGCAGCTCCCTCCAGTCCAGTCCAGTCCCTCCCTCCCTCCCTTAC  
AACCTCTGTCTCCATTGTGGGCTTGGCTGTGAAGGAGGACTCTTTCTAT  
CTGCCCTCTGCCTACACAGCCCATCCAGCCTCCACACAGTCCAGCCTCC

GGTTCAGCAGCAGCAAGTCCAGCAGCCTCAGCCAGGGATAATGCAGGAGg  
tagagttttctagttctttctatggctcaagcgagccagcaccagggcggg  
ccatgccttatggccagcgcacagtgggtgggtgggtggtaaccatgacga  
tgcggccattggcagctacaacacctcatacacatcttcatttgtgttca  
cctaccagAGGGAGCCTGCGGGTCAAGTCCCAACCAGCGAACAGCAGT  
AGCGAGCAGTCATCTGATTCCCTGAACCTCGCCTTCGCTGCTGGCACTCTG  
ACTGACCGACAGACACACGTGCACACATATCAACACACACACAATATG  
CTCGCTGGAAGTAGAGGCTGAAGCAAGTACATGCACAGTACCTATCAGTC  
TCACAGTTTGAGGAAAAAACAACCAACGACCAATCATTGT  
TTCGGATTGGCTTAAAGTTTACACATTCTGAAATGCATTCCAATTAAGAG  
CCATATAAATAGTTGCACATGAATTACATTAGATCTAACCTTTAACATAA  
TAAATCATTCTTGTGTTTTGTATTATTGGAATATCTGCAACTGGACAACGC  
AAGTGAATAGAACTTGAGTCACAAAACAACAAAAAAGTCCAAGT  
TGCCAATCTTGATCTTGATCGAAGATATTCAACATGTACAGTACATTGAG  
TGAGATACCACAAGCTCACTTACACTCCGACAAGCACCAGTGCCCCAC  
CTTGTTCCTCTGGCGGTTGCCCTTTTCCAGTGCTCTTGCTCTCATCCT  
TTTCCATCCTTTCTCCCTTCTCCTCTCGCTGAATGTATTGTGCAAGT  
CTGAAATAGGGACGAAGGACGCTTGTTCAGGGTCTTTCTTGTGGGAGA  
CAGACAGCTGATTTCTCACTCACCTCTAACCTTCATCTGCTCGACTTCC  
CTCTGCTTCCCTCATTGTCTCTCGGACTTGACAAGTTGGGGATCTGAGTA  
ACACAGCCTCCACTAAATCTTGTGCTTGTCTTCTCTCGTTTTAAAAACAA  
AAATTCCTCTGCCGTCTACCTGCCATGCGACCCATCTCTGCCCATCTCTT  
TTTCTCCTCTTCTGTCTCTGTGTTTCTCCCTCTGAAGTCTTCGACCCCCG  
AGAGCCCGAAGACCCCCGAGAGCCCCGGGACCTTGAGTGAATGACGGCC  
CAACTAACACGCCCTTTTGCACCTCTCATAACAAGGACATGGATGCAACC  
CCCCCTCCCCCTCCCCCTCCCAAATACAGAAGAACCTTTTTCTTGGAGCT  
CATTGCTCAAAGAGGAGCCTTACAGTGAACAGCAGCTAAATACCTTATATA  
CACGCACATAGACGCATAATTGATGAACGCAAAATGCAAGACGGATGCCA  
CTGTCTTCTGCTGAGCCATTTTTCAATGTTACACAACGATTAACACAC  
CTTATATTGTGAGGCCGGTTAAAAGTGAGGATGGAGAGAGATTTTAAGCA  
GGAAGGGAGGAAGGAAGTGAACCGAGCTTGACAGACTCAGATGGAGAGA  
CGATGGATAAAAAGGATGACTCCCATCCTGGCCGTCAATTCCTTGAACCA  
AAAGTTGAAAACAAGAAAGAGCTAAATATTA AAAACAAGTATAAAGCA  
AAAAGAGCGAAAGAAAGAAAAATCCTACTCTTGCCAACTGTGTGGAAGGG  
TGACCTCAGTAAAAACACCTCCATACCACAGAGCCTCATCACCTGGGCC  
TACATGCGCACATCCACACCATGCTTTGAAGTCTCTGAACTGAAGATAC  
AGACGTATTGTTGCAGCGCAGCAGCTCCGTGTTTTGCTCAGAATCAATCA  
GATGTGAACCGATGCCTTTATTTAGAGGAGAGACGTTTCTTTTTTTGTA  
GTGATTCAGACAACCTCTAAACGTTGGGCTCAGTGGTCTCTGTACCTCCC  
CTGTTCTCTCAGCGGAGACAAGGCGGGGTGCGTTTATTGTGAGTGCCTC  
CACTCTGAGGCACCTGGCCCCTTATTTCTTTCTTTATTGAGGTTGACGT  
GGCGAGTGAGCACAAAGCAAGACCTGGAACA AAAAGGGGAGAACATGTGG  
GCTGATGTTGTGGAGTCAGCGTCCCTTCTTTGCCTGTGAATTTGTACAAT  
TTGTTTTTCTGTAAAGTTTGAAGTGAAGATTGTTATATATTTAATGTCTA  
TGTTTTGTTGTGTGTTTGAATGTTTTGCATTGACCTCTGCTTTTCAATTTGT  
ACTGTTGCCGTTTCTTGGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTATTTTTAATGGG  
GAGATTTCTTATAACTGTTACTATTATTATTGCATTGTAACAATTGTTT  
CATTATTTTATTGTATTTTCAATTTGGCAACTTTGGAGGCATGTTGTGCAC  
TACAAAAAATCTAATTATAAGTCTTTATGCATATACATATATACAGGT  
AACATGTATATATAAGTGTATGTACCATGATTGTAAAGTATGAATGTCTG  
CAGATCTAAATGGGATATTTTGTCAATGAAGAACAAGATAAAAATGTTAC  
TGAGGTTAGTTTTAAAATGAATATTTTTCTAAAGGAACAAAAA AAC  
TATAATAAATTTAAAGTACTGCCCTGTCCCTAAACATGAAGCACGATGTC  
ACTGCCTCTACTCAATGTGTATTTATGTTTTATAAACAATATAAAGCACTA  
TCCAAGTTACATTAATGTATGTTTATAAATTATGATGTTAGAAGGTTGTG  
GTAAGGCCTTTGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTCTCTGTGAGGTTCTGTCCCA  
ATGCTACTGACACCTTAATGCCACTTGATCCTTAGCAGACGCAAAATGAG  
GAAAAA AACTAGTGTGATTGAATGTCAATACACATATTA AAGTGTTC

AGACTACAACATAATGACTAAACTGATTCATTTAAGGACAAAGTATTTCA  
TACGTAGTATGCCTTTATGTCCAGTATAAACATATCACTCAATAACATTG  
TTATTTCCTAACCTGCAATGTGTGTTTGAAGGATAACCACAGTTTTAGCCT  
TGTTATGAACATTATCATGTTAAAGTTTACCCGTTCTTGTAGTCAAGCAA  
ATATGTTGTCTAACTGACATAAAAAACATCTTGCGATTGTATTTGCTGG  
ATAAGAAGCTTTATTTTCAATAAAATAAACATGTTTATTCAAACAATGG  
CTAGATTAATGATAGAATGTTTGTCTCAAACGTGGCTCTCGGTGGTCAGA  
AAATGGGCAGACCTCATTTTTTAAATGTTGAATAAGGACTGTGTTTGTAC  
AGATGTTGGAGATGCCTTTTGATTTTTCTCAAATGCAAATGTGATGAGA  
ATATGTTCTGGTGTGAGATTAAGCATAAACATATTCACGAGTTCTCATG  
TATATAGGTTTTTGTGGTGTACTTCTAGTGTACTATAATGACGTGGCAG  
TTTCACATTGTATGGTGGAAAGTTTTACATTGCTGTTGCTGAGGCTCCAG  
ACAAATGAACACACGTTTAGAGTGGCAGCCAATAACAGTGAATCCCAGC  
AGCTGAAGCTCTGAGAGCCCAGTAATCACTCTATGATTACATCATGATTT  
AATATCAATTGCCTGATACATCTTTAAGTGTGATAAACAGATCTCAGAGG  
GTCCCTCGTACTGTACCTGCCTCCACACGTACGCCCTGATCACCACACA  
ACATAACAGACTCATTCTTTTCATCTAATTTCTTCGCTTGGATTTAATTG  
GAGCTGTCTGAATTAACTTTTAAATATTTTTGTTTTTGCAATCATAAATGGT  
TTGCTAATGAATTGGAATAGGTGACACGGAAGGAAAAAGGAGAACTATTT  
AGCTACCAGCTATGAGACAGACAAGCTGTCTGCACCCACCTATACTGTAC  
AGTGGCTACGTTATCGTGAACCTGAACAAGAGCTTTTCTATTTTTCTATGA  
GATGAATGTTGCTATGTATTTCTATTTTTCCACAAGTCTCATATACACTC  
TGATATCATATTTTTCCCTGGTATGAAATGCAATACTTATTATCCTCTTGG  
ATACACATAATGTAGCAAATCACACAGTGTCAAACCTGACTGCTACTATA  
TGTCAAGTGTGATGATGTATTGCTTTAATCATCATTTTTTTTTCTTACAAT  
ATTAAGGTTATCCTAAATAATTATCATAACATTTAATTTTTGAGACAATC  
TTCATGAAGAAATTGTGAAACAATATCTAAAAAATCTCTTTTTTCATTTG  
TTGAAGGTTCTCCACTTCAATAAGTCATTGCTTATTTTTCTAATCCATGA  
TGTTTTATCAATGTTTTATCACTTTTTGTAAACATGTTACTCTGTATTTATT  
TTTTCTGGGAGCAAAGGTTGCAATTTTGTACATTTAAAAACAGATGATT  
TGATACATTTTTGAGGTTACAGCAGTGAAAGGCCCAAAGAAACTTTGTGCT  
AGATGTGACAATGTCAGACAGATGTCACCTTAGAGCACATGGATAATTACA  
TAACTAACTCATGAAGGTGCTCTGATATCAAATTATCTGTTTATTTCTGT  
GATTATAATTTAAGATAACTAGTTTTCTGCACATTGATAGAATGTATTGT  
TTACTCATTTTTATAACTTTTTATTTGCTTTGACTCATGAAGAGGACCAA  
GTGTACGACAAATTTGCCACTTTTGCAACCCCATGTCTGTGTCCATATTT  
CAGCTTCTGGCCCTTTTCGTTATCCTTTCAAGGTTTACATGATAAAAAAG  
CTTTTTTCTCGGTTTCTAGACTGCAAAGCTGGGTGAGCTGTCTCCTTTA  
ATGATGGTTTGACCAAATGCCATTCATTTCCAATTTGTGAAGAAATTACA  
TAAATAAACACATATTATAACTTTAACTTTTAAATGTTTGACCTTCA

>DLAgn\_00043940\_capn14a  
ATGACATCGACCTCTGTGAAGATGATTCACTCCCTCTATGAGGACGGAGG  
TGAAGGAAGCCCTTCTAACCCCTGTGAAATTTAAAGCTCAAGACTATAAGC  
AGCTCAAGGAAACTCTGCTCAAGCAGGGGAAGAAATTTGAGGATGAAACT  
TTCCCAGCAAACCTCAGCTCTCTGGGAAAACCTGGAGGATTTTACATCAGA  
GCAGCTCAGTGAGGTGGAGTGGCTTAGACCACAGgtaagtcaacttagtg  
gttgtctaaaatgatcaaaaaggtgcgatgttttagaaaggaaagattca  
cgtccctcaccttttatagGACCTTAACCCTGATGCATCATTTGTCGTGG  
ATGGGGCTT**C**GAG**G**CTTACTTCAAACAAGGAGATGTTGgtatggatgga

p.Ser92Leu**T** **C** p.Arg93Ser

tatttggagaattctgaatgtcctccttatcatttatgtttacaatatg  
ttgtatgtttgtgtgttttctgtaaagtcagtgaaaaaggtatcagtt  
tagttctctgacagtaatgtgctttgtggttgctgcagGCAATTGTTGG

TTTCTTTCTTCTATTGGAGCGTTGACGCTT**C**GCAAGTCGTTGATGGCAGC

**A** p.Arg116Ser

AGTAGTGCCTC**C**GGATCAAAGCTTCAAGGATAAC**T**ACGCTGGGATATTTTC

**T** p.Pro126Leu **A** p.Tyr134Asn

ACTTCAAGgtaaagtaagagtttctgccagtcagtaaaccaagaacc  
aacaatcctcagtgatccttttgatttaaaatgttgttccaagatggaa  
gtatttatataactttgtattaattacaatgcctcatttctcttttggca  
gTTTTGGAGATTTGGAAAATGGGTGGATGTTGTCATCGATGACTTTTTTGC

CAACA**C**GCAATAAGGTGCCTGTGTCAGTTTCCTCCAGATCTGAAAAAGAG

**A** p.Arg160Ser

**T**TCTGGGCCCCCTGCTGGAGAAAGCGTATGCCAAgtatgtgatatttca

**A** p.Phe175Ile

tgcacactgtacactgaaattacttctgagcctaaacctcagccaacatt  
tacgtttatgttaaccactcggaatcaagtggctaaaaactgatcatta  
caaagtcaatgtttcttatcaaagctgcacaatcagcagtgctatattc  
aaaggtgcatgttaataatctatttgcttcagGGTTTGTGGATCTTATG  
GAGACATGATCGCTGGCAACCCACCTGAAGCATTCAAGGACTTCAGTGGG

GGTGTG**C**ACAT**G**AACTACAAGCTGTCCAAAAGCCCATCCAACCTGTGGGA

**T** **T**

p.His211Tyr p.Met212Ile

TGTCATGGACACGGCTGTTCGAG**T**GCAAAACTATGATGG**G**ATGTGGGACGT

**A** p.Cys233Ser**A** p.Gly238Glu

**T**ACAGGGgtaaattatgaatgtttgattaggttaggacatgaaggtta

**A** p.Phe242Leu

aaaaaaaaacaaaaacatcatccactataaacttgtgtctgtttcagGAA  
AAAGGGAAAGAGATTTTCAAACAAGTTTGGTCTGGTGGAAAGTTCATGCCTT  
TGCTGTGACAGGAATCATGCAGgtttgtactttacacagcacatataagt  
actgggacctgttttgtattcctctttgtttgtttaaccttgactgtga  
aaaaaaaaaaaaaggaaaaatcagcattattgatatgtaaccacggcaact

gtttatgacttatttactagGTAGCGAGTAAGGGGAACACGGTGAATCTG  
GTGAGAATCTGGAACCCGTGGGGTGAGAAAGAGTGGACCGGAGACTGGAG  
TGACAAgtaaggagcagtgaaagctgtaacatgatgaatctgaatcacctg  
catgaaaataatgttaccgccctttttataacaatgcctgtattaatgtt  
gtacgaataataagcggctgggtttgtgttacagggtcagaattgtggaata  
gtgtaagcagcaggaccgtgaccagtgctctgaaagtgcaaaatgatgga  
gaattctggtaagcaatgacaagagcagtgactgaaacaatgtataaag  
ttaacaggacatcaacgatgtttgagcagactttgtaaatatataat  
tggaggggtgttttcagtttattgagagggatttgggtatttgaaatttgc  
aggtaccaggcagagtgactcatgggttacaaaaaaaaaatgtcttttgtg  
gtctgtagacaatctggcatgctgagattagagcaagagaagaaaataaa  
tcatgaatcataatgaaatatataatgaagaaaagatcaaactgagctgaa  
aatgagcttgtagacaaagatggggttactatgtctgatcatthaaaagg  
atataaagatatccgatgcaaatgggtgaatctagtgtggcaaatgactt  
tgatgaacccccactgctgacatgctaataccctctgtctgtgagtctca  
tctatcactgtttcaggatgaagatggaggacttttgtgtctattatgaa  
gaaatggacatctgctgcaagcagcccaactttgtggatggtgatactac  
gtgccagtggaactgctcactgaaagaaggccgctgggaggctggaaaat  
ctgctggtggccccctagtgaaacaggtgaggtttgagttttatagct  
atattttttatattcgaaagtgtttattgcatgtggtaaattcacat  
aactgtaattggctcttcactaagctctggccctctttgttacttctgct  
gtctgtcaagcttcactctgggatagcacatatgcagttagcagacggt  
tagttgttagcccagaggggtgttcataaaacaagaaggctgagttggcg  
tcagtgagacattgatctatcgtgggagtcagtttgagtgacagacca  
tagatttaaaagatgctctataatgtaacagtggtccctattgtatgtata  
tgcagtactgtctagacctgctctatttgaaaagtgtcctgagatatttt  
tgttatgaattgggttctatacaaaaattgaattgaaagtttgaattg  
tatgttttgtgataagctatgcatgctaggcatacgttgtctaggtatgc  
tttgcaaggccctgcatgctaataacttgcaatgtacaagagagcagagca  
gaaaaaaaaacatgggttaattctattttacacatttgcacttgtgggtt  
gggttttggaaaggggggaaaaaaaaacacacaaccctccaaacctatgtgaa  
aaatctcttttactacagccccctaaatctctaaatccaaatattgacag  
gcctaccgtgccttgttactgttgctaagcgatactgtcactcttcagag  
gaggtcttgaaaatccgtttcaaatcttataaaaacaaaatagataaata  
aaataaaggggaaacatgacacatctctgtaagagctgtttccaccttgtg  
cttttctcagagaacttttggacaaatccacagttaccgtctcacagtga  
aggcagtgaggaggagcgtgaaggagtcagaatgtcttactgtctctg  
ctgcagaagtctgatgaagaatatcgcagcaaggttaaatatcacgccat  
tgcgttcaccatctacaaggtcagtggtgtcttcatgttggcttatctgc  
actgacgtgatttattaatcttgtgtgaattgtgaagtatctaactctgat  
atcctcacccttcatccaaacaggtactgtcagagataaagaagaacca  
ttatacaaaacttttctattaaagaaacattcaagggcacacataaact  
ctacatacattcataaattaaaggaaatttcccatttghtaatcttcgcag  
gcacccaaagggcgatttccatcttagctcttctgggataaggaacctgt  
gaaagtcaagtgagttcagcagagtcgagagaactaatcgagtttcacagtt  
tggagcctggggagtcagtgatcgttcctgcacgtatgaaccaacaag  
accgcaagcttcatcatcacagtcactccaaggcggaaactgagatgga  
gtgaagacacctcagggacaacagatgaaagatggctcattcttttcagg  
ctgctggagccattcataataaaatcctcaaagggcatttataaccctct  
agttgatgtttaactacttattaacacacgctttatatacacagtaatac  
atgacaaatacataatttactggtaagtcataaatctgtatgaagtcac  
tgtattttatgaattcatgatgatataaatacagaccatttgatattttg  
aatgatttatatcaaatataatgatctatatccatgattttgacttgcca  
tgaaactgcagttaaaacagttagccaacagatgacagtatcctctctaa  
agctgatgaacgtgtgctgtgtccattattttgtctttacagcataaaag  
gggaacaacatcccaatacagttactagttctgccttcagctgtgagatg  
gtctataggctactgcttaaatthaattcaactgtttaatgaaaagcaag  
ttttctttaaagttcactgagcaaggacacatttttgatgctaaaaat

cttggtttctggtgtcttacaaaaaactcaataaaatcatcttatgg  
atatttcctttcttatgtcttaatttcatatttgggtgtatttgggtactgg  
taggtatgttactgactacatttttaacaggggaattagtgatgtattgg  
attacatttttgaagtaaacctccccttgctgtgtataaaataatgttgt  
gctgataattatcatgcaggtgacacaaaacatcattgccaaagtaactgg  
gtactaatgggctccttgctcttttaaagtttgtggatttggaaaatct  
gatctgggagagtcttgggctcccctgctggtggaagtgtatgcacaata  
aaattattgtaaagtctcagaaattagaaaacacacctgaaaccagcc  
aagtgaaatgtatttttaataatcatcaggatttggaaattaatttttctg  
tgttgtggctaaaataactaatcatttacaattgaaagtaccactaaa  
gtgtttatctctgatccaagtcttctctgcatcactaatcataaat  
acatttgaggtttcttgacaaaaatcacaaaatcagcactgctacgttcca  
agatgcacgtttagttttgtttgtgaatcttacatgatgactgggtgtt  
tcatctgaagcattcaaggacacggcaagaacactgtacatatctgattt  
gtggatgtcatgaagggcaaatttatgatgggggatgtgggactaatgg  
agtttaaaagaaaaatlaatgtcacctaaaacatggacattgttttttg  
ttgttgttaaaaaataaccctcatataataacaacctgaaacttgtgcat  
atgttgaagggaaaagaagtgtgtaagaagtttgtactgggagatgattat  
acctcagctgtgacagaaatctgttatgggtccaggctgttgatttgctg  
acttatttgggtcttcttgcttgtccagacgtgactgaaactcgtaatg  
ttttcctcagtttaacagtgacttcagttacattccccagtggatgcag  
gtgaagagtttggctgataaaaagaggttatattagatttggctggagaccag  
ctgactcttactctacctctgacagtaaatgatgacaaaagagatgcaca  
accatcaatttcatttaataattaatttactgaggtgcagattaaatgta  
catgtgtaaatgagctgcatgtcttcacactccacacagaaaaggcagaga  
ccacaaaactgaattttcaggcttctcctgtgaggaaacatgatctctgt  
gctgccccaccctcaaaagcatgtgttagtctgttacagagaaagtacag  
ctgatcattgtttgggtcagtaaaatgctataaaatgctgaaaatgttgat  
cagtttccaaagcccaagggtgacgtcgtcaaatgttttgtccacaacc  
aaagatattcagtttactgtcattaaggactaaagaaaccagaaaatatt  
catatttgaattatttttaactttttaatttaattagtgatttaattaata  
gtctagttgacatttaacgataaaacgactaatcgttgttagtctgtcca  
caagcttcagctgctttcaaactatcaacaaaacttaaacaccgtttttta  
atcattcattcatcacattcctctcgaaaaacaagccatctcataagaga  
aaagctgtcattgtttttcaagcaaagcaataaaagagagcatcttggaga  
aagattgaaatgctcctgggtgaaagcgagtcaccctgtgatccaccattgat  
gcaggagatgaagggcttctcacaatccagctgttttctgtttctcctg  
acacaggggtttggatccattctccagggtgatgactttacaaaatgcaa  
tcaggatgttcagcattgttagttttcttggtagaagccatgtagatct  
gctcactctgtctctactgatatgactgtataacagcacttgtctatata  
tggatatacaaacaggggtcagtcactacttgccctgaaacgagtttccagt  
acctacaatgtactgaaatgtgtcaatattgggttctatataataacaata  
acagcaaggttctgtaaatagtttagctgactgttgtgatcagaaattgtt  
ctgaaatcaacggctgttgtgtaagtagttttcagataaaataggcaac  
ttctgattaaccatttcaatttcaggcttaaatcaaacacttcagggtta  
gtcctgcccacataaaagccattggaggtatggatacagataaataattcc  
tagaattcatgctgttghtaacattcatgcatgggogacttcagtgcataga  
atagtctagtaatagaactctaacctgcacctcaggcctaatagtatcta  
atgtttgaaatgcacgtctagtttgtaccttcgttttttcagtatgagaa  
tgcagccatgtcgatccgtgccaaccacctgtcagttctgaaattaacag  
gcaatgtgatgtgtgtgcataataggcctttaatgcctttaagttaaatc  
atccatcggggcggtggcttcacctcaattgaacgggtacaaggctcgacg  
ctgatgctgacgcataatctggatatttctgttgatgagtataaaatactttc  
acatgtcctcgtcctgtcacactgtgttcatactttgaaaacggtgcccag  
actctataactttacagggcaagttccatattttcctgttattattttgtc  
ttttgcatgatgtttgatgactgctgtcaattgttaagttcagttttgtc  
tcaaagctgttgaccagttgttgtttaatctgatttcagacacctctggc  
actgctccaacatgacatccacctgtgtgaagatgattcactccctct



atgaggacgaaggtgaaggaagccttctaacccccgtaaaatgtaaagg  
tcaagactattagcagctcaaggaaactctgctcaatgaggggaggaat  
ttaaggatgaaacccagcaaacctcaactgtctgggaaaaataaaggagt  
tcacatcagagcagcgcagtgaggccaatctgtccatgtgagaatatttg  
cagtatTTtagaaaaagtCagcaaatTgtgtgaggttattcagatgattc  
tctcaccctTTaaaggaccttaaccctgacacatcatttgttgtggacag  
gacttaaaggaccggtgtgtaggatttagtggcatctagcagtgaagttt  
cagatgtgggatttcatgaacagtcacaaTTcaagatgcatctgtttca  
gaacaaaggaaggaattTgggtgtggtgagatgtcatgttgtttttgctgt  
gagaggagtaaagcaggtTgaactaatgcagcaggtctgtccgtcca  
gttagcatgtgacgcctgCGcactagattcattaatgaccactgcttgcc  
aaattccattTaaaaaaaaaCaacaaatcaacaatgatttcatcctaataa  
caaacactgctgctgtagccacatgtgttagtgtagcctcataccattac  
ttgtgatttattTaaacagaatgagcgaaggtagatctgatacaaatgtaa  
gaatgtgtggcgtgagaaagagtTtaatggagactgtagcgaagtaaa  
gagcagtgagctgtaacatacggaaTctcatcactgcatgtacactgta  
ttacaaaagtatatggacacaagTattacaccatagtgtattgttaac  
atatcaaaacatagtcattaatgactTtaacagcctcctctctctgag  
aaggtttccacatgattttgagcctggctgctgggatttgctattctt  
ccacaagatctTtaatgaggacggacactgatgtgggCGataagaccat  
catagagggtcagtgctgcccagtgagttcttccctcaccaaactcaga  
aaatcagtttttttggacatgtttgtgcatgttgaaagaggccatccct  
aaagtgtgcccacaaagatgcaagcactattgtctaaggctacgttca  
cactgcaggcacaagtgggcccaaatcagattttctttgctcatatgtgac  
tcagcttgaacagcacagataaacatgcaatctgatcccttcaattctgat  
ttggggccactttttcatcagtggttttatgtgagtttagatcaacatc  
tttcatgcaggtcatctaaggaccgtcaactcacactggagtctgatatg  
ggccgcatctaaaagataatgtgaacagccagatgaaaaagaatcatatc  
tgatcgatcagatttgagcactaaggcttacagctctgaatggcctaaat  
atgtgtttgtcagggaggatcgtggtgtacactcgcaccttttagcgat  
gggCGtggtgagggcagaagaaccCaataattagaaggcgtgtcaacata  
cttttggatgcatagtgtaattataagcacaggaccattgtcagcactcc  
tTaaaagcattttgttgtTtaataaacagagctgacttgtgttgcaagt  
ctgaattgtgggatcaataaggaccatgatcagtgctgaaaatgagcaa  
tgagggagaattctggtTaaagtaatcaataaaacaaannnnnnnnnnnn  
nnnnnnngatggttgcataattctatgatttatcaatgaaagtcctattt  
agcaccgttccaggatgaggattgaggacttttttTgtgtattacgtagac  
atgggcatctgcttactggactttagaacattaagtgaaacctcatggca  
ttgaccatctacagtgtcagtgtttatgtttgctcgtccattcgtgatct  
gCGaataaagataggtcacatggtcattctgcctgtttctgttTgtgta  
tTactgatattatgtgaattgcaaatgatctaactctgatatcctcatctt  
tcattctTaaactcttttaggtaccatcagaggtaaacaaaaatcatttc  
atagaacgaagcaaatctcaacatcacaaccgatgacaatctactactt  
atTtatgaaggtgctaattgttttgcttatatttgattttgttTttcaa  
acttatgtTaaaacactTaatgtcataggaggggTaaacattTgtatct  
ataggTaaacagcattatgtcccaagagagttTgtattgactattttct  
tttatatatTTTTTatatattTgtTTTTatgtgtTgtTTTTgtgtTgt  
TTTTcttactttcacatgaatgctattactctTgcttctaaaacctata  
ctTaaagtgacatgttatttatgacaaacaagtatatatatattTTTTT  
ttacatatctccgatttatcattataagcttcaccagttTgaaccagtc  
TgaatgtagcacagacgagaaagTgatttatTaccctgcaggtgagaaagT  
aaacatatccatgtTgttatttatTattTgctTacatgcacaaattcatg  
tcctTgcatcaggtTgtacaaacaaattattTgtccctgTaatgtacct  
tcaatgcatggaaggtcgattTacagaatgaatagcagTaaagcacataca  
gTaattatatacgttattTggagctggattTgtctTtaataaaactTgtgct  
tTatttcttttatgatattTgtaaactcttatgacatgttttctttgc  
caaaatgtgcaagtatgcaatcagttattTcatattcctTtaaacacct  
cgagTccagatagtatcccttccatgttccctgctgtctgctattaaaag

cttaattgattatatagtcagtgatttaagaattggcataactccacaca  
gagggagtaaagccccataaataaacttacctggtatatgaacttttgt  
ctacacttcttattgctgcaaattacaatgtaattaggttgaattatgaa  
ann  
nnnnnnnnnnngcgcacaagtactgaaattaatcatacatgttatagcaat  
aaaaccacactactacaattagtactacaattaagaactgtttatTTTT  
atgtctataatatTTTTcctcctgtgctcagGTCGGATTTGTGGCAGAA  
AGTGAGGCCAGAAGATCGCGAGAAGTGTCTGTCCGTGACGATGGAGAGT  
TCTGgtaatttagctacaataacagtaccgtgggaagtttggtgtaaac  
aaacgcatacatcctctttacctagcctgcaatttgctcactgctatggt  
tctctggtgtgtaattaccacatgctcttctctgtcataaaaaacattgc  
ccatagtcctactagtgggtcaaaaactaaactggatacctataaacagt  
aggctgaaaatgaatggacaagagcaaacattttattcttcatagatga  
agtttgaacatacagtagaactaaaagccatatagttggttctcttctta  
agttagtatatggactgcaggggtctgtcccagtggttgacattttgtctc  
ttgctgtcagGATGGAGTTGGAGGACTTCTGTCACTACTTTGTGATGTTG  
TCCATCTGCTGTGAGAACCCTAACTTCCTTGACGGAGACCTCACCTGCCA  
GTGGAAATGCATGATTTACGATGGCAGCTGGGTAGCCGGGAGATCTGCAG  
GTGGCAACGTTAACGAATgtaagccaattcattcttttggtttaaacta  
taactgcaaaggggaagatggttgtgtcttttctgttatgtgtgcact  
gaactgccatctgaagtgtcatctgtctttctactggttcccatcacctg  
tagCCTCCTTTGCCACAAATCCTCAGTATCGCATCCAGGTGACAATAATA  
GACGAGAAGGAGCAGGAAGACAAAAACATCTTGCTCTCTCTGATGCAGAA  
ACCTCTGCAGCAGAACCGCAAAATCGATAAGATCATAACCCGATTGGACTCA  
CCATCTTCAAGgtttgcaccatgaattttcattaaatattaacaatgat  
tgaataatgcaaaatgcatttcagcaagtatgaaaattatggcgcatgta  
agaaaaaaaaagttttatgtaaaccaaaagaattacatacaacaaaaaaaa  
ctaattacagcttattttaactgggaggacacctgagctctgttacgaaat  
taacggctactgaaggctatttctgtgacaagactgactgaaaactgta  
taatgacatttttctctccatttcacatccaacaggttccaccaggggta  
agagcaaatatcacactcttcatacctgtgcacacaatgcaattccaca  
ttaaataaacctgaacaatttaattcagtgctcaggaagcaatttcattt  
acattaaataagattcatactctttacagTCTCCACGAGGACGCCTGCCC  
GCCGACTTCTTTAGAACAAACAGACCTGTGAAGGATGCACAGAAATACAC  
CTATGAGAGGGATCTGATTGAGAATCACAGTATGGAGCCAGGAGAGTATG  
TGATCGTCCCCTCCACCATGAAGCCCAACATGAGTGCAGAATTCGTTCTC  
ACTGTCTACTCCAAGTCTGAGGCTAAGATCACG

>DLAgn\_00019860\_capn14b  
TGAAAGTCAAATCTTTCTCTCTCCCCCTGTCTTTCTCTTTGTCACACAA  
AAGACTACAGCAGTTCAAGATCACTGTGCAGGTGACTGGAGGCAGGGTTT  
GATTACATGTCTTGTGAAGAAACACCTTAACAACCCTCAGGCATTTACCG  
ACATATATGTAAGAGACAAAGCTTCCCCGCTCTTACCTGCAGATCCACCC  
ACCATCTCTCTTGAGTTGAGGtaaggtcttcaaaagccagtaacatttta  
aaccaattgattcagatttcaaacagcatgttctacatttgagtgactga  
agtgtatatgtgggtctaaccctaaccctaaccagtaaaaacagagaggt  
gagcctatgtctgttttagtttttttttttattcattttcagccaatttac  
tgttatgccacagctatttatataattataaataattcatttcataataat  
tgctactgtagatgatagggattttgcaaaaaatataacaaacttgaaaa  
caaatccatgcttttgcaacacaaagtaactgggtactcctgctctgtgc  
ttgtcactctgtgacagatgtacatgttagtttgatggtagttttactgc  
tcccactcagtgagagcactcttagagaattcttaagtgttttcccgt  
aggggatttatagatatttcatattatattcaaacatacagaacaagtga  
tgaactgtataattaaccaattagtgaaacacaataactgcaggaatgtt  
gtgtaaaacatgcaatttggtatgaattagattatttcatgtgaatatcaa  
agattagttcttcaaatatttttaggaatttatacaatcctctgtctgta  
ttattattatttttaacaatcacataattcatagtttttgacaacaa  
cttttagtgttttcttctcattgctctattagctcttttggtgctgagagt  
ttatatcttaatgggtgagatgtaggcctactgtaaacatcttcttaca  
ccccttaaaatcaagaaggctttgtgactccctgtaaaagctttgacaacc  
cattaatttgcatctctcaattttgtatgcagaattattggaaatgtcaa  
aatgggtcttaatctcatttttcttaacagAGCCCAAACACTGCAACAAT  
GCCTCCTCCCGGTGTGTGTTGAACATCATGGAGGCTCGCCACAGGCAAG  
ATGGTTATGGGAGCCCCACCAACCAGAGAATTTCCCTCAACCAAGACTAC  
AATCAGTTGAAAGAGTACTGCATCATCAAAGGAGTAAGGTACATCGACGA  
GATGTTTCCCCCTGACAGGACCTCCATCGGCGAAGGGATACTGAGCCCTT  
CTGACCTGGCTCGTGTGGTGTGGCTGAGACCAGCGgtgagtgttttgaa  
ggggtaaaccactgaaaagatcctgtatcacactaaatattaatgtttaa  
tcagacattacaatttgttatgagatcaaaccttagcatcttccagtgat  
tcagtgttagcactttcaattcacaatgaggttctgtgttcagactcaa  
catgactgacaggagtgaatttgcatgttctccctgtaggctagggtgc  
tagatatgtgtgtaactgcataatgttttagtttttttggaatgacttcc  
acaccagctgctgtaaaataatcacaccggttctgactatgggtgtaaaa  
ccagtagttatacaaacaggacataaccattttgatgatgatgttttagg  
gaaaaaatactggatgggtagggttaaacccttatgtttcccttttttaa  
aagtcattggccatcccagaattatacattttttctacggaccctcactt  
tgactgagaaaaacctgcaaacacctccccaaaactattccaaaataata  
aaaggataacaacaataatattgattcaccattaataactaaaacaggca  
aagtataacatggaaccagttacgaagtttaccaagtttcttggttggt  
ttgccactctgtaaaagcagattatagcaagtaacatgggggtcaaatga  
aataaaactgtgtgaacacagtcattcactctgaactgtgaatgactgtgg  
ggtaataaaaaacatgacatttttgatttgataatgtttaatcattaata  
actaaagatcaatctactgggtgattattatgggaagcctagagccacca  
tcccaccctaataattttcatacagtcctaaatgatagggtgagattatt  
ttcatgtctaccttaatacaataactcacacatacatttgatattgtatat  
tgtaacccttgatatattttggtaaccattcttctctccatgctggcctt  
gacataaaaggcttcatggccagttcttccagagattgggtggcttagta  
ccagcaacggcatgaggaaatttcagacttaaaagacttgatttggttac  
ctcagactaccgaagcctcatattacttttagctgaatgtaggaatgtaat  
tttatgtgtggaatgaagcctgtgggttttggtccagattttggcaggagg  
agatttctacatgaccaatatgaatagtaggagtgattacaatgacaagt  
aaatatatttattgtacaagtgggcatgtaagttttgtattaagaaactat  
tcttccaacttttaacgtatctttttttgttggttttgactctttaacac  
tccctctatttcagAAAATTTCTCCTAATCCATCCTTCGTACTTGATGGG  
GTCTCCAGGTTTGACTTTGGTCAAGGACTACTTGgtagggaaatttcttc  
aatcctaaaactttgctcttgcgctgacttgctcttctaacaaaacaaca

accatgttttgcccagGAAACTGCTGGTTTCTTGCGTCTATCGGTGCTTT  
GACGTTCCAG**T**CTGATATCCTTGGGCAAGTTGTCCCTCTTGAACAAACAT

**C** p.Ser118Pro

TTGATGAGAACTACTGCGGGCTGTTCCATTTCAAGgtaaataactaacagc  
atatataggttttaattatctcatttaagacattctgtaataatttag  
tgccattattatttggatttcatctcaaatgatgatgcacagtacact  
tcataagtaatttgactttgtatttgccttagagcaaatgaaacaatatg  
agctgacaaagtgacaaagtggtcactgtcaactgtcattttttaaggtc  
aagtgaacttaagaatgaagttcaaagaggttcaaggggtcaattttaaga  
ttaacaggtatgcagcaagacaaggattttaagtcacctgagcatctgag  
catttgtttactttaaaaccagactgaaggcaaaaagcacaggtttggg  
ccctaaattggctgatttgtggaggtttctcatcattaaatatactat  
tgatgactttatttgacgggtacactgcagagtttttgagcacttgcggtc  
cctgttctgtttgttcttaaatgctcttctagcagtgacacaggtttcaa  
atgttcttaaaattggctaaggatagccttatgaggaaggaacagaatc  
aaaaacattcagtcagacctgcacacaacagtaagaaacaataactgta  
aacacaactgtttgtctacaggaactgtttttaacttatacaaatgatt  
ttggtttatctgtatctgtgtgtatttgtgtgtgtgtttcaaccaatgtt  
ttgaagaacagggcgaaaacaagaaattatcttctgaaattcataattc  
ttttaaataacaatgtgaatattgaccagaacttgacatgacacataca  
gtatgtgttagcatttaattgggtacacagatcttatttttattttctatt  
cccttatttttaaccattcagTTCTGGAGATTTGGAAGGTGGGTGGATG  
TCATCATTTGATGACAAGCTACCGACAATCAATGGGAGACTGATCTTCGTT  
CACTCCATTGACCAAAATGAGTTCTGGCCTGCTTTGATGGAGAAAAGCATA  
TGCCAAgtacggaaagagaagtccattgtttctcagacacaaatgtcttg  
tcattgcatgagtttttctaaatttctggagtaactctaaaaataatc  
acatccattcatgtcagGGTGTGTGGTTCCTATAACCGACATGAATGCTGG  
AACTCCTTCTGAGGCTATGATGGACTTCACTGGAGGTGTTACATATGTA  
TCGAGCTGTCAAACCCTCCTCTAAACCCTGTGGGAGATGATGTGCAGAGCT  
GGCCAGTCCAAGTCTCTGATAGGTTGTGGTACACCTCAAGGAgtaagtac  
agatactccacacattttcatctttaacaaatgaacttcaactgaacaa  
aaacacattttcaaattttctcaattgaaaggggtgcaactagaggctctg  
gttttccagagcctacaagagatttgtatgtgtggggccagcaggatgc  
aatgtgccaatgtgtcttatgctccctgagcaattttcatttaaatga  
atgtgcgcatccagaggtccagatcttaggtcttatagtacatccatgg  
tcaagagcttctgtttccagatattgtataaaagctaagctagacaagct  
aagattgttgcaaagaaagcatttttcttaaaatgacaaaagactgctt  
aaaacttaccaaagctttgcaatgacacattttcatggtcacagacccat  
gaaaatgatttataggctcctgtcacacagtttaattccagtttattttgg  
acaagcttcacaaaagttgggtaacactttataatgagtacacactatt  
aagcattagttaagcatgaataaataatgaattcatcatttataacgcat  
gaatacacattagtatgtagttataaacacagtttaaaaaaacaatgt  
ttattcatcgttgataagcacattagttatggattagtaaaactgaat  
tcatcatttataaagcatgattctgctgtaaatagtcattactatgtggt  
ttataatcgagttataaatgttttactcttcatgtactgtacatttct  
gcatgcacttgcacatccactattcagacatgtattaatgattagtgact  
gtgttagcagatgtttataaaaactcacaacaaattcattttctaatga  
tggcctataaacagttattaatgcaggaattcacagttacaaagcactta  
ctactcgttaattaagtatlttgcgaggttcatctaaagtgagcactat  
ctatggcttattaagcattttacaaatgagatataaaggctgacaatgcct  
cgagactcacaaaatgttcagttatcttaacagacgaaggagagacacaa  
cacaaagggatatagaacatattgtattgatatttactgcaacttcccaa  
catattgtatgaagacgaacaaggggtggtttatgaagacatgctattgtt  
gtgatcttctctgtttgggacgtggacgttgagcttactcaccactagag  
ccgctgacggccgagcactccaatgtgcttctccatgctcccttggctg  
cactgtcagaaacctctgagagttaacgtaaatatgacgtaacatcccgc

ctgtgcctcccgtctcagcacgtcatcaacgtataatttacatcagct  
caacgtccaagccatagatagtgctcacttttagatgagctcgcgcaaaa  
acttaattaacgagtagtaagtgctttgcaactgtgaattcctgcattaa  
taactgtttataggccatcattagaaaattaatgtgtgtgagttttata  
gatcaatgatgaataaaacatttttaactgtgtttataaactacatacta  
atgtgtattcatgctgtataaatgatgaattcattatattcatgctta  
actaatgcttaatagtggtactcattataaagtgttacccaaaatttgt  
gtctacaacacataaccacattgtttccagttaacttttagcaatgat  
aagtgtctttggctttagGAGACATCTGCCAACACTGTATTGCCGAACG  
GATTGGTCCAAGGCCATGCCTACACTGTGACGGGTGTGAAACAGgtgaag  
actacacttggaaactgcttttaggaattgaaaatcatttttaaact  
gattctgatcataatgattgttttaccacagttgcagctgttaagcttc  
cactgcagtgatctttgcaaatgatttcttgaataatattatgtatttc  
atgtatggtacataacagcattgttctcccatgatgattgctggtcag  
ATGATGAGC**C**AAGGGAAAG**T**GGTAAACCTGGTGCGTTTGTGGAACCCCTG

**A**p.Gln274Lys**C** p.Val277Ala

GGGAAAAGGAGAGTGGAAATGGAGACTGGAGTGATCGgtgagaacaactcc  
caacatttcttaaggatgcatgtgaccacttgtgaaagccagtaggttgc  
taacagccaggtgtttttactttttactttcagtggtattcccacaggta  
atactacaaaggtcattttagaagtggtattaaaacctgtcaaaactat  
tttctaaatatctccctcatttctaaacctgttttgctgaactgcaatgt  
catgccttaaaggcagcttaaaaaagcttttcatccccagaaaatccct  
tgcactgtatttgcataattcgtgagtagaaagctgagacacactgtctc  
taagcctcaggacatatgtgttctctgactgctataaaacctcagaat  
cataaaatctgtctcctctacatgtcaaactgtcttgaagGTCATCTCTG  
TGGCAAACCTGTGAGTGTCTCAGGATCGTAAAATATGCCTTTCAGTGGATGA  
TGATGGAGAGTTTTGgtaaggaaacgtcatcaaatacaagaaaattcagt  
gatttctgtcccactcacaccttcacagtaacaacaaaacagccaatatt  
atattattttagttgatatttgtgatgtatttaaaatgtattcacaatt  
atgctataatgacaacaacaagaaaacgtataactcttgcagcattata  
atataaaacatataacacacatttagacatggttatattttaacaacatt  
atctctgtggggaaaatataatgtgtttttagtgtgatgcaaagtga  
cacaacaggcataattgtgttagagggcagttgtcttaaggaggacagta  
ggattgtaaacatattttcagacacaaaacaccttgtggaaccggcttgc  
ttgtcactctctcaaaatacagggaggagctgtaagtgccttttctt  
gcatttatgaagacaggtacataatgggtttgtgaatataaaagatttcat  
ctgcccctcaactgatggaaggaatacatttttcttcatgaatcttgt  
actgtactatttctcaagtttaggggtcatattttcagcatcacattcag  
aagaaaaatataatgatcaaaatgaatctctgatgtcaacaggtgac  
cctggaagacttctgtaggttctactcggatctcgacatctgctgcctgt  
gccccgacttcttggatggaaactcctcttgtcagtggaagacctccctg  
tatgagggcagatgggttgcaggaaccactgctggaggatgcatgaataa  
cagaggtacttcttggacgtctggacttaaatataatgataagaaactca  
gaattatctatgggtgaatgtgttttatggatgggtgtggtgatctggctg  
ttttgaggtggctactgtatgcaacctttatactgagtgagtaaaaata  
gtcatcctcacgaactgtcactgaaccagagccttactgttaacaagt  
agttcaacactatctgcctggcgttagtggtgtatacactagtgaagtg  
ctaaacgagatttccctaattagctgttgatgttttcaagactgctgtgg  
aaggaagtgcctaaagtctctttgctaaaattgcggcacaaggtggtcac  
aagcaacacaagtcgagcaaaaacaatgtgtcaaatttctcacttctgcat  
aagaagtgtgaagtgttttagattagataacataaaactgaaactagtaac  
atgttttaacagtaccttatcttgcattaaagtgtcacatgcagtaaaa  
aaataaaattctgacacaattccagcgttactttaatacacaactcctgc  
tcatgcaacaaacttgactttccatgttatatagtacagaataaatgagt  
ttcactattgctataagccatttttgttcatcagtaatacacaataaca  
tttcattttaacttagataaatcaatcaaatcactctttacttttagcta

aatgacacaacgcaataacttttcttctgtattccagacagtttttgacta  
atccacagtatcgggtcaagattgatggatgaatattctgagaaaactggt  
tcgaaaaatgtgttctgtctcttatgcaaaagcctgacaaaaggaaccg  
acgctggtccaaaatctccacattggattctctgtggttgaggtaaaaa  
tgactcttcattgtttctgtcacagtattgactattatggataggtca  
tgcagacagtagacatagctgaagtgtgagattaagtgaaaactacaat  
ggaatggctgtgacacagttttgagcattttgtgccatcatggtgaat  
gtagtggatattttctctgtgtagcaaaaagttataatggggggaatca  
ttttnn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn  
nn



gctacatgacatgggtatgatctttattatTTTTgtgaatgactgcaaaag  
acaataatgtgaagttactgtactTTTTggattagtagaattataatgta  
ggctaatgtaggtgtagaatcattcaatctctgctttacaaaattaagac  
attatccaaacacatatttccagaatgatatgggcttattttacaaaaa  
acatgcagattattttctacacttcaagaaataaagaaataataataaa  
taaatttctgtcagaatgtgctacctgtaagatattttcatttaggctg  
accatcttcatctagtaacatcgtcatgttttattcaaatcattcact  
tattaattattaataccgctagttaattattaacaattgatttctgacct  
ttaaccacacatttattacttcagttgtaacccttaaatacaacaatgct  
TTTTtctagaaatgcacctcacctcattaaccaaaacaaatctagaagac  
aagtaatgtttgatgtgacagtggttaaattatttatgtaattatgta  
ttatgtattatgtatagttatgtataattctttgctccataagattgttc  
agttaagtaatttaaggttcaaggttaatttgtctacaacacagggttgc  
acaacaaaatgcaagttatcgttccttaatgctacacatataaagaatgt  
ggaattaaacgatatggaaaaaaagtgtttatttgtgccccttcagcaa  
aaagcaccttgaaaaggatgaggttctcctttcaaattattagaagttgc  
aaacaaaggctgaatgtttactggaatgtatfaatgggcaacattttga  
gataatgtcagccagggttaggataaacgtataattaatttaagac  
TTTTgtgcccactaagttctctcagaactgctttgcacacagattggt  
gttgcactctgcccctctgggtggtgaaataagacgagggcgaacctgag  
gatctcacacagcccataaatatcccactcattgcacaaatgggacata  
caccgttttgtacagcagttaataggccctaatggactacagctattgct  
actttaccctgttgacatgctcacttgcaacaagtaaaagtgcacaaat  
ccagcttctgcaatgattgatcttcatgtgaaagtgtgatctttgagtc  
aaaactacatgtccgccctcttgagattgtggctctgccgctgaaagtga  
gtttgctgacataactaacatcgagtcaccaatattctctacattgcagtg  
agagttttaagagaaaaaaatgaaactcaattatttctgtaagtgtta  
tgagagttataccatactggctcacactgtattacagtggtgagtgaggt  
ttgcatgttctccatgtgtttgcaagggtttcatcctccaaagacataca  
ggttagggtgagttgaaaaatataatctgatgattataggtggatttgc  
gcaaaagtttgtctgtcagtggtgactgtcctgtgcaaacatgcagcaa  
tcaacacctgctgctttgccctgttattatgctcactagcaacaagtaaa  
agttgacaacatccaacttggatgaaacagactcacctcctTTTTta  
ctgactttagtgtctaataattgatcccacctagtccaagctattatgt  
gctcttgcaagtgctacccaaaatggagcaacgcccagggctcctgcacact  
gcaactgcacacagcttttctccctgtatcttaattcataaacatcaagcc  
ccaatatcttcttaggctgcatcgacatttcagtgacagacttttgagc  
aaaaaaaaaagctttattttctgtaagtgtatgacagttataccatact  
ggtttgtatgtattacagtggtgagtgagtggtttgcatgttctccatac  
tttgcaaggggttttcaacttgcaaggaatgttcatctgtcagtgattgt  
gtcctgtgcaaacatgcagcaacaactagtcttataggatacatagcttt  
catcaccactaattcaataagggtacacaaaaggatggagcgtataatgtg  
gagtatataatctctctctttgttcagctatcagttgccaggtagaatct  
caggttaccagtagcattacataaaagaacacaccatgctgacaccagta  
gcctctggcatttgcagataggctagtacagcaagacttgagattcttct  
ttcacacttgatgatccacccaaacactctgactctctctctggctgggt  
aggtaagtctaagctcttcatatgcaagtaacataacataacataacata  
acataacatgacataacataacataaatgggtcaattgacacttaaactta  
cagtttagcaacttacattgttgtcatagctccaatttctgttgaacaat  
caatgttgttacgtttgatacatttaaatgaggaaagaaagaaattagga  
tgaggttgggctagatttaaggtaaaaggaaacacatctcaacggggtta  
cagacttcgacactcacacacatgccttacaatgttgcagcacttttcac  
ggattgtccgtgaacgcaccagtcagcttccaatttaccgaacctctga  
gcatgagtagagccactgggaagactgtgttcagtggtgttcacactgtt  
tgtaaatcctgaggtgagagaaactcaaggtttgcagttccagagagaga  
gaggttaacttaatactctgtgaacataactgacaaactgttttattccc  
tagttattatagctattagggctgggcgataaatcgattttattaacac  
gatttatcatagacatatacggccagccctaatagctactgaaggttact



ttcagaaaattaatccttggatattagtttattactcaggactatct  
aaagtactgcttttatgggctgtcatgctccttgaacacaatttaaata  
cacgcagcatcaacactgtgactctgcgacacaagacagctgtcagtcagt  
tagagcagttccactgaaatgtttatgcaataatgtgtatgagtggag  
taaagcactgacctgaagaatgtgatatagaagtgtaaaggccactgca  
cttatgctaactcggtaaaggggaacattcattttgctgttatctgtgtg  
ctcctgagcattggccgattagctggagattattgcacatggtgcaga  
tattcagccactttgatatactcctgtttgtcagcagttttttgttagt  
taattttttgtgtgtgttaataggccattttgccaatttactgtgctc  
aacaggatctatgaaccctgaaattgctcacactaaccacagctatgctc  
actgactcatgtgaagatttcttctctttggcgcttctaaaaggcggaa  
ttgaaatgctgtagagctgagcagggctctcaaactcaaagtggcttgagg  
ccactgctgatatgttcatctcttaggagggccacaccagtatcaagta  
ctacaagaaagcacaataattactactatataaaacagtatgtgtttata  
ctttacttttgtatatgaaggagtagcaaaaaataataattttgcggggc  
atattatattttttcatgcccacaggcacaagagaaggggttgaggg  
ctgggaatggcctggggcctataggataaaagcaaacaggtttttgtcta  
ataaagataatacctaacaatggacagtaggttattatataacatactat  
ttgaggttaagaagaaccaatttgcacactgactaacacttgttttaa  
tcttgttttactcccaaacggcagaataaagtgtgtgtagagaaggacagc  
aaacaggcatattgaggaaaatagtactttattctcaaaaaatgggctat  
aacagccacacaccttattaatgccctttttacggcattgttttattttg  
cactgcctcttattttattaccaaatatgtaatacatatttactatata  
gtatattacttaattatatactctgtttctgtgttcaagttcaagagtg  
cattccagaggccctgcaattctaatacagatcttaggctgtagcttctt  
tgggtttaacatgtgtgttttagcatgtgtccatgcatataaaaggggagt  
aatgctgtgtaggagattaaacgtgtactcatgaagggtgatatgtatac  
ttagtctacagctctgtcgtattttctagaatccgaaaagaaaatttattt  
tgatttatattttctgaacagagttcaaacactgcagcaatgcctccacc  
gggtgtgtgatgaacatcattaatgcagctcacatataaagatggttctg  
ggaatgtcgccaaccctaagaagtctcaaccaagactttcagcagctg  
aaacagtagctctcatcaagcgggtaaggtagacatcgacgagatgttccc  
ccctgacagaagatctatcggcgaaggagtactgagcccaatcacctgg  
cccaagtgggtgtggctgagaccaggggtgagtggttttagtggttgaaac  
tgcaaatgtgatcacataatcacaatggtatataagtgatataaaaatt  
agttttttatatttttctaaggataatggagacaaaacctactaagcag  
gccgttatataattatgtatgtaactgttatctgacagtgaaatataaa  
cctataacaactttgtgctgtcaacaattcctctgtttcagaaaattgtt  
ccattccatcttttgtgtgtgatggagtctccagggttgactttgggtca  
aggcgtaattgggtatgaaaattgctttattcataataatccttaaattgg  
ttttccagccattttggcaactacagagagacaaaagtaggacagagagc  
aacacgtcagaagatattgtaccaatattgttttctgcccctctcggttgg  
gttcgtattttctgtagtttgtaactctggaacccttctgtgcaccatt  
actatactactgtatgcctttgctgattagtagcatatttctgtagagat  
ggaggggtgatacaaagctccttagcttgttttactgaataataccatgt  
gactgttgatgttgtctgaggtttcagatgctactgctactttagaagta  
acttcattttacagccaatctatatgataggcccataaaggcgatctacca  
gatgtccctgtgccaagtcccaagcttcatagggcttaatccgcccac  
cactacctttctgacaactcaataaacattgttttctcaggaaactgctg  
gtttcttgctctattggagctctgacattccagaattacattcttgagc  
aagtgtccctcttgagcaaaaatttgatgaggactactgaggactgttc  
cacttcagggtaaaactacaaccaatgccaacagtatgttctaaaagtc  
agttctgctaaatgatacatatctaattttgctataaaaagtcttctatt  
ctgtcctttctcaacaactcagttctggagatttggaagctgggtggatg  
tcgtcatagatgacaagctaccaacaatcaatggcagactaatctttgtt  
cactccaaagacccaactgagttctggcctgctttgctggagaaagccta  
tgccaagtattgtttctcagtcataaaatgcatattctcaagtgagattt  
gccttatttctgtgcaagtaatttcccaccattttgtgtcagggtgtgtg

gttctacgCGGACATGAATGCTGGAActcctgCCGaggcttTGGTggac  
ttcactggTGGTgttcacatgtgtatcgagctgtcagaccctcctccaaa  
cctgtgggaactgatgctcagagcaggccaatccaagtcattaatgggtt  
gtggtacaccacaaggggtaggatattaatatacaacacaaaacccactt  
ctttttgcttttaataactgtgctgacactctgCCgggttactgtctat  
ccaaaagaccatgggccttttttattaaagcatcttaaggctaagattat  
cttagctggtagttacaaagatgatcttagtatgagatttgaaaaataa  
ttaaaaacatgTtaagatatgtttttgagcaacattctttggatttga  
tagatggatgtcggatataataatagaccctttcaagcagccaacattttc  
acttgtcatagcaggaagcagattatgatggcatggttccatttatatga  
ggTgtgtcaataaatctgttcatacatggttctcaggctgacaaggctca  
ggggcatgacacactcaccatgtgaatatttcagctatatgcaaagttc  
ttggatgctcccagagtGacaggcaatagtaattgttttttccacaggt  
aatagaagagcatagttgttttctacttgaccaatctttgtcaaggaaaa  
gacaaacaaaattctgcaaaaagtgatcacagcatttaatagcttccaca  
tattttggaatattaatttaattggctatactgtgacttaaaaaagaaa  
atgacgtgttgaacatatgcatcccgaaaataaactactttaatatgc  
attagtatcctgtcaactgccaatcagagctgagtatgtagattacatg  
cttaactactaaacatgcctgaaagctacagaccatgagcttttgtatct  
ctaagtaaatattagattattaattgacatctcttcaaatctcgtttgt  
tataaagcagagatgaatgccattgcaggctcatagataaaacttcaat  
taaaatcatgtttcaatacagcacaatgaccaaggaacatgtatttgta  
catagataaatgaaaggatccaaagtgccttgcttatagaatgtatctca  
tatacctatcataagaatattttgggagtaactaaacaatgctttgggggt  
ttgtttctgCGagttggaaacttcttaatttattatgcaatcaataaaa  
catgttgcaagactacctgcaatgctaacatatacagtatctgtatct  
tgtaggaaacatctgccaacactgtacttccaaatggactggTccaaggc  
catgcctacactgtcacgggtgtgaaacaggtgaaggattgcatttgttt  
taaagacaacaattcagtgctaattaaagttatattaccaacagctagca  
gtcaagttcttagctcctaccaaagcttgacacagattcagttaattgat  
agtatatagtacagtaagtatatagtaaactgtagtttatatatatatat  
atatatgtttttatggctaataagcaatttatattctctggtaattgttgg  
tcagatgatgagcaaagggcagccagtaaacatggTgcgtttgtggaacc  
cctggggccaaggagagTggaaaggagactggagTgatgggtaatgtttg  
taaaatttgtgtcaagatggTcaagtgacttgTgtatctacagcaaaacta  
tatctacctacaggtacaagTaaagtGacctaaacttagaagaaatcgct  
ctgatttactgcctcaggagataaaaactttgagattattttccaatgaaa  
aaataatacattgcagttgtatttattgtcGagTacaattgtgtctgct  
tcataattctttatgagTctctacagTggtttgcaaaaataattagggtatt  
tggaacagagccatgagaatcctttctaaggTtgTcctacagTactaacc  
tcattattctaaactagttgtgCCagTaaacatcagTgaaaacatcagT  
gaaacaacagTgaaacaagTtagactatgttttgacatgtcctaagtgc  
aactgctagagaaatagaaagaggaaaactcaaaaagcaaaagacttctcc  
tgtcacattaatttaacagacggTattcatggTttgttgCctgcagTgtg  
ccccattgcctcaactttatctggcaaaagagTcagattattcactgtga  
cctcttgTctattttgggcacaagctcagggccaagagcgcgCaggtgtgg  
ctggTgttcatttatgagTgtatgtcagTctatgctagcacaactgcat  
tgcttttacttttagctaaatgaacaacaacgtttcttagTgtcttaacc  
ttaaccaaattatgacttgCctaaaccttactcaattcttaagcagcaga  
caagatagTtcatgatgtcagTgttaacataacttgTgtcgaggaaaaat  
gctctgtgtgctttttgaagtataatctcctcagTtacatatgcCctaaag  
aatttttttttaacagaggactgagaagTctcGagctgtctcattgtct  
tgatgttgcttgcaaaactggTtttgGaaaatgcaccatgtttacttttcc  
tacaaaatgcctcactttgCCaggtttgcactttggcaaaacaacctgc  
cgtaactgtacactcttgGccctgaacttgTgtccacttttgaggaaacca  
accatgttttattttctatgtagTgaaaaactttgtttcaaaagcaaaaga  
ctactcatgacagatgacatttgTggTttgtggcctggaaatgtgccc  
attgcctcagctttctttagcataagagTcagattattcactgtgacctc

tcagggccaagagcaaacaggtgtggctgggtggttttggaccagatgaac  
aagtgcaaactcttagcgaagtgtgggtggctttgaaggtaaatgtcaacat  
gctacatttgctgtcaaacacagtgacttgggttagactgaaaactgcca  
aaaccagtttggtgaaaaatgtcaagacaataagacagctagagagatctc  
agagtcttttagtgtgtcatgcagaaataaaacatataatctgaggag  
attatacttgaaaaagcacacagatcattttagttatatgaaaagtgtg  
taacttgccttttaagtgtaaaattattattataacaatgttggttctcc  
tctttttttactacaaattgtatccaaaggtcgctctttggcaaactg  
taagtctgaagatcgtctgatgtgcctctccgtgcatgaagatggggag  
ttttggtaagcatggtgaaatcaaaatttgataaatgttacagtaattta  
aaaaacttctgaatgcaaaatgttttgacaatttaatacaaaatacagagt  
agcaactacaaaagaaaaaaaatcactgaatatttacatttatatttgtt  
ttagaaaaatctttggctgctgaaaagaaaataaacactggtgatgat  
acgtatcatgatacaggggtcatgatataatgaattgcaatatattgcca  
tactgtgagcaatttgatattgcatctcttttttaataatatttaga  
aaaactgtcatgtcatagtacaaataacacccccctaaaatttgcatagt  
agccccgagtttccgaaaatttatagcttttttgagaatcgatacagtat  
catttttatattttgttacaccctgatcataactgattatataatattt  
ttatgttcatagtattacttatagctaatttgtatttttagatttgcaggt  
cttaccctactgattgattcagaataacaatttttcttgtgtgactct  
taggctaaaatagcaatgtgttatctaaatttatctctgatgtcaacagG  
ATGACACTGGAAGACTTCTGTAGGTTCTACTCAGATCTCGACATCTGCTG  
CCTGTGCCCCGACTTCCTTGATGGAAGCACTTCTTGCCACTGGAAG**G**CCT

**A** p. Ala357Thr

CCTTCTATGAGGGCAGATGGGTTGCAGGAACCACTGCTGGAGGATGCATG  
AATAACCTCGgtatacaaaacttatcgctcaaaagtaactaagccataaaa  
aactgaaggatggcaattcgatttttttaaaattatccgtgcattattta  
aatgcaaatgaattaaaaatgtataatagttttataaatgtatcaatag  
cccttctccctaaacacacaatccaagtttttcaaagtaacttaactac  
cttaactttattttatatttgtaaagtttgacacttttaaatgtgacaca  
ttttgtaattccatttttaagattaacttaacttcttcagtttaagaagga  
ataaggaatgggactattaattttcttattaaattacatttttcttaaaa  
ttcaaattgaatggatcaattatataatattttattgttggtttttttaa  
tgacatcaattgatgatctttttaaaagcttatataatattccagtgcata  
caccaggctccatacaaaagaaagcacaatttccctggatgaagaactgg  
ctgacagattgtctttatcattcttcagattcacacttctcttggcaaaa  
tggtaacaatgcaaaatgtgttgcgtcttttcttaccagAGACCTTCTGG  
ACTAATCCACAGTATCGAGTCAAGATTGAAAAATTAATCAGTGACTGTTT  
TGCAGAACAGGGGAAAA**T**AACATGCTGGTGTCTCTCATGCAAAAACCTG

**A** p. Asn404Lys

ACAAGAGGAACAGACGCCTGGTCAAAAATCTCCACATTGGATTCTCTGTG  
TTTGAGgtgaaaatagctttttattgtttctgtcacagtggtggactta  
tagatatgtgtaacgcatagacatgaggaagtagctgttgaaaaatgta  
tgattttacttgaactaattttgttttgcctaacatgaactcatcttc  
ctcggatttcttccaaggtgtctgaagaagtaagtaaaaatttttagccca  
atacacagtatatcacctacactgtgctgctatggagagaactgcataga  
attgaaacatctattcattattgggtattacagTACGCGGGACAGAGGGGG  
AAGTTCACAGCTCTTTCTTCAGCAGAAACAGTCTGTGCCCCAACTAA  
AACCTACCTGGATGCACGTGAGGTGATGGCATTACAATGCTGAAGCCTG  
GTGAATACCTGATTGTGCCGTCCACCTTCAATTCCAATGAGACAGCCTCC  
TTCATCCTGACCATCTGTCCAAGGCAGAGACCCACGTCCAgttagtcac  
tcacactactcgttactgaccaatgtaatgaaaatactgtaatcctgcgc  
tgctgctaaacattggccgcaagtaataactgatgtcttttgtctttcc  
tctcagTGAGAATTCTGGTGGCCATGACCATGACCATGAACATGTGGAAA  
CAGAACAGgtgtgcaaaagtgttaaaatataattgttaattgtggattgct

gttgtgttacatggttatttggctatggtgattacattcataccatataaca  
catacatattgcccagtgcatattcatttggagctgaaagcactcaat  
cttttgagCCCTCACCAGTCCAAAATGTAGAGGACGACGAAAACAAGAA  
AAACTTCTTCCGCCAGTACTCTGACCAGgtaatttgtgtgtcttatgcta  
gtttcagactatacaatatcagcctgataatagcacggctcaacaaattt  
agagtgtgacaaacaaaaatggatggtggacgggtcagttgagtgtttta  
tcctgtgtagtgtatcaaaattaaagtaaattgtccaacttcacgaaca  
tggtgaaacaaaagaggaatgatggtgttggctgttaggtagcactgttag  
aggaggaaagataaaatatacaaaccacttgggaagcccttgcttgtttac  
attgttattcccaaaattcgtcccctatcacctccttctgatgacatca  
atgcaggtcatgaaagatggcaagctgtgatcgggcaggggccaacgtgc  
aatgtgtcaagaatttattactctatcgccaaatctgacacagtgacaaa  
cagacagacaaaagacatatttgtgtgtctgaacccaacattaaagcaa  
taggtcaacatttggaaaacatttgcttggctgcagtgccacaagcat  
agactcctgtaagttactgatctccgccaggaaatagtcagccacacaac  
ccccagcaaacagagaattattgtcttcccccttgggtttgtacagatt  
aaacagacaagacataacatggttaacaggtgctggtagacagattttgt  
tacctcatttgaagagcagggctagctgttttctcctgctcccagctctt  
tgtgcttagctaaactaacctcctgcatgccgtagcttaatagcactt  
ctatgagagtggtatcactatcctctcatctaacactcagctagaatgca  
aataagcaatttgaactattcttttaattaaaatataatggattttgaa  
tatttttttgatatacgaacattgtgtacagtacatgtctgtgcggtat  
attctgcctgaacgatatgattattctttttgctgcttttagtcttttct  
tctgctctgttggatcaggaattttaaattggcatagaaacaactgcacct  
acatgtgatttctgtgaaaccattgaaacctgtagcatgcattatttcc  
cctcaatacaaccgtgattatgagaaccactatgtgagccaagtttttcc  
ttttcattccatctcaagTATGAAGAAGTGGGTGCAGAGGAGCTCCAGGG  
CATTCTAAATGACAGAATCCTAAAAGgtttggactgtacaactccaatag  
acttaacagcatatttgcacaaatagaaaaatataataactgatcttgtgt  
agcactgctatggtgactgttttggccaaatgatcctgtcatgctttt  
ttcttgttcttctgtttttatttagGAGACTTGAAATCTGGAGGCTTCAC  
TATTGATGCCTGTGCAGCATGGTTGCTCTGATGGACgtatcctcttgtg  
atagtcatgtgaagtgggtgactaaaaactgtatgtttcaaaccctt  
ttcttcatctcggctgctactgtgccttttagggaaatttctcaaagtaaa  
tgttgggtacatacaaccogtgtacatgcaaaaacctgcctgccttttta  
cagttcacacacaaatataattaaaggtcaggctaagacatgacacaac  
atgtgctaccttaataacottaatgttgggctagACCTCAATCACCGGCCG  
ACTTAATGGTGAGGAATTTATTCGCCCTGTGGAAGAAGATTCAGACATACA  
AGgtaaaggaactaagtaaagggtaaacatgtcacaacaaacaaagatgc  
tgtctcctttataattacagaattgaatgttagagtttagagagttcatcct  
gatttagatcagaaagattttacagatcagggtttggatgtccttgcctgt  
acttagctcagagattcacatgaactgtcttctctttaaaccagGACATTT  
TCTTCCGCACCGATGTTTTGCATACAGGAACACTGTCACTGAAAGAGCTC  
AGGAACGCAATCATGGCTTCAGgtagacaaccaaccacttcttttgtct  
actatagacataactgaatcatcctgggattcaccctcttattttaaat  
ttaatgacacagcaacagaaaatacataatcttgccaactgttcgtacat  
ttttgctttaggattaaagggttttgatgcatacagtgctatggaacaagc  
tgccagatataataatacacacactgggtgtgaaagtgtacattatata  
atataatataatagatgcaacattgctgtgcattcaaacttgacataa  
gtaaaggataacaagataaaatataaggcattgcaactccattaatcatcta  
atggagtataggaagatcaaagttctgccacagaaatctgtattcatatt  
tgggaattatccccactcttggcttcttttatgaaaagtcttttctgcag  
tagacaagattaagcaagcacaagaatggctgggattgtgcaacgaat  
gttaccacaatttgggtccaacccccctaaccctccacatcttccaattcc  
taaggagtattatagtacagcatgttgcgtgtaacaatataaatact  
cttgagctgtcaattgtgtaatgtcaatcctcttatgtttgacaaatgta  
ttttaagagattacacattgttgatgaacatctaagtaactaaacagttt  
ccagccactttgtacttaaacacagggagtcgaagcacaaccatacacac

aacccttcacagcagacactttgacttgccatagtaggacatattctagt  
aaaccatgacagtgtgactgtcagtggtgaaataaaaaataatctacaga  
ttaatcaacaatgaaaacaatagttagttgcatacctaaaagaaatcaca  
tctaactcttttgacctgttggcagGAATGAGGATCAGTGATGACATGCT  
GAATCTGATGGCTCTACGCTACGGTTCCTCCTCTGGAGTCATTACTGG  
AGAGCTTCATCAGTCTGGTTCCTCGCTTCGACTGCATGAACCgtaagtca  
gtttggatggctgataacagtagttacattacatacataacattacttaa  
gtacatactattcttgaaattgtattcttgggttggagtttgggtctcct  
ttctctgtgaccagcaaaatttttttctcttcttggaaatacacattt  
caattttttttactgaaagagataaaaaagttgtcatgaatgaatctct  
gctacacttgatgtaaacacttgtgggaccctaatggtaaacagtgct  
ttctctgtatttagggaggaaacaggtgcatgttgggttgcagactgtac  
gaagtgagaggatgtagcattacaaaagtattttcttgactgccaccac  
aaggtccacatttatgggtttgagtgaaatttctcaacaacttttggatg  
gttttccataacatgtggcagctcacattcattttcgcctacagatgaa  
ttgcagtcactttgggtgacagctctgatttttcatcaagcatccattatct  
gggtcaaaaatacaaaaatacaataatgacgagtcacattttgaattaatgt  
cactgcttgcggcagacatatctgtcgcctactgctttcctccacagttt  
ctagcgtataagaatttgggtcttgtcaatagAAATCTTCAGACAGTT  
GACTGATGGCATGACCATGACTCTTCAAGAATCAGAGGTAAGAAAACCTTA  
TTCAGAGgtgttaaaaatgtctggaaatctgtaggtagttcaagttttta  
cctttgaaacagaggaaggaaaatatctcattggcaattgtacttgtttc  
aaataccatcccccccggtgatcgtgttacgcatgcttgttctactagt  
tttagttctctctctgattatgcttttaacaagtgtacagatatattga  
agtgcatataaatctatctcttctaatttgcagtggtgtacatttcg  
atgtacacttaacctgatagagaagatgagctgcaggattaatttggaaat  
tacagaagctgatgatgtgaaagaaaataaatataaaatgtgttggttcag  
caaatgggcaatgagcaattaaaggcatttacttttatattttcta  
gtcaggggtgtaataaacgggtgctctattccgccttgttttcttctat  
ctctcttcccactgcaaagtagatcaggagaacaaatgcgaggaagcag  
acataaggttctcagtttttaaaatcacaatggccagagcaaaaatcagt  
ttaggactggatcttatgagtggttgcattcttaactgaggttaaaaat  
gtttcatttgttgc aaatgctatgtttagaactgaacaaaaataatgta  
tagaaattataatataaccaatattgattaagagcatggcatttggaaac  
tgacttggatcaagaacacaaaaatttgtatcacatcattaataatgcata  
ttgttacgcccctagttaatgtattgtgaaatacaatgaaaattcaacct  
atcccatgataaataggcattacaatgtacctttttaagtcttatgtttc  
tctgatgtactttcatttacattcattgtataagttactgcattttctgt  
ttactgttagctgggaataggcgaactaagatgggttatcattatacaa  
gctaaatatcagcatgttagcacgggtgacatctgtatttagctcaaagca  
cagtgctaccttagacagatgttggcatggctgtagcctcgatcatggg  
atacttctgcatttttaagtgggttattgcattttctttttaaactgggaa  
aagggttattttaaatcactttgtactacagaataaagatataatctatc  
taagatagtggtgtgaaatgtgtgtttcatcccttataaatgactttgga  
aatgtgttgttcaattttctaaataaaagttagggattaaataactgaagt  
gggaatgtgttgccttttgatcagatatttctgctccaaatataaagaa  
gtagaattatccagaccctcaatcttatttgtcacctgagacaaacaata  
agccagacaatacttctgtttttataattcaatgcacacagctactttg  
gagactattcaggagtgtgcattcaattttgatgtttaaataataaaaa  
ttcagagcatacaatatgttcaattttctttataatcagccccaaagacaca  
gaaacacatcacatatttattagtagtgcattttattaatttaagaaattag  
caatacaatgtaaatatgataatagatgatacaatacatattgaggaatt  
attataattataatttcatatactatattcttttggctcctaataatgattaac  
ataaatgttattaactttcaatcccagattaaatcccaaatcagcac  
ttaaataatatttttaaatgattgttcagtaaacagtttcacaacatga  
agagacagcgtaaagcagaaattaagcagttgaaattaagcaaagtgatt  
aaatagcattaacaataatattaagAAATCTCACTCTCAAGATG

>DLAgn\_00194360\_capn15a  
ATGGGAGGCTCCACCTCCTCCCTTGTGAGGAGGCCGAGGGCGACGCACC  
CCGGGGGGCTGCACTGCCTCCATCCCCATCATGGGATGTCTGAGGAGCA  
GCCAGAGCACCTCCATCCCCCGCAGCTTCCCCGACCCGGCCGGCACAGA  
GAGCGCAGgtaagagacgagctcgccgacagtcgccagtagaccagcggagt  
caaagaactgcagtttaacagaccatgatgggtatattatgagatattatg  
attgtatgtgattcaaaatgagaggaaattataatatttgcacagaatc  
ttcatctttacataaaaagaattattaaaatcatgatgatgtgacatctgc  
tggagtctgcagcaaacacacacgtgaagaacaagatctgtagaggatgg  
ataggatcagatgtgctgctctcattaattattactaagtatcaatcag  
ttcaatcagttactcacctgctgagtttaactctgatctcatcagtgatgt  
taccagatggagcttaaacgatctcctgtgtgtgacctttgcagtgatgt  
ggagttttctgaagcttaataagcctaataattatatttcatataaaatt  
aaaacataatttctataagatttggctcctgttacacaagatattggcac  
cagactagcagctatcacggtgaagggtctgggtgggtcacactttggaaa  
ctacatcatttactaatttgcctgtgaggtgacacagaaagatttgcactt  
gaaaaacatctatatatatattatctgatgttattaaagatactccttat  
taggggtgaatattggcaagagcctcacgatacगतatcacgatattgtg  
atataaatagagatgaactgagcagagtcgctcttcggcgccatctatct  
ttggagtggaaaaattgatattatattgagcggcaagatcgcgatata  
ttgccgtatcgatatttttaccaccctactccttatatctgccgtgggt  
gctcccactataaaaatgctttcacatctaaagggtgtcttatgatttaaaa  
taaagacctctgcaacggtttgtgtccattcaaacagccgttataccaact  
gtacagtcattacttgaagcgagtttagcaacagacgggttttaattgtgtc  
tgcgtgtttgttcagctccaccaggggtcccacgcattcctggaaaacct  
ggattaaaatgaccaaatatcttggaaatcatctatgttgtccttgaaaa  
tttaattatatttttagccctcatgtaaaaataaatttaattctacttgat  
ttgaactgttgcctgatgggtctgtggacaaatgaagtcagtttccc  
aaaaccgcatttttaagtcctgtattgtcaagaaaaactcctggaaaatg  
atctcttaaaaaagcaggaaccctgtcactctccttttctctgaggca  
gattcataaaaactgactaacacagatacaatctttacatctggcgaattg  
gcatctaatttagtcttttgccttgactttatattcctctaaacacacaca  
cagtcataatttcatataagttttagaacggtttctggaaaatcttttgggt  
taaaactttgtgtgcacataatcaggactcatcttctcctgcactcgggctg  
agtttctgtttaaattcagagcttttcccttcaggtcagctctctctt  
cactgccaacactaattggcctgtttatctctcgcgcgatctcataaaca  
agaccccgagatacttcagctccttcatttgggacagaaacctgctcca  
gccatcgttccacgccatttctggaggttttcttctcctgcaaacactcatc  
atagctgctacacacaggacaaaaccggcaccctggaggtcatcgtccatt  
tcagccagagccatcctcctgaattgagttcagtcagtcctctgagacagt  
gttgtttgtttgttaattgctacctgtaaagatgatttattaatgttatta  
cacattgcaccataaatgtgacggctgcttaatttataatatacacttgt  
gtggacgtccgaagctcaagtatgtgtgggtcatgaatgtttcatgaattg  
gtcgatataaatcccagcctattctacaaatctccacttattaataatta  
ctgtatctctgtctaattgcaactgagtcctattctgtttgggtgaagtcctc  
tctgctgccacattgtcccagccgcctctgactcggctcctaccaggagt  
cgggttactctctgacaggaagtgaacgctaccggggaaatccctgaag  
attgaaccgtagacggtagctctggaaacacacacacaagctttctagagg  
gagtcagggctccacagatcattgcaggttttgcggatgcataacgatca  
aaaagtggaaaaaaccttgatcgcgatgaagttttataaagcttactg  
taaaaaataaaaaatctgtacgtttacaggggttttcttgtttattttac  
agatttttaatagcctatgaatttacatgtgtaattgtaaattatcataaa  
attactgctcatttaaaagaaaaaaagtacataatatttaattaaataat  
tcatttaatagattaaactgttaaagtcagtttaatactgtttatacat  
tacttaaatatgtcaaatagtgacattaacagttaaaagtgatattct  
tctgtaattttacgtggatttgtttgttaattgacagatatcttgtttaa  
ttatggaaacaaaaacggtgaataaatgttgtttatcagcgtataagcatt  
ggtaaacctgtcccaatacagttttatcagtgaaaaacagcaataattact

gtaatttcacagataatgactttttattgacgttctataacttttcaaatt  
cagattaaaataagaaaaatctaataaacagaactctttaaatttaag  
cctgattatgttattatagcagtggttcgcctgtatttataggtcattt  
cattgtttttacagtgtaaatatctttaaattaaacaaaaagtttatgtaa  
atataagctaaaaactgtatttttaattttttattaaaaactgagaaaa  
ctgtaaaaataaacaggaaaaccctataaaacttacatatttctttatagt  
gaatgatcataataataaacttgatttgatttattcagaaccaagaataa  
aacaataaaaatctggcaaataaaaagcacggagaataaaaataataaaa  
caccacaataaaaataagatttaaattaacagatgaaacatatttaaaa  
tggaaaaataaaaactatcctagtccaagctttgtctggaggcccacggtc  
tcggactttgaagggatgtcttcaggaagtgatgaaggtcgtgcagcagc  
aaaatatttctgcttcattaattaccaccgagctctcggctcagaaaca  
cctgtatctccgctttgtcctgcagtaaccgctcctgtgctggaagcttcc  
ggcctgatgccaaagctacttagagcgttagaaaatgtgggcccagcctcc  
acacagacgtcccactggctcctccggtctaaaatttcccgctggatgcc  
acagcgcagataatctgggtctgctttacagccacggcctcggagcacgg  
cgaggaacaggaatctcagatgtgaaactgtgtttttgtaccaattca  
gactgaacactttgcacacactcttactgatctcttgcgaggactgtaa  
taaatcataaatattgaataatctatcagtgctgagggaccagttgaag  
aacactttatgctctttctgactgaagcttcttgtgtcatttccatatt  
catgcatttttaatgttctcctcccagccaccacaggggtgtagaaaactgc  
taatgcaccatttcccccttcatcttcacagctttttcttcccctttct  
ccctgtgggagtttacagttatataaaaagcagttgagttcagctgaaaac  
agtttgagatgtgtttcacattacactcgtgttagcagatgtttgtggag  
gattattagagctgccatattgcagatttatcaacatcgtatcagtatcg  
gcacatatgttatccaaaactcagcaataatgcaacaaattacttatgtt  
tagctcttgattttatcttctatcattctttatttagattgtcagtaatt  
ggctgatagtgaaacatacactgcttctagtaatctaaactgattcttctg  
tttcatctccagTTTCTCTTCTGGTTCGATGCCCATGCAGAGGAGCCAGT  
GGGCTGTGGCTGTTGTACCTTTCTAAATGCAGCCGGTGCCCCCGCTGC  
TCCATCTGTGAGGCCCGGGCGGAGATCCGACACTCGCTGGATGTGGCA  
CGGGACCAGCAGGGAGGACGGTTCGCTGGTCTGCCCACGCTGCACGCTGG  
CCAACTCCCGCAGACTCTTGCTGCTCTGTGTGGCTACACCGGACCG  
ATGGACCGACCCAGGGGTATCGGAAGACCAGCCCCGGCCCCAGCGCTC

CAGCAGCTGCTCCGGCCCCCTGAGGCCGCCATCGACATCTCAAGA **T**AAAA

**A** p.Asp164Glu

AAAAGCCGGAAGACGCAGATAAAAACAGCCTGACCTGGGATTGTTTAAGG  
TGACTCTGCAGAACACCCCCAACCTCCATGTCTGCTCCGCTTGTGGCGG  
ACCACGCAAACCTGTCTCTGCCCCAAATCCCTGCCGACTCCCTGCTCGTGC  
CTGAAGTGTGCGATCAAACAGGAGTACAGCAACAACCAGATCCCGCAGCG  
GGGGCGCTTTCCCTTTCCATATCCACACGAGGAGAGTGTTTACCGGTGGA  
AGCTTCATATCCACACACAAGCTCCTCGTCACTCGGTGCAGCGTCTTCGG  
CTCACATAATCCTCTTCCCTGCAGTCGTAGAGAGGTGCCCCCTCCAGAT

GTCTGCCTCAGCCAAACACACAACCTTAAGTCCCTCCCCGTCAACGCTC **A**C

**G** p.Thr299Ala

CGTGTACATCTCTCCGCCCAACCCGAGCAACTGCCTGGCAGACGCCTCA

GCATCCTCAAGGAGGAAATGTCCCCGCTGTCACCC **A**CACCAGACG **C**CTCT

**G** **G** p.Ala331Gly

p.Thr328Ala

GGTCTGTTCCAGCGTGCGTGGTGGTTCGGGTCAGAGGAGTGGTC  
GTGTCCGGCGTCACTCTCATTAACAGGGTCAAAGCCAAACACTGCCTGG  
CCTGCCACACTCCTCAGCAACACGTGACACAGCTCAAACCTGCTCCGTCC  
CCGAAGAGGAAGGAGAGCATGCTGGTGGAGGCGCTGCGGCAGAGCGACGA

GGGAGAGGCCAAAGAGCTGTGGGAGAACATCGTCAGCTTCTGCAGAGAGg  
tttgtgtcagttataacctttaagatagctagaatatgctccaatttaa  
gccccctccactcagacattacgttttctttttgttttcactctaactc  
gctaaaggaagaaagtgtctcattgctcaccttatcacctgatctcatct  
ggactgcagacatcacatcctaactaggttggagccagctaattgtaaaa  
cttatgaaacaacaatattttcatctgcatttaaggattttaaacagta  
tttttattgaatttttctctatatgctcacatacaaatagacagtggtaa  
taattcaacaacatataataatagtaagacataaaaaactccaacaaca  
aaaacaacaataaaaatgacaacaacatagaaccactcagcaacatacag  
caatttctaaatgaatgagcaccttgacgtctaagaaactccattgatgg  
tttcagattctcttgccctctgggtgtgtaagtctctccaatataatacag  
gacaccatctcctatatccgcacatgatcgagggtacatccatttccaa  
gataaagctattattctcccggctgcaggagctaactaaagatacat  
accagtacacatatataactcactccaacaatctcagatatagtctgatc  
aactgctttccagctgggttttaatttggattaaacttataaatagcgtt  
tttaatacaatcataacattattcatcctgaaaacaacctaaatggcaac  
ataaaaacaacccagatgtgtctaaaacacagtcaaacacagtgataata  
attaaactaacacatcaaaatgccacaacagcagccacatgaagctctac  
atgaaaatgtgattgtgattttctaccctttttaacaagcgtctgaattt  
ctacaacgccttgagggtctcagattcgtctctcccagAACGCAGTGAC  
GTTTGTGGACGACAGCTTCCCTCCCGGTCCGAAGTCTGTGCGGCTTCCCGG  
CGGACGACAGCGTCCAACATCGGATCAGAAAGTGGCTTCGTCCTCAAGAA  
ATCAACTGCTGCAACTTGAGAGAGCGCG**C**CGTAAAGTGGTCCATTTTCCG

**T** p.Ala462Val

CACGCCTCGCCCTTCTGACATCCTGCAGGGACTGCTGGGTAAC TGCTGgt  
gagccgaccgaaaaaaaaaactaaaactagctccgccttacaattaca  
cacactttaaatgcatttcactggtaactttcagGTTCTGAGTGCCTTG  
GCTGTTCTGGCCGAACGTCCCGAGCTGGTGGAGAAAGTGATGGTGACCCG  
CCAGCTGTGCACAGAAGGAGCCTATCAGGTGCGCCTGTGCAAAGACGGCT  
CGTGGACCACGGTGTCTCGTGGACGACATGCTGCCGTGTGACGAGAACGGT  
CACCTCTCTTCTCAGgtgacagactcaactctaacaactccctgtat  
aaactccccctgtccttccgttccgggtacagtcagctaataaggaccct  
aaccagcttacagcagctagtcagcagcagagcagcagtaagagacttc  
ctgtgagggaaaagggttgtgttgcaacaacgtaaaaaagagcagagatg  
aggggactttgttcattaaactgaatttaactcaacaatgactgcac  
tgtacggcactcaggatgcatctggccccctttctctcaaattcactga  
cagcacatttcataataaatctgtcccacagttttcacatttttacaaa  
tgtttttttgctgtgtcctcgtgatgggttttataagcgtctctcgttt  
ttcattaaactcacaatgtgtgtgtgcctgagggtaggtgggtccacttg  
gcaccnnnnnnnnnnnnnnnnnnntccatcacccccatcttacggctc  
tcatcctttcaaagtaatatctcctcaatcaatcactgcctccctctctt  
ttcaatcagtttttttgggtcatctcctggcttttagcctgtctctt  
accaaatgtcaatcaatcatcagctcccattctctttctcctctctgcc  
tctctcaaattcactgacagcactttcataataaatctgtcccacagtt  
ttcacatttttacacaatgtttttttgctgtgtcctcgtgatgggtttt  
ataagcgtctctcgtttttcattaaactcacaatgtgtgtgtgcctgag  
ggtaggtgggtccacttggcaccattttcctcgtgattgcctctcgggt  
gccgctaataagaactctaacaagatttctgtcccacggtgtatattttc  
ctgtttcaggttgtgtatttcataacctagtatcattatcaacactatca  
gcacaaaaccacaacattttctcatttctcagtggtgcccgcctcctc  
cctctttacaccttaaaaaggtagtttttagactattattattacaatatt  
tattcaaaaacccacacaggtttagtttttatcttctcattacactca  
gacattaggaacaactgtcctgaacagggttagaattgatttatatatta  
aatataacaaaatattgtttccagagcagcaaaagtaaagtttacaacac  
aaaatttactgtataaactcaataatctcactggtaacaaacctaana  
tgtcttctcctctcctctctctgattaatgacaaaactaacataaacaccta



cagacattatcattataagattgatttgttgtcttaatcatttgggtgtcc  
ctgatgtcgtatataatgtgatctgcgttcttcttcttagtaatgagaaac  
tgtatttttgtctgtgctgaggttgtgttgtaccaggtgtcttatctctta  
ataagctcagctgcccacaccagatatgggttttaagctgtgcttcagg  
acttaacttaactataaattcttacctaatactttttcttctcct  
tcccctctccagGCGCAGCGGAAGCAGCTCTGGGTGGCTCTGATTGAAAA  
AGCGCTCGCCAAGCTCCACGGTTCCTACTTCGCTTTGCAGGCGGGCCGCG  
CTATCGAGGGCCTGTCCACGCTGACCGGGGCCCCCTGCGAGTCACTGGCC  
CTCCAGTTCAGCGCCACTAACCCGAAGGAAGAACCATCGACACAGACCT  
CATCTGGGCCAAAATGCTGAGCTCTAAAGAAGCAGGgtgagtgtcaggac  
acgctgtgaggggggaggggtgggttttaaatataatctgggttaaaat  
taacttttttttttttttggctgcccagTTTCCTGATGGGGGCATCTTGTG  
GAGGTGGGAACATGAAGGTGGATGACTCGGAGTACGAGTCCCTGGGTTTA  
CGTCCACGTCACGCCTACTCAGTCCCTCGATGTGAAAGATGTCGACAGTCA  
CAGgtgaggaatctatagggctgtttcatggccactgtagtttcaccctc  
ctgggttgaaagggaggggtgaatcaagtgagttgtgatctacaactacac  
cactagatgtcactaaagcctacaaactggacctctgagtataactatt  
gacagtataataatagtggttgttttaggaaatgaagggaaatattgat  
ttgtggcacactttttatataacatatttttaacccttaacggggttt  
ggcgaaggtatcaaatgctttcaagtcatcacagttatgaaagtcactg  
ctttgtgactggagcccacacctctggcagtatctaactctgtttcagG  
TTGCTGCAGCTGAGGAACCCGTGGGGCCGTTTCTCCTGGACTGGACCTTG  
GGCGGACGACTGGCCAAACTGGCCTCCG**C**ACCTGAAGAGGGAGCTCTGCG

**A** p.His690Asn

CCCAGCGAGCTGAGGACGGCCTCTTCTGGATGGACTTCTGGGATTTTCATC  
AGgtagattgggagttataaataagctttttataatgtgagttgcttag  
tcagaataacaataagatataaattcatccatgagaaaaggaagatcttt  
gcatttgtgtgtgtgtttatgctccacacatgtctgtgagtgtgtgttt  
gaccctggcagGTACTTTGACTCAGTGGATATCTGTAAGATTCATTCAGA  
CTGGCAGGAGGTTTCAGTACCGGGTGTCTTCCCCGAGGAGCCAACATCC  
CGGTGACGGTGGCGTCCATCACGGTGTGAGAGAAACGGCTGTGGAGCTG  
GCTTTATTCAGCAGGGCAGCAGgtagggcaactctcagtataaatcttt  
attttacaacgctgagcaacattttaagttattattttttgggtattt  
attattattcttcaacatcaaaatgaaaaataaatagatataatgct  
atataactgctacaggtacttatacacgcatatatactgaaatggtaa  
ttcataataaataaaaaagacatcatcatagatattgaggaacaagctg  
ccacaattattttaacttttttttttaactcccccccccgtttta  
atagttttaataacaacagtttttactgtcagacctaaaagcagaagtc  
ttctctgagatattctctctaaaatatttgaccagtaaatgaatgagat  
cgatagattgtcgactgatccttgtaaaacttttccccctctgtcctca  
gGCGATGGGACACAGCAGAGAGCCACCTGTTGGATTTGTGTGTGTTGGTG  
TTTCGGGTCTCCTACGACAGCTCAGGTACCCTGTGCTGGGTGCGCTGCT  
GGCTCACAGCCGGCGCTCGGTGAGGAGGTTTCGTGGGCTGCGACATCATGC  
TGGAGCCAGGCGAATATGCCGTGCTCTGCTGCGCCTTTAACCACTGGCAC  
ACCGCTGTGCGAGAGGGGACatgtaagagctttatttcttattcagaact  
taattgaaaaatacacattccctgacaacgaagctttccatccatcgctc  
caagagtgaattcttctacaaccagtggttttgggttaataactgaga  
ttttcttctggtgagatttaattcaatcgaagatgagttaatcaatata  
aatttacctgtttaactcttttcaaccattgtgcatttagttcaccacgg  
ccagactcagatagaagaacatttaaaaactcatctttcaacttgtg  
tttacctaaaaacttcatcatcatttgtttaccattaatttaattagctt  
gatttattagttttctctttaatttgtctcttttaaatcctttctgctgt  
ttttatataatctattttcatctttcaagatgcacaaatataatttaattga  
ataaattattaatttttatttttagtttgatagttgctgggtttttagcga  
gcaaagagaaattacttttttttaatttttttttttttttttacatatata  
gtttcttaccacgggacatctaataaaaatctggcataaaaagcttaa

aaataaagacacaacaggaaaaaagtcaatttcagcaggttgatgagtga  
gaaaacaaaaaataactaccaattataaataggagaaaaataaataaat  
gttgtgtttgtttgggtgttttttaattgtcaaacaacagaattttaa  
aatttttattttattctcaaaaaccccccaaaaaaggatttgcagcacATTA  
ATAAGCC**G**CTGCTGTGTGTTTTTCAGCGAGCTGCAGCAGATCAGAGGTGCC

**A** p.Arg845His

CGGTTACATGCTGGCGGTCTACAGCTCCAGACTGGTGATGGTGGAGCAGG  
TGACGGCCTCAAACACCACCATCGCCGACGCCATCATCCAGCTGACGGAA  
ACTAAAGGAGAGAGACACGAGgtaacggagtatttccactgtgtgttattc  
tgtacttttactgcagtaaaggatctgaacacttctccctccgctggcgt  
cagGGTCGAGAGGGGATGACGTGTTACTACCTGACCCACGGCTGGGCGGG  
GCTCATCGTCATGGTGGAAAAACAGACACCCGAGGCATCACCTCCACGTGT  
CGTGTGACTGCAGCGACAGCTTCAACGTGGTGTGACGCGCAGCAGCCTC  
AAAGCCATCGACAGCATCCCCCTCTGCACAGgttcaacacacgcgcgcg  
ctgaacagtgcattcatcactcacactgacagacaactactgatggcaga  
gattatgtttgtctgttttcagggtattacaaaactaaaatgatcagacatt  
atcagactgatcattcttttgatgtttgaaatgaaattattcatattctc  
tgacagaaaaaaaagggtttcagggtcactataggtccatccttcagcgtgc  
attcacactgtacacaggtgaggtaaactatagaccagtttttaatgttg  
aacctataaatgtaggttgtaggatcgcggtgatgaaagtgcagcctccg  
gtactgcagctacatgctaacgttggtctgaatgcaccgttttttactgc  
actttcttctgcacggccctatctacgtctcttacctctgagctcactgg  
ttctgactgcaaacttttaaaagcgcctcacaatagtttcatgtttaaa  
aaagggtcagtactttccataaaaacagctgctcactgtagtttttaatca  
agcaaacaggtggactattttcagtggtggatgaatccacatttgggtgat  
ttagtgagtatttgggggtgtataaagaaaactacagtggtgtgtgtggtcatg  
gtagtgaaggaacagtggtatttgaacagtttttggacaacagtgaggc  
tctaagatacaccaggctgtgatacacacactgctgagtctgaacatgaa  
ggaaaacatagagtgtcttgtactttgaagagataaaaacagaaacagtcg  
atgggtagatggacgtgaattaggctgtatttctatctcagACAGGTACT  
CGTGGTTTTGTCTCAGCTGGAAGGAAACGCTGGATTCTCCATCACACACA  
GGCTGGCTCATCGGAAGGCCGTCCAGGCCTCTCTGGGAAACTGGAGTCCC  
TCGAAGGCGACACACAGTCCCGCTCTGTGCCCAGAGACCGCCGGTCTGCA  
TCAGCCCCGACCCCTC

>DLAgn\_00100870\_capn15b  
CTACCTTCCTGGGCTGTTTGAGGTAACCGACGCGGTCTCATCAGTCTCA  
TTAGTACCTGACGGAGCGAAAATAAGCCTCACATAAACGCTTTTGTACACA  
AATGTCTGAAACATGCAGCGGCAGCGGAGCGCGAAGCTAAAGCTTGGGA  
AAGGTTACGGAGGCTGAAGTACAACCCCGGAAGAAGCTTATCGTCTCGAT  
GGCTGTGAAAAGTTAACGCACCGACGACTGAAAAACAGGAATAATTCCCC  
TTCAACCGACCTGAGGtaagaataaccgattcgtgagtgacttcgcgaa  
gtacaccgctgtctggcagcgtcgataccgctcgaccaaatagactgaataa  
gagtgtctttgtttacaaggccccggcgtcctcggctcccgctgtctca  
atgggattggtgagagtttcatctggcagcactgtatagctaagttag  
tgtagtgacagggctcacgggcttacagtttgtccacaaatagattgat  
tatgtgacagtgctcgtattcaaccgtgggtttcacataacgactgtgga  
ggttgggtttttattcccgtcgcctcactgcacaggacaggatgatataat  
aacaacatggacattttcccctctccctgtctgtttaggggagctgggca  
tgtcagagggcaaggctcaggtagatgaacttgtgtcgagagatactagag  
acacactgacttgctcatggacacttcagcaggggtggatgatataatgacc  
tgaggcctgagcttagcttaccaggtgaagggttggtgtggaatcaaa  
atgaaaatacaacgcagactataagtctttacattatttggtgagagtg  
aacttgtgaagtggtgctaatctttctgctttgagcgtgtccactgagg  
gagaaaaaaaagggtttgtgacagtcaggacattttgggtggtgtagaat  
gacaacttacaatgtagecgtgaaatcagctcacatcctccctttcccttc  
tccccctccatgtctctgggagaatagaaaggaaatccaatctctcccc  
ccccctctctctctctggcactgactgtgtcagctgctgtatctctgg  
gtgctgacttgacagaggggacaggtggctccttgacaggtgcacccttaa  
caaaggggttgacagtcctctgacttcttgtctgggtgatgtacagtttta  
ttttctctagtgcttgggttttagttttgtgtcccgtgcctacaatct  
gtgcaagctgctttagtaatgcagttatttctatgtcctgcgctgtaatt  
atgagtgctgatacacaacacccaaaggcgacagcacacaacctgcc  
ctcgtctttgggtcatcgaatagagttttaacacaagtaagctgtttgtgc  
ctaactttctgtatgacgcaggcattcttcacagctccaggaatgcactc  
tggttctggggttgactaacaataacatcagcaactgtgttatgtattt  
caggctgactgttctctggaattcagtcagtttaccacacaaaccagt  
ttcagctcagtacatttaacaacagtaacaggaatgaatgactgaagaa  
cacacccttgacagatactgtgaacctgggtgaacagagaaccagacaaat  
gactaacctcacagccagcctgctgggtgtgtattggcagttcgtggcta  
atgtttaaccactgctttcaatgcaacaaagaatgtataggaacaatg  
cagcgtgagtgcttttgcggtgtgtccagacctgggctttatgcaccgg  
tttctgggtgaaacacactgagaaacagagagacagagactgaaggatcag  
aaaaagaggtcagcaaaagtgatatgaagtggaagagagaggagagggaaa  
gtttgaaggcttatctcagtaatgtgcagggacagttgagcaatgatgag  
tggtgcagtcaccatcatcttctatttaacccttcaactgcctcctctggc  
attgaccattacagctaaggctcttctcaaggagacaagaggagagacat  
tcagctctcttagacagttgtgtaagtgtgacatgtgatgtgtaaattggt  
tttattgccaagtgtttttttcccagaatgaacgtgtctcctcctgccc  
aggctggatctgacaccatcactagtcattactgtgggatccttaagtt  
ccattaatgatctctacgcctctgacactattgaggtttatttaaaccct  
cttgaaacgcagccttccagtttttctctgctcgocctggccagtgcgct  
gcgctctgctgacactccagtaatccgctgttaggaggagatgcatcct  
cgtccactgcgctcatgctaccagcgagggagaattaaagcccgtggaca  
cattttcataacgggagaataagaacatacaaatgggacatgaggtgcc  
ccgaatggaaacattaaatacaggcatcttgggaaggagcagttttacac  
tatgagagggcgacagcgggactggagcgaggatgtttcctaacaatgaga  
caacaaggctcagcatctacagccccaaacgctgggaatcagagatgaa  
cgcaggtgggatggacgcggcagaagatgggtgaaatttgcgattgagtg  
ctccttctggacgagacctcctcggctatttttaacgcctgcatgtcgcc  
tctgacagatactctcccctggcctctgtgccgctgtgtggagacggac  
acagaccatcttttttttttttttttaattaaaagtaaggctttgta  
gcgctgttaagataggttgaatcgaaagcccacatgcgctgcttttatca

gtgattcattaccacgcaacggttcaactgaatctccaaacctaactatag  
atftaaaccacgtgatctctgctgtgtttgcctccggggttgacaagc  
tatcgatactgggtccaaatgcatgcaaagtgtgctttcccttccttgacag  
ctttccctggaacgatacttgttcccttcagctgcttcgctgtagagac  
ttgctctgacagtcaggataaatcccagcgaagtgatgaactagact  
gaccggcctcggcggtgggatcagacagatattaagctgcctctctcaga  
cagcggaaactaggatcatctccgctccttgcggtggcagagcaccgcag  
cccgaacggaacattcctctcgggtatattgtcggatatacacacaac  
ttgccgccgagctgtaaacattttcaactctatggcaactgttgttaactc  
tgtacgaaggacaggttaaaatgctgaagatcatgtgagctttttttct  
catgttggaaaccagaaaaagtctgcaaataccagaagtggcttaattt  
gtgagaatcccccccccccccaagggttttcaaacatgacgtttaatcc  
agtggggtgttttactggtaaacctccacagcagctgttagtcagactgg  
atgtctgaaagatgagacttggatattagcatacttgcagttttgccaac  
acccttccctggaaaatgcaatgcatgtattgtcctcagtgccggcattg  
taaataactccgtggacataatgtgatggcttttatccccgcgagatc  
catgtcatgtctgatcactatcagctgtcgttacggactatgatgttagt  
gaggtgttctggatgtctttatgttttttttttcccttttttcccactt  
cttgaaccttacattttccagaggtgtgctgtttggctgctaagatgctg  
aaaaacagtgaacacatttacttttgtacactgtgggttgattttctgag  
cgtgtgcaatgtaaagaggaaccaggcatgagactgcacagactggggag  
atgtgtcgcaaggaacgcaggaggaattatgagtgccactatggaagacc  
tgggtgcagagtgtctacgagcttaaagtctacaagagagagaattacgagc  
ctttgctgtgagaaaattgtattttctcctctctgagactaactgctgaa  
ttggaatcagtgctccatgaatcaaattactatttgaattgagaacttct  
ccccctgctcactgtgggatataccacctgttcgtcatactctgccacctg  
cgagttccgctcattttttgagtgcttatcttcgatcccctgttgctg  
tggcttttatttgttttccagctagctccctcagagaaaatttcttccat  
ttgaagcagaaagttgtcaacaggacgtttacagcaaatataaacgcatg  
ataaggggtgctgtttgtgggtccaaacaacccttcagctcttccaatc  
agtatacttttgtgtgtctcaactgaatactgtcaacttttgtgctcttgg  
ggggaaaaacaaaacaaacagagccctgccccccaccccccatcagagtg  
cattcaaggactcatttccctatcgctgtgggtgatggggagctcagcctcg  
tctctcaactgcagagacagagctcagaccatggcttccgcagcaccctgta  
cccgtcgtcacctcctgtgggttggctcaggaacagccacagcagcccgg  
tgtggggcaccacctcatcacacgtcagcagcagcaccactgcctcac  
cgagagcgcaggttaagagccaaaactgtctaccagccgggtgccaacac  
atftctcagttgagtgcaacttgggacacagagcggcagcagttggcctgg  
ctcagacacttgttggggaagtacagggagggatcagggatgagacgtgg  
ggttgtattacacgggaatgctgtcatttaaagctgagtgtaagcgaaca  
aagtggtcattatcgaggctcttgtgctgatgttatctttggcttcagtac  
ttgagtgatgtgcactttgcatcgtaaaccgacactattcttttagtggt  
gttaatttaagaaacttactattttctctttcacatgcttttagaaatgc  
ttactgaggattcaataacctcacagtgatggatcaaatcccctgtttca  
tcaaagcttatctaatacaagcctgcattttgatgttttctatgatgca  
cccaaatctgactaagccggatttgtaaaccaaaaatcccacctattgg  
ttcgtcctagcacagctgtgcagatgtgctacactttatggagtgtgga  
gtggattgcctgggcagttggattgacctgacctctatgagcccatgaaa  
aaccagcccacgggtaactggaagacgagttttgctgtcatgcttttatac  
aggctttcagacgagctttgattcagctttgttaatttctgaaattacta  
acagagtaaagtgtatctagcttactgtggctagtaccctggatttttc  
atctatgtccacgcacagtaaaaaagttactgtgaacacacctattagaa  
gtttctttaagaacaaacgtattattgagcttgcagcagatgtgtaattg  
agcagtgctacgtctagcaaaaataaactatttgcagaagagacgtgcta  
ttcataatagactgttttgtccatattgacgatattgtacttacaatacta  
ctgtgcagcaatccactgttccagtcctcgccttttgtcaacagtggaagg  
gctaccagcagtggtgaagaggctctgtttgaaatgcacagctcatccag  
cagttatgactgactttcctccaaaagatgatcttctcaaccgcccctcac

agaaacttgtttagaagtgtttccagttttccttcagcttttgggcat  
gtctcccgaacaagaacaggcagttgatatcgaccgctgtagtgtatt  
gaagttgttgctgagtcactcagggcatcatgggccggttgtagttatt  
gattttcagagagcccgatcacatttccccacaatggatgtcattattta  
ttcagcatcagactccagttgggctttcatctttcttgattcctgcccgc  
cgctgtcaatgctttccttgcaagttgctctacatttaacagttaaggctg  
tcatggcttccactgcttactcttctaagagttctaaaatagacggagct  
gctttcagcccagctttaaacagtggtccatcagctgtagctccatgcat  
gaatgaagctggaactataggtcatgctgtcagtgtagttttgcatcata  
cagcaaacttgcttttttattcaacagactcttctattgcatccgtgcat  
ctctgtagcaacaaccctctccctccatcaccagtcagactacaccctca  
ctcagcggggcacatgtagaaatgcacagatatatagtacacaccatttc  
agtcgactgctggaaggcagtgagggacacacacacacacacacacac  
acacacacacacacacacacacactttctctgacaatagatgttttagaa  
acactgtgcaatagcacttggaaacatgccctcttatctacccccactccc  
ttctctctcacacaaaactcacttacagctcttatgcacatatacacactg  
ctgtgtgagcctaacaaattaggcaagctttgctgagctgtgacagagc  
atgaaataaagaacaacagaacactatgagcccagcttaacctcagccg  
ttctcatacagtttggtgtctaatttattgtcctataaaaacatattcttt  
tcttgttttcctagcctggaagctgcacaaacagcttctgtccttgggta  
atltcaatttgctcctccatccagcagtggtccattgactttgggaagtgtt  
tgtgtgcaactgaatcagtatctcaactgtgaaggttccactcgagacaaca  
accacttagcagacatgagacgtgcagctgtagttatataatgcctcaat  
ttttccttaactttgcaatctcaatcttttctccattttaatagcagcat  
aatgcagttgtgtcacaaatattatttgtaagttacaatgtggctgca  
cttaattttatcttatctttatgggtgctagtggtgctgtttacatggc  
ctttggagtcctgagcccttaaagtgagtgctgttctctcctgagtc  
tcccagtgctctactgccccagcatgatggatgatgggtgtttatcgag  
cttcggtccactggctctcctcccttaattggattaaaacgggtccact  
tggattcgaccagcatgggtcactggctgtgtttatgtctgaattatttca  
gcgctcctcccttgcttattgcctgtctgatgaagacagagccacgtca  
ggacactccccaaagcctccagaatagatttggcactcaggctttgtctca  
cagtggtgctttctttggaaaccagagcattgatgcggcaagaaaaaaaa  
aacaaaaaaaaaactagcctattggcactgcaagtgacatgattctagattc  
cctcgctcttggtgcatggaaatctgtagcatatgctcagtaacctaat  
tcatgggcccctagataagaccacacatggtaacctggcaatctcacaca  
gagaaagaaacctgtgctggcaaataaacctcgggaggaataccatata  
acctgctgattatltatgtcagtggttagtgatgctgtgagctagagaa  
acctcatggcaagtggtttttttgctggctgtgcttggtaaacaggaagta  
aaactctactttgtgctacctgtctgagaagttccccccctctggctgaa  
ggcagcgtgtgtcagcagtaactcctgcctccaggttcgggtgctgca  
ggaaactccagtttagcacaacggctttgcctctgccatttggtccctcc  
tttatcccgatctggagcttctgctggcttctgctgtcttctgtctt  
gctctgggctactgatgtctactgaaaccagtcagacagtttctctgt  
ttaaagattcaaatgtctaaagctgtctccactgttgacagattcactcg  
tcaaaaatgagcactggctcgtgaaatattcactgagggcacagatagagg  
tcagaagctactgttattctctctgtttcttttccctttcctgaccaat  
atltgcatctttaaacttcgggtacttattcaggagaatagattgttagtt  
cacatcttattttgctgatagctctcggttgggaggtcttgatcatgtgg  
tgtgtgatcatccggatcaggcttacggaataacaacaacagcaatgaac  
tattcaactttccatcataaataggataaccagactcagatattctcaag  
tgtggcattatcctgacacataaacattgacacccttgttctgcagtatc  
acacccttctgttagagacaagagaggagtatttattcagttttttaa  
ttgctccgagtgatltcctcgcaggtgcttattagaggaatgtctggc  
ttaagggcacttcttcttaggaccctttgtctgttaggaatctttgtgct  
gcagccaacaccataaccattttataaacctatlttgctctcatattcagc  
agaaaaaagtttctattctcattaaaatgtgtcttaatgtcacttcat  
agacttgcccaattatcttggtgtgtgtgtccatttgactaaagcttcac

tgtcaccaatcccttgtatcgaatcaccgagtcctaagcatgtcacagtag  
aaacgctttatctgcggttaaagtctgggctctagatactcgcgtaagat  
aagtagcaggcagctccgtgtttgtcataacaaatgaattctggagaagt  
gtctgggtagaatgatgagtcataatcattccacaacataattacctgaca  
ggtagaaaggaggctcttacagttaatcctcagagtccttgaccctgactc  
atcagctcctctgaaagacagggagaaatgcttgcagggggaaattactt  
ttaagtgaaaaagtttttctgatcttgcaagaaaaaatcccacaacgca  
gtgataaacaaccttttactagtaaaactgctgcaaacagactgaatt  
cattaataaaggggtaaaataaattctcataatttggtacggaatttggtg  
aaagtgtgatctgatccctgttgctgacgttttctgggtgtgttcagat  
gcagcagaatgtttcaacattcattatcctttttttttttttttta  
caggtgtctgatccaagggcacatttgcctttgataagtctcatttctt  
cataacaagctctgcactgttaacaagaccaccactcagctggaatcat  
tgttctgtctgccagcgtgtttgtgtggatgaagtgaaaaagaaaagc  
acaagcagcaatggcagtgctccgaaaaacatgggtagcgtccttgacg  
ctggtagttatgaaaaaacactccctgcatccctgtcactgcttgggtt  
acagctattaagcaggttcatcatcaagtgcaaaagacacttttctaaca  
taaacattttataagctacagcatgcacgtctccagtcctctcctgtgt  
tcgctgaagctatgcctgtaaataatttattaagggagtgactcatttta  
ttcgagtgtaggctacatctggagcctgtctcgcaaaggagttacaca  
cagtcaggctaaccagagttattcagccccatgcagcttatttagtaat  
caccgataactgctgttgcaagctgggtatcaagaagttcaataacc  
aggacaatgcttaatagaaggaggaggaagccagtcagtgaaaccctgta  
tgactctcgctgtacactgaatgactggctatgtgctacatagtatctgt  
caagagctgaatgagtccttttgtgttttagcttagctgatgtcaggatt  
cattcattagacaacaaagagtttgaattgttgatgaagaattaatagta  
tgacattttatcttaagtaactttcgggtgttctttattaattatgtcttt  
agttttttgattagaattgagaaaagctcacacacagtgtaatctgaggat  
aatacagcaaaattgccatgtttaatcctcaaggaaaaggattgtcatca  
ttaacagccatgggtactgctatcaaacagtttcatgggtgatggcatatt  
tttgtgttgatgtataaagcagatacgtctcgcctccaatggccaagga  
aggtaaccacgctttccctcaggccctgggctcagggccaaccttgga  
ggcagtgctaatgactgtcgcaaaaggccaatgtctcacagtgaggca  
gggagaagctggcgagactcggctcacttgatctcgcaacagagttcagc  
atgggggaatgaatccaagtagccagccataggtggcctgcacacgatcaa  
cagtgctttttagactttctctagccttagccttctttaaacttact  
gacccatcttacatctgggattttatacattctgtatcttctactcttg  
tttctcatgggtacctttttctctaaagcttaaagacctccttgctgac  
atgtcagtcgtggaagttaatgtaagcccccccccccccttaccatgat  
gttaccggtttgctcattttcactgagagttgttagagctctcactccctg  
taatagctctgctgaagtgccctatgattgtcttacaccagtgaaagcatt  
gagaaattggccaggggtcattgatgctcttacttgagtgaaatttagact  
aggagcaggtactttatgggcagcaggctgcattgaggacctcattgcaa  
aaagatgggttctctctctctctctctctctctctctctctctctctc  
tctctctctcactctcactgtaagctgttggctactagcccaggtct  
gcgacactgaggaactgaggagctgaagtgggcaacttttagagcagctcc  
actgaacacagggccaaggacaaaagggtgtgtgcatgtacactcttgtga  
ctgagtgagcatgtacatggaaagcatcctttttaagtaggggtccaagg  
atcacaggttttagtggttcatcatctgctgcaggcatgtactgtacata  
caaaggcgtccacataatatacatgcttttaattaatggcgagaattatg  
gttgtagtggttatcatgtgtgacttacatttgaaaggtaggatcctta  
caacagataataatgagataattatgctagattgtaaaaaatccacgag  
agccttatcctttgatgaaatgctcctacctctgagctgctgcgacag  
aaacaaaatgaatttgcgatccctgtgctctgtcaagaaccaaataat  
gctttgacaaagtctccatattggctgacacctgactttgtctctctct  
ggagatgaaagaggcctgacagttatgaaaatggccacaggggaagaacct  
gtcatcaaacatgaggtgttgacacttgttgttgttgttgttgtcatcag  
aaaggcaggactttggagagcatagcgcggcgtgaacgtgtgccatcagt

gttagcatggggctgccacttaattcaactacattaaactgtactgcaga  
ggggatgggggatgtgttgttagtctgaggacatagcactggttgtgctgt  
ggatggatggaatattttcagagcaaacgaaagaatcatctaaggcaacc  
aatgtcttacaccatgactgattgacattccttctgtgttaatgtttac  
agtcaagaagacttaatatgcatagctactaggaggacttggcagatag  
tgctgtgggatgaaagtctaaacaaaacaaagagctaagtactgatttct  
cagtgtttgtgtgtattcacaaaggttgtgttttcatagttgtgtgcatt  
attatccctggaaggctgagtttctcctcactcagtggatgttggagt  
ctgacttcagcccaggagaattaacacagtgctaattggctcctgacataa  
agcactgggactacctccatactgttgcggccctggggctgagggcatgc  
acaatctaaggcacaatgtagtggacaacagaacaagcaactatgcta  
tgtctacagataaataatagctacatgcccggcatacacacaagcacacacc  
cagcggcaaggaccacacacacacaaagacatccaaagagacacattag  
tatccctccctgctgtcattctcctccctaccttagggaggagagttgac  
gagaggagaggacagtgcgctgggagcgagaggttgtctgtaagaggttc  
ccctgggttctgaggattcgcccggtttgaaagggttaatggagttgaa  
ctaagggcaattagctggccaagacacatggcgctgcgggtgtgaagagc  
aggacctaggccggccaaccagcagccaccctgaaacaacaaaggagcat  
ccgaatatgtctttcatagagaaatggactgtttctacagggagtataga  
cgttttacaacagccacgaaccaaggcttgtcaaagcagcctcagctt  
tcagcgtaatctcagatcaaaatataatcaggagggataaatgtgaccg  
gatccacatgtctgcgggtcatttgtgggcaacgtgttggcactgggat  
cgttgtgaagagcatcgcagttcttagctcttagcacgttaccctccac  
tgtcgtgcaattcccacattaccctctctgtgctgggtgtcacacatgag  
caacttgagtgacagtgacatttatgggcttgtccagacagccaccacgt  
ccgtccctcggggccgtccctctccaaacctcccttgctctctggaggta  
tccaacagtgtgctgccacccccgacccaaaagaccctactataccacta  
tcaataagttagattgactgaacagcaggcacacagaatgaattatacat  
ataagccaatccacagtaacagactgctttagggttattatgagttagggg  
tggaaatctactgagttagctggatagatagatgaattactccctatgctt  
cagaatcaaaactaaaattgattggttctcctctcctcacatttccctct  
gcgctgttcacatagttgaagtccctgttaaagatgttgatagtagttgtt  
gctttaaatccaggagtatgaatgatttttctccaaaatagccaaagtc  
acaagtgtgcgggaatacatttggaaaattcatttgggtatggacttga  
catgaccttaagttgcccctgtctgcccctgcataatagcatccacagag  
taaaggggggaggggaagtgtataatgaagtggtagagatcccatgtgttt  
tttccattctaataagtgtcagtcagctggatgttttctcttagtattctg  
aggcaatagcagcctcctcttctctctctctctctctctctctctctctcc  
tctctatgtgctgtctttctggctctaatcatgtggccattgtgtatgga  
tttactgcctcaagcccccgagagggagatttgatttttccctgcact  
agctaattcttccctctcactctccatttttttttttctaattctgtcct  
cctgtcctctcttggcgtctcaaatattttcactgtcctctcttctctgt  
tagataatcacccttagttgactgaaagcatgtattcattctctggcttt  
ttcataattcttctttctgactttctgacctgtcttgcttctgtcttt  
tctttcctcctacttccctccacttacgttcatttctcagaataacttgc  
taagtacttacagttatacgtattcctgactcatttgggtgttgaattg  
ttttgactcatagtttttttttccagCCACTCTCACTCTCCTGGCTCCAT  
GGCAGCAGCAGTGCGAGGCAGCGAGTGGTCATGTGGACGCTGCACCTTCT

TAAATGCC**A**GCGCAGCACCTCGTGTTCATCTGTGAGGCACCACGCCAA

**G** p.Ser21Gly

AAACCTGACCTTAACCAGATCCTGCGGCTAAGCAGCACTGAGGAGCATCG  
CTGGGCCCTGTCCCCGCTGTACTCTCAACAACCCCCAGGGATCTGGAGCCT  
GCTCCGTCTGTGGCTTCGGACCATCCCCTGCCACTCACACCCCCCTACA  
ACCACCATAGCTGCCACTGCCAACGGACTCCCGCCCGCTCCAGTTGAACC  
TCCAACACCTACCGTCACCCCCACAGTTCTACTTGAGCCCCATGGACAGC  
ATCCAGCTAAGGACGAAGTGCTGCGACGGTCTGAGAGCAATGGAGAGGTG





gagagcgtgctctgcttactcactgagccaaacgagtaaatgctactaaca  
gccatcagcgtgcttgtgaactgtaaaacccagcatggctggaactgg  
gcctctgttctctctctatgtcaccctctgggggagcaacaaaaagatgc  
tacattgcaacggattgactttgatttgttttatttttgttcttacaccg  
ctctttatgctacttgttgcctgaaatatttgccacacttgggattttgtg  
tgtggagggggcgggggggttggtttgcagttggattgtaaattctga  
ctgcctgcagtgacaggtttcacagcccgtgacagtaccaggctgttct  
gagacacttttgttttgggtttaataagtgtggcactgtgaaatccagct  
ctatagttccttgtcaccacattttcggagatcagtaggttgcctgtaac  
atgtagatatctaactacaagcattctatccttaaaaaaaggcccagag  
ttctgtgtagtctgggagatgggagggaaggcagcaagtttctcagctca  
gcactgaaatggctgatcgcagctagtttgcagctggcagctgcccag  
agatagaatcagagacaggagcagcaggttccactagatgaggccagtcag  
ctagacttatgctggcagacgtaacaacactgaaacctgaacaacagaaa  
aatgttttgtgtgtgcttgtcattcatactgcttacactattcaagata  
cgtgatagtttccactagggactgtgcgctccaaatgtgaaatagaccga  
ttgcaggatgtgcagtagcgtctttcttatgctgcagactgcagcagacc  
gttctgcaaatggcagaatttcacagcatatacttacttactatacgtca  
acatcatcaggccctcttgggttattcatcaactgatattcccttcaacg  
gttgagtgtaaaatttgcttttacctgccaacagtaaaataattctca  
aataatgaattcattctttaactgcatgcatgtgaaagtttgcagatgca  
caataagtaataaataagcataaataaggtatgattgaaactaaatggccat  
ctcagctaaattagagcaataagtggaataaacagtcaattcatgactt  
gtttaaatacattgacagaccagattaagccaataaaaataattaataaat  
agtttggatgtcagaggcttgggtggaagcgtcttggcgactaacttct  
tattgtagctaacatgtatctatccattaaaactaacaggcttttcttag  
cttcccaaatgattatgttagtgtaaatatttagattagattccagaata  
actatttctgtgcttgttaagacacaggctgacatcttctgtataaacac  
ctgcagctagtagctggagctgagctctgccagggtgcaatttggacttaa  
tgagggtgactctttaacccttggctcactgctcacagtttgtccctctc  
tagtcttgtttatttacaggctgttgcattagcttgaagttcagctctctg  
tatgtgtctagggccaaagctttccctccacctctgtgttaaataccaca  
acagcccgtagcccatacaataaaaagccagcacaagggtcatacataag  
ccagtgaaagtacagaatcggtaagctacacggagggtcggatggctcggg  
gtgggtgaggcagcattgaagtgattctgtctggtagctaatgctgcatcg  
aggctacagaattggattgtgggggatggcgactaatcaattcgcttcac  
tgtgagcctccagtaggggtgcccacattacatccctgctgctcgcaa  
cacgactggccggggccacttctgacaccacaaataggaaaccagatagg  
gttgcgtgtgtgtctgttggccctctcgggttttgtacagcagagtttga  
gatgagcagatagtgtagacagattgggtgtcttgatccgtaaatgtatcc  
atgtactccaggctctgtgtacagtacagaggcagctacatttcagagtg  
tttaaataccagtggtgtcattttaaataagctcgggtgcttgcgggggaatatt  
tcggaaagtttttaaataagttgaaaagtgatataatgtgtttgtatttgtg  
ctgggtccatgggtgccatattttatctcttgcctgtgacatgtgtgatgcc  
acgctatccgtggaagtcattcctcctgacacatgactaaatgtggatag  
cagcagtttgtccttgttactccaagaatccagggcctgtgtgggtggcct  
gtagtatcctgtattaatcatcatccatctgcaaaaatgtcatcagaaa  
tgcagggtagaatttaactgttagtcctcaaagctccaagtgctccttcag  
gcttccattagctgtttgaaaagcttcatttttaagtactctaccaact  
cctttgggcttgatttaaaatggattttcaagtttttagattagatgctt  
tctcctatcatttaatagtgcttactgttttttaactctattttaaatgg  
aagtcatatttgaacagggttcaatagctctcaccctttgtctccctatca  
cttttctctccaccctctgctgtctcctcttgtctctgttcagAACGC  
TGTGAACTTTGTGGATGACAGTTTCCCCCGGGACCTCGCTCCGTGGGCT  
TCCCCGAGGGCGACAGCGTCCAGCAGCGGATCAAAAAGTGGCTCCGCCCC  
CACGAGATCAACTGCAGCAACTTCAAAGACCGAGGCGTCAAGTGGTCTGT  
CTTCCGCACGCCGCGACCCCTCTGACATCCTGCAAGGCTTGCTCGGAACT  
GCTGgtgagctatcataaccgagacaaggacacacagggctttcatcagt

ccagataacttggaaacaatctagaggcagaccattcatttacaaaaaggc  
ttgacaggggaagaggttgccctgattaatgctttgaccaggacatacaa  
gaatagctaaagatccccaaagtaaaagtacatTTTTTcatttcggttcggt  
ctctgaaagtgcagagtaataataaaacagacaacagataacatttcagtg  
ctgtgtagtttttgagtctgcttttagatgaatacttcagcccaaagctag  
cagagagtagagatggagacagtgacggagagggcagtgaaacagtaagta  
aagagcgagaaactgaaaaattgggaggcagaaaaaaaaaagaaagacggc  
aagcattaaatgaaagagggagcaggggtgtagttggacggatgcacagat  
acacctgacagggagattattcacgggaatgtgagctggacacatgctt  
tatctctctgcccttggtccggtgtgctcttgggggtgtgtatataat  
atataatgtgtgttgccatccaccatcttctccccacacacacacaca  
cacacacacacacacacacacacacgcaacaaagaacagtcactcaciaa  
gttgtccaatacaacttttcgcttcaccagcagacacacagcttatca  
aaaataaccctccccagagccgaatcctctcactcgcaacaggatgtaac  
cctaattcatctctctcactctctcactctctcgctctgatacacagaca  
cacacaaacatacacttacttgtcctaataaaccagcaaaccaatcccact  
cccttcagccagccaatgacggcagaagaaagtagtgccaggcacccttg  
tcttgagtacggctgcaatacaagctgacatcagagtcacattatgaca  
cggctaattggattttcatctgatTTTTTgtagccgattggTTTTTcatc  
agtggctgaatgggctgatcgccctcgctcagctgccacttgaacagatg  
gaatatagctttaataatacacatttccaaccagcgcacaaacagtttca  
gtctttaaacgattgctgcaccaacaaatattgggtgggtgaaactgatatc  
gcttttatctgtacgtacagtgacagtaatgctagaggcaaaagtatcta  
gtcagttcggtagtttttagttgacattaataagggggcagtgtagcgt  
acagcggtagtcaacggcatacaaaagacatgtatttttagcttgttgc  
ccaaaactctacagttttagctgtttcatcagatattgtgtgagctctt  
tctataattttcagatgaactactgtgcactttaaaatataattccttttaa  
gttggatccctgtgtccccagccacatttctcttgtgtgaggaattagc  
atctctgatgtatccagatttttgattaactaattcctcttgcaacta  
ataggggagggcagccagtttgtcttctgctgcaggggtgaattaacagta  
atggggaggtactagaaggcatagatgcttgactcatcaaatgtgattg  
atcttcaatgagggcaaatatgtacagataaaaaatgttccataactgc  
tcagagtacctgcggaaaaggatgttttaattccacactcaaagctcat  
ggctgcttgcagtttgtttcagctctgatcttttctctgatgtgttta  
gcagttgacatttatgtttcctgtctgtcttctgactaaagtgggaatc  
cattcagccatccacctgtccgtcacaatcagctgatcatttatgtctct  
gtatctccatttgttttacgggtgtaattcagattgtctttacgccttgtt  
tcagtcacatcctctcgttcagccatctgtccatcctgatcagaggcttc  
atcttccaattcattgagttttatctccacagGTTCTGAGCGCGCTG  
GCGGTGCTGGCGGAGCGTCCGGAGCTGGTGGAGAGGGTGATGATCACCAG  
GACCATCTGCCCTGAGGGGGCTACCAGGTTTCGGTTATGTAAAGACGGGA  
CGTGGACAACGGTACTGGTAGACGACATGCTGCCCTGCGACGACTATGGC  
TACCTCTGTTCTCCCAGgtcagaaagggagggagggagggagggagggc  
atctagggcagcaagtaattaatgaataaaaaaaatgggggaaaacagag  
gtgactgaatgtcaaagaggttgtactgacaaaacaaccaatcgagagaa  
ttatgatggaataaatactgtattctgctcatataatgtttgtcctcttcc  
aggtcaaagaaggttagagaagagctagatagagattttgatctctccat  
catgagctgacatgggttaaagaaggcaatgctaaattgggggagttat  
cctttaaaggcagcagaaaggagaagcaaggacatacagtatattggaga  
ttacataactactaagaactcactcacatactacttgtcagtaagcaggg  
catccataagttggtttgtgctcgttcagagtagtcacctcacctcgtt  
gatggagttgcaacctaacaattaatgtgagatcaactcttaataataagt  
tcacgttcattcattatctagctcttaccacaagcatgtcccaggggag  
ctcacatgggaggattgtacctcgaggtcaaatattcaacagtcaatta  
caggacaaatlaagtaatgcattatacatcaataaagcacaggcaaca  
aatccagactcactcatgctggagggacgtactgtcataccctatcaacc  
ttatctaaccctcaaccttatattctcaaaaaagacagaaatgtcgtactg  
tcccatgtcccggtacaataaaaaatacacaatttacacacaaaatcaa

tcatagaaagccagtggtgccaacttgactttcattttttttactagat  
tttgcaacttttcagaccctcttaacaactgactagcaacaacgtatat  
atagactgtcagggaaaggcaagaaatataattcagatatattatactgca  
aataattcccatacacagcgggtgagatataaccgcagtcacagctcttc  
tgccagcaggggttccctatccctcctcttgccgccaagcgtgacagacagt  
atgtgtggcgtgtgaaataacgtttgaccttttctctcactctttctctt  
cggatctctggattaggggttccctatagcttagcctatgtgaaatggtt  
actctgagcttgtaagcttataaataatataaatagttcattttatcttct  
ccctctcttttgtagactttttttcaactttttgactttaaatgtataat  
gtccctgcagtgagattgtgattatgtggctaaatgataatgatgttcaa  
agtgtgaaatgtaatttccatcgccatataaccagaaacagctttgtattt  
gcaactgcttttgcaagtgatgcaatttattgatcaaaccgtttgaaataaa  
caagaaacagtaactcaaccaatgaaagaataatgcatactgatggccaa  
acacctagggcgatttcaatttcttattcatatagaagtgcagggaccag  
ctagcagaacttccatgctggaccagattgagtcattgaagtgatgtgaa  
acaaagctcttataatgtattatgttgcaataaataatgtacttcaattt  
tgggcaatgggtgttaagtctgaggcagttgaaagtagaatttggacag  
tagtgggacacatgtgaaataaacatgtaggaacaaaaaggagaaca  
ttgatgtgatgggtgggtgataagataagaagaataaataagacatttga  
cctttttatcatgttcagaaatcttaaggttttgagtcacagccaaca  
gggtcagccttaaaacaagccccacagtcctaaacaacatcctgctacaa  
ctgtgctcctcagtgagctgtactcgtgactgagacatgactaaatat  
tcccactctctgtttcccatcattccagGCCAGAGGAAGCAGCTATGGG  
TGGCGCTGATTGAGAAGGCCCTGGCCAAACTCCATGGGTCTACTTTGCC  
CTGCAGGCAGGGCGCGCCATTGAGGGCCTGGCCACGCTGACTGGGGCGCC  
GTGTGACTCCCTGATGCTCCAAGTCAGCTCCACCAACCCTCGGGAGGAAC  
CCATCGATACAGACCTCATCTGGGCCAAGATGCTCAGCTCCAAGGAGGCT  
GGgtaagagaggggaatggaggagaatttgttgcaattgcatcagagggg  
acactgtctttgctgggtttgcttttcaacttaatttatgttctgttaaat  
aacagaattttgcatacgtatacattacattagtttttctgtacata  
caggggaatagaaaaataatgaatagtaaacattggcaataaacagcactg  
aatcaacattctgtaatctcaactacaaacacgaaggtgttacagagccg  
caaaggttctgaatgccaatttgcagcatatgtcagtaataaaagaggtc  
tggtaataagccctttgatatgtgctgtttcaaagcaacatgagacaact  
agccgctctccaaaagggccaaaattatctgtggccaagatgcaagtcca  
tctgtctgaaatcctgtgggtattcattatatctaaggggaaaggcctgaa  
aatcatgaccatattcccttactaaaccaaaacaatagacagcaaggag  
cagtaacacatggaacatattagacgtatacacaataaactgatgtttgt  
tgtttgcttttatttagatataaatttttctgggttaaataagaattaaat  
aaataaagaacaattaacttaattagctatgcaaatcagaaaggaagca  
ccaaactttaaataagcttgttcggacctctagttatctttctttacaga  
aaatctgaggacattatgtgtgattgtaactttatgtttcctaattgat  
tttagtgaatcctatgtcttactgtgttttgcctttagATTTCTG  
ATGGGTGCATCTTGTGGAGGAGGCAACATGAAGGTAGATGACGTTGTCTA  
TGAGTCTCTGGGTCTGCGGCTCGGCATGCCTATTCCGTCTGGACGTAC  
GGGATGTGCAGGGTTACAGgtacgcaaagacaacagaagaaatgtcagct  
agagtcattacctgctgtcttttcaattgttctatgagttcttctagact  
cctttttctttgtttcttccattctgatcacttgatatttctctttgta  
catctttctctccctccttataattttatcttttgtaacagcaagtac  
aatagtctgttaagagaaacctaaacctaatctgcagcttaaatcaattc  
acttttcaattcaaagatgggttttagataaatccagccactatgggatct  
ttttgaaattgttctagctctgattgtgacctttgactggcgtcttctct  
atagcaacaacagccggggctaatgggttttgtaataatttagaggcttat  
taaaactgggtggccataaaaataaacctataggattgtaacattatcttgg  
agtctgtgctcactatgttaagtaacattgacggtaacatcagctcctca  
caatccctcactcaggcctcaaatttaaaggctgctcttaacttattcct  
aacgtcctcttactgctgttttaaccggtgttttctttttattatcttct  
tccactaactgtttagttgtcttaggtgtttttccatttttaaatcatggctt

ctctgtattattatattgtattattgcccctttatatattattttattta  
cacgtatacctgtagtcaggcagattctaacttatctgcctcaactaacc  
aactcctattgtttctaaatgtggtatcattcaaacactccagaaccag  
ctgctccccctgcttcgcaactcttctcttctaagttgtctcatggctg  
aaattgtttgcttttattcctcattttccttcagccacatttctcattca  
tgactggtgtagatttcatagtagaaaccaatgactcatacagcaggtt  
cactggcacggggttgaaagaaaccacgtcttaaaggttggttactca  
ttaaaaaagcatattcataaacaagtcttgcctcagattcaaggctacat  
ttatacatcatatagtgatgaaaacggatcccattggttagaattgat  
tgaacagatgcatacttgggaaggcatttctgaatgattacaagtag  
atgggttagaggcttgatgccaatagagatcaggtgtatacctttcacga  
tagcattgcaactcaacacaatggaggcttcttctgtcctacctgagaga  
ggaagtggtagtagccgtaaatcccagatgtaatttgctcaagagcctc  
acacagccactttaatttactgccgtaagcaatcgtgggtggaagattg  
ggccacagcgttgatctaaaatgggttgagtcctcctgctaggaacca  
gaggagtgaaaagcagcttggaactgatttaccaccttttttcttc  
tcttttttttttgaaaagtggggactctccaatatgggttttacatta  
tacccttaagtcttcccctgtagggaggaggcagtaaaatgaaatgggt  
tggttaaaaagcaggcaatcatcaataagaggagcaaatgagttgcaga  
gatggggatcagcgttgtctgaaaactggtgacacttaactggatcct  
gtatttggctctccttttctgttaatcatcatcctccctcctgctcgt  
ctttgctatgattcagGCTGTTGCGGCTGCGTAACCCGTGGGGACGGTTC  
TCGTGGAACGGCAGCTGGTCAGACGAGTGGACGGACTGGCCACAGCACTT  
GCGTCACGAGCTGATGGCTCACGGCAGCAGTGAGGGCGTCTTCTGGATGG  
AGTACACAGACTTTATAAAgtaggaaccacgattacagagatgattttt  
ttcttttttgtgggttattgtgtgtgtttgatctgtctctacgtgcttgtt  
ttcaccaagacagatgcaaccacaaagacattacagaatacttattgtat  
tagtcttataatttactcacttttccagactgttcattcccatttcacct  
tctttcccctagtgcccttccagaggcatggcagcatccaaagttgaca  
ctgcttttgttcgctgagtagcagctgaaataactagttctttaattgtgt  
catggtacaggcatgtaatgtgctagaagtattggatagcttagtaatct  
ttggccttgtggagtttctgacacatctggtactgacaccaaactgagt  
gacagcattttcggttattgggtgtgtttgttgacagatgcataatatac  
tgggtcccacaccacgggtgggtattgttgaattgtgttttatcgtgactgc  
tttgggtgccggagactttgcagacagaggcttagacttttcatggctct  
cagtggttttgcctatattagattaatcttgtcattcagtcacacgcaac  
aagtgactactgtttttctagctgttctcttttgtttttatgcatgcct  
gcgcatccttccccttttaataacattgatctgtgaccttgtggaggga  
gtaaacatgggttgcctgtaagagtttgtttgaaaacaaaactaagcggaa  
tctgaaacataataggggactgttgcctcgggtgggttttctaaaacctact  
gagtgaccataatgaatgaaaaaccaaactgaattacagccttaaaatc  
aattcggagcaaaatctaactctgtgtgcctttcaacaaaaacatttact  
aagtgttttattttgtgcaaatatctgaatttacacaaaacaaatagtg  
aggatcagcaggaccacgcttgctagaaaagcgttttcttctgtc  
agcaaacagggtgatcaatggacggtgtcacaagtcaccaggttagta  
ggttcacttaaagatgaattgggagtgcgattgtgtacaggtctgttatt  
cgtgcccctcgtgtctaacaaaataagagttgcaataagtccagaaggat  
caatgtgctgtcctcctgaacgactcaaacctgaaaaatgtattcgccc  
tagactagaatccatctgtcttctgactgtttattgttttctctgacaga  
caaataatctcagctctgtactatatgacaaacctgcagcctgtgtctgc  
cttaacttgtgttagtggcagcttctcagacaattatcaaggcccttat  
attgactcgattgcttgcataagtggaacaaataagagtgatgttgatta  
ttaataacatttcagagagattagtgaaactaaaaacaaggactgaggaca  
tatttatctctagtggctcaacctactgtcaaatctcagcataccagc  
ttcttctcccttcatcctgatttgtcaaaaagacaaaagtaagatgtaa  
gacagttgtctaagcaggggttaggaagtgatgaaacaatgaagaacagac  
tggaagtgaggaagagaatgtctctcggggccttcgtcttgaaggagga  
ggctctgatattgttagcaaggtaaacctgtgttgtacagcagcactctcaga

ggctatgctaagttaaagagttgcttgtgatgcatgcaaatagacttag  
ctgatgacggagggagagaccagggcgtcgaactgttggttcaaattg  
aagaatggtgccttgtgcacatctgaaaacatgatgccctatgattgtat  
atataaggctttgacctctcattcatctcctcccacagGTACTTTGACTC  
AGTGGACATCTGCAAGATCCACTCAGACTGGCAGGAAGTGAGGTTACAGG  
GCTGCTTCCCCAGCAAAGCAAGCGGGCCGGTCACCGTAACGGCCCTCACT  
GTGCTCGAGAGGACGGCATTAGAGTTTGTCTCTTCCAGGAGGGAAGCAG  
gtaaatcggacagtcttcagcatttttttttttatccccctcctcctccc  
atTTTTTTTgcctaacccttcatctcctctcctcctccagGCGTTCA  
GACACAGCCGACAGCCACCTGCTGGACCTGTGTATCATGGTGTTCGTGC  
CTCCTTCGGCAGCGGCAACAAGCTGACTCTGGGCCGCTTGTGGCCACA  
GCAAGCGAGCGGTGAAGAAGTTTGTGGCTGTGATGTGATGCTGGAGCCT  
GGGGAGTACGCTGTCTGCTGCGCCTTTAACCCTGGCAGATGAATGT  
CAGTGGGTTCGGGAGGTCCACCCACCCAGtaggtgtacagacgcaatgg  
gcacatgcagcgttttgtgttttggcttatgagtatttactcgacattg  
acaggaacattaagttgactttaaggtaaagtagaagaatataaacata  
ttctgaagaatatacacgtcttctcccagTCTCAAGCCCCACCAGCGGA  
GCAGCACGACGGCCAGCCAGGACTTCCCCGGCTACATCCTCGCTATCTA  
CAGCTCCAGACAGGTGATGGTGGAGCAGGTGGAGGCAACCGCCACCACAC  
TAGCCGACGCCATCATCCTTCTCACAGAAAACAAAGGCGAAAGACACGAG  
gtgagagacacacttcagaacgagagaacagcttccactttctttctctt  
tcctcccgtcttctgtctcacatgtaccacaaacacacacagtttgtg  
catctttgaatagaatatatatctatatgcttgtgaagcaggagaatatt  
tgcaactctgtaagccactttgagataaacacttttagatttctcagcagt  
cctgaatcccgttctgcctttacacatgcaagtacatgcacattatctcc  
catacacacacagacacagccgctcacaccgatggaaacaaattattctg  
gctctcctgaactgtgctttcctgaaaatgctgtcacactggctggatt  
ttagaggatgacagagctttttaaacacttgagatcatctcgtaaagat  
atcagctacgtaggaattcaccgctcaaggtagatgggcccaggcacttg  
ggagtgcactgactgccaccacacgaatgctagtgtcttaacaatgtggtt  
aaaaaaaaataggaggggtgcagtgggattactggatgctgttaactgggcc  
actggatgtgaaatgacagcagctgaagcagtttagctgcacttgtattc  
actttattacaatgccagtcctccagaagagagatcagaaaccactgtatc  
agaactgaaagtcatcttacctcagagggagttttgccatgttgaaagc  
aacaatttaaaaaacactgctgggtggtgatgtgccttttcaatgtagctt  
cattgcagtttagatagccgaatatctttaagccatctgaaacaccagtg  
cagttttggaggcgggacatcaaagacttctcataccggctcactgccc  
agaaacctctctgaagatagtagcctcaatagaccagaataccgtgcatt  
atgttttattagggacaaaacttctgtagcccttgttatgctttcagaag  
aaatatcactctctacactgtccagcactggatatataagggatgtttga  
aatataaagaatacaaatggagggagagcagcaaaatcatacgtcatgt  
ttctaactgtatgatccatatacacatgtagcactaatttaatctgcg  
tacaanaatcactgagcactggatctttctataaccacaaccagttttcagt  
aacgggactccttgcccactccactcgcacctgtattcaatttgtaatgt  
gtgaattttcatcaaaaatgggtgtttctcaagctctgttgaaatgagtctg  
taagctcagggaatgtgtgacagggcttgcagcatcaaaaataactaaggcc  
agccaactatctcctgtttacagcataactgaaatgattgcatgtgcttc  
agcttaaaactttgtgtttaccgccaccattttctcacgagtgccagat  
tgctactgagcatgagcaactcttaacaaagatgagaaggaagcagatg  
actcactctttagccataatcagctttataaaataaagtgtcttggattt  
gtctgtaggacttaactcacacgagtggttcaaatgtacctttttctgct  
taaataatctgtatttgattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg  
tgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtctcagGGCCGCGAGGGCATGACGTGC  
TACTACCTGACTCACGGCTGGGCAGGGCTCATCGTGGTGGTGGAGAACCG  
CCACCCCAAATACTACCTCCACGTCTCCTGTGACTGCACTGACAGCTTCA  
ATGTGGTGTCCACACGCGGACGCTCAAGACCATTGACAGCGTACCACCT  
TTGCACAGgtacacacatacacctcatattccccctctctctcctcacac  
ac

acacacacacacacagctctggaaggcttttttcgttttttatcaagcta  
tattttaccttgggaagaaataacctgaatacatatcaagagacaagatta  
aatgtgttgggaacatttggtagcaggtgcaacaaacatctgccatttag  
acgattatatctgtacccttatataaacgcagtgatcccagaggattag  
gctctataatcttctaataatgtacttttgtctcagcacaattatagctgc  
ctttgtgttctgttgggtccacattcttccatgccattacagccaatgct  
ttaaagacctgaaagatactgtaggctgagacacacctgtgaaagccagc  
acagtggggcttctcacacatcattaggtttctctgaatttaggttctag  
gttctctttggatatctactgtatgaatgtttcagttgtacagacaaatt  
acagcacacattactgtaaatttacaatctcatctcctcagagttatgtg  
acccgcataatgggaaactgtaaaaagtccacctgcatgagggccatgct  
ttttaatgtcattttttctcatctaacaacaacattatgtcccttgacag  
aacactcactgctgcagtatcacagtgttattttctgatgttctttctca  
tttgggtgtatacaatcagtttgttagataaaaagcttttagcagctaggt  
aattatattaaggacaagatgtaattctcactggagtgactcaaatatc  
ctttagaagatggaagtgtgaattacactaatatttactcattaatatt  
tctcatcttgttctcaaaataggctgaatcagaaaaacaaactacccta  
gagtgctgattaatcagcttgtcttctcaaatcttagctttaactttgc  
tgactaactgatcaacacttccaagatcagcggcatacttaaggactgta  
tgaaaatacagaaaaatatttttaaggcaaggcttttacccttttccct  
tttctcatcccggatttatagttgatttcagcttccattgtgtttccct  
tgtgtttatttaacaagttgtgtttgattttaatagaaaaagatctaa  
actgattcatatttttttgattaattgaaatccagagtagcaaatcat  
aggccatcagctgccacagacctgtcacctgttactctttaaataact  
ttaataaccgtttatatttagcaactctttaatctaattttgagtggctgca  
ttttcacaattttgttgttttgcaatataataataatataatttttag  
atattaaggtagcaagtaaatgaagataaggggagaaaaatattaattac  
gctgaggaggacctttcttcttttagaaaaagagattctgtccccatct  
caccgcaataattttcatacacgcccttaagttcactacaccacatacaa  
tagacaacacaaaaataacttatactctctcagctgctctctgtgtttttc  
aatgctctctgtatccccctgcagGCAGGTAAGTGGTGGTCTTTCACAGC  
TGGAAGGAAACGCCGGCTTCTCCATCACCCACCGCCTGGCTCACCGCAA  
GCAGCCCAGGCCTCCCTGGGAGACTGGACCCCCACAAAAGCCACCCACAG  
CCCCAGCTCACTCCGGACATTTGATGGCCTGCACCGGCCAGGCCACTAT  
GACCACCGCCACTATCTCACACACACACACACACACACACACACCGATTAT  
AATCCAATGTACTGTGACTCCACTGGAAAACCAGGCAAGGGAGGGGGCGGG  
TGGTGCCTATTTGTGTGTCTTTTTTTTTCTTTTTCTTTTTTTTGGATG  
AACACACACCTGAATGTAAAGCATAAATGGCCAGCGTTTATGTGCTGTTT  
TCCTAATGCTCCATTAACACTAAAGTCTTTATTTCAGCTAGTGCTCTCCCC  
CTTGCCAAGTGGATGTGCCATGTCAGGATGAAATGAGGGAACCGGGCCAC  
ATGGAGTGACCGTGACTTACTCGAAAACAATTTTTTACCCAGGCACCT  
AAAAGATTCAGTTCAGACTACTTAAAAAATAATGGACGTTTTTTTTGGT  
ACAAACGCTGAACGTGGAACAGACGTCACCCCCACCGTCTTCGCCGAG  
CGTCACAGAAGACAGGGTGGAGTGTGTAATACTACTGAGCCATTTGTGCTC  
CCACAACCTATGAGCCAATCACCCACAGCGAGACAACCCCTGTGTCATCC  
ATGAGGACAGATAACAACGCATGAGACTTCAGAGGGGGCGGGGGGAAGG  
GGTCAGTACGGTACCTCATGAGCCAAACCCAGCTTCTAGTTTTACTCATA  
GTCATACATGTTTGTTTTTTTTATTTGAGAATACACATGTCAGTCTTACT  
CATTTTATACGCGACCTGTTGCTGTCTTGTCCATATTTGTGTTTTTGGG  
TTGTAGAAAAAGCCATCATTACATACAGTACTGTCTGTCTCCACTCTCCA  
TCATTGCCGAGTGTCTGTCTAGCGCTCTCTCTAGCTCAGGACCAAACCCA  
TGATTTGTACAGTAAGCTGGAGTCAAGCAAAACCTCAAGCTGATGTGTGT  
GGCAGGTGTGCGGTGCCCTGGAATTGCATCTTTCTGTGTGTTTGTCCCTCA  
ACACTTACCAGCCAAACTGTGGTGTAGAGAGCAGTGTGTAATGGCAG  
GAGTACCTTGTGAAATGCTGACACGTAATAGAATTTCCACCCCTCGTGCT  
TCAATAGACTAACATAGAGTTTTTCGTTTTTTCCCTACAGAGAAACAACCG  
CTGTACCTCCTTTCTTTTACTCAGCCTTAGTTTTGGGGTCTAAACGCTGGA  
GGCGAGTCATTACATGACCAGCTTTGTAGTTTTTCCCTCAGGCACGTTGG

CTTTTCTCATCCAGTTCAGCAGTCAGTTTATATCTTTACACATAAATTCC  
ACACTTGGGGAGCAACTCCGCTCACCAGACGTAAGATAGAGTGATTTAAT  
GCTGCTTGGTTTGTACACTCCAATATTTGTGACTAATCTATTTATTTTT  
TATTTTGGTACTGAAGGTCAGTGAGTATGTGTCTATTTCTCACACTTCAA  
CAGTTTGCCAGTGTGTTGATTTACACTTTGGTGTACTGAGGGAGTACTAG  
AGGAGCTAGTGGCTGTTTGAACAGTCAGTTTGCCATAGGGGAGCTCTTAA  
AAGGAGCTGCCGAGTTTACTTTGGGAGGTCAGGGACCATTTTTTGTTC  
TTGGGTGCAGCGGAGCATCTGGGCCATCCTCCCGCAAGAATACACCGAC  
AGCACATTAGCGACAGCACAGTGTCCCTCGTGAATAACAAATACCATTT  
TGTCAGACTGTGTGCACACATAACAAGGGAGCGAAGGGGACCCCTGAGAC  
ATGTCGTGACACAGAAAATAGTCGAGTTCCTCACAGTTTGGGCTGAGTT  
AGTTTCAAAGGATGGTTGTCTACGTTAGGGCCCCGCTTGATCTTTC  
CAATTTCTCCGTGTCAAAGCCATTACTCCTGTTTCACTAAGGATCTTTT  
AGTCTCACCATGGCAACATGTTTTTTTTATCAGAGAGAGGAACGACTTAA  
GCGGTACTATAGTAACAGGATGGAGTGGGAGACTTTTTTTTTTCCAAGTC  
AAAGTTGATGTCTAACTATTATCGTAAAATGGGGAAAAACTTGAAAGTAA  
GAAAGCAAAATCCATGGAGTAAATGCTTATTTTTATGTCAAGATCATATT  
GAGTCTAAACATTAAGTTCCAACATGAGACGATTTCAGTTCGGGGCTTCA  
GCTCAGCGACCTTGAGTTGAATGAGTGTGAAACATGCAACCTCTCATGA  
GCTTTGTCCCGAACGCTTGCGGTCTCATTTACTTACTCTGCACAACCACG  
TCTACCAGCGCTGGTGGGCTGCACTTCACAACATCTTCAGGACAGTTTGT  
AAGAAACTACTACAGCAGTGTAATGTTTTCTTTGATGAAACCTGGAGCTG  
AAGTAACTGTAATATGTTTTCCAAAGAAAAATAATGACCACTTTCAGAT  
GTCTGTCTGACCCTGCGTGAGTGTGTGCGTGGTTCGAGCCAAGAAGCTGT  
GAACTTAGTGTCTAATTTATTTGTATAAGTGATTTGCAGGCCTTTTGTCT  
AATGAATATTGTTGAATACTGAACTGATGAATGACGGATAAAGGAATGTG  
ATAATTTACGGCTTTAGTTTAAAGCCAGAGTGATTAGCTTGACGAGAAAT  
GAACTGCACTGAAACACCTGCAATGACAAGGCACCTCTAAATTCAGTGT  
CACTGCTGGATCACTTTACATTTACATAAGATTGGTTTTTTGTTACTATGT  
TTTTTCGGTTTTTTTTGGTCCATAATTGTCATTTTTGGCTCTTTGCTGGTGT  
CTATGAACCTGCTCCTTTTCTGTGAAGTTGTGGTGGTACTCTTCTGTGC  
GTGCTGGGCGCCCCCTGCTGTGCGAAGAGGCTGCAGCCAGAGAAAAGCTGG  
TCATTCACAGACCAACAACGCTTTTTCTCTCTTCTCCTTTGTCTGGTT  
CCTTTCTTGTAATTTGTACAGACTGCGAACTTAAGCCACAGAAAATATA  
TATAAAACAAAAAATGAACTGACCCTTTTAACTTGTAACAAAAAATGA  
AAGTATGATAGTAGAAAACAAAAATGAACTTAGTGCTGAAAAAATGGA  
ACTCTGATGAATGTGATATATATTTTATTGATCTTTTCTTGGGGTGGGA  
TATGAGTATATGTGTACAAACATGTATGTTTAAATTTCAATCTCAGGTT  
AGATGGACCAATAAATTTTTTTAAATTAATA