(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0010345
(43) 공개일자 2018년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0784 (2010.01) *A61K 35/12* (2015.01)
A61K 35/15 (2014.01)
(52) CPC특허분류
C12N 5/064 (2013.01)
A61K 35/15 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7002019(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년01월02일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7020667
원출원일자(국제) 2014년01월02일
심사청구일자 2015년07월29일
(85) 번역문제출일자 2018년01월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/050012
(87) 국제공개번호 WO 2014/106631
국제공개일자 2014년07월10일
(30) 우선권주장
1300052.6 2013년01월03일 영국(GB)
61/748,550 2013년01월03일 미국(US)

(71) 출원인
트랜스이뮨 아게
독일 40212 뒤쎌도르프 쾨니그잘레 90
예일 유니버시티
미국 코네티컷주 06510 뉴 헤이븐 휘트니 애비뉴 투
(72) 발명자
헨코, 카르스텐
독일 40629 뒤쎌도르프 암 티펜베르크 27
바우어, 귄터
독일 24640 슈말펠트 암 알텐호프 23
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 서정애

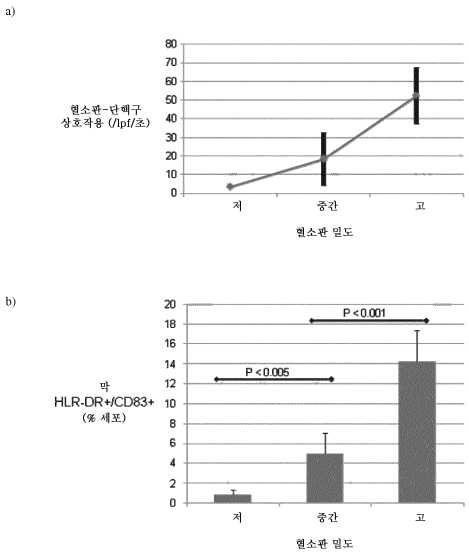
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **면역억제성 수지상 세포를 얻는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 면역억제성 수지상 세포를 생산하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 및/또는 이식편-대-숙주 질환을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 상기 세포의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2035/122 (2013.01)
C12N 2502/115 (2013.01)
C12N 2521/00 (2013.01)
C12N 2529/10 (2013.01)
(72) 발명자
덕워쓰, 저스틴
영국 케이티13 8엑스비 서리 웨이브릿지 메이필드 로드 28
헤이데이, 에이드리언
영국 비알6 9디알 켄트 오르핑톤 갓딩턴 레인 13
에델슨, 리차드
미국 06880 코넥티커트주 웨스트포트 콜리타운 로드 76
티겔라, 로버트
미국 06512 코넥티커트주 뉴 헤이븐 모리스 코브 로드 76
지라디, 마이클
미국 06443 코넥티커트주 매디슨 켈시 스프링스 드라이브 35

명 세 서

청구범위

청구항 1

체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하여, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구가 활성화되고 적어도 1개의 분자 마커에 의해 확인가능한 면역억제성 항원-제시 세포로의 분화가 유도되도록 하며, 여기서 상기 적어도 1개의 분자 마커는 면역억제성 항원-제시 세포를 나타내도록 구성된, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구의 면역억제성 항원-제시 세포로의 분화를 유도하기 위한 장치로서,

상기 단핵구는 8-MOP의 존재하에 UVA 광에 노출되어 GILZ의 발현 증가에 영향을 미치고,

포유동물 대상체로부터 수득된 상기 체외량의 상기 혈액 샘플을 장치의 유동 챔버를 통해 통과시킴으로써 포유동물 대상체로부터 수득된 상기 체외량의 상기 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하며,

상기 장치는 포유동물 대상체로부터 수득된 상기 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 포유동물 대상체로부터 수득된 상기 체외량의 상기 혈액 샘플의 유속의 고정된 또는 조절가능한 조정을 허용하고,

상기 면역억제성 항원-제시 세포는 LPS 자극에 의한 완전 성숙에 저항성인, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구의 면역억제성 항원-제시 세포로의 분화를 유도하기 위한 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 면역억제성 항원-제시 세포가 IDO, KMO 및 IL-10 중 하나 이상의 발현 증가에 의해 확인가능한 면역억제성 수지상 세포인 장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포가 GILZ 유도된 IL-10 대 IL-12p70 비 증가에 의해 확인가능한 것인 장치.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포가 면역자극성 항원-제시 또는 수지상 세포를 나타내는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60개의 분자 마커의 발현을 측정함으로써 확인가능한 것인 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60개의 분자 마커가 표 1로부터 선택가능하고 발현 증가를 보이지 않는 것인 장치.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 60개의 분자 마커가 PLAUR, NEU1, CTSB, CXCL16, ICAM1, MSR1, OLR1, SIRPA, TNFRSF1A, TNFSF14, TNFSF9, PMB22, CD40, LAMP3, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM 데시신(Decysin), FPRL2, GPNMB 및 CD86 중 하나 이상을 포함하는 것인 장치.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단핵구가 시토카인, 케모카인 또는 이들 모두를 포함하는 분자 칵테일의 첨가를 필요로 하지 않으면서 활성화되고 상기 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되는 것인 장치.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 장치의 유동 챔버를 통해 통과시킴으로써 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하며, 상기 장치는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유속의 조정을 허용하고, 상기 장치는 추가로 온도 및 광 노출을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 파라미터의 조정을 허용하는 것인 장치.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단핵구가, 활성화된 혈소판, 혈장 성분 또는 이들 모두와의 상호작용을 통해 활성화되고 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되는 것인 장치.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단핵구의 활성화 및 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 하기 요인 중 하나 이상에 의해 영향받을 수 있는 것인 장치:

(1) 유동 챔버의 디자인 및 치수

(2) 단핵구가 유동 챔버를 통해 통과하는 유속

(3) 8-MOP와 같은 DNA 가교제의 존재 또는 부재 하에 단핵구가 노출되는 광

(4) (i) 단핵구, (ii) 혈소판, (iii) 혈소판-유래 인자 및 (iv) 혈장 성분 중 하나 이상이 유동 챔버를 통해 통과하는 온도

(5) (i) 단핵구, (ii) 혈소판, (iii) 혈소판-유래 인자 및 (iv) 혈장 성분 중 하나 이상이 유동 챔버를 통해 통과하는 순서

(6) 혈장 성분이 유동 챔버의 표면에 코팅되는 밀도

(7) 혈소판, 혈소판-유래 인자 또는 이들 모두가 유동 챔버의 표면, 유동 챔버의 혈장 성분 또는 이들 모두에 부착하는 밀도

(8) 유동 챔버의 표면에 부착된, (i) 혈소판, (ii) 혈소판-유래 인자 및 (iii) 혈장 성분 중 하나 이상에 단핵구가 부착하는 밀도

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 장치가 적어도

a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하고,

b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 포함될 수 있거나 또는 적어도 단핵구를 포함하는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈소판을 활성화하며,

c) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b)에서 얻어진 상기 활성화된 혈소판에 대한 결합에 의해 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 구성된 장치.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 장치가 적어도

a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하고,

b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 포함될 수 있거나 또는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈장 성분을 통과시키며,

c) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b)에서 얻어진 상기 혈장 성분에 대한 결합에 의해 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 구성된 장치.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 장치가 적어도

a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하고,

b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 포함될 수 있거나 또는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈장 성분을 통과시키며,

c) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 포함될 수 있거나 또는 적어도 단핵구를 포함하는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈소판을 활성화하고,

d) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b) 및 c)에서 얻어진 상기 활성화된 혈소판, 혈장 성분 또는 이들 모두에 대한 결합에 의해 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 구성된 장치.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 성분채집술에 의해 얻어지지 않은 것인 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 상기 포유동물 대상체의 10 ml 내지 500 ml의 체외 전혈인 장치.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 상기 포유동물 대상체의 10 ml 내지 500 ml의 체외 전혈로부터 백혈구를 단리함으로써 얻어지는 것인 장치.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 상기 포유동물 대상체의 10 ml 내지 500 ml의 체외 전혈로부터 버피 코트(buffy coat)를 단리함으로써 얻어지는 것인 장치.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 혈장 성분을 포함하지 않는 것인 장치.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 혈소판을 포함하지 않는 것인 장치.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 혈소판이 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 후에 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되는 것인 장치.

청구항 21

제11항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 성분채집술에 의해 얻어지는 것인 장치.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 백혈구를 성분채집술에 의해 단리함으로써 얻어지는 것인 장치.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 버피 코트를 성분채집술에 의해 단리함으로써 얻어지는 것인 장치.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 혈장 성분을 포함하지 않는 것인 장치.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 혈소판을 포함하지 않는 것인 장치.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 혈소판이 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 후에 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되는 것인 장치.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 유동 챔버의 재료가 비-플라스틱 물질인 것인 장치.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 비-플라스틱 물질이 유리로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 장치.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 유동 챔버의 재료가 플라스틱인 장치.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 플라스틱 재료가 아크릴, 폴리카르보네이트, 폴리에테르이미드, 폴리술폰, 폴리페닐술폰, 스티렌, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 테플론 또는 임의의 다른 의료용 등급 플라스틱으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 장치.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 유동 챔버가 광의 투과를 허용하도록 구성되는 것인 장치.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 유동 챔버가 UV 광의 투과를 허용하도록 구성되는 것인 장치.

청구항 33

제9항에 있어서, 상기 혈소판의 활성화가, 적어도 일부의 상기 혈소판이 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 포함된 혈장 성분과 상호작용할 수 있고 상기 유동 챔버의 표면에 고정되도록 상기 혈장 성분을 상기 유동 챔버의 표면에 배치함으로써 달성되는 것인 장치.

청구항 34

제9항에 있어서, 상기 혈소판의 활성화가, 적어도 일부의 상기 혈소판이 피브리노겐, 피브로넥틴, 및 피브리노겐의 감마 성분을 포함하는 군으로부터 선택된 단백질과 상호작용할 수 있고 상기 유동 챔버의 표면에 고정되도록 상기 단백질을 상기 유동 챔버의 표면에 배치함으로써 달성되는 것인 장치.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 혈소판의 활성화가, 적어도 일부의 상기 혈소판이 피브로넥틴과 상호작용할 수 있고 상

기 유동 챔버의 표면에 고정되도록 상기 피브로넥틴을 상기 유동 챔버의 표면에 배치함으로써 달성되는 것인 장치.

청구항 36

제9항에 있어서, 상기 혈소판이 0.1 내지 10.0 다인/cm^2의 전단력 하에 상기 유동 챔버를 통해 통과하는 것인 장치.

청구항 37

제9항에 있어서, 혈소판의 활성화가 P-셀렉틴, αIIb-β3 인테그린 또는 이들 모두의 발현에 의해 모니터링될 수 있는 것인 장치.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 단핵구가 상기 활성화된 혈소판에 결합할 수 있도록 상기 단핵구를 0.1 내지 10.0 다인/cm^2의 전단력 하에 상기 유동 챔버를 통해 통과시킴으로써 상기 단핵구가 활성화되고 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포로의 분화가 유도되는 것인 장치.

청구항 39

제1항 또는 제2항에 있어서, 면역억제성 수지상 세포의 형성을 허용하기 위해, 활성화된 단핵구를 인큐베이션하는 단계를 추가로 포함하는 장치.

청구항 40

제1항 또는 제2항에 있어서, 개체-특이적인, 기능 및 성숙 동기화된 면역억제성 항원-제시 또는 수지상 세포를 얻기 위한 장치.

청구항 41

제1항 또는 제2항에 있어서, 면역억제성 자가 항원-제시 또는 수지상 세포를 얻기 위한 장치.

청구항 42

제1항 또는 제2항에 있어서, 면역억제성 동종이형 항원-제시 또는 수지상 세포를 얻기 위한 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 면역억제성 수지상 세포의 생산 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 고형-장기 이식을 받고/받거나 이식편-대-숙주-질환, 자가면역 질환 및 과민성 질환을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 상기 세포의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 특히 면역자극성 수지상 세포에 비해 면역억제성 수지상 세포를 우선적으로 생산하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 수지상 세포 (DC)는 인간에서 세포 면역학 반응의 개시 및 제어를 위한 강력한 항원 제시 세포인 것으로 인정된다. DC는 면역자극성이거나 면역억제성일 수 있으므로, 이들이 반응성인 T 세포의 특이적 클론과의 상호작용의 순간에 이들의 어떤 세트의 잠재적 특성을 발현하느냐에 따라, T 세포-매개 면역 반응에서 매우 중요한 중추적 참여자로서 간주된다. 광범하지만 널리 인정되는 일반화로서, 미성숙 DC는 그들의 보다 성숙 대응물보다 더 "면역관용성(tolerogenic)"이지만, 성숙 DC는 그의 미성숙 전구체보다 "면역원성"인 것으로 생각된다. 단핵구로부터 생체외에서 생성되고 특이적 항원으로 무장한, 어느 한 면역학적 방향에서 효과적으로 기능하는 DC의 능력은 환자에게 다시 투입한 후 그의 생존성 및 활력에 의존적이다. 반작용성의 면역자극성과 면역억제성 DC 사이의 균형이, DC-의존성 치료적 면역 반응의 방향 및 효력 둘 모두에 대한 주요 결정인자일 것이라고 논리적으로

결론지을 수 있다.

[0003] 본 발명의 목적은 특히 강력하고 임상적으로 관련있는 면역 반응의 생성에 도움이 되는 DC 집단의 생산을 용이하게 하는 것이다. DC-기반 요법의 엄청난 보장, 예컨대 항암 면역을 향상시키기 위한 노력에도 불구하고, 임상 결과는 일반적으로 실망스러웠다. 예를 들어, 혈액 단핵구로부터 DC의 통상의 생체외 생산 방법을 변경한, 고형 종양에 대해 최근에 처음 FDA에서 승인된 면역요법인 프로벤지(Provenge)는 진행성 전립선암에 걸린 환자의 생존을 단지 4개월 개선하였다. 또한, 프로벤지는 지금까지 치료된 전립선암의 크기를 감소시키는 것으로 나타나지 않았다. 상기 DC를 유도하는 통상의 방법, 및 체외 광분리반출법 (ECP: Extracorporeal Photopheresis), "액체" 악성 피부 T 세포 림프종 (CTCL)에 대한 FDA-승인 요법은 생성되는 DC의 생체내 활력, 및 생존성에 불리한 조건 하에서 비교적 불균일한 DC 집단의 생산에 의해 방해된다. 치료적 DC의 생산에 보다 생리적인 조건을 사용함으로써, 본 발명은 그의 생존 및 활력이 그가 생산되는 방법에 고유한 인자에 의해 억제되지 않는, 보다 성숙 동기화된 (maturationally synchronized) DC의 생산을 가능하게 한다. 또한, 상기 방법은 인간 및 동물 백혈구 둘 모두에 적용가능하다.

[0004] DC는 $CD8^+$ 세포독성 T-세포 (CTL) 및 $CD4^+$ T 헬퍼 (Th1) 반응 둘 모두를 프라이밍(priming)한다. DC는 항원을 포획하여 처리하고 부위 림프절로 이동시켜 포획된 항원을 제시하고 T-세포 반응을 유도할 수 있다. 인간에서, DC는 말초 혈액의 비교적 희귀한 성분이다 (<1%의 백혈구). 그러나, 실험 절차에 의해 $CD34^+$ 전구체 또는 혈액 단핵구로부터 다량의 DC가 분화될 수 있다.

[0005] 상기한 특성을 위해, DC는 효과적인 항-종양 면역 반응의 유도를 위한 중요한 세포 물질로서 확인되었다. 아이디어는 종양-특이적 항원을 그의 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 복합체에 제시하고 환자 내에 (재)도입되어 종양에 대한 면역-공격을 개시할 수 있는 수지상 세포를 생성하는 것이다. 그러나, 상기 면역자극성 수지상 세포의 생성은 대체로 복잡하고 다소 고가의 시토카인 칵테일을 사용한 $CD34^+$ 전구체 또는 혈액 단핵구의 분화를 필요로 한다. 이들 표준 방법에서, 시토카인은 생리학적 조건 하에 생체내에서 마주치는 것보다 훨씬 더 높은 농도 (종종 10의 몇 제곱만큼)로 사용된다. 따라서, DC-기반 면역-조절로부터 전체적인 실망스러운 임상 결과에 대해 제시된 한 이유는 통상적인 시토카인 방법에 의해 생산된 DC가 환자에서 실제로 훨씬 더 낮은 시토카인 농도에서는 효과적으로 기능할 수 없다는 것이다. 성장 인자, 예컨대 시토카인의 생리적 농도보다 현저하게 더 높은 농도에서 생체외 생산된 DC는 환자에서 생체내 환경에서 재생산되는 조건에 의존적이도록 선택된다.

[0006] 상기 언급한 면역자극성 수지상 세포 이외에, 다른 종류의 수지상 세포, 즉 면역억제성 또는 면역-저해성 수지상 세포로도 지정될 수 있는 면역관용성 수지상 세포가 설명되었다. 이들 종류의 수지상 세포는 면역 관용 유지에서 중요한 역할을 수행하고, 치료 환경, 예컨대 고형-장기 이식, 이식편-대-숙주-질환, 자가면역 질환 및 과민성 질환에 대해 논의된 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Hu et al. Immunology, (2010), 132, 307-314] 참조).

[0007] 전통적인 체외 광분리반출법 (ECP)은 환자의 하위세트에서 피부 T-세포 림프종 (CTCL)을 치료하기 위해 성공적으로 사용되었다. ECP에서, CTCL을 앓고 있는 환자에게 광활성화가능 화합물 8-메톡시프소랄렌 (8-MOP)이 투여된다. 이어서, 환자는 백혈구 성분채집술에 적용되어 버피 코트(buffy coat)를 얻고, 이들 버피 코트는 백혈구 성분 채집된 버피 코트를 조사하고 이에 의해 노출된 림프구를 치명적인 손상을 주기 위해 연속적인 폐쇄 회로 자외선 노출 장치를 통과한다. 상기 방식으로, 8-MOP는 DNA의 염기쌍을 공유 가교시키기 위해 유도된다. ECP의 개념은 CTCL의 증식하는 전이성 T-세포를 파괴하고 죽어가는 세포를 환자에게 정맥 내로 재도입하는 것이다. 상기 과정은 외인성 시토카인의 첨가에 의한 자극을 필요로 하지 않으면서 통과된 혈액 단핵구의 DC로의 전환을 추가로 유도하는 것으로 알려졌다. 이들 ECP-유도 DC는 또한 8-MOP 및 UV 조사의 조합에 의해 파괴된 종양 세포로부터 항원을 내재화하고 처리하고 제시하는 것으로 가정된다.

[0008] 이들 로딩된 수지상 세포의 환자에 대한 재도입은 CTLC 치료시에 ECP 성공의 적어도 일부를 설명하는 것으로 가정되었다. 사실상, 8-MOP 또는 UV 광 조사가 사용되지 않지만, 단핵구를 포함하는 체외 혈액 샘플이 전단 응력하에 ECP 장치를 통과하는 ECP-유사 과정도 DC로의 단핵구 분화를 개시하는 것으로 가정되었다.

[0009] 그러나, ECP 또는 ECP-유사 과정이 말단절단된, 즉 면역억제성 또는 면역관용성 DC를 유도하고, 이것은 통상적으로 골수 줄기 세포 타가이식(allotransplant) 후에 발생하는 이식편-대-숙주 질환의 치료시에 ECP의 임상 효능에 크게 기여할 가능성이 있음도 밝혀졌다. 단핵구의 면역자극성 또는 면역억제성 DC로의 분화에 대한 ECP의 정확한 기전적인 측면은 계속 파악하기 어려운 상태이다 (ECP 과정의 검토에 대해서는, 문헌 [Girardi et al. (2002), Transfusion and Apheresis Science, 26, 181-190] 참조).

[0010] 본 ECP 및 ECP-유사 과정은 따라서 면역자극성 및 면역억제성 DC의 복잡한 혼합물을 생성하는 것으로 생각된다. 물론, 특히 임상적 관점으로부터, ECP 및 ECP-유사 과정이 이들 제한점을 극복하기 위해 어떻게 변형될 수 있고 어떻게 면역억제성 DC보다 면역자극성 DC를 우선적으로 (또는 그 반대로) 분명한 목적으로 선택적으로 얻을 수 있는지 이해하는 것이 중요할 것이다. 또한, 전통적인 ECP 과정은 얻어진 수지상 세포 혼합물이 환자 내로 재주입되기 때문에 원칙적으로 생체내 방법이다. 그러나, 인간 또는 동물 신체 외부에서 면역자극성 DC보다 면역억제성 DC의 우선적인 생산 (및 그 반대)을 허용하는 방법을 이용할 수 있는 것이 바람직할 것이다.

[0011] 따라서, 재도입시에, 예를 들어 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증 또는 이식편-대-숙주-질환의 치료를 허용하는, 개체-특이적인, 즉 자가 면역억제성 수지상 세포의 예측가능하고 재현가능한 생산을 허용하는 방법에 대한 필요성이 계속 존재한다.

발명의 내용

[0012] **발명의 목적 및 개요**

[0013] 본 발명의 한 목적은 면역억제성 수지상 세포의 생산 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 면역억제성 항원-제시 세포의 생산 방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 환자로부터 얻은 체외량의 혈액에서 면역억제성 수지상 세포 또는 면역억제성 항원-제시 세포의 생산 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 추가의 목적은 시토카인 칵테일을 필요로 하지 않으면서 환자로부터 얻은 체외량의 혈액에서 면역억제성 수지상 세포 또는 면역억제성 항원-제시 세포의 생산 방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 고형-장기 이식을 받고/받거나 이식편-대-숙주-질환, 자가면역 질환 및 과민성 질환을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, 상기 면역억제성 수지상 세포 또는 면역억제성 항원-제시 세포의 용도에 관한 것이다.

[0018] 본원에서 다음에 이어지는 설명으로부터 명백해지는 바와 같이, 이들 및 다른 목적은 독립항의 주제에 의해 해결된다. 본 발명의 몇몇의 바람직한 실시양태는 종속항의 주제를 형성한다. 본 발명의 또 다른 실시양태는 다음에 이어지는 설명에서 볼 수 있다.

[0019] 본 발명은 소형 및 규모가변적인 장치에 대해 (i) 전통적인 ECP 절차의 몇몇 측면을 모방하고, (ii) 체외량의 혈액에서 단핵구의 면역자극성 자가 수지상 세포로의 분화의 유도의 세포적 및 분자적 메카니즘 및 생물물리적인 조건을 규명하기 위해 허용되는 어느 정도 본원의 아래에서 제시되는 데이터를 기초로 한다. 상기 데이터는 전단력의 조건 하에 혈소판의 활성화 및 단핵구의 상기 활성화된 혈소판에 대한 결합이 면역자극성 자가 수지상 세포의 획득을 위해 필수적임을 보여준다. 추후 본원에서 설명되는 실험에 의해 제시되는 바와 같이, 이들 면역자극성 자가 수지상 세포는 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커의 발현에 의해 특성화할 수 있다. 데이터는 또한 글루코코르티코이드-유도 류신 지퍼 (GILZ)의 발현 증가를 유도하는 조건이 단핵구의 면역억제성 자가 수지상 세포로의 분화를 유리하게 허용할 것임을 보여준다. 단핵구-유래 미성숙 수지상 세포를 8-MOP로 처리하고 UVA에 노출시킨 결과로서 GILZ의 발현 증가를 보이는 이들 면역억제성 수지상 세포는 아폽토시스성 백혈구와 접촉시에 훨씬 더 강한 GILZ 발현을 보일 것이다. 또한, 상기 수지상 세포는 IL-10의 발현 증가를 보이고, IL-10 대 IL-12p70 비의 감소로부터 알 수 있는 바와 같이 다양한 전염증성 시토카인 및 케모카인의 생산을 감소시킨다. 따라서, 상기 발견은 사용되는 장치의 특성 및 공정 파라미터를 조심스럽게 선택함으로써 면역억제성 수지상 세포를 획득하기 위한 합리적인 방안을 허용한다. 본 발명의 발견은 면역자극성 수지상 세포보다 면역억제성 수지상 세포의 우선적인 생산을 허용하고, 따라서 전통적인 ECP 절차에서는 어떤 종류의 수지상 세포가 생산되고 그의 생산이 어떻게 조작될 수 있는지에 대한 이해가 결여되어, 인가된 용도 이외의 다른 용도를 위한 상기 방법의 사용을 확장하는 것이 어느 정도 제한되기 때문에, 전통적인 ECP 절차의 한계를 극복한다 ([Girardi et al. (2002), Transfusion and Apheresis Science, 26, 181-190] 참조). 또한, 테라코스 (Therakos)로부터 입수가능한 장치에서 사용되는 전통적인 ECP 절차에 대한 것 이외에, 본 발명은 체외량의 혈액이 신체와 지속적으로 연결되지 않은 실험 환경에서 상기 면역자극성 수지상 세포의 획득을 허용한다. 데이터는 특히 면역자극성 수지상 세포의 획득 과정이 전체적인 단핵구 활성화 단계 및 후속적인 단핵구의 면역자극성 항원-제시 세포 (예를 들어 수지상 세포)로의 분화 단계를 포함함을 시사한다. 이들 단계는 예를 들어 초기에 활성화된 단핵구가 본원에서 설명되는 장치를 통과할 때 활성화 및 분화의 개선을 허용하지만, 초기에, 예를 들어 활성화를 위해 충분한 단핵구의 초기 정제 또는 농축 동안 발생하는 물리적 힘에 의한 단핵구의 물리적인

활성화에 의존성인 것으로 보인다. 또한, 데이터는 단핵구 활성화가 발생한 후, 분화는 광활성화가능제, 예컨대 8-MOP 및 UV-A를 인가하여 GILZ의 발현을 증가시킴으로써 면역억제성 항원-제시 수지상 세포의 방향으로 돌려짐을 시사한다. 본 데이터는 이들 과정이 예를 들어 면역억제성 항원-제시 수지상 세포가 이들을 예를 들어 목적하는 항원과 함께 로딩하기 전에 얻어질 수 있도록 세포독성 T-세포 또는 다른 외래 세포의 아폽토시스의 부재 하에 발생함을 시사한다.

[0020] 상기 데이터를 기초로 한 몇몇의 실시양태가 아래에서 보다 상세하게 설명된다.

[0021] 제1 측면에서, 본 발명은

[0022] a) 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하여, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구가 활성화되고 적어도 하나의 분자 마커에 의해 확인가능한 면역억제성 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하며, 여기서 상기 적어도 하나의 분자 마커는 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 것인 단계

[0023] 를 적어도 포함하는, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구의 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 유도하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0024] 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 적합한 분자 마커는 GILZ 및/또는 IL-10을 포함한다. 따라서, GILZ 및/또는 IL-10의 발현 증가를 보이는, 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 수지상 세포는 면역억제성 수지상 세포로 간주된다. GILZ는 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 바람직한 분자 마커이다. 발현 증가는 본원에서 설명되는 방법에 적용되기 전의 단핵구에 비교하여 결정되는 것임이 이해되어야 한다. 상기 면역억제성 수지상 세포는 또한 GILZ에 의해 유도된 IL-10 대 IL-12p70 비의 감소를 보일 수 있다.

[0025] 또한, 면역억제성 수지상 세포는 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커의 발현 증가를 보이지 않기 때문에 면역자극성 자가 수지상 세포와 구별될 수 있다. 발현은 본원에서 설명되는 방법에 적용되기 전의 단핵구에 비교하여 결정되는 것임이 이해되어야 한다.

[0026] 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커는 아래에서 설명되고, 예를 들어 표 1로부터 선택할 수 있다. 이들 분자 마커는 그의 알려진 기능에 따라, 예를 들어 항원-제시 세포의 분자 마커, 세포 부착의 분자 마커 등으로 분류될 수 있다. 그의 발현이 면역자극성 수지상 세포를 나타내는 것으로 간주되는 바람직한 분자 마커는 PLAUR, NEU1, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM 데시신, FPRL2, GPNMB, ICAM-1, HLA-DR, 및/또는 CD86을 포함한다. HLA-DR, PLAUR 및 ICAM-1과 같은 마커는 전체적인 단핵구 활성화를 나타내는 것으로 간주될 수 있고, 예를 들어 CD83 및 ADAM-데시신의 발현 증가는 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 나타내는 것으로 보인다. 따라서, 이들 분자 마커가 발현 증가를 보이면, 특히 GILZ 발현이 증가하지 않으면, 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 수지상 세포는 면역자극성 자가 수지상 세포로 간주될 것이다. 다시, 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 수지상 세포는 이들이 GILZ 및/또는 IL-10의 발현 증가를 보이면, 특히 표 1의 분자 마커가 발현 증가를 보이지 않으면, 면역억제성 수지상 세포로 간주될 것이다.

[0027] 상기 제1 측면의 한 실시양태에서, 단핵구의 활성화는 특히 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 장치의 유동 챔버를 통해 통과시키거나 순환시킴으로써 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하여 달성되고, 상기 장치는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유속의 조정을 허용한다.

[0028] 따라서, 단핵구의 활성화 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화 유도는 상기 장치의 유동 챔버를 통과하는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유동력을 변경하거나, 유동 챔버의 유동 경로의 기하학적 구조를 변경하거나, 유동 챔버의 치수를 변경하거나, 유동 챔버의 온도를 변경하여 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 온도를 변경하거나, 유동 경로의 생물물리적 및 기하학적 표면 특성을 변경하거나, 유동 챔버 내의 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 가시광선 또는 UV 광에 노출시키거나, DNA-가교제, 예컨대 8-MOP 등을 첨가함으로써 달성되고 영향받을 수 있다.

[0029] 아래에서 제시되는 바와 같이, 단핵구의 활성화 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화는 예를 들어 단핵구가 추후 본원에서 설명되는 장치에 의해 제공될 수 있는 물리적 힘을 경험하는 상황에서 단핵구와 활성화된 혈소판 및/또는 특이적 혈장 성분의 상호작용에 의해 매개된다.

[0030] 상기 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 따라서 물리적 힘을 경험하고 활성화된 혈소판 및/또는 혈장 성분, 예컨대 피브리노겐 또는 피브로넥틴과 상호작용하는 단핵구의 활성화에 관한 것이다. 활성화는 (i) 혈장

성분, 예컨대 피브리노겐 또는 피브로넥틴을 단리된 성분으로서 또는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 일부로서 상기 장치의 유동 챔버에 고정시키고, (ii) 혈소판이 혈장 성분과 상호작용하여 활성화될 수 있도록, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 정제된 분획으로서 또는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 일부로서 얻을 수 있는 혈소판을 유동 챔버에 통과시키고, (iii) 단핵구가 활성화된 혈소판 및/또는 혈장 성분과 상호작용하여 활성화될 수 있도록, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 정제된 분획으로서 또는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 일부로서 얻을 수 있는 단핵구를 유동 챔버에 통과시키는 단계를 포함하는 후속적인 단계의 과정일 수 있다.

[0031] 따라서, 상기 설명한 파라미터 및 장치의 구조와 관련된 변수 및 장치가 작동되는 조건에 추가하여 및/또는 별법으로, 단핵구의 활성화 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화 유도는 혈장 성분의 특성, 순도 및 농도, 혈소판의 특성, 순도 및 농도, 혈장 성분 및/또는 혈소판이 유동 챔버를 통과하고 배치되는 단계의 순서, 유동 챔버가 혈장 성분 및/또는 혈소판으로 코팅되는 밀도, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플, 특히 혈소판 및/또는 단핵구가 상기 장치의 유동 챔버를 통과하는 유동력, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플, 특히 혈소판 및/또는 단핵구가 상기 장치의 유동 챔버를 통과하는 온도 및/또는 시간 등, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플, 특히 단핵구 등에 첨가되는 추가의 인자, 예컨대 8-MOP 및/또는 시토카인의 특성, 순도 및 농도에 의해 달성되고 영향받을 수 있다.

[0032] 그러나, 상기 장치가 광활성화가능제, 예컨대 8-MOP 및 UV-A의 존재 하에 단핵구 활성화 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화 유도에 특히 효과적일 수 있지만, 추후 본원에서 설명되는 초기 정제 또는 농축, 예컨대 피콜-하이파크(Ficoll-Hypaque) 농축 동안 단핵구가 경험하는 물리적 힘이 단핵구를 활성화하고 그의 분화를 유도하기에 이미 충분할 수 있음을 이해할 필요가 있다. 유사하게, 활성화된 혈소판 및/또는 특이적 혈장 성분이 단핵구 활성화 및 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포로의 분화를 증가시킬 때 도움을 줄 수 있지만, 이들이 절대적으로 필요한 것은 아닐 수 있다. 단핵구 활성화 및 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포로의 분화를 달성하기 위해, 본 발명은 따라서 최소 요건으로서 물리적 힘의 인가를 고려한다. 활성화 및 분화 과정이 개시된 후, 광활성화가능제, 예컨대 8-MOP 및 UVA 또는 GILZ 발현을 증가시키는 다른 수단 (예컨대 덱사메타손)의 적용을 사용하여 분화 과정을 선택적으로 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포를 향하도록 만들 수 있다.

[0033] 상기 및 다음의 측면 및 실시양태에서, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플, 특히 단핵구는 따라서 백혈구성분채집술에 의해 얻을 수 있거나 얻을 수 없을 수 있다.

[0034] 이들 실시양태에 추가로 또는 별법으로, 특히 본 발명은 또한 GILZ의 발현 증가 및/또는 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 세포의 수 증가 및/또는 CD80, CD86 및 CD83의 하향조절에 유리한 조건 하에 수행되는 상기 방법에 관한 것이다. 본 발명은 따라서 예를 들어 광활성화가능제, 예컨대 8-MOP의 존재 하에 및 빛, 예컨대 UV-A에 노출시키면서 수행되는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 단핵구의 활성화 및 GILZ 및/또는 IL-10 및/또는 표 1의 분자 마커의 발현을 결정함으로써 확인될 수 있는 면역자극성 자가 수지상 세포의 유도를 방지하는 조건 하에 수행되는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 따라서 예를 들어 광활성화가능제, 예컨대 8-MOP의 부재 하에 및 빛, 예컨대 UV-A에 대한 노출 없이 수행되는 방법에 관한 것이 아니다.

[0035] 또 다른 실시양태는 추후 본원에서 설명되는 바와 같이, 예를 들어 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형 장기 이식편의 거부, 및 이식편-대-숙주 질환의 치료에 사용될 수 있는 자가 및/또는 동종이형 면역억제성 항원-제시 세포를 얻는 방법에 관한 것이다.

[0036] 또 다른 실시양태는 추후 본원에서 설명되는 바와 같이, 포유동물 세포일 수 있는 면역억제성 항원 제시 세포 및 바람직하게는 면역억제성 수지상 세포의 생산 방법에 관한 것이다. 본 발명의 몇몇의 바람직한 실시양태는 인간 면역억제 항원 제시 세포 및 바람직하게는 인간 면역억제 동종이형 수지상 세포를 생산하는 방법에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 예컨대 마우스, 래트 등에 대한 동물 면역억제성 항원 제시 세포 및 바람직하게는 동물 면역억제성 수지상 세포를 생산하는 방법의 사용을 고려한다. 본 발명의 이들 실시양태는 유용한 동물 모델 및 따라서 예를 들어 마우스로부터 인간까지 본원에 설명된 방법 및 생성되는 규모가변성을 제공한다. 또한, 이용가능한 유전적으로 동일한 동물주, 예컨대 마우스가 존재하기 때문에, 동물 면역억제성 항원 제시 세포 및 바람직하게는 동물 면역억제성 수지상 세포, 예컨대 마우스 면역억제성 항원 제시 세포 및 바람직하게는 마우스 면역억제성 수지상 세포는 체외량의 혈액 샘플이 채취되는 개체에 도입되고 따라서 엄격한 의미에서 자가 세포이거나 또는 유전적으로 동일한 개체에 도입될 수 있다. 이것은 예를 들어 이들 세포의 임의의 예상치 않은 효과의 시험을 허용할 것이다.

[0037] 추후 본원에 설명된 방법은 대응하지 않으면 그의 분자 마커에 의해 통상적으로 면역억제성 수지상 세포로 명명

된 세포에 관련된 것으로 보이는 면역억제성 세포를 생산하는 것으로 밝혀졌음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명에 따른 면역억제성 세포는 면역억제성 수지상 세포로 명명되었다. 그러나, 수지상 세포는 항원-제시 세포로서 지정될 수 있는 보다 넓은 세포 클래스를 나타낸다. 따라서, 추후 본원에 설명된 방법은 일반적으로 면역억제성 항원-제시 세포의 생산에 관련되고, 면역억제성 수지상 세포가 바람직하다.

[0038] 본 발명의 제2 측면은 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형 장기 이식편의 거부, 및 이식편-대-숙주 질환의 치료에 사용하기 위한, 추후 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있는 자가 면역억제성 수지상 세포 또는 자가 및/또는 동종이형 면역억제성 항원-제시 세포에 관한 것이다.

[0039] 추가의 실시양태를 추후 본원에서 설명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1: 단핵구-혈소판 상호작용의 수 및 후속적인 단핵구 표현형에 대한 혈소판 밀도의 효과. 단핵구를 저밀도, 중간 밀도, 또는 고밀도의 혈소판으로 코팅한 평행 플레이트를 통해 통과시켰다. (a) 단핵구-혈소판 상호작용의 수는 보다 고밀도의 혈소판으로 코팅된 플레이트에 대해 실질적으로 증가하였다. (b) 밤새 인큐베이션 후에, 높은 수준의 혈소판에 노출된 단핵구는 막 CD83 및 HLA-DR의 발현에 의해 평가할 때, DC 분화와 일치하는 표현형을 나타낼 가능성이 유의하게 더 컸다 (고밀도 대 중간 밀도 또는 저밀도: $p < 0.0001$; 중간 밀도 대 저밀도: $p < 0.005$). 제시된 데이터는 적어도 6개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다. lpf, 저배율.

도 2: 혈소판에 대한 노출 이후 유전자 발현. 단핵구를 유동 하에 높은 수준 또는 낮은 수준의 혈소판에 노출시켰다. 밤새 인큐베이션 이후, 세포를 RT-PCR을 이용하여 유전자 발현에서의 차이에 대해 평가하였다. 도 2는 낮은 수준에 노출된 것에 비해 높은 수준의 혈소판에 노출된 단핵구에서 유전자 발현 변화를 보여준다. DC-분화 및/또는 기능과 연관된 7개의 유전자는 상향조절되는 것으로 밝혀졌지만, 3개는 하향조절되었다. 하향조절된 유전자 중에서, GPNMB 및 FPRL2는 각각 시토카인 생산을 감소시키고 DC 성숙을 억제하는데 공지의 기능을 갖는다. 상향조절된 유전자 중에서, 모두가 DC 생물학에서 전-면역 기능 또는 갖가지 역할을 한다. 유전자의 구체적인 설명에 대해서는 문헌을 참조한다. 제시된 데이터는 2개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 3: 정적 조건에서 단핵구 분화에 대한 혈소판 영향. 단핵구를 유동이 없는 정적 조건에서 저농도, 중간 농도, 또는 고농도의 혈소판과 함께 18시간 동안 동시-배양하였다. 이들 조건 하에, DC 분화에 대한 관찰가능한 혈소판 영향은 없었고; 모든 조건은 DC 마커를 발현하는 세포의 낮은 기준선 수준을 야기하였다. 또한, 배양물에서 트롬빈으로 혈소판을 활성화시키면 (청색선), 트롬빈에 의해 활성화되지 않은 혈소판을 함유하는 배양물 (적색선)에 비해 단핵구 분화에서 인지가능한 차이를 일으키지 않았다.

도 4: 플레이트에 대한 혈소판 부착에 대한 혈장 단백질 영향. 혈소판을 x-축에 지시된 전단 응력 수준에서 피브리노겐, 혈장, 피브로넥틴, 또는 RMPI로 코팅된 플레이트를 통해 통과시켰다. 유동 내의 혈소판은 피브로넥틴에 최적으로 부착하였다. 모든 단백질에 대해, 혈소판 부착은 0.5 내지 1.0 다인(dyne)/cm^2에서 최대로 일어났다. lpf, 저배율. 제시된 데이터는 적어도 2개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 5: 피브리노겐 (A) 또는 피브로넥틴 (B)으로 코팅된 플레이트에 대한 혈소판 부착에 대한 혈장 단백질 영향. 혈소판을 비처리하거나 (기준선), RGD 단편 (+RGD) 또는 감마 단편 (+감마)으로 예비처리하고, 피브리노겐 (좌측 패널) 및 피브로넥틴 (우측 패널)에 대한 그들의 후속적인 부착을 평가하였다. 피브리노겐에 대한 혈소판 결합은 감마 단편에 의해 감소된 ($p < 0.05$) 반면, 피브로넥틴에 대한 결합은 RGD 펩티드에 의해 감소되었다 ($p < 0.001$). lpf, 저배율. 제시된 데이터는 적어도 2개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 6: 단핵구-혈소판 상호작용에 관여하는 단백질. 단핵구를 x-축에 지시된 조건 하에 혈소판-코팅된 플레이트 사이에 0.5 다인/cm2의 벽 전단 응력에서 통과시켰다: 혈소판을 항-P-셀렉틴 (P-) 또는 이소형 대조군 (P+)으로 예비처리하고; 단핵구를 RGD 펩티드 (RGD-) 또는 대조군 단편 (RGD+)으로 예비처리하였다. 단핵구-혈소판 상호작용을 디지탈 현미경을 이용하여 각각의 세트의 조건 하에 정량하고, 도면에 P+/RGD+의 조건 하에 나타난 최대값의 분율로서 표현하였다. 상호작용을 3초 미만으로 지속하는 것 (단기간, 흑색 막대) 및 안정한 결합을 포함하여, 3초 초과로 지속하는 것 (장기간, 회색 막대)으로 나누었다. 항-P-셀렉틴을 사용하는 차단을 수반하는 모든 조건 (P-)은 단기간 및 장기간 상호작용 모두에서 유의한 감소를 야기하였고 (**, $p < 0.01$); RGD만을 차단하는 것 (RGD-)은 장기간 상호작용에서 유의한 감소를 야기하지만 (*, $p < 0.05$), 단기간 상호작용에서 변화를 일으키지 않았다. 제시된 데이터는 3개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 7: 단핵구 인테그린에 대한 p-셀렉틴 노출의 효과. 플라스틱 플레이트를 x-축에 지시된 상대 밀도의 혈소판으로 코팅하였다. 이어서, 혈소판을 항 p-셀렉틴 (파선) 또는 이소형 대조군 (회색선)으로 예비처리하거나 예비처리를 하지 않았다 (흑색선). 단핵구를 플레이트를 통해 0.5 다인/cm2로 통과시킨 후, 활성 β1 인테그린의 발현에 대해 유동 세포 분석에 의해 즉시 평가하였다. y-축은 인테그린이 열린 입체형태로 존재할 때에만 노출된 에피토프에 대한 항체에 결합한 단핵구의 퍼센트를 나타낸다. 제시된 데이터는 3개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 8: 밤새 인큐베이션 후에 단핵구 표현형에 대한 P-셀렉틴 노출의 효과. 혈소판-코팅된 플레이트를 비처리하거나 (제1 칼럼), 이소형 대조군 (제2 칼럼) 또는 항-P-셀렉틴 (제3 칼럼)으로 예비처리하였다. 단핵구를 플레이트를 통해 0.5 다인/cm2으로 통과시킨 후 밤새 인큐베이션하였다. y-축은 DC 분화와 일치하는 표현형, 즉 막 HLA-DR+/CD83+을 발생한 단핵구의 퍼센트를 나타낸다. 제시된 데이터는 3개의 독립 실험의 평균 (+/-SD)이다.

도 9: 단핵구에서 DC로의 분화의 유도에 대한 제안된 메카니즘. 상기 제시된 데이터에 기반하여, 다음 이벤트 순서가 가정된다: (1) 혈장 피브리노겐은 유동 챔버의 플라스틱 표면을 코팅한다; (2) 그들의 αIIbβ3 수용체를 통해, 비활성화된 혈소판은 고정된 피브리노겐의 감마-성분에 결합한다; (3) 혈소판은 활성화되고, 예비형성된 P-셀렉틴 및 다른 표면 단백질을 즉각적으로 발현한다; (4) 통과된 단핵구는 PSGL-1을 통해 P-셀렉틴에 일시적으로 결합하여, 부분적인 단핵구 활성화 및 인테그린 수용체 입체형태 변화를 일으킨다; (5) 부분적으로 활성화된 단핵구 (이제 추가로 상호작용할 수 있는)는 RGD 도메인을 함유하는 것을 포함한, 추가의 혈소판-발현된 리간드에 결합한다; (6) 최종적으로, 영향을 받아, 단핵구는 18시간 내에 DC 성숙 경로에 효율적으로 도입한다. 생체내에서, 상기 단계 (1)은 유사한 방식으로 혈소판을 동원하고 활성화시키는, 국소 내피에 작용하는 조직으로부터 염증 신호에 의해 생리학적으로 교체될 수 있음을 주지한다.

도 10: 단핵구가 미성숙 MoDC로 분화할 때 GILZ의 발현은 신속하게 하향조절되고, 덱사메타손에 대한 노출 후에 상향조절된다. A.) CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 새로 단리된 단핵구에 비한 변화 배수로서 제시한다. B.) 0 및 36 hr 후에 세포내 및 세포 표면 마커에 대한 중앙 형광 강도. C.) 24 hr 후에 CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 덱사메타손에 노출시키지 않은 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. D.) CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 시간 0 hr에서 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. E.) 24 hr 후에 CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 비처리 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. F.) CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 비처리 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. 모든 데이터는 최소 3개의 독립 실험에 대한 평균±표준편차로서 표현한다. 차별 유전자 발현에 대해: *≥ 2.5배 변화 및 $p < 0.05$, **≥ 2.5배 변화 및 $p < 0.01$, ***≥ 2.5배 변화 및 $p < 0.001$.

도 11: 8-MOP + UVA 광은 미성숙 MoDC에서 GILZ를 용량-의존 방식으로 상향조절한다. A.) GILZ 발현을 1 J/cm2 및 2 J/cm2의 UVA 광에서 8-MOP 농도의 함수로서 제시한다. PUVA 처리의 24 hr 후에 CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 8-MOP로 처리하지 않은 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. B.) GILZ 발현을 UVA 용량을 곱한 8-MOP 농도의 함수로서 제시한다. C.) 24 hr 후에 조기 아폽토시스성 CD11c+ 세포의 백분율. D.) 24 hr 후에 후기 아폽토시스성 CD11c+ 세포의 백분율. E.) 1 J/cm2 및 2 J/cm2의 UVA 용량에 대한 CD11c+-게이팅된 세포의 점 도표를 4개 중 1개의 대표적인 실험에 대해 제시한다. 아넥신(Annexin)-V+/7-AAD- 또는 아넥신-V+/7-AAD+ 표현형을 나타내는 CD11c+ 세포의 백분율을 지시한다. 조기 및 후기 아폽토시스 마커를 발현하는 F.) CD11c+ 세포 및 G.) CD3+ 세포의 백분율을 8-MOP (100 ng/mL) 및 UVA 광 (1 J/cm2) 처리의 24 hr 후에 정량하였다. 모든 데이터는 적어도 4개의 독립 실험의 평균±표준편차를 나타낸다. 차별 유전자 발현에 대해: *≥ 2.5배 변화 및 $p < 0.05$, **≥ 2.5배 변화 및 $p < 0.01$.

도 12: 8-MOP + UVA 광은 CD83, CD80 및 CD86을 하향조절하고, 미성숙 MoDC에서 HLA-DR을 용량-의존 방식으로 상향조절한다. A.) HLA-DR 및 CD83, 및 B.) CD80 및 CD86의 막 발현에 대한 상대 형광 강도를, PUVA 처리의 24 hr 후에 UVA 용량 (1 또는 2 J/cm2)을 곱한 8-MOP 농도 (0 내지 200 ng/mL)의 함수로서 제시한다. 비처리 MoDC는 대조군으로서 역할을 하고, 1의 RFI 값을 지정하였다. 데이터는 4개의 독립 실험의 평균±표준편차를 나타낸다. $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$.

도 13: 아폽토시스성 림프구에 노출된 미성숙 MoDC는 GILZ를 상향조절하였다. A.) 동시-배양의 24 hr 후에 CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 단독 배양한 비처리 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. B.) 동시-배양의 24 hr 후에 CD11c+ MoDC에서 GILZ mRNA 발현을 단독 배양한 비처리 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. C.) 동시-배양의 24 hr 후에 세포내 GILZ에 대한 상대 형광 강도. D.) CD80 및 CD86, 및 E.) HLA-DR 및 CD83에 대

한 LPS 자극 전 내지 자극 후의 상대 형광 강도를 다음과 같이 계산하였다: (LPS 후의 MFI처리 - LPS 전의 MFI처리)/(LPS 후의 MFI비처리된 - LPS 전의 MFI비처리). 데이터는 적어도 4개의 독립 실험의 평균±표준편차를 나타낸다. 차별 유전자 발현에 대해: *≥2.5배 변화 및 $p < 0.05$.

도 14: GILZ를 발현하는 MoDC는 IL-10의 생산을 증가시키고, 다양한 전염증성 시토카인 및 케모카인의 생산을 감소시킨다. LPS 자극의 24 hr 후에, A.) IL-10, 및 전염증성 시토카인, B.) IL-12p70 및 IFN-γ, C.) IL-6 및 TNF-α에 대한 자기 비드 멀티플렉스 면역검정에 의한 시토카인 정량을 위해 배양 상청액을 수거하였다. 동일한 분석을 전염증성 케모카인 D.) IL-8, 및 E.) MCP-1, MIP-1β 및 RANTES에 대해 수행하였다. 데이터를 3개의 독립 실험의 평균±표준편차로서 제시한다. 비처리 MoDC 군에 비해 *$p < 0.05$.

도 15: GILZ의 siRNA-매개 녹다운은 면역관용성 수지상 세포의 특징인 증가된 IL-10 대 IL-12p70 비를 폐지한다. A.) GILZ mRNA 발현을 단독 배양한 비처리 MoDC에 대한 변화 배수로서 제시한다. *≥2.5배 변화 및 $p < 0.05$. B.) LPS 자극 후에 배양 상청액 내의 IL-10 및 IL-12p70 단백질 수준의 정량. 데이터는 3개의 독립 실험의 평균±표준편차를 나타낸다. siRNA로 형질감염되지 않은, 동일하게 처리된 MoDC에 비해 *$p < 0.05$.

도 16: UVA 및 8-MOP의 존재 하에 전통적인 ECP 과정에서 단핵구의 유동을 도시한다. 중간부에서 단핵구는 채널의 표면을 향한 단핵구보다 더 낮은 UVA 노출을 경험한다.

도 17: 전통적인 ECP 과정에 사용되는 장치의 채널의 디자인을 도시한다.

도 18: a) 내지 d)는 본 발명의 방법에 사용할 수 있는 장치의 유동 챔버의 상이한 기하학적 구조를 도시한다.

도 19: A)는 몇몇 실시예에 사용된 장치의 기하학적 구조를 도시한다. B)는 별도의 장치의 기하학적 구조를 도시한다.

도 20: 도 19의 장치를 통한 단핵구의 물리적 활성화 시에 HLA-DR의 발현의 증가를 도시한다.

도 21: 도 19의 장치를 통한 단핵구의 물리적 활성화 시에 FSC/SSC 복잡성의 증가를 도시한다.

도 22: 도 19의 장치를 통해 통과함으로써 단핵구의 물리적 활성화 시에 FSC/SSC 복잡성의 증가를 도시한다.

도 23: 도 19의 장치를 통한 단핵구의 물리적 활성화 시에 HLA-DR, CD86, ICAM-1, PLAUR의 발현 및/또는 FSC/SSC 복잡성의 증가를 도시한다.

도 24: 도 19의 장치 및 8-MOP 및 UVA의 적용을 통한 단핵구의 물리적 활성화 시에 GILZ의 발현 증가를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] **발명의 상세한 설명**

[0042] 본 발명을 몇몇 바람직한 실시양태에 관하여 상세히 설명하기 전에, 다음 일반적인 정의를 제공한다.

[0043] 아래에서 예시 목적으로 설명되는 본 발명은 본원에서 구체적으로 개시되지 않은, 임의의 요소(들), 제한(들)의 부재 하에 적합하게 실행될 수 있다.

[0044] 본 발명은 특정 실시양태에 대해 및 특정 도면을 참고로 하여 설명될 것이지만, 본 발명은 이로 제한되지 않고, 오직 청구범위에 의해서만 제한된다.

[0045] 용어 "포함하는"이 본 설명과 청구범위에 사용될 경우, 이것은 다른 요소를 배제하지 않는다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "로 이루어지는"은 용어 "를 포함하는"의 바람직한 실시양태로 간주된다. 이하에서 군이 적어도 특정 수의 실시양태를 포함하는 것으로 규정될 경우, 이것은 또한 바람직하게는 이들 실시양태로만 이루어진 군을 개시하는 것으로 이해되어야 한다.

[0046] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "얻어지는"은 용어 "얻을 수 있는"의 바람직한 실시양태로 간주된다. 이하에서 예를 들어 항체가 특이적 공급원으로부터 얻을 수 있는 것으로 규정될 경우, 이것은 또한 상기 공급원으로부터 얻어지는 항체를 개시하는 것으로 이해되어야 한다.

[0047] 부정관사 또는 정관사 (예를 들어 "a", "an" 또는 "the")가 단수 명사와 관련하여 사용될 경우, 이것은 구체적으로 달리 언급되지 않으면 그 명사의 복수를 포함한다. 용어 "약" 또는 "대략"은 본 발명의 맥락에서 통상의

기술자가 해당 특징의 기술적인 효과를 계속 보장하는 것으로 이해하는 정확도 구간을 나타낸다. 용어 전형적으로는 지시된 수치값으로부터 ±20%, 바람직하게는 ±15%, 보다 바람직하게는 ±10%, 및 훨씬 더 바람직하게는 ±5%의 편차를 나타낸다.

[0048] 또한, 상세한 설명 및 청구범위에서 용어 "제1", "제2", "제3" 또는 "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" 또는 "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)" 등은 유사한 요소를 구별하기 위해 사용되고, 반드시 순차적인 또는 시간 순서를 설명하기 위한 것은 아니다. 이와 같이 사용되는 용어는 적절한 환경에서 서로 교환가능하고, 본원에서 설명되는 본 발명의 실시양태는 본원에서 설명되거나 예시되는 순서와 다른 순서로 실행될 수 있음을 이해하여야 한다.

[0049] 용어 "제1", "제2", "제3" 또는 "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" 또는 "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)" 등이 방법 또는 용도 또는 검정의 단계에 관련되는 경우에, 달리 나타내지 않으면 단계 사이에 시간 또는 시간 간격 일관성이 존재하지 않고, 즉 단계를 동시에 수행할 수 있거나, 또는 상기 또는 아래에서 제시된 바와 같은 적용시에 달리 나타내지 않으면 상기 단계 사이에 수 초, 분, 시간, 일, 주, 개월 또는 심지어 수 년의 시간 간격이 존재할 수 있다.

[0050] 기술 용어는 그의 통상적인 의미로 사용된다. 특정 의미가 특정 용어로 전달될 경우, 용어의 정의는 용어가 사용되는 문맥에서 아래에서 제시될 것이다.

[0051] 이미 언급한 바와 같이, 본 발명은 소형 장치에 대해 (i) 전통적인 ECP 절차의 몇몇 측면을 모방하고, (ii) 체외량의 혈액에서 단핵구의 면역자극성 자가 수지상 세포로의 분화의 유도의 세포적 및 분자적 메카니즘을 규명하기 위해 허용되는, 어느 정도 본원의 아래에서 제시되는 데이터를 기초로 한다. 추후 본원에서 설명되는 실험에 의해 제시되는 바와 같이, 이들 면역자극성 자가 수지상 세포는 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커의 발현에 의해 특성화할 수 있다. 데이터는 또한 글루코코르티코이드-유도 류신 지퍼 (GILZ)의 발현 증가를 유도하는 조건이 단핵구의 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 유리하게 허용할 것임을 보여준다. 본 발명의 목적을 위해 상기 면역억제성 수지상 세포는 또한 면역-저해성 자가 수지상 세포, 면역관용성 자가 수지상 세포 또는 말단절단된 자가 수지상 세포로 지정된다. 상기 데이터는 예를 들어 전단력의 조건 하에 혈소판의 순차적인 활성화 및 단핵구의 상기 활성화된 혈소판에 대한 결합이 단핵구의 수지상 세포, 및 선택된 특정 조건에 따라 특히 면역자극성 또는 면역억제성 수지상 세포로의 분화에 필수적임을 보여준다. 또한, 이들 발견은 바로 면역자극성 및 면역억제성 수지상 세포를 획득하기 위한 합리적인 방안을 허용한다. 전통적인 ECP 과정에서 얻어지는 면역자극성 자가 수지상 세포 및 면역억제성 수지상 세포의 형성을 유도하는 일련의 분자 사건을 모방하고 분석할 수 있으면, 이제 연구 목적에 적합한 규모로 단핵구의 면역자극성 자가 수지상 세포 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 유도하는 분자 사건의 추가의 분석을 허용하고 치료 목적을 위한 면역자극성 자가 수지상 세포 및 면역억제성 수지상 세포를 얻도록 허용하는 장치 및 보다 특히 유동 챔버를 설계할 수 있다. 이것은 보다 상세하게 설명될 것이다.

[0052] 전통적인 ECP 절차에서, 전형적으로 2.5 L 내지 6 L의 혈액이 CTLC를 앓고 있는 환자로부터 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어진다. 전형적으로 단핵구를 포함하는 백혈구 및 혈장 성분, 혈소판 및 암성 T-세포를 포함하는 약 200 ml 내지 500 ml의 최종 부피를 제공하기 위해 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 처리되는 상기 체외량의 혈액은 이어서 전단 응력 하에 광활성화가능 약물 8-MOP과 함께 투명한 플라스틱 채널을 갖는 광분리반출법 장치를 통과한다. 이어서, 8-MOP를 포함하는 상기 체외량의 혈액은 투명한 채널을 파장이 315 내지 380 nm인 UV-A에 노출시킴으로써 방사선 조사된다. 방사선 조사된 체외량의 혈액은 이어서 환자 내로 재도입된다. 몇몇의 치료된 환자에서 CTLC의 과정에 대한 상기 절차의 유익한 효과는 본래 암성 T-세포의 파괴에 의한 것이라는 가설이 제시되었다. 상기 가설을 기초로 하여, 환자는 ECP의 반복 사이클을 겪어야 하는 것으로 가정되었다. 그러나, 몇몇의 환자에 대해 유익한 장기 효과가 관찰되었고, 이에 의해 반복 치료가 불필요하게 되었고, 이후에, CTLC 치료를 위한 ECP의 몇몇 긍정적인 결과를 설명할 수 있는 흥미롭고 부분적으로 비-조정가능한 효과가 관찰되었다.

[0053] 예를 들어, US 6,524,855에서 설명된 바와 같이, DC의 유도가 체외량의 혈액에서 관찰되었고, CTLC에 대한 ECP의 몇몇의 유익한 효과는 암성 T-세포에 의해 분비된 암-특이적 항원과 함께 암성 T-세포의 8-MOP 유도 아폽토시스 및 분화하기 시작한 DC의 로딩의 결과로서 암성 T-세포에 의해 분비된 상기 항원에 의해 발생한다는 가설이 제시되었다. 상기 암-항원 로딩된 자가 DC를 포함하는 체외량의 혈액의 재도입은 예방접종-유사 장기 지속 치료 효과를 제공하는 것으로 가정되었다. 그러나, 이와 동시에 소위 "말단절단된" DC가 ECP 절차 동안 형성됨이 관찰되었고, 이것은 면역자극성 효과를 제공하지 않았고, 오히려 반대, 즉 면역억제성 효과를 제공하는 것이 관찰되었다. 동일한 과정에 의한 반대 효과를 갖는 상기 상이한 종류의 DC의 유도는 난해하고, 실제적인 관점

에서 면역자극성 또는 면역억제성 DC를 얻기 위한 ECP의 합리적인 사용에 대한 장애를 제시하였다. 또한, 충분한 양의 체외 혈액을 얻기 위한 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술은 환자의 치료의 질에 부정적인 영향을 주는 또 다른 인자이다.

[0054] 추후 본원에서 제시되는 데이터는 전단 응력이 원칙적으로 DC의 유도를 책임짐을 시사한다. 추후 본원에서 설명되는 소형 모델 장치를 사용함으로써, 면역자극성 DC의 유도는 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지지 않은 상당히 더 적은 양의 체외 혈액이 사용되는 경우에도, 및 8-MOP가 체외량의 혈액에 첨가되지 않는 경우에 및 UV-A 조사를 수행하지 않는 경우에도 발생하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, DC의 유도는 전통적인 ECP 절차의 주요 단계를 생략할 때에도 발생하였다. 그러나, 전단 응력은 DC 그 자체를 얻는데 중요한 인자인 것으로 보인다. 수지상 세포 형성의 유도를 위한 다른 주요 단계는 혈장 성분에 의한 혈소판의 활성화 및 상기 활성화된 혈소판에 의한 단핵구의 활성화인 것으로 보인다. 데이터는 전단 응력에 의한 수지상 세포 형성의 유도가 8-MOP의 존재 하에 UVA 조사에 의해 발생할 경우, 글루코코르티코이드-유도 류신 지퍼 (GILZ)의 발현은 증가하고, 이것은 다시 말단절단된, 즉 면역억제성 면역관용성 DC의 형성을 유도하는 경로를 활성화함을 추가로 시사한다 (실시예 2 참조). 면역자극성 DC의 전단 응력에 의한 유도가 8-MOP을 첨가하지 않고 UV-A를 조사하지 않으면서 전단 응력을 인가함으로써 달성할 수 있다는 사실은 플라스틱 채널의 치수에 의해 전통적인 ECP 절차에서 몇몇의 초기에 전단 응력에 의해 유도된 DC가 효과적으로 방사선 조사되지 않고 (이들이 ECP 장치의 채널의 중앙으로 이동하고 있기 때문일 수 있음), 그 결과 이들 DC는 면역자극성 DC로 추가로 발달할 수 있음을 추가로 시사한다 (도 16 참조). 이러한 이전의 데이터는 도 17의 일반적인 구조를 갖는 장치를 사용하여 얻어졌다. 그러나, 전통적인 ECP 및 ECP-유사 절차에서는, 면역자극성 자가 및 면역억제성 자가 DC의 혼합물이 얻어졌다. 추후 본원에서 제시되는 데이터를 기초로 하여, 이제 예를 들어 선행 기술의 ECP 및 ECP-유사 과정의 몇몇의 요건이 필요 없게 되고, 예를 들어 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 처리될 필요가 있는 다량의 혈액을 사용하는 가능하다. 또한, 면역자극성 자가 또는 면역억제성 자가 DC를 계획적으로 얻기 위해 과정 파라미터 및 물리적 힘을 단핵구에 적용하기 위해 사용되는 장치의 설계를 계획적으로 조정할 수 있다. 예를 들어, 유동 챔버의 디자인 및 치수를 선택함으로써, 기본적으로 모든 DC가 8-MOP와 접촉하고 UVA로 방사선 조사되어 면역억제성 DC가 형성되도록 보장할 수 있다. 또한, 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 면역억제성 DC 및 면역자극성 자가 DC를 나타내는 분자 마커는 판독되었기 때문에, 선택된 방법 파라미터에 따라 실질적으로 이미 단지 면역억제성 DC 또는 면역자극성 자가 DC일 수지상 세포 집단을, 예를 들어 FACS 분석에 의해 균질하게 추가로 정제할 수 있다.

[0055] 추후 본원에 설명된 방법은 단핵구의 성숙 및 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 달성하기 위해 분자 칵테일을 필요로 하지 않으면서 수행될 수 있다. 또한, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구의 분화를 유도하는 것을 기초로 하기 때문에, 분화 과정은 일반적인 시토카인 칵테일에 의해 촉발될 수 있는 분자 사건으로 제한되지 않는다. 오히려, 추후 본원에 설명된 방법을 사용하여 얻을 수 있는 수지상 세포는 이들 수지상 세포의 보다 넓은 기능성을 나타내는 것으로 보이는 보다 복잡한 분자 패턴을 갖는 것으로 보인다.

[0056] 제1 측면에서, 본 발명은

[0057] a) 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 물리적 힘을 가하여, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구가 활성화되고 적어도 하나의 분자 마커에 의해 확인가능한 면역억제성 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하며, 여기서 상기 적어도 하나의 분자 마커는 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 것인 단계

[0058] 를 적어도 포함하는, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구의 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 유도하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0059] 이미 언급된 바와 같이, 추후 본원에 설명된 방법은 대응하지 않으면 그의 분자 마커에 의해 통상적으로 면역억제성 또는 면역관용성 수지상 세포로 명명된 세포에 관련된 것으로 보이는 면역억제성 세포를 생산하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 면역억제성 세포는 면역억제성 수지상 세포로 명명되었다. 그러나, 수지상 세포는 항원-제시 세포로서 지정될 수 있는 보다 넓은 세포 클래스를 나타낸다. 따라서, 추후 본원에 설명된 방법은 일반적으로 면역억제성 항원-제시 세포의 생산에 관련되고, 면역억제성 수지상 세포가 바람직하다.

[0060] 면역관용성, 면역억제성 또는 말단절단된 수지상 세포와 동의어로 사용되는 용어 "면역억제성 수지상 세포"는 따라서 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구를 본원에서 설명되는 바와 같이 처리함으로써 단핵구로부터 유래가능하고 아래에서 설명되는 분자 마커에 의해 확인가능한 세포를 지칭한다. 이들 분자 마커는 GILZ, IDO (인돌아민), KMO (키누레닌 3-히드록실라제), 전환 성장 인자 베타 (TGFβ), 및/또는 IL-10 (인터류킨 10)을 포함하고, GILZ가 바람직한 분자 마커이다. 따라서, GILZ, IDO, KMO, TGFβ, 및/또는 IL-10,

바람직하게는 GILZ의 발현 증가를 보이는, 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 수지상 세포는 면역억제성 수지상 세포로 간주된다. 발현 증가는 본원에서 설명되는 방법에 적용되기 전의 단핵구와 비교하여 결정되어야 함을 이해하여야 한다. 상기 면역억제성 수지상 세포는 또한 GILZ-유도 IL-10 대 IL-12p70 비 증가 또는 다양한 전염증성 시토카인 및 케모카인, 예컨대 IL-12, TNF-α, 및 IL-6의 생산 감소를 보일 수 있다. 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 것으로 간주되는 바람직한 분자 마커는 현재 GILZ이다. 아래에서 보다 상세하게 추가로 설명되는 바와 같이, 면역억제성 수지상 세포는 자가 및/또는 동종이형 면역억제성 수지상 세포일 수 있다. 자가 면역억제성 수지상 세포는 예를 들어 자가면역 질환의 치료를 위해 본원에서 설명되는 방법에 의해 생산될 수 있다. 동종이형 면역억제성 수지상 세포는 예를 들어 이식편-대-숙주 질환의 치료를 위해 본원에서 설명되는 방법에 의해 생산될 수 있다. 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포가 본원에서 언급될 경우, 이것은 이들 세포가 질환-특이적 항원과 접촉한 후, 예를 들어 그 표면에 상기 질환-특이적 항원을 제시하는 능력을 갖는 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포를 나타냄을 이해할 필요가 있다. 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있고 한 실시양태에서 본원에서 설명되는 분자 마커에 의해 확인가능한 면역억제성 수지상 세포는 이미 충분히 분화되고 내재화되고 심지어 보다 일반적으로 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포로 간주될 수 있도록, 예를 들어 자가면역 질환에 관련되는 세포로부터의 항원 또는 예를 들어 이식편-대-숙주 질환 적용시에 수여자로부터의 세포의 항원을 제시하는 수지상 세포로서 간주될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다. 이들 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포는 그럼에도 불구하고 면역관용성 유형일 것이고, 따라서 제시된 항원에 대한 면역 반응을 억제할 것이다. 한 실시양태에서 용어 "면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포"는 따라서 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 수지상 세포를 포함한다. 그러나, 과정은 또한 예를 들어 세포가 자가면역 질환 또는 이식편-대-숙주 질환을 앓고 있지 않은 공여자의 샘플로부터 얻어지기 때문에, 수지상 세포가 아직 내재화되지 않고 항원을 제시하지 않는 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 나타내는 분자 마커를 발현하는 방식으로 수행될 수 있다. 그러나, 본 발명의 데이터 및 결론에 의해 제시되는 통찰력은, 이어서 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포와 별개로, 비동시적으로 얻어진, 자가면역 질환에 특징적인 항원 또는 이식 환경에서 공여자로부터의 항원을 로딩할 수 있는 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포의 제조를 허용한다. 이어서, 상기 항원은 후속적인 치료 환경에서 그의 제시를 달성하기 위해 면역억제성 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포와 동시-인큐베이션할 수 있다.

[0061] GILZ, IDO, KMO, PDL1, PDL2, TGFβ 및/또는 IL-10, 바람직하게는 GILZ를 과다발현하고 본원에서 설명되는 과정을 사용하여 단핵구를 활성화함으로써 얻어진 수지상 세포는, 특히 예를 들어 LPS에 의해 유도되고 HLA-DR, CD83, CD80 및 CD86의 발현 증가에 의해 결정될 수 있기 때문에 GILZ를 발현하는 상기 수지상 세포가 완전 성숙에 저항성이라는 관찰로부터 면역관용성 수지상 세포를 연상시키는 특성을 취할 수 있음을 보여준다. 또한, GILZ의 상향조절 및 다양한 전염증성 시토카인 및 케모카인, 예컨대 IL-12, TNF-α, 및 IL-6의 생산 감소는 면역관용성 수지상 세포를 얻기 위해 사용될 수 있는 공지의 덱사메타손 효과를 연상시킨다 (Cohen et al., Blood (2006), 107(5), 2037-2044).

[0062] 따라서, 면역억제성 수지상 세포는 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커의 발현 증가를 보이지 않기 때문에 면역자극성 자가 수지상 세포와 추가로 부별될 수 있다. 발현은 본원에서 설명되는 방법에 적용되기 전의 단핵구에 비교하여 결정되는 것임이 이해되어야 한다.

[0063] 용어 "면역자극성 자가 수지상 세포"는 본원에서 설명되는 방법을 사용하여 단핵구를 활성화함으로써 얻어질 수 있고 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커의 발현 증가를 보이는 수지상 세포를 의미한다. 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 이들 분자 마커는 MHC I 및 MHC II에 의해 항원을 제시할 수 있는 수지상 세포에 대해 문헌에서 논의되었다. 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있고 본원에서 설명되는 분자 마커에 의해 확인가능한 면역자극성 자가 수지상 세포는 면역자극성 자가 항원-제시 수지상 세포로 간주될 수 있도록, 이미 충분히 분화 및 내재화되고, 심지어 예를 들어 체외량의 각각의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 아폽토시스성 세포, 예컨대 세포독성 T-세포로부터의 종양-특이적 항원, 또는 예를 들어 체외량의 각각의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 바이러스 또는 박테리아 항원을 제시하는 수지상 세포로서 간주될 수 있음이 이해되어야 한다. 그러나, 과정은 또한 수지상 세포가, 내재화되지 않고 항원을 제시하는 면역자극성 수지상 세포를 나타내는 분자 마커를 발현하도록 수행될 수 있다. 용어 "면역자극성 자가 수지상 세포"는 한 실시양태에서 따라서 면역자극성 자가 항원-제시 수지상 세포를 포함한다. 면역자극성 수지상 세포의 면역자극성 자가 수지상 세포로서의 지정은 얻어진 면역자극성 수지상 세포가 나중에 동일한 공여자 내로 재-도입되는지의 여부에 따라 결정됨이 이해되어야 한다. 이것은 연속 또는 불연속 방식으로 수행될 수 있고, 여기서 수지상 세포는 공여자 내로 재-도입되기 전에 연장된 기간 동안 배양된다. 면역자극성 수지상 세포에 대해 추후 본원에서 논

의되는 모든 문제는 면역자극성 자가 수지상 세포를 지칭한다. 그러나, 상기 실시양태의 논의는 과정이 면역자극성 수지상 세포 그 자체를 제조하기 위해 사용되고, 단지 이들 세포의 나중 투여가 이들을 잠재적으로 면역자극성 자가 수지상 세포로 만드는 시나리오를 항상 포함함이 이해되어야 한다.

[0064] 본 발명은 면역자극성 DC에 비해 면역억제성 DC의 우선적인 생산을 허용한다. 면역자극성 수지상 세포에 비해 면역억제성 수지상 세포의 우선적인 생산은 체외량의 혈액 샘플로부터 출발하여, 예를 들어 동일한 체외량의 혈액 샘플이 전통적인 ECP 절차에 적용되는 상황에 비해 면역자극성 DC보다 더 많은 면역억제성 수지상 세포가 선택적으로 얻어질 수 있음을 의미한다. 면역억제성 DC가 면역자극성 DC보다 우선적으로 생산될 것임에도 불구하고, 면역자극성 DC는 본 발명에 따른 방법을 수행한 후에 계속 존재할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명은 한 수지상 세포 집단의 생산이 다른 세포 집단보다 많도록 조작될 수 있는 파라미터 및 변수를 제공한다. 또한, 궁극적으로 남아있는 면역자극성 수지상 세포는 예를 들어 면역자극성 수지상 세포를 나타내는 분자 마커에 대한 친화도 정제에 의해 제거될 수 있다.

[0065] 실시예에서 설명되는 바와 같이, 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있는 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커는 건강한 지원자로부터 유래된 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구를 소형 장치를 사용하여 과정에 적용함으로써 확인되었다 (표 1의 마커 88 내지 99 참조). 또한, 역시 실시예에서 설명되는 바와 같이, 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 분자 마커는 건강한 지원자 또는 CTCL을 앓고 있는 환자로부터 유래된 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구를 ECP 과정에 적용함으로써 확인되었다. 또한, 건강한 지원자 또는 GvH 질환 (GvHD)을 앓고 있는 환자로부터 유래된 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플에 함유된 단핵구를 ECP 과정에 적용함으로써 면역억제성 수지상 세포를 나타내는 분자 마커가 확인되는 방법이 실시예에서 설명된다 (표 1의 마커 1 내지 87 참조). 이어서, 수지상 세포를 단리하고, 면역자극성 수지상 세포에서 기능하는 것으로 알려지거나 의심되는 분자 마커의 상향조절된 발현을 분석하였다. 면역자극성 및 면역억제성 수지상 세포의 복잡한 혼합물을 유도하는 것으로 생각되는 ECP 과정에 대해 확인된 몇몇의 마커는 이들이 면역자극성 수지상 세포만을 유도하여야 하는 소형 장치를 사용한 과정에 의해 얻어지는 수지상 세포에 대해 관찰되었기 때문에 동일한 것이다. 따라서, ECP 과정이 수지상 세포 기능과 연관될 수 있는 분자 마커의 상향조절을 유도하는 정도로, 면역자극성 수지상 세포가 예컨대 소형 장치를 사용하여 본원에서 설명되는 과정에 의해 얻을 수 있기 때문에 이들 마커가 면역자극성 수지상 세포의 확인을 위해 적합할 것으로 가정하는 것은 정당한 것으로 보인다. 총 99개 분자 마커의 세트가 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있는 면역자극성 자가 수지상 세포에 대해 상향조절되는 것으로서 확인되었다. 이 세트는 향후 대등한 분석을 통해 추가의 분자 마커에 의해 확장될 수 있다.

[0066] 따라서, 실시예 1 및 3의 데이터는 99개 마커의 세트를 생성하고, 이들은 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 것으로 간주된다. 이들 마커를 표 1에 요약한다.

[0067] <표 1>

[0068]

번호	마커	NCBI 유전자 ID 번호	mRNA REF	서열 번호
1	ABCA1	19	NM_005502.3	1
2	ACVR1B	91	NM_004302.4	2
3	ANPEP	290	NM_001150.2	3
4	AQP9	366	NM_020980.3	4
5	ATP6V0B	533	NM_001039457.1	5
6	BASP1	10409	NM_001271606.1	6
7	BEST1	7439	NM_001139443.1	7
8	CD63	967	NM_001257389.1	8

9	CD68	968	NM_001040059.1	9
10	CDCP1	64866	NM_022842.3	10
11	CPM	1368	NM_001005502.2	11
12	CRK	1398	NM_005206.4	12
13	CSF2RA	1438	NM_001161529.1	13
14	CTNND1	1500	NM_001085458.1	14
15	CTSB	1508	NM_001908.3	15
16	CXCL16	58191	NM_001100812.1	16
17	EMP1	2012	NM_001423.2	17
18	ENG	2022	NM_000118.2	18
19	EPB41L3	23136	NM_012307.2	19
20	FLOT1	10211	NM_005803.2	20
21	GNA15	2769	NM_002068.2	21
22	GPNMB	93695	NM_053110.4	22
23	GPR137B	83924	NM_031999.2	23
24	GPR157	269604	NM_177366.3	24
25	HEXB	3074	NM_000521.3	25
26	HOMER3	9454	NM_001145721.1	26
27	ICAM1	3383	NM_000201.2	27
28	IL1R1	3554	NM_000877.2	28
29	IRAK1	3654	NM_001025242.1	29
30	ITGA5	3678	NM_002205.2	30
31	ITGB8	3696	NM_002214.2	31
32	KCTD11	147040	NM_001002914.2	32
33	LAMP2	3920	NM_001122606.1	33
34	LEPROT	54741	NM_001198681.1	34
35	LGALS3	3958	NM_001177388.1	35
36	LILRB4	11006	NM_001081438.1	36
37	MARCKSL1	65108	NM_023009.6	37
38	MCOLN1	57192	NM_020533.2	38
39	MFAP3	4238	NM_001135037.1	39
40	MGAT4B	11282	NM_014275.4	40
41	MR1	3140	NM_001194999.1	41
42	MRAS	22808	NM_001085049.2	42
43	MSR1	4481	NM_002445.3	43
44	NEU1	4758	NM_000434.3	44
45	NPC1	4864	NM_000271.4	45
46	OLR1 (LOX1)	4973	NM_001172632.1	46
47	OMG	4974	NM_002544.4	47
48	P2RX4	5025	NM_001256796.1	48
49	PI4K2A	55361	NM_018425.2	49
50	PLAUR	5329	NM_001005376.2	50
51	PMP22	5376	NM_000304.2	51
52	PPAP2B	8613	NM_003713.4	52
53	PSEN1	5663	NM_000021.3	53
54	PVRL2	5819	NM_001042724.1	54
55	RAB13	5872	NM_002870.2	55
56	RAB8B	51762	NM_016530.2	56
57	RAB9A	9367	NM_001195328.1	57
58	RALA	5898	NM_005402.3	58
59	RHEB	6009	NM_005614.3	59

[0069]

60	RNASE1	6035	NM_002933.4	60
61	SC5DL	6309	NM_001024956.2	61
62	SDC2	6383	NM_002998.3	62
63	SEMA6B	10501	NM_032108.3	63
64	SIRPA	140885	NM_001040022.1	64
65	SLC17A5	26503	NM_012434.4	65
66	SLC1A4	6509	NM_001193493.1	66
67	SLC22A4	6583	NM_003059.2	67
68	SLC31A1	1317	NM_001859.3	68
69	SLC35E3	55508	NM_018656.2	69
70	SLC39A6	25800	NM_001099406.1	70
71	SLC6A6	6533	NM_001134367.1	71
72	SLC6A8	6535	NM_001142805.1	72
73	SLC7A11	23657	NM_014331.3	73
74	STX3	6809	NM_001178040.1	74
75	STX6	10228	NM_005819.4	75
76	TM9SF1	10548	NM_001014842.1	76
77	TMBIM1	64114	NM_022152.4	77
78	TMEM33	55161	NM_018126.2	78
79	TNFRSF10B	8795	NM_003842.4	79
80	TNFRSF11A	8792	NM_001270949.1	80
81	TNFRSF1A	7132	NM_001065.3	81
82	TNFRSF1B	7133	NM_001066.2	82
83	TNFSF14	8740	NM_003807.3	83
84	TNFSF9	8744	NM_003811.3	84
85	TRIP10	9322	NM_004240.2	85
86	TRIP6	7205	NM_003302.2	86
87	YKT6	10652	NM_006555.3	87
88	DC-LAMP (LAMP3)	27074	NM_014398.3	88
89	CLEC5A	23601	NM_013252.2	89
90	SPC2 (PCSK2)	5126	NM_002594.3	90
91	THBS1	7057	NM_003246.2	91
92	CD14	929	NM_000591.3	92
93	CD40	958	NM_001250.4	93
94	CD80	941	NM_005191.3	94
95	CCR7	1236	NM_001838.3	95
96	CD83	9308	NM_001251901.1	96
97	ADAM 데시신	27299	NM_014479.3	97
98	FPRL2 (FPR3)	2359	NM_002030.3	98
99	CD86	942	NM_006889.4	99

[0070]

[0071] 면역자극성 DC 기능의 표면 마커/기능적 매개체를 나타내는 87개의 유전자 (마커 1 내지 87) 중에서, 66개는 "전통적인" 수지상 세포에 대한 발현 데이터베이스와의 비교 후에 ECP-유도 과정 (플레이트 통과, 밤새 배양, 실시예 참조)에서 독특하게 확인된 수지상 세포로 밝혀졌다. 이들은 다음과 같다: ABCA1, ACVR1B, ATP6V0B, BASP1, BEST1, CPM, CRK, CSF2RA, CTNND1, CTSB, CXCL16, ENG, FLOT1, GNA15, GPR137B, GPR157, HEXB, HOMER3, ICAM1, IRAK1, ITGA5, ITGB8, KCTD11, LAMP2, LEPROT, MARCKSL1, MCOLN1, MFAP3, MGAT4B, MR1, MRAS, MSR1, NEU1, OLR1, OMG, PI4K2A, PLAUR, PMP22, PVRL2, RAB13, RAB8B, RAB9A, RALA, RNASE1, SC5DL, SEMA6B, SIRPA, SLC1A4, SLC22A4, SLC31A1, SLC35E3, SLC39A6, SLC6A6, SLC6A8, STX3, STX6, TM9SF1, TMBIM1, TMEM33, TNFRSF10B, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFSF14, TNFSF9, YKT6이다.

[0072] 면역억제성 수지상 세포는 따라서 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있는 면역자극성 자가 수지상 세포에 대한 적어도 하나의 분자 마커의 발현을 결정하고 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 대한 그의 발현을 비교함으로써 구별될 수 있다. 단핵구에 비해 추정된 면역억제 수지상 세포에 대해 상기 마커의 발현 증가가 관찰될 경우, 이것은 단핵구의 면역억제성 수지상 세포로의 분화를 나타낸다.

[0073] GILZ (서열 100), IDO (서열 101), KMO (서열 102), TGFβ (서열 103) 및/또는 IL-10 (서열 104), 바람직하게는 GILZ의 발현 증가에 추가로, 면역억제성 수지상 세포는 따라서 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 면역억제성 자가 수지상 세포에 대해 적어도 하나의 분자 마커의 발현을 결정하고 그의 발현을 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구와 비교함으로써 확인가능하다. 단핵구에 비해 수지상 세포에 대해 상기 분자 마커의 발현 증가가 관찰되지 않으면, 이것은 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 나타낸다.

[0074] 면역자극성 자가 수지상 세포는 표 1로부터 선택가능한 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개, 또는 그 초과의 분자 마커의 발현을 결정함으로써 확인가능하다. 예를 들어, PLAUR, NEU1, CTSB, CXCL16, ICAM1, MSR1, OLR1, SIRPA, TNFRSF1A, TNFSF14, TNFSF9, PMB22, CD40, LAMP3, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM 데시신, FPRL2, GPNMB 및/또는 CD86을 포함하는 군으로부터 선택가능한 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 분자 마커의 발현을 결정함으로써 면역자극성 자가 수지상 세포를 확인할 수 있다. 보다 바람직하게는, PLAUR, NEU1, CD80, CCR7, LOX1, CD83, ADAM 데시신, FPRL2, GPNMB 및/또는 CD86을 포함하는 군으로부터 선택가능한 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 분자 마커의 발현을 결정함으로써 면역자극성 자가 수지상 세포를 확인할 수 있다. 면역자극성 자가 수지상 세포를 나타내는 것으로 간주되는 가장 바람직한 마커는 PLAUR, NEU1, CD80, CD83, 및/또는 CD86이다.

[0075] 본원에서 제시되는 데이터 및 결론은 면역자극성 수지상 세포의 획득 과정이 전체적인 단핵구 활성화 단계 및 단핵구의 면역자극성 항원-제시 세포 (예를 들어 수지상 세포)로의 분화 단계를 포함할 것임을 시사한다. 이들 상이한 단계는 상기 설명한 바와 같이 분자 마커에 의해 및 FACS 분석에 의해 결정가능한 전방 산란/측방 산란 복잡성 (FSC/SSC 복잡성)에 의해 추적가능한 것으로 보인다. 분자 마커는 또한 예를 들어 항원-제시 분자 마커, 세포 부착 분자 마커 등으로서 그의 알려진 기능에 따라 분류될 수 있다. HLA-DR, CD86, 및 CD80은 항원-제시를 대표하는 것으로 간주될 수 있다. PLAUR, 및 ICAM-1은 세포 부착을 대표하는 것으로 간주될 수 있다. HLA-DR, PLAUR 및 ICAM-1, 및 FSC/SSC 복잡성과 같은 마커는 또한 전체적인 단핵구 활성화를 나타내는 것으로 간주될 수 있고, 예를 들어 CD83, ADAM-데시신, CD40, CD80, LAMP-3, 및 CCR7의 발현 증가는 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 나타내는 것으로 보인다.

[0076] 면역자극성 자가 수지상 세포는 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있기 때문에, 면역억제성 수지상 세포, 예컨대 GILZ, IDO, KMO, TGFβ, 및/또는 IL-10을 나타내는 분자 마커에 의해서뿐만 아니라, 면역자극성 수지상 세포를 나타내는 분자 마커, 예컨대 PLAUR, CD80 및 CD83의 상향조절의 부재에 의해 양성으로 확인될 수 있다. 또한, 이들 두 세포 종류, 즉 면역억제성 및 면역자극성 수지상 세포 둘 모두는 단핵구를 나타내는 것으로 간주되는 분자 마커, 예컨대 CD33, CD36, 및/또는 FCGR1a (IgGFc 단편 1A에 대한 수용체)의 발현을 결정함으로써 그의 분화 과정을 유도하기 위해 물리적 힘에 적용되는 단핵구로부터 구별될 수 있다. 이들 인자의 발현이 본원에서 설명되는 물리적 힘 및 과정에 적용되기 전의 단핵구의 발현에 비해 하향조절되는 것으로 밝혀지면, 이것은 단핵구가 면역자극성 및/또는 면역억제성 수지상 세포를 향한 성숙 및 분화 경로에 들어갔음을 나타내는 것으로 간주된다. 이어서, 상기 추후의 2개의 수지상 세포 집단은 분자 마커, 예컨대 PLAUR, CD80, CD83 및 GILZ의 발현을 결정함으로써 식별될 수 있다.

[0077] 상기 언급한 바와 같이, 추후 본원에서 설명되는 방법은 단핵구의 성숙 및 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 달성하기 위해 분자 칵테일을 필요로 하지 않으면서 수행할 수 있다. 상기 칵테일은 예를 들어 덱사메타손 IL-10, IL-4 또는 TGF-β와 같은 인자를 포함할 수 있다. 그러나, 한 실시양태에서 예를 들어 분화가 상기 칵테일을 사용하여 달성할 수 있는 특정 수지상 세포 프로파일을 향하도록 본 발명에 따른 방법에 의해 얻을 수 있기 때문에, 상기 성숙 칵테일을 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포에 첨가하는 것이 고려된다.

[0078] 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포와 면역자극성 자가 수지상 세포를 구별하기 위한 이해 및 그에 따른 도구, 예를 들어 분자 마커를 이제 갖고 있기 때문에, 물리적 힘을 경험하기 위해 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 및 따라서 단핵구가 그를 통과하는 장치 및 유동 챔버의 설계, 및 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 목적에 맞게 가능하게 하기 위해 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 과정이 수행되는 파라미터 둘 모두를 이제 계획적으로 변경할 수 있다.

[0079] 상기 언급한 바와 같이, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플은 전단력이 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 인가되도록 장치의 유동 챔버를 통해 통과된다. 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화에 대한 영향을 갖는 장치 및 유동 챔버의 설계의 변경은 유동력 변화, 유동 챔버의 유동 경로의 기하학적 구조 변화, 유동 챔버의 치수 변화, 온도 조정 가능성, 유동 챔버 내의 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 가시광선 또는 UV 광에 대한 노출 가능성 등을 포함한다. 물리적 힘의 인가는 예를 들어 체외량의 혈액 샘플을 유동 챔버를 통해 통과시킴으로써, 및 또한 상기 체외량의 혈액 샘플을 예를 들어 마코파마(Macopharma)로부터 얻을 수 있는 EVA 플라스틱 백 내에 넣고 상기 혈액 샘플-충전 백을 서서히 옮기거나 진탕함으로써 달성할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Andreu et al., (1994), Trans. Sci., 15(4), 443-

454] 참조).

[0080] 또한 상기 언급되고 추후 본원에서 제시되는 바와 같이, 단핵구의 활성화 및 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화의 유도는 단핵구가 추후 본원에서 설명되는 장치에 의해 제공될 수 있는 물리적 힘을 경험하는 상황에서 단핵구와 활성화된 혈소판 및/또는 특이적 혈장 성분의 상호작용에 의존한다. 과정 파라미터의 변화는 따라서 혈장 성분의 특성, 순도 및 농도; 혈소판의 특성, 순도 및 농도; 혈장 성분 및/또는 혈소판이 유동 챔버를 통해 통과하고/하거나 그 위에 배치되는 단계의 순서; 유동 챔버를 혈장 성분 및/또는 혈소판으로 코팅하는 밀도, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 및 특히 혈소판 및/또는 단핵구가 유동 챔버를 통해 통과하는 유동력, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 및 특히 혈소판 및/또는 단핵구가 상기 장치의 유동 챔버를 통해 통과하는 온도 및/또는 시간 등, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플, 특히 단핵구에 첨가되는 추가의 인자, 예컨대 8-MOP 및/또는 시토카인의 특성, 순도 및 농도 등의 변화를 포함한다.

[0081] 장치 및 유동 챔버의 설계 및 과정 파라미터에 관한 인자는 이제 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화와 관련하여 보다 상세하게 논의될 것이다. 아래에서 논의되는 임의의 실시양태에서 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화가 달성되고, 여기서 면역억제 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 적어도 GILZ, IDO, KMO, TGFβ, 및/또는 IL-10, 바람직하게는 GILZ의 발현을 결정하고/하거나 표 1의 분자 마커의 발현을 결정함으로써 확인가능함이 이해되어야 한다. 예를 들어, GILZ의 발현이 증가하고 표 1의 분자 마커의 발현이 증가하지 않으면, 이것은 단핵구가 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로 분화되엇음을 나타내는 것으로 간주된다. 또한, 아래에서 논의되는 모든 실시양태에서 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구는 예를 들어 활성화된 혈소판 및/또는 혈장 성분과의 상호작용시에 수지상 세포로 분화하도록 물리적 힘, 예컨대 전단 응력이 가해짐이 이해되어야 한다.

[0082] 제1 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에, 장치의 유동 챔버를 통해 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 통과시킴으로써 물리적 힘을 가하고, 상기 장치는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유속의 조정을 허용한다.

[0083] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에, 장치의 유동 챔버를 통해 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 통과시킴으로써 물리적 힘을 가하고, 상기 장치는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유속의 조정을 허용하고, 상기 장치의 상기 유동 챔버는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 대한 전단력의 인가를 허용하는 디자인을 갖는다.

[0084] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에, 장치의 유동 챔버를 통해 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 통과시킴으로써 물리적 힘을 가하고, 상기 장치는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 상기 단핵구에 전단력이 인가되도록 상기 장치의 상기 유동 챔버를 통한 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 유속의 조정을 허용하고, 상기 장치는 추가로 온도 및 광 노출을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 파라미터의 조정을 허용한다.

[0085] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플에, 장치의 유동 챔버를 통해 상기 언급된 바와 같이 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을 통과시킴으로써 물리적 힘을 가하고, 상기 단핵구는 활성화되고, 활성화된 혈소판 및/또는 혈장 성분과의 상호작용을 통해 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로 분화하도록 유도된다.

[0086] 모든 상기 실시양태 및 아래에서 논의되는 모든 실시양태에 대해, 체외량의 포유동물의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구를 GILZ의 발현 증가가 달성되도록 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP의 존재 하에 물리적 힘, 예컨대 전단 응력에 적용하고, 단핵구를 빛, 바람직하게는 UVA 광에 노출시키는 것이 바람직하다. 모든 이들 실시양태에서 유동

챔버의 디자인 및 치수는 바람직하게는 실질적으로 모든 단핵구가 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP와 접촉하고 실질적으로 모든 단핵구가 빛, 바람직하게는 UVA에 노출되도록 선택되어야 한다.

[0087] 예를 들어, 제1 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 방법은

[0088] a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하는 단계,

[0089] b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 포함될 수 있거나 또는 적어도 단핵구를 포함하는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈소판을 활성화하는 단계,

[0090] c) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b)에서 얻어진 상기 활성화된 혈소판에 대한 결합에 의해 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하는 단계를 적어도 포함한다.

[0091] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 방법은

[0092] a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하는 단계,

[0093] b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 포함될 수 있거나 또는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈장 성분을 통과시키는 단계,

[0094] c) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b)에서 얻어진 상기 활성화된 혈장 성분에 대한 결합에 의해 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하는 단계를 적어도 포함한다.

[0095] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 방법은

[0096] a) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하는 단계,

[0097] b) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 포함될 수 있거나 또는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈장 성분을 통과시키는 단계,

[0098] c) 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 포함될 수 있거나 또는 적어도 단핵구를 포함하는 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플로부터 분리되어 제공될 수 있는 혈소판을 활성화하는 단계,

[0099] d) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 단계 b) 및 c)에서 얻어진 상기 활성화된 혈소판 및/또는 혈장 성분에 대한 결합에 의해 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하는 단계를 적어도 포함한다.

[0100] 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법에 관한 것이고, 여기서 상기 방법은

[0101] a) 임의로 혈소판-풍부 혈장을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치를 통해 통과시키고,

[0102] b) 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 통과할 수 있는 유동 챔버를 제공하도록 구성된 장치에 적용하는 단계,

[0103] c) 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플을, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 인가함으로써 처리하여, 상기 단핵구가 활성화되고 임의로 단계 a)에서 얻은 상기 혈소판-풍부 혈장에 대한 결합에 의해 면역억제성 자가 및/또는

동종이형 수지상 세포로의 분화가 유도되도록 하는 단계를 적어도 포함한다.

[0104] 본원에서 설명되는 실험으로부터 알 수 있는 바와 같이, 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 내에 함유된 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화를 유도하는 방법은 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 함유된 혈소판이 활성화되고 상기 장치에서 적어도 단핵구를 포함하는 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이, 상기 단핵구가 활성화되고 상기 활성화된 혈소판에 대한 결합에 의해 수지상 세포로의 분화가 유도되도록, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 내에 함유된 단핵구에 물리적 힘을 적용함으로써 처리될 경우에 최적으로 실시된다. 그러나, 단핵구의 활성화는 또한 혈장 성분과의 직접적인 상호작용에 의해, 즉 활성화된 혈소판과의 상호작용 없이 달성될 수 있다. 이어서, 이들 수지상 세포는 단핵구를 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP 및 빛, 예컨대 UVA 광에 추가로 노출시킴으로써 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 분화에 착수할 수 있다.

[0105] 혈소판 활성화 및 후속적인 단핵구의 활성화 및 수지상 세포로의 분화는 (i) 혈장 성분, 예컨대 혈장 단백질은 이들 성분이 유동 챔버의 벽에 부착하도록 장치의 유동 챔버를 통해 통과시키고, (ii) 혈소판은 유동 챔버를 통해 통과하고, 혈장 성분에 대한 결합에 의해 활성화되고, (iii) 단핵구-함유 분획, 예컨대 적어도 단핵구를 포함하는 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액은 유동 챔버를 통해 통과되고 활성화된 혈소판에 대한 결합에 의해 수지상 세포로의 분화를 위해 활성화되는 실시양태에 대해 아래에서 논의될 것이다. 그러나, 이들 활성은 또한 아래에서 설명되는 바와 같이 체외량의 혈액으로부터 얻어질 경우 전혈 분획에 대해 그러하듯이, 혈장 분획 또는 혈장 단백질 또는 그의 단편, 혈소판 분획 및 단핵구-함유 분획이 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 동시에 통과할 경우 발생함이 이해되어야 한다. 과정은 동일한 효과는 아니지만, 혈장 성분만을 유동 챔버의 벽에 부착시키고 단핵구가 혈장 성분과 상호작용하도록 함으로써 수행할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 아래에서 이들 측면은 바람직한 실시양태, 즉 단계 (i), (ii), 및 (iii)이 달성되는 실시양태에 대해 논의될 것이다.

[0106] 제1 단계에 대해, 피브리노겐 또는 피브로넥틴과 같은 단백질, 또는 피브리노겐의 감마 성분과 같은 그의 단편을 포함하는 혈장 성분은 체외량의 혈액 샘플로부터 얻어지는 분획으로서 또는 다른 공급원으로부터 정제된 형태, 예를 들어 재조합 발현된 단백질의 형태로 공급될 수 있다. 혈장 단백질, 예컨대 피브리노겐 및 피브로넥틴에 의한 혈소판의 활성화가 충분하여 이들 단백질의 재조합 발현된 형태가 충분한 것으로 보이지만, 체외량의 혈액 샘플로부터 얻어지고 이들 단백질을 포함하는 혈장 분획을 사용하는 것이 바람직할 수 있고, 이것은 이들 혈장 분획이 보다 복잡한 조성을 갖고 혈소판의 최적 활성화를 제공하는 모든 혈장 성분을 포함할 수 있기 때문이다.

[0107] 혈장 단백질 분획, 혈장 단백질 또는 그의 단편은 채널 또는 채널-유사 구조의 벽에 부착하도록 플라스틱 또는 비-플라스틱 물질, 예컨대 유리로 제조될 수 있는 유동 챔버를 통해 통과될 수 있다. 혈장 분획 또는 혈장 단백질이 특이적 물리적 힘, 예를 들어 특이적 압력에서 유동 챔버를 통해 통과해야 한다는 요건을 존재하지 않는다. 그러나, 과정을 능률화하기 위해, 혈장 분획 또는 혈장 단백질은 아래에서 보다 상세하게 설명되는 단핵구 활성화에 필요한 전단 응력과 동일하지 않지만 대등한 전단 응력에서 유동 챔버를 통과하는 것이 고려된다. 일반적으로, 혈장 분획 또는 혈장 단백질은 먼저 그 표면을 피브로넥틴 및 피브리노겐을 포함하는 혈장 단백질로 코팅하기 위해 유동 챔버를 통해 펌핑된다. 혈장 단백질 분획, 혈장 단백질 또는 그의 단편의 유동 챔버를 통한 유속은 플라스틱 표면에 대한 요구되는 수준의 단백질 부착을 얻도록 제어된다. 요구되는 경우, 유동은 일정 시간 동안 중지될 수 있고, 혈장 성분은 유동 챔버의 표면을 "흠뻑 적실 수 있다". 혈장 성분을 유동 챔버를 통해 추진시키는 펌프의 속도 및 타이밍을 제어함으로써, 코팅 정도를 제어할 수 있다. 하나의 방안에서, 혈장 분획 또는 혈장 단백질은 유동 챔버 구조의 표면에 약 1 내지 60 min, 약 1 내지 약 30 min, 약 1 내지 약 20 min, 또는 약 1 내지 약 10 min 동안 노출된다. 유동 챔버의 표면에 대한 혈장 단백질 부착을 향상시키기 위해, 유동은 재개 전에 일시적으로 중단될 수 있거나 (약 60 min 이하 동안), 또는 유속은 상기 절차의 시기 동안 충전 속도 (100 ml/분 이하)로부터 5 ml/분으로 크게 느려질 수 있다.

[0108] 또한, 그 표면이 예를 들어 정제된 혈장 단백질 또는 그의 단편, 예컨대 피브리노겐의 감마 성분으로 예비-코팅된 유동 챔버가 존재하는 장치를 사용하는 시나리오를 고려할 수 있다. 상기 예비-코팅된 장치는 전체 과정이, 예를 들어 1회 사용을 위해 형성된 유동 챔버를 제공하는 카트리지를 포함하는 손에 들고 쓰는 장치에서 수행될 경우 사용될 수 있다. 또한, 그 표면이 예를 들어 혈소판-풍부 혈장으로 예비-코팅된 유동 챔버가 존재하는 장치가 사용되는 시나리오를 고려할 수 있다.

[0109] 혈장 분획 또는 혈장 단백질 또는 그의 단편이 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 통과하고 그의 표면이 혈장 단

백질로 코팅된 후에, 혈소판 분획은 예를 들어 유동 챔버 내로 펌핑함으로써 이를 통과한다. 유동 챔버 내의 혈소판의 유속 및 체류 시간은 이전에 유동 챔버의 표면에 부착되고 이에 의해 활성화되는 혈장 성분 또는 단백질 또는 그의 단편에 혈소판이 결합하는 것을 허용하도록 선택된다.

[0110] 본원에 제시된 데이터는 혈장 성분에 의한 혈소판의 활성화가, 불활성화된 혈소판이 먼저 피브로넥틴의 감마 성분에 결합하고, 이에 의해 활성화된 후, 많은 혈장 단백질, 예컨대 피브로넥틴 또는 피브리노겐에서 발견되는 RGD 모티프 (아르기닌, 글리신, 아스파르트산)에 결합할 수 있는 순차적인 과정임을 제안한다. 따라서, 혈소판의 활성화를 위해 정제된 및/또는 재조합 발현된 혈장 단백질 또는 그의 단편을 사용하는 경우에, 채널 또는 채널-유사 구조를 적어도 피브리노겐의 감마-성분으로 및 임의로 추가로 RGD 펩티드로 예비-코팅하는 것이 고려될 수 있다. 이들 혈장 단백질 단편 및 펩티드는 혈소판의 효율적인 활성화 및 이와 동시에 채널 또는 채널-유사 구조의 표면에 대한 코팅 과정의 최적 제어를 허용할 수 있다. 물론, 모든 상기 성분은 체외량의 혈액으로부터 얻어지는 혈장 분획이 코팅 및 활성화를 위해 사용될 경우 존재한다.

[0111] 혈소판의 혈장 성분에 대한 효율적인 결합 및 이에 의한 활성화를 위해, 유속은 혈장 성분의 코팅 단계에 비해 더 빠르거나 더 늦게 조절될 수 있거나, 또는 유동은 혈장 성분에 결합된 목적하는 수준의 혈소판을 얻기 위해 일정 시간 동안 정지될 수 있다. 혈장 활성화를 위한 유속은 전형적으로 약 5 ml/min 내지 약 200 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 150 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 100 ml/min, 또는 약 5 ml/min 내지 약 50 ml/min일 것이다. 일반적으로, 혈소판이 혈장 성분에 결합하기 위해 약 1 내지 60 min, 약 1 내지 약 30 min, 약 1 내지 약 20 min, 또는 약 1 내지 약 10 min을 허용하는 것이 바람직할 것이다.

[0112] 전단 응력은 단핵구의 활성화만큼 혈소판의 활성화를 위해 동일하게 중요한 것으로 보이지는 않지만, 혈소판 분획을 약 0.1 내지 약 20.0 다인/cm^2, 약 0.2 내지 약 15.0 다인/cm^2, 약 0.3 내지 약 10.0 다인/cm^2, 예컨대 약 0.2 내지 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 또는 약 6 다인/cm^2의 전단력 하에 유동 챔버를 통해 통과시키는 것이 바람직할 수 있다. 혈소판-함유 분획의 일반적인 유속은 약 5 ml/min 내지 약 200 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 150 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 100 ml/min, 또는 약 5 ml/min 내지 약 50 ml/min일 수 있다. 유속은 어느 정도 유동 챔버의 크기 및 기하학적 구조에 의존할 것이고, 아래에서 언급되는 치수의 유동 챔버가 사용될 경우에 특히 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 언급한 전단 응력 값을 달성하기 위해 유속을 선택할 것이다.

[0113] 따라서, 약 0.1 내지 약 10.0 다인/cm^2의 전단력을 생성하기 위해 혈소판-함유 분획을 약 10 ml/분 내지 약 200 ml/분의 유속으로 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 통과시키는 것이 고려된다.

[0114] 혈소판이 채널 또는 채널-유사 구조를 통과하고 채널 또는 채널-유사 구조의 표면 상에 배치된 혈장 단백질 또는 그의 단편에 의해 활성화된 후, 단핵구-함유 분획, 예를 들어 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액 샘플 또는 체외량의 혈액 샘플로부터 얻어지는 아래에서 언급되는 백혈구 또는 버피 코트 분획은 물리적 힘을 인가함으로써, 예를 들어 채널 또는 채널-유사 구조 내로 펌핑함으로써 이를 통과한다. 혈장 성분과의 상호작용을 통한 혈소판의 활성화는 혈소판의 혈장 성분에 대한 부착을 유도할 것임이 이해되어야 한다.

[0115] 또한, 혈소판 및 혈장 성분을 포함하는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 유동 챔버를 통해 통과할 때 상기 설명한 바와 동일한 현상이 발생할 것임이 이해되어야 한다. 이 경우, 혈장 성분은 유동 챔버의 벽에 부착한 후 혈소판을 활성화할 것이다. 그러나, 상기 시나리오에서, 과정에 대한 제어력이 감소할 수 있고, 이것은 유동 챔버에서 혈소판 및 혈장 성분을 포함하는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플의 체류 시간를 증가시킴으로써 고려될 수 있다.

[0116] 활성화된 혈소판 대신에, 혈소판으로부터 유래된 인자가 사용될 수 있고, 이것은 단핵구에 충분함을 주목하여야 한다. 이들 인자는 예를 들어 피브로넥틴을 포함하고, 또한 P-셀렉틴, 인테그린 α5β1 C-형 렉틴 수용체, CD61, CD36, CD47 및 보체 억제제, 예컨대 CD55 및 CD59, 또는 TREM-유사 전사체-1과 같은 인자를 포함할 수 있다. 상기 혈소판-유래 인자는 또한 예를 들어 정제된 성분의 혼합물 또는 예를 들어 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플 내에 함유된 혈소판의 용해에 의해 얻어지는 성분의 혼합물로서 유동 챔버의 표면 상에 직접 배치될 수 있다. 이 경우, 예를 들어 유동 챔버의 표면을 혈장 성분으로 코팅할 필요성은 배제될 수 있다.

[0117] 본원에서 제시되는 데이터는 혈소판이 활성화되면, 단백질, 예컨대 P-셀렉틴 및 RGD-함유 리간드는 활성화된 혈소판에 의해 발현되고, 이어서 혈소판은 단핵구와 상호작용하고 수지상 세포로의 그의 분화를 활성화할 수 있음을 제시한다. 또한, 활성화된 혈소판에 의한 단핵구 활성화 및 수지상 세포 유도는 정적 조건 하에서는 발생하

지 않음이 밝혀졌다. 오히려, 단핵구는 물리적 힘의 인간 하에 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 통과할 필요가 있다. 활성화시에 혈소판은 단핵구를 활성화하는 인자, 예컨대 P-셀렉틴을 발현하기 위해 약 60 내지 약 120 min을 필요로 함을 고려할 때, 단핵구의 통과는 혈소판이 이들 인자를 발현하기 시작할 때까지, 예를 들어 약 60 내지 약 120 min 동안 지연될 수 있다. 단핵구, 혈소판 및 혈장 성분을 포함하는 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 유동 챔버를 통과하면, 상기 시간은 더 긴 시간으로 조정되어야 할 수 있다.

[0118] 활성화된 혈소판, 혈소판-유래 인자 또는 혈장 성분과 단핵구의 상호작용은 동시에 물리적 힘을 인가하지 않으면 단핵구의 활성화 및 분화를 위해 충분하지 않음이 이해되어야 한다.

[0119] 유동 챔버를 통해 단핵구-함유 분획을 이동시키기 위한 물리적 힘의 인가는 바람직하게는 단핵구-함유 분획, 예컨대 체외량의 포유동물 대상체의 혈액 샘플이 전단 응력 하에 유동 챔버를 통해 이동함을 의미할 수 있다. 일반적으로, 단핵구-함유 분획은 약 0.1 내지 약 20.0 다인/cm^2, 약 0.2 내지 약 10.0 다인/cm^2, 예컨대 약 0.2 내지 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 1.5, 또는 약 2 다인/cm^2의 전단력 하에 유동 챔버를 통해 통과할 수 있다. 단핵구-함유 분획의 일반적인 유속은 약 5 ml/min 내지 약 200 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 150 ml/min, 약 10 ml/min 내지 약 100 ml/min, 또는 약 5 ml/min 내지 약 50 ml/min일 수 있다. 유속은 어느 정도 유동 챔버의 크기 및 기하학적 구조에 의존할 것이고, 아래에서 언급되는 치수의 채널 또는 채널-유사 구조가 사용될 경우에 특히 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 언급한 전단 응력 값을 달성하기 위해 유속을 선택할 것이다.

[0120] 따라서, 약 0.1 내지 약 0.5 다인/cm^2의 전단력을 생성하기 위해 단핵구-함유 분획을 약 10 ml/분 내지 약 200 ml/분의 유속으로 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 통과시키는 것이 고려된다. 어떠한 경우에도, 단핵구의 활성화된 혈소판에 대한 결합 및 상기 활성화된 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 허용하는 전단력이 생성되록 확실하게 해야 한다.

[0121] 본원에 제시된 데이터는 단핵구-혈소판 상호작용이 광학 현미경을 사용한 검출에 의해 3초 미만 동안 일어나는 접촉으로서 임의로 규정된 단기간 상호작용, 및 광학 현미경을 사용한 검출에 의해 3초 초과 동안의 접촉으로서 규정된 장기간 상호작용으로 나눠질 수 있음을 제시한다. 초기 단기간 상호작용은 활성화된 혈소판 상에 발현되는 P-셀렉틴에 의해 매개되는 것으로 보인다. 이어서, 이들 초기 접촉은 후속적으로 활성화된 혈소판에 의해 발현된 RGD-함유 단백질에 의해 매개된 장기간 상호작용을 촉발할 수 있다.

[0122] 단핵구의 활성화 및 수지상 세포로의 분화는 단핵구가 혈소판과의 장기간 접촉을 확립하도록 허용함으로써, 예를 들어 단핵구 및 혈소판에 충분한 상호작용 시간을 제공함으로써 긍정적인 영향을 받을 수 있다. 단핵구는 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 유동할 때, 유동 챔버를 통한 유동에 의해 유도된 전단력에 의해 혈소판에 교대로 결합하고 탈착된다. 단핵구/혈소판 상호작용의 체류 시간은 유속을 변경함으로써, 예를 들어 펌프의 속도를 제어함으로써 제어될 수 있다. 예를 들어, 펌프는 초기에 단핵구/혈소판 상호작용을 향상시키기 위해 느린 속도/낮은 유속으로 작동될 수 있고, 속도/유속은 이어서 처리 장치로부터 처리된 단핵구의 탈착 및 수집을 용이하게 하기 위해 증가될 수 있다. 혈소판에 대한 단핵구의 부착은 약 0.1 내지 약 2 다인/cm^2, 약 0.1 내지 약 1 다인/cm^2, 및 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.5 다인/cm^2에서 최대로 달성될 수 있는 반면, 단핵구의 탈착 및 수집은 증가된 전단 수준에서 최상으로 달성될 수 있는 것으로 보인다.

[0123] 단핵구의 활성화는 예를 들어 활성화된 혈소판, 혈소판-유래 인자 또는 혈장 성분과의 상호작용에 의해 고정화를 유도하는 것이 이해되어야 한다. 유도된 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 수거하기 위해서, 전단 응력을 예를 들어 20 다인/cm^2로 증가시킬 수 있고/있거나 플라빅, 아스피린 또는 다른 혈액 희석제와 같은 인자를 첨가함으로써 활성화된 혈소판, 혈소판-유래 인자 또는 혈장 성분으로부터의 탈착을 허용하는 인자로 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 처리할 수 있다.

[0124] 온도는 단핵구의 활성화 및 그의 수지상 세포로의 분화에 영향을 주는 또 다른 인자이다. 본 발명에 따른 방법은 약 18℃ 내지 약 42℃, 바람직하게는 약 22℃ 내지 약 41℃, 보다 바람직하게는 약 37℃ 내지 약 41℃에서 수행될 수 있다.

[0125] 단핵구의 활성화를 조정하기 위해 변경될 수 있는 한 파라미터는 그에 의해 유동 챔버가 혈장 성분으로 코팅되고 따라서 혈장 성분에 결합하는 혈소판으로 코팅되는 밀도이다. 일반적으로, 유동 챔버의 보다 조밀한 표면이 혈장 성분 및 혈소판으로 코팅될수록, 단핵구 활성화가 보다 효율적일 것이다.

[0126] 혈소판은 혈장 성분에 대한 결합에 의해 활성화된다고 상기 언급되었다. 본 발명에 따른 용어 "활성화된 혈소판"은 혈소판의 혈장 성분, 예컨대 피브로넥틴 및/또는 피브리노겐에 대한 결합의 결과로서 P-셀렉틴, αIIb-β3 인테그린 및/또는 RGD-함유 단백질, 예컨대 피브로넥틴, 피브리노겐 또는 비트로넥틴의 발현 증가를 보이는 혈소판을 나타내기 위해 사용된다. 발현은 통상의 방법, 예컨대 RT-PCR, 웨스턴-블롯팅(Western-Blotting) 또는 FACS 분석에 의해 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 용어 "비활성화된 혈소판"은 혈소판의 혈장 단백질, 예컨대 피브로넥틴 또는 피브리노겐에 대한 결합이 혈소판을 피브리노겐의 감마 성분과 함께 예비-인큐베이션함으로써 감소될 수 없는 혈소판을 나타내기 위해 사용된다.

[0127] 단핵구는 활성화되고, 전단 응력 조건 하에 활성화된 혈소판에 대한 결합에 의해 수지상 세포로 분화하기 시작한다고 상기 언급되었다. 본 발명에 따른 용어 "활성화된 단핵구"는 전단 응력 조건 하에 활성화된 혈소판에 대한 결합시에 증가된 수준의 β1-인테그린의 열린 입체형태를 발현하고 성숙 수지상 세포, 예컨대 HLA-DR^+/$CD83^+$의 마커를 발현하기 시작하는 단핵구를 나타내기 위해 사용된다. 활성화된 혈소판과 단핵구의 상호작용이 수지상 세포의 활성화 및 분화를 유도하는지 결정하기 위해 대조군으로서, 항-P-셀렉틴 항체의 부재 하에 (활성화) 또는 항-P-셀렉틴 항체의 존재 하에 (대조군) 전단 응력 조건 하에서 단핵구의 활성화된 혈소판에 대한 결합 후에 HLA-DR^+/$CD83^+$의 발현을 비교할 수 있다. 발현은 통상의 방법, 예컨대 RT-PCR, 웨스턴-블롯팅 또는 FACS 분석에 의해 결정될 수 있다. 추가로 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP을 적용하고 활성화된 단핵구를 빛, 예컨대 UVA에 노출시킬 경우, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 향한 분화 과정을 유도하고, 따라서 GILZ의 발현을 증가시킬 수 있다. 실시예 2의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 상기 세포는 LPS로 처리된 경우에도 면역자극성 자가 수지상 세포로의 분화에 저항성일 것이고, 따라서 HLA-DR, CD83, CD80 및 CD86을 높은 수준으로 계속 발현하지 않을 것이지만, 면역관용성 상태를 유지할 것이다.

[0128] 단핵구는 본 발명에 따른 방법에 의해 활성화된 후, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로 분화하기 시작한다. 본 발명에 따른 용어 "면역자극성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포"는 상기 언급된 바와 같이 사용된다. 이들 면역자극성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 예를 들어 GILZ의 발현 증가 및 바람직하게는 추가로 표 1의 분자 마커의 발현 증가의 부재에 의해 확인될 수 있다.

[0129] 바로 다음에 본원에서 설명되는 실험에 의한 발견은 상이한 이점을 제공할 수 있는 상기 제1 측면의 다양한 실시양태를 제시한다.

[0130] 단핵구의 활성화 및 이들 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 후속적인 분화 유도는 소형 장치에서 달성할 수 있다는 발견은 보다 소량의 체외 혈액 샘플을 사용한 과정의 수행을 허용한다. 상기 언급한 바와 같이, 전통적인 ECP 절차는 단핵구를 포함하는 백혈구 및 혈장 성분 및 혈소판을 포함하는 약 200 ml 내지 500 ml의 최종 부피를 얻기 위해 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 환자로부터 전형적으로 얻어지는 2.5 L 내지 6 L 혈액의 처리를 필요로 한다.

[0131] 그러나, 본 발명에 따른 방법은 상당히 더 적은 양의 혈액 샘플을 필요로 하고, 따라서 환자에게 상당한 부담이 되는 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술 또는 다른 과정을 우회할 수 있다.

[0132] 따라서, 본 발명은 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술을 필요로 하지 않으면서 수행될 수 있고, 상기 면역억제성 자가 수지상 세포를 얻는 전체 과정은 손에 들고 쓰는 장치에서 수행될 수 있다.

[0133] 따라서, 상기 설명한 실시양태와 조합될 수 있는 본 발명의 제1 측면의 한 실시양태에서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지지 않는, 제1 측면에 따른 방법을 수행하는 것이 고려된다.

[0134] 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액은 최종 부피 약 1 ml 내지 약 100 ml, 약 1 ml 내지 약 50 ml, 약 1 ml 내지 약 40 ml, 또는 약 1 ml 내지 약 30 ml의 체외량의 포유동물의 혈액 샘플을 수용하기 위해 상기 포유동물 대상체의 약 5 ml 내지 약 500 ml, 약 10 ml 내지 약 450 ml, 약 20 ml 내지 약 400 ml, 약 30 ml 내지 약 350 ml, 약 40 ml 내지 약 300 ml, 또는 약 50 ml 내지 약 200 ml 또는 약 50 ml 내지 약 100 ml의 체외 혈액일 수 있다.

[0135] 뽑아내어 장치에 적용되는 체외 혈액의 양은 전혈일 수 있다. 별법으로, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액은 상기 포유동물 대상체의 약 5 ml 내지 약 500 ml, 약 10 ml 내지 약 450 ml, 약 20 ml 내지 약 400 ml, 약 30 ml 내지 약 350 ml, 약 40 ml 내지 약 300 ml, 또는 약 50 ml 내지 약 200 ml 또는 약 50 ml 내지 약 100 ml의 체외 전혈로부터 백혈구를 단리함으로써 얻을 수 있다.

[0136] 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액은 또한 상기 포유동물 대상체의 약 5 ml 내지 약 500 ml, 약 10 ml 내지 약 450 ml, 약 20 ml 내지 약 400 ml, 약 30 ml 내지 약 350 ml, 약 40 ml 내지 약 300 ml, 또는 약 50 ml 내지 약 200 ml 또는 약 50 ml 내지 약 100 ml의 체외 전혈로부터 버피 코트를 단리함으로써 얻을 수 있다.

[0137] 상기 언급한 모든 경우에 (전혈, 백혈구 분획, 버피 코트), 상기 체외량의 혈액은 전형적으로 약 1×10^4 내지 약 1×10^8, 예컨대 약 5×10^6 단핵 세포/ml를 포함할 것이다.

[0138] 통상의 기술자는 전혈, 그의 백혈구 분획 또는 그의 버피 코트 분획을 얻는 방법을 잘 알고 있고 (예를 들어, 문헌 [Bruil et al., Transfusion Medicine Reviews (1995), IX (2), 145-166] 참조), 이 방법은 여과, 차별 원심분리를 포함한다. 바람직한 방법은 예를 들어 폴(Pall)로부터 입수가능하기 때문에 필터에 의존한다. 상기 필터는 체외 샘플의 처리가 손에 들고 쓰는 장치에서 수행될 수 있도록 장치 내에 포함될 수 있다. 또한, 공급원으로서, 예를 들어 탯줄의 혈액을 사용할 수도 있다.

[0139] 원심분리를 사용할 경우, 예를 들어 17 또는 18 게이지-게이지 바늘이 존재하는 주사기를 통해 전혈을 얻을 수 있다. 그러한 전혈 샘플은 잔해 및 다른 성분을 제거하기 위해 원심분리될 수 있다. 이어서, 전혈 샘플은 폴로부터 입수가능한 통상적인 필터를 통해 여과될 수 있다.

[0140] 단핵 백혈구 분획을 얻기 위해, 설명된 바와 같이 전혈 샘플을 얻은 후, 그 샘플을 예를 들어, 피콜-하이파크 상에 쌓을 수 있다. 후속적으로, 원심분리 단계를 예를 들어 약 100 g 내지 약 200 g, 예컨대 180 g에서 수행한 후, 단핵 백혈구 분획을 계면으로부터 수집하고, 통상적인 완충제, 예컨대 HBSS로 세척할 수 있다. 이어서, 세척한 단핵 백혈구 분획을 혈청-비함유 세포 배양 배지, 예컨대 RPMI-1640 배지 (깁코(GIBCO)) 내에 재현탁할 수 있다. 단핵 백혈구 분획을 얻는 다른 방법은 현탁분리(elutriation), 여과, 밀도 원심분리 등을 포함한다.

[0141] 상지 지적한 바와 같이, 수지상 세포 형성의 유도를 위한 중요한 단계는 혈장 성분에 의한 혈소판의 활성화 및 상기 활성화된 혈소판에 의한 단핵구의 활성화를 수반하는 것으로 보인다. 원칙적으로, 전혈 샘플은 전단 응력 하에 장치를 통과시킬 수 있다. 이어서, 상기 샘플의 혈장 성분은 유동 챔버의 표면에 결합하고, 혈장 성분에 의한 상기 샘플 내의 혈소판의 부착 및 활성화를 허용할 것이다. 이어서, 상기 샘플의 단핵구는 활성화된 혈소판에 결합하고 그 자체가 활성화될 것이다.

[0142] 이와 유사하게, 상기 설명한 바와 같이 약 100 g 내지 약 180 g, 예컨대 약 150 g으로 얻어진 전혈 샘플을 전혈 샘플의 잔해를 분리하기 위해 약 10 min 내지 약 20 min, 예컨대 약 15 min 동안 원심분리함으로써 얻어질 수 있는 혈소판-풍부 혈장 함유 분획과 같은 다양한 성분의 조합물을 얻을 수 있다. 이어서, 혈소판-풍부 혈장 층을 수집하여 약 700 g 내지 약 1000 g, 예컨대 약 900 g에서 약 3 min 내지 약 10 min, 예컨대 약 5 min 동안 재원심분리한다. 이어서, 생성되는 펠렛을 무혈청 세포 배양 배지 내에 재현탁한다.

[0143] 그러나, 과정을 최적으로 제어하기 위해서, 먼저 혈장 성분을 유동 챔버에 통과시킨 후, 혈장 성분을 혈소판, 이어서 단핵구-함유 분획에 부착시키는 것이 바람직할 수 있다. 상기 방안을 위해, 혈장 성분을 포함하지 않고 혈소판을 포함하지 않는, 단핵구를 포함하는 단핵구 또는 버피 코트 분획을 포함하는 백혈구 분획을 얻는 것이 바람직할 수 있다. 상기 혈장- 및 혈소판-비함유 단핵구-함유 분획은 관련 기술 분야에서 설명되는 바와 같이 얻을 수 있다. 백혈구 또는 버피 코트 분획을 상기 설명한 바와 같이 얻는 경우, 이들에는 본 발명의 목적을 위해 혈장 또는 혈소판이 충분히 존재하지 않을 것이다. 상기 방안을 위해, 혈소판- 및/또는 혈장-분획을 갖는 것도 바람직할 수 있다.

[0144] 따라서, 본 발명은 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되기 전에 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 혈소판을 사용하는 것을 고려한다. 이어서, 이들 혈소판은 혈장 성분, 예컨대 피브로넥틴으로 코팅된 유동 챔버를 통과할 수 있다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되기 전에 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 혈장 성분을 사용하는 것을 고려한다. 이어서, 이들 혈장 성분은 이들이 부착할 수 있도록 유동 챔버를 통해 통과한다.

[0146] 체외량의 혈액으로부터 얻어진 혈장 성분을 사용하는 대신에, 예를 들어 재조합 단백질 발현에 의해 다른 공급원으로부터 단리된 혈장 성분을 사용할 수도 있다. 상기 혈장 성분은 피브리노겐, 피브로넥틴, P-셀렉틴, 및 그의 단편, 예컨대 피브리노겐의 감마 성분을 포함한다.

[0147] 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지지 않은 체외량의 혈액을 사용하는 것이 바람직할 수 있지

만, 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어진 체외량의 혈액을 사용하는 것도 본 발명에서 배제되지 않는다.

[0148] 따라서, 본 발명의 제1 측면의 또 다른 실시양태에서, 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지는 것인, 상기 설명한 바와 같은 방법을 수행하는 것이 고려된다.

[0149] 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술은 관련 기술 분야에 알려진 바와 같이 수행될 수 있다. 따라서, 체외량의 혈액, 예컨대 2.5 L 내지 6 L는 대상체로부터 얻고, 통상의 백혈구 성분채집술로 처리되어 3개의 분획, 즉 혈장, 혈소판 및 버피 코트를 얻을 수 있다. 단백질, 예컨대 피브로넥틴 및 피브리노겐을 함유하는 혈장은 가장 가벼운 혈액 분획이고, 따라서 원심분리로부터 선택적으로 제거된 혈액의 제1 부분이고, 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 통과한다. 혈장이 채널 또는 채널-유사 구조를 통해 펌핑되고 그의 표면이 혈장 단백질로 코팅된 후, 백혈구 성분채집술 원심분리기의 제2의 가장 가벼운 성분인 혈소판 분획이 채널 또는 채널-유사 구조 내로 펌핑되고 이를 통과한다. 백혈구 성분채집술 원심분리기로부터 용리된 제3의 가장 가벼운 분획은 버피 코트가고, 이것은 혈액 단핵구를 포함하는 백혈구를 함유한다. 이어서, 단핵구를 포함하는 버피 코트는 채널 또는 채널-유사 구조 내로 펌핑되고 이를 통과한다. 혈액 샘플은 테라코스 장치, 스펙트라(Spectra) 세포 분리기(Andreu et al., (1994), Transf. Sci., 15(4), 443-454 참조), 또는 테라플렉스(Theraflex) 장치 (마코파마)를 사용하여 얻을 수 있다.

[0150] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명은 단핵구를 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되기 전에 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지는 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 혈소판을 사용하는 것을 고려한다.

[0151] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 단핵구 및/또는 혈소판을 포함하는 상기 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액이 상기 장치에 적용되기 전에 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지는 체외량의 상기 포유동물 대상체의 혈액으로부터 분리된 혈장 성분을 사용하는 것을 고려한다.

[0152] 체외량의 혈액으로부터 얻어진 혈장 성분을 사용하는 대신에, 예를 들어 재조합 단백질 발현에 의해 다른 공급원으로부터 단리된 혈장 성분을 사용할 수도 있다. 상기 혈장 성분은 피브리노겐, 피브로넥틴 또는 P-셀렉틴을 포함한다. 또한, 혈장 단백질의 단편, 예컨대 아미노산 400-411 (서열 105, His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val)에 대응하는 피브리노겐의 감마 성분을 사용할 수 있다. 상기 감마 성분은 혈소판을 활성화할 수 있다고 본원에 제시된 데이터에 의해 제시된다. 따라서, 적어도 피브로넥틴을 우세하게 포함하지 않으면 혈장 분획을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이와 유사하게, 혈소판을 활성화하기 위해, 예를 들어 재조합 발현된 및/또는 정제된 피브로넥틴 또는 그의 감마 성분을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

[0153] 체외량의 혈액이 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술에 의해 얻어지거나 얻어지지 않은 본 발명의 제1 측면의 두 실시양태에 대해, 유동 챔버를 통한 이들 분획의 상기한 순차적인 통과가 과정에 대한 보다 양호한 제어를 제공할 수 있지만, 예를 들어 심지어 전혈 샘플의 형태로 또는 단지 전혈의 예비-정제된 분획을 사용하여 모든 3개의 분획, 즉 혈장 성분, 혈소판 및 단핵구-함유 분획을 한번에 통과시키는 것이 고려될 수 있다. 전혈의 예비-정제된 분획은 예를 들어 혈액 백을 원심분리하고 상청액을 압착하여 백혈구 및 혈소판을 농축함으로써 얻을 수 있다.

[0154] 언급된 바와 같이, 유동 챔버를 통한 유속 및 이에 따라 생성되는 전단 응력은 단핵구의 수지상 세포로의 분화를 유도할 것이다. 또한, 광활성화가능 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP의 인가 및 빛, 예컨대 UVA 광에 대한 노출을 사용하여 GILZ의 발현 증가를 유도할 수 있다. 유속 외에, 단핵구에 대한 물리적 힘의 인가를 조작하고 심지어 개선하기 위해 및 실질적으로 모든 단핵구가 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP과 접촉하고 빛, 예컨대 UVA에 노출될 수 있도록 보장하기 위해 유동 챔버의 디자인 및 치수를 변경할 수 있다.

[0155] 채널 또는 채널-유사 구조를 갖는 유동 챔버가 존재하는 장치가 적합할 수 있다. 보다 작은 치수에도 불구하고 전통적인 ECP 절차에 사용되는 장치의 일반적인 구조를 갖는 상기 유동 챔버를 도 17에 도시한다.

[0156] 그러나, 다른 기하학적 구조, 예컨대 도 18 a) 내지 d)에 도시된 구조가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 본원에서 설명되는 발견은 유의하게 단순화된 기하학적 구조의 유동 챔버의 고려를 허용하고, 이것은 또한 과정 동안 발생하는 난류 및 전단 응력의 측면에서 과정에 대한 보다 양호한 제어를 허용한다.

[0157] 다수의 유동 챔버를 갖는 장치가 적합할 수 있다. 보다 작은 치수에도 불구하고 전통적인 ECP 절차에 사용되는 장치의 일반적인 구조를 갖는 상기 유동 챔버를 도 17에 도시한다.

[0158] 일반적으로, 유동 구배는 단핵구-함유 분획이 그를 통해 통과함에 따라 유동 챔버, 예컨대 채널에서 생성될 것이다. 단핵구는 혈소판 및/또는 혈장 성분에 번갈아 결합하고 떨어질 것이다. 단핵구의 수지상 세포로의 성숙은 상기 상호작용에 의해 크게 향상되고, 혈소판 및/또는 혈장 성분에 대한 노출 증가는 따라서 상기 성숙 과정의 신호 증가를 제공한다.

[0159] 따라서, 가능한 한 균일한 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포 집단을 얻기 위해, 유동 챔버, 예컨대 채널의 디자인 및 치수는 유동 챔버에 상이한 유동 대역을 방지하도록 선택된다.

[0160] 유동 챔버, 예컨대 채널은 원칙적으로 상기한 목적에 적합한 임의의 단면 형태를 가질 수 있다. 따라서, 유동 챔버는 직사각형, 원형, 타원형, 또는 다른 단면 형태를 가질 수 있다. 상기 유동 챔버의 치수는 주로 직사각형 단면에 대해 아래에서 논의될 것이지만, 타원형 또는 원형 단면은 예를 들어 혈장 성분에 의한 보다 균일한 코팅 및/또는 보다 작은 난류와 함께 보다 연속적인 유동 특성을 허용해야 하기 때문에 타원형 또는 원형 단면을 갖는 유동 챔버, 예컨대 채널이 사용되는 것이 바람직할 수 있다.

[0161] 직사각형 단면을 가질 경우, 유동 챔버, 예컨대 채널은 약 5 ㎛ 내지 최대 약 500 ㎛의 높이 및 약 5 ㎛ 내지 최대 약 500 ㎛의 폭의 치수를 가질 수 있다. 채널 또는 채널-유사 구조는 또한 약 10 ㎛ 내지 최대 약 400 ㎛까지의 높이 및 약 10 ㎛ 내지 최대 약 400 ㎛ 까지의 폭, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 300 ㎛까지의 높이 및 약 10 ㎛ 내지 최대 약 300 ㎛까지의 폭, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 250 ㎛까지의 높이 및 약 10 ㎛ 내지 최대 약 250 ㎛까지의 폭, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 100 ㎛까지의 높이 및 약 10 ㎛ 내지 최대 약 100 ㎛까지의 폭, 또는 약 10 ㎛ 내지 최대 약 50 ㎛까지의 높이 및 약 10 ㎛ 내지 최대 약 50 ㎛까지의 폭의 치수를 가질 수 있다.

[0162] 타원형 단면의 유동 챔버, 예컨대 채널이 사용될 경우, 상기한 높이 및 폭의 치수는 대등한 부피를 허용하도록 그에 맞춰 조정되어야 할 것이다.

[0163] 원형 단면의 유동 챔버, 예컨대 채널이 사용될 경우, 직경은 전형적으로 약 5 ㎛ 내지 최대 약 500 ㎛까지, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 400 ㎛까지, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 300 ㎛까지, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 250 ㎛까지, 약 10 ㎛ 내지 최대 약 100 ㎛까지, 또는 약 10 ㎛ 내지 최대 약 50 ㎛까지일 수 있다.

[0164] 유동 챔버에 대해 보다 작은 치수가 일반적으로 바람직하고, 특히 100 ㎛, 예컨대 50 ㎛ 미만의 높이, 폭 또는 직경이 바람직하고, 그 이유는 상기 보다 작은 치수에서 단핵구와 혈소판의 상호작용이 보다 효율적이고 균일하고, 유동 챔버의 표면 및 중심에서의 유동 특성이 대등하기 때문이다.

[0165] 유동 챔버, 예컨대 채널 또는 채널-유사 구조의 길이는 대체로 유동 챔버가 체외 혈액의 부피의 통과를 허용하도록 선택된다. 예를 들어, 유동 챔버 및 장치는 약 1 ml 내지 약 50 ml, 약 1 ml 내지 약 40 ml, 또는 약 1 ml 내지 약 30 ml의 총 부피의 통과를 허용하도록 구성될 수 있다.

[0166] 유동 챔버는 표면적을 증가시키거나 유동 조건이 덜 불균일하도록 만드는 내부 하위 구조를 가질 수 있다.

[0167] 유동 챔버는 표면적을 증가시키거나 유동 조건이 덜 불균일하도록 만드는 입자로 충전될 수 있다.

[0168] 유동 챔버의 재료는 플라스틱 또는 비-플라스틱일 수 있다.

[0169] 비-플라스틱 재료가 고려되면, 유리를 사용할 수 있다.

[0170] 챔버의 표면은 공유 결합에 의해 또는 흡착을 통해 코팅될 수 있다.

[0171] 보조 튜브, 챔버, 밸브 등을 위한 물질은 혈액 성분과의 상호작용이 감소되도록 선택될 수 있다.

[0172] 보조 튜브, 챔버, 밸브 등의 표면은 혈액 성분과의 상호작용이 감소되도록 처리/코팅될 수 있다.

[0173] 플라스틱 물질이 고려될 경우, 아크릴, 폴리카르보네이트, 폴리에테르이미드, 폴리술폰, 폴리페닐술폰, 스티렌, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 테플론 또는 임의의 다른 적절한 의료용 등급 플라스틱을 사용할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 유동 챔버는 아크릴 플라스틱으로 제조된다.

[0174] 유동 챔버는 유동 챔버 내의 샘플, 예컨대 단핵구-함유 분획이 가시광 또는 UV 광, 바람직하게는 UV-A로 방사선 조사될 수 있도록 하는 투명도를 제공하는 물질로 제조될 수 있다. 실험에 의해 제시된 바와 같이, UV-A 및 8-MOP에 대한 노출은 GILZ의 발현을 증가시키고, 따라서 단핵구의 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포로의 활성화 및 분화를 유도한다. 따라서 빛, 예컨대 UV-A 및 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP에 대한 노출은 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 생산할 때 최적화되어야 한다.

[0175] 그러나, 단핵구가 상기 언급된 분자 마커에 의해 결정될 수 있는 바와 같이 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포가 형성되도록 충분히 긴 성숙 경로 상에 도입된 후에, DNA-가교제, 예컨대 8-MOP 투여를 중지하고 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 예를 들어 UV-A에 노출시키는 것을 중지하는 것을 고려할 수 있다. 실시예 2에 제시되는 바와 같이, GILZ의 발현 증가에 의해 결정될 수 있는 바와 같이 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포가 형성된 후에, 이들은 예를 들어 LPS-유도 성숙에 대해 저항성이다. 그러나, 체외량의 포유동물의 혈액 샘플 내에 함유되고 예를 들어 UVA 조사에 의해 아폽토시스성으로 되는 자가 및/또는 동종이형 백혈구를 접촉시킴으로써, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포의 GILZ 발현은 추가로 증가될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포를 얻기 위해 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포가 아폽토시스성 백혈구로부터의 항원을 차지하여 제시하도록 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 상기 아폽토시스성 백혈구와 함께 인큐베이션할 수 있다. 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포가 이미 면역관용성 상태가 시작되었음을 고려하면, 상기 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포는 이어서 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 또는 이식편-대-숙주 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0176] 일반적인 유동 챔버는 도 19A에 도시된 기하학적 구조를 가질 수 있다. 유동 경로는 20 mm x 80 mm의 치수를 갖는다. 챔버는 폴리스티렌, PET (폴리에틸렌테레프탈레이트), PMMA (폴리 (메틸 메타크릴레이트)) 및 실리콘으로 제조된다. 혈액 샘플은 피콜 구배를 통해 저속으로 원심분리하여 예를 들어 백혈구 농도가 10^{10} 세포/ml인 8 ml의 샘플을 얻을 수 있다. 챔버를 혈소판-풍부 혈장으로 예비-코팅할 수 있다. 샘플을 챔버를 통해 약 0.028 Pa에서 약 .. min 동안 통과시킬 수 있다. 이어서, 챔버를 약 3 ml RPMI로 0.028 Pa에서 세척할 수 있다. 30-55 ml RPMI를 사용하는 제2 세척을 약 1.2 Pa에서 수행할 수 있다. 이어서, 수집한 활성화된 단핵구를 합하고 추가의 분석에 사용할 것이다.

[0177] 상기 방식으로, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포 및 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포는 또한 단핵구의 수지상 세포 분화 유도를 위해 비생리학적으로 높은 농도를 사용하고 며칠 동안의 세포 인큐베이션을 필요로 하는 다소 고가의 시토카인 칵테일을 필요로 하지 않으면서 얻을 수 있다. 필수적이지는 않지만, 면역관용성 상태로의 분화를 보다 향상시키기 위해 인큐베이션 기간 동안 하나 이상의 시토카인 및/또는 및/또는 케모카인, 예컨대 IL-10, IL-4 또는 TGF-β로 완충된 배양 배지에서 상기 면역자극성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포 및 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포를 배양하는 것이 고려될 수 있다. 배양은 인간 세포의 배양을 위한 표준 배지, 예컨대 15% AB 혈청 (예를 들어 제미니 바이오-프러덕츠 (Gemini Bio-Products)로부터 입수가능함)을 보충한 RPMI-1640 배지 (예를 들어 깁코로부터 얻을 수 있음) 내에서 표준 조건 하에, 예를 들어 37℃ 및 5% CO_2에서 수행될 수 있다.

[0178] 또한, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 이어서 목적하는 치료 목적에 적합하도록 대상체에게 재-투여하기 전에 생체외에서 조작될 수 있다.

[0179] 따라서, 대상체에게 재-투여하기 전에, 상기 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 예를 들어 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 및 이식편-대-숙주 질환에 관여된 세포로부터 유래되는 항원과 함께 로딩함으로써 생체외에서 처리될 수 있다. 상기 항원은 예를 들어 이들 항원을 포함하는 아폽토시스성 세포의 형태로 제공될 수 있다. 이것은 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 항원-제시 세포를 생성할 것이다. 본원에서 제시되는 통찰력에 의해 제공되는 본 발명의 이점 중의 하나는 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포의 획득이 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 및 이식편-대-숙주 질환에 관여된 세포로부터 유래된 항원의 로딩과 분리될 수 있다는 것이다. 이러한 방식으로, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 특정 목적을 위해 단리되고 적합하게 될 수 있다.

[0180] 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포에는 특히 항원 제시 수지상 세포를 생산하기 위해 질환 항원을 로딩할 수 있고, 이것은 대상체 내에 재-도입시에 항원에 대한 면역 반응을 억제할 것이다.

[0181] 자가면역 질환의 치료를 위해, 항원은 예컨대 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병 및 전신 홍반성 루푸스를 포함하는 군으로부터 선택되는 자가면역 질환에 대해 선택될 수 있다.

[0182] 본 발명에 따라 얻어진 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포 및 질환 유발인자 작용제를, 인큐베이션된 세포 집단 내에 기능적 항원 제시 수지상 세포의 수를 최대화하기 위해 충분한 시간 동안 인큐베이션한다. 대개, 처리된 혈액 세포 농축물 및 가능하게는 항원을 약 1 내지 약 24시간 기간 동안 인큐베이션하고, 여기서 바람직한 인큐베이션 시간은 약 12 내지 약 24시간 기간을 초과하여 연장된다. 대상체에게 재도입하기에 앞서

로딩된 면역억제성 항원-제시 세포를 완전히 성숙시키기 위해 추가의 인큐베이션 시간이 필요할 수 있다. 바람직하게는, 혈액 세포 농축물 및 질환 유발인자 작용제를 35℃ 내지 40℃의 온도에서 인큐베이션한다. 특히 바람직한 실시양태에서, 인큐베이션은 약 37℃에서 수행한다.

[0183] 상기 언급한 바와 같이, 본원에 설명된 방법에 의해 얻을 수 있는 면역억제성 수지상 세포에 항원을 로딩함으로써 면역억제성 항원-제시 세포를 생산할 수 있다.

[0184] 수지상 세포에 의한 예를 들어 전달된 항원의 단백질 분해 및 가용성 항원의 비효율적인 처리를 피하기 위해, 폴리락트산과 같은 생분해성 중합체로부터 제조될 수 있는 중합성 나노입자 (NP) 내에 항원의 캡슐화에 의해 면역억제성 항원-제시 세포의 형성을 향상시키는 것이 고려된다 (Waeckerle-Men et al., Adv Drug Deliv Rev (2005), 57:475-82). 그러한 NP는 수용체-매개 세포내이입 및 항원 제시를 개선하기 위해 DEC-205 항체와 같은 DEC-205에 대한 표적화 모이어티를 사용하여 추가로 변형될 수 있다.

[0185] 따라서, 본 발명은 임의로 면역억제성 항원-제시 세포의 형성을 추가로 향상시키기 위해 중합성 나노입자 내에 항원의 캡슐화를 사용하는 것을 고려한다.

[0186] 상기 설명된 방법에 따라 단핵구 분화를 유도하면 2일 정도 동안 IL-10, IL4 또는 TGF-β와 같은 시토카인의 존재 하에 고가의 수고로운 백혈구 배양에 의해 얻어진 수지상 세포의 수와 동일하거나 그를 능가하는 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 제공할 수 있다. 상기 설명된 방법에 의해 생성된 다수의 기능적 수지상 세포는 예를 들어, 아폽토시스성 세포, 질환 항원, 항원, 플라스미드, DNA 또는 그의 조합과 같은 선택된 물질을 제시하는 준비된 수단을 제공하고, 그에 의해 효율적인 면역요법에 기여한다.

[0187] 상기 언급한 바와 같이, 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포는 바람직하게는 광활성화가능 DNA-가교제, 예컨대 8-MOP의 존재 하에 UV-A와 같은 광에 대한 노출에 의해 본 발명에 따른 방법에 의해 얻어질 수 있다.

[0188] 따라서, 본 발명은 개체-특이적인, 기능 및 성숙 동기화된 자가 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 얻는 것을 목표로 한다.

[0189] 제2 측면에서, 본 발명은 바람직하게는 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 및 이식편-대-숙주 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 방법에 의해 수득가능한 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포에 관한 것이다. 자가면역 질환은 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병 및 전신 홍반성 루푸스를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0190] 제3 측면에서, 본 발명은 본원에서 설명되는 방법에 의해 얻을 수 있는 면역억제성 자가 및/또는 동종이형 수지상 세포를 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 자가면역 질환, 과민성 질환, 고형-장기 이식 거부 또는 이식편-대-숙주 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0191] 본 발명을 이제 몇몇 구체적인 예에 관하여 설명하지만, 상기 예는 예시의 목적을 위한 것이고 제한하는 방식으로 해석되어서는 안된다.

[0192] **실험**

[0193] **실험 1 - 단핵구 활성화를 유도하기 위한 전단 응력 및 혈소판 활성화**

[0194] **물질 및 방법**

[0195] *백혈구 및 혈소판의 입수*

[0196] 모든 샘플은 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진, 아스피린을 비롯한 의약을 복용하지 않는 젊고 건강한 대상체로부터 획득하였다. 샘플은 예일 인간 연구 윤리심의 위원회(Yale Human Investigational Review Board)의 지침하에 얻었고, 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 따라 고지 동의서를 제공하였다. 말초 혈액 시료를 19-게이지 바늘을 통해 팔오금 정맥으로부터 헤파린을 담은 시린지 내에 수집한 후, 피콜-하이파크(갈라드 쉴레싱거(Gallard-Schlessinger), 미국 뉴욕주 카를 플레이스) 상에 쌓았다. 180 g에서 원심분리 후에, 단핵 백혈구 분획을 함유하는 계면을 수집하고, HBSS 내에 2회 세척한 후, RPMI-1640 배지 (깁코) 내에 5 x 10^6 단핵 세포/ml의 최종 농도로 재현탁하였다. 세포는 획득 1시간 이내에 사용하였다.

[0197] *혈소판-풍부-혈장의 제조*

[0198] 전혈을 150 g에서 15 min 동안 실온에서 원심분리하였다. 혈소판-풍부-혈장 (PRP) 층을 수집하고 900 g에서 5

min 동안 원심분리하고, 혈소판 펠렛을 RPMI 1640 내에 목적하는 농도로 재현탁하였다.

[0199] *평행 플레이트의 제조*

[0200] 2개의 유사한 평행 플레이트 유동 챔버를 사용하여 ECP의 유동 동력학을 모델링하였다. 보다 큰 글라이코테크 시스템(Glycotech system) (글라이코테크, 미국 매릴랜드주 록빌)을 이용하여, 유동 후 세포 표현형의 평가를 수반하는 실험을 수행하였다. 상기 시스템은 크기 20000 x 10000 x 254 미크론 (길이 x 폭 x 높이)의 체적 유동 경로로 이루어졌다. 상기 시스템에서 저변 플레이트는 가스켓에 의해 분리되고, 상부 플레이트를 형성하는 아크릴 유동 데크에 진공-연결된 15 mm 페트리 접시 (비디 바이오사이언시즈(BD Biosciences, 미국 노스캐롤라이나주 더럼)로 이루어졌다. 플레이트가 혈소판으로 예비-코팅되도록 요구하는 실험을 위해, 유동 챔버를 조립하기에 앞서, 20적의 목적하는 농도의 PRP를 페트리 접시의 중심에 놓고, 혈소판을 20분 동안 실온에서 침강시켰다. 페트리 접시를 2 ml의 RPMI로 2회 세척한 후, 유동 챔버를 조립하였다.

[0201] 유동 후 세포의 수집 및 표현형결정을 수반하지 않는 실험을 위해, Vena8 바이오칩 (셀릭스 엘티디(Cellix Ltd), 아일랜드 더블린))을 사용하여 층류를 생성하였다. Vena8 바이오칩의 채널에 대한 체적 유동 경로는 크기가 20000 x 400 x 100 미크론 (길이 x 폭 x 높이)이었다. 이들 칩의 단백질 코팅을 아래 적절한 섹션에서 설명한다.

[0202] *평행 플레이트를 사용하는 실험*

[0203] 평행 플레이트 유동 챔버를 10x 대물렌즈를 갖는 위상차 광학 현미경 (CK40, 올림푸스(Olympus), 일본)의 시료대에 탑재하였다. 모든 실행은 실온에서 수행하였다. 균일한 층류 영역은 거의 일정한 체적 유속을 생성할 수 있는 시린지 펌프 (케이디 사이언티픽(KD Scientific), 미국 펜실베니아주 뉴호프)를 사용하여 모방된다. 입체 형태의 성분들은 튜빙을 최소화하도록 고안되었다. 세포 현탁액을 플레이트를 통해 주입하기 전에, 시스템을 5 ml의 RPMI로 대략 1 다인/cm^2의 벽 전단 응력을 생성하는 유속으로 세척하였다. 이어서, 관심있는 세포 현탁액을 고정 유속 및 벽 전단 응력으로 챔버를 통해 통과시켰다.

[0204] 모든 실험을 실시간으로 관찰하고, DP 200 디지털 카메라 및 소프트웨어 (델타픽스(DeltaPix), 덴마크 마알로프)를 사용하여 초당 15.2 프레임으로 기록하고, 이미지 J 소프트웨어 (NIH)를 사용하여 분석하였다.

[0205] *밤새 배양*

[0206] 밤새 배양이 요구될 때, 세포를 원심분리하고 15% AB 혈청 (제미니 바이오-프러덕츠)를 보충한 RPMI-1640 배지 (깁코) 내에 5 x 10^6 세포/ml의 최종 농도로 재현탁하였다. 세포를 12-웰 폴리스티렌 조직 배양물 플레이트 (2 ml/웰) 내에서 37℃에서 5% CO2 내에서 18시간 동안 밤새 배양하였다.

[0207] *면역표현형 결정*

[0208] 면역표현형 결정을 위한 모노클로날 항체는 CD14 (LPS 수용체; 단핵구), CD11c (인테그린 하위단위; 단핵구 및 DC), HLA-DR (클래스 II MHC 분자), CD83 (DC 마커), CD62p (P-셀렉틴; 활성화된 혈소판), 및 CD61 (인테그린 하위단위; 혈소판)을 포함하였다. 항체는 베크만 쿨터(Beckman Coulter) (CD14, CD11c, HLADR, CD83) 또는 시그마(Sigma) (CD62p, CD61)로부터 얻고, 그들의 예비결정된 최적 희석도로 사용하였다. 배경 염색은 적절한 이소형 대조군을 사용하여 확립하고, 면역형광을 FC500 유동 세포측정기 (베크만 쿨터)를 이용하여 분석하였다. 2-색상 막 염색은 예비결정된 최적 농도의, FITC 또는 PE에 직접 접합된 항체를 첨가하고 20 min 동안 4℃에서 인큐베이션한 후, 비결합된 항체를 제거하기 위해 세척함으로써 수행하였다. 합한 막 및 세포질 염색은 세포 고정 및 투과화를 위한 제조자의 지시에 따라 수행하였다 (인트라프렙(Intraprep) 키트, 베크만 쿨터).

[0209] *정량적 실시간 PCR*

[0210] 낮은 수준 (10±5/저배율 [lpf]) 대 높은 (102±32/lpf) 수준의 혈소판으로 평행 플레이트를 통한 유동에 이은 밤새 배양 동안 노출된 세포 사이에서 유전자 발현을 비교하였다. 세포 RNA를 온-칼럼 DNase I 처리 (퀴아젠(QIAGEN))와 함께 RNeasy 미니 키트 칼럼을 사용하여 단리하였다. RNA 수득율 및 순도를 나노드롭(NanoDrop) ND-1000 분광광도계 및 애질런트(Agilent) 2100 생물분석기(Bioanalyzer)를 사용하여 측정하였다. RNA를 고용량 cDNA 역전사 키트 (어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))를 사용하여 cDNA로 역전사시켰다. 역전사는 96-웰 써모사이클러(thermocycler) (엠제이 리서치(MJ Research) PTC-200)에서 다음 조건으로 수행하였다: 25℃, 10분, 37℃, 120분, 85℃, 5초. TaqMan 실시간 PCR을 사용하여 DC-LAMP, CD40, ADAM 데시신, Lox1, CCR7, CD80, CD83, CD86, FPRL2, 및 GPNMB의 전사체를 검출하였다. 각각의 서열에 대한 프라이머 및 프로브는

요약된 Taqman 유전자 발현 검정 (어플라이드 바이오시스템즈)으로서 수득하였다. HPRT1을 참조 유전자로서 사용하였다.

[0211] *혈소판과 단핵구의 동시-배양*

[0212] 단핵구와 추가의 혈소판의 동시-배양을 수반하는 실험을 몇몇 필요한 변형을 하면서, 밤새 배양 섹션에 설명된 바와 같이 수행하였다. 피콜-하이파크 분리 이후, 단핵 세포를 30% AB 혈청/RMPI 내에 10 x 10^6 세포/ml의 최종 농도로 재현탁시키고, 그 중 1 ml을 16-웰 플레이트의 각각의 웰에 할당하였다. 이어서, 추가의 1 ml의 혈소판 (RPMI 내에 2x 목적하는 최종 농도로 현탁시킨) 또는 혈소판이 없는 RPMI를 각각의 웰에 첨가하였다. 혈소판을 활성화시키기 위해, 2 단위의 트롬빈을 함유하는 500 ㎕을 웰의 절반에 첨가하고, 500 ㎕의 RPMI를 다른 절반에 첨가하여 부피의 균형을 맞추었다. 이어서, 세포를 앞서 설명한 바와 같이 인큐베이션하였다.

[0213] *혈소판 부착 연구*

[0214] 혈소판 부착 실험을 상기 설명된 Vena8 유동 챔버를 사용하여 수행하였다. 피브리노겐 및 피브로넥틴 (시그마)을 PBS 내에 200 mcg/ml의 최종 농도로 용해시켰다. Vena8 칩의 채널을 실온에서 가습 챔버 내에서 2시간 동안 단백질 용액, 자가 혈장과 함께, 또는 PBS 단독으로 인큐베이션하였다. 채널을 5x 부피 RPMI으로 세척하였다. 이어서, 혈소판-풍부-혈장을 지시된 전단 응력으로 단백질-코팅된 채널을 통해 살포하고, 일정하게 유지하였다. 각각의 채널에 대해, 정지 영상은 유동 경로를 따라 위치한 4개의 예비-규정된 저배율 영역에서 실험으로 정확하게 90초에 획득하였다 (영역은 주입 시작점으로부터 2500, 7500, 12500, 및 17500 미크론에 중심이 위치하였다).

[0215] 몇몇 실험은 채널을 통한 주입에 앞서 혈소판-풍부-혈장을 단백질 단편으로 예비-처리하는 것을 수반하였다. 아미노산 서열 Arg-Gly-Asp-Ser을 함유하는 작은 RGD 펩티드; 아미노산 서열 Ser-Asp-Gly-Arg를 함유하는 DRG 펩티드; 또는 아미노산 서열 His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val을 함유하는 피브리노겐의 단편 400-411을 20분 동안 실온에서 PRP와 함께 2 mM의 농도에서 인큐베이션하였다. 이어서, PRP를 앞서 설명한 바와 같이 채널을 통해 살포하였다.

[0216] *수용체-리간드 연구*

[0217] 혈소판-코팅된 Vena8 채널을 실온에서 30분 동안 40 ㎍/ml 항-P-셀렉틴 (알앤디 시스템즈) 또는 40 ㎍/ml의 이소형 대조군으로 예비-처리한 후, 5x 부피 RPMI로 세척하였다. 단핵 세포 현탁액을 RGD 또는 DGR 펩티드로 2.5 mM의 농도에서 예비-처리하였다. 400 프레임 (26.3초) 지속하는 비디오 샘플을 400 미크론에 걸치고 유동 출발점으로부터 7500 미크론에 중심이 위치하는 시야의 보다 저 배율을 이용하여 유동의 개시의 60초 후에 기록하였다.

[0218] β-1 인테그린 입체형태를 글라이코테크 유동 챔버를 사용하여 평가하였다. 15 mm 혈소판-코팅된 페트리 접시 (상기 설명됨)를 실온에서 20분 동안 40 ㎍/ml 항-P-셀렉틴 또는 이소형 대조군으로 예비-처리한 후, 5x 부피 RPMI로 세척하였다. 혈소판을 통한 살포 직후에, β1 인테그린의 활성 (열린) 입체형태에 특이적으로 결합하는 항체인 항-CD29 HUTS-21 (비디 바이오사이언시즈)를 사용하여 세포의 면역표현형을 결정하였다.

[0219] **결과**

[0220] *유동 중의 단핵구는 고정된 혈소판과 일시적으로 상호작용한다.*

[0221] ECP는 DNA-가교 약물인 자외선 A (UVA)-활성화된 8-메톡시프소랄렌 (8-MOP)에 대한 병원성 백혈구의 체외 화학치료제 노출을 가능하게 하는 수단으로서 처음에 개발되었다. 따라서, ECP는 1 mm 이격된 큰 투명 플라스틱 평행 플레이트들 사이에 백혈구 성분 채집된 혈액의 유동을 포함한다. ECP 동안 관여된 유동 동력학의 상세한 분석을 허용하기 위해, UVA/8-MOP 노출에 독립적으로, 100 미크론 이격된, 단지 0.8 mm^2의 표면적을 갖는 소형 평행 플레이트를 사용하여 ECP의 유동 조건을 재현하였다. 상기 모델은 디지탈 현미경을 사용한 시각화를 허용하였다. 상기 모델을 사용하는 연구는 다음 순서를 밝혔다 (비디오 분석에 의해 결정됨): 유동 흐름으로부터 혈소판의 플레이트에 대한 초기 부착, 이어서 통과된 단핵구의 고정된 혈소판에 대한 일시적인 결합.

[0222] *DC 유도는 단핵구-혈소판 상호작용의 수와 상호관련된다.*

[0223] 상기 설명된 초기 정성적 관찰에 기반하여, 혈소판은 유동의 조건 하에 단핵구에서 DC로의 분화를 유도하는 것으로 가정되었다. 단핵구에서 DC로의 분화에 대한 혈소판의 영향을 시험하기 위해, 단핵구를 저밀도 (10±5/저배율 [lpf]), 중간 밀도 (44±20/lpf), 및 고밀도 (102±32/lpf)로 자가 혈소판으로 예비-코팅된 평행 플레이트

들 사이에 통과시켰다. 세포를 후모세혈관정맥 내의 벽 전단 응력과 유사한 0.5 다인/cm^2의 벽 전단 응력을 생성하는 유속으로 플레이트를 통해 통과시켰다. 단위 시간당 단핵구-혈소판 상호작용의 수는 혈소판의 증대된 밀도에 비례하여 증가하였다 (비디오 분석에 의해 결정됨). 고밀도 플레이트에서 평균 초당 52.3+15 단핵구-혈소판 상호작용/lpf이 관찰되었고, 중간 밀도 및 저밀도 플레이트에서 각각 초당 18.3±14 및 3.4±1 상호작용으로 감소하였다 (도 1a).

[0224] 밤새 인큐베이션 이후, DC 표현형을 발생한 세포의 백분율 및 전날 관찰된 단핵구-혈소판의 물리적 상호작용의 빈도 사이에 상관성이 관찰되었다 (도 1b). 증가하는 수의 단핵구-혈소판 상호작용은 DC 분화와 일치하는 마커, 막 HLA-DR 및 CD83을 발현하는 세포의 증가하는 비율과 상호관련되었다. 고밀도 혈소판-코팅된 플레이트에 노출된 단핵구의 평균 14.2%가 밤새 인큐베이션 후에 HLA-DR+/CD83+이었고, 이에 비해 중간 수준 및 낮은 수준의 혈소판으로 코팅된 플레이트에 노출된 단핵구에 대해서는 각각 4.9% 및 0.8%이었다.

[0225] *혈소판에 대한 단핵구 노출은 유전자 발현의 변화를 일으킨다.*

[0226] 혈소판 노출 이후 관찰된 단핵구 표현형의 설명된 변화를 보충 설명하기 위해, 유전자 발현의 변화를 평가하기 위해 RT-PCR을 수행하였다. 단핵구를 선행 섹션에 설명된 바와 같이 고밀도 또는 저밀도의 혈소판으로 코팅된 평행 플레이트들을 통해 통과시켰다. 밤새 인큐베이션 이후, RNA를 추출하고, RT-PCR을 수행하여 DC와 연관된 10개의 유전자에 대한 발현 수준을 결정하였다 (도 2). CD40 (성숙 DC 상에서 공지의 발현을 갖는 동시자극 분자) (Cella et al., 1996, 참고문헌 목록 참조)은 낮은 수준에 노출된 단핵구에 비해 고밀도의 혈소판에 노출된 단핵구에서 567% 초과로 상향조절되는 것으로 밝혀졌다. LAMP3 (DC 분화에 특이적인 마커) (de Saint-Vis at al, 1998, 참고문헌 목록 참조))은 398% 상향조절되었다. CD80은 APC 활성화 시에 상향조절되는 것으로 공지된 동시자극 분자이고 (Slavik et al., 1999, 참고문헌 목록 참조), 이것은 높은 수준의 혈소판에 노출된 단핵구에서 220% 상향조절되었다. CCR7 (림프 기관으로 DC 이동에서 역할을 하는 것으로 공지된 케모카인 수용체)은 376% 상향조절되었다. LOX1, CD83, CCR7, 및 ADAM 데시신 (모든 유전자는 DC와 연관된다) (Berger et al., 2010, 참고문헌 목록 참조)은 또한 높은 수준의 혈소판에 노출된 단핵구에서 상향조절되었다. FPRL2, GPNMB, 및 CD86은 높은 수준의 혈소판에 노출된 단핵구에서 모두 하향조절되었다. FPRL2는 활성화될 때 DC 성숙을 억제하는 것으로 공지된 수용체이고 (Kang et al., 2005, 참고문헌 목록 참조); GPNMB는 시토카인 생산을 감소시키는데 관여하는 단백질이고 (Ripoll et al., 2007, 참고문헌 목록 참조); CD86은 APC에 의해 발현되는 동시자극 분자이다.

[0227] *혈소판의 존재 하에 DC 유도는 정적 조건 하에 일어나지 않는다.*

[0228] 혈소판은 직접적 수용체-리간드 상호작용을 통해, 또는 시토카인 및 다른 분비된 매개체를 통해 단핵구에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다. 단핵구에서 DC로의 분화의 혈소판 유도에 유동 동력학이 요구되는지 결정하기 위해, 정적 조건 하에 혈소판의 역할을 시험하였다. 단핵구를 저농도 (<50,000/mm^3), 중간 농도 (100-200,000/mm^3) 및 고농도 (>400,000/mm^3)의 혈소판과 동시-배양하였고, 여기서 혈소판은 불활성 또는 활성 상태 (트롬빈의 첨가에 의해 유도된)이었다. 정적 조건 (전단 응력=0)에서 밤새 인큐베이션후에, 활성화된 또는 비-활성화된 혈소판이 유동의 부재 하에 단핵구의 DC 분화를 유도할 수 없었음을 발견하였다 (도 3 참조).

[0229] *유동 내에 현탁된 혈소판은 플레이트 상에 흡착된 혈청 단백질에 결합한다*

[0230] 피브로넥틴 및 피브리노겐을 비롯한, 혈장 내에 풍부하게 존재하는 몇몇 단백질은 유리 및 플라스틱 표면 상에 흡착하는 것으로 잘 알려져 있고; 따라서 혈소판 부착 및 활성화에 대한 부착성 혈장 단백질의 기여를 평가하였다. 평행 플레이트를 피브리노겐, 피브로넥틴, 혈장, 또는 염수로 예비-코팅하였다. 이어서, 비활성화된 혈소판을 0.2 내지 6.0 다인/cm^2 범위의 벽 전단 응력을 생성하는 전단 속도로 통과시켰다. 최고 농도의 혈소판이 피브리노겐으로 코팅된 플레이트에 부착하였다 (도 4). 피브로넥틴-코팅된, 혈장-코팅된, 및 비코팅된 플레이트에 대한 부착이 또한 관찰되었지만, 유의하게 더 낮은 정도였다 ($p < 0.05$). 유동의 부재 하에, 혈소판 부착은 모든 단백질 기질에 대해 동등하였다.

[0231] 피브리노겐 및 피브로넥틴은 모두 아미노산 서열 아르기닌(R)-글리신(G)-아스파르테이트(D)를 갖는 분절: RGD을 함유한다. RGD 분절은 많은 인테그린 수용체, 특히 인테그린이 활성 입체형태로 존재할 때 노출되는 베타 하위단위의 I/A 도메인과 상호작용하는 것으로 잘 공지되어 있다 (Xiong et al., 2002, 참고문헌 참조). 피브리노겐-코팅된 플레이트를 사용하는 실험에서, RGD 펩티드와 함께 혈소판의 예비-인큐베이션의 의해 혈소판 부착은 유의하게 변경되지 않았지만; 피브리노겐의 아미노산 400-411에 상응하는 펩티드 단편 (단백질의 감마 성분)과

함께 혈소판의 예비-인큐베이션에 의해 부착은 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$) (도 5a). 피브로넥틴-코팅된 플레이트를 사용하는 실험에서, RGD 펩티드와 함께 혈소판을 예비-인큐베이션하면 부착을 유의하게 감소시키는 반면, 피브리노겐의 아미노산 400-411에 상응하는 펩티드 단편과 함께 혈소판을 예비-인큐베이션하면 효과가 없었다 (도 5b). 흥미롭게도, 단백질의 RGD 도메인과 상호작용하는 것으로 알려진 인테그린의 I/A 도메인과는 달리, 피브리노겐의 감마 성분과 상호작용하는 인테그린의 영역은 인테그린의 불활성 상태에서 노출되는 것에 주목해야 한다 (Weisel et al., 1992, 참고문헌 참조). 따라서, 상기 데이터는 유동 내의 비활성화된 혈소판은 피브리노겐-코팅된 플레이트의 감마-성분에 결합함을 제안한다. 비활성화된 상태의 혈소판이 피브리노겐에 결합하는 가능성은 선행 문단에 설명된 피브리노겐-코팅된 플레이트에서 보인 보다 큰 수준의 혈소판 부착을 설명할 수 있다.

[0232] *혈소판은 플레이트에 부착되어 활성화된다*

[0233] 혈소판은 세포내 과립 내에 다양한 단백질이 저장되어, 생리학상 불활성 상태로 순환한다. 손상된 내피 또는 트롬빈과 같은 자극을 만나면, 혈소판은 활성화되고, 거의 즉각적으로 이들 세포내 단백질을 혈장 막으로 옮긴다 (Kaplan et al., 1979, 참고문헌 참조). 플라스틱 플레이트/흡착된 단백질에 대한 혈소판 부착이 잘 공지된 자극원에 의해 유발된 것과 유사한 혈소판 활성화를 일으키는 것으로 가정되었다. 상기 가설을 시험하기 위해, P-셀렉틴 (혈소판 활성화의 잘 공지된 마커)의 표면 발현을 부착 전후에 평가하였다. 부착 이전에, 6±3%의 혈소판이 P-셀렉틴을 발현하는 것으로 밝혀졌고, 여기서 평균 형광 강도 (MFI)는 12.4±6.9이고; 부착 이후에, P-셀렉틴 양성은 64±13% (MFI 98.2±14)로 증가하였다. 양성 대조군인 트롬빈으로 활성화된 혈소판은 71±18% P-셀렉틴 양성 (MFI 108.3±23)이었다. P-셀렉틴의 발현을 혈소판 부착의 30, 60 및 90분 후에 추가로 평가하였다; P-셀렉틴 발현은 모든 시점에 안정하게 남았고, 여기서 부착 90분 후 72±11%의 혈소판 P-셀렉틴 양성이고, 이것은 절차의 지속기간 동안 혈소판이 활성 상태로 남아있음을 나타낸다. αIIbβ3 (피브리노겐-결합 인테그린)의 평가에서 유사한 경향이 발견되었고, 여기서 상기 단백질의 표면 발현은 부착 이전에 4±3%에서 부착 후 49±18%로 증가하였다.

[0234] *단핵구는 활성화된 혈소판 상에 발현된 P-셀렉틴 및 RGD-함유 리간드와 상호작용한다.*

[0235] 비디오 상에 관찰된 단핵구-혈소판 상호작용을 2개의 카테고리로 나누었다: (1) 3초 미만 (46 프레임) 동안 일어나는 접촉으로서 임의로 규정된 단기간, 및 (2) 안정한 결합을 비롯하여, 3초 초과 동안의 접촉으로서 규정된 장기간. ECP 시스템 내의 혈소판은 활성화된 상태로 존재하고, 활성화된 혈소판은 P-셀렉틴 및 RGD 함유 단백질 (예를 들어 피브로넥틴, 피브리노겐, 및 비트로넥틴)을 포함한 다수의 단백질을 발현하는 것이 이전에 결정되었으므로, 존재하는 경우에, 단기간 또는 장기간 상호작용에서 이들 단백질의 관여를 결정하고자 하였다. 플레이트를 혈소판으로 예비-코팅하고, 4개의 조건을 시험하였다: (1) 비관련 이소형 대조군으로 예비-처리한 혈소판, 및 비처리한 단핵구 (P+RGD+); (2) 비관련 이소형 대조군으로 예비-처리한 혈소판, 및 RGD 펩티드로 예비-처리한 단핵구 (P+RGD-); (3) 항-P-셀렉틴으로 예비-처리한 혈소판, 및 비처리한 단핵구 (P-RGD+); (4) 항-P-셀렉틴으로 예비-처리한 혈소판, 및 RGD 펩티드로 예비-처리한 단핵구 (P-RGD-). 단핵구를 RGD 펩티드로 예비-처리하면, 혈소판에 의해 발현된 RGD-함유 단백질과 상호작용하기 위해 이용가능한 유리 RGD-인식 수용체의 수의 감소를 일으킬 것으로 가정하였다. 따라서, 시험한 4개의 조건은 2개의 혈소판 리간드, 즉 P-셀렉틴 및 RGD-함유-단백질에서 잠재적인 상호작용의 모든 순열을 나타낸다. 도 6에 제시된 바와 같이, 단기간 및 장기간 상호작용은 둘 모두 RGD 및 P-셀렉틴이 모두 차단되지 않을 때 (P+RGD+) 최대였고; 모든 다른 조건에서 상호작용의 수준을 상기 최대값의 백분율로서 표현하였다. 항-P-셀렉틴 단독으로 차단하면 (P-RGD+), 거의 0로 단기간 및 장기간 단핵구-혈소판 상호작용의 감소를 일으켰다 ($p < 0.01$; 도 6, 또한 비디오 분석에 의해 확인됨). 이와 반대로, RGD 단독으로 차단하면 (P+RGD-), 단기간 상호작용의 수를 유의하게 변경시키지 않았지만, 장기간 단핵구-혈소판 상호작용을 44% 감소시켰다 ($p < 0.05$; 도 6). P-셀렉틴 및 RGD를 동시에 차단하면 (P-RGD-), P-셀렉틴만을 차단할 때 보이는 것과 유사한 패턴을 생성시켰고, 여기서 장기간 및 단기간 상호작용은 둘 모두 거의 0으로 감소하였다. 4개의 조건 각각에서 관찰된 상호작용의 패턴에 기반하여 가장 적절한 결론은 다음과 같다: (1) P-셀렉틴은 주로 단기간 상호작용을 담당하고; (2) 혈소판에 의해 발현된 RGD-함유 단백질은 장기간 상호작용에 관여하지만, 단기간 상호작용에 관여하지는 않고; (3) P-셀렉틴과 단핵구 상호작용은 혈소판에 의해 발현된 RGD-함유 단백질과 단핵구 상호작용의 상류에서 일어날 것이다. 상기 마지막 결론은 P-RGD+의 조건은 단기간 및 장기간 상호작용을 모두 거의 0으로 감소시킨 반면, P+RGD- 조건은 단지 장기간 상호작용만을 감소시켰다는 관찰에 기반한 것이다. 상호작용이 순차적이지 않으면, P-RGD+의 조건은 장기간 상호작용의 면에서 P+RGD+와 유사한 결과를 생성해야 한다. 또한, 상호작용의 순서, 즉 P-셀렉틴이 RGD-상호작용의 상류에서 작용하는 것은 P+RGD-의 조건만이 장기간 상호작용에 영향을 미치는 반면, P-RGD+의 조건은 P-RGD-와 유사한 결과를

생성한다는 발견에 의해 명백하다.

[0236] *P-셀렉틴에 대한 단핵구 노출은 하류 단핵구 인테그린-활성화를 일으킨다.*

[0237] 인테그린 수용체는 그들의 열린 입체형태에서 RGD-함유 리간드와 상호작용하는 것으로 공지되어 있다 (Ruoslathi et al., 1996, 참고문헌 참조). β1 인테그린이 그의 열린 입체형태로 존재할 때에만 노출된 에피토프를 인식하는 항체를 사용하여, 모델을 통한 유동 전후의 단핵구 인테그린의 입체형태를 평가하였다. 도 7은 단기간 단핵구-혈소판 상호작용의 수가 증가함에 따라, 유동 직후 그들의 열린 입체형태로 인테그린을 발현하는 단핵구의 백분율이 상응하게 증가하였음을 보여준다.

[0238] 흑색선은 적은 수의 혈소판 상호작용 (< 5.1 + 2/lpf x sec)을 받은 단핵구의 9%에 비해, 많은 수의 혈소판-상호작용 (> 61 ± 19/lpf x sec)을 받은 단핵구의 평균 71%가 활성 형태의 β1을 발현하였음을 보여준다. 이들 결과는 부착성 혈소판을 비관련 이소형 대조군으로 예비-처리함으로써 유의하게 영향을 받지 않았다 (회색선). 이와 반대로, 혈소판을 항-P-셀렉틴으로 예비처리하면 단핵구-혈소판 상호작용을 거의 0으로 감소시켰고, 이들 조건에서 유동으로부터 나타나는 단핵구 (파선)는 그들이 노출되는 혈소판의 밀도에 무관하게 낮은 수준의 활성 β1 인테그린을 나타냈다. 플레이트를 통한 통과 이전의 모든 세포 집단은 유사한 낮은 수준의 기준선 인테그린 활성화 (<10%)를 나타냈음은 주목할만하고; 따라서, 단기간 단핵구-혈소판 상호작용에서 보인 차이는 유동 전 인테그린 입체형태의 차이의 결과가 아니었다.

[0239] *DC 분화를 위해 P-셀렉틴에 대한 단핵구 노출이 요구된다*

[0240] 혈소판 P-셀렉틴에 대한 단핵구-혈소판 상호작용의 의존성 때문에, 시간 0에서 P-셀렉틴에 대한 단핵구 노출, 및 시간 18-시간에 밤새 인큐베이션 후에 단핵구에 의해 나중에 발달된 표현형 사이의 관계가 존재하는지 결정하기 위해 준비하였다 (도 8). 비처리하거나 (비차단하거나), 항-P-셀렉틴 또는 이소형 대조군으로 예비처리한, 고밀도 (108±36/lpf)의 혈소판으로 코팅된 평행 플레이트를 통해 단핵구를 통과시켰다. 비차단된 혈소판에 노출된 단핵구의 15.5±4%는 밤새 인큐베이션 후에 막 HLA-DR+/CD83+ (성숙하는 DC의 마커)이 되었고, 그의 13±4%는 비관련 이소형 대조군으로 차단시킨 혈소판에 노출되었다. 이와 반대로, 항-P-셀렉틴으로 차단시킨 혈소판에 노출된 단핵구의 단지 3±2%가 밤새 인큐베이션 후에 HLA-DR+/CD83+으로 되었다.

[0241] **실험 2 - 면역억제성 수지상 세포에 대한 추가의 분자 마커의 확인**

[0242] **물질 및 방법**

[0243] *샘플 수집 및 단핵구 농축*

[0244] 말초 혈액 시료는 예일 인간 연구 윤리심의 위원회의 지침하에 건강한 대상체로부터 얻었고, 헬싱키 선언에 따라 고지 동의서를 제공하였다. PBMC를 피콜-하이파크 구배 (이소림프(Isolymph), 씨티엘 사이언티픽(CTL Scientific)) 위로 원심분리에 의해 단리하였다. 1) 덱사메타손 용량-적정 실험을 위한 플라스틱 부착 (순도: 71.6±5.6% $CD14^+$); 2) PUVA 용량-적정 실험을 위한 CD14 자기 비드 양성 선택 (밀테나이이 바이오텍(Miltenyi Biotec)) (순도: 88.1±3.5% $CD14^+$), 및 3) LPS 자극 실험을 위한 단핵구 단리 키트 II (밀테나이이 바이오텍) (순도: 83.8±3.8% $CD14^+$)에 의해 새로 단리된 PBMC로부터 단핵구를 농축시켰다.

[0245] *단핵구-유래 수지상 세포 (MoDC)의 생성*

[0246] 단핵구를 6-웰 및 12-웰 폴리스티렌 조직 배양물 플레이트 내에서 37℃ 및 5% CO_2에서, 열-불활성화된 15% AB 혈청 (제미니) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 보충한 RPMI-1640 (깁코) (이제 완전 배지로서 칭함) 내에서 5 x 10^6 세포/mL의 밀도로 배양하였다. 800 IU/mL의 재조합 인간 GM-CSF (알앤디 시스템즈) 및 1000 IU/mL의 재조합 인간 IL-4 (알앤디 시스템즈)를 36 hr 동안 배양물에 첨가하여 설명된 바와 같이 단핵구의 DC 분화를 유도하였다.

[0247] *8-MOP 및 UVA 광 처리*

[0248] 배양물을 8-MOP (유바덱스(Uvadex), 20 ㎍/mL)와 함께 30 min 동안 암소에서 인큐베이션한 후, 일련의 12개 선형 형광 튜브를 포함한 탁상용UVA 광 박스를 사용하여 방사선 조사하였다. 튜브는 320 내지 400 nm 범위의 UVA 광을 방출하였다. UVA 복사조도 (출력, W/m^2)를 포토다이오드를 사용하여 측정하였다. 측정된 복사조도 및 시스템의 다양한 성분의 흡수 특성이 주어지면, 주어진 용량의 UVA 방사선 (J/cm^2)을 전달하도록 세포를 노출시키

기 위해 필요한 시간 (sec)을 결정하는 것이 가능하였다.

[0249] *MoDC/림프구 동시-배양*

[0250] 플라스틱 부착 동안 제거된 비-부착성 세포 (순도: 66.0±4.5% $CD3^+$)를 이제 일반적으로 림프구로서 칭할 것이다. 림프구를 8-MOP (100 ng/mL) 및 UVA (1 J/cm^2)로 처리하고, PBS로 세척하고, 완전 배지 내에서 37℃ 및 5% CO_2에서 PUVA-처리된 또는 비처리-MoDC와 함께 5 또는 10 림프구 대 1 MoDC의 비로 동시-배양하였다. 24 hr 동안 100 nM 덱사메타손 (시그마)으로 처리한 MoDC가 양성 대조군으로서 역할을 하였다. 24 hr 후에, 세포를 수거하고, MoDC를 재-정제하였다. RNA가 림프구로부터 유의한 양으로 단리되지 않도록 보장하기 위해, CD11c 자기 비드 (밀테나이이 바이오텍) 양성 선택을 이용하여 모든 배양물로부터 MoDC를 재-정제하는 것이 중요하였다 (순도: 96.4±1.0% $CD11c^+$). $CD11c^+$ MoDC를 완전 배지 내에 0.5-1.0 x 10^6 세포/mL로 재-플레이팅하고, 100 ng/mL LPS (시그마)로 자극하였다. LPS 자극의 24 hr 후에, RNA 단리 및 면역표현형 결정을 위해 세포를 수거하고, 시토카인 정량을 위해 상청액을 수집하였다. 음성 대조군으로서, 평행군에는 LPS를 사용하지 않았다.

[0251] *siRNA 실험*

[0252] 오프-타겟 예측 알고리즘을 갖는, 사일런서(Silencer) 셀렉트 예비-설계되고 인증된 GILZ siRNA (인비트로겐 (Invitrogen))를 사용하여 GILZ 발현을 녹다운시켰다. Mo-수지상 세포를 리포펙타민(Lipofectamine) RNAiMAX 시약 (인비트로겐)을 사용하여 형질감염시켰다. RNA_i 이중체 및 리포펙타민 시약을 20 min 동안 함께 인큐베이션한 후, MoDC 배양물에 첨가하고 2 hr 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 형질감염된 MoDC를 MoDC/림프구 동시-배양에 대해 설명된 것과 동일한 방식으로 처리하였다. MoDC를 또한 스크램블 siRNA로 형질감염시켰다.

[0253] *면역표현형 결정*

[0254] 모노클로날 항체는 HLA-DR, CD80, CD83, CD3, CD86, CD14, CD11c 및 GILZ를 포함하였다. 항체는 베크만 쿨터 및 이바이오사이언스(eBioscience)로부터 얻고, 그들의 예비결정된 최적 희석도로 사용하였다. 아폽토시스를 아넥신-V 아폽토시스 검출 키트 (이바이오사이언스)를 사용하여 평가하였고, 여기서 아넥신-V는 아폽토시스성 세포의 표면 상의 포스파티딜세린 (PS)을 인식한다. 7-AAD는 세포 생존성 염료로서 PI를 대체하였다. 아넥신-V^+/7-AAD^- 표현형을 나타내는 세포를 조기 아폽토시스성 세포로서 분류하고, 아넥신-V^+/7-AAD^+ 표현형을 나타내는 세포를 후기 아폽토시스성 세포로서 분류하였다. 이중 막 및 세포질내 염색은 인트라프렙 고정 및 투과화 키트 (베크만 쿨터)를 사용하여 수행하였다. 배경 염색은 적절한 이소형 및 형광-하나의 대조군을 사용하여 확립하였다. 면역형광은 2% 파라포름알데히드를 사용한 고정의 2 hr 이내에 FACSCalibur L (비디 바이오사이언시즈)을 이용하여 분석하였다. 각각의 군에 대해 최소 10,000 이벤트를 수집하였다.

[0255] *정량적 실시간 PCR*

[0256] RNA를 $CD11c^+$ MoDC로부터 온-칼럼 DNase I 처리 (퀴아젠)와 함께 RNeasy 미니 키트 (퀴아젠) 및 QIAShredder 칼럼 (퀴아젠)를 사용하여 단리하였다. RNA 수득율 및 순도는 나노드롭 ND-1000 분광광도계를 사용하여 평가하였다. cDNA를 고용량 cDNA 역전사 키트 (어플라이드 바이오시스템즈)를 사용하여 96-웰 써모사이클러 (엠제이 리서치 PTC-200)에서 수득하였다. TaqMan 실시간 PCR을 사용하여 GILZ, CD80, 및 CD86의 전사체를 검출하였다. 프라이머 및 프로브는 예비-설계되고 인증된 Taqman 유전자 발현 검정 (어플라이드 바이오시스템즈)으로서 수득하였다. SYBR 그린 실시간 PCR (어플라이드 바이오시스템즈)을 이용하여 IL-12, IL-10, IL-6, TNF-알파, 및 TGF-β의 전사체를 검출하였다. 프라이머는 Primer3Plus를 사용하여 인트론 연결부에 걸치도록 설계되었다. 단일 생성물을 확인하기 위해 프라이머 용융 곡선을 얻었다. HPRT-1 및 GAPDH를 참조 유전자로서 사용하였다. 샘플을 7500 실시간 PCR 시스템 (어플라이드 바이오시스템즈) 상에서 삼중으로 실행하였다. 델타-델타 C(t) 방법을 이용하여 변화 배수를 계산하였다.

[0257] *시토카인 정량*

[0258] 배양 상청액을 IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN-γ, TNF-α, RANTES, MCP-1, 및 MIP-1β에 대해 자기 비드를 사용하는 멀티플렉스 형식으로 분석하였다 (바이오라드 래보래토리스(BioRad Laboratories)). siRNA 실험을 위해, 상청액을 IL-10 (알앤디 시스템즈) 및 IL-12p70 (엔조 라이프 사이언스(Enzo Life Science))에 대해 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA) 키트를 사용하여 분석하였다. 모든 샘플 및 표준물을 이중으로 실행하였고, 루미

넥스 (LUMINEX)의 루미넥스 200, 또는 바이오텍(BioTek)의 바이오텍 EL800을 사용하여 분석하였다.

[0259] *통계적 분석*

[0260] 군들 사이의 통계적 비교를 위해 스튜던트 t-검정을 사용하였고, 여기서 p 값 < 0.05가 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 차별 유전자 발현은 ≥ 2.5배 변화 및 p-값 < 0.05에서 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0261] **결과**

[0262] *단핵구가 미성숙 MoDC로 분화할 때 GILZ의 발현은 신속하게 하향조절된다.*

[0263] 새로 단리된 $CD14^+$ 단핵구는 GILZ를 발현하지만, 미성숙 MoDC로 분화할 때 GILZ를 99% 초과로 신속하게 하향조절한다 (도 10A). GILZ mRNA의 감소는 GILZ 단백질 수준의 61% 감소에 의해 확인되었다 (도 10B). GILZ 하향조절은 CD14 (단핵구-특이적 마커, [Zhou et al., 참고문헌] 참조)의 발현 감소, 및 세포질 CD83 (미성숙 MoDC 마커, [Klein et al., 참고문헌] 참조)의 발현 증가와 상호관련된다.

[0264] 중요하게는, MoDC는 낮은 막 CD83 (성숙 DC 마커, [Renzo et al., 참고문헌] 참조, p = 0.16)를 발현하여, 미성숙으로 남아있었다. 덱사메타손 (dex)으로 처리한 후 MoDC는 GILZ를 용량-의존 방식으로 상향조절하였다 (도 10C). 100 nM dex로 24 hr 동안 처리를 MoDC에서 GILZ 발현을 유도하기 위한 양성 대조군으로서 선택하였다 (Dex-수지상 세포) (도 10D).

[0265] 8-MOP 또는 UVA 처리는 단독으로는 GILZ 발현을 유발하지 않았다 (도 10E). 그러나, MoDC를 8-MOP 및 UVA 광의 조합으로 처리할 때 (PUVA-수지상 세포), GILZ 발현은 5.5배 증가하였다. GILZ의 유도는 처리 24 hr 후에 피크에 도달하고 72 hr 동안 유의하게 상승되어 유지되는 느린 시간 경로를 나타냈다 (도 10F). 비교하면, Dex-수지상 세포는 처리 2 hr 후 정도로 적게 GILZ를 상향조절하였다.

[0266] *8-MOP 및 UVA 광의 조합으로 처리한 미성숙 MoDC는 GILZ를 상향조절하고, 면*역관용성 면역억제 표현형을 취한다.

[0267] 이어서, GILZ 발현에 대한 PUVA 용량-의존성 효과가 존재하는지 여부를 검사하였다. 1 J/cm^2 UVA 및 100 또는 200 ng/mL 8-MOP로 처리한 MoDC는 GILZ를 각각 2.9배 및 4.4배 상향조절하였다 (도 11A). 유사한 용량-의존 현상이 50 ng/mL의 8-MOP 농도에서 시작하여 2 J/cm^2에서 관찰되었다. 0.5 J/cm^2로 처리하면 8-MOP 농도가 200 ng/mL에 도달할 때까지 GILZ 발현에 대해 효과가 없었고, 4 J/cm^2로 처리하면 높은 수준의 비-특이적 세포 사멸을 일으켰다 (데이터를 제시하지 않음). 10^6개 염기쌍 당 형성된 광부가물의 수는 8-MOP 농도 및 UVA 용량의 곱에 직접 관련된다 (Gasparro et al., 참고문헌 참조). 8-MOP 및 UVA의 곱이 100에 도달할 때, GILZ는 3배 상향조절되고, 곱이 200 및 400로 증가할 때, GILZ는 각각 4.8배 및 8.6배 상향조절되었다 (도 11B).

[0268] 조기 아폽토시스 $CD11c^+$ 세포의 백분율은 시험한 모든 용량의 8-MOP에 대해 1 J/cm^2에 비해 2 J/cm^2에서 최소한으로 ($p > 0.05$) 더 높았다 (도 11C). 2 J/cm^2 및 200 ng/mL에서, 비처리 MoDC에 비해 조기 아폽토시스 $CD11c^+$ 세포의 백분율이 증가하였다 (도 11C). 후기 아폽토시스 $CD11c^+$ 세포의 백분율은 시험한 모든 용량의 8-MOP에 대해 1 J/cm^2에서 13% 미만, 및 2 J/cm^2에서 16% 미만으로 남았다 (도 11D). 또한, 점 도표는 상승 용량의 PUVA의 아폽토시스유도 효과에 대한 MoDC의 상대적인 저항성을 강조한다 (도 11E). 배양물로부터 회수된 세포의 수는 1 또는 2 J/cm^2로 처리한 임의의 군에서 통계적으로 상이하지 않았고 (데이터를 제시하지 않음), 90% 초과의 $CD11c^+$ 세포 (범위 91.0-97.5%)가 처리 후에 수거되었다.

[0269] 이와 반대로, 림프구는 1 J/cm^2 및 100 ng/mL으로 처리의 2 hr 후와 같이 조기에 아넥신-V를 나타낸다 (데이터를 제시하지 않음). 100 ng/mL 및 1 J/cm^2로 처리한 MoDC와 대조적으로 (도 11F), 동일한 용량의 PUVA의 처리 24 hr 후에, 조기 아폽토시스성 림프구의 백분율은 비처리 MoDC에서 6.6%로부터 PUVA-수지상 세포에서 44.3%로 증가하고, 후기 아폽토시스성 림프구의 백분율은 4.5%에서 33.7%로 증가하였다 (도 11G). 림프구의 64.3±3.2%가 처리 24 hr 후에 아넥신-V^+이었음을 고려하면, PUVA-처리 림프구를 후속적으로 아폽토시스성 림프구 (ApoL)로서 칭한다.

[0270] GILZ의 PUVA 용량-의존성 유도는 CD80, CD86, 및 CD83의 세포 표면 발현의 감소와 상호관련된다 (도 12A, 3B).

이들 마커의 하향조절은 1 및 2 J/cm^2에 대해 100 ng/mL의 8-MOP 농도에서 시작하여, GILZ의 유도와 평행을 이루었다 (도 11B 참조). 8-MOP 및 UVA의 곱이 100을 초과하면, CD83, CD80 및 CD86 발현은 각각 31%, 30% 및 54% 감소하고, HLA-DR 발현은 38% 증가하였다.

[0271] *아폽토시스성 림프구에 노출된 MoDC는 GILZ를 상향조절하고, LPS-유도 완전* 성숙에 저항성이다.

[0272] PUVA 및 아폽토시스성 세포에 대한 노출의 개별 기여도를 나누기 위해, MoDC를 먼저 다양한 비율의 ApoL과 함께 동시-배양하였다. GILZ는 ApoL 용량-의존 방식으로 상향조절되었다 (도 13A). PUVA-수지상 세포가 ApoL에 노출될 때, GILZ는 단독 배양한 PUVA-수지상 세포에서보다 더 높은 수준으로 발현되었다 (도 13B). ApoL에 노출된 PUVA-수지상 세포는 또한 ApoL에 노출된 비처리 MoDC에서보다 더 높은 수준으로 GILZ를 발현하였다 (각각 6.7배 및 3.6배 더 높음). GILZ mRNA가 상향조절된 모든 군에서 GILZ 단백질 수준이 상응하게 1.5배 증가하였다 (도 13C). GILZ의 유도는 조기 또는 후기 아폽토시스 $CD11c^+$ 세포의 수의 증가에 관련되지 않았고, 이것은 모든 군에서 <12% 조기 아폽토시스 (범위 3.8-11.4%) 및 후기 아폽토시스 (범위 6.3-11.5%) $CD11c^+$ 세포가 GILZ의 상향조절을 나타냈기 때문이다.

[0273] 비처리 MoDC보다 2.5배 초과로 GILZ를 발현하는 MoDC는 LPS에 의한 완전 성숙에 저항성이고, 반-성숙한 면역관용성 표현형을 나타냈다. LPS 자극은 GILZ를 상향조절하는 MoDC에서 CD80 발현을, 비처리 MoDC에서 LPS 자극 후 보인 수준의 단지 50%로 증가시켰고 (도 13D, 범위 0.48-0.57%), CD86 발현을 비처리 MoDC의 단지 45%로 감소시켰다 (도 13D, 범위 0.42-0.47%). HLA-DR 및 CD83에 대해 유사한 결과가 얻어졌다 (도 14E, 범위: LPS 후 비처리 MoDC의 각각 47-65% 및 23-57%). 또한, GILZ를 상향조절하는 MoDC는 qRT-PCR에 의해 평가할 때 비처리 MoDC의 CD80 mRNA의 6%를 발현하고 (범위 4.5-7.5%), 비처리 MoDC의 CD86 mRNA의 50%를 발현하였다 (범위 12.4-85.1%).

[0274] *GILZ를 발현하는 MoDC는 면역관용성 시토카인 프로파일을 나타내고, GILZ의* 녹다운은 IL-10 대 IL-12p70 비를 감소시킨다.

[0275] 도 13B에 설명된 바와 같이 동시-배양물로부터 상청액을 수거하였다. Dex-수지상 세포는 GILZ를 4.29배 상향조절하고 (도 13B 참조), IL-10의 생산을 증가시키고 (도 14A), 시험한 모든 전염증성 시토카인 (도 14B, 14C) 및 케모카인 (도 14D, 14E)의 생산을 감소시켰다. 비교하면, PUVA-수지상 세포는 GILZ를 2.78배 상향조절하고 (도 13B 참조), IL-10의 생산을 증가시키고, TNF-α 및 IFN-γ을 제외한 시험한 모든 전염증성 시토카인 및 케모카인의 생산을 감소시켰다. ApoL에 노출된, PUVA-수지상 세포 또는 비처리 MoDC는 단독 배양한 PUVA-수지상 세포보다 더 높은 수준으로 GILZ를 발현하였다 (각각 3.6배 및 6.7배 더 높음; 도 13B 참조). 이들 2개의 군은 IL-10의 생산을 증가시키고, 시험한 모든 전염증성 시토카인 및 케모카인의 생산을 감소시켰다. 시토카인 수준은 RNA 수준에서 확인되었고, 여기서 GILZ를 상향조절한 MoDC는 또한 비처리 MoDC의 8배 초과로 IL-10 mRNA의 상향조절을 보여주었다 (범위 5.5-11.8, $p < 0.01$). IL-12, TNF-α, 및 IL-6의 감소가 또한 RNA 수준에서 확인되었다 (데이터를 제시하지 않음). TGF-β는 GILZ를 상향조절하는 MoDC에서 2.5배 상향조절되었다 (데이터를 제시하지 않음). TGF-β는 멀티플렉스 분석에 포함되지 않고, 따라서 mRNA 수준에서만 분석되었다.

[0276] 면역관용성 수지상 세포는 증가된 IL-10 대 IL-12p70 비를 특징으로 하므로, IL-10 대 IL-12p70 비는 면역관용성의 유용한 지표이다 ([Steinman et al., 참고문헌] 참조). IL-10 대 IL-12p70의 비는 비처리 MoDC에서 6.7로부터 Dex-수지상 세포에서 67.7로 증가하였다. 유사하게, IL-10 대 IL-12p70 비는 PUVA-수지상 세포에서 38.7로, 및 비처리 MoDC 및 ApoL에 노출된 PUVA-수지상 세포에서 각각 89.4 및 114.9로 증가하였다 ($p < 0.05$).

[0277] GILZ의 유도가 면역관용성 시토카인 프로파일을 매개하는지 여부를 평가하기 위해, MoDC를 siRNA로 형질감염시켜 GILZ 발현을 녹다운시켰다. GILZ siRNA로 형질감염시키면 Mo-수지상 세포에서 GILZ 발현을 68% 감소시켰다 (도 15A, 범위 59-79%). 스크램블 siRNA로 형질감염시키면 GILZ 발현을 유의하게 변화시키지 않았다. 또한, 비-형질감염된 군에 비해 siRNA로 형질감염시킨 임의의 군으로부터 회복한 세포의 수에서 유의한 차이가 없었다 (데이터를 제시하지 않음).

[0278] 비처리 MoDC보다 2.5배 더 높게 GILZ를 상향조절하는 처리된 MoDC는 보다 높은 수준의 IL-10을 생산하고 (도 15B), GILZ의 녹다운은 IL-10 생산을 39% 감소시켰다 (범위 34-48%, $p < 0.05$). 비처리 MoDC보다 2.5배 더 높게 GILZ를 상향조절하는 처리된 MoDC는 또한 더 낮은 양의 IL-12p70을 생산하고 (도 15C), GILZ의 녹다운은 IL-12p70 생산을 188% 증가시켰다 (범위 149-214%, $p < 0.05$). 스크램블 siRNA로 처리하면 IL-10 또는 IL-

12p70의 생산에 대해 감지할만한 효과가 없었다. GILZ의 녹다운은 GILZ 유도 후에 상승된 IL-10 대 IL-12p70 비를 감소시켰다. GILZ siRNA로 처리한 Dex-수지상 세포는 IL-10 대 IL-12p70 비를 비-형질감염된 MoDC에서 15.3에서 형질감염된 Dex-수지상 세포에서 3.9로 감소시켰다. PUVA-수지상 세포에서, 비는 비-형질감염된 MoDC에서 8.4에서 PUVA-수지상 세포에서 2.9로 감소하였고, 비처리 MoDC 및 ApoL에 노출된 PUVA-수지상 세포에서, 각각 18.1에서 7.8로 및 28.4에서 8.3으로의 감소가 관찰되었다.

[0279] 이들 결과는 다른 면역억제성 매개체와 마찬가지로, PUVA가 GILZ의 발현을 유도하고, 동시-자극성 분자 CD80 및 CD86, 및 성숙 마커 CD83의 낮은 발현을 특징으로 하는 면역관용성 면역억제성 수지상 세포를 생성함을 입증한다. GILZ 유도는 IL-10 생산의 증가, 및 IL-12p70을 포함한 전염증성 시토카인 및 케모카인 생산의 감소를 특징으로 하는, 면역관용성 시토카인 프로파일을 향한 극성화를 위해 필요하다. 이들 결과는 GILZ를 아폽토시스성 세포의 면역억제 효과를 매개하는 분자 스위치(switch)로서 추가로 시사한다.

[0280] **실험 3 - 면역자극성 수지상 세포에 대한 추가의 분자 마커의 확인**

[0281] *환자 샘플*

[0282] UVAR XTS 광분리반출법 시스템 (테라코스)을 사용하는 ECP를 겪는 환자로부터 백혈구를 예일 인간 연구 윤리심의 위원회의 지침하에 얻었다. 헬싱키 선언에 따라 고지 동의서를 제공하였다. 분취액을 3개 시점에 입수하였다: 처리 전 (ECP 이전), 8-MOP/자외선 A (UVA) 노출 직후 (ECP 제0일), 또는 1-L 혈소판 저장 백 (PL-2410; 박스터(Baxter)) 내에서 처리된 혈액 단핵 백혈구의 18시간 인큐베이션 후 (ECP 제1일).

[0283] *정상 대상체*

[0284] ECP가 건강한 대상체로부터 단핵구를 DC로 전환하도록 유도하는지 여부를 결정하기 위해, 정상 대상체로부터 단핵 백혈구를 2가지 방식으로 검사하였다.

[0285] 정상 대상체 (N = 3)로부터 백혈구 성분 채집한 백혈구를 처리전 (ECP-이전), ECP 직후 (ECP 제0일), 및 ECP 18시간 후 (ECP 제1일)에 연구하였다. UVA 광원 및 플라스틱 노출 플레이트를 포함한 탁상용 장치는 임상 ECP 시스템의 실험실 재생, 및 평행 RNA 단리, 면역표현형 결정, 및 기능 연구를 위한 샘플 접근을 가능하게 하였다. 별법으로, 정상 대상체로부터 혈액의 단위를 이송 백 내로 취하고, 처리된 환자 (N = 3)와 동일한 방식으로 ECP 처리 장치를 통해 통과시켰다. 정상 혈액의 단위로부터 얻어진 세포를 마이크로어레이 및 항원 제시 검정을 위해 사용하였다.

[0286] *소랄렌 첨가*

[0287] ECP 동안 일상적으로 이루어지는 바와 같이, 표준 8-MOP 농축 용액 (테라코스)를 임상 ECP 장치 및 실험실 모델 시스템에 직접 첨가하였다. 상기 도입 방식은 임상 절차 및 실험 내내 정확한 100-200 ng/mL 농도를 가능하게 하였다.

[0288] *밤새 배양*

[0289] ECP에서, 세포는 환자에게 즉시 재주입되었기 때문에 처리된 단핵구에서 표현형 및 기능의 변화를 검사하는 것은 가능하지 않았다. 따라서, ECP 후에, 유도된 단핵구 유전자 활성화, 성숙 및 기능을 연구하기 위해 세포를 18시간 동안 배양하였다 (RPMI 1640/15% 자가 혈청). ECP 이전에 (ECP-이전) 및 직후에 (ECP 제0일), 환자 및 정상 대상체 샘플을 피콜-하이파크 구배 위로 원심분리에 의해 단리하였다. 세포를 7.5% AB 혈청, 7.5% 자가 혈청 (제미니 바이오-프러덕츠)을 보충한 RPMI-1640 배지 (깁코) 내에 재현탁하고, (환자에 대해) 6-웰 폴리스티렌 조직-배양물 플레이트 내에서 5 x 10^6 세포/mL의 밀도로 및 박스터 혈소판 저장 백 (정상 대상체에 대해, 37℃, 5% CO_2) 내에서 배양하였다. 밤새 배양 후에 (ECP 제1일), 단핵구 농축을 수행하기 전에 세포를 수거하였다. 비교 표현형 분석을 위한 DC를 생성하기 위해, 세포를 RPMI 1640/15% 혈청 내에서 1 mL의 GMCSF 및 IL4 (25 ng/mL; 알앤디 시스템즈)의 존재 하에 6일 동안 배양하였다.

[0290] *단핵구 집단의 자기 비드 농축*

[0291] ECP가 단핵구를 수지상 세포 성숙 경로로 향하도록 하는 유전자를 활성화하는지 여부를 결정할 수 있기 위해, 단핵구 물리적 또는 세포 막 동요를 최소화하면서, 전사체 분석에 대한 림프구의 기여를 제거하는 부드러운 음성 단핵구 농축 방법을 개발할 필요가 있었다. 친화도 칼럼을 통한 단회 통과에 의해 단핵 세포 풀로부터 단핵구를 농축하였다. 상기 음성 선택 방법은 물리적 동요를 제한하는 반면, 관련 모노클로날 항체 (항-CD4, CD8, CD19)에 접합된 자기 마이크로비드 (밀테나이이 바이오텍)에 부착성인 림프구가 결핍되었다. 그러나, ECP-손상

된 림프구에 의한 림프구 마커의 표면 디스플레이 감소가 T 및 B 세포의 분획이 칼럼 내의 체류로부터 벗어나도록 허용하기 때문에, 60%-80%를 넘는 ECP 제1일 단핵구의 농축은 어려운 것으로 입증되었다. 단핵구 순도를 추가로 향상시키기 위한 친화도 칼럼을 통한 반복 통과는 선택사항이 아니었고, 그것은 상기 방안이 수동 여과시킨 단핵구의 물리적 동요를 악화시키기 때문이다. 우연히, 일련의 분석으로, 림프구의 ECP 우선적 손상으로 인해 DC 유전자 활성화의 수준의 정확한 평가를 위해 단핵구의 완전 정제가 필요하지 않게 되었음이 밝혀졌다. UVA-활성화된 8-MOP에 대한 극도의 감수성 때문에, ECP-처리된 림프구의 99%는 밤새 인큐베이션 후에 아폽토시스성이었다 (APO2-PE, 트리판 블루(Trypan blue), 및/또는 아넥신-플루오레세인 이소티오시아네이트 FITC/프로피듐 아이오다이드를 사용한 염색에 의해 결정할 때). ECP는 전반적 림프구 아폽토시스를 일으키므로, ECP 제1일 분획 내의 생존 단핵 백혈구의 90%-95%가 단핵구였다. 상기 현상은 다음과 같이 수행하고 95%를 초과하는 단핵구 순도를 생성시키는, 아폽토시스성 림프구의 다수 단계의 자기 비드 제거가 연구된 세포 집단에서 관찰된 유전자 발현의 수준을 변경하지 않는다는 관찰을 설명한다. 상기 비교를 달성하기 위해, 자기 비드 및 이지셉 (EasySep) 자석을 사용한 음성 선택 프로토콜을 채택함으로써 단핵구 정제 절차를 변형시켰다. 말초 혈액 단핵 세포를 저속 (10분 동안 120 g)으로 원심분리하여 혈소판을 제거하였다. 이어서, 세포를 다음 변형과 함께 제조자의 절차에 따라 단핵구 단리 키트 II (밀테나이이 바이오텍)로 표지하였다: (1) 완충제는 2% 자가 혈청 및 1 mM EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산)을 함유한 빙냉 포스페이트-완충 염수로 이루어지고; (2) 차단 시간을 10분으로 증가시키고; (3) 비오틴-항체 칵테일을 사용한 표지를 20분으로 증가시키고; (4) 세포를 비오틴-항체 칵테일 및 항-비오틴 마이크로비드를 사용한 표지 사이에 1회 세척하였다. 칼럼 위로 통과시킴으로써 단핵구를 자극하는 것을 피하기 위해, 자기 표지된 세포를 대신에 이지셉 자석 (스템셀 테크놀로지스(StemCell Technologies))을 사용하여 비표지된 단핵구로부터 분리하였다. 5-mL 폴리스티렌 튜브 내에서 2 mL의 완충제 중의 세포를 자석 내에 10분 동안 넣은 후, 비표지된 세포를 새로운 튜브 내로 조심스럽게 따라냈다. 단핵구 순도를 최대로 향상시키기 위해 상기 절차를 2x 반복하였다. 상기 시점에, 순도가 여전히 불충분하기 때문에, 세포를 단핵구 단리 키트 II 시약으로 재표지하고 이지셉 자석 내에 추가 10분 동안 넣고, 비표지된 단핵구를 용리시켰다. 최종 순도 (X=96%+4.5)를 CD14 염색의 유동 세포측정 분석에 의해 평가하였다.

[0292] *면역표현형 결정*

[0293] 단핵구 및 수지상 세포에 특이적인 모노클로날 항체는 CD14 (리포폴리사카라이드 [LPS] 수용체, 단핵구); CD36 (아폽토시스성 세포에 대한 수용체, 단핵구); 인간 백혈구 항원 DR-1 (HLA-DR; 클래스 II 주요 조직적합성 복합체 [MHC] 분자); CD83 (수지상 세포 마커); 세포질 수지상 세포-리소좀-연관 막 단백질 (DC-LAMP; 수지상 세포 마커); 및 CD80 및 CD86 (B7.1 및 B7.2 동시자극 분자)을 포함하였다. 항체를 베크만 쿨터로부터 얻고, 그들의 예비결정된 최적 희석도로 사용하였다. 배경 염색은 적절한 이소형 대조군을 사용하여 확립하고, 면역형광은 FC500 유동 세포측정기 (베크만 쿨터)를 이용하여 분석하였다. 합한 막 및 세포질 염색은 세포 고정 및 투과화를 위한 제조자의 지시에 따라 수행하였다 (인트라프렙 키트; 베크만 쿨터).

[0294] *항원 제시 검정*

[0295] 지원자 새로 단리된, 자기 비드로 농축시킨, 항원을 경험한 $CD4^+$ 집단 ($2*10^6$/mL, 50 ㎕/웰)을 파상풍 톡소이드 (10 ㎍/mL, 100 ㎕/웰) 및 RPMI 배지 1640/15% 자가 혈청의 존재 하에 단핵구 ($2*10^6$/mL, 50 ㎕/웰)에 첨가하였다. 배양 5일 후에, 세포를 1 μCi의 [^{3}H]-티미딘을 첨가하고, 밤새 인큐베이션하고, 수거하고, 베타 액체 섬광 계수기 (퍼킨엘머(PerkinElmer))에서 계수하였다. 결과를 5개의 반복시험 배양의 평균 및 표준편차로서 제시한다.

[0296] *MLR/CML 검정*

[0297] ECP-처리된 단핵구가 CD8 T 세포에 의한 MHC 클래스 I-제한된 세포독성을 기능적으로 자극할 수 있는지 평가하기 위해, 3명의 정상 대상체로부터 단핵 백혈구를 연구하였다. 각각의 3명의 HLA-A2-양성 지원자로부터 새로 입수한 1 단위의 항응고처리한 혈액이 실제 ECP 절차와 동일한 방식으로 임상 ECP 장치를 통해 처리되기 전 및 후에 자극인자 단핵구/수지상 세포의 공급원으로서 작용하였다. 단핵 분획을 ECP 처리 직전 (ECP 이전) 및 ECP 직후 (ECP D0) 혈액으로부터 단리하였다. 단방향성 T-세포 자극을 보장하기 위한 감마 조사 (3000 rad, 세슘원) 후에, ECP 이전 분획을 RPMI 1640/15% 자가 혈청 내에 연속 희석하고, 25 000 내지 250 세포를 함유하는 100 ㎕을 5회 반복시험으로 원형-저변 마이크로역가 플레이트 웰 내에 플레이팅하였다. ECP D0 분획을 큰 웰 플레이트 내에서 18시간 동안 인큐베이션하고, 웰을 긁어서 부착성 세포를 유리시킴으로써 수거하였다. 이어서, 재-현탁시킨 세포를 연속 희석하고 상기와 같이 플레이팅하였다. A-2-음성 정상 공여자는 반응자 CD4 및

CD8 T 세포의 공급원으로서 역할을 하고, 이것은 밀테나이이 자기 비드 칼럼 상의 양성 선택에 의해 정제하였다 (평균 순도 98%). 이어서, 반응자 T 세포 (100 ㎕ 내에 50 000/웰)를 ECP-이전 또는 ECP-DO 자극인자를 함유하는 웰에 첨가하고, 플레이트를 7일 동안 37℃에서 CO2 인큐베이터 내에서 배양하였다. 표적 세포에 대해, A-2-양성 T-B 하이브리도마 림프모세포주 (174 x CWM.T1)을 ^{51}Cr로 표지하고, MLR 배양물에 10^4 세포/웰로 첨가하였다. 4시간 인큐베이션 후에, 플레이트를 원심분리하고, 감마 계수기에서 계수하기 위해 각각의 웰로부터 100 ㎕의 상청액을 제거하였다. "%-특이적 용해"는 다음 분수의 100배로서 규정하였다:

[0298] 평균 cpm (샘플) - 평균 cpm (T 세포 단독)

[0299] 평균 cpm (세제 최대 방출) - 평균 cpm (T 세포 단독)

[0300] *RNA 단리 및 마이크로어레이 혼성화*

[0301] 총 RNA를 온-칼럼 DNase I 처리 (퀴아젠)와 함께 RNeasy 미니 키트 칼럼을 사용하여 단리하였다. RNA 수득율 및 순도는 나노드롭 ND-1000 분광광도계 및 애질런트 2100 생물분석기를 사용하여 측정하였다. 단편화 cRNA를 애피메트릭스(Affymetrix) HG U133 플러스 2.0 인간 칩 상에 혼성화시키고, 대략 47 400 인간 유전자 및 EST에 대한 스크리닝을 예일 대학의 케크 리소스 래보래토리(Yale University W.M. Keck Resource Laboratory)에서 수행하였다. 마이크로어레이 결과는 진 익스프레션 옴니버스(Gene Expression Omnibus)에서 기탁 번호 GSE23604로 이용가능하다.

[0302] *데이터 분석*

[0303] 애피메트릭스 진칩(GeneChip) 작동 소프트웨어 버전 1.2 (GCOS 1.2; 애피메트릭스)로부터 생성된 정규화 없이 미가공 데이터를 진스프링(GeneSpring) 소프트웨어 7.2 (애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)-실리콘 제네틱스(Silicon Genetics))를 사용하여 분석하였다. 로버스터 멀티-어레이(Robust Multi-Array)를 사용하여 데이터를 정규화하였다. 성분채집술, 예컨대 백혈구 성분채집술 또는 처리된 샘플에서 500 또는 그 이상의 평균 신호 강도와 조합된 >2.0의 최소 변화 배수를 갖는 프로브 세트만을 분석에 포함시켰다. 차별 유전자 발현은 ≥2배 변화 및 P≤0.05로서 간주되었다. 유도된 전사체의 주성분 분석 (PCA)을 표준 방법론에 의해 수행하였다. 신호 전달 경로 관여를 메타코어(MetaCore) 소프트웨어 버전 1.0 (젠고(GeneGo))를 사용하여 확인하였다.

[0304] *정량적 실시간 PCR*

[0305] 선택된 유전자의 마이크로어레이 발현을, 정량적 실시간 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 이용하여 동일한 RNA 샘플의 분취액에서 확인하였다. RNA를 고용량 cDNA 역전사 키트 (어플라이드 바이오시스템즈)를 사용하여 cDNA로 역전사시켰다. 역전사는 96-웰 써모사이클러 (엠제이 리서치 PTC-200)에서 다음 조건으로 수행하였다: 25℃, 10분, 37℃, 120분, 85℃, 5초. TaqMan 실시간 PCR을 사용하여 DC-LAMP, CCR7, CD80, CD86, 및 CD14의 전사체를 검출하였다. 각각의 서열에 대한 프라이머 및 프로브는 요약된 Taqman 유전자 발현 검정 (어플라이드 바이오시스템즈)으로서 수득하였다. HPRT1을 참조 유전자로서 사용하였다.

[0306] **결과**

[0307] *개별 유전자 발현에서 큰 ECP-유도 변화*

[0308] 단핵구에서 개별 유전자 활성화의 ECP에 의한 자극을 관련 유전자에 대한 ECP 제1일 대 ECP-이전 발현의 비로서 표현하였다. 단핵구 농축 동안 우연한 유전자 유도를 배제하기 위해, 음성 칼럼 정제 방법을 사용하였고, 그에 의해 림프구가 보유되고 단핵구는 수동 여과되었다. 결과는 환자 및 정상 대상체 모두로부터의 ECP-처리된 단핵구가 공유된 전사체 시그너처를 재현가능하게 발현하기 위해 충분히 생존가능하게 남음을 밝혔다.

[0309] ECP 이전에 비해 변화 배수가 ≥2이고 유의성이 P≤0.05이면 유전자는 ECP에 의해 유의하게 상향 또는 하향조절되는 것으로 간주되었다. 각각의 환자군 및 정상 대상체에서 대략 3000개의 유전자로부터 RNA 전사체의 수준이 유의하게 변화하였다 (표 2). 종합하면, 1129개의 유전자가 CTCL 및 GVHD 환자 모두로부터 및 정상 대상체로부터 ECP-처리된 단핵구에 의해 공통으로 상향 또는 하향조절되었고, 이것은 ECP-유도 유전자 활성화에서 공통성을 지시한다.

[0310] <표 2>

[0311] ECP 이후 변경된 발현을 갖는 단핵구 유전자의 수.

단핵구 공급원	총	상향조절된 것	하향조절된 것
정상 대상체 (단독): N=6	3,666	1494 (41%)	2172 (59%)
CTCL (단독): N=3	4,315	2613 (61%)	1702 (38%)
GVHD (단독): N=3	4,350	2658 (61%)	1692 (39%)

[0312]

[0313] ECP에 의해 유의하게 유도되거나 억제된 유전자의 수.

[0314] 수지상 세포 분화, 부착 및 기능과 연관된 많은 유전자의 발현 증가 (표 3)가 상기 경로로 단핵구의 도입의 ECP 자극을 추가로 지지한다.

[0315] <표 3>

[0316] DC 마커 유전자의 ECP-향상된 발현, ECP-이후/ECP-이전 수준의 비*

유전자	속성	CTCL 및 GVHD (N-6) 유도된 발현 비	정상 대상체 (N-6) 유도된 발현 비
DC-LAMP	DC 리소좀 단백질	27.6 $p=1.2x10^{-09}$	17.2 $p=1.4\ x10^{-07}$
GPNMB	막횡단 당단백질	205.7 $p=9.6x10^{-15}$	123.3 $p=2.8x10^{-14}$
CD80	공동-자극 분자, B7.1	13.4 $p=2.3x10^{-13}$	NC
CD86	공동-자극 분자, B7.2[8]	NC	5.0 $p=1.4x10^{-05}$
CD40	DC 생존에 관여함	2.3 $p=5.7^{-04}$	NC
데시신	ADAM-유사, LPS 성숙된 DC 에서 발현됨	26.5 $p=1.0x10^{-09}$	7.1 $p=5.6x10^{-04}$
CCR7	림프절 귀소 분자	2.6 $p=7.0x10^{-03}$	NC
CD83	DC 성숙 분자	NC	2.3 p=0.03
OLR1	Lox1, 렉틴-유사 수용체	13.6 $p=3.3x10^{-05}$	100.1 $p=8.3x10^{-08}$
CLEC5A	MDL-1	10.9 $p=9.5x10^{-07}$	45.5 $p=1.6x10^{-08}$
FPRL2	포르밀 펩티드 수용체-유사-2	33.9 $p=2.1x10^{-08}$	43.2 $p=1.9x10^{-08}$
SDC2	신데칸, 세포 표면 프로테오글리칸	21.7 $p=9.3x10^{-08}$	98.9 $p=3.3x10^{-09}$
THBS1	트롬보스폰딘 1	6.2 $p=7.8x10^{-08}$	10.4 $p=4.7x10^{-09}$

[0317]

[0318] *비 = (ECP-이전 유전자 발현) 대 (ECP-이후 유전자 발현), ECP에 의해 유도된 DC 성숙 및 기능에 관여된 다수의 유전자의 발현에서 증가 배수. 유전자 발현에 대한 처리의 영향을 유도된 발현비 (관련 유전자에 대한 ECP 이후 대 ECP 이전 발현의 비)로서 표시한다. RNA는 관련 시점에 3명의 CTCL 환자와 3명의 GVHD 환자, 및 6명의 정상 대상체로부터 단리하였다.

[0319] 그의 발현이 증가된 것으로 밝혀지고 면역자극성 수지상 세포의 분자 마커인 것으로 간주될 수 있는 추가의 유전자를 표 1에 제시한다.

[0320] 단핵구에서 수지상 세포로의 성숙 동안 예상되는 바와 같이, CD14 (단핵구 마커) 발현은, ECP-처리된 단핵구의 밤새 배양 이후 모든 환자 및 정상 대상체의 단핵구 집단 상의 평균 형광 강도를 측정함으로써 평가할 때 감소하였다. 상기 결과는 환자의 ECP 이후 세포의 RT-PCR 연구에서 확인되었다 (결과를 제시하지 않음). 단핵구에서 수지상 세포로의 성숙을 나타내는 그의 발현이 감소된 추가의 인자를 표 4에 제시한다.

[0321] <표 4>

[0322] 단핵구 마커 유전자의 ECP-감소된 발현, ECP-이후/ECP-이전 수준의 비*

유전자	속성	CTCL 및 GVHD (N=6) 유도된 발현 비	정상 대상체 (N=6) 유도된 발현 비
CD33	단핵구 상에 발현된 세포 표면 단백질	-2.2 $p=4.5x10^{-04}$	NC
CD36	아폽토시스성 세포에 대한 수용체	-7.4 $p=7.9x10^{-05}$	NC
FCGR1A	IgGFc 단편 1A 에 대한 수용체	-6.9 $p=6.6x10^{-05}$	-4.4 $p=2.1x10^{-03}$

[0323]

[0324] *비 = (ECP-이전 유전자 발현) 대 (ECP-이후 유전자 발현), 단핵구가 DC로 분화할 때, ECP에 의해 유도된 단핵구에 특징적인 유전자의 발현에서 감소 배수. 유전자 발현에 대한 처리의 영향을 유도된 발현비 (관련 유전자에 대한 ECP 이후 대 ECP 이전 발현의 비)로서 표시한다. RNA는 관련 시점에 3명의 CTCL 환자와 3명의 GVHD 환자, 및 6명의 정상 대상체로부터 단리하였다.

[0325] 그의 발현이 감소되고 따라서 단핵구에서 면역억제성 수지상 세포로의 성숙을 나타내는 추가의 인자를 표 5에 제시한다.

[0326] <표 5>

[0327] 면역억제-연관 유전자의 ECP-향상된 발현, ECP-이후/ECP-이전 수준의 비*

유전자	정상 속성	CTCL 및 GVHD (N-6) 유도된 발현 비	정상 대상체 (N-6) 유도된 발현 비
IDO	인돌아민	27.8 $p=4.0x10^{-10}$	9.4 $p=1.1x10^{-06}$
KMO	키누레닌 3-히드록실라제	6.0 $p=2.5x10^{-06}$	NC
IL10	인터류킨 10	6.3 $p=9.2x10^{-06}$	8.6 $p=5.7x10^{-06}$

[0328]

[0329] *비 = (ECP-이전 유전자 발현) 대 (ECP-이후 유전자 발현), T 세포-매개 면역학적 반응을 억제하는 DC 능력에 기여하는 유전자의 발현에서 ECP-유도 증가 배수. 유전자 발현에 대한 처리의 영향을 유도된 발현비 (관련 유전자에 대한 ECP 이후 대 ECP 이전 발현의 비)로서 표시한다. RNA는 관련 시점에 3명의 CTCL 환자와 3명의 GVHD 환자, 및 6명의 정상 대상체로부터 단리하였다.

[0330] **실험 4 - 면역자극성 DC의 표면 분자 마커 및 기능적 매개체.**

[0331] ECP-유도 수지상 세포 전사체의 추가의 분석을 수행하여, 면역자극성 수지상 세포의 마커 및 기능적 매개체로서 표면 분자 유전자 산물의 하위세트를 확인하였다. ECP-유도 수지상 세포에서 상향조절된 466개의 유전자를 대략 2000개의 공지되거나 추정된 전장 인간 막횡단 유전자에 교차 참조하여, 87개의 공유된 표면 단백질을 확인하였다.

[0332] **물질 및 방법**

[0333] *백혈구 및 혈소판의 입수*

[0334] 모든 샘플은 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진, 아스피린을 비롯한 의약을 복용하지 않는 젊고 건강한 대상체로부터 획득하였다. 샘플은 예일 인간 연구 윤리심의 위원회의 지침하에 얻었고, 헬싱키 선언에 따라 고지 동의서를 제공하였다. 말초 혈액 시료를 19-게이지 바늘을 통해 팔오금 정맥으로부터 헤파린을 담은 시린지 내에 수집한 후, 피콜-하이파크 (갈라드 쉴레싱거, 미국 뉴욕주 카를 플레이스) 상에 쌓았다. 180 g에서 원심분리 후에, 단핵 백혈구 분획을 함유하는 계면을 수집하고, HBSS 내에 2회 세척한 후, RPMI-1640 배지 (깁코) 내에 5 x 10^6 단핵 세포/ml의 최종 농도로 재현탁하였다. 세포는 획득 1시간 이내에 사용하였다.

[0335] *혈소판-풍부-혈장의 제조*

[0336] 전혈을 150 g에서 15 min 동안 실온에서 원심분리하였다. 혈소판-풍부-혈장 (PRP) 층을 수집하고 900 g에서 5

min 동안 원심분리하고, 혈소판 펠렛을 RPMI 1640 내에 목적하는 농도로 재현탁하였다.

[0337] *플레이트의 제조*

[0338] 플레이트 통과는 글라이코테크 시스템 (글라이코테크, 미국 매릴랜드주 록빌)를 사용하여 수행하였다. 상기 시스템은 크기 20000 x 10000 x 254 미크론 (길이 x 폭 x 높이)의 체적 유동 경로로 이루어졌다. 상기 시스템에서 저변 플레이트는 가스켓에 의해 분리되고, 상부 플레이트를 형성하는 아크릴 유동 데크에 진공-연결된 15 mm 페트리 접시 (비디 바이오사이언시즈, 미국 노스캐롤라이나주 더럼)로 이루어졌다. 혈소판으로 예비-코팅시키기 위해, 유동 챔버를 조립하기에 앞서, 20적의 목적하는 농도의 PRP를 페트리 접시의 중심에 놓고, 혈소판을 20분 동안 실온에서 침강시켰다. 페트리 접시를 2 ml의 RPMI로 2회 세척한 후, 유동 챔버를 조립하였다.

[0339] *밤새 배양*

[0340] 밤새 배양이 요구될 때, 세포를 원심분리하고 15% AB 혈청 (제미니 바이오-프러덕츠)을 보충한 RPMI-1640 배지 (깁코)에 5 x 10^6 세포/ml의 최종 농도로 재현탁하였다. 세포를 12-웰 폴리스티렌 조직 배양물 플레이트 (2 ml/웰)에서 37℃에서 5% CO2 내에서 18시간 동안 밤새 배양하였다.

[0341] *면역표현형 결정*

[0342] 면역표현형 결정을 위한 모노클로날 항체는 CD14 (LPS 수용체; 단핵구), CD11c (인테그린 하위단위; 단핵구 및 DC), HLA-DR (클래스 II MHC 분자), CD83 (DC 마커), CD62p (P-셀렉틴; 활성화된 혈소판), 및 CD61 (인테그린 하위단위; 혈소판)을 포함하였다. 항체는 베크만 쿨터 (CD14, CD11c, HLADR, CD83) 또는 시그마 (CD62p, CD61)로부터 얻고, 그들의 예비결정된 최적 희석도로 사용하였다. 배경 염색은 적절한 이소형 대조군을 사용하여 확립하고, 면역형광은 FC500 유동 세포측정기 (베크만 쿨터)를 이용하여 분석하였다. 2-색상 막 염색은 예비결정된 최적 농도의, FITC 또는 PE에 직접 접합된 항체를 첨가하고 20 min 동안 4℃에서 인큐베이션한 후, 비결합된 항체를 제거하기 위해 세척함으로써 수행하였다. 합한 막 및 세포질 염색은 세포 고정 및 투과화를 위한 제조자의 지시에 따라 수행하였다 (인트라프렙 키트, 베크만 쿨터).

[0343] **결과**

[0344] 플레이트-통과된 및/또는 PBMC D1 집단은 SIRPa, ICAM1, CXCL16, LIGHT, PLAUR (CD87, 플라스미노겐 활성인자, 유로키나제 수용체), MSR1, Neu1 (시알리다제), CD137L, 및 CATB (CTSB, 카텝신 B)의 분석된 표면 발현의 유의한 상향조절을 보였다.

[0345] **실험 5 - 단핵구를 유동 챔버를 통해 통과시킨 후 분자 마커의 발현 및** FSC/SSC 복잡성의 결정

[0346] **물질 및 방법**

[0347] 단핵구를 도 19에 도시된 장치를 통해 통과시켰다. 간단히 설명하면, 혈액 샘플을 피콜 구배를 통해 저속으로 회전시켜 예를 들어, 10^{10} 세포/ml의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 농도를 갖는 예를 들어 8 ml의 샘플을 얻었다.

[0348] 챔버를 혈소판으로 예비-코팅하였다. 샘플을 챔버를 통해 약 0.028 Pa로 통과시켰다. 이어서, 챔버를 약 3 ml RPMI로 0.028 Pa로 세척하였다. 30-55 ml RPMI를 사용하는 제2 세척을 약 1.2 Pa에서 수행하였다. 수집한 활성화된 단핵구를 합하고, 1일 동안 인큐베이션하고, 추가의 분석을 위해 사용하였다 (PP D1 PBMC). 대조군으로서, PBMC를 장치를 통해 통과시키지 않고 1일 동안 인큐베이션하였다 (D1 PBMC). 또 다른 대조군으로서, PBMC를 GM-CSF 및 IL-4의 존재 하에 직접 배양함으로써 미성숙 fast DC를 얻었다 (미성숙 Fast DC). 추가로, PBMC를 피콜 구배를 통한 수거 후에 직접 분석하였다 (신선한 (피콜) PBMC).

[0349] 이어서, 세포 및 대조군을 HLA-DR, CD86, ICAM-1, 및 PLAUR의 발현에 대해 분석하였다. 이들을 FSC/SSC 복잡성에 대해 추가로 분석하였다. 결과를 HLA-DR에 대해 도 20에, FSC/SSC 복잡성에 대해 도 21 및 22에 도시한다. 개요를 도 23에 제시한다.

[0350] **결과**

[0351] 결과는 피콜 구배를 통해 원심분리한 세포는 이미, 이들 세포를 1일 동안 인큐베이션하는 것으로부터 자명해지는 바와 같이 분화를 시작하기 위해 충분한 물리적 힘을 경험하는 것으로 보이는 것을 보여준다 (D1 PBMC). 그러나, 활성화 및 분화는 장치를 통한 플레이트 통과 시에 보다 현저하다 (PP D1 PDMC). 예를 들어, 8-MOP 및 UV-A의 존재 하에 본 발명에 따른 방법에 의해 얻어진 수지상 세포는 더욱이 시토카인 칵테일을 사용하여 얻은

미성숙 Fast DC보다 더 복잡하고 특유한 패턴을 갖는다.

[0352] **실험 6 - 활성화된 단핵구에 대한 8-MOP 및 UVA의 영향의 결정**

[0353] **물질 및 방법**

[0354] 단핵구를 테라코스 시스템으로부터의 장치를 통해 통과시켰다. 유동 챔버의 치수는 30 mm 폭, 1600 mm 길이, 및 1 mm 높이였다. 간단히 설명하면, 혈액 샘플을 피콜 구배를 통해 저속으로 회전시켜 예를 들어 1.5 x 10^6 세포/ml의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 농도를 갖는 예를 들어 80 ml의 샘플을 얻었다. 챔버를 혈소판으로 예비-코팅하였다. 샘플을 챔버를 통해 60 min 동안, 약 0.13 Pa의 전단 응력에 상응하는 약 24 ml/min의 유속으로 통과시켰다. 수집한 활성화된 단핵구를 저속으로 회전시키고, 8-MOP를 포함하는 적은 부피의 배지 내에 재현탁하고, 방사선 조사하고, 1일 동안 인큐베이션하고, 추가의 분석을 위해 사용하였다 (제1일 PBMC + PP). 대조군으로서, PBMC를 장치를 통해 통과시키지 않고, 1일 동안 인큐베이션하였다 (제1일 PBMC). 또한, PBMC를 피콜 구배를 통한 수거 직후에 분석하였다 (제0일 PBMC). 이어서, 제1일 PBMC + PP를 8-MOP 및 UVA로 추가로 처리하였다 (PUVA).

[0355] 이어서, 세포 및 대조군을 GILZ의 발현에 대해 분석하였다. 결과를 도 24에 GILZ에 대해 도시한다.

[0356] **결과**

[0357] 결과는 면역자극성 수지상 세포로 분화할 활성화된 단핵구가 8-MOP 및 UVA의 적용에 의해 면역억제성 수지상 세포로 돌려질 수 있음을 보여준다.

[0358] 참고문헌:

1. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, Mane S, Lewis J, Filler R et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. Blood 2010; 116(23): 4838-4847.

2. Cella M, Scheidegger D, PalmerLehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Alber G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. Journal of Experimental Medicine 1996; 184(2): 747-752.

[0359]

3. de Saint-Vis B, Vincent J, Vandenabeele S, Vanbervliet B, Pin JJ, Ait-Yahia S et al. A novel lysosome-associated membrane glycoprotein, DC-LAMP, induced upon DC maturation, is transiently expressed in MHC class II compartment. Immunity 1998; 9(3): 325-336.

4. Slavik JM, Hutchcroft JE, Bierer BE. CD80 and CD86 are not equivalent in their ability to induce the tyrosine phosphorylation of CD28. Journal of Biological Chemistry 1999; 274(5): 3116-3124.

5. Kang HK, Lee HY, Kim MK, Park KS, Park YM, Kwak JY et al. The synthetic peptide Trp- Lys-Tyr-Met-Val-D-Met inhibits human monocyte-derived dendritic cell maturation via formyl peptide receptor and formyl peptide receptor-like 2. Journal of Immunology 2005; 175(2): 685-692.

6. Ripoll VM, Irvine KM, Ravasi T, Sweet MJ, Hume DA. Gpnmb is induced in macrophages by IFN-gamma and lipopolysaccharide and acts as a feedback regulator of proinflammatory responses. Journal of Immunology 2007; 178(10): 6557-6566.

7. Chen SQ, Springer TA. Selectin receptor-ligand bonds: Formation limited by shear rate and dissociation governed by the Bell model. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 98(3): 950-955.

8. Thomas WE. Understanding the counterintuitive phenomenon of catch bonds. Current Nanoscience 2007; 3: 63-83.

9. Xiong JP, Stehle T, Zhang RG, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL et al. Crystal structure of the extracellular segment of integrin alpha V beta 3 in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. Science 2002; 296(5565): 151-155.

[0360]

10. Weisel JW, Nagaswami C, Vilaire G, Bennett JS. Examination of the Platelet Membrane Glycoprotein-IIB-IIIA Complex and its Interaction with Fibrinogen and Other Ligands by Electron-Microscopy. Journal of Biological Chemistry 1992; 267(23): 16637-16643.

11. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M. Platelet alpha-granule proteins - studies on release and subcellular-localization. Blood 1979; 53(4): 604-618.

12. Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. Annual Review of Cell and Developmental Biology 1996; 12: 697-715.

13. Zhou LJ, Tedder TF. CD14+ blood monocytes can differentiate into functionally mature CD83+ dendritic cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1996;93(6):2588–2592.

14. Klein E. CD83 localization in a recycling compartment of immature human monocyte-derived dendritic cells. International Immunology. 2005;17(4):477–487.

15. Renzo MD, Rubegni P, Pasqui AL, et al. Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 2005;153(1):59–65.

16. Gasparro FP, Bevilacqua PM, Goldminz D, et al. Repair of 8-MOP photoadducts in human lymphocyte. In DNA Damage and Repair in Human Tissues (edited by B. M. Sutherland and A.D. Woodhead). Plenum Press, New York.

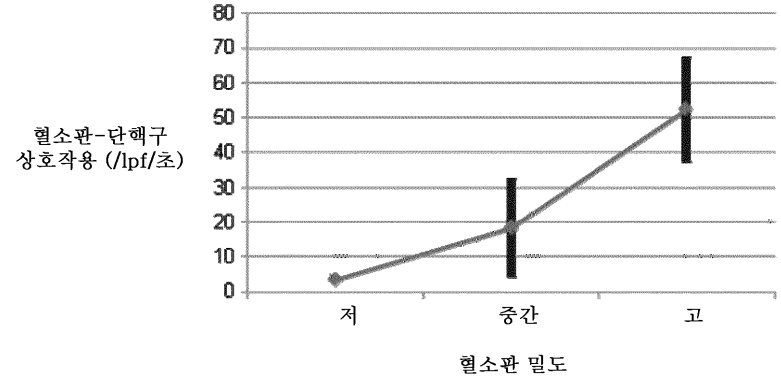
17. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. Annu. Rev. Immunol. 2003;21:685–711.

[0361]

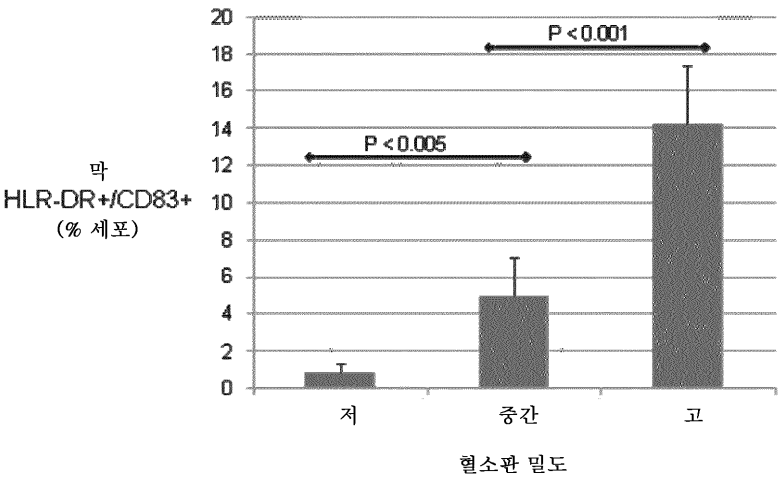
도면

도면1

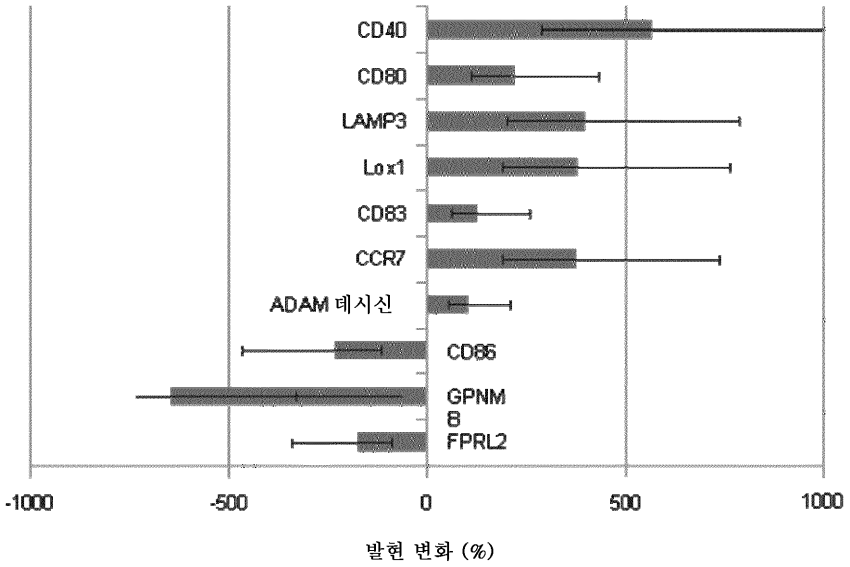
a)


혈소판-단핵구
상호작용 (/lpf/초)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
저
중간
고
혈소판 밀도

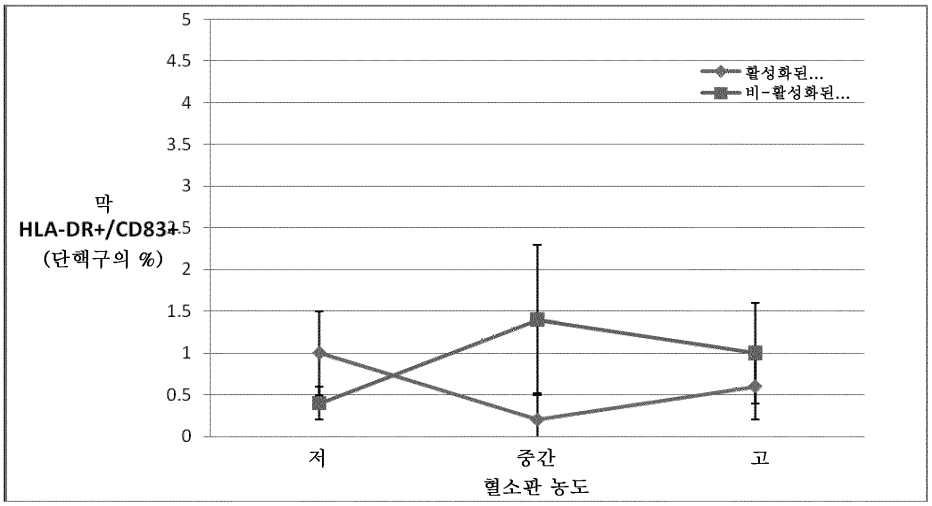
b)


막
HLR-DR+/CD83+
(% 세포)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
P < 0.001
P < 0.005
저
중간
고
혈소판 밀도

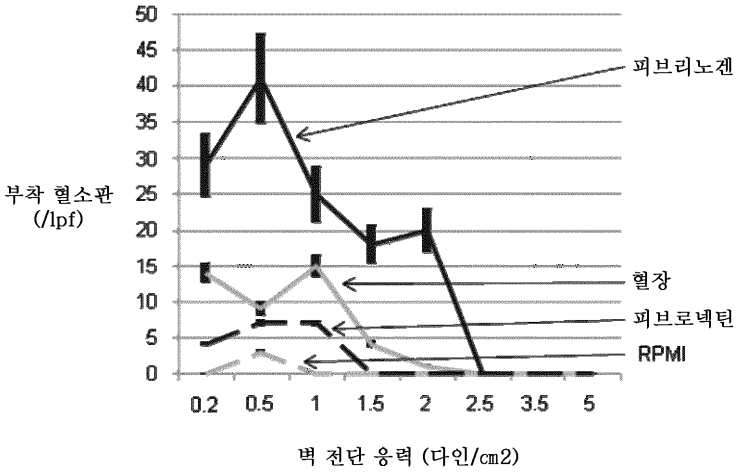
도면2


CD40
CD80
LAMP3
Lox1
CD83
CCR7
ADAM 데시신
CD86
GPNM
B
FPRL2
-1000
-500
0
500
1000
발현 변화 (%)

도면3

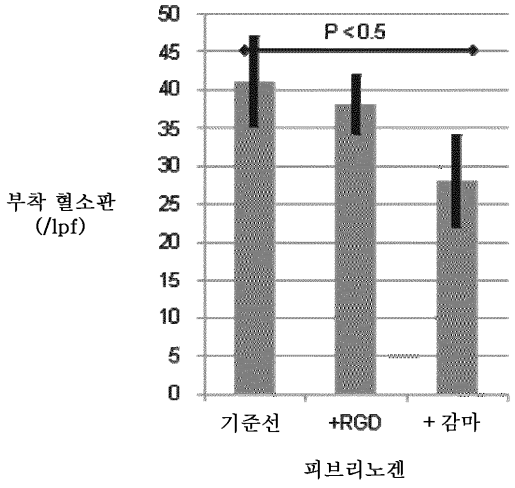

5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
막
HLA-DR+/CD83+
(단핵구의 %)
활성화된...
비-활성화된...
저
중간
고
혈소판 농도

도면4

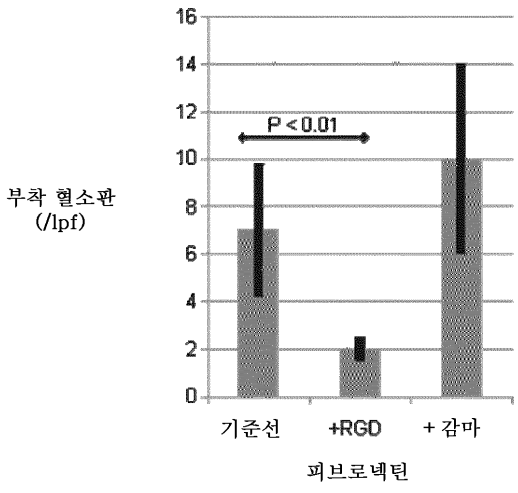

부착 혈소판
(/lpf)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0.2
0.5
1
1.5
2
2.5
3.5
5
피브리노겐
혈장
피브로넥틴
RPMI
벽 전단 응력 (다인/㎠)

도면5

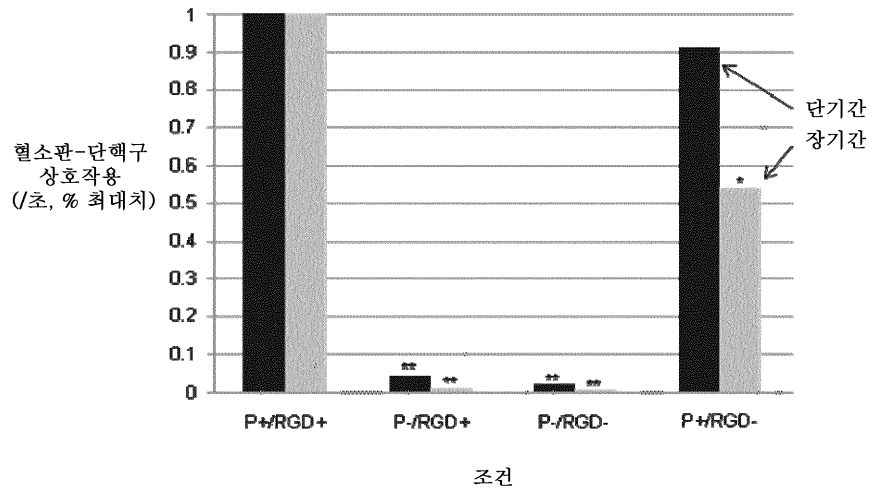
a)


부착 혈소판
(/lpf)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
P<0.5
기준선
+RGD
+ 감마
피브리노겐

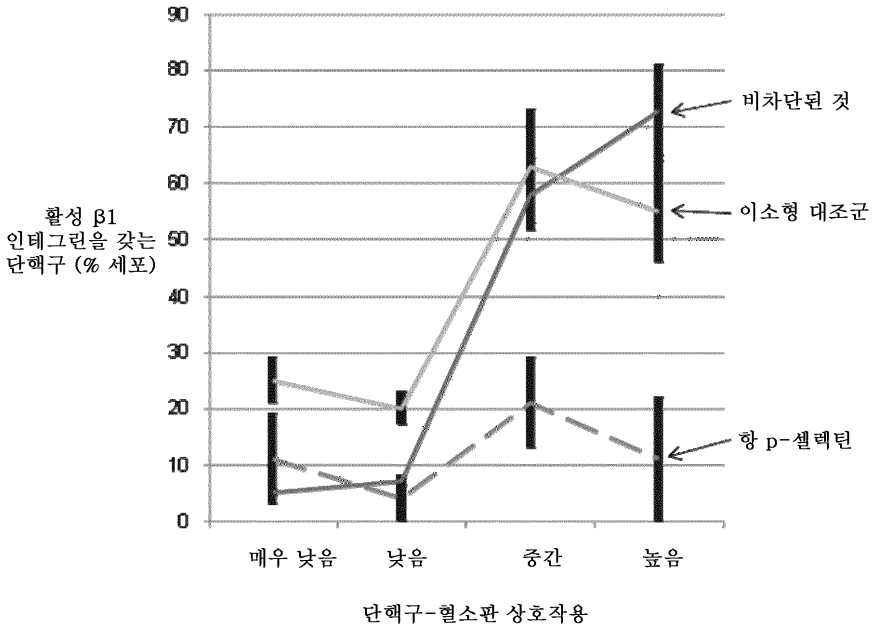
b)


부착 혈소판
(/lpf)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
P<0.01
기준선
+RGD
+ 감마
피브로넥틴

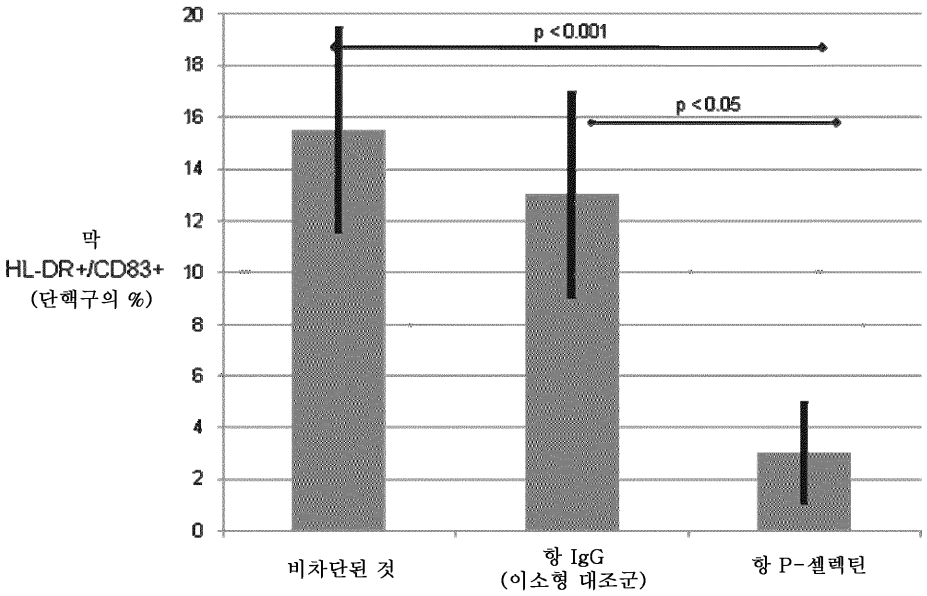
도면6


혈소판-단핵구
상호작용
(/초, % 최대치)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
단기간
장기간
P+/RGD+
P-/RGD+
P-/RGD-
P+/RGD-
조건

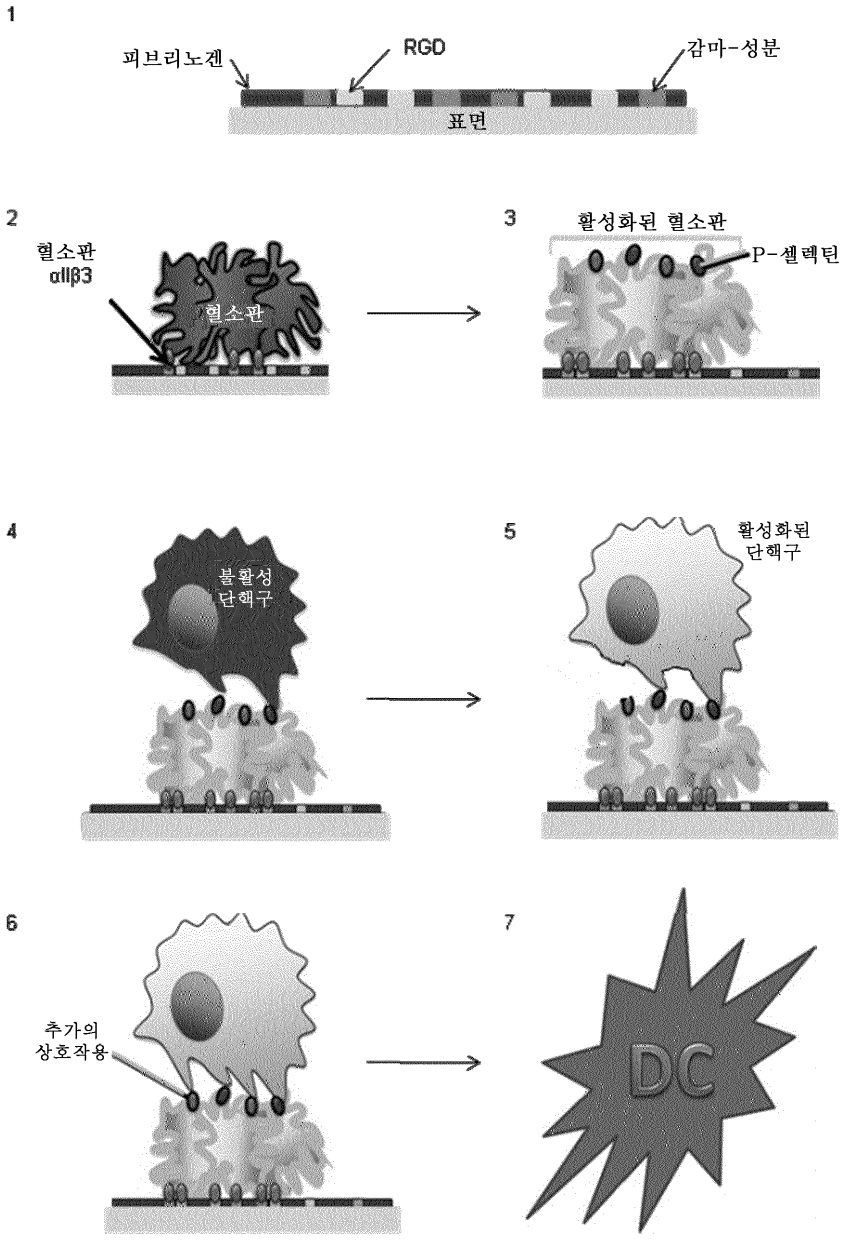
도면7


활성 β1
인테그린을 갖는
단핵구 (% 세포)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
비차단된 것
이소형 대조군
항 p-셀렉틴
매우 낮음
낮음
중간
높음
단핵구-혈소판 상호작용

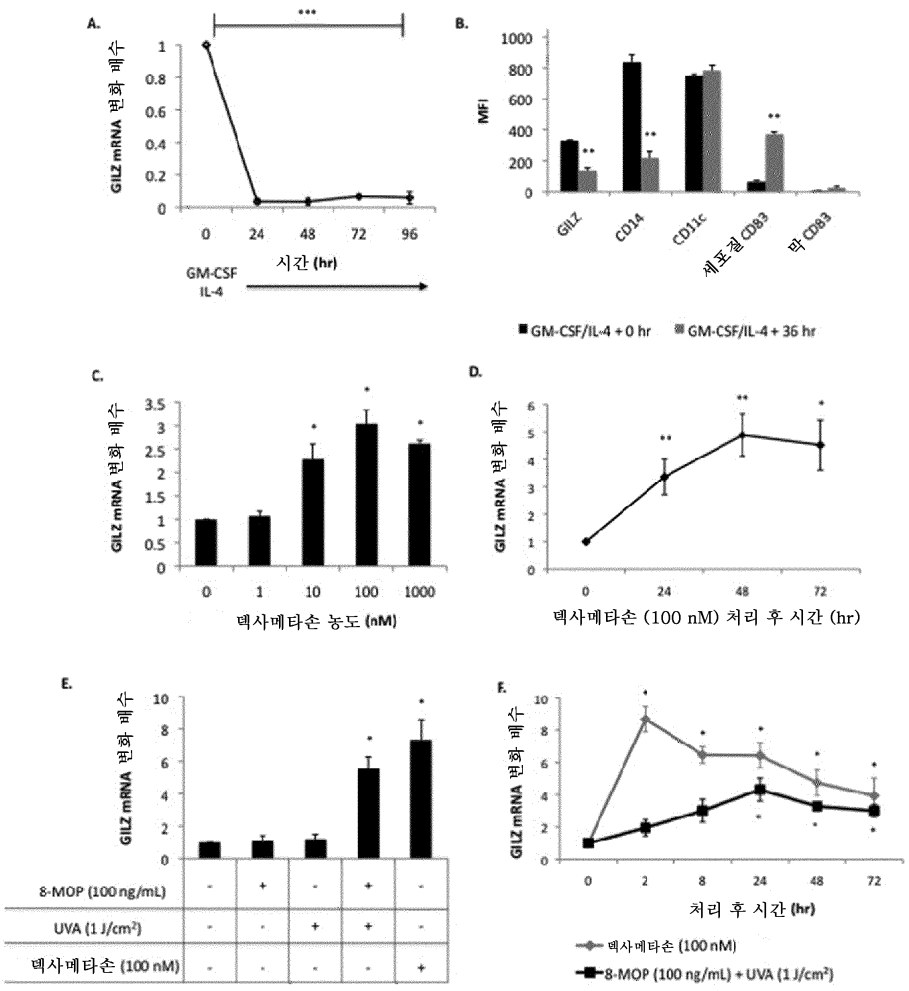
도면8


막
HL-DR+/CD83+
(단핵구의 %)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
p <0.001
p <0.05
비차단된 것
항 IgG
(이소형 대조군)
항 P-셀렉틴

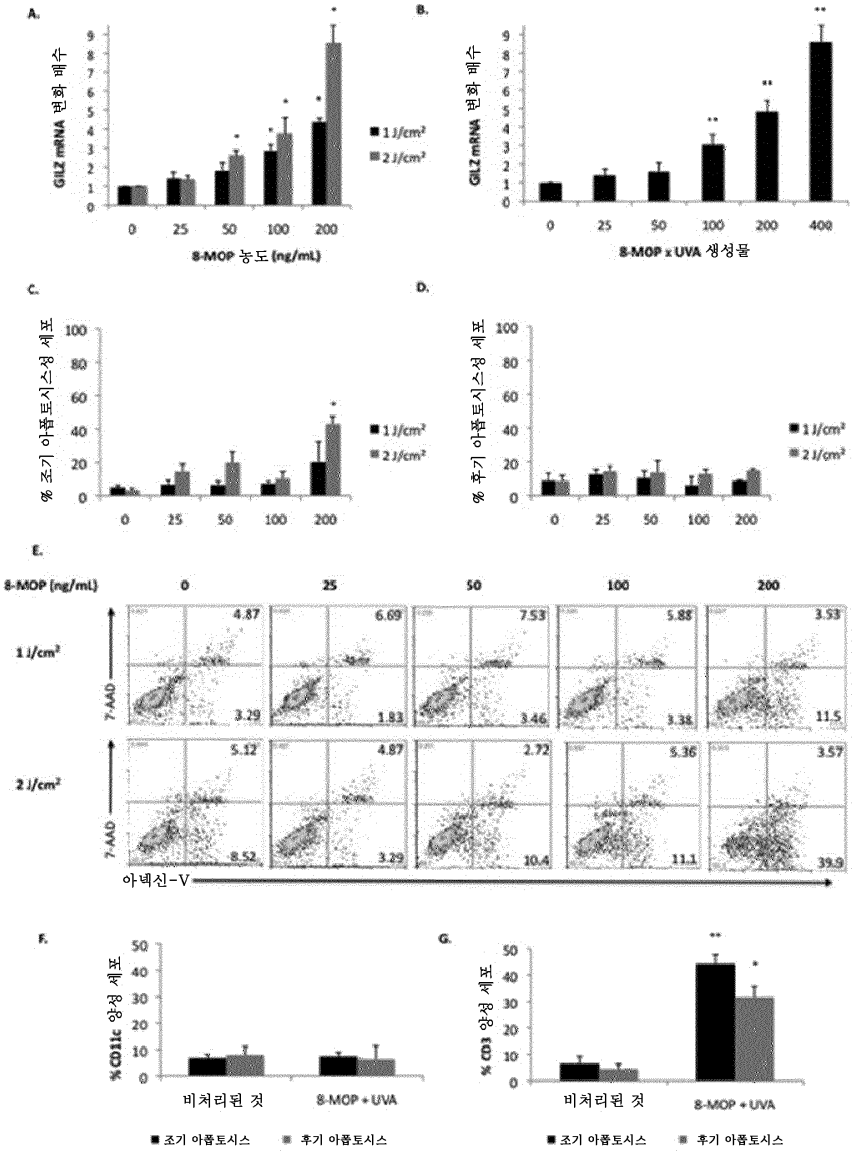
도면9


1
피브리노겐
RGD
감마-성분
표면
2
혈소판
αIIβ3
혈소판
3
활성화된 혈소판
P-셀렉틴
4
불활성
단핵구
5
활성화된
단핵구
6
추가의
상호작용
7
DC

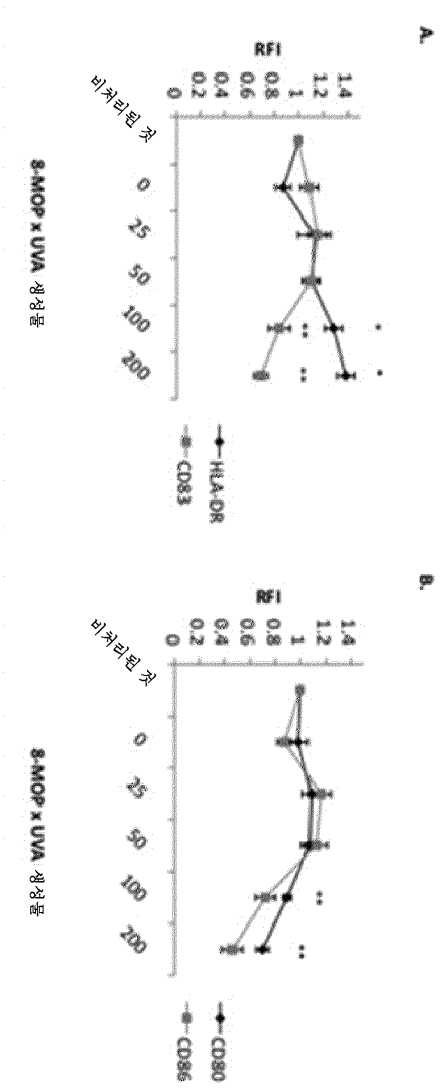
도면10


A.
GILZ mRNA 변화 배수
시간 (hr)
GM-CSF
IL-4
B.
MFI
GILZ
CD14
CD11c
세포질 CD83
막 CD83
GM-CSF/IL-4 + 0 hr
GM-CSF/IL-4 + 36 hr
C.
GILZ mRNA 변화 배수
덱사메타손 농도 (nM)
D.
GILZ mRNA 변화 배수
덱사메타손 (100 nM) 처리 후 시간 (hr)
E.
GILZ mRNA 변화 배수
8-MOP (100 ng/mL)
UVA (1 J/cm²)
덱사메타손 (100 nM)
F.
GILZ mRNA 변화 배수
처리 후 시간 (hr)
덱사메타손 (100 nM)
8-MOP (100 ng/mL) + UVA (1 J/cm²)

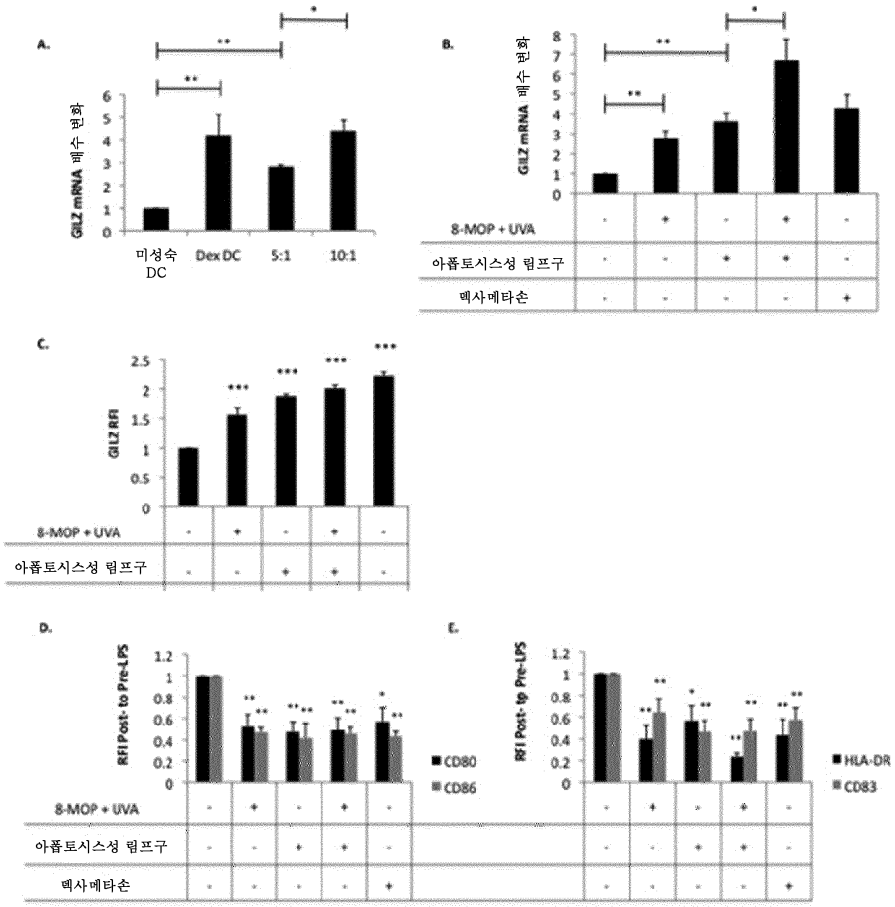
도면11


A.
GILZ mRNA 변화 배수
8-MOP 농도 (ng/mL)
1 J/cm²
2 J/cm²
B.
GILZ mRNA 변화 배수
8-MOP x UVA 생성물
C.
% 조기 아폽토시스성 세포
D.
% 후기 아폽토시스성 세포
E.
8-MOP (ng/mL)
1 J/cm²
2 J/cm²
7-AAD
아넥신-V
F.
% CD11c 양성 세포
비처리된 것
8-MOP + UVA
조기 아폽토시스
후기 아폽토시스
G.
% CD3 양성 세포
비처리된 것
8-MOP + UVA
조기 아폽토시스
후기 아폽토시스

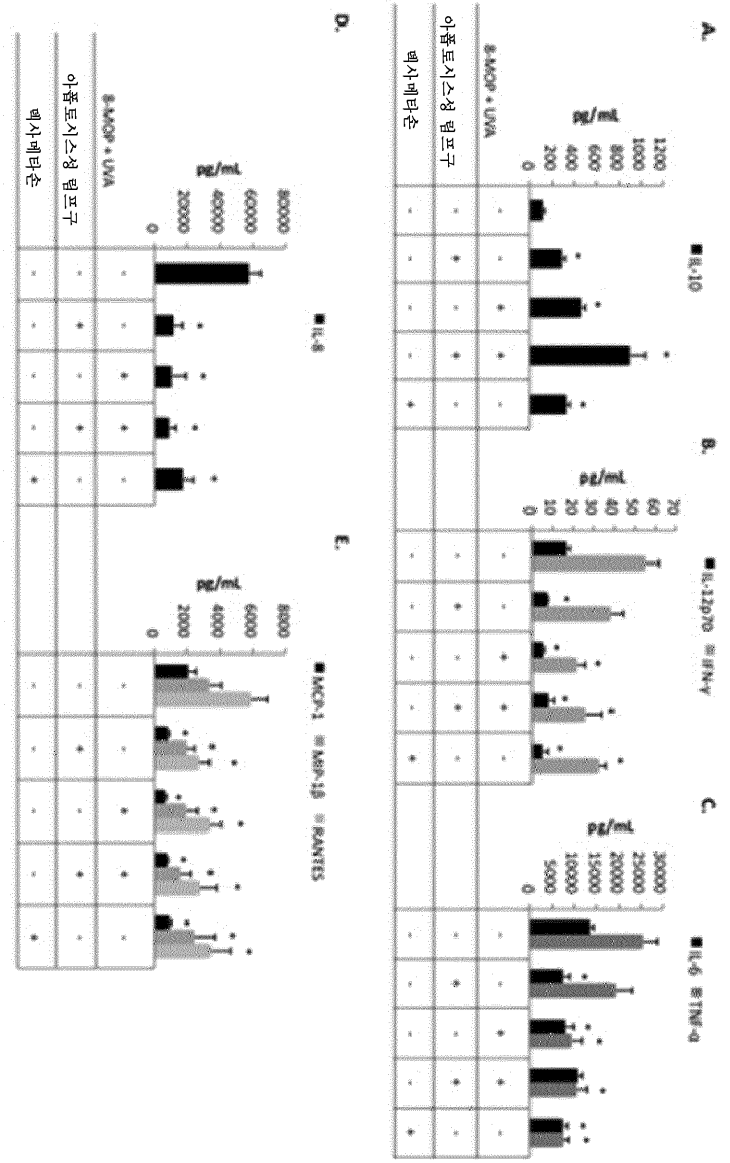
도면12


A.
RFI
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
비치리틴 것
0
25
50
100
200
8-MOP x UVA 생성물
HLA-DR
CD83
B.
RFI
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
비치리틴 것
0
25
50
100
200
8-MOP x UVA 생성물
CD80
CD86

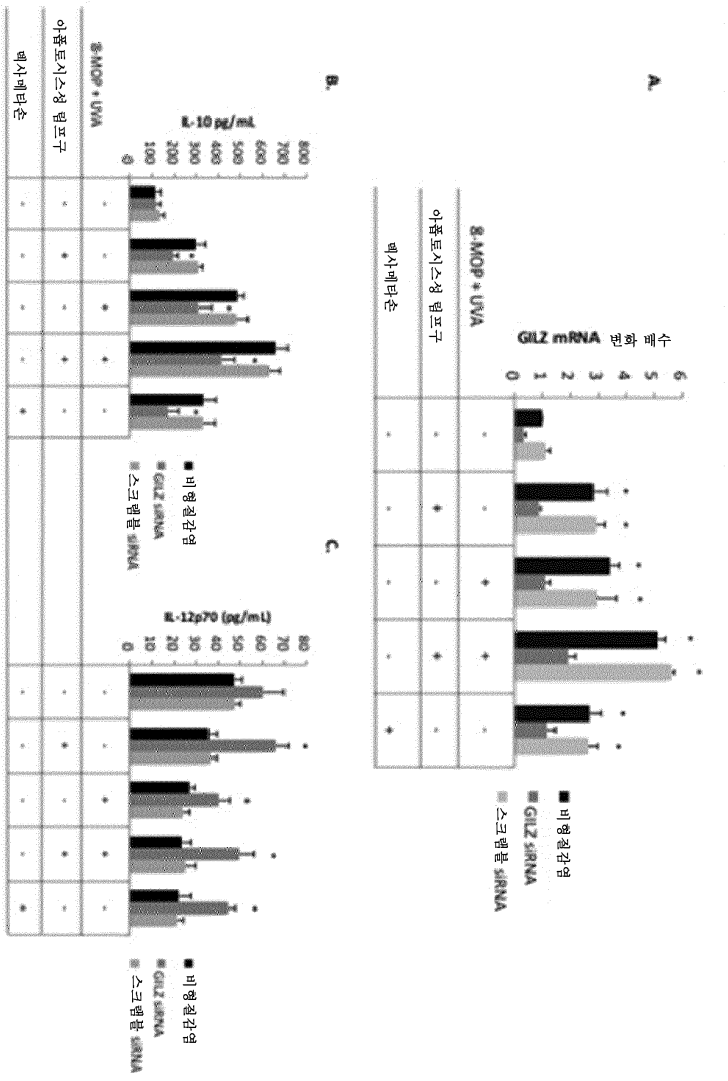
도면13


A.
GIL2 mRNA 배수 변화
미성숙 DC
Dex DC
5:1
10:1
B.
GIL2 mRNA 배수 변화
8-MOP + UVA
아폽토시스성 림프구
멕사메타손
C.
GIL2 RFI
8-MOP + UVA
아폽토시스성 림프구
D.
RFI Post- to Pre-LPS
CD80
CD86
8-MOP + UVA
아폽토시스성 림프구
멕사메타손
E.
RFI Post- tp Pre-LPS
HLA-DR
CD83

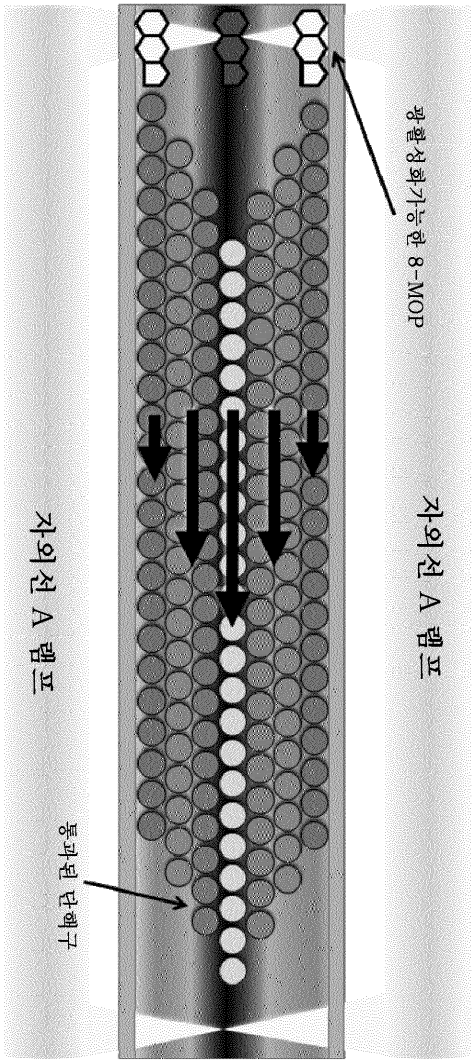
도면14


A.
B.
C.
D.
E.
8-MOP + UVA
아폽토시스성 림프구
베사메타손
pg/mL
IL-10
IL-12p70
IFN-γ
IL-6
TNF-α
IL-8
MCP-1
MIP-1β
RANTES

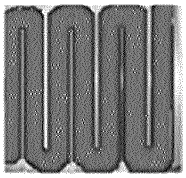
도면15


A.
GILZ mRNA 변화 배수
8-MOP + UVA
아폽토시스성 림프구
멕사메타손
비형질감염
GILZ siRNA
스크램블 siRNA
B.
IL-10 pg/mL
C.
IL-12p70 (pg/mL)

도면16

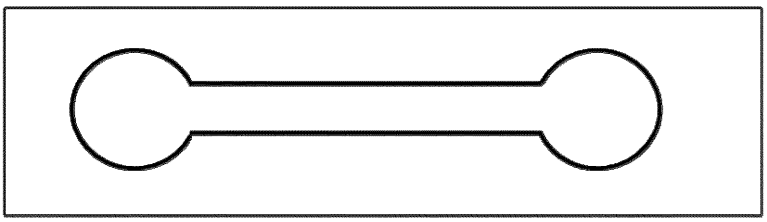


도면17

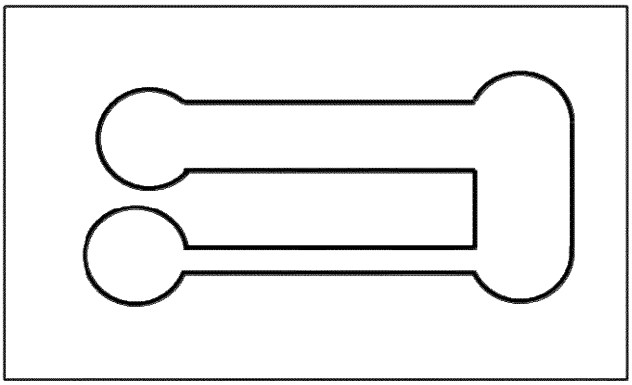


도면18i

a)

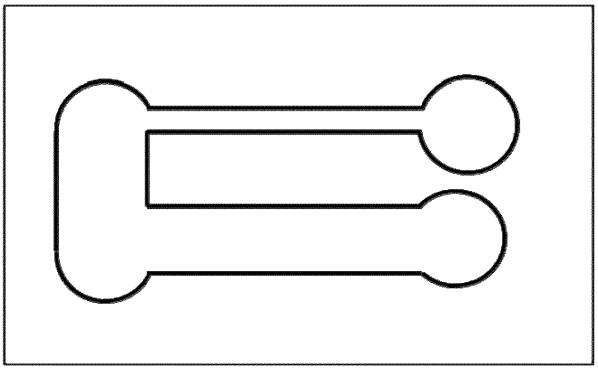


b)

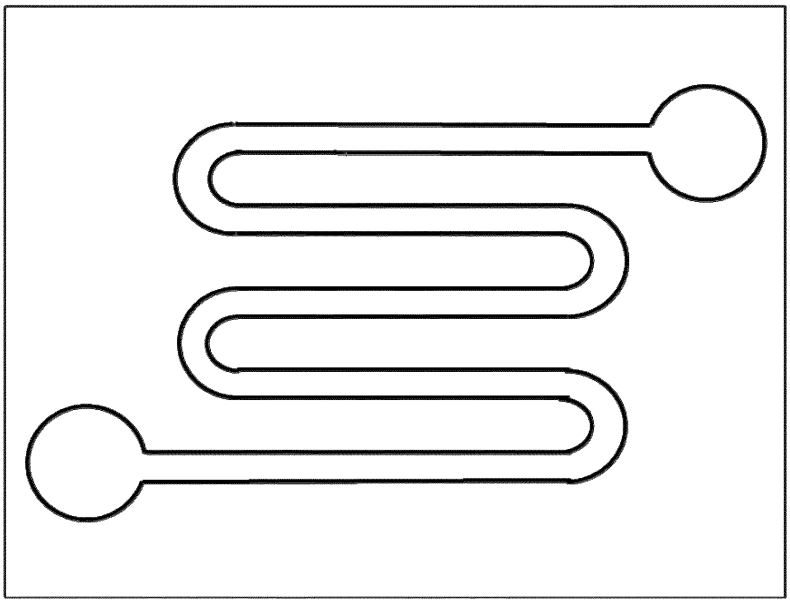


도면18ii

c)

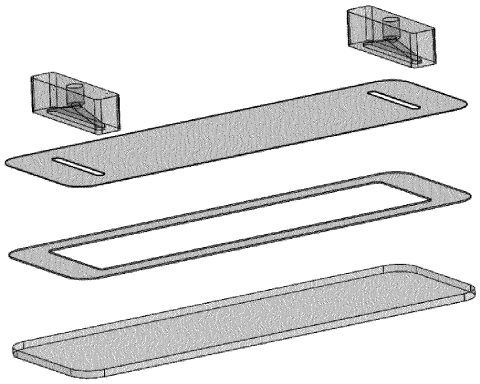


d)

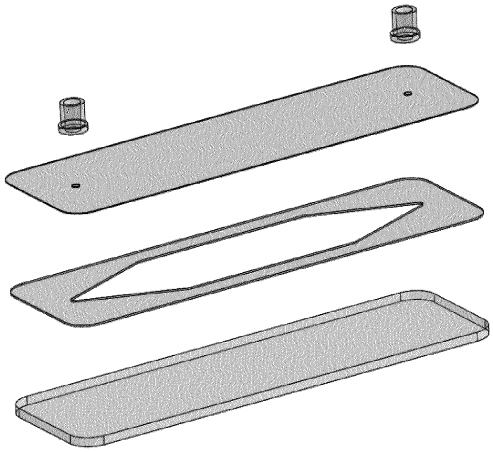


도면19

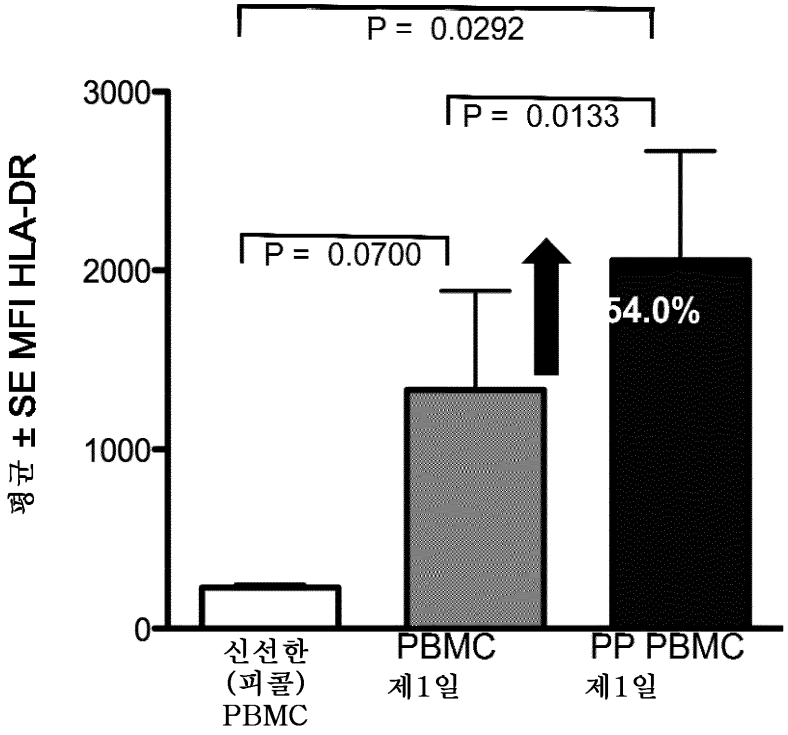
A)



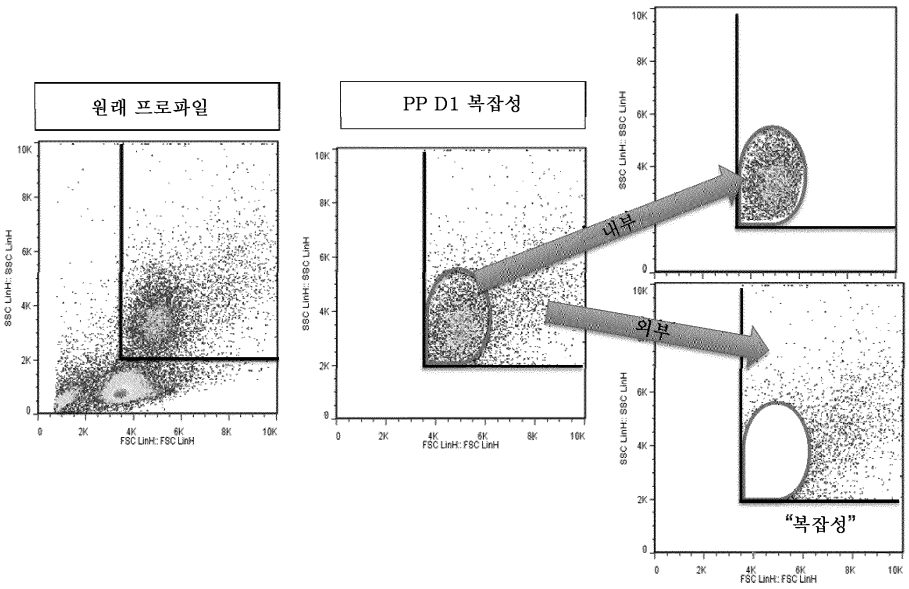
B)



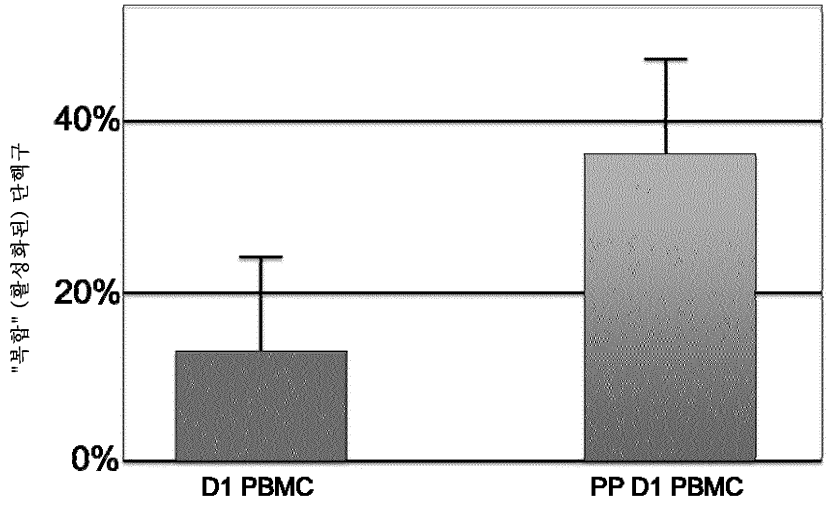
도면20


P = 0.0292
P = 0.0133
P = 0.0700
54.0%
평균 ± SE MFI HLA-DR
3000
2000
1000
0
신선한 (피콜) PBMC
PBMC 제1일
PP PBMC 제1일

도면21


원래 프로파일
PP D1 복잡성
내부
외부
"복잡성"
SSC LinH: SSC LinH
FSC LinH: FSC LinH

도면22



도면23

	HLA-DR	CD86	ICAM-1	PLAUR	FSC/SSC 복잡성
신선한 (피콜) PBMC	0	0	0	0	0
D1 PBMC	++	0	++	++	+
PP D1 PBMC	+++	+	++++	++++	+++
미성숙 Fast DC	++++	+++	++	-	?

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> TRANSIMMUNE AG, YALE UNIVERSITY

<120> Method for obtaining immuno-suppressive dendritic cells

<130> T 7757-WO

<150> GB1300052.6

<151> 2013-01-03

<150> USP 61/748,550

<151> 2013-01-03

<160> 105

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10515

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggaggaggga gagcacaggc tttgaccgat agtaacctct gcgctcggtg cagccgaatc 60

tataaaagga actagtcccg gcaaaaaccc cgtaattgcg agcgagagtg agtggggccg 120

ggacccgcag agccgagccg acccttctct cccgggctgc ggcagggcag ggcggggagc 180

tccgcgcacc aacagagccg gttctcaggg cgctttgctc cttgtttttt ccccggttct 240

gttttctccc cttctccgga aggcttgtca aggggtagga gaaagagacg caaacacaaa 300

agtggaaaac agttaatgac cagccacggc gtccctgctg tgagctctgg ccgctgcctt 360

ccagggctcc cgagccacac gctgggggtg ctggctgagg gaacatggct tgttggcctc 420

agctgaggtt gctgctgtgg aagaacctca ctttcagaag aagacaaaca tgtcagctgc 480

tgctggaagt ggcctggcct ctatttatct tcctgatcct gatctctgtt cggctgagct 540

acccacccta tgaacaacat gaatgccatt ttccaaataa agccatgccc tctgcaggaa 600

cacttccttg ggttcagggg attatctgta atgccaacaa cccctgtttc cgttacccga 660

ctcctgggga ggctcccgga gttgttggaa actttaacaa atccattgtg gctcgcctgt 720

tctcagatgc tcggaggctt cttttataca gccagaaaga caccagcatg aaggacatgc 780

gcaaagttct gagaacatta cagcagatca agaaatccag ctcaaacttg aagcttcaag 840

atttcctggt ggacaatgaa accttctctg ggttcctgta tcacaacctc tctctcccaa 900

agtctactgt ggacaagatg ctgagggctg atgtcattct ccacaaggta tttttgcaag 960

gctaccagtt acatttgaca agtctgtgca atggatcaaa atcagaagag atgattcaac 1020

ttggtgacca agaagtttct gagctttgtg gcctaccaag ggagaaactg gctgcagcag 1080

agcgagtact tcgttccaac atggacatcc tgaagccaat cctgagaaca ctaaactcta 1140

catctccctt cccgagcaag gagctggctg aagccacaaa aacattgctg catagtcttg 1200

ggactctggc ccaggagctg ttcagcatga gaagctggag tgacatgcga caggaggtga 1260

tgtttctgac caatgtgaac agctccagct cctccaccca aatctaccag gctgtgtctc 1320

gtattgtctg cgggcatccc gagggagggg ggctgaagat caagtctctc aactggtatg 1380

aggacaacaa ctacaaagcc ctctttggag gcaatggcac tgaggaagat gctgaaacct 1440

tctatgacaa ctctacaact ccttactgca atgatttgat gaagaatttg gagtctagtc 1500

ctctttcccg cattatctgg aaagctctga agccgctgct cgttgggaag atcctgtata 1560

cacctgacac tccagccaca aggcaggtca tggctgaggt gaacaagacc ttccaggaac 1620

tggctgtgtt ccatgatctg gaaggcatgt gggaggaact cagccccaag atctggacct 1680

tcatggagaa cagccaagaa atggaccttg tccggatgct gttggacagc agggacaatg 1740

accacttttg ggaacagcag ttggatggct tagattggac agcccaagac atcgtggcgt 1800

ttttggccaa gcacccagag gatgtccagt ccagtaatgg ttctgtgtac acctggagag 1860

aagctttcaa cgagactaac caggcaatcc ggaccatatc tcgcttcatg gagtgtgtca 1920

acctgaacaa gctagaaccc atagcaacag aagtctggct catcaacaag tccatggagc 1980

tgctggatga gaggaagttc tgggctggta ttgtgttcac tggaattact ccaggcagca 2040

ttgagctgcc ccatcatgtc aagtacaaga tccgaatgga cattgacaat gtggagagga 2100

caaataaaat caaggatggg tactgggacc ctggtcctcg agctgacccc tttgaggaca 2160

tgcggtacgt ctgggggggc ttcgcctact tgcaggatgt ggtggagcag gcaatcatca 2220

gggtgctgac gggcaccgag aagaaaactg gtgtctatat gcaacagatg ccctatccct 2280

gttacgttga tgacatcttt ctgcgggtga tgagccggtc aatgcccctc ttcatgacgc 2340

tggcctggat ttactcagtg gctgtgatca tcaagggcat cgtgtatgag aaggaggcac 2400

ggctgaaaga gaccatgcgg atcatgggcc tggacaacag catcctctgg tttagctggt 2460

tcattagtag cctcattcct cttcttgtga gcgctggcct gctagtggtc atcctgaagt 2520

taggaaacct gctgccctac agtgatccca gcgtggtgtt tgtcttcctg tccgtgtttg 2580

ctgtggtgac aatcctgcag tgcttcctga ttagcacact cttctccaga gccaacctgg 2640

cagcagcctg tgggggcatc atctacttca cgctgtacct gccctacgtc ctgtgtgtgg 2700

catggcagga ctacgtgggc ttcacactca agatcttcgc tagcctgctg tctcctgtgg 2760

cttttgggtt tggctgtgag tactttgccc tttttgagga gcagggcatt ggagtgcagt 2820

gggacaacct gtttgagagt cctgtggagg aagatggctt caatctcacc acttcggtct 2880

ccatgatgct gtttgacacc ttcctctatg gggtgatgac ctggtacatt gaggctgtct 2940

ttccaggcca gtacggaatt cccaggccct ggtattttcc ttgcaccaag tcctactggt 3000

ttggcgagga aagtgatgag aagagccacc ctggttccaa ccagaagaga atatcagaaa 3060

tctgcatgga ggaggaaccc acccacttga agctgggcgt gtccattcag aacctggtaa 3120

aagtctaccg agatgggatg aaggtggctg tcgatggcct ggcactgaat ttttatgagg 3180

gccagatcac ctccttcctg ggccacaatg gagcggggaa gacgaccacc atgtcaatcc 3240

tgaccgggtt gttccccccg acctcgggca ccgcctacat cctgggaaaa gacattcgct 3300

ctgagatgag caccatccgg cagaacctgg gggtctgtcc ccagcataac gtgctgtttg 3360

acatgctgac tgtcgaagaa cacatctggt tctatgcccg cttgaaaggg ctctctgaga 3420

agcacgtgaa ggcggagatg gagcagatgg ccctggatgt tggtttgcca tcaagcaagc 3480

tgaaaagcaa aacaagccag ctgtcaggtg gaatgcagag aaagctatct gtggccttgg 3540
cctttgtcgg gggatctaag gttgtcattc tggatgaacc cacagctggt gtggaccctt 3600
actcccgcag gggaatatgg gagctgctgc tgaaataccg acaaggccgc accattattc 3660
tctctacaca ccacatggat gaagcggacg tcctgggggga caggattgcc atcatctccc 3720
atgggaagct gtgctgtgtg ggctcctccc tgtttctgaa gaaccagctg ggaacaggct 3780
actacctgac cttggtcaag aaagatgtgg aatcctccct cagttcctgc agaaacagta 3840
gtagcactgt gtcatacctg aaaaaggagg acagtgtttc tcagagcagt tctgatgctg 3900

gcctgggcag cgaccatgag agtgacacgc tgaccatcga tgtctctgct atctccaacc 3960
tcatcaggaa gcatgtgtct gaagcccggc tggtggaaga catagggcat gagctgacct 4020
atgtgctgcc atatgaagct gctaaggagg gagcctttgt ggaactcttt catgagattg 4080
atgaccggct ctcagacctg ggcatttcta gttatggcat ctcagagacg accctggaag 4140
aaatattcct caaggtggcc gaagagagtg gggtggatgc tgagacctca gatggtacct 4200
tgccagcaag acgaaacagg cgggccttcg gggacaagca gagctgtctt cgcccgttca 4260
ctgaagatga tgctgctgat ccaaatgatt ctgacataga cccagaatcc agagagacag 4320

acttgctcag tgggatggat ggcaaagggt cctaccaggt gaaaggctgg aaacttacac 4380
agcaacagtt tgtggccctt ttgtggaaga gactgctaat tgccagacgg agtcggaaag 4440
gatttttgc tcagattgtc ttgccagctg tgtttgtctg cattgccctt gtgttcagcc 4500
tgatcgtgcc acccttggc aagtacccca gcctggaact tcagccctgg atgtacaacg 4560
aacagtacac atttgtcagc aatgatgctc ctgaggacac gggaaccctg gaactcttaa 4620
acgccctcac caaagaccct ggcttcggga cccgctgtat ggaaggaaac ccaatcccag 4680
acacgccctg ccaggcaggg gaggaagagt ggaccactgc cccagttccc cagaccatca 4740

tggacctctt ccagaatggg aactggacaa tgcagaaccc ttcacctgca tgccagtgta 4800
gcagcgacaa aatcaagaag atgctgcctg tgtgtccccc aggggcaggg gggctgcctc 4860
ctccacaaag aaaacaaaac actgcagata tccttcagga cctgacagga agaaacattt 4920
cggattatct ggtgaagacg tatgtgcaga tcatagccaa aagcttaaag aacaagatct 4980
gggtgaatga gtttaggtat ggcggctttt ccctgggtgt cagtaatact caagcacttc 5040
ctccgagtca agaagttaat gatgccatca aacaaatgaa gaaacaccta aagctggcca 5100
aggacagttc tgcagatcga tttctcaaca gcttgggaag atttatgaca ggactggaca 5160

ccaaaaataa tgtcaaggtg tggttcaata acaagggctg gcatgcaatc agctctttcc 5220

tgaatgtcat caacaatgcc attctccggg ccaacctgca aaagggagag aaccctagcc 5280

attatggaat tactgctttc aatcatcccc tgaatctcac caagcagcag ctctcagagg 5340

tggctctgat gaccacatca gtggatgtcc ttgtgtccat ctgtgtcatc tttgcaatgt 5400

ccttcgtccc agccagcttt gtcgtattcc tgatccagga gcgggtcagc aaagcaaaac 5460

acctgcagtt catcagtgga gtgaagcctg tcatctactg gctctctaat tttgtctggg 5520

atatgtgcaa ttacgttgtc cctgccacac tggtcattat catcttcatc tgcttccagc 5580

agaagtccta tgtgtcctcc accaatctgc ctgtgctagc ccttctactt ttgctgtatg 5640

ggtggtcaat cacacctctc atgtacccag cctcctttgt gttcaagatc cccagcacag 5700

cctatgtggt gctcaccagc gtgaacctct tcattggcat taatggcagc gtggccacct 5760

ttgtgctgga gctgttcacc gacaataagc tgaataatat caatgatatc ctgaagtccg 5820

tgttcttgat cttcccacat ttttgcctgg gacgagggct catcgacatg gtgaaaaacc 5880

aggcaatggc tgatgccctg gaaaggtttg gggagaatcg ctttgtgtca ccattatctt 5940

gggacttggt gggacgaaac ctcttcgcca tggccgtgga aggggtggtg ttcttcctca 6000

ttactgttct gatccagtac agattcttca tcaggcccag acctgtaaat gcaaagctat 6060

ctcctctgaa tgatgaagat gaagatgtga ggcgggaaag acagagaatt cttgatggtg 6120

gaggccagaa tgacatctta gaaatcaagg agttgacgaa gatatataga aggaagcgga 6180

agcctgctgt tgacaggatt tgcgtgggca ttcctcctgg tgagtgcttt gggctcctgg 6240

gagttaatgg ggctggaaaa tcatcaactt tcaagatgtt aacaggagat accactgtta 6300

ccagaggaga tgctttcctt aacaaaaata gtatcttatc aaacatccat gaagtacatc 6360

agaacatggg ctactgccct cagtttgatg ccatcacaga gctgttgact gggagagaac 6420

acgtggagtt ctttgccctt ttgagaggag tcccagagaa agaagttggc aaggttggtg 6480

agtgggcgat tcggaaactg ggcctcgtga agtatggaga aaaatatgct ggtaactata 6540

gtggaggcaa caaacgcaag ctctctacag ccatggcttt gatcggcggg cctcctgtgg 6600

tgtttctgga tgaacccacc acaggcatgg atcccaaagc ccggcggttc ttgtggaatt 6660

gtgccctaag tgttgtcaag gaggggagat cagtagtgct tacatctcat agtatggaag 6720

aatgtgaagc tctttgcact aggatggcaa tcatggtcaa tggaaggttc aggtgccttg 6780

gcagtgtcca gcatctaaaa aataggtttg gagatggtta tacaatagtt gtacgaatag 6840

cagggtccaa cccggacctg aagcctgtcc aggatttctt tggacttgca tttcctggaa 6900

gtgttctaaa agagaaacac cggaacatgc tacaatacca gcttccatct tcattatctt 6960

ctctggccag gatattcagc atcctctccc agagcaaaaa gcgactccac atagaagact 7020

actctgtttc tcagacaaca cttgaccaag tatttgtgaa ctttgccaag gaccaaagtg 7080

atgatgacca cttaaaagac ctctcattac acaaaaacca gacagtagtg gacgttgcag 7140

ttctcacatc ttttctacag gatgagaaag tgaaagaaag ctatgtatga agaatcctgt 7200

tcatacgggg tggctgaaag taaagaggaa ctagactttc ctttgcacca tgtgaagtgt 7260

tgtggagaaa agagccagaa gttgatgtgg gaagaagtaa actggatact gtactgatac 7320

tattcaatgc aatgcaattc aatgcaatga aaacaaaatt ccattacagg ggcagtgcct 7380

ttgtagccta tgtcttgtat ggctctcaag tgaaagactt gaatttagtt ttttacctat 7440

acctatgtga aactctatta tggaacccaa tggacatatg ggtttgaact cacacttttt 7500

ttttttttt tgttcctgtg tattctcatt ggggttgcaa caataattca tcaagtaatc 7560

atggccagcg attattgatc aaaatcaaaa ggtaatgcac atcctcattc actaagccat 7620

gccatgccca ggagactggt ttcccggtga cacatccatt gctggcaatg agtgtgccag 7680

agttattagt gccaagtttt tcagaaagtt tgaagcacca tggtgtgtca tgctcacttt 7740

tgtgaaagct gctctgctca gagtctatca acattgaata tcagttgaca gaatggtgcc 7800

atgcgtggct aacatcctgc tttgattccc tctgataagc tgttctggtg gcagtaacat 7860

gcaacaaaaa tgtgggtgtc tccaggcacg ggaaacttgg ttccattgtt atattgtcct 7920

atgcttcgag ccatgggtct acagggtcat ccttatgaga ctcttaaata tacttagatc 7980

ctggtaagag gcaaagaatc aacagccaaa ctgctggggc tgcaagctgc tgaagccagg 8040

gcatgggatt aaagagattg tgcgttcaaa cctagggaag cctgtgccca tttgtcctga 8100

ctgtctgcta acatggtaca ctgcatctca agatgtttat ctgacacaag tgtattattt 8160

ctggcttttt gaattaatct agaaaatgaa aagatggagt tgtattttga caaaaatgtt 8220

tgtacttttt aatgttattt ggaattttaa gttctatcag tgacttctga atccttagaa 8280

tggcctcttt gtagaaccct gtggtataga ggagtatggc cactgcccca ctatttttat 8340

tttcttatgt aagtttgcat atcagtcatg actagtgcct agaaagcaat gtgatggtca 8400

ggatctcatg acattatatt tgagtttctt tcagatcatt taggatactc ttaatctcac 8460

ttcatcaatc aaatattttt tgagtgtatg ctgtagctga aagagtatgt acgtacgtat 8520

aagactagag agatattaag tctcagtaca cttcctgtgc catgttattc agctcactgg 8580

tttacaaata taggttgtct tgtggttgta ggagcccact gtaacaatac tgggcagcct 8640

ttttttttt ttttttaatt gcaacaatgc aaaagccaag aaagtataag ggtcacaagt 8700

ctaaacaatg aattcttcaa cagggaaaac agctagcttg aaaacttgct gaaaaacaca 8760

acttgtgttt atggcattta gtaccttcaa ataattggct ttgcagatat tggatacccc 8820

attaaatctg acagtctcaa atttttcatc tcttcaatca ctagtcaaga aaaatataaa 8880

aacaacaaat acttccatat ggagcatttt tcagagtttt ctaacccagt cttatttttc 8940

tagtcagtaa acatttgtaa aaatactgtt tcactaatac ttactgttaa ctgtcttgag 9000
agaaaagaaa aatatgagag aactattgtt tggggaagtt caagtgatct ttcaatatca 9060
ttactaactt cttccacttt ttccagaatt tgaatattaa cgctaaaggt gtaagacttc 9120
agatttcaaa ttaatctttc tatatttttt aaatttacag aatattatat aacccactgc 9180
tgaaaaagaa aaaaatgatt gttttagaag ttaaagtcaa tattgatttt aaatataagt 9240
aatgaaggca tatttccaat aactagtgat atggcatcgt tgcattttac agtatcttca 9300
aaaatacaga atttatagaa taatttctcc tcatttaata tttttcaaaa tcaaagttat 9360

ggtttcctca ttttactaaa atcgtattct aattcttcat tatagtaaat ctatgagcaa 9420
ctccttactt cggttcctct gatttcaagg ccatatttta aaaaatcaaa aggcactgtg 9480
aactattttg aagaaaacac aacattttaa tacagattga aaggacctct tctgaagcta 9540
gaaacaatct atagttatac atcttcatta atactgtgtt acctttttaaa atagtaattt 9600
tttacatttt cctgtgtaaa cctaattgtg gtagaaattt ttaccaactc tatactcaat 9660
caagcaaaat ttctgtatat tccctgtgga atgtacctat gtgagtttca gaaattctca 9720
aaatacgtgt tcaaaaattt ctgcttttgc atctttggga cacctcagaa aacttattaa 9780

caactgtgaa tatgagaaat acagaagaaa ataataagcc ctctatacat aaatgcccag 9840
cacaattcat tgttaaaaaa caaccaaacc tcacactact gtatttcatt atctgtactg 9900
aaagcaaatg ctttgtgact attaaatgtt gcacatcatt cattcactgt atagtaatca 9960
ttgactaaag ccatttgtct gtgttttctt cttgtggttg tatatatcag gtaaaatatt 10020
ttccaaagag ccatgtgtca tgtaatactg aaccactttg atattgagac attaatttgt 10080
acccttgtta ttatctacta gtaataatgt aatactgtag aaatattgct ctaattcttt 10140
tcaaaattgt tgcatccccc ttagaatgtt tctatttcca taaggattta ggtatgctat 10200

tatcccttct tataccctaa gatgaagctg tttttgtgct ctttgttcat cattggccct 10260
cattccaagc actttacgct gtctgtaatg ggatctattt ttgcactgga atatctgaga 10320
attgcaaaac tagacaaaag tttcacaaca gatttctaag ttaaatcatt ttcattaaaa 10380
ggaaaaaaga aaaaaaattt tgtatgtcaa taactttata tgaagtatta aaatgcatat 10440
ttctatgttg taatataatg agtcacaaaa taaagctgtg acagttctgt tggtctacag 10500
aaaaaaaaaa aaaaa 10515

<210> 2

<211> 4564

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ggggaggcgc cgggggcgcg cgcgcgcgcg ctgggcgctg ctgggctgcg gcggcggcgg 60

cggcggcggt ggttactatg gcggagtcgg ccggagcctc ctccttcttc ccccttgttg 120

tcctcctgct cgccggcagc ggcgggtccg ggccccgggg ggtccaggct ctgctgtgtg 180

cgtgcaccag ctgcctccag gccaactaca cgtgtgagac agatggggcc tgcatggttt 240

ccattttcaa tctggatggg atggagcacc atgtgcgcac ctgcatcccc aaagtggagc 300

tggtccctgc cgggaagccc ttctactgcc tgagctcgga ggacctgcgc aacacccact 360

gctgctacac tgactactgc aacaggatcg acttgagggt gcccagtggt cacctcaagg 420

agcctgagca cccgtccatg tggggcccgg tggagctggt aggcatcatc gccggcccgg 480

tgttcctcct gttcctcatc atcatcattg ttttccttgt cattaactat catcagcgtg 540

tctatcacaa ccgccagaga ctggacatgg aagatccctc atgtgagatg tgtctctcca 600

aagacaagac gctccaggat cttgtctacg atctctccac ctcagggtct ggctcagggt 660

taccctctt tgtccagcgc acagtggccc gaaccatcgt tttacaagag attattggca 720

agggtcggtt tggggaagta tggcggggcc gctggagggg tggtgatgtg gctgtgaaaa 780

tattctcttc tcgtgaagaa cggtcttggt tcagggaagc agagatatac cagacggtca 840

tgctgcgcca tgaaaacatc cttggattta ttgctgctga caataaagat aatggcacct 900

ggacacagct gtggcttgtt tctgactatc atgagcacgg gtccctgttt gattatctga 960

accggtacac agtgacaatt gaggggatga ttaagctggc cttgtctgct gctagtgggc 1020

tggcacacct gcacatggag atcgtgggca cccaagggaa gcctggaatt gctcatcgag 1080

acttaaagtc aaagaacatt ctggtgaaga aaaatggcat gtgtgccata gcagacctgg 1140

gcctggctgt ccgtcatgat gcagtcactg acaccattga cattgccccg aatcagaggg 1200

tggggaccaa acgatacatg gcccctgaag tacttgatga aaccattaat atgaaacact 1260

ttgactcctt taaatgtgct gatatttatg ccctcgggct tgtatattgg gagattgctc 1320

gaagatgcaa ttctggagga gtccatgaag aatatcagct gccatattac gacttagtgc 1380

cctctgaccc ttccattgag gaaatgcgaa aggttgtatg tgatcagaag ctgcgtccca 1440

acatccccaa ctggtggcag agttatgagg cactgcgggt gatggggaag atgatgcgag 1500

agtgttggta tgccaacggc gcagcccgcc tgacggccct gcgcatcaag aagaccctct 1560

cccagctcag cgtgcaggaa gacgtgaaga tctaactgct ccctctctcc acacggagct 1620

cctggcagcg agaactacgc acagctgccg cgttgagcgt acgatggagg cctacctctc 1680

gtttctgccc agccctctgt ggccaggagc cctggcccgc aagagggaca gagcccggga 1740

gagactcgct cactcccatg ttgggtttga gacagacacc ttttctattt acctcctaat 1800

ggcatggaga ctctgagagc gaattgtgtg gagaactcag tgccacacct cgaactggtt 1860

gtagtgggaa gtcccgcgaa acccggtgca tctggcacgt ggccaggagc catgacaggg 1920

gcgcttggga ggggccggag gaaccgaggt gttgccagtg ctaagctgcc ctgagggttt 1980

ccttcgggga ccagcccaca gcacaccaag gtggcccgga agaaccagaa gtgcagcccc 2040

tctcacaggc agctctgagc cgcgctttcc cctcctccct gggatggacg ctgccgggag 2100

actgccagtg gagacggaat ctgccgcttt gtctgtccag ccgtgtgtgc atgtgccgag 2160

gtgcgtcccc cgttgtgcct ggttcgtgcc atgcccttac acgtgcgtgt gagtgtgtgt 2220

gtgtgtctgt aggtgcgcac ttacctgctt gagctttctg tgcatgtgca ggtcgggggt 2280

gtggtcgtca tgctgtccgt gcttgctggt gcctcttttc agtagtgagc agcatctagt 2340

ttccctggtg cccttccctg gaggtctctc cctcccccag agcccctcat gccacagtgg 2400

tactctgtgt ctggcaggct actctgccca ccccagcatc agcacagctc tcctcctcca 2460

tctcagactg tggaaccaaa gctggcccag ttgtccatga caaaagaggc ttttgggcca 2520

aaatgtgagg gtggtgggtg ggatgggcag ggaaggaatc ctggtggaag tcttgggtgt 2580

tagtgtcagc catgggaaat gagccagccc aagggcatca tcctcagcag catcgaggaa 2640

gggccgagga atgtgaagcc agatctcggg actcagattg gaatgttaca tctgtctttc 2700

atctcccaga tcctggaaac agcagtgtat atttttggtg gtggtgggtt tggggtgggg 2760

aagggaaggg cgggcaagga gtggggaggg agtctggggt gggagggagg catctgcatg 2820

ggtcttcttt tactggactg tctgatcagg gtggagggaa ggtgagaggt ttgcatccac 2880

ttcaggagcc ctactgaagg gaacagcctg agccgaacat gttatttaac ctgagtatag 2940

tatttaacga agcctagaag cacggctgtg ggtggtgatt tggtcagcat atcttaggta 3000

tataataact ttgaagccat aacttttaac tggagtggtt tgatttcttt ttttaatttt 3060

attgggaggg tttggatttt aacttttttt aatgttgtta aatattaagt ttttgtaaaa 3120

ggaaaaccat ctctgtgatt acctctcaat ctatttgttt ttaaagaaat ccctaaaaaa 3180

aaaaattatc caattgaacg cacatagctc aatcacactg gaaatgtttg tccttgcacc 3240

tgagcctgtt cccactcagc agtgagagtt cctctttgcc ctgaggctca gtctctctcg 3300

tattttgtcc ccacccccaa ttccttgagt ggtttttgct ctagggccct ttcttgcact 3360

gtccagctgg ttgtaccctc tccaggcatt tattcaacaa atgtgggtga agtgcctgct 3420

gggtgccagg tgctgggaat acatctgtgg acaagacatg cttgggtcct actcctggag 3480

cactgtaaaa agagctgatt caagtaagta gatgcctgtt ttgagaccag aaggtttcat 3540

aattggttct acgacccttt tgagcctaga attattgttc ttatataaga tcactgaaga 3600

aagaggaacc cccacaaccc cctccacaaa gagaccaggg gcgggtgatg agacctgggg 3660

tttagaaccc caggtgagac ctcaaatcac tgcattcatt ctgagccccc ttcctgtccc 3720

caggggaggt gtattgtgta tgtagcctta gagcatctct gcctccaacc cagcagttct 3780

ctgccaaagc ttgtggagga gggagagccc tgtccctgcc ctcaggctcc ccagtgctcc 3840

tggcccttct atttatttga ctgattattg cttctttcct tgcattaaag gagatcttcc 3900

cctaaccttt gggccaattt actggccact aatttcgttt aaataccatt gtgtcattgg 3960

ggggaccgtc tttacccctg ctgacctccc acctatccgc cctgcagcag aaccttggcg 4020

gtttataggt aatgatggaa cttagactcc tcttcccaga gtcacaagta gcctctggga 4080

tctgccaaca cacgtccact cccaagccac tagcccactc cccagttggc ccttctgccc 4140

ttaccccaca cacagtccaa ctcttccacc tctggggaag atggagcagg tctttgggaa 4200

gctcccacac ccacctctgc cactcttaac actaagtgag agttggggag aaactgaagc 4260

cgtgtttttg gccccccgag gctaaccctg atccatagtg ctacctgcac ctctggattc 4320

tggattcaca gaccaagtcc aagcccgttc ttacgtcgcc ataaaggccc ccgaacggca 4380

ttctcggtac ttctgtttgt ttttgtacat tttattagaa aggactgtaa aatagccact 4440

tagacacttt acctcttcag tatgcaaatg taaataaatt gtaatatagg aaatcttttg 4500

ttttaatata agaatgagcc tgtccaattt ctgctgtaca ttattaaaag ttttattcac 4560

agag 4564

<210> 3

<211> 3740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gggacggcgg cggcgcagct cggaacccgc cagggtccag ggtccaggtt ccagcgcccg 60

gcggcccagg caccccccga gcccagctcc acacaccgtt cctggatctc ctctccccag 120

gcggagcgtg cccctgccca gtccagtgac cttcgcctgt tggagccctg gttaattttt 180

gcccagtctg cctgttgtgg ggctcctccc ctttggggat ataagcccgg cctggggctg 240

ctccgttctc tgcctggcct gaggctccct gagccgcctc cccaccatca ccatggccaa 300

gggcttctat atttccaagt ccctgggcat cctggggatc ctcctgggcg tggcagccgt 360

gtgcacaatc atcgcactgt cagtggtgta ctcccaggag aagaacaaga acgccaacag 420

ctcccccgtg gcctccacca ccccgtccgc ctcagccacc accaaccccg cctcggccac 480

caccttggac caaagtaaag cgtggaatcg ttaccgcctc cccaacacgc tgaaacccga 540

ttcctaccgg gtgacgctga gaccgtacct cacccccaat gacaggggcc tgtacgtttt 600

taagggctcc agcaccgtcc gtttcacctg caaggaggcc actgacgtca tcatcatcca 660

cagcaagaag ctcaactaca ccctcagcca ggggcacagg gtggtcctgc gtggtgtggg 720

aggctcccag ccccccgaca ttgacaagac tgagctggtg gagcccaccg agtacctggt 780

ggtgcacctc aagggctccc tggtgaagga cagccagtat gagatggaca gcgagttcga 840

gggggagttg gcagatgacc tggcgggctt ctaccgcagc gagtacatgg agggcaatgt 900

cagaaaggtg gtggccacta cacagatgca ggctgcagat gcccggaagt ccttcccatg 960

cttcgatgag ccggccatga aggccgagtt caacatcacg cttatccacc ccaaggacct 1020

gacagccctg tccaacatgc ttcccaaagg tcccagcacc ccacttccag aagaccccaa 1080

ctggaatgtc actgagttcc acaccacgcc caagatgtcc acgtacttgc tggccttcat 1140

tgtcagtgag ttcgactacg tggagaagca ggcatccaat ggtgtcttga tccggatctg 1200

ggcccggccc agtgccattg cggcgggcca cggcgattat gccctgaacg tgacgggccc 1260

catccttaac ttctttgctg gtcattatga cacaccctac ccactcccaa aatcagacca 1320

gattggcctg ccagacttca acgccggcgc catggagaac tggggactgg tgacctaccg 1380

ggagaactcc ctgctgttcg acccccctgtc ctcctccagc agcaacaagg agcgggtggt 1440

cactgtgatt gctcatgagc tggcccacca gtggttcggg aacctggtga ccatagagtg 1500

gtggaatgac ctgtggctga acgagggctt cgcctcctac gtggagtacc tgggtgctga 1560

ctatgcggag cccacctgga acttgaaaga cctcatggtg ctgaatgatg tgtaccgcgt 1620

gatggcagtg gatgcactgg cctcctccca cccgctgtcc acacccgcct cggagatcaa 1680

cacgccggcc cagatcagtg agctgtttga cgccatctcc tacagcaagg gcgcctcagt 1740

cctcaggatg ctctccagct tcctgtccga ggacgtattc aagcagggcc tggcgtccta 1800

cctccacacc tttgcctacc agaacaccat ctacctgaac ctgtgggacc acctgcagga 1860

ggctgtgaac aaccggtcca tccaactccc caccaccgtg cgggacatca tgaaccgctg 1920

gaccctgcag atgggcttcc cggtcatcac ggtggatacc agcacgggga ccctttccca 1980

ggagcacttc ctccttgacc ccgattccaa tgttacccgc ccctcagaat tcaactacgt 2040

gtggattgtg cccatcacat ccatcagaga tggcagacag cagcaggact actggctgat 2100

agatgtaaga gcccagaacg atctcttcag cacatcaggc aatgagtggg tcctgctgaa 2160

cctcaatgtg acgggctatt accgggtgaa ctacgacgaa gagaactgga ggaagattca 2220

gactcagctg cagagagacc actcggccat ccctgtcatc aatcgggcac agatcattaa 2280

tgacgccttc aacctggcca gtgcccataa ggtccctgtc actctggcgc tgaacaacac 2340

cctcttcctg attgaagaga gacagtacat gccctgggag gccgccctga gcagcctgag 2400

ctacttcaag ctcatgtttg accgctccga ggtctatggc cccatgaaga actacctgaa 2460

gaagcaggtc acacccctct tcattcactt cagaaataat accaacaact ggagggagat 2520

cccagaaaac ctgatggacc agtacagcga ggttaatgcc atcagcaccg cctgctccaa 2580

cggagttcca gagtgtgagg agatggtctc tggccttttc aagcagtgga tggagaaccc 2640

caataataac ccgatccacc ccaacctgcg gtccaccgtc tactgcaacg ctatcgccca 2700

gggcggggag gaggagtggg acttcgcctg ggagcagttc cgaaatgcca cactggtcaa 2760

tgaggctgac aagctccggg cagccctggc ctgcagcaaa gagttgtgga tcctgaacag 2820

gtacctgagc tacaccctga acccggactt aatccggaag caggacgcca cctctaccat 2880

catcagcatt accaacaacg tcattgggca aggtctggtc tgggactttg tccagagcaa 2940

ctggaagaag ctttttaacg attatggtgg tggctcgttc tccttctcca acctcatcca 3000

ggcagtgaca cgacgattct ccaccgagta tgagctgcag cagctggagc agttcaagaa 3060

ggacaacgag gaaacaggct tcggctcagg cacccgggcc ctggagcaag ccctggagaa 3120

gacgaaagcc aacatcaagt gggtgaagga gaacaaggag gtggtgctcc agtggttcac 3180

agaaaacagc aaatagtccc cagcccttga agtcacccgg cccccatgca aggtgcccac 3240

atgtgtccat cccagcggct ggtgcagggc ctccattcct ggagcccgag gcaccagtgt 3300

cctcccctca aggacaaagt ctccagccca cgttctctct gcctgtgagc cagtctagtt 3360

cctgatgacc caggctgcct gagcacctcc cagcccctgc ccctcatgcc aaccccgccc 3420

taggcctggc atggcacctg tcgcccagtg ccctggggct gatctcaggg aagcccagct 3480

ccagggccag atgagcagaa gctctcgatg gacaatgaac ggccttgctg ggggccgccc 3540

tgtaccctct ttcacctttc cctaaagacc ctaaatctga ggaatcaaca gggcagcaga 3600

tctgtatatt tttttctaag agaaaatgta aataaaggat ttctagatga aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3740

<210> 4

<211> 3033

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

aacacaactg gcacatctct tttctcatct cttgaaaaaa accaacagag aaaaaagtac 60

cttgagaata aaggtaatga ttaatctgtc aggcacaaaa gggattgttt tggggatttc 120

gggttctaag tcgcagattc aaacaaatag cagcgaacag ggaatgacag ttccaccaga 180

agacgattaa gccacagcct ctaattggaa cggcatttgt acagtcagag actcttacca 240

gacatctcca ggaatctgtg agccattgtc aaaacgtcca ttttcatctg gctgtgaaag 300

tgaggaccac aacaggtagg tattggtaga aacaggagtc ctcagagaag ccccaagatg 360

cagcctgagg gagcagaaaa gggaaaaagc ttcaagcaga gactggtctt gaagagcagc 420

ttagcgaaag aaaccctctc tgagttcttg ggcacgttca tcttgattgt ccttggatgt 480

ggctgtgttg cccaagctat tctcagtcga ggacgttttg gaggggtcat cactatcaat 540

gttggatttt caatggcagt tgcaatggcc atttatgtgg ctggcggtgt ctctggtggt 600

cacatcaacc cagctgtgtc tttagcaatg tgtctctttg gacggatgaa atggttcaaa 660

ttgccatttt atgtgggagc ccagttcttg ggagcctttg tgggggctgc aaccgtcttt 720

ggcatttact atgatggact tatgtccttt gctggtggaa aactgctgat cgtgggagaa 780

aatgcaacag cacacatttt tgcaacatac ccagctccgt atctatctct ggcgaacgca 840

tttgcagatc aagtggtggc caccatgata ctcctcataa tcgtctttgc catctttgac 900

tccagaaact tgggagcccc cagaggccta gagcccattg ccatcggcct cctgattatt 960

gtcattgctt cctccctggg actgaacagt ggctgtgcca tgaacccagc tcgagacctg 1020

agtcccagac ttttcactgc cttggcaggc tgggggtttg aagtcttcag agctggaaac 1080

aacttctggt ggattcctgt agtgggccct ttggttggtg ctgtcattgg aggcctcatc 1140

tatgttcttg tcattgaaat ccaccatcca gagcctgact cagtctttaa gacagaacaa 1200

tctgaggaca aaccagagaa atatgaactc agtgtcatca tgtagtggca tgctcagctc 1260

tggatttgca gtcagtttgg gattctcttc agaaagatgg catctaagtg tctgtgttct 1320

tgtaagcctg aggtggaatc cacccagttt tgtctgctag ccatatggga catctaattg 1380

gaaaagcatc tgcataaaag tttggaaaca atgaccactt ctctaccatt gtcccccacc 1440

cccacccccc agaataacgc tgactgtccc ctgaaacagc cttctctcct gccctgttta 1500

tttcatcctc gatgggaatt cttgctaggt aagcactaat aactcggcat cttgacgata 1560

gtcccatttg ggtggtttca gctgcactat ctgtatgaaa tggtgtcacc aaaacccttt 1620

tcttcagtat cgacaaagat tacattctga gtaccaacca aaccctaaat tgaaagacaa 1680

aactatggtt tcagtcaaca tattcatgaa ttagggagct aatgggttaa gcttccagtt 1740

cccgctatgc tactggattt gtataaatac tgatattctc caaacctagt ggtgtaggga 1800

gcaagagaat gcagctggaa ggcacaaggg gaggacattg tggcattcag aaactgcagg 1860

agacaagatg aatttgagaa gccaaatgga atttttaatg gaaaccattt atcagattaa 1920

tctcttgctc tcctgcattt tagaggacac caattaattt cctggtcttt agtatataat 1980

aacctaaaat accattgtaa cctcagtcat gaaaaataca tcactctgtc tttttagctc 2040

aaatgtattt tcctaattgc ccacttgaga acagacattt gacaagttat atcaacgact 2100

gtgcttgtcc attattttac acatgcccta gaagccaaaa ctgaaagcca ctggatcctg 2160

gtctagctga atcttcagag tgggaggtct ccaaaaagat attaccttat tgggcttaac 2220

aattcacaag gcactttcac acccattatc taatttaatc ctcataatga ctatgtgagg 2280

caaatgccac attgcccatt tttcagataa agaaacaaaa tcttagggaa gataagttga 2340

gttgtccaag agcacactga aagttgaatg ttatctaatg cattcctcta cctttcagaa 2400

gatcagtagc tggctgagaa tctttgccaa atcttccttg ctagccagaa gtggaattgg 2460

cagcttctag aatatgtaca cctctggaca aaatgttcct caatcttaag atacaaagac 2520

cctcattgtc tgggtctatt cccacactta ctgagtacag atgaaggaaa gtggtagcaa 2580

tttaatcata actttcattt gctgaaaaac attatgagaa ggcctccctt cctaagccac 2640

ctctggtctt gctaagtctt gatcttgctt cctgccagca ccaaacatta cattcagggg 2700

atttcctctg gctcagtctt ttccccttga agttctctaa tagatgttac ttttgacaaa 2760

agatcgccta tgagttacaa gcaccagggg atgctctaca tcaagggatg caccttcagt 2820

caaactgtca aaaagcccag aattcccaaa ggcattaggt ttcccaactg ctttgtgctg 2880

atatcagaac agcagaaatt aaatgtgaaa tgtttctgat gacttatgtt ctacaatcta 2940

tggacatacg ggatttttt ttcttgcttt gaagctacct ggatatttcc tatttgaaat 3000

aaaattgttc ggtcattgtt gaaaaaaaaa aaa 3033

<210> 5

<211> 979

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gagttaggtg acgctgcggg gcgggcggac agactgcggg acggacggtg gacgctggga 60

cgcgtttgta gctccggccc cgccgttccg acccccgccg ccgtcgccgc catgacgggg 120

ctagcactgc tctactccgg ggtcttcgtg gccttctggg cctgcgcgct ggccgtgggt 180

tcctgacgga gacttcgccc ttcatgtggt ccaacctggg cattggccta gctatctccc 240

tgtctgtggt tggggcagcc tggggcatct atattaccgg ctcctccatc attggtggag 300

gagtgaaggc ccccaggatc aagaccaaga acctggtcag catcatcttc tgtgaggctg 360

tggccatcta cggcatcatc atggcaattg tcattagcaa catggctgag cctttcagtg 420

ccacagaccc caaggccatc ggccatcgga actaccatgc aggctactcc atgtttgggg 480

ctggcctcac cgtaggcctg tctaacctct tctgtggagt ctgcgtgggc atcgtgggca 540

gtggggctgc cctggccgat gctcagaacc ccagcctctt tgtaaagatt ctcatcgtgg 600

agatctttgg cagcgccatt ggcctctttg gggtcatcgt cgcaattctt cagacctcca 660

gagtgaagat gggtgactag atgatatgtg tgggtggggc cgtgcctcac ttttatttat 720

tgctggtttt cctgggacag ctggagctgt gtcccttagc ctttcagagg cttggtgttc 780

agggccctcc ctgcactccc ctcttgctgc gtgttgattt ggaggcactg cagtccaggc 840

cgagtcctca gtgcggggag caggctgctg ctgctgactc tgtgcagctg cgcacctgtg 900

tcccccacct ccaccctcaa cccatcttcc tagtgtttgt gaaataaact tggtatttgt 960

ctgggtcagt gcaaaaaaa 979

<210> 6

<211> 1727

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

gcgcaactcg tttgcagcgg cgcagcccag acgcgcctgc agctggggct caccccaacc 60

tcgctgccag ccgagaactc caagatggga ggcaagctca gcaagaagaa gaagggctac 120

aatgtgaacg acgagaaagc caaggagaaa gacaagaagg ccgagggcgc ggcgacggaa 180

gaggagggga ccccgaagga gagtgagccc caggcggccg cagagcccgc cgaggccaag 240

gagggcaagg agaagcccga ccaggacgcc gagggcaagg ccgaggagaa ggagggcgag 300

aaggacgcgg cggctgccaa ggaggaggcc ccgaaggcgg agcccgagaa gacggagggc 360

gcggcagagg ccaaggctga gcccccgaag gcgcccgagc aggagcaggc ggcccccggc 420

cccgctgcgg gcggcgaggc ccccaaagct gctgaggccg ccgcggcccc ggccgagagc 480

gcggcccctg ccgccgggga ggagcccagc aaggaggaag gggaacccaa aaagactgag 540

gcgcccgcag ctcctgccgc ccaggagacc aaaagtgacg gggccccagc ttcagactca 600

aaacccggca gctcggaggc tgccccctct tccaaggaga cccccgcagc cacggaagcg 660

cctagttcca cacccaaggc ccagggcccc gcagcctctg cagaagagcc caagccggtg 720

gaggccccgg cagctaattc cgaccaaacc gtaaccgtga aagagtgaca aggacagcct 780

ataggaaaaa caataccact taaaacaatc tcctctctct ctctctctct ctctctctat 840

ctctctctct atctcctctc tctctctcct ctcctatctc tcctctctct ctctcctata 900

ctaacttgtt tcaaattgga agtaatgata tgtattgccc aaggaaaaat acaggatgtt 960

gtcccatcaa gggagggagg gggtgggaga atccaaatag tatttttgtg gggaaatatc 1020

taatatacct tcagtcaact ttaccaagaa gtcctggatt tccaagatcc gcgtctgaaa 1080

gtgcagtaca tcgtttgtac ctgaaactgc cgccacatgc actcctccac cgctgagagt 1140

tgaatagctt ttcttctgca atgggagttg ggagtgatgc gtttgattct gcccacaggg 1200

cctgtgccaa ggcaatcaga tctttatgag agcagtattt tctgtgtttt ctttttaatt 1260

tacagccttt cttattttga tatttttta atgttgtgga tgaatgccag ctttcagaca 1320

gagcccactt agcttgtcca catggatctc aatgccaatc ctccattctt cctctccaga 1380

tatttttggg agtgacaaac attctctcat cctacttagc ctacctagat ttctcatgac 1440

gagttaatgc atgtccgtgg ttgggtgcac ctgtagttct gtttattggt cagtggaaat 1500

gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtctgcgttc attgcagttc cagtttctct tccattctgt 1560

gtcacagaca ccaacacacc actcattgga aaatggaaaa aaaaaacaaa aaaaaaacaa 1620

aaaaatgtac aatggatgca ttgaaattat atgtaattgt ataaatggtg caacagtaat 1680

aaagttaaac aattaaaaag aagtaataaa gacaaaaaaa aaaaaaa 1727

<210> 7

<211> 2852

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

caaggctggg accagaaacc aggactgttg actgcagccc ggtattcatt ctttccatag 60

cccacagggc tgtcaaagac cccagggcct agtcagaggc tcctccttcc tggagagttc 120

ctggcacaga agttgaagct cagcacagcc ccctaacccc caactctctc tgcaaggcct 180

caggggtcag aacactggtg gagcagatcc tttagcctct ggattttagg gccatggtag 240

agggggtgtt gccctaaatt ccagccctgg tctcagccca acaccctcca agaagaaatt 300

agaggggcca tggccaggct gtgctagccg ttgcttctga gcagattaca agaagggact 360

aagacaagga ctcctttgtg gaggtcctgg cttagggagt caagtgacgg cggctcagca 420

ctcacgtggg cagtgccagc ctctaagagt gggcaggggc actggccaca gagtcccagg 480

gagtcccacc agcctagtcg ccagaccttc tgtgggatca tcggacccac ctggaacccc 540

acctgctggc cctcacggaa gaacaacagc tgatgtttga gaaactgact ctgtattgcg 600

acagctacat ccagctcatc cccatttcct tcgtgctggg cttctacgtg acgctggtcg 660
tgacccgctg gtggaaccag tacgagaacc tgccgtggcc cgaccgcctc atgagcctgg 720
tgtcgggctt cgtcgaaggc aaggacgagc aaggccggct gctgcggcgc acgctcatcc 780
gctacgccaa cctgggcaac gtgctcatcc tgcgcagcgt cagcaccgca gtctacaagc 840
gcttccccag cgcccagcac ctggtgcaag caggctttat gactccggca gaacacaagc 900
agttggagaa actgagccta ccacacaaca tgttctgggt gccctgggtg tggtttgcca 960
acctgtcaat gaaggcgtgg cttggaggtc gaatccggga ccctatcctg ctccagagcc 1020

tgctgaacga gatgaacacc ttgcgtactc agtgtggaca cctgtatgcc tacgactgga 1080
ttagtatccc actggtgtat acacaggtgg tgactgtggc ggtgtacagc ttcttcctga 1140
cttgtctagt tgggcggcag tttctgaacc cagccaaggc ctaccctggc catgagctgg 1200
acctcgttgt gcccgtcttc acgttcctgc agttcttctt ctatgttggc tggctgaagg 1260
tggcagagca gctcatcaac ccctttggag aggatgatga tgattttgag accaactgga 1320
ttgtcgacag gaatttgcag gtgtccctgt tggctgtgga tgagatgcac caggacctgc 1380
ctcggatgga gccggacatg tactggaata agcccgagcc acagcccccc tacacagctg 1440

cttccgccca gttccgtcga gcctccttta tgggctccac cttcaacatc agcctgaaca 1500
aagaggagat ggagttccag cccaatcagg aggacgagga ggatgctcac gctggcatca 1560
ttggccgctt cctaggcctg cagtcccatg atcaccatcc tcccagggca aactcaagga 1620
ccaaactact gtggcccaag agggaatccc ttctccacga gggcctgccc aaaaaccaca 1680
aggcagccaa acagaacgtt aggggccagg aagacaacaa ggcctggaag cttaaggctg 1740
tggacgcctt caagtctgcc ccactgtatc agaggccagg ctactacagt gccccacaga 1800
cgcccctcag ccccactccc atgttcttcc ccctagaacc atcagcgccg tcaaagcttc 1860

acagtgtcac aggcatagac accaaagaca aaagcttaaa gactgtgagt tctggggcca 1920
agaaaagttt tgaattgctc tcagagagcg atggggcctt gatggagcac ccagaagtat 1980
ctcaagtgag gaggaaaact gtggagttta acctgacgga tatgccagag atccccgaaa 2040
atcacctcaa agaacctttg gaacaatcac caaccaacat acacactaca ctcaaagatc 2100
acatggatcc ttattgggcc ttggaaaaca ggtctgtcct ccacctgaac caggggcact 2160
gcattgccct gtgccccacc ccagcttccc ttgctctgag cctacccttc ctccacaatt 2220
tcctagggtt ccatcactgc cagagcacac tggacctacg cccagcactg gcttggggta 2280

tatacttggc caccttcaca gggatcctag ggaagtgttc gggacctttt ctcacttcac 2340

cctggtatca cccggaagac ttcttgggac caggtgaagg aagatgaggt tgtgctgacc 2400

agaatgctgc tggagaactg ccccagggct gacaggccag gcttagctga gcagatgtta 2460

tcactggccc caacttactt tgagcaaggg tggctgaccc aaaaccatga ggtggcagtc 2520

agctggatga cagatgaaca cttcccccat aactatttag ggtagtaccc aagcactaca 2580

ggaaagggtg gcaggaactg cctcactcct aggaactggt agatggtgag gttgagggtg 2640

tccagcgccc ttaggtcatt ttctcactgc ctgggaacct caccaaaata cttcttgctt 2700

ccttggggtc agcccaaagc tgtcacaaaa tcagatattt ccctttattc cagatttcct 2760

ggacactttc acccaattat aaacacccca cttcagcccc aatcacgtgg gaggaagtgt 2820

aacttccctt ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2852

<210> 8

<211> 1238

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

agactaggat ccctggaaaa tggagaagct gtgctaatag agggggggca gaaatcccca 60

ctctagaatg ctgtagaatg ttgggagaca cccaggatgt gagccaggga ctttctggaa 120

gtgtttgttc tggccccacc cgaccccagg cagtccccag ctgtctgcac agtcggatgg 180

ggaggggggct tgcacagagt tggagccaga ggagagagct ggctcatccc ctacggtagg 240

atggggaaac ctcacagacc acattgtcac ccggcctcag ctctccgccc cggcgctcag 300

agggtaactc tcacccacct cgtccgcttc tctgaaccag agtgacccag gctgcgctcc 360

gccccgctct cctaccccga gttggcacgg aggcccggca gccatggcgg tggaaggagg 420

aatgaaatgt gtgaagttct tgctctacgt cctcctgctg gccttttgcg cctgtgcagt 480

gggactgatt gccgtgggtg tcggggcaca gcttgtcctg agtcagacca taatccaggg 540

ggctacccct ggctctctgt tgccagtggt catcatcgca gtgggtgtct tcctcttcct 600

ggtggctttt gtgggctgct gcggggcctg caaggagaac tattgtctta tgatcacgtt 660

tgccatcttt ctgtctctta tcatgttggt ggaggtggcc gcagccattg ctggctatgt 720

gtttagagat aaggtgatgt cagagtttaa taacaacttc cggcagcaga tggagaatta 780

cccgaaaaac aaccacactg cttcgatcct ggacaggatg caggcagatt ttaagtgctg 840

tggggctgct aactacacag attgggagaa aatcccttcc atgtcgaaga accgagtccc 900

cgactcctgc tgcattaatg ttactgtggg ctgtgggatt aatttcaacg agaaggcgat 960

ccataaggag ggctgtgtgg agaagattgg gggctggctg aggaaaaatg tgctggtggt 1020

agctgcagca gcccttggaa ttgcttttgt cgaggttttg ggaattgtct ttgcctgctg 1080

cctcgtgaag agtatcagaa gtggctacga ggtgatgtag gggtctggtc tcctcagcct 1140

cctcatctgg gggagtggaa tagtatcctc caggtttttc aattaaacgg attatttttt 1200

cagaccgaaa agagatggtc tgagtttgtc ttagagtg 1238

<210> 9

<211> 1790

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

taattacaaa aactaatgac taagagagag gtggctagag ctgaggcccc tgagtcaggc 60

tgtgggtggg atcatctcca gtacaggaag tgagactttc atttcctcct ttccaagaga 120

gggctgaggg agcagggttg agcaactggt gcagacagcc tagctggact ttgggtgagg 180

cggttcagcc atgaggctgg ctgtgctttt ctcgggggcc ctgctggggc tactggcaga 240

gagcactgga acaaccagcc acaggactac caagagccac aaaaccacca ctcacaggac 300

aaccaccaca ggcaccacca gccacggacc cacgactgcc actcacaacc ccaccaccac 360

cagccatgga aacgtcacag ttcatccaac aagcaatagc actgccacca gccagggacc 420

ctcaactgcc actcacagtc ctgccaccac tagtcatgga aatgccacgg ttcatccaac 480

aagcaacagc actgccacca gcccaggatt caccagttct gcccacccag aaccacctcc 540

accctctccg agtcctagcc caacctccaa ggagaccatt ggagactaca cgtggaccaa 600

tggttcccag ccctgtgtcc acctccaagc ccagattcag attcgagtca tgtacacaac 660

ccagggtgga ggagaggcct ggggcatctc tgtactgaac cccaacaaaa ccaaggtcca 720

gggaagctgt gagggtgccc atccccacct gcttctctca ttcccctatg gacacctcag 780

ctttggattc atgcaggacc tccagcagaa ggttgtctac ctgagctaca tggcggtgga 840

gtacaatgtg tccttccccc acgcagcaca gtggacattc tcggctcaga atgcatccct 900

tcgagatctc caagcacccc tggggcagag cttcagttgc agcaactcga gcatcattct 960

ttcaccagct gtccacctcg acctgctctc cctgaggctc caggctgctc agctgcccca 1020

cacaggggtc tttgggcaaa gtttctcctg ccccagtgac cggtccatct tgctgcctct 1080

catcatcggc ctgatccttc ttggcctcct cgccctggtg cttattgctt tctgcatcat 1140

ccggagacgc ccatccgcct accaggccct ctgagcattt gcttcaaacc ccagggcact 1200

gaggggggttg gggtgtggtg gggggggtacc cttatttcct cgacacgcaa ctggctcaaa 1260

gacaatgtta ttttccttcc ctttcttgaa gaacaaaaag aaagccgggc atgacggctc 1320

atgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcaggtg gatcactgga ggtcaggagt 1380

ttgagaccag cctggccaac atggtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac aattagccag 1440

gtgtggcggc gtaatcccag ctggcctgta atcccagcta cttgggaggc tgaggcagaa 1500

ctgcttgaac ccaggaggtg gaggttgcag tgagccgtca tcgcgccact aagccaagat 1560

cgcgccactg cactccagcc tgggcgacag agccagactg tctcaaataa ataaatatga 1620

gataatgcag tcgggagaag ggagggagag aattttatta aatgtgacga actgcccccc 1680

cccccccccc agcaggagag cagcaaaatt tatgcaaatc tttgacgggg ttttccttgt 1740

cctgccagga ttaaaagcca tgagtttctt gtcaaaaaaa aaaaaaaaaa 1790

<210> 10

<211> 6017

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gggcggggct cgggccggtc cgcccgcgcg caggtgagtg agccagggcg gagcgcagct 60

gcgccgggct tgggcgcctg gggccgccgc tccccaccgt cgttttcccc accgaggccg 120

aggcgtcccg gagtcatggc cggcctgaac tgcggggtct ctatcgcact gctaggggtt 180

ctgctgctgg gtgcggcgcg cctgccgcgc ggggcagaag cttttgagat tgctctgcca 240

cgagaaagca acattacagt tctcataaag ctggggaccc cgactctgct ggcaaaaccc 300

tgttacatcg tcatttctaa aagacatata accatgttgt ccatcaagtc tggagaaaga 360

atagtcttta cctttagctg ccagagtcct gagaatcact ttgtcataga gatccagaaa 420

aatattgact gtatgtcagg cccatgtcct tttggggagg ttcagcttca gccctcgaca 480

tcgttgttgc ctaccctcaa cagaactttc atctgggatg tcaaagctca taagagcatc 540

ggtttagagc tgcagttttc catccctcgc ctgaggcaga tcggtccggg tgagagctgc 600

ccagacggag tcactcactc catcagcggc cgaatcgatg ccaccgtggt caggatcgga 660

accttctgca gcaatggcac tgtgtcccgg atcaagatgc aagaaggagt gaaaatggcc 720

ttacacctcc catggttcca ccccagaaat gtctccggct tcagcattgc aaaccgctca 780

tctataaaac gtctgtgcat catcgagtct gtgtttgagg gtgaaggctc agcaaccctg 840

atgtctgcca actacccaga aggcttccct gaggatgagc tcatgacgtg gcagtttgtc 900

gttcctgcac acctgcgggc cagcgtctcc ttcctcaact tcaacctctc caactgtgag 960

aggaaggagg agcgggttga atactacatc ccgggctcca ccaccaaccc cgaggtgttc 1020

aagctggagg acaagcagcc tgggaacatg gcggggaact tcaacctctc tctgcaaggc 1080

tgtgaccaag atgcccaaag tccagggatc ctccggctgc agttccaagt tttggtccaa 1140

catccacaaa atgaaagcaa taaaatctac gtggttgact tgagtaatga gcgagccatg 1200

tcactcacca tcgagccacg gcccgtcaaa cagagccgca agtttgtccc tggctgtttc 1260

gtgtgtctag aatctcggac ctgcagtagc aacctcaccc tgacatctgg ctccaaacac 1320

aaaatctcct tcctttgtga tgatctgaca cgtctgtgga tgaatgtgga aaaaaccata 1380

agctgcacag accaccggta ctgccaaagg aaatcctact cactccaggt gcccagtgac 1440

atcctccacc tgcctgtgga gctgcatgac ttctcctgga agctgctggt gcccaaggac 1500

aggctcagcc tggtgctggt gccagcccag aagctgcagc agcatacaca cgagaagccc 1560

tgcaacacca gcttcagcta cctcgtggcc agtgccatac ccagccagga cctgtacttc 1620

ggctccttct gcccgggagg ctctatcaag cagatccagg tgaagcagaa catctcggtg 1680

acccttcgca cctttgcccc cagcttccaa caagaggcct ccaggcaggg tctgacggtg 1740

tcctttatac cttatttcaa agaggaaggc gttttcacgg tgacccctga cacaaaaagc 1800

aaggtctacc tgaggacccc caactgggac cggggcctgc catccctcac ctctgtgtcc 1860

tggaacatca gcgtgcccag agaccaggtg gcctgcctga ctttctttaa ggagcggagc 1920

ggcgtggtct gccagacagg gcgcgcattc atgatcatcc aggagcagcg gacccgggct 1980

gaggagatct tcagcctgga cgaggatgtg ctccccaagc caagcttcca ccatcacagc 2040

ttctgggtca acatctctaa ctgcagcccc acgagcggca agcagctaga cctgctcttc 2100

tcggtgacac ttaccccaag gactgtggac ttgactgtca tcctcatcgc agcggtggga 2160

ggtggagtct tactgctgtc tgccctcggg ctcatcattt gctgtgtgaa aaagaagaaa 2220

aagaagacaa acaagggccc cgctgtgggt atctacaatg acaacatcaa tactgagatg 2280

ccgaggcagc caaaaaagtt tcagaaaggg cgaaaggaca atgactccca tgtgtatgca 2340

gtcatcgagg acaccatggt atatgggcat ctgctacagg attccagcgg ctccttcctg 2400

cagccagagg tggacaccta ccggccgttc cagggcacca tgggggtctg tcctccctcc 2460

ccacccacca tatgctccag ggccccaact gcaaagttgg ccactgagga gccacctcct 2520

cgctcccctc ctgagtctga gagtgaaccg tacaccttct cccatcccaa caatggggat 2580

gtaagcagca aggacacaga cattccctta ctgaacactc aggagcccat ggagccagca 2640

gaataacttg atccattcca gacgctttgc tgagtttcat aaagcagggc actgagacac 2700

ccgtccgtgt tcctaaccag aaatcctaaa gaagaggaat tatacagaag gaacagcagg 2760

aggttttcct ggacaccgcc aacttcacat tgctcagtgg actcattcta agggcaagac 2820

attgaaaatg atgaattcca atctggatac agtcatgaca gctcatgtgc tcctcaactt 2880

aggctgtgcg gttagccagc ctgtaatgag aggagagagg cctgagtcac ctagcatagg 2940

gttgcagcaa gccctggatt cagagtgtta aacagaggct tgccctcttc aggacaacag 3000

ttccaattcc aaggagccta cctgaggtcc ctactctcac tggggtcccc aggatgaaaa 3060

cgacaatgtg ccttttttatt attatttatt tggtggtcct gtgttattta agagatcaaa 3120

tgtataacca cctagctctt ttcacctgac ttagtaataa ctcatactaa ctggtttgga 3180

tgcctgggtt gtgacttcta ctgaccgcta gataaacgtg tgcctgtccc ccaggtggtg 3240

ggaataattt acaatctgtc caaccagaaa agaatgtgtg tgtttgagca gcattgacac 3300

atatctgctt tgataagaga cttcctgatt ctctaggtcg gttcgtggtt atcccattgt 3360

ggaaattcat cttgaatccc attgtcctat agtcctagca ataagagaaa tttcctcaag 3420

tttccatgtg cggttctcct agctgcagca atactttgac atttaaagag aaatttagag 3480

aatattctca tcctctaaaa atgtttaaat atataccaaa cagtggcccc ctgcattagt 3540

tttctgttgc cactgcaacc tattacttgg tagcttaaaa acaacacatt agcttatagt 3600

cctggggatc agaattccaa aatggatgtc cctgaatgaa aatcaaggtg tcagcagagc 3660

tgtgctcctt ctgaaggctc tagggagaag ccggttcctt gccatttcaa gcttctagag 3720

gctggctgca ttcccaggct ccagtggctg gtcaagcttt tctcacatgg catcactgtg 3780

acactggccc tcccacttcc ctctttgact tacaaagccc accaggaaga tccaggataa 3840

tctctccatc taaagttcct tcatcatcct ggaagagcct tttgccatgc aagacaacat 3900

agccacaggt ggggattagg accagaacat ctttggggtg ctgttattct gcctaccaca 3960

ccttcctgcc actgactccc acaggagagg ctacaaaatg atctggcgca cagggatgtt 4020

ttgtttagct tgcggactct aacacttaaa aaaaaaccca gatcagaaga tctggccatg 4080

ctggggctca cattctcacc tagcaacaac tggctggagc tgggcaccag ctctgccttt 4140

agaaggggtg tccacttcac caggtcacca cagcccacac tacgccctat cacttcccac 4200

aatgaggctg agtgtttgtt tctactgatc aatgcccctg caggttgcat ttattgtaat 4260

gaaaaagaaa gactgggatt aatctctaat caggtgagta gaccatgaga ccaatgtgtg 4320

ctcacattac ccttttttctt ttttttcttt ttctttttct ttttttttttt aatgtgagac 4380

aggatctcat tctgttgcct aggctggagt gcagtggcgc aatctcggct cactgcaacc 4440

tctgcctcct gggctcaagc aattctccca cctcagcctc ccaaatagct gggatcactg 4500

gcacaaacca ccatgcccag ctaattttgt atttttttgta gagacagggt ttcaccatgt 4560

tgcccaggct ggtctcaacc tcctgggctc aagcaatcct cctgcctcgg cctcccaaag 4620

tgctgggatt acagatgtga gccaccgcat ccagccccac accctcattt ataccaatta 4680

cctgcccagt aactgtggac ttttgcttcc tcacccctgc tctgatctgg aaggagaggg 4740

attatgttat agcttgtcag cacagtccca agttcaatat ttctgcggca aaaacttcct 4800

tcaaaaaata aatgtacttc attgtattca atgaattcac cttggaaatg caccgcctca 4860

acttgttcac atggcataaa tgaaaggaat tttatagtct cctaaatggc gtgtactgca 4920

agacctcttg aacactttcc agaggatagg atatttaagt catgcccttg gcgttgccta 4980

tggcaccttt cccttctgaa agtctggttc ctgcccagtg acccttggcc ttgtgagccg 5040

agatgctgac cctgcataaa gggccaaagg agggctgcgg cttccttccc tcactgaaga 5100

gcccttattt gaattcactg tgtggagccc tagccctcca ttctcgacat tccccaacct 5160

cccagcccct tccaagcagg actaggtgcc ctgcattcca cccaaggtgg gattggcctt 5220

ccttaggctg gctacttgtc accatcaccg acatcactgt tgcctgcaag gacaccacgt 5280

ggccattttc cttcaactga gggctcaaaa ctcctggaca agttgctggc tcctgagacc 5340

agtatttcct ggagctgtgc ctcagtgaag gggcccagcc tgaggaaccc tggctctttt 5400

ctttaaagcc caggccccac ttacgtaaaa catttcaggg tcactggaaa cagtgaagtg 5460

ccatttgttg aagcctactg catgccagcc cactgctcat ccacgtggtc tgccatgcct 5520

acgaggaagg ccagcgcatg caggactggt ctctaatgct gtggtcattg cacagaaggg 5580

aaaggtctca aggaagagtc aactggaaca agcacaagcc caccggacat ggccttggta 5640

aaggttagca gactggtgtg tgtggatctg cagtgcttca ctggaaataa tttattcatt 5700

gcagatactt tttaggtggc attttattca tttcctgtgc tttaaataaa caaatgtacc 5760

aaaaaacaag tatcaagctg tttaagtgct tcggctactt gtcccctggt tcagtagagg 5820

ccccggtttc ccagttgttg actgtgacag gctcagcatg ggctcagcag atgctgtctt 5880

aatttgtgga tgatacagaa agccaggctt tgggatacaa gttctttcct cttcatttga 5940

tgccgtgcac tgtgtgaagc agatgttttt gtccggaaat aaaaataata gtcttggagt 6000

ctcgccaaaa aaaaaaa 6017

<210> 11

<211> 6651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ataacacccg gccccgccgg gcggccgcgg gtgggtagag aacatggact tcccgtgcct 60

ctggctaggg ctgttgctgc ctttggtagc tgcgctggat ttcaactacc accgccagga 120

agggatggaa gcgtttttga agactgttgc ccaaaactac agttctgtca ctcacttaca 180
cagtattggg aaatctgtga aaggtagaaa cctgtgggtt cttgttgtgg ggcggtttcc 240
aaaggaacac agaattggga ttccagagtt caaatacgtg gcaaatatgc atggagatga 300
gactgttggg cgggagctgc tgctccatct gattgactat ctcgtaacca gtgatggcaa 360
agaccctgaa atcacaaatc tgatcaatag tacccggata cacatcatgc cttccatgaa 420
cccagatgga tttgaagccg tcaaaaagcc tgactgttat tacagcatcg gaagggaaaa 480
ttataaccag tatgacttga atcgaaattt ccccgatgct tttgaatata ataatgtctc 540

aaggcagcct gaaactgtgg cagtcatgaa gtggctgaaa acagagacgt ttgtcctctc 600
tgcaaacctc catggtggtg ccctcgtggc cagttaccca tttgataatg gtgttcaagc 660
aactggggca ttatactccc gaagcttaac gcctgatgat gatgtttttc aatatcttgc 720
acatacctat gcttcaagaa atcccaacat gaagaaagga gacgagtgta aaaacaaaat 780
gaactttcct aatggtgtta caaatggata ctcttggtat ccactccaag gtggaatgca 840
agattacaac tacatctggg cccagtgttt tgaaattacg ttggagctgt catgctgtaa 900
atatcctcgt gaggagaagc ttccatcctt ttggaataat aacaaagcct cattaattga 960

atatataaag caggtgcacc taggtgtaaa gggtcaagtt tttgatcaga atggaaatcc 1020
attacccaat gtaattgtgg aagtccaaga cagaaaacat atctgcccct atagaaccaa 1080
caaatatgga gagtattatc tccttctctt gcctgggtct tatataataa atgttacagt 1140
ccctggacat gatccacaca tcacaaaggt gattattccg gagaaatccc agaacttcag 1200
tgctcttaaa aaggatattc tacttccatt ccaagggcaa ttggattcta tcccagtatc 1260
aaatccttca tgcccaatga ttcctctata cagaaatttg ccagaccact cagctgcaac 1320
aaagcctagt ttgttcttat ttttagtgag tcttttgcac atattcttca aataaagtaa 1380

aatgtgaaac tcaacccaca tcaccacctg gaatcaggga ttgctcactc caggttactg 1440
caaccctaac tcactctagt gggaccttga ctggagaaac tccacgatct tcctgaagaa 1500
gagaaatgga tgtttccaaa ttccacaata agcaatatgt ggtgataatg aaaagaatga 1560
ttcagtcttg acggtgaatg gaagacactt acctaacaag tactgctcat ttacactcaa 1620
attaatcttg aagtagtctt aaaatgtgta agaagttaaa acttgagaag caaaaaaatg 1680
cctgcaaaaa gaagatcatt ttgtatacag agaaccggat gaatataagc aatgaagatg 1740
aacatttatt gatcttctac atacaagact tcaccataag gccaggagca gtggctcaca 1800

ccttgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtgggcgga tcaccctgag gtcaggagtt 1860

caaaaccagc ctgaccaaca tggtgaaacc ctgtctctac taaatattag cggggtgtgg 1920

tggcgggcac ctgtaatcgc agcctttcag gaggctgaga caggagaatc gcttgaaccc 1980

tagaggcgga gtttgcagtg agccgagata gtgccattgt actccagctt gggcaacaga 2040

gtaagactct gtctcaaaaa aaaaaaaaca aaaacaaaca aacaaaaaaa acacctcacc 2100

atgagtgcta catgtgaata gatattaagt gccatatata attagttctc agaagaaggg 2160

agaaatgatc ataggactgg gaattgtttt gcaaacgttc taggagatgt gagagaaaat 2220

atgtaaccac atcttagtgg cccaagaaaa tacaggcctg aagggataag attgtgtctc 2280

tatagagctt caaagcatac aggtcaatta agaaagcccc tctctctcca gagccgtttc 2340

cctagctttt ggcacctgga tgccacagtc ctccattagg ctgatgactc caaagatgta 2400

actctagcct cttgcctgag cttcagactc gcgtcccact gcccacagga cacatccacc 2460

tggatgtgac tcacaggtac ctccaaccca tcatgtggag atactcatcc tgttcccct 2520

agagctgctc ttcctgctgc attctctctc tcaattactg ggaccaccaa gctaggaacc 2580

tgggagtcat ccttgatact ttctcttcct ccttaatcct gtgtattcag caagtaacta 2640

aaggttggtg ttggccaggc atggtggctc atgcctgtaa tcccagcatt ttgggaggcc 2700

aaggcgggcg gatcacttga ggtcaggagc tcaagaccag cctggccaac atggtgaaac 2760

cccatctcta ctaaaaaaaa aaaaaaaatt agtcgggcgt ggtggtgcat gcctgtaatc 2820

ccagctactg gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac ctgggaggca gaggttgcag 2880

tgagccggga ttgcgccatt gtactccagc ctgggtgaag aagtgagact ctgtcttaaa 2940

aaaaaaaatt ggtgctgata aatattgatg aattctgctc tctgctctct atggttgtca 3000

acactgcaga gttgaggcct catatctcac ctgcactgct gcaacagctt actggtccct 3060

tgctcccagc cttctcctct tcagtccatc gtccacacag cactggggaa ggggagccac 3120

ttgaaacaaa agtcaacaac tggttgtagt tcataaacac agagctgttt gtgtcccctg 3180

tatctggaat gccattatga cccactacat tttttctttc ctacccctct taaaactcag 3240

ttcaggtagc agctccacta ggaagccttg gctgaccata atcccattca attccatttc 3300

acctcttcgc aggcagtctg gggttaggga ccctttctct ttgctcccca aaataaactg 3360

gttatctcta ctattggatt tacaacattg tattataatc ttctccatgt gtgccttctc 3420

tagtagaatg tgagctcttt gaggccaagg tctatttaat ttgtttgaaa aattcattgt 3480

tatatcctca aagcctagca catagtaggt actgaatgaa tgaatgaaca aggggtgcca 3540

ggagactgct actcccagtc cttcccagaa actgcctagg gctttgagtc attttatgaa 3600

gctaggtctt aatgcgtagg caacctccca gctcactatg aacgctgaca gaagagtgtt 3660

ttcatgtcta taatcaagaa ttccagatac attcctttta ctgaaccttg aattgatcct 3720

aagattggta gtaaaggtat tatgttacct cctaacagca ctacaaagta cctttttta 3780

tcagaaaaaa attttaccat taggactcaa tttgaagtac taatgcttct caagttctcc 3840

actatgagag ttaccctgta ttagaccgtt acctataaga attaaggggt aaagcactaa 3900

acagaaaaga aaaaaaaaat agcaactctg gtgagcagat ttctttcctt tcttccttcc 3960

ttctcctctt cctaccttcc tccctccttt ccctctcctc cccttctctc cctttccctc 4020

cccttccctt ccttttcttc tttcctccgc tcccctcccc ttccctcccc ttcccatcct 4080

tctttctctt ttttttactt aatccccagt gtgacagtaa tataggctga tttctagaag 4140

tgtggtgtat tactcatgga aagtgagttg ccttggttat tactttcaat tgaaagttct 4200

atgggatcta gaaatgagac atactggcat ggagagtgag aacgacaaag gaatgaagag 4260

ctacaggagc atttaggcca tttctatgcc aagcttattc tacatgcaca aaatcataca 4320

tgttaataaa tataaacaaa ttggaggctt atttaaacca attatgaaat ctggtaattt 4380

gtgcagcagc aatagatgat aaccaaaaaa aactcataat aatctgaata tcttgatcat 4440

ttgtatttaa agaagcagta attatatact tgaaagtaca taatatagta ttgcaaaaat 4500

gactttggta tattacaaat taaaagtata taagatgaaa cttgatttgc tatcaagccc 4560

caagcaattt ttcaactggg cattgaattc taacttttct aagatagcaa tttttgaaga 4620

gacacgaaca aaaatctgaa ttagttcatg agccttaatg taaatctctt gctgaaatag 4680

tttttaaaat cagaatttag ttatctatca gactcaaaat catttaaaga ctaacaaaac 4740

acaatcatga tattctaact gtggtcaaac caggtaccca agccacctcc ctgcccaacg 4800

cctttccggc ttttcccctc cctcttgggc tggtggttat gctcctccag ctctagttca 4860

gctataattc cttttataga gaaaccaacc tgatacacac tttcatgatg ggagaaaaat 4920

gtgggagtga aatggtattt agaaagcagc agtcaggcac ggtggctcat gcctgtaatc 4980

ccagcacttt gggaggctga ggcaggcgga tcacttgagg tcaggagctc gagaccagcc 5040

tggccaacac ggtgaaaccc catctctact aaaaaaaaat acaaaaatta gccgggcgtg 5100

gtggcaggca cctgtaatcc cagctacttg ggaggctgag gcaggagaaa tcgcctgaac 5160

ccagaaggca gaggttgcag tgagccaaga tcacatcact gcactgcact ccagccgggg 5220

tgacagagcg aacctctgtc tcaaaaaaaa aaaaagaaaa aagaaagaaa gaaaaaaggc 5280

agaagccctg gattcaaatc cgccacacat tcagtttctt tatctgtaaa atggagacca 5340

ccccccgcca cgctgaacgg tgattctgtg actggtaaga gatgctacat ttttggtgct 5400

tgttcaggtg gaggaaagat gatagttaac actcaggtaa taagtatttt gaaggcagta 5460

taatatacct tcttaaagag tatacctact caaatgttgg taaatgttga catgattgaa 5520

tctaaatggc aaagagtatt ttagaaaaac attaagtccc tgcagataaa tgacagtgtt 5580

gatttggatg cttaattaca ttcagacatg aactgttgga tgtatctgaa atgttaaaag 5640
ctttttctca acatttccaa aagtctttcc aagaaatcaa tgttatgttt tgttccagaa 5700
gcaaatttgc atttgtgatc tgtttctaaa aatggtacaa gttagctctg tttagaaagt 5760
aaaaatatct gatgttagat tggaagtatc tcttcctggg gaatccagaa agataagcat 5820
agcatattgt cttactgcaa tagataagtt gcttattgag aagtctggtt gttattctat 5880
atggtaacaa tacagttgat gtatatttta tgatagatcc tttatatttt cctcatgact 5940
ttagaagggg gaaggggggag aaaattatga tgaccagact agttaaagag cattgaaagt 6000

ccacagtact gtagctaaag tagaagtttg ggtttgttat agactttaca ttatatcaac 6060
taataagcag atactgtaca gtattgctca ccattttatc atacttttgc atatgaacta 6120
ctccattgcc ttttatagat gttttatagc tgatcttacc agttttcctg gtaacttttt 6180
ttatttcttt ttttttttt tgagacggag tctcgcccta acacccaggt tggagtgcag 6240
tgccgtgatc tcggctcact gcaacctctg cctcccgggt tcaagcaatt ctcctgtctc 6300
agcctcccga gtacctggga ctaccggtgc ctgtctccac gcccggctaa ttttttgtat 6360
ttgtagtaga gacggggttt caccgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctcat 6420

gatctgcctg cctctgcctg gacctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagcccccgc 6480
gcccagccac tttctttaat actataacta agaatttatt aaaatgcaca aattgtctaa 6540
gactgtaaag tttattgggg agaggccatg actacctctg aatttagtaa atttaaaata 6600
tttctgattc tcaataaaga actaatatcc atataaaaaa aaaaaaaaaa a 6651
<210> 12
<211> 3055
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 12
atttccggag ggggaggccc gcggctgccg ccgccatttc gggcgctgct gtgaagctga 60
aaccggagcc ggtccgctgg gcggcgggcg ccgggggccg gaggggcgcg cgcggcggcg 120

gcaccccagc gtttaggcgc ggaggcagcc atggcgggca acttcgactc ggaggagcgg 180
agtagctggt actgggggag gttgagtcgg caggaggcgg tggcgctgct gcagggccag 240
cggcacgggg tgttcctggt gcgggactcg agcaccagcc ccggggacta tgtgctcagc 300
gtctcagaga actcgcgcgt ctcccactac atcatcaaca gcagcggccc gcgcccgccg 360
gtgccaccgt cgcccgccca gcctccgccc ggggtgagcc cctccagact ccgaatagga 420

gatcaagagt ttgattcatt gcctgcttta ctggaattct acaaaataca ctatttggac 480

actacaacgt tgatagaacc agtttccaga tccaggcagg gtagtggagt gattctcagg 540

caggaggagg cggagtatgt gcgagccctc tttgacttta atgggaatga tgaggaagat 600

cttcccttta agaaaggaga catcttgaga atccgggaca agcctgaaga gcagtggtgg 660

aatgcggagg acagcgaagg caagagaggg atgattccag tcccttacgt cgagaagtat 720

agacctgcct ccgcctcagt atcggctctg attggaggtc ggtgagctgg taaaggttac 780

gaagattaat gtgagtggtc agtgggaagg ggagtgtaat ggcaaacgag gtcacttccc 840

attcacacat gtccgtctgc tggatcaaca gaatcccgat gaggacttca gctgagtata 900

gttcaacagt tttgctgaca gatgggaaca atctttttt ttttttcca actgccatct 960

atacaatttt cttacagatg tcaaaagcag tctagtttat ataagcattc tgttacctgt 1020

gatatttttt agactgaact gctccattcc tagtcttaat taccatattc agggtacgaa 1080

ctggagggct tgtgtgttag cttctgaatt ggcaattgga ggcggtagtg gtcgtgcctg 1140

tgtgtatcag aagggatagg tatcttgcct cctttctctc aggcagtgca aatcaccctg 1200

tggaaaaccg atggacagga aggagtgtta cacactgctt accctgattt attcagtggt 1260

tttgttttca ttctggaacc atactatcaa atggcgacag actgttccgt tccacccccg 1320

tgaagtaatc atgcaccgtg tgaatagtat caagcaggat tgctttcatt gtatggagca 1380

tgaccagcgt gtgactcatt ctgacatttc agatcctaag aattctaaga acactactag 1440

aagcatttgt tccctcctag tcaatgcttc atacttttc ttgggattct tttagccctt 1500

gacattcttg tcccccaaac ctgtaagtag gtgaattcct aagataagtg tgtattttca 1560

ttccaggtga aaagcaggat gtaccgagca ctttattcag tgcatagctt taagccagtg 1620

ttggattcac taagtggaca gccagtctcc cagctctctg ccttccccaa aagggtcgta 1680

gtaggtcacc cttctacagc agctaactag agtcctaact aatgggatcc agcagggcca 1740

tttctccaga gggccagtat cctattagga gactcttgga attcttaggt tctactcaag 1800

agtggaagga ccaatcacct ctgatattct gtggaaggtt ttggggtcaa attctgccct 1860

ctgcattctg tgcaacttgt ataaaagtca agttagtatt acatgaattt ggggtagggt 1920

tagtgctttg aaaaaatgtt gaaccggctg ggcgcggtgg ctcacgtctg taatcccagc 1980

actttgggag gccgaggcgg gtggatcatg aggtcaggag ttcgagacca gcctggccaa 2040

catagtgaaa ccccatctct gctaaagata taaaaaatta gcccggcgtg gtggtgcacg 2100

cctgtaatcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat tgcttcaacc tgggaggtgg 2160

aggctgcagt gagccgagat cgcaccactg cgttccagcc tgagcgacag ggcaagactc 2220

agtctcaaaa aaaaaaaaaa ggaaaaaaaa aagaaaaaaa aatgttgaac caattgtgaa 2280
ttacttatgt attattcatt tctcatgggg agagtaatgc tgttgaagaa cattacattg 2340
taaactgcct tcatttttgg ctctttgttt atgttcaggt ttagtttaca aacccattta 2400
agtatggaat gatttatatg gggtcaggtg ctccacaaaa tagacctatg agaccaaaaa 2460
tgacctaggc tatttagacg acagcatgaa acttccacgt tagttctcag tctataaagg 2520
cacttaccgg tctctggtgt ggtatgacca atagaaacac cttatagttt gctttggacc 2580
tcattttgga aaaataatct gcctttctaa ttgttctgca taggttaaaa tgataaattt 2640

acattctttg aacctatacc agattgtggt gtccgagtga ccggcacact gtctgacaca 2700
cagtcagtgt gcacgtattt gtctgagtga atgaggagac ctgagaaacc ggtgacgtgg 2760
cacagggaag ccagctggcc caggattccg tacatggccg caagcagact aacgcgttga 2820
cgctaattta atgtatttta cctcacacta aggtcatgct tgataaagac gttaaactca 2880
acttgtaaaa tggtagccca gtgctatgca cagagtgggt gctcattagt gttgaatgaa 2940
cacatttgta atactacatg taattccatc tgactgcttt gttaaatttt cagttagaac 3000
gtagatactg taaagtccac acacacatta aatcttgttt tcctgaaagt atggc 3055

<210> 13
<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 13
ctctgaaggg agctactcag aagcgggagt ctccgagaga agaaaagcag gtggaaggag 60
aggaagcgga tgccgtgggg tttacagcag gaaaatccgt ggagacagca gatccgagaa 120
gcggcgatgt ttgcgtagaa ccctgtcagc tgagccatga cccatgaacc atggaagctt 180
gactctagat tgaccatctt gagatgccaa agatgtccac gtcctaatcc catgtgggag 240
acagaataat ggccctgcag accttcccag ctggccatga cccctcattt gaccagctct 300
tcccttctct ctgaccagca ccatgcttct cctggtgaca agccttctgc tctgtgagtt 360

accacaccca gcattcctcc tgatcccaga gaaatcggat ctgcgaacag tggcaccagc 420
ctctagtctc aatgtgaggt ttgactccag gacgatgaat ttaagctggg actgccaaga 480
aaacacaacc ttcagcaagt gtttcttaac tgacaagaag aacagagtcg tggaacccag 540
gctcagtaac aacgaatgtt cgtgcacatt tcgtgaaatt tgtctgcatg aaggagtcac 600
atttgaggtt cacgtgaata ctagtcaaag aggatttcaa cagaaactgc tttatccaaa 660

ttcaggaagg gagggtaccg ctgctcagaa tttctcctgt ttcatctaca atgcggattt 720

aatgaactgt acctgggcga ggggtccgac ggccccccgt gacgtccagt atttttgta 780

catacgaaac tcaaagagaa ggagggagat ccggtgtcct tattacatac aagactcagg 840

aacccatgtg ggatgtcacc tggataacct gtcaggatta acgtctcgca attactttct 900

ggttaacgga accagccgag aaattggcat ccaattcttt gattcacttt tggacacaaa 960

gaaaatagaa cgattcaacc ctcccagcaa tgtcaccgta cgttgcaaca cgacgcactg 1020

cctcgtacgg tggaaacagc ccaggaccta tcagaagctg tcgtacctgg actttcagta 1080

ccagctggac gtccacagaa agaataccca gcctggcacg gaaaacctac tgattaatgt 1140

ttctggtgat ttggaaaata gatacaactt tccaagctct gagcccagag caaaacacag 1200

tgtgaagatc agagctgcag acgtccgcat cttgaattgg agctcctgga gtgaagccat 1260

tgaatttggt tctgacgacg ggaacctcgg ctctgtgtac atttatgtgc tcctaatcgt 1320

gggaaccctt gtctgtggca tcgtcctcgg cttcctcttt aaaaggttcc ttaggataca 1380

gcggctgttc ccgccagttc cacagatcaa agacaaactg aatgataacc atgaggtgga 1440

agacgagatc atctgggagg aattcacccc agaggaaggg aaaggctacc gcgaagaggt 1500

cttgaccgtg aaggaaatta cctgagaccc agagggtgta ggaatggcat ggacatctcc 1560

gcctccgcga cacgggggaa ctgttttctt gatgatgctg tgaaccttta tatcattttc 1620

tatgttttta tttaaaaaca tgacatttgg ggccaggcgc ggtggctcac gcctgtaatc 1680

ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcgga tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc 1740

tgcccaacat ggtgaaaccc catctggact aaaaatgcag aaatttaccc aggcacggcg 1800

gcggacgccc atcatcccag ctacttggga ggctgaggca ggagaattgc ttgaacccgt 1860

gaggcggagg ttgtagtgag ccaagatcgc accattgcac accaacctgc gtgacagagc 1920

aagattgcat ctcaaaacaa acaataataa taaataataa aaacctgata tttggctggg 1980

caa 1983

<210> 14

<211> 6363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

ggctgacatc acttaggaaa gcgaaggggg tagggctgcc agatcagttt gtcaccaccc 60

aggctccctt gcctttggct gggtgcaact tccattttag gtgttggatc tgaggggggaa 120

aaaaaagaga gagggagaga gagagaaaga agagcaggaa agatcccgaa aggaggaaga 180

ggtggcgaaa aatcaactgc cctgctggat ttgtctttct cagcaccttg gcgaagcctt 240

gggtttcttt cttaaaggac tgatttttag aactccacat ttgaggtgtg tggcttttga 300

agaaaatgta tgtactgacg ggaaaaggag gataagcaag tcgaattttt gtcttacgct 360

ctctccttcc tgcttcctcc ttgctgtggt ggctgggatg cttcttccat gatttttga 420

atctagactg ggctgttctc tgtgttaaac caatcagttg cgaccttctc ttaacagtgt 480

gaagtgaggg ggtctctctc cctccttctc cttcctctgt gattcacctt ccttttacc 540

ctgccctgcg gcggctccgc cccttacctt catggacgac tcagaggtgg agtcgaccgc 600

cagcatcttg gcctctgtga aggaacaaga ggcccagttt gagaagctga cccgggcgct 660

ggaggaggaa cggcgccacg tctcggcgca gctggaacgc gtccgggtct caccacaaga 720

tgccaaccca ctcatggcca acggcacact cacccgccgg catcagaacg gccggtttgt 780

gggcgatgct gaccttgaaa gacagaaatt ttcagatttg aaactcaacg gaccccagga 840

tcacagtcac cttctatata gcaccatccc caggatgcag gagccggggc agattgtgga 900

gacctacacg gaggaggatc ctgagggagc catgtctgta gtctctgtgg agacctcaga 960

tgatgggacc actcggcgca cagagaccac ggtcaagaaa gtagtgaaga ctgtgacaac 1020

acggacagta cagccagtcg ctatgggacc agacgggttg cctgtggatg cttcatcagt 1080

ttctaacaac tatatccaga ctttgggtcg tgatttccgc aagaatggca atgggggacc 1140

tggtccctat gtggggcaag ctggcactgc taccttcct aggaacttcc actaccctcc 1200

tgatggttat agtcgccact atgaagatgg ttatccaggt ggcagtgata actatggcag 1260

tctgtcccgg gtgacccgca ttgaggagcg gtataggccc agcatggaag gctaccgggc 1320

acctagtaga caggatgtgt atgggcccca accccaggtt cgggtaggtg ggagcagcgt 1380

ggatctgcat cgctttcatc cagagcctta tgggctagag gatgaccagc gtagtatggg 1440

ctatgatgac ctggattatg gtatgatgtc tgattatggc actgcccgtc ggactgggac 1500

accctctgac cctcgtcggc gcctcaggag ctatgaagac atgattggtg aggaggtgcc 1560

atcggatcaa tactactggg ctcctttggc ccagcatgag cgaggaagtt tagcaagctt 1620

ggatagcctg cgcaaaggag ggcctccacc tcctaattgg agacagccag agctgccaga 1680

ggtgatcgcc atgcttggat tccgcttgga tgctgtcaag tccaatgcag ctgcatacct 1740

gcaacactta tgctaccgca atgacaaggt gaagactgac gtgcggaagc tcaagggcat 1800

cccagtactg gtgggattgt tagaccatcc caaaaaggaa gtgcaccttg gagcctgtgg 1860

agctctcaag aatatctctt ttggacgtga ccaggataac aagattgcca taaaaaactg 1920

tgatggtgtg cctgcccttg tgcgattgct tcgaaaggct cgtgatatgg accttactga 1980

agttattacc ggaaccctgt ggaatctttc atcccatgac tcaatcaaaa tggagattgt 2040

ggaccatgca ctgcatgcct tgacagatga agtgatcatt cctcattctg gttgggagcg 2100
ggaacctaat gaagactgta agccacgcca tattgagtgg gaatcggtgc tcaccaacac 2160
agctggctgc cttaggaatg taagctcaga gaggagtgaa gctcgccgga aacttcggga 2220
atgtgatggt ttagttgatg ccctcatttt cattgttcag gctgagattg ggcagaagga 2280
ttcagacagc aagcttgtag agaactgtgt ttgccttctt cggaacttat catatcaagt 2340
tcaccgggag atcccacagg cagagcgtta ccaagaggca gctcccaatg ttgccaacaa 2400
tactgggcca catgctgcca gttgctttgg ggccaagaag ggcaaagatg agtggttctc 2460

cagagggaaa aaacctatag aggatccagc aaacgataca gtggatttcc ctaaaagaac 2520
gagtccagct cgaggctatg agctcttatt tcagccagag gtggttcgga tatacatctc 2580
acttcttaag gagagcaaga ctcctgccat cctagaagcc tcagctggag ctatccagaa 2640
cttgtgtgct gggcgctgga cgtatggtcg atacatccgc tctgctctgc gtcaagagaa 2700
ggctctttct gccatagctg acctcctgac taatgaacat gaacgggtgg tgaaagctgc 2760
atctggagca ctgagaaacc tggctgtgga tgctcgcaac aaagaattaa ttggtaaaca 2820
tgctattcct aacttggtaa agaatctgcc aggaggacag cagaactcct cttggaattt 2880

ctctgaggac actgtcatct ctattttgaa cactatcaac gaggttatcg ctgagaactt 2940
ggaggctgcc aaaaagcttc gagagacaca gggtattgag aagctggtgt tgatcaacaa 3000
atcagggaac cgctcagaaa aagaagttcg agcagcagca cttgtattac agacaatctg 3060
gggatataag gaactgcgga agccactgga aaaagaagga tggaagaaat cagactttca 3120
ggtgaatcta aacaatgctt cccgaagcca gagcagtcat tcatatgatg atagtactct 3180
ccctctcatt gaccggaacc aaaaatcaga taagaaacct gatcgggaag aaattcagat 3240
gagcaatatg ggatcaaaca caaaatcact agataacaac tattccacac caaatgagag 3300

aggagaccac aatagaacac tggatcgatc gggggatcta ggcgacatgg agccattgaa 3360
gggaacaaca cccttgatgc aggacgaggg gcaggaatct ctggaggaag agttggatgt 3420
gttggttttg gatgatgagg ggggccaagt gtcttacccc tccatgcaga agatttagca 3480
ccactatctc cgttccatct gggcttatat gtacttttat tttttggtgg tgaaattgac 3540
tgatgatttt ccttttttctt cgctggacta ttgtgccaac tgccaggctg cctcctgccc 3600
ttacagccct aagtggctgc cttctttcca tcaactccca acttcttcct gtgaagttta 3660
attgtctcaa cgcctccccc tcccccattc cctccatttt tctcccaaga aacctgactc 3720

aattatttgc atattttgag aaactgctgc agattagttc tttttgccag ttttccctgg 3780

aactcctggc cttttgtgga ggggagggat ggagagaata ggaatcttca ctagaagccg 3840

tgggaagaat tggaagttac atgctgtata tgcaatgtcc agcagtctga taaactgacg 3900

attcttaatc aagatttttt tcctgatggg gaagggactt ttattttctt ttagagaggg 3960

gaaagtgtga gctcttccct tattcctaat ggctattttt gaagcaaaga aggccagcaa 4020

cattggcaca tgccacctgg caaaggaccc ttgagtaagt gaaggtctcc taaaactggg 4080

attaagaaac cttgctctcc tcatctccaa ggcagggacc atcaagaacc tacagactcc 4140

atctcttctg caagcctcat gccaaccctg ggctattgct gctgcccctt aaacacaggc 4200

tgtccttaac ccacctctcc tgccctgtga tatgtctgct gagttggcct ggccatttcc 4260

aagaggctgt agaaagggga gaatgtcaag gaagactttt ggtagagaag gagcagaaag 4320

atgtgttttt gggaagaaga agacctctag gaggagctag taggaatgta catgaagcaa 4380

ttagtctgaa actggcttcc ccactccccc gtttctcctt ttcctatcct tataggcctg 4440

tcccttgcct ctgccctgga ttggttggca aactaaagga cttgatgtac ataactcctg 4500

tccctttcc cttacaaggt ggggattgcc cctggctttg cctcttcttt gtgcctttgg 4560

cctggggtgc atctcctccc gcccttccat gtgcctttct ttgcctctgc agtctcattt 4620

ctcataattt tgcaaattat attttgttgc tttcttacct actattggcc ctaaatagca 4680

gaaagaagag aagtgaccga gagaacctca gattcttcat tgaggattgg tatagccatg 4740

atttcagtca tagcaagctt ttgctcaaca gcatatgggt gggattttgc aaaaatccta 4800

ttctgatgaa tctcaaagta aggctggtaa gagaagtgag tggtgtgact cttactcctt 4860

aggtgcccag aatttaccat catctctgaa ggagttacag ggaagtggtc tccccaattc 4920

tcccctccct ccagtattgc cccctctcac tttagcatat attaattagc aggttgggct 4980

agagaaatca gctgctatgc gggttgatta ttattattat ttctaatcct tttccttatt 5040

tgccttctac tccccttaat ctaatctaaa agctctgttc catgcaactg gagttcctta 5100

tccctctctt ccccttccct tatatattga ggctatgggg taggagaaaa gtgcacaacc 5160

caccaccccc tttactcgtg cattaaaatt tcttatttac ccttttcccc cttcccattt 5220

cttcccactt tcatctacct tttctggcaa aaaggagcct tttgctctct gtgaccctaa 5280

gagcacactg cacagggaaa attgccccat ccagacctgg ctccactctt gatctctctt 5340

gtcctcttct gctcttttcc tggtgctctt ttttctcggt ggggtgtggg taatagaaca 5400

gccgtgggct tttggggacc tttaactttt ttttctctct tttgtttata aaaaacacta 5460

aacattcaat tccagagaac caaaaatccc accttcccac cgaacactac taaggggctt 5520

gtgttctgct ccataccttt tctcttttct ttctgtcttg ttaatgcttt taaaaacaaa 5580

tgagtttttt atataaataa agtttttaaa gtgtgtatgt ggggggtctg tgtcatttct 5640

tcacttcaag ctgttatttc ttccctgctt tgcatctttg ttacttcctt atgtatcagt 5700

gtcctttcca gagcaaccag aaggaggtta taccaggatt tattttgagc tcagccccaa 5760

ctctttatca agcaacattc ttgttaacta tatgtgaaac atttttttctt ctgaagattc 5820

ttaaaaattg aatgtggctg aagttgaaca tgggagctta ttgctaattt agagatagga 5880

aactgaagca taaagaatta atgacttact ttaattactg gaattcttct gcaacatttg 5940

acaaaactaa ccttgaataa ggcccactgt aatacgtagc tctcttaaat ataacactta 6000

ggactagaag attagaaact accaatccca actacgtaat aggaaaatgt aggatcaaaa 6060

ggcccatgta tataagtact gaccactggg ccataatgtt gcttctcagg ctatatgcag 6120

tcctttagtc agaagtcaat aggcctattt attaatattt tacagaccat attacctgga 6180

ttaccaggga ctatctttgc tgcagagatc aagggttaag atctatggga agatacttat 6240

ttttctgagg tccttatgtc ctgtcatata attaaagact caagagaatt tatgtgaaat 6300

gctttctgta tgcccaaatc tttagattaa aattatatag ctgctcctga aaaaaaaaaa 6360

aaa 6363

<210> 15

<211> 3783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

ggggcggggc cgggagggta cttagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60

ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggct 120

ctcggctgca gcgctgggtg gatctaggat ccggcttcca acatgtggca gctctgggcc 180

tccctctgct gcctgctggt gttggccaat gcccggagca ggccctcttt ccatcccctg 240

tcggatgagc tggtcaacta tgtcaacaaa cggaatacca cgtggcaggc cgggcacaac 300

ttctacaacg tggacatgag ctacttgaag aggctatgtg gtaccttcct gggtgggccc 360

aagccacccc agagagttat gtttaccgag gacctgaagc tgcctgcaag cttcgatgca 420

cgggaacaat ggccacagtg tcccaccatc aaagagatca gagaccaggg ctcctgtggc 480

tcctgctggg ccttcggggc tgtggaagcc atctctgacc ggatctgcat ccacaccaat 540

gcgcacgtca gcgtggaggt gtcggcggag gacctgctca catgctgtgg cagcatgtgt 600

ggggacggct gtaatggtgg ctatcctgct gaagcttgga acttctggac aagaaaaggc 660

ctggtttctg gtggcctcta tgaatcccat gtagggtgca gaccgtactc catccctccc 720

tgtgagcacc acgtcaacgg ctcccggccc ccatgcacgg gggagggaga tacccccaag 780

tgtagcaaga tctgtgagcc tggctacagc ccgacctaca aacaggacaa gcactacgga 840

tacaattcct acagcgtctc caatagcgag aaggacatca tggccgagat ctacaaaaac 900

ggccccgtgg agggagcttt ctctgtgtat tcggacttcc tgctctacaa gtcaggagtg 960

taccaacacg tcaccggaga gatgatgggt ggccatgcca tccgcatcct gggctgggga 1020

gtggagaatg gcacacccta ctggctggtt gccaactcct ggaacactga ctggggtgac 1080

aatggcttct ttaaaatact cagaggacag gatcactgtg gaatcgaatc agaagtggtg 1140

gctggaattc cacgcaccga tcagtactgg gaaaagatct aatctgccgt gggcctgtcg 1200

tgccagtcct gggggcgaga tcggggtaga aatgcatttt attctttaag ttcacgtaag 1260

atacaagttt cagacagggt ctgaaggact ggattggcca aacatcagac ctgtcttcca 1320

aggagaccaa gtcctggcta catcccagcc tgtggttaca gtgcagacag gccatgtgag 1380

ccaccgctgc cagcacagag cgtccttccc cctgtagact agtgccgtag ggagtacctg 1440

ctgccccagc tgactgtggc cccctccgtg atccatccat ctccagggag caagacagag 1500

acgcaggaat ggaaagcgga gttcctaaca ggatgaaagt tcccccatca gttcccccag 1560

tacctccaag caagtagctt tccacatttg tcacagaaat cagaggagag acggtgttgg 1620

gagcccttg gagaacgcca gtctcccagg ccccctgcat ctatcgagtt tgcaatgtca 1680

caacctctct gatcttgtgc tcagcatgat tctttaatag aagttttatt ttttcgtgca 1740

ctctgctaat catgtgggtg agccagtgga acagcgggag acctgtgcta gttttacaga 1800

ttgcctcctt atgacgcggc tcaaaaggaa accaagtggt caggagttgt ttctgaccca 1860

ctgatctcta ctaccacaag gaaaatagtt taggagaaac cagcttttac tgtttttgaa 1920

aaattacagc ttcaccctgt caagttaaca aggaatgcct gtgccaataa aagttttctc 1980

caacttgaag tctactctga tgggatctca gatcctttgt cactgcctat agacttgtag 2040

ctgctgtctc tctttgtccc tgcagagaat cacgtcctgg aactgcatgt tcttgcgact 2100

cttgggactt catcttaact tctcgctgcc ccagccatgt tttcaaccat ggcatccctc 2160

ccccaattag ttccctgtca tcctcgtcaa ccttctctgt aagtgcctgg taagcttgcc 2220

cttgcttaag aactcaaaac atagctgtgc tctatttttt tgttgttgtt gtgactgaca 2280

gagtgagatt ccgtctccca ggctggagtg cagtggcgcc ttctcagctc actgcaacct 2340

gcagcctcct agattcaagc gattctcctg cttcagcctt ccgagtagct gggatgacag 2400

gcactcacca atatgcctgg gtaatttttg tatttttaag tacatacagg atttcaccat 2460

gttggccagg ctagtttcaa actcccggcc tcaggtggtc tgcctgcctc agcctcccaa 2520

agtgttggga ttacaggcgt gagccactgg gccctgcctg tatttttat cagccacaaa 2580

tccagcaaca agctgaggat tcagctcata aaacaggctt ggtgtcttgg tgatctcaca 2640

taaccaagat gctaccccgt ggggaaccac atccccctgg atgccctcca gccttggttt 2700

gggctggagt cagggcctgt atacagtatt ttgaatttgt atgccactgg tttgcattgc 2760

tggtcaggaa ctctagtgct ttgcatagcc ctggtttaga aacatgttat agcagttctt 2820

ggtatagagc aaactagaag aaccagcaat cattccactg tcctgccaag gtacacctca 2880

gtactcccct tcccaactga agtggtatga ggctagctct ttccaaaagc attcaagttt 2940

ggcttctgat gtgactcaga atttaggaac cagatgctag atcaaataag ctctgaaaat 3000

ctgaggaaca ttgtaggaaa ggtttgttaa gcatctctta agtgccatga tgagcataac 3060

agccggccgt cgtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtgggagga 3120

tgacaaggtc aggagttcaa gaccagcctg gccaacatgc tgaaacctca cctctactaa 3180

aaatacaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta atcccagcta cttgggaggc 3240

tgaggcagga gaatcgcttg aacccgggag gcggaggttg cagtgagcca agacagtgcc 3300

agtgcactcc agcctcggtg acagcgcaag gctccgtctc aataattaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa ggccgggcgc agtggctcaa gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga 3420

ggcgggcaga tcacctgagg tcaggagttt tgagatcagc cttggcaaca cggtgaaacc 3480

ccatctctac taaaaataca aaattagcca agcatgctgg cacatgcctg taatcccagc 3540

tactcgggag gctgaggtac gagaatcgct tgaacctggg aggcagagga tgcagtgagc 3600

cgagatcacg ccattgcact ccagcctggg ggacaagagt gaatctgtgt ctcaccaaaa 3660

aaaaaaagaa aaagaaagat gcttaacaaa ggttaccata agccacaaat tcataaccac 3720

ttatccttcc agtttcaagt agaatatatt cataacctca ataaagttct ccctgctccc 3780

aaa 3783

<210> 16

<211> 1466

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

ggtgcgtccg cgggtggctg ccccgcaggt gcgcgcggcc ggggctggcg gcgactctct 60

ccaccgggcc gcccgggagg ctcatgcagc gcggctgggt cccgcggcgc ccggatcggg 120

gaagtgaaag tgcctcggag gaggagggcc ggtccggcag tgcagccgcc tcacaggtcg 180

gcggacgggc caggcgggcg gcctcctgaa ccgaaccgaa tcggctcctc gggccgtcgt 240

cctcccgccc ctcctcgccc gccgccggag ttttctttcg gtttcttcca agattcctgg 300

ccttccctcg acggagccgg gcccagtgcg ggggcgcagg gcgcgggagc tccacctcct 360

cggctttccc tgcgtccaga ggctggcatg gcgcgggccg agtactgagc gcacggtcgg 420

ggcacagcag ggccgggggg tgcagctggc tcgcgcctcc tctccggccg ccgtctcctc 480

cggtccccgg cgaaagccat tgagacacca gctggacgtc acgcgccgga gcatgtctgg 540

gagtcagagc gaggtggctc catccccgca gagtccgcgg agccccgaga tgggacggga 600

cttgcggccc gggtcccgcg tgctcctgct cctgcttctg ctcctgctgg tgtacctgac 660

tcagccaggc aatggcaacg agggcagcgt cactggaagt tgttattgtg gtaaaagaat 720

ttcttccgac tccccgccat cggttcagtt catgaatcgt ctccggaaac acctgagagc 780

ttaccatcgg tgtctatact acacgaggtt ccagctcctt tcctggagcg tgtgtggggg 840

caacaaggac ccatgggttc aggaattgat gagctgtctt gatctcaaag aatgtggaca 900

tgcttactcg gggattgtgg cccaccagaa gcatttactt cctaccagcc ccccaatttc 960

tcaggcctca gaggggggcat cttcagatat ccacacccct gcccagatgc tcctgtccac 1020

cttgcagtcc actcagcgcc ccaccctccc agtaggatca ctgtcctcgg acaaagagct 1080

cactcgtccc aatgaaacca ccattcacac tgcgggccac agtctggcag ctgggcctga 1140

ggctggggag aaccagaagc agccggaaaa aaatgctggt cccacagcca ggacatcagc 1200

cacagtgcca gtcctgtgcc tcctggccat catcttcatc ctcaccgcag ccctttccta 1260

tgtgctgtgc aagaggagga gggggcagtc accgcagtcc tctccagatc tgccggttca 1320

ttatatacct gtggcacctg actctaatac ctgagccaag aatggaagct tgtgagggta 1380

aactgtggct tattcttaca aaaagtgtaa taaaggagac tgacccctga caacatggta 1440

ggcactgtat aaaaaaaaaa aaaaaa 1466

<210> 17

<211> 2804

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

aaagccagac tgattcatag aaactccttt aaaacacggt gaaaagaaac cgcccattac 60

acaccccagt acaccagcag aggaaactta taacctcggg aggcaggtcc ttcccctcag 120

tgcggtcaca tacttccaga agagcggacc agggctgctg ccagcacctg ccactcagag 180

cgcctctgtc gctgggaccc ttcagaactc tctttgctca caagttacca aaaaaaaaag 240

agccaacatg ttggtattgc tggctggtat ctttgtggtc cacatcgcta ctgttattat 300

gctatttgtt agcaccattg ccaatgtctg gttggtttcc aatacggtag atgcatcagt 360

aggtctttgg aaaaactgta ccaacattag ctgcagtgac agcctgtcat atgccagtga 420

agatgccctc aagacagtgc aggccttcat gattctctct atcatcttct gtgtcattgc 480

cctcctggtc ttcgtgttcc agctcttcac catggagaag ggaaaccggt tcttcctctc 540

aggggccacc acactggtgt gctggctgtg cattcttgtg ggggtgtcca tctacactag 600

tcattatgcg aatcgtgatg gaacgcagta tcaccacggc tattcctaca tcctgggctg 660

gatctgcttc tgcttcagct tcatcatcgg cgttctctat ctggtcctga gaaagaaata 720

aggccggacg agttcatggg gatctggggg gtggggagga ggaagccgtt gaatctggga 780

gggaagtgga ggttgctgta caggaaaaac cgagataggg gaggggggag ggggaagcaa 840

agggggggagg tcaaatccca aaccattact gaggggattc tctactgcca agcccctgcc 900

ctggggagaa agtagttggc tagtactttg atgctccctt gatggggtcc agagagcctc 960

cctgcagcca ccagacttgg cctccagctg ttcttagtga cacacactgt ctggggcccc 1020

atcagctgcc acaacaccag ccccacttct gggtcatgca ctgaggtcca cagacctact 1080

gcactgagtt aaaatagcgg tacaagttct ggcaagagca gatactgtct ttgtgctgaa 1140

tacgctaagc ctggaagcca tcctgcccct ctgacccaaa gcaaaacatc acattccagt 1200

ctgaagtgcc tactgggggg ctttggcctg tgagccattg tccctctttg gaacagatat 1260

ttagctctgt ggaattcagt gacaaaatgg gaggaggaaa gagagtttgt aaggtcatgc 1320

tggtgggtta gctaaaccaa gaaggagacc ttttcacaat ggaaaacctg ggggatggtc 1380

agagcccagt cgagacctca cacacggctg tccctcatgg agacctcatg ccatggtctt 1440

tgctaggcct cttgctgaaa gccaaggcag ctcttctgga gtttctctaa agtcactagt 1500

gaacaattcg gtggtaaaag taccacacaa actatgggat ccaaggggca gtcttgcaac 1560

agtgccatgt tagggttatg tttttaggat tcccctcaat gcagtcagtg tttcttttaa 1620

gtatacaaca ggagagagat ggacatggct cattgtagca caatcctatt actcttcctc 1680

taacattttt gaggaagttt tgtctaatta tcaatattga ggatcagggc tcctaggctc 1740

agtggtagct ctggcttaga caccacctgg agtgatcacc tcttggggac cctgcctatc 1800

ccacttcaca ggtgaggcat ggcaattctg gaagctgatt aaaacacaca taaaccaaaa 1860

ccaaacaaca ggcccttggg tgaaaggtgc tatataattg tgaagtatta agcctaccgt 1920

atttcagcca tgataagaac agagtgcctg cattcccagg aaaatacgaa aatcccatga 1980

gataaataaa aatataggtg atgggcagat cttttcttta aaataaaaaa gcaaaaactc 2040

ttgtggtacc tagtcagatg gtagacgagc tgtctgctgc cgcaggagca cctctataca 2100

ggacttagaa gtagtatgtt attcctggtt aagcaggcat tgctttgccc tggagcagct 2160

attttaagcc atctcagatt ctgtctaaag gggtttttg ggaagacgtt ttctttatcg 2220

ccctgagaag atctacccca gggagaatct gagacatctt gcctactttt ctttattagc 2280

tttctcctca tccatttctt ttataccttt ccttttttggg gagttgttat gccatgattt 2340

ttggtattta tgtaaaagga ttattactaa ttctatttct ctatgtttat tctagttaag 2400

gaaatgttga gggcaagcca ccaaattacc taggctgagg ttagagagat tggccagcaa 2460

aaactgtggg aagatgaact ttgtcattat gatttcatta tcacatgatt atagaaggct 2520

gtcttagtgc aaaaaacata cttacatttc agacatatcc aaagggaata ctcacatttt 2580

gttaagaagt tgaactatga ctggagtaaa ccatgtattc ccttatcttt tacttttttt 2640

ctgtgacatt tatgtctcat gtaatttgca ttactctggt ggattgttct agtactgtat 2700

tgggcttctt cgttaataga ttatttcata tactataatt gtaaatattt tgatacaaat 2760

gtttataact ctagggatat aaaaacagat tctgattccc ttca 2804

<210> 18

<211> 3196

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

ctctacccgg ttggcaggcg gcctggccca gccccttctc taaggaagcg catttcctgc 60

ctccctgggc cggccgggct ggatgagccg ggagctccct gctgccggtc ataccacagc 120

cttcatctgc gccctggggc caggactgct gctgtcactg ccatccattg gagcccagca 180

ccccctcccc gcccatcctt cggacagcaa ctccagccca gccccgcgtc cctgtgtcca 240

cttctcctga cccctcggcc gccaccccag aaggctggag cagggacgcc gtcgctccgg 300

ccgcctgctc ccctcgggtc cccgtgcgag cccacgccgg ccccggtgcc cgcccgcagc 360

cctgccactg gacacaggat aaggcccagc gcacaggccc ccacgtggac agcatggacc 420

gcggcacgct ccctctggct gttgccctgc tgctggccag ctgcagcctc agccccacaa 480

gtcttgcaga aacagtccat tgtgaccttc agcctgtggg ccccgagagg ggcgaggtga 540

catataccac tagccaggtc tcgaagggct gcgtggctca ggcccccaat gccatccttg 600

aagtccatgt cctcttcctg gagttcccaa cgggcccgtc acagctggag ctgactctcc 660

aggcatccaa gcaaaatggc acctggcccc gagaggtgct tctggtcctc agtgtaaaca 720

gcagtgtctt cctgcatctc caggccctgg gaatcccact gcacttggcc tacaattcca 780

gcctggtcac cttccaagag cccccggggg tcaacaccac agagctgcca tccttcccca 840

agacccagat ccttgagtgg gcagctgaga ggggccccat cacctctgct gctgagctga 900

atgaccccca gagcatcctc ctccgactgg gccaagccca ggggtcactg tccttctgca 960

tgctggaagc cagccaggac atgggccgca cgctcgagtg gcggccgcgt actccagcct 1020

tggtccgggg ctgccacttg gaaggcgtgg ccggccacaa ggaggcgcac atcctgaggg 1080

tcctgccggg ccactcggcc gggccccgga cggtgacggt gaaggtggaa ctgagctgcg 1140

cacccgggga tctcgatgcc gtcctcatcc tgcagggtcc cccctacgtg tcctggctca 1200

tcgacgccaa ccacaacatg cagatctgga ccactggaga atactccttc aagatctttc 1260

cagagaaaaa cattcgtggc ttcaagctcc cagacacacc tcaaggcctc ctgggggagg 1320

cccggatgct caatgccagc attgtggcat ccttcgtgga gctaccgctg gccagcattg 1380

tctcacttca tgcctccagc tgcggtggta ggctgcagac ctcacccgca ccgatccaga 1440

ccactcctcc caaggacact tgtagcccgg agctgctcat gtccttgatc cagacaaagt 1500

gtgccgacga cgccatgacc ctggtactaa agaaagagct tgttgcgcat ttgaagtgca 1560

ccatcacggg cctgaccttc tgggacccca gctgtgaggc agaggacagg ggtgacaagt 1620

ttgtcttgcg cagtgcttac tccagctgtg gcatgcaggt gtcagcaagt atgatcagca 1680

atgaggcggt ggtcaatatc ctgtcgagct catcaccaca gcggaaaaag gtgcactgcc 1740

tcaacatgga cagcctctct ttccagctgg gcctctacct cagcccacac ttcctccagg 1800

cctccaacac catcgagccg gggcagcaga gctttgtgca ggtcagagtg tccccatccg 1860

tctccgagtt cctgctccag ttagacagct gccacctgga cttggggcct gagggaggca 1920

ccgtggaact catccagggc cgggcggcca agggcaactg tgtgagcctg ctgtccccaa 1980

gccccgaggg tgacccgcgc ttcagcttcc tcctccactt ctacacagta cccataccca 2040

aaaccggcac cctcagctgc acggtagccc tgcgtcccaa gaccgggtct caagaccagg 2100

aagtccatag gactgtcttc atgcgcttga acatcatcag ccctgacctg tctggttgca 2160

caagcaaagg cctcgtcctg cccgccgtgc tgggcatcac ctttggtgcc ttcctcatcg 2220

gggccctgct cactgctgca ctctggtaca tctactcgca cacgcgtgag taccccaggc 2280

ccccacagtg agcatgccgg gcccctccat ccacccgggg gagcccagtg aagcctctga 2340

gggattgagg ggccctggcc aggaccctga cctccgcccc tgcccccgct cccgctccca 2400

ggttccccca gcaagcggga gcccgtggtg gcggtggctg ccccggcctc ctcggagagc 2460

agcagcacca accacagcat cgggagcacc cagagcaccc cctgctccac cagcagcatg 2520

gcatagcccc ggcccccccgc gctcgcccag caggagagac tgagcagccg ccagctggga 2580

gcactggtgt gaactcaccc tgggagccag tcctccactc gacccagaat ggagcctgct 2640

ctccgcgcct acccttcccg cctccctctc agaggcctgc tgccagtgca gccactggct 2700

tggaacacct tggggtccct ccaccccaca gaaccttcaa cccagtgggt ctgggatatg 2760

gctgcccagg agacagacca cttgccacgc tgttgtaaaa acccaagtcc ctgtcatttg 2820
aacctggatc cagcactggt gaactgagct gggcaggaag ggagaacttg aaacagattc 2880
aggccagccc agccaggcca acagcacctc cccgctggga agagaagagg gcccagccca 2940
gagccacctg gatctatccc tgcggcctcc acacctgaac ttgcctaact aactggcagg 3000
ggagacagga gcctagcgga gcccagcctg ggagcccaga gggtggcaag aacagtgggc 3060
gttgggagcc tagctcctgc cacatggagc cccctctgcc ggtcgggcag ccagcagagg 3120
gggagtagcc aagctgcttg tcctgggcct gcccctgtgt attcaccacc aataaatcag 3180

accatgaaac cagtga 3196

<210> 19

<211> 4446

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

cgcaccgccg ccgaggacgc gcgcccgagc ctagtcccca cgccgcggcg cgcccgggct 60
ccctgctgat cccagaacaa tcaaccatga cgaccgaatc tggatcagac tcggaatcca 120
agccggacca ggaggccgag ccccaggagg cggcgggggc gcaggggcgc gcgggggcgc 180
ccgtgccgga gccgcccaag gaggagcagc agcaggccct ggagcagttc gccgccgctg 240
cagcgcacag caccccggtg cggagggagg tcactgacaa ggaacaggag tttgctgcca 300

gggctgcaaa acagctcgaa tatcagcaat tagaagacga taaactttct cagaaatcat 360
ctagcagtaa actctctcgg tctccattaa agattgtcaa aaagcctaaa agcatgcagt 420
gcaaagtgat acttctcgat ggatcagaat atacctgtga tgtagagaaa cgctccagag 480
gacaagtgct gtttgataaa gtgtgtgaac acttgaactt gctagagaaa gactactttg 540
ggcttacgta tcgagatgct gaaaaccaga agaattggtt ggaccctgct aaggaaataa 600
aaaaacaggt tcgaagtggt gcttggcact tttcatttaa tgtgaaattt tatccaccag 660
accctgccca actatctgaa gatatcacca ggtactacct ctgcttgcag ttgcgagatg 720

acatcgtgtc cggaaggctg ccctgctcct ttgttaccct ggccttgctg ggctcctaca 780
ctgtccagtc agagctcgga gactatgacc cagatgaatg tgggagcgat tacattagtg 840
agttccgctt tgcaccaaac cacactaaag aactggaaga caaagtgatc gagctgcaca 900
agagccacag aggaatgacg ccagcagaag cagagatgca tttcttggaa aatgccaaaa 960
aattatcaat gtatggggta gatttacatc atgctaagga ctcagaaggg gtagaaatta 1020

tgttaggagt ttgtgcaagt ggtctgttga tatatcgcga ccggctgcga ataaacagat 1080

ttgcctggcc caaggttcta aagatttcat acaaacggaa caacttttac attaagatcc 1140

ggccgggaga gtttgaacaa tttgaaagca ccattgggtt taagctgcca aaccatcgag 1200

ctgccaagcg tttatggaaa gtatgtgttg agcatcatac atttttcaga ctactgttac 1260

cagaagcacc tcccaagaaa ttcctaacct tgggttccaa gtttcgttat agtggcagga 1320

cacaagcgca aacgagaaga gccagtgcgt tgatagatcg cccagcacct tactttgaac 1380

gctcatccag caaacgttat accatgtctc gcagcttgga tggagaggtt ggtactggcc 1440

agtacgccac aacaaaaggc atctctcaga ccaacttgat caccactgtg actccggaga 1500

agaaggctga ggaggagcgg gacgaggaag aggacaaacg gaggaagggg gaagaagtca 1560

cgcccatctc ggccatccgg cacgagggaa agtcacctgg gcttggcact gactcatgtc 1620

ccttgtcacc cccatccacc cattgtgccc ccacatctcc cacagagctc cgtaggaggt 1680

gtaaggagaa tgactgcaaa ctgccaggtt atgagccgtc cagagctgag cacctgcctg 1740

gagagcccgc cttggactct gatggcccag ggaggcctta cctaggggat caagatgtgg 1800

cttttagcta cagacagcaa actggcaagg ggaccaccct gttctccttc tccttgcagc 1860

tccctgagtc attcccctcc ctcctagatg atgatggata cctctctttc cccaaccttt 1920

ctgaaaccaa cctcctgccc cagagcttgc agcattacct cccgatccgc tcaccgtccc 1980

ttgtgccctg tttcctcttc atctttttct ttctgctgtc tgcctccttc tcagtgccat 2040

acgctctcac tctctccttc cctctggctc tgtgcctctg ctacctggag cccaaggcgg 2100

cctccttgag cgcctcccta gacaatgacc cgagtgacag ttcagaggaa gagactgaca 2160

gtgagcgcac ggacaccgca gccgacgggg agaccaccgc cactgagtcg gaccaggagg 2220

aagatgcaga gctcaaggca caggagctag aaaaaactca agatgacctg atgaaacatc 2280

aaaccaacat tagcgagctg aaaagaacct tcttagaaac ctcaacagac actgccgtaa 2340

cgaatgaatg ggagaagagg ctttccacct cccccgtgcg actggccgcc aggcaggagg 2400

atgcccccat gatcgaacca cttgtccctg aagagactaa gcagtcttct ggggaaaagc 2460

tcatggatgg ctctgaaatc ttcagtttat tagagtctgc gcgaaaacca acagaattca 2520

taggaggggt tacttctact tctcaaagct gggttcagaa aatggaaacc aagacggagt 2580

ccagtggaat agagacggaa cccaccgtgc accacctgcc gcttagcact gagaaggtgg 2640

tgcaggagac cgtgttggtg gaggagcggc gtgtggtgca cgcgagtggg gatgcttctt 2700

actcggcggg agacagcggg gatgctgcag cacagcccgc attcacaggc attaaaggga 2760

aagagggctc tgccttgacg gaggggggcta aagaggaagg aggggaggag gtcgctaaag 2820

ctgtcctgga acaggaagag acagccgctg cttcccgtga gcgacaagag gagcagagtg 2880
cagccatcca catttcagaa actttggaac aaaaacctca ttttgagtcc tcaacggtga 2940
agacggaaac catcagtttt ggcagtgttt caccgggagg agtaaagcta gaaatttcca 3000
cgaaggaagt gccagtagtt cacaccgaaa ccaaaaccat cacatatgaa tcatcacagg 3060
tcgatccagg cacagatctg gagccaggcg tgctgatgag tgcacagacg atcacatctg 3120
aaaccaccag taccaccacc actacgcaca tcaccaaaac tgtgaaaggg ggcatttcag 3180
agacaagaat tgagaagcga atagtcatca cgggggatgc agacattgac catgaccagg 3240

cgctggctca ggcaattaaa gaggccaaag agcagcaccc tgacatgtca gtgaccaaag 3300
tagtggtcca taaagagaca gagatcacac cagaagatgg agaggattga ccagaggaat 3360
aacttagctt gcacatgaat gcagtcatgc aaaccgttag gaaaaccaga gcctatatgg 3420
agttccctct tctaacccaa ctgacttgta tctgtccgtg gaaaatttca gtccagaaga 3480
attgaccttg accattaata aagacactgg cagagagatc ttcccataat aaagcaatct 3540
gattcagcat cactaaaccg ataatgcatg aagcaacgat aaaattacaa aagagcagca 3600
tttttaattt tcacaaaatg tctcagtttt cagctatacc tgcacgttca taaccaacaa 3660

tataaaccgt ggtctcatgt aacacataaa caattcatgc ctttcatagt ttattattat 3720
taaagtctaa acaaaattgc aatttcttag gtaaccttat atttacaata aatgaagatt 3780
accctcaaat gctagaagct gtctaggtcc gtccggtgtg tcagattttc ctcagattag 3840
atgtgccaat aaccaagttt attcagtaaa caacttgtac ttgtttcatc tggttttatt 3900
actctcaccc ataaacagta atgactctct gaccctctgg aaatatgtaa tgcttccaat 3960
cttgctttgt gtatctcatt taatttgtta taaggtagta ctgattttag catattaatg 4020
cgatttcttc cttgttgttt gctttggtct gtgttcaatc cagagagctt aaattgtcat 4080

tattttggga agaaaacctg tatttttgtt agtttacaat attatgaaat ttcacttcag 4140
gagaaactgc tgggcttcct gtggctttgt tttcttagtt actttttccg tgccgtgtat 4200
tttttaattg atttttcttc ttttacttga aaagaaagtg ttttattttc aaatctggtc 4260
catatttaca ttctagttca gagccaagcc ttaaactgta cagaatttcc actgtaatta 4320
aaactattta gtgttagtta taaatagcct tcaaaaagag agattctcca ttacacgatc 4380
acctgcatca cagcccatgg tgaatgtatg tttctgcata gcgaaataaa aatggcaaat 4440
gcactg 4446

<210> 20

<211> 1839

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

agcaacgggg tgcggcaggg tggggaacgc gggagcgggg ccagctccca ggaaagctgg 60

tctgcgagcg gcccctgccc ggctcccagg tccctgcgcg accccgccct tcccgagacc 120

ccagccgggc tgccgcccgc gtcccggaag ctccagcctg aaccatgttt ttcacttgtg 180

gcccaaatga ggccatggtg gtctccgggt tctgccgaag ccccccagtc atggtggctg 240

gagggcgtgt ctttgtcctg ccctgcatcc aacagatcca gaggatctct ctcaacacac 300

tgaccctcaa tgtcaagagt gaaaaggttt acactcgcca tggggtcccc atctcagtca 360

ctggcattgc ccaggtaaaa atccaggggc agaacaagga gatgttggcg gccgcctgtc 420

agatgttcct ggggaagacg gaggctgaga ttgcccacat tgccctggag acgttagagg 480

gccaccagag ggccatcatg gcccacatga ctgtggagga gatctataag gacaggcaga 540

aattctcaga acaggttttc aaagtggcct cctcagacct ggtcaacatg ggcatcagtg 600

tggttagcta cactctgaag gacattcacg atgaccagga ctatttgcac tctttgggga 660

aggctcgaac agctcaagtc caaaaagatg cacggattgg agaagcagag gccaagagag 720

atgctgggat ccgggaagct aaagccaagc aggaaaaggt gtctgctcag tacctgagtg 780

agatcgagat ggccaaggca cagagagatt acgaactgaa gaaggccgcc tatgacatcg 840

aggtcaacac ccgccgagca caggctgacc tggcctatca gcttcaggtg gccaagacta 900

agcagcagat tgaggagcag cgggtgcagg tgcaggtggt ggagcgggcc cagcaggtgg 960

cagtgcagga gcaggagatc gcccggcggg agaaggagct ggaggcccgg gtgcggaagc 1020

cagcggaagc ggagcgctac aagctggagc gcctagccga ggcagagaag tcccaactaa 1080

ttatgcaggc ggaggcagaa gccgcgtctg tgcggatgcg tggggaagct gaggcctttg 1140

ccataggggc ccgagcccga gccgaggctg agcagatggc caagaaggca gaagccttcc 1200

agctgtacca agaggctgct cagctggaca tgctgctaga gaagctgccc caggtggcag 1260

aggagatcag tggtcccttg acttcagcca ataagatcac actggtgtcc agcggcagtg 1320

ggaccatggg ggcagccaaa gtgactgggg aagtactgga cattctaact cgcctgccag 1380

agagtgtgga aagactcaca ggcgtgagca tctcccaggt gaatcacaag cctttgagaa 1440

cagcctgagc cttcagccct cacagatgcc cagcctcata gctgaagttg cctgaatgat 1500

cctcctgttg catgtaaccc actggcctcc ctgagcatgt ccattgacag tgaggtccca 1560

cccctcatct ctccttgcca aatagtttgt gccttgtctt gaaaggggtt gctccccttg 1620

ccaacctcac actgctatga ttgccaactc cagcggtccc atgtcagcct tctgatgatc 1680

ccactccacc ccacctcaac ttatttaact tcctaattaa atcagactgt ttgagcctgt 1740

tgtctagaat attttcctga ccaagactga gggatgggct ggaggttttc aactttgcta 1800

cccaaataaa ttgctgtaag taagtactaa aaaaaaaaa 1839

<210> 21

<211> 2132

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

ggggagccct ggcctcccca cctcctcccg tccccaccct gttcccagca ctcaagcctt 60

gccaccgccg agccgggctt cctgggtgtt tcaggcaagg aagtctaggt ccctgggggg 120

tgacccccaa ggaaaaggca gcctccctgc gcacccggtt gcccggagcc ctctccaggg 180

ccggctgggc tgggggttgc cctggccagc aggggcccgg gggcgatgcc acccggtgcc 240

gactgaggcc accgcaccat ggcccgctcg ctgacctggc gctgctgccc ctggtgcctg 300

acggaggatg agaaggccgc cgcccgggtg gaccaggaga tcaacaggat cctcttggag 360

cagaagaagc aggaccgcgg ggagctgaag ctgctgcttt tgggcccagg cgagagcggg 420

aagagcacct tcatcaagca gatgcggatc atccacggcg ccggctactc ggaggaggag 480

cgcaagggct tccggcccct ggtctaccag aacatcttcg tgtccatgcg ggccatgatc 540

gaggccatgg agcggctgca gattccattc agcaggcccg agagcaagca ccacgctagc 600

ctggtcatga gccaggaccc ctataaagtg accacgtttg agaagcgcta cgctgcggcc 660

atgcagtggc tgtggaggga tgccggcatc cgggcctact atgagcgtcg gcgggaattc 720

cacctgctcg attcagccgt gtactacctg tcccacctgg agcgcatcac cgaggagggc 780

tacgtcccca cagctcagga cgtgctccgc agccgcatgc ccaccactgg catcaacgag 840

tactgcttct ccgtgcagaa aaccaacctg cggatcgtgg acgtcggggg ccagaagtca 900

gagcgtaaga aatggatcca ttgtttcgag aacgtgatcg ccctcatcta cctggcctca 960

ctgagtgaat acgaccagtg cctggaggag aacaaccagg agaaccgcat gaaggagagc 1020

ctcgcattgt ttgggactat cctggaacta ccctggttca aaagcacatc cgtcatcctc 1080

tttctcaaca aaaccgacat cctggaggag aaaatcccca cctcccacct ggctacctat 1140

ttccccagtt tccagggccc taagcaggat gctgaggcag ccaagaggtt catcctggac 1200

atgtacacga ggatgtacac cgggtgcgtg gacggccccg agggcagcaa gaagggcgca 1260

cgatcccgac gcctcttcag ccactacaca tgtgccacag acacacagaa catccgcaag 1320

gtcttcaagg acgtgcggga ctcggtgctc gcccgctacc tggacgagat caacctgctg 1380

tgacccaggc cccacctggg gcaggcggca ccggcgggcg ggtgggaggt gggagtggct 1440

gcagggaccc ctagtgtccc tggtctatct ctccagcctc ggcccacacg caagggagtc 1500

gggggacgga cggcccgctg ctggccgctc tcttctctgc ctctcaccag gacagccgcc 1560

ccccagggta ctcctgccct tgcttgactc agtttccctc ctttgaaagg gaaggagcaa 1620

aacggccatt tgggatgcca gggtggatga aaaggtgaag aaatcagggg attgaggact 1680

tgggtgggtg ggcatctctc aggagcccca tctccgggcg tgtcacctcc tgggcagggt 1740

tctgggaccc tctgtgggtg acgcacaccc tgggatgggg ctagtagagc cttcaggcgc 1800

cttcgggcgt ggactctggc gcactctagt ggacaggaga aggaacgcct tccaggaacc 1860

tgtggactag gggtgcaggg acttcccttt gcaaggggta acagaccgct ggaaaacact 1920

gtcactttca gagctcggtg gctcacagcg tgtcctgccc cggtttgcgg acgagagaaa 1980

tcgcggccca caagcatccc cccatccctt gcaggctggg ggctgggcat gctgcatctt 2040

aacctttgt atttattccc tcaccttctg cagggctccg tgcgggctga aattaaagat 2100

ttcttagagg ctgcgtcgcc agcgtcctgt tt 2132

<210> 22

<211> 3798

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

ggggcaagtg actcatgagc acgagttgtt aagcgatgga atttgggaga tcaagccaca 60

ctgcttaaaa catcacatga tctccctctg gccccgtatt tcataaaaca gagcggatcg 120

caggaggccg acactgtgac tcctggtgga tgggactggg gagtcagagt caagccctga 180

ctggttgcag gcgctcggag tcagcatgga aagtctctgc ggggtcctgg gatttctgct 240

gctggctgca ggactgcctc tccaggctgc caagcgattt cgtgatgtgc tgggccatga 300

acagtatccc gatcacatga gagagcacaa ccaattacgt ggctggtctt cggatgaaaa 360

tgaatgggat gaacacctgt atccagtgtg gaggagggga gacggcaggt ggaaggactc 420

ctgggaagga ggccgtgtgc aggcagtcct gaccagtgac tcaccggctc tggtgggttc 480

caatatcact tttgtggtga acctggtgtt ccccagatgc cagaaggaag atgctaatgg 540

caatatcgtc tatgagaaga actgcaggaa tgatttggga ctgacatctg acctgcatgt 600

ctacaactgg actgcagggg cagatgatgg tgactgggaa gatggcacca gccgaagcca 660

gcatctcagg ttcccggaca ggaggccctt ccctcgcccc catggatgga agaaatggag 720

ctttgtctac gtctttcaca cacttggcca gtatttccaa aaactgggtc ggtgttcagc 780

acgggtttct ataaacacag tcaacttgac agctggccct caggtcatgg aagtgactgt 840

ctttcgaaga tacggccggg catacattcc catctcgaag gtgaaagatg tgtatgtgat 900

aacagatcag atccctgtat tcgtgaccat gtcccagaag aatgacagga acttgtctga 960

tgagatcttc ctcagagacc tccccatcgt cttcgatgtc ctcattcatg atcccagcca 1020

cttcctcaac gactctgcca tttcctacaa gtggaacttt ggggacaaca ctggcctgtt 1080

tgtctccaac aatcacactt tgaatcacac ttatgtgctc aatggaacct tcaaccttaa 1140

cctcaccgtg caaactgcag tgcccgggcc atgccctccc ccttcgcctt cgactccgcc 1200

tccaccttca actccgccct cacctccgcc ctcacctctg cccacattat caacacctag 1260

cccctcttta atgcctactg gttacaaatc catggagctg agtgacattt ccaatgaaaa 1320

ctgccgaata aacagatatg gctacttcag agccaccatc acaattgtag aggggatcct 1380

ggaagtcagc atcatgcaga tagcagatgt ccccatgccc acaccgcagc ctgccaactc 1440

cctgatggac ttcactgtga cctgcaaagg ggccacccca atggaagcct gtacgatcat 1500

ctccgacccc acctgccaga tcgcccagaa ccgggtctgc agccctgtgg ctgtggatgg 1560

gctgtgcctg ctgtctgtga gaagagcctt caatgggtct ggcacctact gtgtgaattt 1620

cactctggga gatgatgcaa gcctggccct caccagcacc ctgatctcta tccctggcaa 1680

agacccagac tcccctctga gagcagtgaa tggtgtcctg atctccatcg gctgcctggc 1740

tgtgcttgtc accatggtta ccatcttgct gtacaaaaaa cacaaggcgt acaagccaat 1800

aggaaactgc cccaggaaca cggtcaaggg caagggcctg agtgttctcc tcagtcacgc 1860

gaaagccccg ttcttccgag gagaccagga gaaggatcca ttgctccagg acaagccaag 1920

gacactctaa gtctttggcc ttccctctga ccaggaaccc actcttctgt gcatgtatgt 1980

gagctgtgca gaagtatgtg gctgggaact gttgttctct aaggattatt gtaaaatgta 2040

tatcgtggct tagggagtgt ggttaaatag cattttagag aagacatggg aagacttagt 2100

gtttcttccc atctgtattg tggtttttac actgttcgtg gggtggacac gctgtgtctg 2160

aaggggaggt ggggtcactg ctacttaagg tcctaggtta actgggggag ataccacaga 2220

tgcctcagct ttccacataa catgggcatg aacccagcta atcaccacct gaaggccatg 2280

cttcatctgc cttccaactc actgagcatg cctgagctcc tgacaaaatt ataatgggcc 2340

cgggctttgt gtatggtgcg tgtgtgtaca tattctactc attaaaaagg cagtctaata 2400

agctgtgtga ttattatatt ggggagaaaa ttttccctgt gtagttcagt gaactaccca 2460

tccattcatt tatccatgga cacttataaa gcatgtggtg ggctgcactt gacctatgag 2520

accttgtcta ttctatacca gcagaccctt aatagcaacc aagtgagatc tgagagtcca 2580
gactgtatct accttgatga aggtagacaa ctggataaat atgatggtat tatagaatga 2640
ctgctcattt ttgaggcatt gtggaggacc aacattcagt ctggtacttt gacacccccc 2700
ccccccacta ggtggcctag aagcaaaaag aagctttttg tttggaaatt gtctccaaag 2760
aatgtaaaaa ttgctgacca cttaggacag ggcctctcag ccaggagtgt ttggcaatgt 2820
ttggagagat ttgtggttgt caaaactagg gtggggtgct actggcatct agtggggaga 2880
gcccagggct gctgaacacc ctgtgcctgc gggacagccc cacagccaag gagcccagag 2940

caactgaagg agtcctgggc acaggcatcc caacagcagc cttgtatctg aaccgagccc 3000
tgacatctaa agctttgtga cctagtgaca tggcatgtta ggagtctttt ctgcctctgt 3060
ctcagctgta gaaggggtat gctgtccctc tctgactcac ttcacatggc cgctactgct 3120
cctgatggaa gaatgagtgc aggtacagcc ttgtgttaca gtctcagcct ggggacagaa 3180
acacgtgaag aagcttgatt gattgattga ttgattgatt gattgattga ttgattgatt 3240
gattgatttt tacatactaa ggagcccgtt cactagtacc caaaacagga cattgatttc 3300
aggttgctgc agaatccaca gaccgcttag actccacccc atggttccaa acactgtctt 3360

gtggaggtgg gaccccataa tttggatttc tgagaaacca acagagaatc cttattctgc 3420
tggttccagg acaagaatga gcaaggctgg gcttgggatc acttccttgc tcaggtcaac 3480
aggggcagc agagaacagc agatacagaa cagccaccaa agcggcaggt ccatgacttt 3540
gtttatctag cttcatctaa acaaatttta atctagtagt aggaaagaag tctgaaatag 3600
taaattgtgt cgatttatat tttccaagtg accctggtaa gggaactgtc tgcagaatgg 3660
aagaaatagc ctaagagaca gggatggctt gattgatgtt ggctgagaat taaaacttct 3720
cacgaaaagt acatgtgtat gtaacaaatt attccaggaa ttgcttattt ctagggcttt 3780

tataaatgtc tgcatcct 3798

<210> 23

<211> 2996

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

atgtggtgcg gcgggaggaa gtgcggcttg ttttcccggc taggctctgg agcggcgggc 60
gcggcgcgat gcgcgggtac ccgggagcga acggctgcga gccctgatga agctcgagca 120
gccccagcct gatggaggcg cctccgtggg agccggtgcg caatgactcc ctgcctccca 180

cgctgagccc cgcggtgccg ccctacgtga agctcggcct caccgcggtc tacaccgtct 240

tctacgcgct cctcttcgtg ttcatctatg cgcagctctg gctggtgctg cgctaccgtc 300

acaagcggct cagctaccag agcgtcttcc tcttcctttg cctcttctgg gcctcgctgc 360

gtaccgtgct cttctccttt tacttccgag acttcgtggc agccaactcg ttcagcccct 420

tcgtcttctg gctgctctac tgcttccccg tgtgtctaca gttcttcacc ctcacgctca 480

tgaacttgta cttcacgcag gtgattttca aggccaagtc aaaatattct ccagagctac 540

tcaaataccg gttacccctc tacctggcct cacttttcat cagcctcgtt ttcctgttgg 600

tgaatctgac ctgtgctgtg ctggtgaaga cgggagactg ggacaggaag gttatcgtct 660

ctgtgagagt ggccatcaat gacacactct ttgtgctgtg tgctatctct ctctccatct 720

gcctctacaa aatctccaag atgtccctgg ccaacatcta cttggagtca aagggctcat 780

cagtgtgtca ggtaactgcc attggtgtca ccgtcatctt gctctacacc tctcgggcct 840

gctacaacct gttcatcttg tcattttctc agatcaagaa cgtccattcc tttgattatg 900

actggtacaa tgtatccgac caggcagatc tgaagagcca gctgggtgac gccggctacg 960

tagtgtttgg cgtggtgctt ttcgtgtggg agctcctacc caccaccttg gtggtttatt 1020

tcttccgagt cagaaatccc acgaaggatc ttaccaatcc tgggatggtc cccagccatg 1080

gattcagtcc cagatcttac ttctttgaca acccccgaag atatgacagt gatgatgacc 1140

ttgcctggaa cattgcccct cagggacttc agggaagttt tgctccagac tactatgatt 1200

ggggacaaca aaataacagc ttcctggcac aagcaggaac tttgcatcaa gactccactt 1260

tggatccaga caaagcaagc caagggtagc agcagctgac acagccctat ggaagagttc 1320

tctgttgaaa gccttcagcc agacagaccg gatgacagct gagttgctaa ggcagttttc 1380

cttaggaaac agaactctag tttttgctat agctttctca tggctccaca gggctaagca 1440

ataatttaga gcaataaact ctttagtact agcagagaat ctggctattt cagtgggtat 1500

aatttaaact tataaaagag gttctgtact tttataaaga tgtattttat ataacttaaa 1560

tactaatgct aaagtatact aggtttttcc ttgattgtta attgcaacgt atgttgtagt 1620

ttgcacagac tttcatgcat aattcacttt aaaacgtata gaatacgtgg tctaatagtt 1680

taaagctttg gggaaagttt ccacaaatct tacctctgaa ggtccctctt gtgagtgcca 1740

cgtggtgggc tcctttcacc gccactcaag cattccaagt tcaggagaag cagagtacca 1800

tggtctgtac gtaacaggct caacagcagc agcagcagca gcagcagcag cagcaatttc 1860

tcgtaaactc tgtcctaagc ctggtccttc ttcatctgaa agcactacta caagcactcc 1920

agtaacaagt ggatactgtt aagatgtagt tgctgacact attaaacctc ctctgctgtg 1980

tgtgtagcca ttttgtagag ttttcttcag cccggtgtaa ctgaatactc actacctcag 2040

tacctcagta ggatgcaagg actgtgcctt ctttgactca gccagtgctt gctatagtca 2100

ggctacaagc caagaggtcc ccacagagta ttaacaataa atacttctgg ccttcaagct 2160

ctaaaggatt gcagactcct gacagctttt ctgtaagaca tgcctgtcat ttgtatgagg 2220

ctgacacggg gctcactgcc tgttatttttt agatagtgtt ctattaaaag ctatgtgtat 2280

gagaaagtag gctctgccta cgtggcggca gcatccccat atcagccaga gagtgttcca 2340

gacagtggtc ctcttgtgcc atctccgtgc tgtcctggga aaacgctgga acaacgtggc 2400

cctcctggag gccggatgct ctggcttctt ctggtcctat aggtcacaga gccacgccca 2460

ctttctccca ttttgttata tttaagattg ggagcccagt ttccagtggg ttgtaatggg 2520

gtcttcgttg tacagaggac gacgtggagg aacttgcgca gccccgcccc acaccctgcc 2580

tttgggtttg agtaaacatc tgggttgcaa gccatttaaa attgcttctt tgccagggtg 2640

aattctggca aagcctacac aaatcgcctg tacgatagca ctgtataaaa gtttatctgt 2700

caccatacct gcaatgattt ggctgttgca gccagtgccc acagctcctg tgtccttgtc 2760

tctagcaggg cggtacctgt cagcagccaa gggcaaggct tgctggaaag cacagcctca 2820

ttaaggctgt tctgtttgca cccattttgt agcacatgca cactttacag ttggtgaatg 2880

ctgggcgtct gttttcttac agtaacaagc aagctatcat ccatttttac aataaagttg 2940

tcagcattca tgtcagcaat aaaaagacta cagctcttaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2996

<210> 24

<211> 4762

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

aagggaggga cctggaggac tcagggtagg attgtagagc tcagggacag ggagtggagg 60

gcgccgcggt gagaccgctg ttgtgtagtt gttagactgg gcggggctgg gacgcaggcg 120

ggacccgtgg ggacgcgagc ccgggcgcca aatgcccaga cagaggcgac cgcgggctcg 180

gcttggccac gacctctcgg cacccttagg cctgtgcacc ctggctgtct gcccttggtc 240

cccaacccac catgccctca cccgcgcctc ccaccgagct gctgccgtgg gagcgcgcgg 300

tggtgctgct gtcgtgtgcg ctgtcagctc tgggctcggg cctcctggtg gccacgcacg 360

ccctgtggcc tgacctgcgt agccgggcgc ggcgcctgct actcttcctg tcgctagcgg 420

acctgctctc ggctgcctcg tacttctacg gagtgctgca ggactttgcg ggcacttcgt 480

gggattgcgt ccttcagggc gctctctcta ctttcgccaa caccagctcc ttcttctgga 540

cggtggccat cgccctctac ctatacctca gcatcgtccg aactacgcgc gggccctcca 600

cggaccacct aatctgggct tttcacctca tcagctgggg tgtcccgttg gccatcacag 660

tggcagccgt ctctctaaag aagataggct atgatgcctc ggatgtgtct gtgggctggt 720

gctggatcaa cctggaggct gaggaccgtg tcctgtggat gctactgacc gggaagctgt 780

gggagatgct ggcttatatc ttgctacctc tgctgtacct tttggtcaga aagcacatca 840

acagggcgca ccaggcgctc tcggagtacc ggcccatctg cgaggggcgc cagctgcagc 900

gaggctcctc cacttccacg gcagataaga agttggtcct cattccgctc atattcatct 960

gcctccgcgt ctggagcacc gtgcgctttg tcctgacgct ctgtggttcc ccggctgtac 1020

agacacccgt gctggttgtt ctgcatggca ttggaaacac cttccaggga ggggccaact 1080

gcatcatgtt cgtcctctgt acccgggcag tccgcacaag gctcttttct ctttgctgct 1140

gctgtcctcg gccctccacc cagagccctc cgggggctcc tacgcccccc aagataggag 1200

aatctcagga atccagacgg accccagaag tgcccagcac ttgagcggtt ggctttcctc 1260

cctgtccgta ctggcgctgc cttcctggtt cctgcttcag gattaggaga ccaagcatgc 1320

tgtcagcctg gcctaaagtg aagatcggag cccagtggag ggacagccat cagtatggac 1380

tcttctacct cccagacttg caggcaggca gtgtgttcct tgcacactca tgtcctggtt 1440

cagtggggtt tgtttgtgta agcacaaaga ccgtgagact cagctatgcg ggataccgcc 1500

agggcattgg ttctcagtgt ccccggccac caacgttgtt tacagttgga gggatccgta 1560

cctgtggacc catcccaggc ttgactgaat aataatgaac accatcttgg atcccagaca 1620

tcgcagtatg gagtccgggc ttgccagggc gttgagaatc cctagagacc ctgggggtaa 1680

ttagcagtgc tggtcagctg agggtaatat ccttaaacta ggtcccaagt ccacggaagt 1740

cacaggagac tgccatcatt gatgaaaacc acccgggcac acactcatgg gcatctcacg 1800

gaatctctgc gtgggtcatc gcccctcagt gtttattaca tctgaatttc agcacaggcc 1860

agagtccaga gtcctgtcca ttagtcaatc acttaacatc ctcgttccct ccaggtacca 1920

ggacagaagg cagctcagct ccagccccta tggacaatta ccagttcacc tactgttctc 1980

acagagccct ctcctcacgg tgactcatac agggggaggg ggtctggctc tgcactttgc 2040

ttaggaaagg tgaccagtga atggatctga ttccaccctg aaggtgaatg tttgaagagt 2100

cagcctcggg ctggcctgta gctccgtgta gtttccaggt tggtcctagc accccaaata 2160

cttaaaaggc ctttgtgttt tgtagttatc tgggggatat agaaatagga ttctgagatg 2220

attacatttt attttgtttt tttgagacag ggtctcatgt ggacatgctg gcctggaact 2280

tgttatgtag atcaggctgg cctccaactc acagagatcc acctgcctct gcctcctgat 2340
agttacattt ttaaaaaaat gttgtgttgt gttgtgcctg ttaggcaggt gctccgccac 2400
tgagttcaat cccatgcccc tccccactcc ctttttttg agacataatc ttactaagtt 2460
gcctagactg gccttcaact ctcagtcgac caggctggtc ttgaacttaa gattttccta 2520
cctcaacttc ccaggaagct agaattgtcg cctttggcta gcaagcctgg ccagagcggg 2580
gcttaactga gatctgctca gtggctcttc cacccacaca tccctcattt cagaaagcag 2640
tgtgtgccga cgtgcaggct ctcggtgtgg gaagtgtgcc cgccaccttg cagtcaaggt 2700

gaggtagcgc ccttggattc tgtcaatacc ctcacaaaac cgagaggatg ctcagagcct 2760
ggctcaagat ggaagcagag tcacacgggg catcagcgcc catctctatc aggaaaggaa 2820
tagtcgcgca gagggctgtg tctgtatgct cctcttctgg cttcctaaag catttcttta 2880
ggaaactcta caagaggtgg gttccctttt gggagtctaa gaaagctcct tggcttggta 2940
ctctgtctgc ttacaaaacc agtctgtgta gggtgtcctg agatcctgtg aagatattac 3000
agccaatgtg tgcactgtca gcgtgtagcg cagcggtaat ggatctcctg gcttctaaaa 3060
tggaacagaa attctaggaa tttgtctcct ggaggggaga aaataaacca ccaaatacta 3120

cggaggaaat gatgttggat aaacccagct ggacagagca gtgtgaaacc ctggctgttt 3180
ggggctttgt tcaaggaaag gcaggcaggg ggcatccgaa agccctgctc ctggagcctg 3240
gggcttaccc aagttttctc tgatgccact ggccaggatt gctgtccgta aaacccccta 3300
caaagtctac acttggctct ttccatctgt ttcccatgct gccctgtcac cgaaggtggc 3360
tggtggtgac ccgaggcccg gtgcctgacc tctagcccta cgtgctcaca gacatcaacc 3420
ttagctcagc cggtggccaa gtgggtcttc taggcagcca gggttcagag ctgaagagga 3480
atagaagaat ccttggggcc aggaggggcc ttagcaccgg tgaggaccag ctccccttg 3540

ctttgctcag cctcgtgggt tcctatctct actaggaagt gtcattaata tctgtctgtc 3600
cgtgttcctc tgtcacccaa atgtgacctc agccttaatg ggtgctacag cccccacacc 3660
cttcttaagc actttatgaa ttttttttt ccgagacagg gtttctctgt atagccctgg 3720
ctgtcctgga actcactctg tagaccaggc tggcctcgaa ctcagaaatc cgcctgcctc 3780
tgcctcctga gtgctgggat taaagacgtg tgtcaccacc gcctggtaca ctttgtgaat 3840
cttgttctgc aaatccgttg ccagctgctt cctgcctttg actttctgag gcagagagag 3900
agagagggag agagggagag agggagagag agagggagag aatgtgtgtg tgcgtgagat 3960

attatgctct agcatttatc tctcttcatt ttttttttt gttttgtttt ttaagtttcg 4020

aaacagggtt ctcaggctgg agagatggct cagcggctaa gagcactgac tgctcttccg 4080

aaggtcctga gttcaaattc cagcaaccac atggtggctc acaaccattt gtaatgagat 4140

ctgatgccct cttctggtgt gtctgaggac agatacagtg tacttatata taataaataa 4200

ataaatcgtt aatttttttt ttaaaaaaga atcagggttc tcactacttg tccaggcagg 4260

ccttaagcag ttttactgtt tctgggatta caggcctatg ccaccccgag ccggcttttt 4320

agtttgttct ctctgtctct ctgtctctct gtctctctct ctctctctct ctctctctct 4380

ctctctctct ctctctctct ctttctctct ctatgtgtgt ctctttctct ctctgcctct 4440

ctgtctgtct gtctctctct ctgcttctct ctctgaaaat aaaaataaaa actattatgt 4500

gtccaaagta caaatgagac catatgtgtt tgtttgtatg tgtacgggta ttttgtgtgt 4560

acgcagttcc cttagaggcc agagggactc tgatcccctg aatctggagt catagctgtg 4620

aactctgggc aaagggaact aagcctgggt cctttgcagg aacagcaacg ctcttatctg 4680

ttgagctagc tctccagccc tctctgcaaa tgtttgtgtg aactcacagt tgtggtataa 4740

ttaaacctgg catgagattt tt 4762

<210> 25

<211> 1919

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

gcagtcatct gactcggtga ctcacccgcg gccgcgcttc ctctgatccg ggccgggcgg 60

gaagtcgggt cccgaggctc cggctcggca gaccgggcgg aaagcagccg agcggccatg 120

gagctgtgcg ggctggggct gccccggccg cccatgctgc tggcgctgct gttggcgaca 180

ctgctggcgg cgatgttggc gctgctgact caggtggcgc tggtggtgca ggtggcggag 240

gcggctcggg ccccgagcgt ctcggccaag ccggggccgg cgctgtggcc cctgccgctc 300

tcggtgaaga tgaccccgaa cctgctgcat ctcgccccgg agaacttcta catcagccac 360

agccccaatt ccacggcggg cccctcctgc accctgctgg aggaagcgtt tcgacgatat 420

catggctata tttttggttt ctacaagtgg catcatgaac ctgctgaatt ccaggctaaa 480

acccaggttc agcaacttct tgtctcaatc acccttcagt cagagtgtga tgctttcccc 540

aacatatctt cagatgagtc ttatacttta cttgtgaaag aaccagtggc tgtccttaag 600

gccaacagag tttggggagc attacgaggt ttagagacct ttagccagtt agtttatcaa 660

gattcttatg gaactttcac catcaatgaa tccaccatta ttgattctcc aaggttttct 720

cacagaggaa ttttgattga tacatccaga cattatctgc cagttaagat tattcttaaa 780

actctggatg ccatggcttt taataagttt aatgttcttc actggcacat agttgatgac 840

cagtctttcc catatcagag catcactttt cctgagttaa gcaataaagg aagctattct 900

ttgtctcatg tttatacacc aaatgatgtc cgtatggtga ttgaatatgc cagattacga 960

ggaattcgag tcctgccaga atttgatacc cctgggcata cactatcttg gggaaaaggt 1020

cagaaagacc tcctgactcc atgttacagt agacaaaaca agttggactc ttttggacct 1080

ataaacccta ctctgaatac aacatacagc ttccttacta cattttcaa agaaattagt 1140

gaggtgtttc cagatcaatt cattcatttg ggaggagatg aagtggaatt taaatgttgg 1200

gaatcaaatc caaaaattca agatttcatg aggcaaaaag gctttggcac agattttaag 1260

aaactagaat ctttctacat tcaaaaggtt ttggatatta ttgcaaccat aaacaaggga 1320

tccattgtct ggcaggaggt ttttgatgat aaagcaaagc ttgcgccggg cacaatagtt 1380

gaagtatgga aagacagcgc atatcctgag gaactcagta gagtcacagc atctggcttc 1440

cctgtaatcc tttctgctcc ttggtactta gatttgatta gctatggaca agattggagg 1500

aaatactata aagtggaacc tcttgatttt ggcggtactc agaaacagaa acaacttttc 1560

attggtggag aagcttgtct atggggagaa tatgtggatg caactaacct cactccaaga 1620

ttatggcctc gggcaagtgc tgttggtgag agactctgga gttccaaaga tgtcagagat 1680

atggatgacg cctatgacag actgacaagg caccgctgca ggatggtcga acgtggaata 1740

gctgcacaac ctctttatgc tggatattgt aaccatgaga acatgtaaaa aatggagggg 1800

aaaaaggcca cagcaatctg tactacaatc aactttattt tgaaatcatg taaaataaga 1860

tattagactg ttttttgaat aaaatatttt tattgattga aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1919

<210> 26

<211> 1428

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

ggccggcggc atccgaggcg catgactagt tggggccaaa ccagtgctcc tgccacctct 60

ctggctgccc cctagagcct gcccatccca gcctgaccaa tgtccacagc cagggagcag 120

ccaatcttca gcacacgggc gcacgtgttc caaattgacc cagccaccaa gcgaaactgg 180

atcccagcgg gcaagcacgc actcactgtc tcctatttct acgatgccac ccgcaatgtg 240

taccgcatca tcagcatcgg aggcgccaag gccatcatca acagcactgt cactcccaac 300

atgaccttca ccaaaacttc ccagaagttc gggcagtggg ccgacagtcg cgccaacaca 360

gtctacggcc tgggctttgc ctctgaacag catctgacac agtttgccga gaagttccag 420

gaagtgaagg aagcagccag gctggccagg gagaaatctc aggatggcgg ggagctcacc 480

agtccagccc tggggctcgc ctcccaccag gtgcccccga gccctctcgt cagtgccaac 540

ggccccggcg aggaaaaact gttccgcagc cagagcgctg atgcccccgg ccccacagag 600

cgcgagcggc taaagaagat gttgtctgag ggctccgtgg gcgaggtaca gtgggaggcc 660

gagtttttcg cactgcagga cagcaacaac aagctggcag gcgccctgcg agaggccaac 720

gccgccgcag cccagtggag gcagcagctg gaggctcagc gtgcagaggc cgagcggctg 780

cggcagcggg tggctgagct ggaggctcag gcagcttcag aggtgacccc caccggtgag 840

aaggaggggc tgggccaggg ccagtcgctg gaacagctgg aagctctggt gcaaaccaag 900

gaccaggaga ttcagaccct gaagagtcag actgggggggc cccgcgaggc cctggaggct 960

gccgagcgtg aggagactca gcagaaggtg cagacccgca atgcggagtt ggagcaccag 1020

ctgcgggcga tggagcgcag cctggaggag gcacgggcag agcgggagcg ggcgcgggct 1080

gaggtgggcc gggcagcgca gctgctggac gtcagcctgt ttgagctgag tgagctgcgt 1140

gagggcctgg cccgcctggc tgaggctgcg ccctgagccg gggctggttt tctatgaacg 1200

attccggcct gggatgcggg ccaggctgca ggcggcatag ttgggcccat tcgtcctgga 1260

aagggactgg ggggtcccaa cttagccctg ggtgggccgg gccgggctgg gctggggtgg 1320

gccccagtcg gctctggttg ttggcagctt tggggctgtt tttgagcttc tcattgtgta 1380

gaatttctag atcccccgat tacatttcta agcgtggcaa aaaaaaaa 1428

<210> 27

<211> 3249

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggtcat 60

cgccctgcca ccgccgcccg attgctttag cttggaaatt ccggagctga agcggccagc 120

gagggaggat gaccctctcg gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt 180

gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgccccttg gcccccaggt 240

ggctagcgct ataaaggatc acgcgcccca gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag 300

ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagcccccgg cccgcgctgc ccgcactcct 360

ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtcccctc 420

aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca 480

gcccaagttg ttgggcatag agaccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa 540

caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc 600

aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga 660

acgggtggaa ctggcacccc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg 720

ctgccaggtg gagggtgggg caccccgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga 780

gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgct gaggtcacga ccacggtgct 840

ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctcgtgccgc actgaactgg acctgcggcc 900

ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggccccctac cagctccaga cctttgtcct 960

gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac 1020

cgtggtctgt tccctggacg ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact 1080

gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc 1140

ctcagtcagt gtgaccgcag aggacgaggg cacccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact 1200

ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa 1260

cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc 1320

ccaccctaga gccaaggtga cgctgaatgg ggttccagcc cagccactgg gcccgagggc 1380

ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggcgc agcttctcct gctctgcaac 1440

cctggaggtg gccggccagc ttatacacaa gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta 1500

tggcccccga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca 1560

gcagactcca atgtgccagg cttgggggaa cccattgccc gagctcaagt gtctaaagga 1620

tggcactttc ccactgccca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac 1680

ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt 1740

gctctccccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtggta gcagccgcag tcataatggg 1800

cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact 1860

acaacaggcc caaaaaggga cccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac 1920

ctatcccggg acagggcctc ttcctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact 1980

gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc ggccctggga cgccggagga 2040

cagggcattg tcctcagtca gatacaacag catttggggc catggtacct gcacacctaa 2100

aacactaggc cacgcatctg atctgtagtc acatgactaa gccaagagga aggagcaaga 2160

ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tggtggggga 2220

gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg 2280

tatgctgagg ccccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca 2340

aaacacaaag gcccacactt cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgaccc 2400
caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct 2460
tttatgtagg ctaaatgaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatcaca 2520
ttcaaggtca ccaggtacag ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa 2580
gatcaaatgg ggctgggact tctcattggc caacctgcct ttccccagaa ggagtgattt 2640
ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatggtt acaggttcag agattaccca 2700
gtgaggcctt attcctccct tccccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc 2760

cacatacatt tctgccagtg ttcacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc 2820
ccagggaata tgcccaagct atgccttgtc ctcttgtcct gtttgcattt cactgggagc 2880
ttgcactatg cagctccagt ttcctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg 2940
ggccaaggta ttggaggact ccctcccagc tttggaagcc tcatccgcgt gtgtgtgtgt 3000
gtgtatgtgt agacaagctc tcgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcat 3060
ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt 3120
agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaatt tgatttttt ttttttcca 3180

gagacggggt ctcgcaacat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca 3240
actgccaaa 3249
<210> 28
<211> 4909
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 28
tagacgcacc ctctgaagat ggtgactccc tcctgagaag ctggacccct tggtaaaaga 60
caaggccttc tccaagaaga atatgaaagt gttactcaga cttatttgtt tcatagctct 120
actgatttct tctctggagg ctgataaatg caaggaacgt gaagaaaaaa taattttagt 180
gtcatctgca aatgaaattg atgttcgtcc ctgtcctctt aacccaaatg aacacaaagg 240

cactataact tggtataaag atgacagcaa gacacctgta tctacagaac aagcctccag 300
gattcatcaa cacaaagaga aactttggtt tgttcctgct aaggtggagg attcaggaca 360
ttactattgc gtggtaagaa attcatctta ctgcctcaga attaaaataa gtgcaaaatt 420
tgtggagaat gagcctaact tatgttataa tgcacaagcc atatttaagc agaaactacc 480
cgttgcagga gacggaggac ttgtgtgccc ttatatggag ttttttaaaa atgaaaataa 540

tgagttacct aaattacagt ggtataagga ttgcaaacct ctacttcttg acaatataca 600

ctttagtgga gtcaaagata ggctcatcgt gatgaatgtg gctgaaaagc atagagggaa 660

ctatacttgt catgcatcct acacatactt gggcaagcaa tatcctatta cccgggtaat 720

agaatttatt actctagagg aaaacaaacc cacaaggcct gtgattgtga gcccagctaa 780

tgagacaatg gaagtagact tgggatccca gatacaattg atctgtaatg tcaccggcca 840

gttgagtgac attgcttact ggaagtggaa tgggtcagta attgatgaag atgacccagt 900

gctaggggaa gactattaca gtgtggaaaa tcctgcaaac aaaagaagga gtaccctcat 960

cacagtgctt aatatatcgg aaattgaaag tagattttat aaacatccat ttacctgttt 1020

tgccaagaat acacatggta tagatgcagc atatatccag ttaatatatc cagtcactaa 1080

tttccagaag cacatgattg gtatatgtgt cacgttgaca gtcataattg tgtgttctgt 1140

tttcatctat aaaatcttca agattgacat tgtgctttgg tacagggatt cctgctatga 1200

ttttctccca ataaaagctt cagatggaaa gacctatgac gcatatatac tgtatccaaa 1260

gactgttggg gaagggtcta cctctgactg tgatattttt gtgtttaaag tcttgcctga 1320

ggtcttggaa aaacagtgtg gatataagct gttcatttat ggaagggatg actacgttgg 1380

ggaagacatt gttgaggtca ttaatgaaaa cgtaaagaaa agcagaagac tgattatcat 1440

tttagtcaga gaaacatcag gcttcagctg gctgggtggt tcatctgaag agcaaatagc 1500

catgtataat gctcttgttc aggatggaat taaagttgtc ctgcttgagc tggagaaaat 1560

ccaagactat gagaaaatgc cagaatcgat taaattcatt aagcagaaac atggggctat 1620

ccgctggtca ggggacttta cacagggacc acagtctgca aagacaaggt tctggaagaa 1680

tgtcaggtac cacatgccag tccagcgacg gtcaccttca tctaaacacc agttactgtc 1740

accagccact aaggagaaac tgcaaagaga ggctcacgtg cctctcgggt agcatggaga 1800

agttgccaag agttctttag gtgcctcctg tcttatggcg ttgcaggcca ggttatgcct 1860

catgctgact tgcagagttc atggaatgta actatatcat cctttatccc tgaggtcacc 1920

tggaatcaga ttattaaggg aataagccat gacgtcaata gcagcccagg gcacttcaga 1980

gtagagggct tgggaagatc ttttaaaaag gcagtaggcc cggtgtggtg gctcacgcct 2040

ataatcccag cactttggga ggctgaagtg ggtggatcac cagaggtcag gagttcgaga 2100

ccagcccagc caacatggca aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaat gagctaggca 2160

tggtggcaca cgcctgtaat cccagctaca cctgaggctg aggcaggaga attgcttgaa 2220

ccggggagac ggaggttgca gtgagccgag tttgggccac tgcactctag cctggcaaca 2280

gagcaagact ccgtctcaaa aaaagggcaa taaatgccct ctctgaatgt ttgaactgcc 2340

aagaaaaggc atggagacag cgaactagaa gaaagggcaa gaaggaaata gccaccgtct 2400
acagatggct tagttaagtc atccacagcc caagggcggg gctatgcctt gtctggggac 2460
cctgtagagt cactgaccct ggagcggctc tcctgagagg tgctgcaggc aaagtgagac 2520
tgacacctca ctgaggaagg gagacatatt cttggagaac tttccatctg cttgtatttt 2580
ccatacacat ccccagccag aagttagtgt ccgaagaccg aattttattt tacagagctt 2640
gaaaactcac ttcaatgaac aaagggattc tccaggattc caaagttttg aagtcatctt 2700
agctttccac aggagggaga gaacttaaaa aagcaacagt agcagggaat tgatccactt 2760

cttaatgctt tcctccctgg catgaccatc ctgtcctttg ttattatcct gcattttacg 2820
tctttggagg aacagctccc tagtggcttc ctccgtctgc aatgtccctt gcacagccca 2880
cacatgaacc atccttccca tgatgccgct cttctgtcat cccgctcctg ctgaaacacc 2940
tcccaggggc tccacctgtt caggagctga agcccatgct ttcccaccag catgtcactc 3000
ccagaccacc tccctgccct gtcctccagc ttcccctcgc tgtcctgctg tgtgaattcc 3060
caggttggcc tggtggccat gtcgcctgcc cccagcactc ctctgtctct gctcttgcct 3120
cgacccttcc tcctcctttg cctaggaggc cttctcgcat tttctctagc tgatcagaat 3180

tttaccaaaa ttcagaacat cctccaattc cacagtctct gggagacttt ccctaagagg 3240
cgacttcctc tccagccttc tctctctggt caggcccact gcagagatgg tggtgagcac 3300
atctgggagg ctggtctccc tccagctgga attgctgctc tctgagggag aggctgtggt 3360
ggctgtctct gtccctcact gccttccagg agcaatttgc acatgtaaca tagatttatg 3420
taatgcttta tgtttaaaaa cattccccaa ttatcttatt taatttttgc aattattcta 3480
attttatata tagagaaagt gacctatttt ttaaaaaaat cacactctaa gttctattga 3540
acctaggact tgagcctcca tttctggctt ctagtctggt gttctgagta cttgatttca 3600

ggtcaataac ggtccccccc cactccacac tggcacgttt gtgagaagaa atgacatttt 3660
gctaggaagt gaccgagtct aggaatgctt ttattcaaga caccaaattc caaacttcta 3720
aatgttggaa ttttcaaaaa ttgtgtttag attttatgaa aaactcttct actttcatct 3780
attctttccc tagaggcaaa catttcttaa aatgtttcat tttcattaaa aatgaaagcc 3840
aaatttatat gccaccgatt gcaggacaca agcacagttt taagagttgt atgaacatgg 3900
agaggacttt tggtttttat atttctcgta tttaatatgg gtgaacacca acttttattt 3960
ggaataataa ttttcctcct aaacaaaaac acattgagtt taagtctctg actcttgcct 4020

ttccacctgc tttctcctgg gcccgctttg cctgcttgaa ggaacagtgc tgttctggag 4080

ctgctgttcc aacagacagg gcctagcttt catttgacac acagactaca gccagaagcc 4140

catggagcag ggatgtcacg tcttgaaaag cctattagat gttttacaaa tttaattttg 4200

cagattattt tagtctgtca tccagaaaat gtgtcagcat gcatagtgct aagaaagcaa 4260

gccaatttgg aaacttaggt tagtgacaaa attggccaga gagtgggggt gatgatgacc 4320

aagaattaca agtagaatgg cagctggaat ttaaggaggg acaagaatca atggataagc 4380

gtgggtggag gaagatccaa acagaaaagt gcaaagttat tccccatctt ccaagggttg 4440

aattctggag gaagaagaca cattcctagt tccccgtgaa cttcctttga cttattgtcc 4500

ccactaaaac aaaacaaaaa acttttaatg ccttccacat taattagatt ttcttgcagt 4560

ttttttatgg catttttta aagatgccct aagtgttgaa gaagagtttg caaatgcaac 4620

aaaatattta attaccggtt gttaaaactg gtttagcaca atttatattt tccctctctt 4680

gcctttctta tttgcaataa aaggtattga gccatttttt aaatgacatt tttgataaat 4740

tatgtttgta ctagttgatg aaggagtttt ttttaacctg tttatataat tttgcagcag 4800

aagccaaatt ttttgtatat taaagcacca aattcatgta cagcatgcat cacggatcaa 4860

tagactgtac ttattttcca ataaaatttt caaactttgt actgttaaa 4909

<210> 29

<211> 3499

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

cgcggacccg gccggcccag gcccgcgccc gccgcggccc tgagaggccc cggcaggtcc 60

cggcccggcg gcggcagcca tggccgggggg gccgggcccg ggggagcccg cagcccccgg 120

cgcccagcac ttcttgtacg aggtgccgcc ctgggtcatg tgccgcttct acaaagtgat 180

ggacgccctg gagcccgccg actggtgcca gttcgccgcc ctgatcgtgc gcgaccagac 240

cgagctgcgg ctgtgcgagc gctccgggca gcgcacggcc agcgtcctgt ggccctggat 300

caaccgcaac gcccgtgtgg ccgacctcgt gcacatcctc acgcacctgc agctgctccg 360

tgcgcgggac atcatcacag cctggcaccc tcccgccccg cttccgtccc caggcaccac 420

tgccccgagg cccagcagca tccctgcacc cgccgaggcc gaggcctgga gccccccggaa 480

gttgccatcc tcagcctcca ccttcctctc cccagctttt ccaggctccc agacccattc 540

agggcctgag ctcggcctgg tcccaagccc tgcttccctg tggcctccac cgccatctcc 600

agccccttct tctaccaagc caggcccaga gagctcagtg tccctcctgc agggagcccg 660

ccccttccg ttttgctggc ccctctgtga gatttcccgg ggcacccaca acttctcgga 720

ggagctcaag atcggggagg gtggctttgg gtgcgtgtac cgggcggtga tgaggaacac 780

ggtgtatgct gtgaagaggc tgaaggagaa cgctgacctg gagtggactg cagtgaagca 840

gagcttcctg accgaggtgg agcagctgtc caggtttcgt cacccaaaca ttgtggactt 900

tgctggctac tgtgctcaga acggcttcta ctgcctggtg tacggcttcc tgcccaacgg 960

ctccctggag gaccgtctcc actgccagac ccaggcctgc ccacctctct cctggcctca 1020

gcgactggac atccttctgg gtacagcccg ggcaattcag tttctacatc aggacagccc 1080

cagcctcatc catggagaca tcaagagttc caacgtcctt ctggatgaga ggctgacacc 1140

caagctggga gactttggcc tggcccggtt cagccgcttt gccgggtcca gccccagcca 1200

gagcagcatg gtggcccgga cacagacagt gcggggcacc ctggcctacc tgcccgagga 1260

gtacatcaag acgggaaggc tggctgtgga cacggacacc ttcagctttg gggtggtagt 1320

gctagagacc ttggctggtc agagggctgt gaagacgcac ggtgccagga ccaagtatct 1380

gaaagacctg gtggaagagg aggctgagga ggctggagtg gctttgagaa gcacccagag 1440

cacactgcaa gcaggtctgg ctgcagatgc ctgggctgct cccatcgcca tgcagatcta 1500

caagaagcac ctggacccca ggcccgggcc ctgcccacct gagctgggcc tgggcctggg 1560

ccagctggcc tgctgctgcc tgcaccgccg ggccaaaagg aggcctccta tgacccagga 1620

gaactcctac gtgtccagca ctggcagagc ccacagtggg gctgctccat ggcagcccct 1680

ggcagcgcca tcaggagcca gtgcccaggc agcagagcag ctgcagagag gccccaacca 1740

gcccgtggag agtgacgaga gcctaggcgg cctctctgct gccctgcgct cctggcactt 1800

gactccaagc tgccctctgg acccagcacc cctcagggag gccggctgtc ctcaggggga 1860

cacggcagga gaatcgagct gggggagtgg cccaggatcc cggcccacag ccgtggaagg 1920

actggcccct ggcagctctg catcatcgtc gtcagagcca ccgcagatta tcatcaaccc 1980

tgcccgacag aagatggtcc agaagctggc cctgtacgag gatggggccc tggacagcct 2040

gcagctgctg tcgtccagct ccctcccagg cttgggcctg gaacaggaca ggcaggggcc 2100

cgaagaaagt gatgaatttc agagctgatg tgttcacctg ggcagatccc ccaaatccgg 2160

aagtcaaagt tctcatggtc agaagttctc atggtgcacg agtcctcagc actctgccgg 2220

cagtgggggt gggggcccat gcccgcgggg gagagaagga ggtggccctg ctgttctagg 2280

ctctgtgggc ataggcaggc agagtggaac cctgcctcca tgccagcatc tgggggcaag 2340

gaaggctggc atcatccagt gaggaggctg gcgcatgttg ggaggctgct ggctgcacag 2400

acccgtgagg ggaggagagg ggctgctgtg caggggtgtg gagtagggag ctggctcccc 2460

tgagagccat gcagggcgtc tgcagcccag gcctctggca gcagctcttt gcccatctct 2520

ttggacagtg gccaccctgc acaatggggc cgacgaggcc tagggccctc ctacctgctt 2580

acaatttgga aaagtgtggc cgggtgcggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg 2640

aggccaaggc aggaggatcg ctggagccca gtaggtcaag accagccagg gcaacatgat 2700

gagaccctgt ctctgccaaa aaatttttta aactattagc ctggcgtggt agcgcacgcc 2760

tgtggtccca gctgctgggg aggctgaagt aggaggatca tttatgcttg ggaggtcgag 2820

gctgcagtga gtcatgattg tatgactgca ctccagcctg ggtgacagag caagaccctg 2880

tttcaaaaag aaaaaccctg ggaaaagtga agtatggctg taagtctcat ggttcagtcc 2940

tagcaagaag cgagaattct gagatcctcc agaaagtcga gcagcaccca cctccaacct 3000

cgggccagtg tcttcaggct ttactgggga cctgcgagct ggcctaatgt ggtggcctgc 3060

aagccaggcc atccctgggc gccacagacg agctccgagc caggtcaggc ttcggaggcc 3120

acaagctcag cctcaggccc aggcactgat tgtggcagag gggccactac ccaaggtcta 3180

gctaggccca agacctagtt acccagacag tgagaagccc ctggaaggca gaaaagttgg 3240

gagcatggca gacagggaag ggaaacattt tcagggaaaa gacatgtatc acatgtcttc 3300

agaagcaagt caggtttcat gtaaccgagt gtcctcttgc gtgtccaaaa gtagcccagg 3360

gctgtagcac aggcttcaca gtgattttgt gttcagccgt gagtcacact acatgccccc 3420

gtgaagctgg gcattggtga cgtccaggtt gtccttgagt aataaaaacg tatgttgcaa 3480

taaaaaaaaa aaaaaaaaa 3499

<210> 30

<211> 4267

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 30

attcgcctct gggaggttta ggaagcggct ccgggtcggt ggccccagga cagggaagag 60

cgggcgctat ggggagccgg acgccagagt cccctctcca cgccgtgcag ctgcgctggg 120

gccccggcg ccgacccccg ctgctgccgc tgctgttgct gctgctgccg ccgccaccca 180

gggtcggggg cttcaactta gacgcggagg ccccagcagt actctcgggg cccccgggct 240

ccttcttcgg attctcagtg gagttttacc ggccgggaac agacggggtc agtgtgctgg 300

tgggagcacc caaggctaat accagccagc caggagtgct gcagggtggt gctgtctacc 360

tctgtccttg gggtgccagc cccacacagt gcacccccat tgaatttgac agcaaaggct 420

ctcggctcct ggagtcctca ctgtccagct cagagggaga ggagcctgtg gagtacaagt 480

ccttgcagtg gttcggggca acagttcgag cccatggctc ctccatcttg gcatgcgctc 540
cactgtacag ctggcgcaca gagaaggagc cactgagcga ccccgtgggc acctgctacc 600
tctccacaga taacttcacc cgaattctgg agtatgcacc ctgccgctca gatttcagct 660
gggcagcagg acagggttac tgccaaggag gcttcagtgc cgagttcacc aagactggcc 720
gtgtggtttt aggtggacca ggaagctatt tctggcaagg ccagatcctg tctgccactc 780
aggagcagat tgcagaatct tattaccccg agtacctgat caacctggtt caggggcagc 840
tgcagactcg ccaggccagt tccatctatg atgacagcta cctaggatac tctgtggctg 900

ttggtgaatt cagtggtgat gacacagaag actttgttgc tggtgtgccc aaagggaacc 960
tcacttacgg ctatgtcacc atccttaatg gctcagacat tcgatccctc tacaacttct 1020
caggggaaca gatggcctcc tactttggct atgcagtggc cgccacagac gtcaatgggg 1080
acgggctgga tgacttgctg gtgggggcac ccctgctcat ggatcggacc cctgacgggc 1140
ggcctcagga ggtgggcagg gtctacgtct acctgcagca cccagccggc atagagccca 1200
cgcccaccct taccctcact ggccatgatg agtttggccg atttggcagc tccttgaccc 1260
ccctgggggа cctggaccag gatggctaca atgatgtggc catcggggct ccctttggtg 1320

gggagaccca gcagggagta gtgtttgtat ttcctggggg cccaggaggg ctgggctcta 1380
agccttccca ggttctgcag cccctgtggg cagccagcca caccccagac ttctttggct 1440
ctgcccttcg aggaggccga gacctggatg gcaatggata tcctgatctg attgtggggt 1500
cctttggtgt ggacaaggct gtggtataca ggggccgccc catcgtgtcc gctagtgcct 1560
ccctcaccat cttccccgcc atgttcaacc cagaggagcg gagctgcagc ttagagggga 1620
accctgtggc ctgcatcaac cttagcttct gcctcaatgc ttctggaaaa cacgttgctg 1680
actccattgg tttcacagtg gaacttcagc tggactggca gaagcagaag ggaggggtac 1740

ggcgggcact gttcctggcc tccaggcagg caaccctgac ccagaccctg ctcatccaga 1800
atggggctcg agaggattgc agagagatga agatctacct caggaacgag tcagaatttc 1860
gagacaaact ctcgccgatt cacatcgctc tcaacttctc cttggacccc caagccccag 1920
tggacagcca cggcctcagg ccagccctac attatcagag caagagccgg atagaggaca 1980
aggctcagat cttgctggac tgtggagaag acaacatctg tgtgcctgac ctgcagctgg 2040
aagtgtttgg ggagcagaac catgtgtacc tgggtgacaa gaatgccctg aacctcactt 2100
tccatgccca gaatgtgggt gagggtggcg cctatgaggc tgagcttcgg gtcaccgccc 2160

ctccagaggc tgagtactca ggactcgtca gacacccagg gaacttctcc agcctgagct 2220

gtgactactt tgccgtgaac cagagccgcc tgctggtgtg tgacctgggc aaccccatga 2280

aggcaggagc cagtctgtgg ggtggccttc ggtttacagt ccctcatctc cgggacacta 2340

agaaaaccat ccagtttgac ttccagatcc tcagcaagaa tctcaacaac tcgcaaagcg 2400

acgtggtttc ctttcggctc tccgtggagg ctcaggccca ggtcaccctg aacggtgtct 2460

ccaagcctga ggcagtgcta ttcccagtaa gcgactggca tccccgagac cagcctcaga 2520

aggaggagga cctgggacct gctgtccacc atgtctatga gctcatcaac caaggcccca 2580

gctccattag ccagggtgtg ctggaactca gctgtcccca ggctctggaa ggtcagcagc 2640

tcctatatgt gaccagagtt acgggactca actgcaccac caatcacccc attaacccaa 2700

agggcctgga gttggatccc gagggttccc tgcaccacca gcaaaaacgg gaagctccaa 2760

gccgcagctc tgcttcctcg ggacctcaga tcctgaaatg cccggaggct gagtgtttca 2820

ggctgcgctg tgagctcggg cccctgcacc aacaagagag ccaaagtctg cagttgcatt 2880

tccgagtctg ggccaagact ttcttgcagc gggagcacca gccatttagc ctgcagtgtg 2940

aggctgtgta caaagccctg aagatgccct accgaatcct gcctcggcag ctgccccaaa 3000

aagagcgtca ggtggccaca gctgtgcaat ggaccaaggc agaaggcagc tatggcgtcc 3060

cactgtggat catcatccta gccatcctgt ttggcctcct gctcctaggt ctactcatct 3120

acatcctcta caagcttgga ttcttcaaac gctccctccc atatggcacc gccatggaaa 3180

aagctcagct caagcctcca gccacctctg atgcctgagt cctcccaatt tcagactccc 3240

attcctgaag aaccagtccc cccaccctca ttctactgaa aaggaggggt ctgggtactt 3300

cttgaaggtg ctgacggcca gggagaagct cctctcccca gcccagagac atacttgaag 3360

ggccagagcc agggggggtga ggagctgggg atccctcccc cccatgcact gtgaaggacc 3420

cttgtttaca cataccctct tcatggatgg gggaactcag atccagggac agaggcccca 3480

gcctccctga agcctttgca ttttggagag tttcctgaaa caacttggaa agataactag 3540

gaaatccatt cacagttctt tgggccagac atgccacaag gacttcctgt ccagctccaa 3600

cctgcaaaga tctgtcctca gccttgccag agatccaaaa gaagccccca gctaagaacc 3660

tggaacttgg ggagttaaga cctggcagct ctggacagcc ccaccctggt gggccaacaa 3720

agaacactaa ctatgcatgg tgccccagga ccagctcagg acagatgcca cacaaggata 3780

gatgctggcc cagggcccag agcccagctc caaggggaat cagaactcaa atggggccag 3840

atccagcctg gggtctggag ttgatctgga acccagactc agacattggc acctaatcca 3900

ggcagatcca ggactatatt tgggcctgct ccagacctga tcctggaggc ccagttcacc 3960

ctgatttagg agaagccagg aatttcccag gaccctgaag gggccatgat ggcaacagat 4020

ctggaacctc agcctggcca gacacaggcc ctccctgttc cccagagaaa ggggagccca 4080

ctgtcctggg cctgcagaat ttgggttctg cctgccagct gcactgatgc tgcccctcat 4140

ctctctgccc aacccttccc tcaccttggc accagacacc caggacttat ttaaactctg 4200

ttgcaagtgc aataaatctg acccagtgcc cccactgacc agaactagaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaa 4267

<210> 31

<211> 8787

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ggcgggtgct tctagggcgc tcccagagcc gcctcccccc gttgctggca tcccgagctt 60

cctcccttgc cagccaggac gctgccgact tgtctttgcc cgctgctccg cagacggggc 120

tgcaaagctg caactaatgg tgttggcctc cctgcccacc tgtggaagca actgcgctga 180

ttgatgcgcc acagactttt ttcccctcga cctcgccggc gtcccctccc acagatccag 240

catcacccag tgaatgtaca ttagggtggt ttccccccca gcttcgggct ttgtttgggt 300

ttgattgtgt ttggctcttc gctaagctga tttatgcagc agaagcccca ccggctggag 360

agaaacaaaa gctcttttct ttgtcccgga gcaggctgcg gagcccttgc agagccctct 420

ctccagtcgc cgccggggcc cttggccgtc gaaggaggtg cttctcgcgg agaccgcggg 480

acccgccgtg ccgagccggg agggccgcag gggccctgag atgccgagcg gtgcccgggc 540

ccgcttacct gcaccgcttg ctccgagccg cggggtccgc ctgctaggcc tgcggaaaac 600

gtcctagcga cactcggccc gcgggccccg aggtgcgccc gggaggcgcg agcccgcgtc 660

cggaaggcag tcaggcggcg ggcgcggggc gggctgtttt gcattatgtg cggctcggcc 720

ctggcttttt ttaccgctgc atttgtctgc ctgcaaaacg accggcgagg tcccgcctcg 780

ttcctctggg cagcctgggt gttttcactt gttcttggac tgggccaagg tgaagacaat 840

agatgtgcat cttcaaatgc agcatcctgt gccaggtgcc ttgcgctggg tccagaatgt 900

ggatggtgtg ttcaagagga tttcatttca ggtggatcaa gaagtgaacg ttgtgatatt 960

gtttccaatt taataagcaa aggctgctca gttgattcaa tagaataccc atctgtgcat 1020

gttataatac ccactgaaaa tgaaattaat acccaggtga caccaggaga agtgtctatc 1080

cagctgcgtc caggagccga agctaatttt atgctgaaag ttcatcctct gaagaaatat 1140

cctgtggatc tttattatct tgttgatgtc tcagcatcaa tgcacaataa tatagaaaaa 1200

ttaaattccg ttggaaacga tttatctaga aaaatggcat ttttctcccg tgactttcgt 1260

cttggatttg gctcatacgt tgataaaaca gtttcaccat acattagcat ccaccccgaa 1320

aggattcata atcaatgcag tgactacaat ttagactgca tgcctcccca tggatacatc 1380

catgtgctgt ctttgacaga gaacatcact gagtttgaga aagcagttca tagacagaag 1440

atctctggaa acatagatac accagaagga ggttttgacg ccatgcttca ggcagctgtc 1500

tgtgaaagtc atatcggatg gcgaaaagag gctaaaagat tgctgctggt gatgacagat 1560

cagacgtctc atctcgctct tgatagcaaa ttggcaggca tagtggtgcc caatgacgga 1620

aactgtcatc tgaaaaacaa cgtctatgtc aaatcgacaa ccatggaaca cccctcacta 1680

ggccaacttt cagagaaatt aatagacaac aacattaatg tcatctttgc agttcaagga 1740

aaacaatttc attggtataa ggatcttcta cccctcttgc caggcaccat tgctggtgaa 1800

atagaatcaa aggctgcaaa cctcaataat ttggtagtgg aagcctatca gaagctcatt 1860

tcagaagtga aagttcaggt ggaaaaccag gtacaaggca tctattttaa cattaccgcc 1920

atctgtccag atgggtccag aaagccaggc atggaaggat gcagaaacgt gacgagcaat 1980

gatgaagttc ttttcaatgt aacagttaca atgaaaaaat gtgatgtcac aggaggaaaa 2040

aactatgcaa taatcaaacc tattggtttt aatgaaaccg ctaaaattca tatacacaga 2100

aactgcagct gtcagtgtga ggacaacaga ggacctaaag gaaagtgtgt agatgaaact 2160

tttctagatt ccaagtgttt ccagtgtgat gagaataaat gtcattttga tgaagatcag 2220

ttttcttctg agagttgcaa gtcacacaag gatcagcctg tttgcagtgg tcgaggagtt 2280

tgtgtttgtg ggaaatgttc atgtcacaaa attaagcttg gaaaagtgta tggaaaatac 2340

tgtgaaaagg atgacttttc ttgtccatat caccatggaa atctgtgtgc tgggcatgga 2400

gagtgtgaag caggcagatg ccaatgcttc agtggctggg aaggtgatcg atgccagtgc 2460

ccttcagcag cagcccagca ctgtgtcaat tcaaagggcc aagtgtgcag tggaagaggc 2520

acgtgtgtgt gtggaaggtg tgagtgcacc gatcccagga gcatcggccg cttctgtgaa 2580

cactgcccca cctgttatac agcctgcaag gaaaactgga attgtatgca atgccttcac 2640

cctcacaatt tgtctcaggc tatacttgat cagtgcaaaa cctcatgtgc tctcatggaa 2700

caacagcatt atgtcgacca aacttcagaa tgtttctcca gcccaagcta cttgagaata 2760

tttttcatca ttttcatagt tacattcttg attgggttgc ttaaagtcct gatcattaga 2820

caggtgatac tacaatggaa tagtaataaa attaagtcct catcagatta cagagtgtca 2880

gcctcaaaaa aggataagtt gattctgcaa agtgtttgca caagagcagt cacctaccga 2940

cgtgagaagc ctgaagaaat aaaaatggat atcagcaaat taaatgctca tgaaactttc 3000

aggtgcaact tctaaaaaaa gatttttaaa cacttaatgg gaaactggaa ttgttaataa 3060

ttgctcctaa agattataat tttaaaagtc acaggaggag acaaattgct cacggtcatg 3120

ccagttgctg gttgtacact cgaacgaaga ctgacaagta tcctcatcat gatgtgactc 3180

acatagctgc tgacttttc agagaaaaat gtgtcttact actgtttgag actagtgtcg 3240

ttgtagcact ttactgtaat atataactta tttagatcag catagaatgt agatcctctg 3300

aagagcactg attacacttt acaggtacct gttatcccta cgcttcccag agagaacaat 3360

gctgtgagag agtttagcat tgtgtcacta caagggtaca gtaatccctg cactggacat 3420

gtgaggaaaa aaataatctg gcaagtatat tctaaggttg ccaaacactt caacagttgg 3480

tggttgaata gacaagaaca gctagatgaa taaatgattc gtgtttcact ctttcaagag 3540

gtgaacagat acaaccttaa tcttaaaaga ttattgcttt ttaaagtgtg tagttttatg 3600

catgtgtgtt tatggtttgc ttatttttgc aagatggata ctaattccag cattctctcc 3660

tctttgcctt tatgttttgt tttctttttt acaggataag tttatgtatg tcacagatga 3720

ctggattaat taagtgctaa gttactactg ccataaaaaa ctaataatac aatgtcactt 3780

tatcagaata ctagttttaa aagctgaatg ttaatagggg acactgtaaa gtatcatcaa 3840

aacctgaata gcttcattgt gcacaagtgt ggagttttgt atcctcttac ctggtaaact 3900

gaagggattg tttggccatt tcatttatct tatcattaat tcacaagata gttagaaatt 3960

ctgcctcaag caaagtacca cattttgaat gttttcttag attttgattg caagtagata 4020

tcagcatttt ttaaatgaaa agctatatta tcttctccct tcaaggcagc ctaaggatgt 4080

tctttcccag aatcactcca acccttcttg ccagaattca taaaagtaca aaattggaga 4140

atagatgata tcttagaaat aagctttttt ttttttttt ttttttttg agacggagtt 4200

tcactcttgt cacccaggct gaagtgcaat ggcgcaatta gggttcactg caacctctgc 4260

ctcccgggtt caagcagttc tcctgcctca gcctcctgag tagctgggat tacaggcatc 4320

caccaccgtg cccagctaat ttttgtattt ttagtagaga cggggttttg ccatgttgga 4380

caggttgatc tcaaactcct gacctcaggt gatctaccct cctcggcctc ccagagtgtt 4440

gggattacag gcatgagcca ccatgccagg ctgctaattc tccttttag tgagttaggg 4500

aactgagcct cagaaaactt aaacgatttc tcagaaaaca ctcaagtgat aaagtggcca 4560

cattggaaag gagtttttat cttctcattg tcaggccagt gttcattgca caatatcatg 4620

ctacctcttg aatctttaaa atattcaatt ggcaaatgtt tttcaatgtg atttactcat 4680

gtcttaagtg tatgaggaaa gttcaaagca aaatagaaag gaataattca aactgaattg 4740

tccataatca gcttccagtc tttcatgcta atcagcttct taagagactg aagtatggca 4800

tacctacagg ggaattcctt cgcaccatag cctgtatgaa cagtgttccc tggagttctc 4860

cagtgctcag cttgagacct tgatacacgg gccatgagcc ctgtcttccc caatggaaat 4920

ttatttacac ttaccttatc cctatggact tagtctgatt ttattggcta ggagtctaac 4980
agtcctgtgt ggatatacag ttttgcccat gacaacaaag gaatctatcc gaaatatctt 5040
ttttttata ataaacttcc aagatttgct gtcttccagc acttgagtta aagtactaga 5100
tactgcattt tgatgaagac taaccccatc tcatattcta ccctaaagag aactgaaaaa 5160
cctataataa gttgttctgg agccaataaa cacagcagct ctgttagatg tcctctacag 5220
ccaagcactt tcaatgctaa cttgaactgc atttccttcc tcaaatgaga gattgacata 5280
attcagtact gtgagtcact tgtataagaa acctttgatc actaaaaata atgtaaaaat 5340

tgggtttagt agcctaatac acataacgtt cttcttaaaa aggaaaatgg atggatgcct 5400
gacaaccctc caaaagaaaa aagtgtaaga tagccattaa gatgatgaca atttttgaaa 5460
tgaacattat gatatttatg aacaataaac aaatttccgt atggaatgaa ttatccaaaa 5520
agagtataac aaaatgaaat ccttaaaaat ccagagttta tatttttttt ataccctcac 5580
ttgtttgcac taactttata gtggaccaag gctgttacca taggaaggga caaacttcct 5640
tgtaggcaac tcagtgttag acgatgattg tggttatgct tgcaaagtct tgtgcttatc 5700
ttttttgttt ttacttaaaa agctaatttt taaagattgt agggcttgta ttttacttga 5760

ataattgata tcttcctgtg taatgatttg tgagatgaga attaatattt gactagttag 5820
aattaattaa atggtaaggg aacacagggt actcttaggt taaataatgt atgcaaatag 5880
agtctatttt caactaatat ggccacagga gccttttgag attcattgat attaaacaca 5940
attaatgaaa ttttaaattg ttaacagaat tgagaacttg aacaacactt ttagtactgc 6000
agcatttttg tgccctaaag tatgtaatga tttataaatg tgccatacat acactacaac 6060
ataacatttg ctttgttatg cattttattt ctctggggac accattgcac tgcagtgcac 6120
acgtatttat aaacatttgt tatatttttg gaaacttgct aatatttatt aagtcataga 6180

cttttctgga ggacttaaaa attcactaaa aatctgatta tgtcttaaat gttcagttta 6240
tctttggttt attaaaataa aaaaaaaatc taagattaaa cacagtagat atctctggag 6300
gcaattttcc aaaactcaac attaaaattt gtggatgcat gagatgcaat ccttcaaaga 6360
atgaatctga aatatatttt taatatttac ttaatatcca ctgaagatat ctttatgcaa 6420
gacaagagtc agccatcaga cactgaaata tattatgata gattatgaag aattttctct 6480
gtagaattat attcttcctg gaacctggta gagtagatta gactcaaagg ctttttcttc 6540
cttttcttac tcctgttttt tccactcact cttcccaaga gatttcctaa agcttcaagc 6600

ttaataagcc taatagtgaa aaataactga atttaatggt ataatgaagt tcttcatttc 6660

cagacatctt taattgatct taaagctcat ttgagtcttt gcccctgaac aaagacagac 6720

ccattaaaat ctaagaattc taaattttca caactgtttg agcttctttt cattttgaag 6780

gatttggaat atatatgttt tcataaaagt atcaagtgaa atatagttac atgggagctc 6840

aatcatgtgc agattgcatt ctgttatgtt gactcaatat ttaatttaca actatcctta 6900

tttatattga cctcaagaac tccattttat gcaatgcaga ccactgagat atagctaaca 6960

ttctttcaaa taattttcct tttcttttat aattcctcta tagcaaattt ttatgtataa 7020

ctgattatac atatccatat ttatatttca ttgattccaa gacatcactt tttcaattta 7080

acatctctga aattgtgaca tttcttgcaa ctgttggcac ttcagatgca gtgtttaaaa 7140

ttatgcttga ataaatatta cactaatcca actttaccta aatgtttatg catctaggca 7200

aattttgttt tcttataaag atttgagagc ccatttatga caaaatatga aggcgaaatt 7260

taaggacaac tgagtcacgc acaactcaac atggagccta actgattatc agctcagatc 7320

ccgcatatct tgagtttaca aaagctcttt caggtcccca tttatacttt acgtgagtgc 7380

gaatgatttc agcaaaccct aacttaacta acaagaatgg gtaggtatgt ctacgtttca 7440

ttaacaaatt tttattattt ttattctatt atatgagatc cttttatatt atcatctcac 7500

ttttaaacaa aattaactgg aaaaatatta catggaactg tcatagttag gttttgcagc 7560

atcttacatg tcttgtatca atggcaggag aaaaatatga taaaaacaat cagtgctgtg 7620

aaaaacaact ttcttctaga gtcctcttac tttttattct tctttatcat ttgtgggttt 7680

ttccccccttg gctctgatca ctttaacttc aagcttatgt aacgactgtt ataaaactgc 7740

atatttaaat tatttgaatt atatgaaata attgttcagc tatctgggca gctgttaatg 7800

taaacctgag agtaataaca ctactctttt atctacctgg aatacttttc tgcataaaat 7860

ttatctttgt aagctaactc tattaatcag gtttcttcta gcctctgcaa cctacttcag 7920

ttagaattgt ctaatactgc tctattaatc aggtttctag cctctacaac ctacttcagt 7980

taaaattgtc taatacagca atatttaaaa aaaaaacact gcaattgtca aggatggaaa 8040

atgtgtgatt tgtgtaaaca atttttacca actttacatt ttcctacaga taaatgtgaa 8100

attttgataa gaagtctacg caatgacaag tatggtacat aaattttatt aagaatattg 8160

agtataaagt actttaattc taaattataa gaaaatatac atttgcacat attaatatag 8220

aaattcattt tgtgtatatt taacatagct tttaaactat tttacattag ctacttcatt 8280

atggtttctt gaacttctga aaaaaattag aaatgtatta aacttatcag taacataaaa 8340

acttattttg tttcacctaa cgaatactgc gtttgtaaaa ataaatttaa tatagaatat 8400

atttttaaat taaatatttg aatataaaat agctctaaga aagaagcaaa ttatcactga 8460

acatatttct tattatttct ggctttgaat tatacgtaac ttaaattgtc ttaaatgata 8520

cagaatattg gagaatatga tactttcaca taatatacta tgaacctgtt catataactc 8580

tgattgacta ctaacttctg ttttatgtat ttattaaaga gctgacactg tagtttgtgg 8640

tgagatgttt atttttctaa cagagcttat aacagttagg acaaggcatt taattaatgc 8700

atcattctgt ttagtagtag gtgttaatca tatgaaatt ctctgtttta aaataaaaat 8760

gtaaaaatct aagaataaaa aaaaaaa 8787

<210> 32

<211> 3081

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

attagaggct ccagccccgc cgacttgcag acgtgagatc gggcacacct gagcggcggc 60

ggggcggtcg tggccacatc cggggcgacg tgcctgagtc accccgtccc gccagcgtct 120

gccagtccag ccagtccgcc cagtctctcg cgtccgagac tcgcctccag cctcccacct 180

ccgcccgggc cgcgcgagcc tcgcgggggc gggggcgggg cgccaagggg cggggctgtc 240

tcttaaaggg ccccgggccg ctgcccttag gccacttcct gggggcggag aggacctcag 300

cggctgcggc gacacccagg gaaggcggcg cggccgggtc ccgaaactcc tggctgtttc 360

catcagagcc ctcggacact cccagcccgg gctgagcacg catcgtcgct ccccggcgga 420

tacaaggggg ctccgccatc cgctcccgtc agttcggcct ccatctcctg ggacccgcgc 480

cggcagccag gccaggcctc tgagtggccc cagagccctg gctggactcg tccacggcgg 540

cagcgatctg cccggggtct cggaggccat cccttcagag tcggccctgt gctcgccacc 600

gtcacctgct ggttggattc cggaaaccca ctgtctgaag accacagagg ggtgtcgctg 660

accaccccaa atcggatacg tccagacctc aagctccctt cccctctctg gctgccctct 720

gctcttttca tctcttctct caacctttg gggatttctg tgtcctgaca ccacctcccc 780

atccaccacc aaagtagccg gggtgagccc caaaccttac tgggtgtgct ccacctgtgc 840

ctccaaccca gcgaatctga cagcttcgac ccaattctgc acacacccag gaagttctgc 900

cttttctttt ctttcggtgt ctcctgtact tcccaaaatt tctcctcctc ctgtgccctc 960

ttcgcccccc tcctttgggg gccccgtgac cctgaatgtg gggggcacac tatattccac 1020

cactttggag accctgaccc gcttcccaga ctctatgctg ggggccatgt ttagggccgg 1080

caccccatg ccccccaacc tcaattccca aggaggcggc cactacttca tcgaccggga 1140

tggcaaggcc ttccggcaca tcctcaattt cctgaggctg ggccgcctgg acctgccccg 1200

tgggtacgga gagacagcgc tgctcagggc agaggctgac ttctaccaga tccggcccct 1260

cctggacgcg ctgcgggaac tggaggcctc tcaggggacc cctgcaccca cagctgccct 1320

gctccacgca gatgtagatg tcagcccccg cctggtgcac ttctctgctc gccggggacc 1380

ccatcactat gagctgagct ccgtccaggt ggacaccttc cgagccaacc ttttctgcac 1440

cgactctgag tgtctaggtg ctttgcgggc ccgatttggt gtggccagtg gggatagggc 1500

agaggggagc ccacattttc atctggagtg ggccccccgc cccgtggaac tccccgaggt 1560

ggagtatggg agactggggc tgcagccgct gtggactggg gggccaggag agcggcggga 1620

ggtggtgggc accccaagct tcctggagga ggtgctgcgg gtggctctcg agcacggctt 1680

ccgactagac tctgtcttcc ccgaccccga agacctgctc aactccaggt ctctgcgctt 1740

tgtccggcac tgaggatgct gttctcagtt tgactgtggg gaggagagag aatggggtac 1800

tagcacccct gaagcctctt tccagctctg cttcaggagc tatgagagtc gggactctcc 1860

tgcacctgac tggagctcag atgtgggcag gaattcccaa acctgagccc accaaggact 1920

cacaagtggt ccagaaggtc tcaacctgtg ctgaccctgg gaggggtagg gaaggttctc 1980

tcagcttgtt cttgcctaag gctgagcacc tccagtctct ccttgatttg gagctcagtg 2040

tttaagggct tggaaaaggg gggaacatct ctttacccag actagaccta gcaaaaccct 2100

ggaaggatat tgaggtctgg ggaaaaggga ggactttgca ttttcccaat gcggtctctt 2160

ggaccatggc ttctactcct gaagctgggt ggcctggcct ggcctgacca atgagaggcc 2220

agaacactct ggaacatcgg aagaggagtt ctttgctatg ttccaagcca tctactgagg 2280

gaggcagaaa ggccacaacc caccctaggt tgatgtatgg gagctaggac agtccccatg 2340

gcaatggggc tggagcatcc ctcatctgga agaatcccat actgatggca gggctggcca 2400

gggggaagag ggtagtatct gtgggtcctg gcctttcttc atgtgtgcgt gcatatcagc 2460

ccgtgtggct gactgatgta taggtccctg gcatcctggt tcatatctgt gttgctgact 2520

acagtgtctg tgatgtccgc atgtccaggc ctgtttgggg ttgcctagcg actcttctgg 2580

cacagggtgt gtctgtggta tacctgtgag gtggttgaca attagtagtt taatcacagg 2640

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgttt atgtgcacgc atgtatatgc atcaccacgt 2700

agccaggagg ggcctgttgg ggtttgagtc actgggatct tcctggtgag aggtaagaga 2760

agtcactggg cttagctggg cctctgaggc ctgtatggaa ctcttggttg ctgaggcaac 2820

catggacctg ttgctaggag atagctgggg aaggcccaag gccgcccagg gcagagagag 2880

gagacgaaga gtttgggaca gtgggggagg agatgggaag ggatgggatt tctgggtccc 2940

agagcgggtg ggatactcac gcacagcttc ttcactggtg gggggtgggg cacacattat 3000

ttctcactgg tcatgattta caagaagaaa aataaaactg cttttggaac cacaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3081

<210> 33

<211> 3767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

aagaaagagc cccgccccta gtcttatgac tcgcactgaa gcgccgattc ctggcttttg 60

caaggctgtg gtcggtggtc atcagtgctc ttgacccagg tccagcgagc cttttccctg 120

gtgttgcagc tgttgttgta ccgccgccgt cgccgccgtc gccgcctgct ctgcggggtc 180

atggtgtgct tccgcctctt cccggttccg ggctcagggc tcgttctggt ctgcctagtc 240

ctgggagctg tgcggtctta tgcattggaa cttaatttga cagattcaga aaatgccact 300

tgcctttatg caaaatggca gatgaatttc acagtacgct atgaaactac aaataaaact 360

tataaaactg taaccatttc agaccatggc actgtgacat ataatggaag catttgtggg 420

gatgatcaga atggtcccaa aatagcagtg cagttcggac ctggcttttc ctggattgcg 480

aattttacca aggcagcatc tacttattca attgacagcg tctcattttc ctacaacact 540

ggtgataaca caacatttcc tgatgctgaa gataaaggaa ttcttactgt tgatgaactt 600

ttggccatca gaattccatt gaatgacctt tttagatgca atagtttatc aactttggaa 660

aagaatgatg ttgtccaaca ctactgggat gttcttgtac aagcttttgt ccaaaatggc 720

acagtgagca caaatgagtt cctgtgtgat aaagacaaaa cttcaacagt ggcacccacc 780

atacacacca ctgtgccatc tcctactaca acacctactc caaaggaaaa accagaagct 840

ggaacctatt cagttaataa tggcaatgat acttgtctgc tggctaccat ggggctgcag 900

ctgaacatca ctcaggataa ggttgcttca gttattaaca tcaaccccaa tacaactcac 960

tccacaggca gctgccgttc tcacactgct ctacttagac tcaatagcag caccattaag 1020

tatctagact ttgtctttgc tgtgaaaaat gaaaaccgat tttatctgaa ggaagtgaac 1080

atcagcatgt atttggttaa tggctccgtt ttcagcattg caaataacaa tctcagctac 1140

tgggatgccc ccctgggaag ttcttatatg tgcaacaaag agcagactgt ttcagtgtct 1200

ggagcatttc agataaatac ctttgatcta agggttcagc ctttcaatgt gacacaagga 1260

aagtattcta cagctgaaga atgttctgct gactctgacc tcaactttct tattcctgtt 1320

gcagtgggtg tggccttggg cttccttata attgttgtct ttatctctta tatgattgga 1380

agaaggaaaa gtcgtactgg ttatcagtct gtgtaatcag ttaaatctag tgtttgtttg 1440

ttttttttcaa ttagaagtta cgtttccatt ggctaaaagc caggacatgc tgtgcaatag 1500

attgtttaag atatgcagac taacttcagt gagttcctag ctaacttggg catgagtaca 1560

cttatttaag acaaaatata ttaggaccaa tttttttctg ttttttttct tcctttgtta 1620

aagtataatt aaaagaaaaa ttgtggctta gaatttttta agtaaataat gattttaagc 1680

ccctggatcc aattatgaaa gcatttttgc tgatgtgtaa ttttatatgt tacagttact 1740

tatattttac tactttgatg ttatttgcaa aatcaaaggt gttaaagaat ttaacttgct 1800

tcaggaaata aattcaagaa catagtggat tcattttcat tggtggcaga cacgaaattt 1860

ggttcatgat aagacttcct ttccccacct cctgatcagc attatttaaa tctgtatttt 1920

tctgttagtt aagaaagaaa tggcttcatg atattgtatt taatagcaaa agtttggctg 1980

tcttcttcat tactgttaat agctactata ttttaacaag gagatttctt tttttgttgt 2040

tgttgttcta gagtttggaa tatactgatt atctcagact tgacatttat actgaaggat 2100

gaagtaagac ctccagcttt ttttaaaaaa ggtgttgatt tggaacacct gtatgggtta 2160

tggtttatta aggttatggt ttagaaagtt tttttccctc agagccttaa cttgttaaga 2220

aggttcattt atcctgcact gaaaacaaaa actctatata ctttgtttgt gtgcctcctg 2280

cactctccca ttccctatgt gaatatgctc tagttgatat ttttaatata ttgatttctt 2340

ttttctcaca gcaacaagtg cttactctag aggttagtgg gccctgatat gtcatcagtc 2400

agatgcctgc ctagccaaag ctggactaag attattctgt acatttgttg atcttgatat 2460

agacttatat ccctgtaggg actgctaatg gctccggctt ctggagtaag gtactggaga 2520

ccactcatcc ctgtgtctgc ttgattggtt cagctgttga attgcccttt tatttggaag 2580

cagtgttgaa gttgtctagg gttcaaatgg ctgctttgta cacctgtcat tagtataagg 2640

cagatgttta ttttatcaag ctattttatc tctacattta actaaaaaca aaagttccca 2700

aagatctgcc ttcacttcag aaatttttttt tggattaaaa aaattaagcc tgaaccttaa 2760

ataaagtgag ttggttattc attccaagga ttaagtccca atctacctct cagcacaatg 2820

cagaagctca ccactgtatt gctgccatta actcatgcca gaacccttttg ccaataactg 2880

gaattacaaa tttttgttaa agaaaattta tcaagatctt tctttactgc cttctctata 2940

tgtacatctc aaaaacatgt acatctcaaa aactggagta gaaagttaga ttgctcaact 3000

acaactcctc tagaactcta tagctctgac atacagattc acactctcct ctatttgcta 3060

agtatgtaaa gaatgttttc ttttaaaatg ttctcttttg agaacaactg cttatttgtt 3120

ataaaagcat ttggttaaaa tgatgtcatc ataaaaaaca gtggctttgt ttcaatacat 3180

atttttgaga tgattatcta gaagccagat taataaaatc agcttgtgac cttgctaagc 3240

atataaactg gaaattcaga tacattcaaa attatgggtt catttaaaag tgttctacct 3300

tttgggtatg agactaatat cactaattcc tcaatagtta tcatggctct atcttaatta 3360

attagaaaat atgtgtgttt aattctttga gaattaaaat agagaatatt aacagagggt 3420
taaaaactgc ttcaactcca ataagataaa ggaagctcaa aatctatgag ctgagtgttc 3480
aattagcttt gcctactgag ttcaatttta tgtcaataca acagtggatc agacagtacg 3540
actttgaact ggtgaatgta aacaattgtt tttcacctaa gctgctttgg aagaactgat 3600
gcttgctgct aactaaagtt ttggatgtat cgatttagag aaccaattaa tacctgcaaa 3660
ataaagcata ctgtggtact tctgtttgat ctagtatgtg tgattttaga ttgatggatt 3720
aaaaattaat aaagatcata cattccatac caaaaaaaaa aaaaaaa 3767

<210> 34
<211> 4625
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 34
tcgggagaca tggcgggcgt taaagagaag aaaccagtgt gtgtgtagta tgtgtttttt 60
gcatggggca gttggtaaaa acaccgcgtc ccttatctgt atggcttcag agcaatgcga 120
gacggaaaag gttttttgca aggcttcctg tattttgctc tcgtggcatt atccttcagt 180
ggggctattg gactgacttt tcttatgctg ggatgtgcct tagaggatta tggcgtttac 240
tggcccttat tcgtcctgat tttccacgcc atctccccca tcccccattt cattgccaaa 300
agagtcacct atgactcaga tgcaaccagt agtgcctgtc gggaactggc atatttcttc 360

actactggaa ttgttgtttc tgcctttgga tttcctgtta ttcttgctcg tgtggctgtg 420
atcaaatggg gagcctgcgg ccttgtgttg gcaggcaatg cagtcatttt ccttacaatt 480
caagggtttt tccttatatt tggaagagga gatgatttta gctgggagca gtggtagcac 540
tttattctga ttacagtgca ttgaatttct tagaactcat actatctgta tacatgtgca 600
catgcggcat tttactatga aatttaatat gctgggtttt ttaatacctt tatatatcat 660
gttcacttta agaaagactt cataagtagg agatgagttt tattctcagc aaatagacct 720
gtcaaattta gattatgtta ctcaaattat gttacttgtt tggctgttca tgtagtcacg 780

gtgctctcag aaaatatatt aacgcagtct tgtaggcagc tgccacctta tgcagtgcat 840
cgaaaccttt tgcttgggga tgtgcttgga gaggcagata acgctgaagc aggcctctca 900
tgacccagga aggccggggt ggatccctct ttgtgttgta gtccatgcta ttaaaagtgt 960
ggcccacaga ccaagagcct caacatttcc tagagcctta ttagaaatgc agaatctgaa 1020
gccccactct ggacccagga cattttgatg agatccaaag gagttgtatg cacatgaaag 1080

tttgagaagc atcatcatag agaagtaaac atcacaccca acttccttat ctttccagtg 1140

gctaaaccac ttaacctctc tgggtgttac ctgctcattt gtttaaaaaa aaaaaaaaag 1200

tctcacctgc tttcatgctg aggacaagtt cagatgttca agcctataat atttaggcag 1260

ttcctcaaat ttatgaaaag tgttctcaga attgggagac agtcaaaggg tacaaagcct 1320

cagttaggag gaataagtgt gatttttttt taaagatcac ttgcacagca tgctaaatat 1380

aggaataatt gaatgtatat ttcaatattg ctaagagagt aaatttctaa tgttctcata 1440

aaaaagttaa atatttgaga tcatatgtta attagtgtaa tcattccacc ttatattcaa 1500

aaatcataaa accgtattgt accctataaa aatatacaat aatttgtcaa tatataatca 1560

aaataaaaaa caaaacatac tctctccccc aaaaaaacat ctcagtgggg aacagatgta 1620

tcttttcatc tgaaagacaa tgctgggggа agagctccac tgagatgcgg gcagggaggc 1680

tgggctcgag ccagcccctg cgttagcagg agggggagaa cagataggta actcttttac 1740

atttccttta tgatctggca cttctcccca gctccttccc tctgcccccc acccctactc 1800

ctcaacagtt ctggtttgcc ctgacttctc tacggctctg gcttcttccc gaagagatat 1860

aggagccatg taagcacgca gtgggtgaac tgcttaattt cactacgtgt tgatgtactt 1920

gtcttccgtc ctgtaggtct tttctatata actttatgcc acccttaaat gaatcattgg 1980

gtatacctgt catgttggat cctgtaatca cagttttccc tgctcacctt tttgtctaag 2040

atctattgag aaagggaaat atgggaagga gaaccatttg atcagaatac aaccaatagt 2100

ctttaagcat tgttaaagta tgaaactgaa atacattcaa aacacttaat ccttgaggct 2160

tgtgatctga gtaattagca ggtatgatgc tgggactgga aaatagaaag taataactaa 2220

agggttaatg tgcaacgtta ttttttggcc ttgttcatga ttttatgttt tcagtgtcct 2280

gtgtacatat agaattgtta aagttgtcat ttccaatatt tatattagaa aaattattta 2340

gatactttat aattttaacc ggcatttta ataatgacac ttgcatttat tgtattgtaa 2400

taaatttcac ttttaacttt aaaagtttaa ctttaaaatt tttttgtgat gttgccttgc 2460

ctgaaaagat aacaaaaatg agagaatttc ttgatgtttt aaaatgggca gttttgagca 2520

ataatctgtc ctaacagaac agtagcaata agttttagga taccatcttg aatgtctagt 2580

tggtgtgcaa tagcttttct ttctaagatg gcaataatga ttcatttcta ctacattttg 2640

caaaagtgtt tttgttgctt atacacattt tcaataacca aggtagcctt catatgtagc 2700

cttaaagcat tacctcttga ttgtatcttt agattgatat aaagtacttg catatagagt 2760

atttgaagtg atagattatt agatttgctc tatgtctgaa aagagagcta ttctgcagtg 2820

cctaaatatc atttaaacag taaatattaa taggaaatat tgctatatct gaatatataa 2880

tacaaaagtt tgatcatggt gacacaaatg ttggacattt ttttccttat aaaaggctct 2940
ttttttatat attgtacaat atatttggag attcagagca tagtgactat agtcgaaaac 3000
tgagattgca cttccaaaat tggccacaag taaataatct tatgaaggga ttctttatca 3060
tgtttcaaac aagtgggtta caagcagact ttgagacact tttccacaga aacaatacta 3120
tgaattggtg attgagttcc caggccaagc ctccctcaac aggttcaact ctaatatacc 3180
taacctgtga tactgaaggt gcctgcctga gttttgggtc tctgagacag ggtagtgtga 3240
gtagtttgga ggaaggacag tgcaactttc cacccctttt cctaagaaca aggtctttct 3300

ccttttaatt tttccactca ttttcacctc ctaatgccct tgagatccag gtacactcct 3360
gggagttttg ttcacctctc ccaactgaga accttcccac tgggctccat cctccctcct 3420
gaggttcttc atattccaga gtcacccacc cttctcctcc cattagtcag ttctctaagt 3480
acagctgatg tcatgtggtg ctgagaagaa agcagatcac acttcatcac agaaagaatg 3540
ccttgtgatt atcttctcca catctgaaat tccttttgac acctgcattg ggccgactgc 3600
cattcccatg actgctgcac ctgcgttttt agagaatgcc tcataaccca ctgattctca 3660
ttcacagaga atgggagaac ggaatgaaga aagattccag cagcttatag aaggatagca 3720

atattttggg acagggaaaa tcctgtcata cctcatctct tcctcaggag gagttctgag 3780
ctggtcctgc ttttcatagt tgtttctttt cttccactta agaactcata gatttttctt 3840
actgtcctaa ggaagtcctt acctctgagg tatctcctca atgaatactg ttttcaaggc 3900
tgaaatagtt cattatgtta ataaccttct ttatgttctc agggaaatgc ttaggtggtg 3960
tcacaaaatg tgccttttct tttctttttt ttttttttct tttgaggcag agtctcgctc 4020
tgttgcccag gctggagtgc agtggtgcga tcttggctca ctgcaagctc cgcctcccgg 4080
gttcacgcca ttctcctgcc tcagcctccc aaggagctgg gactacaggc tcccgccacc 4140

acgcctggct aatttttttg tatttttagt aaagacgggt ttcatcgtgt tagccaggat 4200
ggtctcgatc tcctgacctc atgatccgcc cgcctctgcc tcccaaagtg ctgggattac 4260
aggcctgagc cactgtgccc agccaaaatg tgcctttgca aagtttgcga aatcagattt 4320
tgtatcccaa tagaaccaaa atatttatga ggatgctagc attttccaag catagtaatt 4380
agttcacaac tgagaaatat tatgtctgta gtagataaat attagttgtg cattttaatt 4440
taattctcct ttttccattt tgtctcatga agtaccttat tgcaaaaatc ccactgagta 4500
atagctcata aattataatc tttcaaatag ccatgctacc agcgtacaac agtgatacat 4560

gtaaccccaa atgtgatgtg agaggacgat tactttgtaa ataaaacttg ttattgacat 4620

tttaa 4625

<210> 35

<211> 744

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

gagtatttga ggctcggagc caccgccccg ccggcgcccg cagcacctcc tcgccagcag 60

ccgtccggag ccagccaacg agcggaaaat ggcagacaat ttttcgctcc atgatgcgtt 120

atctgggtct ggaaacccaa accctcaagg atggcctggc gcatggggga accagcctgc 180

tggggcaggg ggctacccag gggcttccta tcctggggcc taccccgggc aggcaccccc 240

aggggcttat cctggacagg cacctccagg cgcctaccct ggagcacctg gagcttatcc 300

cggagcacct gcacctggag tctacccagg gccacccagc ggccctgggg cctacccatc 360

ttctggacag ccaagtgcca ccggagccta ccctgccact ggcccctatg gcgcccctgc 420

tgggccactg attgtgcctt ataacctgcc tttgcctggg ggagtggtgc ctcgcatgct 480

gataacaatt ctgggcacgg tgaagcccaa tgcaaacaga attgctttag atttccaaag 540

agggaatgat gttgccttcc actttaaccc acgcttcaat gagaacaaca ggagagtcat 600

tgtttgcact tacatgtgta aaggtttcat gttcactgtg agtgaaaatt tttacattca 660

tcaatatccc tcttgtaagt catctactta ataaatatta cagtgaatta cctgtctcaa 720

tatgtcaaaa aaaaaaaaaa aaaa 744

<210> 36

<211> 2094

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

cacttgttca atgatgtacc cccagtgtca ggcgctttgc aaacacacga tacatacggg 60

ttgatgtttg gtcaagagag gaattaagac caggcagaca gcaggctggg atcagagaga 120

ccccatttct gtctgaaatg tctgcagaga acctggtgcc tgcctcagcc ctagctctgg 180

ggaaatgaaa gccaggctgg ggttcaaatg agggcagttt cccttcctgt gggctgctga 240

tggaacaacc ccatgacgag aaggacccag cctccaagcg gccacaccct gtgtgtctct 300

ttgtcctgcc ggcactgagg actcatccat ctgcacagct ggggcccctg ggaggagacg 360

ccatgatccc caccttcacg gctctgctct gcctcgggct gagtctgggc cccaggaccc 420

acatgcaggc agggcccctc cccaaaccca ccctctgggc tgagccaggc tctgtgatca 480

gctgggggaa ctctgtgacc atctggtgtc aggggaccct ggaggctcgg gagtaccgtc 540

tggataaaga ggaaagccca gcaccctggg acagacagaa cccactggag cccaagaaca 600

aggccagatt ctccatccca tccatgacag aggactatgc agggagatac cgctgttact 660

atcgcagccc tgtaggctgg tcacagccca gtgacccccct ggagctggtg atgacaggag 720

cctacagtaa acccaccctt tcagccctgc cgagtcctct tgtgacctca ggaaagagcg 780

tgaccctgct gtgtcagtca cggagcccaa tggacacttt ccttctgatc aaggagcggg 840

cagcccatcc cctactgcat ctgagatcag agcacggagc tcagcagcac caggctgaat 900

tccccatgag tcctgtgacc tcagtgcacg gggggaccta caggtgcttc agctcacacg 960

gcttctccca ctacctgctg tcacacccca gtgacccccct ggagctcata gtctcaggat 1020

ccttggagga tcccaggccc tcacccacaa ggtccgtctc aacagctgca ggccctgagg 1080

accagcccct catgcctaca gggtcagtcc cccacagtgg tctgagaagg cactgggagg 1140

tactgatcgg ggtcttggtg gtctccatcc tgcttctctc cctcctcctc ttcctcctcc 1200

tccaacactg gcgtcaggga aaacacagga cattggccca gagacaggct gatttccaac 1260

gtcctccagg ggctgccgag ccagagccca aggacggggg cctacagagg aggtccagcc 1320

cagctgctga cgtccaggga gaaaacttct gtgctgccgt gaagaacaca cagcctgagg 1380

acggggtgga aatggacact cggagcccac acgatgaaga cccccaggca gtgacgtatg 1440

ccaaggtgaa acactccaga cctaggagag aaatggcctc tcctccctcc ccactgtctg 1500

gggaattcct ggacacaaag gacagacagg cagaagagga cagacagatg gacactgagg 1560

ctgctgcatc tgaagccccc caggatgtga cctacgccca gctgcacagc tttaccctca 1620

gacagaaggc aactgagcct cctccatccc aggaaggggc ctctccagct gagcccagtg 1680

tctatgccac tctggccatc cactaatcca gggggggaccc agaccccaca agccatggag 1740

actcaggacc ccagaaggca tggaagctgc ctccagtaga catcactgaa ccccagccag 1800

cccagacccc tgacacagac cactagaaga ttccgggaac gttgggagtc acctgattct 1860

gcaaagataa ataatatccc tgcattatca aaataaagta gcagacctct caattcacaa 1920

tgagttaact gataaaacaa aacagaagtc agacaatgtt ttaaattgaa tgatcatgta 1980

aatattacac atcaaaccaa tgacatggga aaatgggagc ttctaatgag gacaaacaaa 2040

aaatagagaa aaattaataa agtcaaaatg tttattcttg aaaaaaaaaa aaaa 2094

<210> 37

<211> 1562

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

gcgggcggca ttctggcgcg gagcggagcg gcggcgggcg cagctagcgg gtcggccgcg 60

gagcggaggt gcagctcggc ttcccccggc acccctcccc ctcgggcgcc agccccaccc 120

ctccgccggc cgggccgacc ccgccgtact atcccctgcg gcgcgagccc ggggcggctc 180

caagcgcccc ccagcagacc cccatcatgg gcagccagag ctccaaggct ccccggggcg 240

acgtgaccgc cgaggaggca gcaggcgctt cccccgcgaa ggccaacggc caggagaatg 300

gccacgtgaa aagcaatgga gacttatccc ccaagggtga aggggagtcg ccccctgtga 360

acggaacaga tgaggcagcc ggggccactg gcgatgccat cgagccagca ccccctagcc 420

agggtgctga ggccaagggg gaggtccccc ccaaggagac ccccaagaag aagaagaaat 480

tctctttcaa gaagcctttc aaattgagcg gcctgtcctt caagagaaat cggaaggagg 540

gtgggggtga ttcttctgcc tcctcaccca cagaggaaga gcaggagcag ggggagatcg 600

gtgcctgcag cgacgagggc actgctcagg aagggaaggc cgcagccacc cctgagagcc 660

aggaacccca ggccaagggg gcagaggcta gtgcagcctc agaagaagag gcagggcccc 720

aggctacaga gccatccact ccctcggggc cggagagtgg ccctacacca gccagcgctg 780

agcagaatga gtagctaggt aggggcaggt gggtgatctc taagctgcaa aaactgtgct 840

gtccttgtga ggtcactgcc tggacctggt gccctggctg ccttcctgtg cccagaaagg 900

aaggggctat tgcctcctcc cagccacgtt ccctttcctc ctctccctcc tgtggattct 960

cccatcagcc atctggttct cctcttaagg ccagttgaag atggtccctt acagcttccc 1020

aagttaggtt agtgatgtga aatgctcctg tccctggccc tacctccttc cctgtcccca 1080

cccctgcata aggcagttgt tggttttctt ccccaattct tttccaagta ggttttgttt 1140

accctactcc ccaaatccct gagccagaag tggggtgctt atactcccaa accttgagtg 1200

tccagccttc ccctgttgtt tttagtctct tgtgctgtgc ctagtggcac ctgggctggg 1260

gaggacactg ccccgtctag gtttttataa atgtcttact caagttcaaa cctccagcct 1320

gtgaatcaac tgtgtctctt ttttgacttg gtaagcaagt attaggcttt ggggtggggg 1380

gaggtctgta atgtgaaaca acttcttgtc tttttttctc ccactgttgt aaataacttt 1440

taatggccaa accccagatt tgtacttttt tttttttttct aactgctaaa accattctct 1500

tccacctggt tttactgtaa catttggaaa aggaataaat gtcgtccctt tagtggtgct 1560

tt 1562

<210> 38

<211> 2118

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

cacgtgaccg aggcacagat cagctgatgc cggagggttt gaagccgcgc cgcgagggag 60

cgaggtcgca gtgacagcgg cgggcgatcg gacccaggct gccccgccgt acccgcctgc 120

gtcccgcgct cccgccccag catgacagcc ccggcgggtc cgcgcggctc agagaccgag 180

cggcttctga cccccaaccc cgggtatggg acccaggcgg ggccttcacc ggccccctccg 240

acacccccag aagaggaaga ccttcgccgt cgtctcaaat acttttttcat gagtccctgc 300

gacaagtttc gagccaaggg ccgcaagccc tgcaagctga tgctgcaagt ggtcaagatc 360

ctggtggtca cggtgcagct catcctgttt gggctcagta atcagctggc tgtgacattc 420

cgggaagaga acaccatcgc cttccgacac ctcttcctgc tgggctactc ggacggagcg 480

gatgacacct tcgcagccta cacgcgggag cagctgtacc aggccatctt ccatgctgtg 540

gaccagtacc tggcgttgcc tgacgtgtca ctgggccggt atgcgtatgt ccgtggtggg 600

ggtgaccctt ggaccaatgg ctcagggctt gctctctgcc agcggtacta ccaccgaggc 660

cacgtggacc cggccaacga cacatttgac attgatccga tggtggttac tgactgcatc 720

caggtggatc cccccgagcg gccccctccg ccccccagcg acgatctcac cctcttggaa 780

agcagctcca gttacaagaa cctcacgctc aaattccaca agctggtcaa tgtcaccatc 840

cacttccggc tgaagaccat taacctccag agcctcatca ataatgagat cccggactgc 900

tataccttca gcgtcctgat cacgtttgac aacaaagcac acagtgggcg gatccccatc 960

agcctggaga cccaggccca catccaggag tgtaagcacc ccagtgtctt ccagcacgga 1020

gacaacagct tccggctcct gtttgacgtg gtggtcatcc tcacctgctc cctgtccttc 1080

ctcctctgcg cccgctcact ccttcgaggc ttcctgctgc agaacgagtt tgtggggttc 1140

atgtggcggc agcggggacg ggtcatcagc ctgtgggagc ggctggaatt tgtcaatggc 1200

tggtacatcc tgctcgtcac cagcgatgtg ctcaccatct cgggcaccat catgaagatc 1260

ggcatcgagg ccaagaactt ggcgagctac gacgtctgca gcatcctcct gggcacctcg 1320

acgctgctgg tgtgggtggg cgtgatccgc tacctgacct tcttccacaa ctacaatatc 1380

ctcatcgcca cactgcgggt ggccctgccc agcgtcatgc gcttctgctg ctgcgtggct 1440

gtcatctacc tgggctactg cttctgtggc tggatcgtgc tggggcccta tcatgtgaag 1500

ttccgctcac tctccatggt gtctgagtgc ctgttctcgc tcatcaatgg ggacgacatg 1560

tttgtgacgt tcgccgccat gcaggcgcag cagggccgca gcagcctggt gtggctcttc 1620

tcccagctct acctttactc cttcatcagc ctcttcatct acatggtgct cagcctcttc 1680

atcgcgctca tcaccggcgc ctacgacacc atcaagcatc ccggcggcgc aggcgcagag 1740

gagagcgagc tgcaggccta catcgcacag tgccaggaca gccccacctc cggcaagttc 1800

cgccgcggga gcggctcggc ctgcagcctt ctctgctgct gcggaaggga cccctcggag 1860

gagcattcgc tgctggtgaa ttgattcgac ctgactgccg ttggaccgta ggccctggac 1920

tgcagagacc cccgcccccg accccgctta tttatttgta gggtttgctt ttaaggatcg 1980

gctccctgtc gcgcccgagg agggcctgga cctttcgtgt cggacccttg ggggcgggga 2040

gactgggtgg ggagggtgtt gaataaaagg gaaaataaat gtgtcgtttt catttttaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2118

<210> 39

<211> 4588

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

aaacttccga gttaagccgc cgctgaggcc ggaaggagct agacggcggt cgggtggaaa 60

gtggttggtt tctgataact tcctaaacat caccaatgta gcttttgatg accgtgggct 120

ctatacctgt ttcgtcacct ctccaattcg tgcctcctac tctgtcaccc tacgtgttat 180

cttcacctcg ggagacatga gtgtctatta catgattgtt tgcctgattg cctttacaat 240

cacactcatc ttgaatgtca cacggctgtg catgatgagc agccatcttc gcaagactga 300

gaaggctatc aatgagttct ttagaactga aggggctgag aaacttcaga aggcctttga 360

gattgcaaaa cgtatcccca tcattacctc agccaaaact ctggagctcg ccaaagtcac 420

acaatttaag accatggagt ttgctcgtta tattgaagaa ctggcaagaa gtgtccctct 480

tccacctctt attctaaact gtcgagcctt tgttgaggag atgtttgagg ctgtgcgagt 540

ggacgaccct gatgacctgg gtgaaagaat taaagagaga cctgccttga atgctcaagg 600

tggcatctat gtcattaacc cagagatggg acggagtaat tcaccaggag gagattcaga 660

tgatggctct ctgaatgaac aaggccagga aatagcagtt caggtttctg tccaccttca 720

gtcagaaacc aaaagtattg atacagagtc tcaaggcagc agtcatttca gtccacctga 780

tgatatagga tctgcagaat ctaactgtaa ctacaaagat ggggcatatg aaaactgtca 840

gctgtaacct acaatgctgt aacccagtac ctacaaaatc agctcgctct cagaaaagga 900

acctgtttct tagaagaagt aacatttttg ccaaaagatg actggggttt tccgtttgtt 960

aatattaagc acatcagaac gtgaattgcc aaagtcttca ttagaaggca gcatttttcc 1020

tctctgatac ttttcagtca ttttccttag agctttatta aattatgcat gctaagattt 1080

aaaggagccc cagataaaca tgatggggaa aagcactgaa ctaagagtcc catggtttct 1140

cttctggtca cagttcttcc attggttgga tctgatactt atcttgggac ttcagttttt 1200

ccgtcaataa gatgagggat taggtgagat ctgaagttgt ttctagctct atagcttctt 1260

aacccatcac ctttaaatta ccagaatctt cactcatctc taagtaaacc tttcccggga 1320

cttttactcg cttcttttgg aaaggattaa gctgagatct aaatttccac accaatgtca 1380

taatgcacag aggtttttga aaaacatctg agtgtttttc agatgttttg ccatgtggag 1440

catataatga tatgtgcaag attgaatctt ttcaatgtag cacatgtctg tagggttata 1500

cagatgtcag agagctaact gctctgtaaa ctactttcca tgagtaaatt ggtccttggt 1560

gggggtgtat catattttta acttactgag atatcatttt agttcattga ggttggcagg 1620

gattgcctaa ctgatcttcc aaagtgagca gtttatttct aaggtataac gtctttgatg 1680

cttttagaat aagaacagtg tcaaatcatc tgtcttctgg aaaatcatgg attttcatat 1740

ttctgttaac agaatttctc aggctttccc tttttaaaag tattggactc tacaaatagg 1800

ttctatattt gggatctcat cctaggagaa aacccaaaac tggattcctc ttaagacctc 1860

tgtcaaccct cctgcccttt gtggtcttag gtatggtgct ataggttgca tgcgtcttta 1920

tcttgtttgt ttggttaata ttttgttgtt gaggttttta tttttgttta cttcagatac 1980

ataattctga gctatggctg cttttgtagc ctttccaaga agcactaacc tgaaataaga 2040

ttagataatt gtgagggtgt gttactatat taaaatacac acacaactga tctagacatc 2100

aagaggaaga aaaatgatgg atgatgccac ctgcttcaac tgtatataat aaacacttat 2160

gatgacattt cttgcctggc tgagatctga tataatggaa ttgtaaatac tcttcagaac 2220

aatttcttca gctacaggaa gcgtggtgcc atataatttt aagaacttgg cagtggagct 2280

ccatttgggg cttcacgttt cttcatatga cttctgatta ttgaagcatt acttcagcta 2340

gaggctcctg agggaaatgt tcagaggagg ttttatcagg attttaattt aaggtttcaa 2400

acaggggaag acaggaaatt caaagcgtga cgggataaaa ctcatgcctc cctttgtcca 2460

ggcttatcag aagtaataca tctgctctga atagcatgaa tgaatcaatg tgcagtttta 2520

tcagatggca tcatggataa agatgataat gctgcctttt ctgtctctca ggctgtttcc 2580

atggaaacct ctagagccaa ataaaagcta accaatcatt tagccaaagc ttgccttggc 2640

tcatagactg gtatttcttt aaggaaaatt gtttttatat atttgactat aagagcaaag 2700

gctcttgaac atatcctaga ttatggaaca ctttttccct tccctttct ctggaaaaat 2760

taaatttttt ttctgtccac tgagactgga gtgcagtggc aagatcatag ctcactgcag 2820

cctccaactc ctggggtcaa gcgatcgtcc tgcttcagcc tcccaagcag ctaggactac 2880

aggtgtgcac cacctttcct ggctaatttt tttttatttt ttgtagagat gggggtctca 2940

ctttgttgcc caggctgacc ttgtacttgt ggcttcaaat gatcctcctg ccttacctcc 3000

caaagtgttg agattacagg catgagccac tgtgcctggc caaaaaacat tttaaatccc 3060
ttgtctgggg gtcagtcctc taaacatccc tcagatttca gatagtactt tcaaccctgt 3120
cctaacatag caggtttgca gtaatctttt agaatatagc ttgtcaaatt agagaatggt 3180
tttaccccac atgttctcat aggagacatt attatttaga accctaaggt agacatgttt 3240
aaaatcaaag tcctaagaaa cagaactttg gaaaaatgga ggaaatgttt ttaaagtctg 3300
taagtttgca cgatactgta tagtaactaa atgcatgcta ctccgttgta tcctagttat 3360
tttagaaaca gaggtggcct aatttggtgg ccaaagtaac tggtttactt tgagtgtacc 3420

agcttatggt gccattgatg aggaattaaa gtaggtcaaa atttaattgg agttggtatt 3480
acttcgtaaa gctagttttc aagaggaaga aaaccacact tactaatgtt ttctgtatct 3540
aatcaaatac tcttcatata taattaagcc tcatgttatc tttttttaa atcaaccttt 3600
tgaacttcaa ctacagtcta aaagtcttga tggtaactat agtgtaatta tctttttgtc 3660
tcactggatt ttatagttag tggaaaatgc ctttacaaaa tgtatttaaa atagctgtca 3720
tctcatttgt aaattttgtc gtgtattgtg atatagtgaa ccttattgtc cttatgaaat 3780
ggtagctttg tgaaatacat tcaccaaaaa tcaaaatttg aacatcttta tgattcctta 3840

ccagctgaag ccagatagac aggtattaat tgagctgatg ccccacttga gtttatagac 3900
tgtttgataa ctgcctgtcc tccaaattgt gtatgtatat gttacgatgg tttaattctt 3960
gagtcagggc cagcacgcat ttatattttc taccaattac cttgatagaa atatcttaga 4020
aattgctgac ctggaacggt tgtgagaaga ctcctggctt ctttcttgcc tcacttaaca 4080
aatattttaa ggtcaaagca atatctgtgc acggctttcc ttttgctcct ccagacaagt 4140
gaggctgttg gtatagtcct cttcaccctc tgcatgtagc ttcaccctag atcagacttt 4200
tgtctcttgg gtcccagatg gcacaggagc actgcatgct tgttttctag agcccagcca 4260

gtcatgggtg ctagcctagt ctccacacac cagcaagtag aacccaagtg tattgtataa 4320
atatttcctg agtaccagta agagaatgca ttcttttctc atctaggcca ggaatgttga 4380
aaatgctcag ccttacatag aaactcctag attttcacta acgcatttca caaaagtaaa 4440
taagtatttc atataattca gaggatgttt aaattgtcag cattttaata aatacttgca 4500
ttataatttt gtctcttttt taaagaaagt catacttgaa tataatttat taaacgttca 4560
atggagtata tagtctattt gaaatttt 4588

<210> 40

<211> 2482

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

cccagatcca ggccgggccg cggctctcgc cgcccagccc agcccagccc ggcccggccc 60

ggccctgccg cggaggcgag gccgccagtg tcccgcgccc ctgatatctg cagtgagcct 120

gatacctgcc tctgcccttc tgagcctgtt cctcttccct gagtacaggg cacaaagctt 180

gcgccctgag gggcggccgg cgcgctccct ggcccggtcc ccgcccggcc ccgggccccc 240

cgcccctccc cgacccgggg ccggggcccc tgccgccgcc gccgccgcct tccgaccccc 300

gcgccccggc cccggtcccc cgggccatgc agcctcggcc ccgcgggcgc ccgccgcgca 360

cccgaggaga tgaggctccg caatggcacc ttcctgacgc tgctgctctt ctgcctgtgc 420

gccttcctct cgctgtcctg gtacgcggca ctcagcggcc agaaaggcga cgttgtggac 480

gtttaccagc gggagttcct ggcgctgcgc gatcggttgc acgcagctga gcaggagagc 540

ctcaagcgct ccaaggagct caacctggtg ctggacgaga tcaagagggc cgtgtcagaa 600

aggcaggcgc tgcgagacgg agacggcaat cgcacctggg gccgcctaac agaggacccc 660

cgattgaagc cgtggaacgg ctcacaccgg cacgtgctgc acctgcccac cgtcttccat 720

cacctgccac acctgctggc caaggagagc agtctgcagc ccgcggtgcg cgtgggccag 780

ggccgcaccg gagtgtcggt ggtgatgggc atcccgagcg tgcggcgcga ggtgcactcg 840

tacctgactg acactctgca ctcgctcatc tccgagctga gcccgcagga gaaggaggac 900

tcggtcatcg tggtgctgat cgccgagact gactcacagt acacttcggc agtgacagag 960

aacatcaagg ccttgttccc cacggagatc cattctgggc tcctggaggt catctcaccc 1020

tccccccact tctaccctga cttctcccgc ctccgagagt cctttgggga ccccaaggag 1080

agagtcaggt ggaggaccaa acagaacctc gattactgct tcctcatgat gtacgcgcag 1140

tccaaaggca tctactacgt gcagctggag gatgacatcg tggccaagcc caactacctg 1200

agcaccatga agaactttgc actgcagcag ccttcagagg actggatgat cctggagttc 1260

tcccagctgg gcttcattgg taagatgttc aagtcgctgg acctgagcct gattgtagag 1320

ttcattctca tgttctaccg ggacaagccc atcgactggc tcctggacca tattctgtgg 1380

gtgaaagtct gcaaccccga gaaggatgcg aagcactgtg accggcagaa agccaacctg 1440

cggatccgct tcaaaccgtc cctcttccag cacgtgggca ctcactcctc gctggctggc 1500

aagatccaga aactgaagga caaagacttt ggaaagcagg cgctgcggaa ggagcatgtg 1560

aacccgccag cagaggtgag cacgagcctg aagacatacc agcacttcac cctggagaaa 1620

gcctacctgc gcgaggactt cttctgggcc ttcacccctg ccgcggggga cttcatccgc 1680

ttccgcttct tccaacctct aagactggag cggttcttct tccgcagtgg gaacatcgag 1740
cacccggagg acaagctctt caacacgtct gtggaggtgc tgcccttcga caaccctcag 1800
tcagacaagg aggccctgca ggagggccgc accgccaccc tccggtaccc tcggagcccc 1860
gacggctacc tccagatcgg ctccttctac aagggagtgg cagagggaga ggtggaccca 1920
gccttcggcc ctctggaagc actgcgcctc tcgatccaga cggactcccc tgtgtgggtg 1980
attctgagcg agatcttcct gaaaaaggcc gactaagctg cgggcttctg agggtaccct 2040
gtggccagcc ctgaagccca catttctggg ggtgtcgtca ctgccgtccc cggagggcca 2100

gatacggccc cgcccaaagg gttctgcctg gcgtcgggct tgggccggcc tggggtccgc 2160
cgctggcccg gaggccctag gagctggtgc tgcccccgcc cgccgggccg cggaggaggc 2220
aggcggcccc cacactgtgc ctgaggcccg gaaccgttcg cacccggcct gccccagtca 2280
ggccgtttta gaagagcttt tacttgggcg cccgccgtct ctggcgcgaa cactggaatg 2340
catatactac tttatgtgct gtgtttttta ttcttggata catttgattt tttcacgtaa 2400
gtccacatat acttctataa gagcgtgact tgtaataaag ggttaatgaa gtgtgtgcct 2460
caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2482

<210> 41
<211> 7725
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 41
agaatcttct gtaggccttt ctcttgcctt cttttattca caactgatga cactgcatat 60
cttcccctgt tcttattggg agaaggcctt gtgtgtcacc aagaggttct cagaagggac 120
ctgtcagttt ttggttaaaa gaacccggaa agagaaggac tatgggggaa ctgatggcgt 180
tcctgttacc tctcatcatt gtgttaatgg tgaagcacag cgattcccgg acgcactctc 240
tgagatattt tcgcctgggc gtttcggatc ccatccatgg ggtccctgaa tttatttcgg 300
ttgggtacgt ggactcgcac cctatcacca catatgacag tgtcactcgg cagaaggagc 360

cacgggcccc atggatggca gagaacctcg cgcctgatca ctgggagagg tacactcagc 420
tgctgagggg ctggcagcag atgttcaagg tggaactgaa gcgcctacag aggcactaca 480
atcactcaga taatgtggct cacaccatca agcaggcatg ggaggccaat cagcatgagt 540
tgctgtatca aaagaattgg ctggaagaag aatgtattgc ctggctaaag agattcctgg 600
agtatgggaa agacacccta caaagaacag agcccccact ggtcagagta aatcgcaaag 660

aaacttttcc aggggttaca gctctcttct gcaaagctca tggcttttac cccccagaaa 720

tttacatgac atggatgaaa aacggggaag aaattgtcca agaaattgat tatggagaca 780

ttcttcccag tggggatgga acctatcagg cgtgggcatc aattgagctt gatcctcaga 840

gcagcaacct ttactcctgt catgtggagc actgcggtgt ccacatggtt cttcaggtcc 900

cccaggaatc agaaactatc cctcttgtga tgaaagctgt ctctgggtcc attgtccttg 960

tcattgtgct ggctggagtt ggtgttctag tctggagaag aaggccccga gagcaaaatg 1020

gagccatcta ccttccaaca ccagatcgat gattgcagat ccctcttttc cagttctcct 1080

tcctctagga gccatgttat cctctgtccc ccatagagtc aagcctagtg cttgaaggtc 1140

ctgacgacac ccacaacata catgagagta atgggattga gcatttatgg cagcaacaga 1200

ggagccacaa aatgttcttt gttctttggc tccaaaaaga ctgtcagctt tcagtctctt 1260

ttgatggact gttttatcag agttgacttt aaatacagct tgtctcatga cacaacgctt 1320

ccctacattc tatttgtcaa tgatgatttg caactagttg gagattctca gagcaggaag 1380

gaatcttttc aaccagagca ggaactgtct tctgcaatgc cttggacttg agcctccagc 1440

ctccacttga acaccatgtg aagggaacct cagtacttca taaaatggcc tttctcattc 1500

atctttcatg ggaacattta ttgtacaagc gctttgaata tcatgggcac catgactgtg 1560

accctacagg taggattgga tcactccatg agagtagccg gcaggtttct acaatggcct 1620

gggaatggac tgattatttt tatacatttt ctggcctgag agaaagccaa agtcccctgc 1680

tgttcacagc aaccctgcct gggagcttgg aatcttggta atctgcccgg ttggatctat 1740

ggaggtagtc tcacccтttt tgtcttttgt gggaaattaa gagaaataat tatcagacat 1800

atcatcacct ccagtggaac tacagagacc tggacccagc tgcactattt taatgtaaaa 1860

ataacagtat ggccaggtgc agtggctcac gcctgtaatc ccatcacttt gagcagccaa 1920

ggcgggcgga tcacgaggtc aggagattaa gaccatcctg gccaatatgg tgaaaccctg 1980

tctctactaa aatacaaaaa attagctggg catggtgttg cgtgcctgta gtcccagcta 2040

cttgggaggc tgagacaggg gaattgcttg aacccgggag gcagagattg cagtgagccg 2100

agatcacgcc actgcactcc agcctggcga cagagtgaga ctctatctca aaataataat 2160

aataataata ataataataa taataataat aacagtatat ttggtgtcag gagagggctc 2220

aattctcatt tctgcctttc ctgtgctggc tcatggtagc tgggcatgac ttgccttcct 2280

acataggttg tcttcataca tatgcactgg gaatcaataa aagcccatgg tgagaatgaa 2340

catcccctta atgttcctta ctatccccaa cccctgaggc ctcacctact gccctgccat 2400

gtggagctac ttgccctggg gctgccagtc acacattcct cggtcctact tctctgaccc 2460

cgtttgactc tgcacctgag ccctaatgct tacttcagtg acctgaactt tgacaagtgg 2520
cttttgtcct gcacctcagg tttgacctct gctctccctt gaccttgact gtgacatttg 2580
acctttggct ttaatcatta cagcctcaga taaaggtacc ttcagcccgg gcacagtggc 2640
tcacgcctgt aatcctagca ctttgggagg ctgaggcagg cggattccct gagctcagga 2700
gttcaagacc agcctgggca acacggtgaa accctgtctc tactaaaata caaataatta 2760
gctgggcatg gtggcatgtg cctatagtcc cagctacttg ggaggctaag gcaggagaat 2820
cacttgaatc tataaggcag aggtggcagt gagccgagat cacaccactg cactccagcc 2880

tgggcaacgg agcaagactc tgtctccaaa aaaaaaaaga aagataccct cagtgtgcca 2940
ggcctctaag agctcacctg ccaggcttcc tccttgctcc actgtcccat gtaattccat 3000
atatgaagct accactgtac atctctcttt tccggtgcct gttgagttgc atagaagcac 3060
agttgtgttt attttgtttt tagggttgcc atgggcaatt tccgtgccac ttttaagcag 3120
tgttgcactg tgaagagaat gtaggcaagt ttatttctgg aatggtttct tcttacaatc 3180
agaatagtta ggatgtaata tatttttggg tgggcattta aagtgaaaag gtacatattt 3240
acatagacac aggtgataat gtatctatgt aaatgccttt tgattctgca actgcaggat 3300

actctcatca aagacacaga taaaaagcct ctgtgtttcc aaggccttgc cctacaccta 3360
acacataata tgtccaaatg gatgaagagg aggcaaggac aaggatgtga tgacaaaaca 3420
ttctgttatg cacttgtagc atttatgttt cttcctgggg gattttataa tactaaaaga 3480
atcataatat aaagagatga ttaaaaaaaa aatactgccg ggcacggtgg ctcatgcctg 3540
taatcccagc attttgggag gccgaggtgg gcagatcacc tgaggtcggg agttcgagac 3600
cagcctgacc aacatggaga aaccctgtct ctaccaaaca tacaaaatta gccggggatg 3660
gtggcgcatg cctataatcc cagctactcg ggagtctgag gcagaagaac cgcttgaacc 3720

cgggaggcag aggttgtggt gagccgagat cgcgccatcg cactctagcc tgggcaacaa 3780
gagtgaaact ccatctcaaa aaaataaaaa taaaataagt aagtaatacc taaaattctg 3840
caaccttcat tttactatag atggttgaag attatattac ttcttaattg ttttagcctt 3900
gttattgctt cattacttca tggttgttga gtacagatgc tcagtaatca taacctatga 3960
aatatttgac accatgatct aaacattaaa aacaaataac tgtgctattg ccacagctat 4020
gttttggctt tgaattttct ttactgaata ttttggatca agaacactag atgagaaacc 4080
tgttcaactc tgttcttttt ttttttttta actccactgt atttattacc tgtttttgtt 4140

tttttgttt gtttgttttt gatgtgcata tagaccaaga tgtggtaaat ttaaatggca 4200

gatgtttttg atgtggtaca tttaagggag agaaagcagt ttaaagagca gggtgaaaaa 4260

tccaacaaga ctccatcgag agtttctgag ctctcccatc aggggccagt cctcctttcc 4320

tctctcctct tactcccatg atttccaagt tgtgatcctt tccttatttc tgaggaatga 4380

cttggtttct cctcttcttt ttttggcctg agagaagatg tttttgcact tgtagctatg 4440

aggaacagat tgtccactag ggaggccagc tgatcatttt ctgccagagt cacacagagc 4500

agtcacacct tattttgaaa accactgtct ggggtctttg tcctcacata tgcaggtcta 4560

gtgtccccac aaagtgatca gatggatata taaagtggag tgccaatgta ttaatttact 4620

gtgagaaaca caattgctaa gtgggtcaga tatctgtctc agctggtcag tacaccttcc 4680

agcaggaaaa tctacataag aacaactaaa tcacaatctg tagagtgctt gatgacccca 4740

gaattggtgc aaggggacac attcttgctt gttagcacct gctctctgga gtttgctatt 4800

ttctcacaca cagtgtatta gttcacagaa tgttctccaa ggaggacagg gggctttgcc 4860

catagccatg tgctgtgggc agcagagcta ggaagaagca caggcatctc ccagcccagg 4920

tgtttcccac ttaactgcat tgccctttc atctttttt tttccccaat agcttcagga 4980

cattcagtac attgtgcttt ttagaggttg atgattccac tgcctgagct gccttcacct 5040

ctctttcttt ggaaattgcc atctttgagc attgtatgtc tctgtaacat ctctgcatct 5100

ccttttcact ctggcctccc tttctccatt gtccttctag cttctggttg ccccaaaccc 5160

cacagactgt gtaacaaaac ccaaaaccta ttggtttaaa acaataccca ttttattttc 5220

tttcatagtt tctatgggtc aggaatttgg atatggcttg ggtaagcagt tctggcttct 5280

catggagttg gaggcaagtg gtggctggaa cagaaatggg gcagccaggg gtggtggcca 5340

ggcatcagct acatctcctc catgtagtct caggaactct ccatgtaatc tctctgtgtg 5400

ggttgggctt cctcacaaca tggtggcctc agggcagtca ctgcttacat ggcagctagc 5460

ttccctcaga gtgagtatcc caagagatca cagtcaaagt gcatagcatt tatataatct 5520

aatcttggaa gtcacaaaat gtcattcttg tgatactctc attggtgaag aagtcataaa 5580

atcctgctca ggttcaaaaa gagggtgtat agaacccaac actcaatagg aagattgtca 5640

gagttacatt gtaagaagag catgtagttg ggagatatca ttgtggccat tttgggaaag 5700

atgcaacatg tcacaatgtc atgttctcca tcgtctcccc gttccacctt gtactggttt 5760

ccaagggtag tcgtttaaaa gtaccacaaa aactgggtgg cttggaacaa cagaaattta 5820

ttgtttcaca gttctggagg ccagaagttc aaaatgaagt gttggcagaa acatgctgcc 5880

tctaaaggga ctgggaaagg atctgttcca ggcttccctc ctatcttctg gttgttcctt 5940

gccttctggc tgcgtaactc tagtcttcat ttggtgttct ccctgcatgc atggctttgt 6000

gtccaaattt ccttttttca tgaggccatc agtcatactg gattagggac ccactctact 6060

actgcaggat gacctcacct tcccaaatta catctgcaac aaccctattt ccaaagaagg 6120

ccacattctg aggtactggg ggttataact tcaacatgaa ttttttggag gaaacaattc 6180

aactcctaac acatctctac ccaacctctg taggttccct caatccacca aaatttttg 6240

gctccactgg attatctagc agttaggaaa ccaagatcat taaatgaatt caccgcaact 6300

acagtgagac tgactacctt agcttacctc tgtgaaagga gttaagccaa aggaatctgt 6360

ggaattttgg agagtttggg agcatttggg ggcaggaggc aaatgttctt cctttaaatc 6420

acaacactta gttctcttcc atttataaga ctcacccctc catcccaacc cctgcaccac 6480

aggacaagga agtgttcttg gtcttcaact ttcatccctg atggtgaaag cagttgctcc 6540

tgacctattt gcccaccagc ttctcctctg gagcctgagg cttctgatgc ctgcctggct 6600

ggttctcagt aagaaggtca agttcaacca gaggggagat gctgatgcct ttcagtactt 6660

aaatatgagt tcagaccctg gggcctggac ataagatttg gggtcccctg gatataagat 6720

ttctgaaaac actcagactg tggagacccc tgctgaggga gaagccccaa actgtggctt 6780

caggggaatg caccaaggct ctcattgagg ccaccttctc caacaagctc ccctcctgct 6840

tccccatggc tggcatggct gaggaaaaag gacactgagc acagcccgtg catgagcggc 6900

ttgccatgca acaggataaa acccataatg ccactcagca agccttggtt gtaaatctag 6960

tttgattaca tttgtaatca aatgatggcc atttgttctg tttctggttt gtgaaccaac 7020

tgaagacata agcagggcct cagctaaccc acaaatagca catgtgtgca aactggaaaa 7080

atgaaccctt cttctgggag gacgccagcc caggccaggt cacccggctt ggccagcaga 7140

acacagagta gattttggtc ccgtttgttc cccagtgggg tatctatcct tgtgcagggc 7200

acaagcctac atggtggctc tggtcatatc attagaaaat agacagaaat gggctgcaca 7260

ccagaatgaa tgaattgaat tgaaagggag gagtgatggt ggaaaaaaaa acaagtcaat 7320

tcatttagac tggtagaacc agaaccactg tgtagtacat ccaaacggtt aaaattccct 7380

ggaagatgtt acataatcct atcatggtgt ttatttatgg aaatctattt taaaaatttt 7440

atgtaatact gcacagtctg tttgcatgat gccttgtacg tagtagcaac tcagtaaata 7500

cttttgaat gaactagtat agtattttaa ttagctagtc ttcatgtact ggtacaaaag 7560

aacagtgtca tcttacagct gaagtcatag aggggaaata tcccactcaa gatcatataa 7620

cattccaggt actcaggatg aatggtttga ggactggtct gaattcttca aaggtttcag 7680

ctgtattaac attctccatc taataaactt tatcttgtca ttgca 7725

<210> 42

<211> 4033

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

cggcggccgc ggggcccggc gggcgcgacg ctgcctcctc accggcgcag gctaggaggg 60

ggcggcctga gtgccgtagc cgagccgggg ctggagcgcg cggtctgacc tacgagaaac 120

atggcaacca gcgccgtccc cagtgacaac ctccccacat acaagctggt ggtggtgggg 180

gatgggggtg tgggcaaaag tgccctcacc atccagtttt tccagaagat ctttgtgcct 240

gactatgacc ccaccattga agactcctac ctgaaacata cggagattga caatcaatgg 300

gccatcttgg acgttctgga cacagctggg caggaggaat tcagcgccat gcgggagcaa 360

tacatgcgca cgggggatgg cttcctcatc gtctactccg tcactgacaa ggccagcttt 420

gagcacgtgg accgcttcca ccagcttatc ctgcgcgtca aagacaggga gtcattcccg 480

atgatcctcg tggccaacaa ggtcgatttg atgcacttga ggaagatcac cagggagcaa 540

ggaaaagaaa tggcgaccaa acacaatatt ccgtacatag aaaccagtgc caaggaccca 600

cctctcaatg tcgacaaagc cttccatgac ctcgttagag taattaggca acagattccg 660

gaaaaaagcc agaagaagaa gaagaaaacc aaatggcggg gagaccgggc cacaggcacc 720

cacaaactgc aatgtgtgat cttgtgacag gcctgaggcc ctgggcacag tgacggtggc 780

ctggccagcc ctcgggaccc ctccccacct aactgcactg aaaccatttc taaccacaac 840

ccttggccca aggacttggt acaggaaggg agaagggcag gtgggcaggg agcagacagg 900

gtctggcttt gcccagaggg cacgggcttt cccacctctc aaagagacaa ggaagccacc 960

tgtaagcaga agcagcatcc aagtgcccct ggccccccca tgtgttgatt caacccggtt 1020

cctccccctc tctcggtggg tgtgttgttt attgtaacta catagtgttg gtttgatgtg 1080

gaagtgttta tccacataca aagtacaaaa caagccatga acaagcttct ttcccttacc 1140

ccccatccac aatgtctgag cttggatgtc ttttatagat ttttaaatta ttttagtgat 1200

tattatttta ttaaaggggt ctgggctcac tgcctggtga agtttcaagt gttcagcaga 1260

cctctctggt aacatatctg gaatattgtt gttgtttttt aaccgagttt tcccatcagt 1320

gccaaaactc aactcaatct gaaagtagag tgtctgagag gacagaaggt aatgggaact 1380

gtagctggag gcctcaggcc atgggtcaaa cctgggaggg aaagagaccc tacacatggc 1440

ctagaaatga gagaagagag aggtatttac ccagaggatt ttcctatggt tggggatgca 1500

aatattagaa aacagattgt attttgctga ggggagtggc tgtcatgagc atgtcagttc 1560

taaaaggggt tttcattatc ctggaaatgt ataaactaaa gtaagctgat tggctttgca 1620

aacatgttca tttgtttttc agacagtatg ggttaagttc tctgccctcc ccaggggtct 1680

gaggaggctc tgggtttctc agatctgtct cttgctgcgt tttcacatca gctgtgctgc 1740

ttggtgcctc tctgatacga atacactgac acgtcaaagt aacctaatgt ggacaccatc 1800

cagaaaactc cagttcatgc tggatcttaa ccaaaaatga ttcaatactg ttatcactaa 1860

aacagcacca agacctgaag ccatcttccc ttggagtcaa ctgactacca cctctataag 1920

cctagtcaat gagcagaccc cttccagtat ttgtaaaagt agtactaggt tgccttttg 1980

gcaattttta ttgacctgtt gaatcttgac tataaaatga tctgagaagt aaggaaggct 2040

gggctgatgt gtggctctca tataccttct gcaaggggggc agtctcccca gctccctgat 2100

gatgctcacc cccgcccccc cacctcaggt gctgctggtg tgagccaaag actggagttt 2160

ttccagctgg ggtgggagtg gagagacaac aggaacaacg ctgcaccaaa gaaaaggtca 2220

gaataaaagg cagcacagct ggtgacctta ttttctagat gttacaaatc aggtcactat 2280

gcaaactaga atatcctcag caggtggcct ggccactctg gagaaagaaa cccaaggaaa 2340

gtgagcaccc aactggatgc caagacaccc gggttctgaa aatgtgctgt gttcctacct 2400

cggcaagatc accagcactg aggggcccag ctggagaatg attctgctac aaaaggagac 2460

agttgagact tttgcttgtt ggaaatcaaa cttcttattt gtctaaattg ccccttttc 2520

tgttcctaaa aggaaggata agagagaaca ttccaggtga ggcacttcaa agtttcctta 2580

gaccctatag tgttaagagg tattttaaac actaaaagga caaagctctt cccaatcctt 2640

atgcttccct aagtggtatc tgcagcagtt tgttgtgtgc agtttgatgg cagctgcaaa 2700

ctggaggtga ggcggaggaa aggcaggtag gaaggagtaa ggatggagat gctcagaatc 2760

aagagcatgg cggagtagga gaagaagccc tgcacacagg gcagtgtcca cagccagaaa 2820

actcctgctg ggcaccaacc actacgagca taccccatgc ccaccgtgga gctgcaactc 2880

ctcgacagca ctgagtttga tagtctcact ggaagcagat cagctgatgt agaacagaga 2940

cctcggccat aaaggtgaga agacataggg atttcaacca cacagttggg acagaaggga 3000

cagtgcatct gttcatccat cctgcacttg gcccacgttg aactccatgg tgcctgagag 3060

agactagtta agggttggtc ttctgtatcc tctgctgttg agcctctggt aagctttcat 3120

ctcccatgaa ctcatttccc cataaatgaa atgggtaaat aatgccccat ttgtagaagt 3180

gggccctcat gactgaggta gcttccagat aggccagagt agagtgtaga gtgtgccccg 3240

tgacatccct ccatcttctc ctccattatc atctagcagg gtcagactgg gaaacctggt 3300

tggccacgcc acaccatgac cgaggagcca actgggactt ctggctgttt gacatcctca 3360

tgttcccgtt ggtcttccgg agaatagtgc taccctcaca tcccctggag cacagccttc 3420

ctgaaatgcc ctcaccccat gcctttgcca ttgtgtgctc tcagatttct tccactgttt 3480

gacaccctcc ttagagggct gctctttttt ttccagagat aatcctagcc atcctctcca 3540

ctcccacggc tggggacaat ggccacttac tacctgtgca ctttgccact cgggacacct 3600

ggatggtttc tcttaggact ttgcccacct ccttctcatg gcacttgctg tggaaaatgc 3660

ctggctggcc tcgtggggcc tgtctcactt ttccaggaga catgacccac taacgtggca 3720

actttaaccc aaaggcccct cagacatgtt acagcaaatc tggagccaca gacaggttcc 3780

ctccattggc agcccattgt gtttgaaatt ccatgtcggg tttacttgga atgaaagata 3840

cttgaattat tgtgcgcctg tgagcgccca gcttctgttt catagtctta acaggtggcc 3900

attgtcgtga aacgagtgat gcctgaagat ctcagtgatg tttgaacctt ctgtgtaact 3960

ttttattaag tctttgtatc tctcgactga ttaataaaga agagaaacac gtaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaa 4033

<210> 43

<211> 2960

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

aaatttagat tttgcaaacc tgtgcattga tgagagtgct attgaaacac attaagaaag 60

attttcaacg caggaatgtg tcatttcctt tcttcatgta ccagatgctg aaatactatg 120

agataaagat tttaggtttc aattgtaaag agagagaagt ggataaatca gtgctgcttt 180

ctttaggacg aaagaagtat ggagcagtgg gatcactttc acaatcaaca ggaggacact 240

gatagctgct ccgaatctgt gaaatttgat gctcgctcaa tgacagcttt gcttcctccg 300

aatcctaaaa acagcccttc ccttcaagag aaactgaagt ccttcaaagc tgcactgatt 360

gcccctttacc tcctcgtgtt tgcagttctc atccctctca ttggaatagt ggcagctcaa 420

ctcctgaagt gggaaacgaa gaattgctca gttagttcaa ctaatgcaaa tgatataact 480

caaagtctca cgggaaaagg aaatgacagc gaagaggaaa tgagatttca agaagtcttt 540

atggaacaca tgagcaacat ggagaagaga atccagcata ttttagacat ggaagccaac 600

ctcatggaca cagagcattt ccaaaatttc agcatgacaa ctgatcaaag atttaatgac 660

attcttctgc agctaagtac cttgttttcc tcagtccagg gacatgggaa tgcaatagat 720

gaaatctcca agtccttaat aagtttgaat accacattgc ttgatttgca gctcaacata 780

gaaaatctga atggcaaaat ccaagagaat accttcaaac aacaagagga aatcagtaaa 840

ttagaggagc gtgtttacaa tgtatcagca gaaattatgg ctatgaaaga agaacaagtg 900

catttggaac aggaaataaa aggagaagtg aaagtactga ataacatcac taatgatctc 960

agactgaaag attgggaaca ttctcagacc ttgagaaata tcactttaat tcaaggtcct 1020

cctggacccc cgggtgaaaa aggagatcga ggtcccactg gagaaagtgg tccacgagga 1080

tttccaggtc caataggtcc tccgggtctt aaaggtgatc ggggagcaat tggctttcct 1140

ggaagtcgag gactcccagg atatgccgga aggccaggaa attctggacc aaaaggccag 1200

aaaggggaaa aggggagtgg aaacacatta agaccagtac aactcactga tcatattagg 1260

gcagggccct cttaagatca ggtgggttgg gcgggacatc ctctgctacc atctcattaa 1320

aaggcccttc acctctggac aagtcatctg cacaactgac ttccaagatc cttttgtgac 1380

tcctccaaat gactttggtt cccgtgttgt acctgacttc cacatggcct tctctcctgg 1440

tccctggtgc tgtttgggcc tctgctccca tgctcatacc tcttcttact ccaattactc 1500

caccatcacc tctctcccct atcaccccca gcctggacac ctctcatgca cggactggag 1560

ggctgctcca accagtcctc agttctctgc cacccattga cctagagtct tgaacccaat 1620

ttaatttatt gggttctagg agaactgctg tgttctcacc ctaacttgga agagtgatgt 1680

ttcagtcaag caaagcgatt cctaccatac aatataacac ttgtgtgagg ctctgtccta 1740

aatatctcaa ttaccaatat gtggtttggt agtatttctc gccatgcttt gctcatgcgc 1800

aatgagacta caactagggt gtaaatttta agtatcccat ctaaaactca tacaatgata 1860

ggaaaaatcc atttgttttt catttgattt ttactgagga atcagctcaa tcttcaatga 1920

atactggtct ctttccaaag cattttgat caaagtaaag actgagtcaa gggctttttt 1980

tttttctttt tcttgtttta agagacagag ccttgttcta ttgcacaggc tggactacac 2040

gcattcacct agagtctaga acacaattta atttattggg ttctaggaga actgtcatga 2100

gtattgataa tatgagagtt ctttatattc aaacattatt ctcaaccaga gatagggatg 2160

tcatagaaga aaatccattc attcaatcat taattcacat gtccattatg tacctccatg 2220

agctggacat aacagctaat aagagataat tgtctctggt tttacagagc taattgtccc 2280

taagagatgt agacaaatga acaagcaatt acaatacatc taagctatac tgggggagga 2340

acagggctgg ataggtatgc agaggagata aaaaaatttt aattccttag aatatttttt 2400

aaaaattgat tcttatttta ccttctcatc ttcttatttt ccaaattaca gcatatatat 2460

atatatatat atatatatat atatatatat atatatatat attttttttt ttttttttt 2520

tttttttta agttttgaag tgtagtcgag cttgggcaat ttatccaacc catttaaacc 2580

aaaaataaaa cttttcatgt attacctggt catttcaaac aaaaatattt tgatcatgaa 2640

aaagaatacc aatattcttt tgttctaaaa atctcttatg ggattacatg ttatattttt 2700

ggtttctctc tactgatcaa cagactacat tttcacaact cttctttcct ttacgtttta 2760

acacacagac ccaagattca tactattaag attctagtag aactctagat ggtatgcctc 2820

tgtgtatctc agcattttta ttcccactct tgtataatga acatgttaac acctacctca 2880

cagggttgtt gtgaggatca agtaagatat tgtgtgtgtg aagatgctct gtgaaatcat 2940

aaagtccttt aaagatgtaa 2960

<210> 44

<211> 2088

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

gagctacttg aagaccaatt agagtccggg aagcgcggcg gggcctccag accggggcgg 60

gcttaagggt gacatctgcg ctttaaaggg tccgggtcag ctgactcccg actctgtgga 120

gtctagctgc cagggtcgcg gcagctgcgg ggagagatga ctggggagcg acccagcacg 180

gcgctcccgg acagacgctg ggggccgcgg attctgggct tctggggagg ctgtagggtt 240

tgggtgtttg ccgcgatctt cctgctgctg tctctggcag cctcctggtc caaggctgag 300

aacgacttcg gtctggtgca gccgctggtg accatggagc aactgctgtg ggtgagcggg 360

agacagatcg gctcagtgga caccttccgc atcccgctca tcacagccac tccgcggggc 420

actcttctcg cctttgctga ggcgaggaaa atgtcctcat ccgatgaggg ggccaagttc 480

atcgccctgc ggaggtccat ggaccagggc agcacatggt ctcctacagc gttcattgtc 540

aatgatgggg atgtccccga tgggctgaac cttggggcag tagtgagcga tgttgagaca 600

ggagtagtat ttcttttcta ctccctttgt gctcacaagg ccggctgcca ggtggcctct 660

accatgttgg tatggagcaa ggatgatggt gtttcctgga gcacaccccg gaatctctcc 720

ctggatattg gcactgaagt gtttgcccct ggaccgggct ctggtattca gaaacagcgg 780

gagccacgga agggccgcct catcgtgtgt ggccatggga cgctggagcg ggacggagtc 840

ttctgtctcc tcagcgatga tcatggtgcc tcctggcgct acggaagtgg ggtcagcggc 900

atcccctacg gtcagcccaa gcaggaaaat gatttcaatc ctgatgaatg ccagccctat 960

gagctcccag atggctcagt cgtcatcaat gcccgaaacc agaacaacta ccactgccac 1020

tgccgaattg tcctccgcag ctatgatgcc tgtgatacac taaggccccg tgatgtgacc 1080

ttcgaccctg agctcgtgga ccctgtggta gctgcaggag ctgtagtcac cagctccggc 1140

attgtcttct tctccaaccc agcacatcca gagttccgag tgaacctgac cctgcgatgg 1200

agcttcagca atggtacctc atggcggaaa gagacagtcc agctatggcc aggccccagt 1260

ggctattcat ccctggcaac cctggagggc agcatggatg gagaggagca ggccccccag 1320

ctctacgtcc tgtatgagaa aggccggaac cactacacag agagcatctc cgtggccaaa 1380

atcagtgtct atgggacact ctgagctgtg ccactgccac aggggtattc tgccttcagg 1440

actctgcctt caggaacacg ggtctgtaga gggtctgctg gagacgcctg aaagacagtt 1500

ccatcttcct ttagactcca gccttggcaa aatcaccttc cctttaccag ggaaatcact 1560

tcctttagga ctgaaagcta ggcgtcctct cccacaaaaa agtcctgccc tcatctgaga 1620

atactgtctt tccatatggc taagtgtggc cccaccaccc tctctgccct cccgggacat 1680

tgattggtcc tgtcttgggc aggtctagtg agctgtagaa ttgaatcaat gtgaactcag 1740

ggaactgggg aaggctgagc ctcctctttg gtgttgcggt aagataaccg acagggctgg 1800

tgaaagtccc cagatggcag gatatttggt ttcagagtaa ggactaggtg caccaccatg 1860

actgactatc aatcaaaatg tttgtaactt aaaatttta atgaaggata atgaatattt 1920

gtagagtctc tatggttctg tcaatgcaca tcttcgtgtc tgttttcctc atgtatcctt 1980

gtgagcctgg gtgagttctg gggagagacc tgatgtgcgt actgcctgtg aaaatctgac 2040

tttggcaaat caaatcctct tttccttttg aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2088

<210> 45

<211> 4827

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gaagggcaac acggggacct tgaagcgggg tcgcggcggc gccccagccc gggccaggga 60

gtcccggcag cggcacctcc cagaaagggc ggagccgacg acgccttctt ccttcctgac 120

cggcgcgcgc agcctgctgc cgcggtcagc gcctgctcct gctcctccgc tcctcctgcg 180

cggggtgctg aaacagcccg gggaagtaga gccgcctccg gggagcccaa ccagccgaac 240

gccgccggcg tcagcagcct tgcgcggcca cagcatgacc gctcgcggcc tggcccttgg 300

cctcctcctg ctgctactgt gtccagcgca ggtgttttca cagtcctgtg tttggtatgg 360

agagtgtgga attgcatatg gggacaagag gtacaattgc gaatattctg gcccaccaaa 420

accattgcca aaggatggat atgacttagt gcaggaactc tgtccaggat tcttctttgg 480

caatgtcagt ctctgttgtg atgttcggca gcttcagaca ctaaaagaca acctgcagct 540

gcctctacag tttctgtcca gatgtccatc ctgtttttat aacctactga acctgttttg 600

tgagctgaca tgtagccctc gacagagtca gtttttgaat gttacagcta ctgaagatta 660

tgttgatcct gttacaaacc agacgaaaac aaatgtgaaa gagttacaat actacgtcgg 720

acagagtttt gccaatgcaa tgtacaatgc ctgccgggat gtggaggccc cctcaagtaa 780

tgacaaggcc ctgggactcc tgtgtgggaa ggacgctgac gcctgtaatg ccaccaactg 840

gattgaatac atgttcaata aggacaatgg acaggcacct tttaccatca ctcctgtgtt 900

ttcagatttt ccagtccatg ggatggagcc catgaacaat gccaccaaag gctgtgacga 960

gtctgtggat gaggtcacag caccatgtag ctgccaagac tgctctattg tctgtggccc 1020

caagccccag cccccacctc ctcctgctcc ctggacgatc cttggcttgg acgccatgta 1080

tgtcatcatg tggatcacct acatggcgtt tttgcttgtg ttttttggag catttttgc 1140

agtgtggtgc tacagaaaac ggtattttgt ctccgagtac actcccatcg atagcaatat 1200

agctttttct gttaatgcaa gtgacaaagg agaggcgtcc tgctgtgacc ctgtcagcgc 1260

agcatttgag ggctgcttga ggcggctgtt cacacgctgg gggtctttct gcgtccgaaa 1320

ccctggctgt gtcattttct tctcgctggt cttcattact gcgtgttcgt caggcctggt 1380

gtttgtccgg gtcacaacca atccagttga cctctggtca gcccccagca gccaggctcg 1440

cctggaaaaa gagtactttg accagcactt tgggcctttc ttccggacgg agcagctcat 1500

catccgggcc cctctcactg acaaacacat ttaccagcca tacccttcgg gagctgatgt 1560

acccttttgga cctccgcttg acatacagat actgcaccag gttcttgact tacaaatagc 1620

catcgaaaac attactgcct cttatgacaa tgagactgtg acacttcaag acatctgctt 1680

ggcccctctt tcaccgtata acacgaactg caccattttg agtgtgttaa attacttcca 1740

gaacagccat tccgtgctgg accacaagaa aggggacgac ttctttgtgt atgccgatta 1800

ccacacgcac tttctgtact gcgtacgggc tcctgcctct ctgaatgata caagtttgct 1860

ccatgaccct tgtctgggta cgtttggtgg accagtgttc ccgtggcttg tgttgggagg 1920

ctatgatgat caaaactaca ataacgccac tgcccttgtg attaccttcc ctgtcaataa 1980

ttactataat gatacagaga agctccagag ggcccaggcc tgggaaaaag agtttattaa 2040

ttttgtgaaa aactacaaga atcccaatct gaccatttcc ttcactgctg aacgaagtat 2100

tgaagatgaa ctaaatcgtg aaagtgacag tgatgtcttc accgttgtaa ttagctatgc 2160

catcatgttt ctatatattt ccctagcctt ggggcacatg aaaagctgtc gcaggcttct 2220

ggtggattcg aaggtctcac taggcatcgc gggcatcttg atcgtgctga gctcggtggc 2280

ttgctccttg ggtgtcttca gctacattgg gttgcccttg accctcattg tgattgaagt 2340

catcccgttc ctggtgctgg ctgttggagt ggacaacatc ttcattctgg tgcaggccta 2400

ccagagagat gaacgtcttc aaggggaaac cctggatcag cagctgggca gggtcctagg 2460

agaagtggct cccagtatgt tcctgtcatc cttttctgag actgtagcat ttttcttagg 2520

agcattgtcc gtgatgccag ccgtgcacac cttctctctc tttgcgggat tggcagtctt 2580
cattgacttt cttctgcaga ttacctgttt cgtgagtctc ttggggttag acattaaacg 2640
tcaagagaaa aatcggctag acatcttttg ctgtgtcaga ggtgctgaag atggaacaag 2700
cgtccaggcc tcagagagct gtttgtttcg cttcttcaaa aactcctatt ctccacttct 2760
gctaaaggac tggatgagac caattgtgat agcaatattt gtgggtgttc tgtcattcag 2820
catcgcagtc ctgaacaaag tagatattgg attggatcag tctctttcga tgccagatga 2880
ctcctacatg gtggattatt tcaaatccat cagtcagtac ctgcatgcgg gtccgcctgt 2940

gtactttgtc ctggaggaag ggcacgacta cacttcttcc aaggggcaga acatggtgtg 3000
cggcggcatg ggctgcaaca atgattccct ggtgcagcag atatttaacg cggcgcagct 3060
ggacaactat acccgaatag gcttcgcccc ctcgtcctgg atcgacgatt atttcgactg 3120
ggtgaagcca cagtcgtctt gctgtcgagt ggacaatatc actgaccagt tctgcaatgc 3180
ttcagtggtt gaccctgcct gcgttcgctg caggcctctg actccggaag gcaaacagag 3240
gcctcagggg ggagacttca tgagattcct gcccatgttc ctttcggata accctaaccc 3300
caagtgtggc aaaaggggac atgctgccta tagttctgca gttaacatcc tccttggcca 3360

tggcaccagg gtcggagcca cgtacttcat gacctaccac accgtgctgc agacctctgc 3420
tgactttatt gacgctctga agaaagcccg acttatagcc agtaatgtca ccgaaaccat 3480
gggcattaac ggcagtgcct accgagtatt tccttacagt gtgttttatg tcttctacga 3540
acagtacctg accatcattg acgacactat cttcaacctc ggtgtgtccc tgggcgcgat 3600
atttctggtg accatggtcc tcctgggctg tgagctctgg tctgcagtca tcatgtgtgc 3660
caccatcgcc atggtcttgg tcaacatgtt tggagttatg tggctctggg gcatcagtct 3720
gaacgctgta tccttggtca acctggtgat gagctgtggc atctccgtgg agttctgcag 3780

ccacataacc agagcgttca cggtgagcat gaaaggcagc cgcgtggagc gcgcggaaga 3840
ggcacttgcc cacatgggca gctccgtgtt cagtggaatc acacttacaa aatttggagg 3900
gattgtggtg ttggcttttg ccaaatctca aattttccag atattctact tcaggatgta 3960
tttggccatg gtcttactgg gagccactca cggattaata tttctccctg tcttactcag 4020
ttacataggg ccatcagtaa ataaagccaa aagttgtgcc actgaagagc gatacaaagg 4080
aacagagcgc gaacggcttc taaatttcta gccctctcgc agggcatcct gactgaactg 4140
tgtctaaggg tcggtcggtt taccactgga cgggtgctgc atcggcaagg ccaagttgaa 4200

caccggatgg tgccaaccat cggttgtttg gcagcagctt tgaacgtagc gcctgtgaac 4260

tcaggaatgc acagttgact tgggaagcag tattactaga tctggaggca accacaggac 4320

actaaacttc tcccagcctc ttcaggaaag aaacctcatt ctttggcaag caggaggtga 4380

cactagatgg ctgtgaatgt gatccgctca ctgacactct gtaaaggcca atcaatgcac 4440

tgtctgtctc tccttttagg agtaagccat cccacaagtt ctataccata tttttagtga 4500

cagttgaggt tgtagataca ctttataaca ttttatagtt taaagagctt tattaatgca 4560

ataaattaac tttgtacaca tttttatata aaaaaacagc aagtgatttc agaatgttgt 4620

aggcctcatt agagcttggt ctccaaaaat ctgtttgaaa aaagcaacat gttcttcaca 4680

gtgttcccct agaaaggaag agatttaatt gccagttaga tgtggcatga aatgagggac 4740

aaagaaagca tctcgtaggt gtgtctactg ggttttaact tatttttctt taataaaata 4800

cattgttttc ctaaaaaaaa aaaaaaa 4827

<210> 46

<211> 2393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

attcttctat tagataacag tagctattta aatacttctg cagaagctca catattttta 60

gtttgttgaa gttcgtgact gcttcactct ctcattctta gcttgaattt ggaaatgact 120

tttgatgacc taaagatcca gactgtgaag gaccagcctg atgagaagtc aaatggaaaa 180

aaagctaaag gtcttcagtt tctttactct ccatggtggt gcctggctgc tgcgactcta 240

ggggtccttt gcctgggatt agtagtgacc attatggtgc tgggcatgca attatcccag 300

gtgtctgacc tcctaacaca agagcaagca aacctaactc accagaaaaa gaaactggag 360

ggacagatct cagcccggca acaagcagaa gaagcttcac aggagtcaga aaacgaactc 420

aaggaaatga tagaaaccct tgctcggaag ctgaatgaga aatccaaaga gcaaatggaa 480

cttcaccacc agaatctgaa tctccaagaa acactgaaga gagtagcaaa ttgttcagga 540

cttcatccag caagcaattt cctattccag ttttccattc tggatggggc tgtctcggag 600

gaaccccagc tacccatggc tctgggagga cggttctcct ttgatgcccc acttatttag 660

agtccgaggc gctgtctccc agacataccc ttcaggtacc tgtgcatata tacaacgagg 720

agctgtttat gcggaaaact gcattttagc tgccttcagt atatgtcaga agaaggcaaa 780

cctaagagca cagtgaattt gaaggctctg gaagaaaaga aaaaagtctt tgagttttat 840

tctggaattt aagctattct ttgtcacttg ggtgccaaac atgagagccc agaaaactgt 900

catttagctg gctgcagaac tcctttgcag aaactggggt tccaggtgcc tggcaccttt 960

atgtcaacat ttttgattct agctacctgt attatttcac ctagcttgtc ccaagcttcc 1020

ctgccagcct gaagtccatt ttccccttttt tattttaaaa tttgactcct cttcaagctt 1080

gaaaaccctc tgaactcagt cttctttacc tcattatcac cttcccctca cactcctaaa 1140

attgcatgaa agacagaaca tggagaactt gctcaagtgc aggcagagag caaaaagggg 1200

aaatatgtct gggaaaaagt gcacgtgaag aaacaaagaa ggacagaggc cattccgaaa 1260

tcaagaaact catgttctta actttaaaaa aggtatcaat ccttggtttt taaactgtgg 1320

tccatctcca gactctacca cttacggaca gacagacaga cagacacaca cacacacaca 1380

cacacacatt ttgggacaag tggggagccc aagaaagtaa ttagtaagtg agtggtcttt 1440

tctgtaagct aatccacaac ctgttaccac ttcctgaatc agttattatt tcttcatttt 1500

tttttctacc agaggacaga ttaatagatt taacccttca caacagttct tgttagaatc 1560

atgggatgtg tggcccagag gtaagaatag aatttctttc cctaaagaac atacctttg 1620

tagatgaact cttctcaact ctgttttgct atgctataat tccgaaacat acaagacaaa 1680

aaaaatgaag acactcaatc tagaacaaac taagccaggt atgcaaatat cgctgaatag 1740

aaacagatgg aattagaaat atatcttcta tttttaggct tctatttcct ttccacccac 1800

tcttcacagg ctattctact ttaaaggaag ccttttttatt ttgctgcaca caatctagca 1860

ggaatctttt ttttttttta agagctgtgt catccttatg taggcaagag atgtttgctt 1920

ttgttaaaag ctttattgag atataattaa cataaaataa actgaacata tttaaagtgt 1980

actatttgat aagttttcac accttgtgga gaacatgcat actacaatta agagagtgaa 2040

catatccatc atccctcaaa gtgtcacaat gctcctcctg atgactcctc cccagaaaac 2100

caccaatcgg ctttcatttt gcattttgta gttttatgtg aatggaatca tatagtatgt 2160

ctttttttttt tgtctggctt ctttcacttt gcataattat tttgagattc atatgtctcc 2220

atcttgatgc tcgtatgaat tcattctttt aaatgttgaa tattcccttg tatggatata 2280

ccacaattca tttacccatt tacttgttga tgacatttgg gttgttttag ttttgggata 2340

ttacaaataa agctgctgtg aacatttgtg tacaagaaaa aaaaaaaaaa aaa 2393

<210> 47

<211> 1945

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

ataaatttga gtcagcacca gcgacagctc tgcagtcctc ctatgtggta ctgatcaggt 60

ggttgcagag cttcagctca cagcaacaca atgcagctga gcaggcaagc acagcccaca 120

gccagaaaca gttccgactc tacagaacaa gacgaccttt aagtttccca gagaaaatga 180

gatgctgatg ttgaagacga caccacggct ttgatggaat atcagatatt gaaaatgtct 240

ctctgcctgt tcatccttct gtttctcaca cctggtattt tatgcatttg tcctctccaa 300

tgtatatgca cagagaggca caggcatgtg gactgttcag gcagaaactt gtctacatta 360

ccatctggac tgcaagagaa tattatacat ttaaacctgt cttataacca ctttactgat 420

ctgcataacc agttaaccca atataccaat ctgaggaccc tggacatttc aaacaacagg 480

cttgaaagcc tgcctgctca cttacctcgg tctctgtgga acatgtctgc tgctaacaac 540

aacattaaac ttcttgacaa atctgatact gcttatcagt ggaatcttaa atatctggat 600

gtttctaaga acatgctgga aaaggttgtc ctcattaaaa atacactaag aagtctcgag 660

gttctcaacc tcagtagtaa caaactttgg acagttccaa ccaacatgcc ctccaaacta 720

catatcgtgg acctgtctaa taattctttg acacaaattc ttccaggtac attaataaac 780

ctgacaaatc tcacacatct ttacctgcac aacaataagt tcacattcat tccagaccaa 840

tcttttgacc aactctttca gttgcaagag ataacccttt acaataacag gtggtcatgt 900

gaccacaaac aaaacattac ttacttactg aagtggatga tggaaacaaa agcccatgtg 960

atagggactc catgttctac ccaaatatca tctttaaagg aacataacat gtatcccaca 1020

ccttctggat ttacctcaag cttattcact gtaagtggga tgcagacagt ggacaccatt 1080

aactctctga gtgtggtaac tcaacccaaa gtgaccaaaa tacccaaaca atatcgaaca 1140

aaggaaacaa cgtttggtgc cactctaagc aaagacacca cctttactag cactgataag 1200

gcttttgtgc cctatccaga agatacatcc acagagacta tcaattcaca tgaagcagca 1260

gctgcaactc taactattca tctccaagat ggaatggtca caaacacaag cctcactagc 1320

tcaacaaaat catccccaac acccatgacc ctaagtatca ctagtggcat gccaaataat 1380

ttctctgaaa tgcctcaaca aagcacaacc cttaacttat ggagggaaga gacaaccaca 1440

aatgtaaaga ctccattacc ttctgtggca aatgcttgga aagtaaatgc ttcatttctc 1500

ttattgctca atgttgtggt catgctggct gtctgagggt ctgcattttc tgaaactaat 1560

gaaagcactc ctccctgatg tacagttggg aaaatatgtc catatctaac cagtgattcg 1620

agctatattt aagtattcaa gaaagccagt cttaacattt ctaactctga tgtaaatgaa 1680

gtaacttgtc ttaaataaaa gaaatgcaca atgtcttggt acttgctgct attttactgt 1740

cttaattaag taaactaatg agtttctttt ataaaaaaaa tgaaatgttt taaggcttca 1800

atttattgca caaaatataa agcatctaaa ctttaatatg tattttatgt atgtttacac 1860

tgtcaaacat ctggaaaata aaaggtctat gctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1945

<210> 48

<211> 2091

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

aagtgctggg atgacaggtg tgagccaccg cccccggccc ctcgcccgcc ttttgaagga 60

gcctttcgtc ctcaagggcg aggccactcc ccccccgcga gttccatgcc ccctagaggg 120

tcatcgttcc cgacggggag gtggcgccct ccccccgggcc ccgggccccg accgcccgtg 180

ctgcctcctt ccgggccctc ctccgcgatg acggcgccgc cagcaggcca ggcggactgg 240

gcggggctcc gagcggggac tgggacccag accgactagg ggactgggag cgggcggcgc 300

ggccatggcg ggctgctgcg ccgcgctggc ggccttcctg ttcgagtacg acacgccgcg 360

catcgtgctc atccgcagcc gcaaagtggg gctcatgaac cgcgccgtgc aactgctcat 420

cctggcctac gtcatcgggt gctaccatcc ccatttggca gaagtggaaa tggagtcccc 480

tagaaggtgg gtgtttgtgt gggaaaaggg ctaccaggaa actgactccg tggtcagctc 540

cgttacgacc aaggtcaagg gcgtggctgt gaccaacact tctaaacttg gattccggat 600

ctgggatgtg gcggattatg tgataccagc tcaggaggaa aactccctct tcgtcatgac 660

caacgtgatc ctcaccatga accagacaca gggcctgtgc cccgagattc cagatgcgac 720

cactgtgtgt aaatcagatg ccagctgtac tgccggctct gccggcaccc acagcaacgg 780

agtctcaaca ggcaggtgcg tagctttcaa cgggtctgtc aagacgtgtg aggtggcggc 840

ctggtgcccg gtggaggatg acacacacgt gccacaacct gctttttaa aggctgcaga 900

aaacttcact cttttggtta agaacaacat ctggtatccc aaatttaatt tcagcaagag 960

gaatatcctt cccaacatca ccactactta cctcaagtcg tgcatttatg atgctaaaac 1020

agatcccttc tgccccatat tccgtcttgg caaaatagtg gagaacgcag gacacagttt 1080

ccaggacatg gccgtggagg gaggcatcat gggcatccag gtcaactggg actgcaacct 1140

ggacagagcc gcctccctct gcttgcccag gtactccttc cgccgcctcg atacacggga 1200

cgttgagcac aacgtatctc ctggctacaa tttcaggttt gccaagtact acagagacct 1260

ggctggcaac gagcagcgca cgctcatcaa ggcctatggc atccgcttcg acatcattgt 1320

gtttgggaag gcagggaaat ttgacatcat ccccactatg atcaacatcg gctctggcct 1380

ggcactgcta ggcatggcga ccgtgctgtg tgacatcata gtcctctact gcatgaagaa 1440

aagactctac tatcgggaga agaaatataa atatgtggaa gattacgagc agggtcttgc 1500

tagtgagctg gaccagtgag gcctacccca cacctgggct ctccacagcc ccatcaaaga 1560

acagagagga ggaggaggga gaaatggcca ccacatcacc ccagagaaat ttctggaatc 1620

tgattgagtc tccactccac aagcactcag ggttccccag cagctcctgt gtgttgtgtg 1680

caggatctgt ttgcccactc ggcccaggag gtcagcagtc tgttcttggc tgggtcaact 1740

ctgcttttcc cgcaacctgg ggttgtcggg ggagcgctgg cccgacgcag tggcactgct 1800

gtggctttca gggctggagc tggctttgct cagaagcctc ctgtctccag ctctctccag 1860

gacaggccca gtcctctgag gcacggcggc tctgttcaag cactttatgc ggcaggggag 1920

gccgcctggc tgcagtcact agacttgtag caggcctggg ctgcaggctt ccccccgacc 1980

attccctgca gccatgcggc agagctggca tttctcctca gagaagcgct gtgctaaggt 2040

gatcgaggac cagacattaa agcgtgattt tcttaaaaaa aaaaaaaaaa a 2091

<210> 49

<211> 4185

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

cggccgcgag cgcagtggtg tggagcgcgc cgggtcccgg agccggctgt ctgagggatg 60

gacgagacga gcccactagt gtcccccgag cgggcccaac ccccggacta caccttcccg 120

tcgggctcgg gcgctcactt tccgcaggtg cccgggggcg cggtccgagt ggcggcggcg 180

gccggctcgg gcccctctcc gccaggctcg ccgggccacg accgcgagcg gcagccactg 240

ttggatcggg cccggggcgc ggcggcccag ggccagaccc aaaccgtggc ggcgcaggcc 300

caggctctgg ccgctcaggc cgcggcggca gcccacgccg ctcaggccca ccgcgagcgg 360

aacgagttcc cggaggatcc tgagttcgag gcggtggtgc ggcaggccga gctggccatc 420

gagcgctgca tctttcccga gcgcatctac cagggctcca gcggaagcta cttcgtcaag 480

gaccctcagg ggaggatcat tgctgtcttc aaacccaaga atgaagagcc ctatgggcat 540

cttaatccta agtggaccaa gtggctgcag aagctgtgct gtccttgctg ctttggccgt 600

gactgccttg tccttaacca gggctatctc tcagaagcag gggccagcct ggtggaccaa 660

aaactggaac tcaacattgt tccccgtaca aaggtagtat acctggccag tgagaccttc 720

aactatagtg ccattgaccg agtgaagtcc aggggcaagc ggcttgcact agagaaagtg 780

ccaaaagttg gacagcggtt taaccgcatc gggctaccac caaaggttgg ttcattccag 840

ctctttgttg aaggctacaa agatgcagac tattggctgc ggcgttttga agcagaacct 900

cttcctgaga acactaaccg gcaactactg ctccagtttg agcggttggt ggtgctggat 960

tacatcatcc gcaacactga tcgaggcaat gacaactggc tgattaaata tgactgtcca 1020

atggatagtt ctagctctcg ggacacagac tgggtggtgg tgaaggagcc tgttatcaag 1080

gtggctgcca tagacaatgg gctggccttc ccactgaagc atcctgactc ctggagggca 1140

tatccttttt actgggcctg gttgccccag gcgaaagtcc cattttctca ggagatcaaa 1200

gatctgatcc ttccaaagat atcggaccct aacttcgtca aggacttgga agaggaccta 1260

tatgaactct tcaagaaaga tcctggtttc gacaggggcc agttccataa gcagattgct 1320

gtcatgcggg gccagatctt aaatctgacc caggccttga aagacaacaa gagtcccctg 1380

cacctcgtcc agatgccacc tgtgattgtc gagacggccc gttcccacca gcggtcttct 1440

agcgagtcct acacacagag ctttcagagc cggaagccct tcttttcatg gtggtagctc 1500

cagaggcagg cagaggaaat attgtcagag actggtggga ggaagcctgg ggagtggggt 1560

gcaggaaaag ccagagaagc cggtggagag cagcaccttt aagagccctc tctctctgct 1620

tgccaccctg ctcagagctt tccacccaca gggagaagca caatcaggaa cagtgagtgc 1680

tcctcgccct tctgatgtgg gggaggctgg agctccatgc acgtagtcca gatgcctggg 1740

aaggaacatc tcccttccag catctgctgg tagcaggctg ggacagtccc ttccttccct 1800

gaaaccctgc tctattgcaa ttccctatta tattctgcat cagaaaaaca aacaaaacaa 1860

aaacaacttt aaatgcttgt agcagaaccc cgggtcatct catgtcagaa acctttaatc 1920

caggcctaaa tttgcataga cctgacattc agctgccttg cagttgcttc ctcccatgag 1980

ccaaggtggt gtcagagggc aactggatga ctcgcagtac cacagcactg ggacagacag 2040

aagccacacc tttcttttgg gtttttgcca agcctcctcc atctcccatc agtgctgtgg 2100

gctggctgca agcctcgaaa cagttctcct ggaagggagg tttttgcttt acccccgcca 2160

gcacttccgc acacaatcat agagaacctc tctgctctct gctggcctac agcttgtctg 2220

tttctcaagc agaggcagga agagctagtc ttagcattta tattttaata ggaagttgac 2280

tcccagcatg taaaagtgat ccacgcagcc ggagtgtatg ccgggagcta agtggtctat 2340

gggtgaacat atcccacctt gcttcctgag tccttggtcc caatcttctc atttgttcct 2400

ctcgttttaa atttttttccc cccaactctt ttgatgtaag agttcagttt gtcttcggga 2460

gtgggtctct gcaagggctc tgggatgagt cttggcttcc aagaggacag gctattaggt 2520

tcttggactt ttttctgtgc taccgctgct gcttggtgga agtaacagga cgtggattct 2580

gcctcataag tggcagtttc ccttttctct ctgacttgtc ctaggccgat ttctctatgg 2640

cttccctgag aaaggtgagg cccaaaggag agaggccttc aaactgtccc aggtcctgcg 2700

cagctcagtg cgtatcttct tgcttccatg tgtcttttcc cctgctgcct cactccccac 2760
ccccacttgc caggtgtttg agccatttct acaccaaagc aaagtacggc ctcaggaggg 2820
agtaaaaagg gtgccatctg tgtctggagg ggcagctgtg ttcatgccct gtgctactgg 2880
acatttcaca attctggcac cttgcgattg gtcagtcaac ctcagaaagt aactatcttg 2940
aaggtttgaa aaacaaccaa agaaagggag tgaggactat ggctgcatgt cctctgcttg 3000
cccggctgca gagcagagat gtgcagccct ctggtcagct ggtccaggct ggtccccgcc 3060
ggtccccttc cagtccagcc accaagagtc cacttgtccc gggcttccac ctggctgaca 3120

ggaagaattt ctgagagctg gatgtgcatg ccctgtggac gaaggtacag ctcgcctgcc 3180
tgccccaatc ccagccccga caatcacatg cagctgactc ggacactggc cttgggaaca 3240
atgttcgaga gaacacttgc cccttgactg taggagccag aaggggaccc aggtgtgcat 3300
agctctctgt agacattttt acccaaacct gttggtaaag tgcccatctg gtgctcaaga 3360
gagcctgggg gtctaacagg gagcccggct gcctcacctg gccacagcct ccacaccaga 3420
tctccacatt gtcttgatcc agaccagctc tgtgatcaga aggaaattgg gtccagtgta 3480
ggagagagct ggtcctgggc ctggcaggca agagtgtggg catcctttcc tggcctttct 3540

ccactctccc tcaagcctgt gctcaggttg ccttgaatgt ggactctgga agagccaggg 3600
gcccagaatg ccgggggagg cttctgagtg gcactcatgg aacaccgtcc ctctgccagc 3660
cataggccct gcctccagtg tcagggaatg gaggctgggc tgcgagagtg ttgctgcccc 3720
ctgtgtcatt cttctaatcc aatgtagaaa ttgtacgtaa tgtatttaaa tcaacgcaaa 3780
tgtatgaata acaaatacag ttctgacctt ttttgtccag tttctttggg ggaaggaaga 3840
caaagaaggt aggaacggaa ttttgagggc aaagaaacct gtgtttccat ggaattgctg 3900
agacgtggct cctggggcta tttctcccta ataaaggatg atccaggtcc tcatttccaa 3960

agtcccaatg ctctgaaaac caaaagtatt ttcataaccc atttgaaacc aaacctgacc 4020
tgaacttaca ctgataggaa gctatgggta attatgatgt gttcctttta gtgtgattct 4080
ttgttgcaga aatgtcaata tattttatga catggttccc tactagggat tatacagtat 4140
ttgctgacta cttcctaaga gccaaaaata aaaaatctga attcc 4185

<210> 50

<211> 1455

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

gccgagccag ccccttcacc accagccggc cgcgccccgg gaagggaagt ttgtggcgga 60

ggaggttcgt acgggaggag ggggaggcgc ccacgcatct ggggctgact cgctctttcg 120

caaaacgtct gggaggagtc cctggggcca caaaactgcc tccttcctga ggccagaagg 180

agagaagacg tgcagggacc ccgcgcacag gagctgccct cgcgacatgg gtcacccgcc 240

gctgctgccg ctgctgctgc tgctccacac ctgcgtccca gcctcttggg gcctgcggtg 300

catgcagtgt aagaccaacg gggattgccg tgtggaagag tgcgccctgg gacaggacct 360

ctgcaggacc acgatcgtgc gcttgtggga agaaggagaa gagctggagc tggtggagaa 420

aagctgtacc cactcagaga agaccaacag gaccctgagc tatcggactg gcttgaagat 480

caccagcctt accgaggttg tgtgtgggtt agacttgtgc aaccagggca actctggccg 540

ggctgtcacc tattcccgaa gccgttacct cgaatgcatt tcctgtggct catcagacat 600

gagctgtgag aggggccggc accagagcct gcagtgccgc agccctgaag aacagtgcct 660

ggatgtggtg acccactgga tccaggaagg tgaagaaggg cgtccaaagg atgaccgcca 720

cctccgtggc tgtggctacc ttcccggctg cccgggctcc aatggtttcc acaacaacga 780

caccttccac ttcctgaaat gctgcaacac caccaaatgc aacgagggcc caatcctgga 840

gcttgaaaat ctgccgcaga atggccgcca gtgttacagc tgcaagggga acagcaccca 900

tggatgctcc tctgaagaga ctttcctcat tgactgccga ggccccatga atcaatgtct 960

ggtagccacc ggcactcacg aacgctcact ctggggaagc tggttgccat gtaaaagtac 1020

tactgccctg agaccaccat gctgtgagga agcccaagct actcatgtat aaatgccatg 1080

tggagataga gccccagatg tttcagccat ctcagcccag gcaccagaca agtgggtgaa 1140

gaagccacct tggacatgta gccccagcag atgtgatata gagaagaaac aggaaacttg 1200

gctatattag tttcctaggg ctgcctgtga taaattatta caaactttat aaactaacac 1260

attgtgtgcc tatatcaaaa catcatggaa ggacaggcac agtggctcat gcctgtagtc 1320

ctagcacttt gggagggtga gaaaggaaga tctcttgagc tcaggagttc aagatcagcc 1380

tgggcaacac agtgagacct catctccact aaaaataaaa aaaaattggc tggaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaa 1455

<210> 51

<211> 1828

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

cagttacagg gagcaccacc agggaacatc tcggggagcc tggttggaag ctgcaggctt 60

agtctgtcgg ctgcgggtct ctgactgccc tgtggggagg gtcttgcctt aacatccctt 120

gcatttggct gcaaagaaat ctgcttggaa gaaggggtta cgctgtttgg ccgggcagaa 180

actccgctga gcagaacttg ccgccagaat gctcctcctg ttgctgagta tcatcgtcct 240

ccacgtcgcg gtgctggtgc tgctgttcgt ctccacgatc gtcagccaat ggatcgtggg 300

caatggacac gcaactgatc tctggcagaa ctgtagcacc tcttcctcag gaaatgtcca 360

ccactgtttc tcatcatcac caaacgaatg gctgcagtct gtccaggcca ccatgatcct 420

gtcgatcatc ttcagcattc tgtctctgtt cctgttcttc tgccaactct tcaccctcac 480

caaggggggc aggttttaca tcactggaat cttccaaatt cttgctggtc tgtgcgtgat 540

gagtgctgcg gccatctaca cggtgaggca cccggagtgg catctcaact cggattactc 600

ctacggtttc gcctacatcc tggcctgggt ggccttcccc ctggcccttc tcagcggtgt 660

catctatgtg atcttgcgga aacgcgaatg aggcgcccag acggtctgtc tgaggctctg 720

agcgtacata gggaagggag gaagggaaaa cagaaagcag acaaagaaaa aagagctagc 780

ccaaaatccc aaactcaaac caaaccaaac agaaagcagt ggaggtgggg gttgctgttg 840

attgaagatg tatataatat ctccggttta taaaacctat ttataacact ttttacatat 900

atgtacatag tattgtttgc tttttatgtt gaccatcagc ctcgtgttga gccttaaaga 960

agtagctaag gaactttaca tcctaacagt ataatccagc tcagtatttt tgttttgttt 1020

tttgtttgtt tgttttgttt tacccagaaa taagataact ccatctcgcc ccttcccttt 1080

catctgaaag aagatacctc cctcccagtc cacctcattt agaaaaccaa agtgtgggta 1140

gaaaccccaa atgtccaaaa gccctttttct ggtgggtgac ccagtgcatc caacagaaac 1200

agccgctgcc cgaacctctg tgtgaagctt tacgcgcaca cggacaaaat gcccaaactg 1260

gagcccttgc aaaaacacgg cttgtggcat tggcatactt gcccttacag gtggagtatc 1320

ttcgtcacac atctaaatga gaaatcagtg acaacaagtc tttgaaatgg tgctatggat 1380

ttaccattcc ttattatcac taatcatcta aacaactcac tggaaatcca attaacaatt 1440

ttacaacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg taatataaat ggtttataac 1500

tgcttttgta cctagctagg ctgctattat tactataatg agtaaatcat aaagccttca 1560

tcactcccac atttttctta cggtcggagc atcagaacaa gcgtctagac tccttgggac 1620

cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt gcctccaagg actgtctggc 1680

aatgacttgt attggccacc aactgtagat gtatatatgg tgcccttctg atgctaagac 1740

tccagacctt ttgtttttgc tttgcatttt ctgattttat accaactgtg tggactaaga 1800

tgcattaaaa taaacatcag agtaactc 1828

<210> 52

<211> 3324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

gacctcgtga aataaaagtg cagaaaacaa acccaggcga tcacagcagc agccgccgcg 60

gcagcagcac caacagcagg aggagcagga ggagccggag gaggaggagg aggaggaggc 120

aaagttagag ttggggctgg cgctccggag ttgctgggct cagcgcagct cccattcatt 180

aaggaaccag ctgcggagga aggtggccga gcgcccgcgc tgcccactcg ctcgctcgcg 240

cactcagacg cgcgccacaa cagcgcgccc caagctgcgc agctctgcaa aagtttctgc 300

tcgggatctg gctctcttcc ccttggactt tagaacgatt tagggttgac agaggaaagc 360

agaggcgcgc aggaggagca gaaaacacca ccttctgcag ttggaggcag gcagccccgg 420

ctgcactcta gccgccgcgc ccggagccgg ggccgacccg ccactatccg cagcagcctc 480

ggccaggagg cgacccgggc gcctgggtgt gtggctgctg ttgcgggacg tcttcgcggg 540

gcgggaggct cgcgccgcag ccagcgccat gcaaaactac aagtacgaca aagcgatcgt 600

cccggagagc aagaacggcg gcagcccggc gctcaacaac aacccgagga ggagcggcag 660

caagcgggtg ctgctcatct gcctcgacct cttctgcctc ttcatggcgg gcctcccctt 720

cctcatcatc gagacaagca ccatcaagcc ttaccaccga gggttttact gcaatgatga 780

gagcatcaag tacccactga aaactggtga gacaataaat gacgctgtgc tctgtgccgt 840

ggggatcgtc attgccatcc tcgcgatcat cacgggggaa ttctaccgga tctattacct 900

gaagaagtcg cggtcgacga ttcagaaccc ctacgtggca gcactctata agcaagtggg 960

ctgcttcctc tttggctgtg ccatcagcca gtctttcaca gacattgcca aagtgtccat 1020

agggcgcctg cgtcctcact tcttgagtgt ctgcaaccct gatttcagcc agatcaactg 1080

ctctgaaggc tacattcaga actacagatg cagaggtgat gacagcaaag tccaggaagc 1140

caggaagtcc ttcttctctg gccatgcctc cttctccatg tacactatgc tgtatttggt 1200

gctatacctg caggcccgct tcacttggcg aggagcccgc ctgctccggc ccctcctgca 1260

gttcaccttg atcatgatgg ccttctacac gggactgtct cgcgtatcag accacaagca 1320

ccatcccagt gatgttctgg caggatttgc tcaaggagcc ctggtggcct gctgcatagt 1380

tttcttcgtg tctgacctct tcaagactaa gacgacgctc tccctgcctg cccctgctat 1440

ccggaaggaa atcctttcac ctgtggacat tattgacagg aacaatcacc acaacatgat 1500

gtaggtgcca cccacctcct gagctgtttt tgtaaaatga ctgctgacag caagttcttg 1560

ctgctctcca atctcatcag acagtagaat gtagggaaaa acttttgccc gactgatttt 1620

taaaaaggaa aaaaaaaatg ttttactatg tggccttcca aaataggtag tgtttgccta 1680

tgtggaaaca acagcaaact aacaccaagt gccagagtcc tggatgtgca attggtttaa 1740
gtgttcatgt tctagtgaac acagcttgtt caggaacaaa cactaaaacg atttgagtag 1800
aggctgctgg tcacctttg tgacctgagg aatcccaggc ctgtgagaaa agcaaaaatt 1860
cacattgcag cacatgatgc cagaaatagc actgaatcaa gaaaatagcc attgcggagc 1920
tgccctcttg agtctttctg tccatcccat tctattctgt actgtgactt tagttcagga 1980
agttttgttt tgtgttttaa ataaaaggaa agagcaagtt tgctcagtca agtgatcaga 2040
tcccgaatct agattcccag ttctaaggcc ttatcacctc ccctgcccat aggccaacaa 2100

ccatagttcc tcacattagt gattagcaga ctctttgtgg acgagtgaat ttcacaaaca 2160
gcacaatttc agaagaaatc gagggcacag gccctcactt ttcttctttt gacgcatcat 2220
cctgtgatgt tgaaatgtca attgcaggat gctgatgttg tgcacgtcaa tcaccgggca 2280
cttgcatact cttagaaaca gttcgacttc ggttactgcc ttctcccttg aaatccttgc 2340
tgcgtgccca ccaggatttc ctgtgagggc ccaggaatga gcaaggcatg gtctgccacc 2400
agctgacgga aagcagcctt ctgtacaaca gatgggaggg tgaaggggggc agaatgaaaa 2460
tcgaaccaac cttttagctg ttgcaaatca gaaggagcca gagaagcagg cagtctcatg 2520

catgagaggt taccccttcag gatgacagag ctgagggtct ttgtaggagt tgctcttgct 2580
gtgtaaagca ctattgtctt ggggttgagc cctagggcag ttcttggtag gttctgctgg 2640
gcagaacata tgggttaaat ctcggtagag agtttccctc atcctctatc cgtaagtgtc 2700
cttccatgca aggtcccact ctaggtgata gacagggacc ccttctactg aacctttgag 2760
gaaaggagga aggaagaaat gcgtttagat cttggatgca gacctttcaa agggttaaat 2820
gtaaccatat ggatcaacca catgcacatc cttactacag aatccgtcct ttcatttcaa 2880
cttatagcaa gctatgattt ttatatataa atattatata aataatgtat aaaacattaa 2940

aagttaacta tgtaagatat tatttctgaa acaatttagc tatatccact atgattataa 3000
actgtgtctc gacctgtgtt atttacatta gctgcttaaa aaagcattga gttaattttt 3060
ttaaatatca actaaaatat catagttctg tggtagacat tgttttataa tgaaataact 3120
gcaactagag aaaactgtat aaaaacatta aattgtcagt atttttgtaa ggttccattt 3180
tgtaaagaga ataatattca aagacttttg tagcatacaa agtgaaaact tgtatctgcg 3240
aaactatact tgtattaaat gtgcttttta aataaaagct cgtaacacaa ctaattaagg 3300
acttgcaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3324

<210> 53

<211> 6107

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

aaatgacgac aacggtgagg gttctcgggc ggggcctggg acaggcagct ccggggtccg 60

cggtttcaca tcggaaacaa aacagcggct ggtctggaag gaacctgagc tacgagccgc 120

ggcggcagcg gggcggcggg gaagcgtata cctaatctgg gagcctgcaa gtgacaacag 180

cctttgcggt ccttagacag cttggcctgg aggagaacac atgaaagaaa gaacctcaag 240

aggctttgtt ttctgtgaaa cagtatttct atacagttgc tccaatgaca gagttacctg 300

caccgttgtc ctacttccag aatgcacaga tgtctgagga caaccacctg agcaatactg 360

tacgtagcca gaatgacaat agagaacggc aggagcacaa cgacagacgg agccttggcc 420

accctgagcc attatctaat ggacgacccc agggtaactc ccggcaggtg gtggagcaag 480

atgaggaaga agatgaggag ctgacattga aatatggcgc caagcatgtg atcatgctct 540

ttgtccctgt gactctctgc atggtggtgg tcgtggctac cattaagtca gtcagctttt 600

atacccggaa ggatgggcag ctaatctata ccccattcac agaagatacc gagactgtgg 660

gccagagagc cctgcactca attctgaatg ctgccatcat gatcagtgtc attgttgtca 720

tgactatcct cctggtggtt ctgtataaat acaggtgcta taaggtcatc catgcctggc 780

ttattatatc atctctattg ttgctgttct ttttttcatt catttacttg ggggaagtgt 840

ttaaaaccta taacgttgct gtggactaca ttactgttgc actcctgatc tggaattttg 900

gtgtggtggg aatgatttcc attcactgga aaggtccact tcgactccag caggcatatc 960

tcattatgat tagtgccctc atggccctgg tgtttatcaa gtacctccct gaatggactg 1020

cgtggctcat cttggctgtg atttcagtat atgatttagt ggctgttttg tgtccgaaag 1080

gtccacttcg tatgctggtt gaaacagctc aggagagaaa tgaaacgctt tttccagctc 1140

tcatttactc ctcaacaatg gtgtggttgg tgaatatggc agaaggagac ccggaagctc 1200

aaaggagagt atccaaaaat tccaagtata atgcagaaag cacagaaagg gagtcacaag 1260

acactgttgc agagaatgat gatggcgggt tcagtgagga atgggaagcc cagagggaca 1320

gtcatctagg gcctcatcgc tctacacctg agtcacgagc tgctgtccag gaactttcca 1380

gcagtatcct cgctggtgaa gacccagagg aaaggggagt aaaacttgga ttgggagatt 1440

tcattttcta cagtgttctg gttggtaaag cctcagcaac agccagtgga gactggaaca 1500

caaccatagc ctgtttcgta gccatattaa ttggtttgtg ccttacatta ttactccttg 1560

ccattttcaa gaaagcattg ccagctcttc caatctccat cacctttggg cttgttttct 1620

actttgccac agattatctt gtacagcctt ttatggacca attagcattc catcaatttt 1680
atatctagca tatttgcggt tagaatccca tggatgtttc ttctttgact ataacaaaat 1740
ctggggagga caaaggtgat tttcctgtgt ccacatctaa caaagtcaag attcccggct 1800
ggacttttgc agcttccttc caagtcttcc tgaccacctt gcactattgg actttggaag 1860
gaggtgccta tagaaaacga ttttgaacat acttcatcgc agtggactgt gtccctcggt 1920
gcagaaacta ccagatttga gggacgaggt caaggagata tgataggccc ggaagttgct 1980
gtgccccatc agcagcttga cgcgtggtca caggacgatt tcactgacac tgcgaactct 2040

caggactacc gttaccaaga ggttaggtga agtggtttaa accaaacgga actcttcatc 2100
ttaaactaca cgttgaaaat caacccaata attctgtatt aactgaattc tgaacttttc 2160
aggaggtact gtgaggaaga gcaggcacca gcagcagaat ggggaatgga gaggtgggca 2220
ggggttccag cttccctttg atttttttgct gcagactcat ccttttttaaa tgagacttgt 2280
tttcccctct ctttgagtca agtcaaatat gtagattgcc tttggcaatt cttcttctca 2340
agcactgaca ctcattaccg tctgtgattg ccatttcttc ccaaggccag tctgaacctg 2400
aggttgcttt atcctaaaag ttttaacctc aggttccaaa ttcagtaaat tttggaaaca 2460

gtacagctat ttctcatcaa ttctctatca tgttgaagtc aaatttggat tttccaccaa 2520
attctgaatt tgtagacata cttgtacgct cacttgcccc agatgcctcc tctgtcctca 2580
ttcttctctc ccacacaagc agtctttttc tacagccagt aaggcagctc tgtcgtggta 2640
gcagatggtc ccattattct agggtcttac tctttgtatg atgaaaagaa tgtgttatga 2700
atcggtgctg tcagccctgc tgtcagacct tcttccacag caaatgagat gtatgcccaa 2760
agacggtaga attaaagaag agtaaaatgg ctgttgaagc actttctgtc ctggtatttt 2820
gtttttgctt ttgccacaca gtagctcaga atttgaacaa atagccaaaa gctggtggtt 2880

gatgaattat gaactagttg tatcaacaca aagcaagagt tggggaaagc catatttaac 2940
ttggtgagct gtgggagaac ctggtggcag aaggagaacc aactgccaag gggaaagaga 3000
aggggcctcc agcagcgaag gggatacagt gagctaatga tgtcaaggag gagtttcagg 3060
ttattctcgt cagctccaca aatgggtgct ttgtggtctc tgcccgcgtt acctttcctc 3120
tcaatgtacc tttgtgtgaa ctgggcagtg gaggtgcctg ctgcagttac catggagttc 3180
aggctctggg cagctcagtc aggcaaaaca cacaaacagc catcagcctg tgtgggctca 3240
gggcacctct ggacaaaggc ttgtggggca taaccttctt taccacagag agcccttagc 3300

tatgctgatc agaccgtaag cgtttatgag aaacttagtt tcctcctgtg gctgaggagg 3360

ggccagcttt ttcttctttt gcctgctgtt ttctctccca atctatgata tgatatgacc 3420

tggtttgggg ctgtctttgg tgtttagaat atttgttttc tgtcccagga tatttcttat 3480

aagaacctaa cttcaagagt agtgtgcgag tactgatctg aatttaaatt aaaattggct 3540

tatattaggc agtcacagac aggaaaaata agagctatgc aaagaaaggg ggatttaaag 3600

tagtaggttc tatcatctca attcattttt ttccatgaaa tcccttcttc caagattcat 3660

tccctctctc agacatgtgc tagcatgggt attatcattg agaaagcaca gctacagcaa 3720

agccacctga atagcaattt gtgattggaa gcattcttga gggatcccta atctagagta 3780

atttatttgt gtaaggatcc caaatgtgtt gcacctttca tgatacattt cttctctgaa 3840

gagggtacgt ggggtgtgtg tatttaaatc catcctatgt attactgatt gtcctgtgta 3900

gaaagatggc aattattctg tctctttctc caagtttgag ccacatctca gccacattgt 3960

tagacagtgt acagagaacc tatctttcct ttttttttt ttaaaggaca ggattttgct 4020

gtgttgccca ggctagactt gaactcctgg gctcaagtaa tccacctcag cctgagtagc 4080

tgagactaca gcccatctta tttctttaaa tcattcatct caggcagaga acttttccct 4140

caaacattct ttttagaatt agttcagtca ttcctaaaac atccaaatgc tagtcttcca 4200

ccatgaaaaa tagattgtca ctggaaagaa cagtagcaat ttccataagg atgtgccttc 4260

actcacacgg gacaggcggt ggttatagag tcgggcaaaa ccagcagtag agtatgacca 4320

gccaagccaa tctgcttaat aaaaagatgg aagacagtaa ggaaggaaag tagccactaa 4380

gagtctgagt ctgactgggc tacagaataa agggtattta tggacagaat gtcattacat 4440

gcctatggga ataccaatca tatttggaag atttgcagat ttttttttcag agaggaaaga 4500

ctcaccttcc tgtttttggt tctcagtagg ttcgtgtgtg ttcctagaat cacagctctg 4560

actccaaatg actcaatttc tcaattagaa aaagtagaag ctttctaagc aacttggaag 4620

aaaacagtca taagtaagca atttgttgat tttactacag aagcaacaac tgaagaggca 4680

gtgtttttac tttcagactc cgggattccc attctgtagt ctctctgctt ttaaaaaccc 4740

tccttttgca atagatgccc aaacagatga tgtttattac ttgttattta cgtggcctca 4800

gacagtgtat gtattctcga tataacttgt agagtgtgaa atataagttt aactaccaaa 4860

taaggtctcc cagggttaga tgactgcggg aagcctttga tcccaacccc caaggctttg 4920

tatatttgat catttgtgat ctaaccctgg aagaaaaaga gctcagaaac cactatgaaa 4980

aaatttgttc agtgttttct gtgttcccgt aggttctgga gtctgaggat gcaaagatga 5040

ataagataaa ttctcagaat gtagttataa tctcttgttt tctggtatat gccatctttc 5100

tttaacttct ctaaaatatt gggtatttgt caaataacca cttttaacag ttaccattac 5160

tgagggctta tacattggtg ttataaaagt gacttgattc agaaatcaat ccattcagta 5220

aagtactcct tctctaaatt tgctgttatg tctataagga acagtttgac ctgcccttct 5280

cctcacctcc tcacctgcct tccaacattg aatttggaag gagacgtgaa aattggacat 5340

ttggttttgc ccttgggctg gaaactatca tataatcata agtttgagcc tagaagtgat 5400

ccttgtgatc ttctcacctc tttaaattcc cacaacacaa gagattaaaa acagaggttt 5460

cagctcttca tagtgcgttg tgaaatggct ggccagagtg taccaacaaa gctgtcatcg 5520

ggctcacagc tcagagacat ctgcatgtga tcatctgcat agtcctctcc tctaacggga 5580

aacacctcag atttgcatat aaaaaagcac cctggtgctg aaatgaaccc ctttcttgaa 5640

catcaaagct gtctcccaca gccttgggca gcagggtgcc tcttagtgga tgtgctgggt 5700

ccaccctgag ccctgacatg tggtggcagc attgccagtt ggtctgtgtg tctgtgtagc 5760

agggacgatt tcccagaaag caattttcct tttgaaatac gtaattgttg agactaggca 5820

gtttcaaagt cagctgcata tagtagcaag tacaggactg tcttgttttt ggtgtccttg 5880

gaggtgctgg ggtgagggtt tcagtgggat catttactct cacatgttgt ctgccttctg 5940

cttctgtgga cactgctttg tacttaattc agacagactg tgaatacacc ttttttataa 6000

ataccttca aattcttggt aagatataat tttgatagct gattgcagat tttctgtatt 6060

tgtcagatta ataaagactg catgaatcca aaaaaaaaaa aaaaaaa 6107

<210> 54

<211> 2869

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

agaattcttt ggcaggggcg accttagaat cctggggagg agcgagaatg gaatcccggg 60

gaggaacagg ggtggaatcc gggggggcggg gtcagaacgc caggaggggg cggggccgga 120

gccagggtcg gcttgactcg ggggagcagc gggtggatcc tgtgacgtca gcgggttcga 180

accgccggag ctgagcgaga ggccgggggt gccgagccgg gcggggagag ctgggccggg 240

agagcagaac agggaggcta gagcgcagcg ggaaccggcc cggagccgga gccggagccc 300

cacaggcacc tactaaaccg cccagccgat cggcccccac agagtggccc gcgggcctcc 360

ggccgggccc agtcccctcc cgggccctcc atggcccggg ccgctgccct cctgccgtcg 420

agatcgccgc cgacgccgct gctgtggccg ctgctgctgc tgctgctcct ggaaaccgga 480

gcccaggatg tgcgagttca agtgctaccc gaggtgcgag gccagctcgg gggcaccgtg 540

gagctgccgt gccacctgct gccacctgtt cctggactgt acatctccct ggtgacctgg 600

cagcgcccag atgcacctgc gaaccaccag aatgtggccg ccttccaccc taagatgggt 660

cccagcttcc ccagcccgaa gcctggcagc gagcggctgt ccttcgtctc tgccaagcag 720

agcactgggc aagacacaga ggcagagctc caggacgcca cgctggccct ccacgggctc 780

acggtggagg acgagggcaa ctacacttgc gagtttgcca ccttccccaa ggggtccgtc 840

cgagggatga cctggctcag agtcatagcc aagcccaaga accaagctga ggcccagaag 900

gtcacgttca gccaggaccc tacgacagtg gccctctgca tctccaaaga gggccgccca 960

cctgcccgga tctcctggct ctcatccctg gactgggaag ccaaagagac tcaggtgtca 1020

gggaccctgg ccggaactgt cactgtcacc agccgcttca ccttggtgcc ctcgggccga 1080

gcagatggtg tcacggtcac ctgcaaagtg gagcatgaga gcttcgagga accagccctg 1140

atacctgtga ccctctctgt acgctaccct cctgaagtgt ccatctccgg ctatgatgac 1200

aactggtacc tcggccgtac tgatgccacc ctgagctgtg acgtccgcag caacccagag 1260

cccacgggct atgactggag cacgacctca ggcaccttcc cgacctccgc agtggcccag 1320

ggctcccagc tggtcatcca cgcagtggac agtctgttca ataccacctt cgtctgcaca 1380

gtcaccaatg ccgtgggcat gggccgcgct gagcaggtca tctttgtccg agagaccccc 1440

aacacagcag gcgcaggggc cacaggcggc atcatcgggg gcatcatcgc cgccatcatt 1500

gctactgctg tggctgccac gggcatcctt atctgccggc agcagcggaa ggagcagacg 1560

ctgcaggggg cagaggagga cgaagacctg gagggacctc cctcctacaa gccaccgacc 1620

ccaaaagcga agctggaggc acaggagatg ccctcccagc tcttcactct gggggcctcg 1680

gagcacagcc cactcaagac cccctacttt gatgctggcg cctcatgcac tgagcaggaa 1740

atgcctcgat accatgagct gcccaccttg gaagaacggt caggaccctt gcaccctgga 1800

gccacaagcc tggggtcccc catcccggtg cctccagggc cacctgctgt ggaagacgtt 1860

tccctggatc tagaggatga ggaggggggag gaggaggaag agtatctgga caagatcaac 1920

cccatctatg atgctctgtc ctatagcagc ccctctgatt cctaccaggg caaaggcttt 1980

gtcatgtccc gggccatgta tgtgtgagct gccatgcgcc tggcgtctca catctcacct 2040

gttgatccct tagctttctt gccaaggatc tagtgccccc tgacctctgg ccaggccact 2100

gtcagttaac acatatgcat tccatttgtg atgtctacct tggtggctcc actatgaccc 2160

ctaacccatg agcccagaga aattcaccgt gataatggaa tcctggcaac cttatctcat 2220

gaggcaggag gtggggaagg tgcttctgca caacctctga tcccaaggac tcctctccca 2280

gactgtgacc ttagaccata cctctcaccc cccaatgcct cgactccccc aaaatcacaa 2340

agaagaccct agacctataa tttgtcttca ggtagtaaat tcccaatagg tctgctggag 2400

tgggcgctga gggctccctg ctgctcagac ctgagccctc caggcagcag ggtcccactt 2460

acccccctccc caccctgttc cccaaaggtg ggaaagaggg gattccccag cccaaggcag 2520

ggttttccca gcaccctcct gtaagcagaa gtctcagggt ccagaccctt ccctgagccc 2580

ccacccccac cccaattcct gcctaccaag caagcagccc cagcctaggg tcagacaggg 2640

tgagcctcat acagactgtg ccttgatggc cccagccttg ggagaagaat ttactgttaa 2700

cctggaagac tactgaatca ttttaccctt gcccagtgga ataggaccta aacatccccc 2760

ttccggggaa agtgggtcat ctgaattggg ggtagcaatt gatactgttt tgtaaactac 2820

atttcctaca aaatatgaat ttatactttg accaggaaaa aaaaaaaaa 2869

<210> 55

<211> 1211

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ctgggctccg tgccgctctg tttgccaacc gtccagtccc gcctaccagt gccgggcgct 60

ccccacccct cccccggctc ccccggtgtc cgccatggcc aaagcctacg accacctctt 120

caagttgctg ctgatcgggg actcgggggt gggcaagact tgtctgatca ttcgctttgc 180

agaggacaac ttcaacaaca cttacatctc caccatcgga attgatttca agatccgcac 240

tgtggatata gaggggaaga agatcaaact acaagtctgg gacacggctg gccaagagcg 300

gttcaagaca ataactactg cctactaccg tggagccatg ggcattatcc tagtatacga 360

catcacggat gagaaatctt tcgagaatat tcagaactgg atgaaaagca tcaaggagaa 420

tgcctcggct ggggtggagc gcctcttgct ggggaacaaa tgtgacatgg aggccaagag 480

gaaggtgcag aaggagcagg ccgataagtt ggctcgagag catggaatcc gatttttcga 540

aactagtgct aaatccagta tgaatgtgga tgaggctttt agttccctgg cccgggacat 600

cttgctcaag tcaggaggcc ggagatcagg aaacggcaac aagcctccca gtactgacct 660

gaaaacttgt gacaagaaga acaccaacaa gtgctccctg ggctgaggac cctttcttgc 720

ctccccaccc cggaagctga acctgaggga gacaacggca gagggagtga gcaggggaga 780

aatagcagag gggcttggag ggtcacatag gtagatggta aagagaatga ggagaaaaag 840

gagaaaaggg aaaagcagaa aggaaaaaaa ggaagagaga ggaagggaga agggagagga 900

atgaattgag gaagtgaaag aaggcaagga ggtaggaaga gagggaggag gaaaggaagg 960

agagatgcct caggcttcag accttacctg ggttttcagg gcaaacataa atgtaaatac 1020

actgatttat tctgttacta gatcaggttt tagggtcctg caaaaggcta gctcggcact 1080

acactaggga atttgctcct gttctgtcac ttgtcatggt ctttcttggt attaaaggcc 1140

accatttgca caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa a 1211

<210> 56

<211> 4877

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

ggcggattgg cgggcacgcc ccctcgcccg cggccccctc cccgcctctc tccaccgcct 60

cctctggctc cccggtcaga gggccggagc gagaagatgg cgaagacgta cgattatctc 120

ttcaagctcc tgctgatcgg cgactcgggg gtaggcaaga cctgcctcct gttccgcttc 180

tcagaggacg ccttcaacac caccttcatc tccaccatcg gaattgattt taaaattaga 240

acgatagaac tagatggaaa gaaaattaag cttcagatat gggacacagc gggtcaggaa 300

agattccgaa caatcacgac agcgtactac agaggagcca tgggcattat gctggtctat 360

gacatcacaa atgaaaaatc ctttgacaat attaaaaatt ggatcagaaa cattgaagag 420

catgcctctt ccgatgtcga aagaatgatc ctgggtaaca aatgtgatat gaatgacaaa 480

agacaagtgt caaaagaaag aggggagaag ctagcaattg actatgggat taaattcttg 540

gagacaagcg caaaatccag tgcaaatgta gaagaggcat tttttacact tgcacgagat 600

ataatgacaa aactcaacag aaaaatgaat gacagcaatt cagcaggagc aggtggacca 660

gtgaaaataa cagaaaaccg atcaaagaag accagtttct ttcgttgctc gctactttga 720

tgaactcttt ctgagagact gcagcacacc tagagggccc tttcctgctt ctctgaaagc 780

acaggtcacc cagcctcaga atcacacctc ccggctgctg ctgagagcac cactgaactt 840

agacctctca acacagtatg ccaagtggat tccagcctca tggcctagca aaagaacaga 900

ctccctttt caaacatgga agcaatgaag tggagacaca tgcaggacct aactcgtttt 960

ttccttgttt tattacctgt tgcagaagcg gttatctttc ttttttactt tgcacatcag 1020

tgttagcctt tccctatttc agcacaatct tagactcata tttgcacact tttgtgtcgt 1080

gaagttctag acaaatttgt acatgtggca atgttaaaag agcatttaca gcagaggtta 1140

atatactaaa attaaagggt atttggtctg gttcatatgg tcaaatatta ctgccttggt 1200

agcatttatt taagggcttt ttcttaaata agaatcatta aagtcattaa aaaaatttac 1260

tgaaatgccc atcttgtcat caaaggccac aatttcttta tttcttcaga ttaagagctt 1320

tgcctcatcc ccgacctgtt ttccagagtc tgggtagctg aatgaatcac tttaaaatga 1380

ttacctctgc ctaatctata gaaactgcat ttggaaatca ccataatctc atttttccct 1440

ggggtttgta tttgctattc tttcccatgt ttgacttaag tgtaatcact cttaagtaat 1500

atttgaacat tattatctgt ttctatttgt gaacttcttg agctgaaatt ttacgtgggc 1560

tgagagatat accatttagg gttttagtgc agcatctaac tgtgattctg tcaataagga 1620

tatgtaatat atttttttctt aggttcactc cttagctggc tggtttagtt gtaataccaa 1680

attcctacca taatccctgt ctacaaaagt taggtttaga ttttagtttg cggaaacctt 1740

ccctatatag agacagatta acttgttgat ataaatttaa tagagctagc tcttggtaat 1800

ggtgaaaata atgagttttg gttggtttta tttggcagat gtttttagaa ataaaagtac 1860

ttagacctag tgcagcctct aggaaaagtc ttgccttttc attagagaaa acaggaccaa 1920

ggtttcagtt ttcaaacagc tgttgttgat tgtgtagaac ccagttccat ctgttttggt 1980

tcattgttac agaacttagt ccagtcattt gggctaaagc caaccaaaag cttagttgcc 2040

tttctcaaca aacactggta ctggtatact tttgtagatg aaaccatcac aaggtattta 2100

gtgttaactt gtgtgccaaa ttcagatcac tatgtcgttg ttgctctagc cttcagtgtc 2160

ataacacagg ggggataaaa cagaggggat gagggaaatg aattctgtta ataattattc 2220

ttcctggtat gcctgttttg cttcacaaag gctactatca tgctggatag ataagaacag 2280

gagatggcag tggaaaggga ttgcttgtta ccacagagaa ttctcttcaa attaagatat 2340

gtcattagaa tgcttggacc agtcaatctt ttgtacttat ttgaaaatat aggaacaatt 2400

tagcagctgc aaatatgccc aagctatttt taatagatat actaaactta ttgttgacaa 2460

atttcagcct ccttaatttt ttttttttg gtaattacct ataggcttaa aagtcattcg 2520

ttgctgttct agtataatta gtagttccgt gattgaaagt ttattgtaat tctactatct 2580

tcaaattaga tacattttca aaaggaaaag ataatttttt agaaacatct taatattcac 2640

tatttcctga aaaaatccaa gcagttaacg ctttctggat ggtaacaaag taccttctaa 2700

aagataagtg ctatgacacc atgtatgaat gtaattctct tagtaattta cctctgacta 2760

tttggtgtct taacgctttg gtttatataa tctcaggggt tgtctgcaaa ccaaaactga 2820

catattctgt ggttagcttt tattactttt ttttttaaca gaatgctttg ctttggttat 2880

atttcttctt tcttcttttg tcttatatgg attaataact agtctccatg aacttcactt 2940

gaaagagcct gtaaaagtta gatgagtcta aaagtgctct ttgaagtagc agcaaattgg 3000

gagtatatgc tctgttatat agaaataaat tgtccttgct attttcttac atttagcttt 3060

gctagattgt atatacattg agctaagacc ttaggaaatt cactttctgc atgataaaat 3120

gacccaataa atattccact ttgcttaata atgtacatac agtgcattat tttttctatt 3180

tgtagatgaa tttaatgaca gataattgtc tgttccccgc tgaaactgaa gaaatctagt 3240

ttttttgtga acatttttgt ggtcttatgg ataaggtaca tgaagatttt tgcagcagta 3300

ttagtggttc agtggctgca ctttattaat cagtgtgtta atttttgaca gtgattggac 3360

tagacctttt caaatagagt ctgagggtat cagacagtga aaatgtgctg taactaagta 3420
gcatgtaaat cagttgattg taaaacgttt cgctgggaac ttattttagc tatattttac 3480
ttcagacaga ttatgataca ataatctacc tgtgcatcag ttagtaggtg ctgcagggtt 3540
tcttactatt tacagaaaca ttttgtgcag tctttgttat aaattttcag aagactatac 3600
tctttacttt gaaggtctat tttttaatta tacctcattt agctaactag tattctaata 3660
cctggtagaa aaacagtgag ccagccttta agcatctaac aaaatttaga ctctttgttt 3720
tgttttgaac tgaagacatc attgggaaag gtaggaaata ttagtttagg atagagcata 3780

catgtcatat ccagtagcat aaaaaaagta ttatctccct gtctccatta ataaatttag 3840
ctgtgcaata taggtgcgtt tttgcagaag tttctagtaa gagattataa ctccatttta 3900
caggttctga atgctcagag tctatattaa ggcttataaa gtttttcctg tgatcagtaa 3960
gtgacacatt taagcagaca ttcttttcaa gttcatgact tagattcctt tacaaattta 4020
gttctcaatc tttaaaaacc acatttcatt atgttggtta attattataa attttaagca 4080
ctcatttctg caatcaggtt tctcagaatt ttttttttt aaacagaaga gacattcctt 4140
tttccttgtt acatccaagg ggggcacagg ggtgggtgga aaggaatgtc taaaaatgaa 4200

atcccttgat atagagggac ctagacggac aggatatgct aaaataattt caaattctag 4260
cacaatttta gagtagaata agtcattttt ttagactaat aaaattaatg gctgtcatgt 4320
tcactctgaa aaaaatctaa atgactgaaa tgtacagaaa taaaaattag caaacaatta 4380
ttctagggat attttcagat tttacttcat ttcttgaaat gcgtgtgcca tatgcaattg 4440
catttcttgt gccaagaaac taatagaact tatttcactt tacctttttt taaaatgtga 4500
atttagttat tatagttcaa ttttatggcc ttacagatgg cttttatttt gtttgcagct 4560
gacactgcag ttcctttcat gcaaaatacc ataaactgtt tgatgaaaat catgccccta 4620

atggaaactc tctagttttt ccatataact atcctactgt acatgtttaa acatatttta 4680
tttttgctcc aatggcttaa tgtgaaaagc tcctgcagat aagtggacct gtcatgtggt 4740
taatcttgtt taagccaatt cattaactgt gtactgatac tgatgctatg ttttttttaa 4800
atggatttta ttccaggtga actttttttt tataataatg ttcgtctaaa ataaaaacta 4860
cataatgaaa atgaaaa 4877

<210> 57

<211> 1288

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

cgtcgccatg ttgttccctc cgcgctggac gggagcagct ggagcgggag cctggctgcg 60

ctaccgcggc tgcctcctgc tgtgcaggtc cccgaccctc tctctgtcct cattgcgccc 120

agacgggccg gcccagagct cccgggtcgt ctttcgtgtg gccgcgaggg ttcttgaagc 180

ttttgagatt aacaatggca ggaaaatcat cacttttaa agtaattctc cttggagatg 240

gtggagttgg gaagagttca cttatgaaca gatatgtaac taataagttt gatacccagc 300

tcttccatac aataggtgtg gaatttttaa ataaagattt ggaagtggat ggacattttg 360

ttaccatgca gatttgggac acggcaggtc aggagcgatt ccgaagcctg aggacaccat 420

tttacagagg ttctgactgc tgcctgctta cttttagtgt cgatgattca caaagcttcc 480

agaacttaag taactggaag aaagaattca tatattatgc agatgtgaaa gagcctgaga 540

gctttccttt tgtgattctg ggtaacaaga ttgacataag cgaacggcag gtgtctacag 600

aagaagccca agcttggtgc agggacaacg gcgactatcc ttattttgaa acaagtgcaa 660

aagatgccac aaatgtggca gcagcctttg aggaagcggt tcgaagagtt cttgctaccg 720

aggataggtc agatcatttg attcagacag acacagtcaa tcttcaccga aagcccaagc 780

ctagctcatc ttgctgttga ttgttagatt gttgatgcat tctaaccaac tcacacatat 840

acacaaaatc aacatgggga tggagaagag aattagcgtt tgcagcagtg tatcatctac 900

taataaaatt aaactaatgt tgctgcttca ttagttggtg ggagaaggga cacatccact 960

cttggaggaa tatatttact caataatggc accttacatt tataaattgt aacagttgtc 1020

taataacgtt tctttaattt aaatatgtaa gttgcagagc taataaatga aatgaccaag 1080

actttaatta taataaaaat aagaaacttg actattctag aagttatact tggatttttt 1140

cctgggaaaa tggagaacta ctttttatat gtgtatgttt ttatgcaatt agcattgtat 1200

tcttggttca gggaaatact ttcctaaagc aataatgtta gatattaaag attaaaatct 1260

aatgtatttg caaaaaaaaa aaaaaaaa 1288

<210> 58

<211> 2828

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

agcgccccgg aagtgatctg tggcggctgc tgcagagccg ccaggaggag ggtggatctc 60

cccagagcaa agcgtcggag tcctcctcct ccttctcctc ctcctcctcc tcctcctcca 120

gccgcccagg ctcccccgcc acccgtcaga ctcctccttc gaccgctccc ggcgcggggc 180

cttccaggcg acaaggaccg agtaccctcc ggccggagcc acgcagccgc ggcttccgga 240

gccctcgggg cggcggactg gctcgcggtg cagattcttc ttaatccttt ggtgaaaact 300

gagacacaaa atggctgcaa ataagcccaa gggtcagaat tctttggctt tacacaaagt 360

catcatggtg ggcagtggtg gcgtgggcaa gtcagctctg actctacagt tcatgtacga 420

tgagtttgtg gaggactatg agcctaccaa agcagacagc tatcggaaga aggtagtgct 480

agatggggag gaagtccaga tcgatatctt agatacagct gggcaggagg actacgctgc 540

aattagagac aactacttcc gaagtgggga ggggttcctc tgtgttttct ctattacaga 600

aatggaatcc tttgcagcta cagctgactt cagggagcag attttaagag taaaagaaga 660

tgagaatgtt ccatttctac tggttggtaa caaatcagat ttagaagata aaagacaggt 720

ttctgtagaa gaggcaaaaa acagagctga gcagtggaat gttaactacg tggaaacatc 780

tgctaaaaca cgagctaatg ttgacaaggt atttttgat ttaatgagag aaattcgagc 840

gagaaagatg gaagacagca aagaaaagaa tggaaaaaag aagaggaaaa gtttagccaa 900

gagaatcaga gaaagatgct gcattttata atcaaagccc aaactccttt cttatcttga 960

ccatactaat aaatataatt tataagcatt gccattgaag gcttaattga ctgaaattac 1020

tttaacattt tggaaattgt tgtatatcac taaaagcatg aattggaact gcaatgaaag 1080

tcaaatttac tttaaaaaga aattaatatg gcttcaccaa gaagcaaagt tcaacttatt 1140

tcataattgc ctacatttat catggtcctg aatgtagcgt gtaagcttgt gtttcttggg 1200

cagtctttct tgaaattgaa gaggtgaaat gggggtgggg agtgggagga aaggtgactt 1260

cctctggtgt ttattataaa gcttaaattt tatatcattt taaaatgtct tggtcttcta 1320

ctgccttgaa aaatgacaat tgtgaacatg atagttaaac taccactttt tttaaccatt 1380

attatgcaaa atttagaaga aaagttattg gcatggttgt tgcatatagt taaactgaga 1440

gtaattcatc tgtgaatctg ctttaattac ctggtgagta acttagaaaa gtggtgtaaa 1500

cttgtacatg gaatttttg aatatgcctt aatttagaaa ctgaaaaata tctggttata 1560

tcattctggg tgtgttctta ctgacaccag gggtccgctg ccccatgtgt cctggtgaga 1620

aaatatatgc ctggcacagc ttttgtatag aaaattcttg agaagtaact gtccgctaga 1680

agtctgtcca aatttaaaat gtgtgccata ttctggttct tgaaaataag attccagagc 1740

tctttgatcg cttttaataa actgcaagtt cattttaaat gaagggccag catatatact 1800

tgcaagataa ttttcagctg caaggattca gcaccagtta tgtttgaatg aaccctcctt 1860

ttctctgaga ttctggtccc tggaaatccc tttctgctag tggtgagcat gtaagtgtta 1920

agtttttaat ctgggagcag ggcataggaa gaaaatgtca gtagtgctaa tgcattttgc 1980

actagaacgc ttcgggaaaa tattcatgct tgccatctgt tcatttctaa atttatattc 2040

ataaagttac agtttgatac aggaattatt aggagtaatt cttttctgtt tctgtttata 2100
atgaagaaca ctgtagctac attttcagaa gttaacatca agccatcaaa cctgggtata 2160
gtgcagaaaa cgtggcacac actgaccaca cattaggctg tgtcaccatt gtgtggtgta 2220
cctgctggaa gaattctagc atgctacttg gggacataat ttcagtggga aatatgccac 2280
tgaccgattt ttttttttc ctctttgcag tggggctagg acagttgatt caacaaagta 2340
tttttttctt ttttctcagt cctaatttga acaggtcaaa gatgtgttca ggcattccag 2400
gtaacaggtg tgtatgtaaa gttaaaaata ggctttttag gaactcactc tttagatatt 2460

tacatccagc ttctcatgtt aaatatttgt ccttaaaggg tttgagatgt acatctttca 2520
tttcgtattt ctcataggct atgccatgtg cggaattcaa gttaccaatg taacactggc 2580
cagcgggccc agcaatctcc atgtgtactt attacagtct tatttaacca ggggtcctaa 2640
ccactaacat tgtgactttg ctttgagacc tttcctctcc tgggtactga ggtgctatga 2700
agccaactga caaagatgca tcacgtgtct taggctgatg ccactacccg atttgtttat 2760
ttgcaatttg agccatttaa agaccaataa acttcctttt ttaaaatgtt aaaaaaaaaa 2820
aaaaaaaa 2828

<210> 59
<211> 2092
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 59
ggcgtaatta aaaagcggcg gaagaaggtg ggagggtcat gacgcagcga gtttcagtcg 60
tgacttttct gggggcatcg cggcgtcccc ttttttgcc tttaaagtaa aacgtcgccc 120
cgacgcaccc cccgcgtatt tcgggggggcg gaggcggcgg gccacggcgc gaagaggggc 180
ggtgctgacg ccggccggtc acgtgggcgt gttgtggggg ggaggggcgc cgccgcgcgg 240
tcggttccgg gcggttggga gcgcgcgagc tagcgagcga gaggcagccg cgcccgccgc 300
cgcccctgct ctgtatgccg ctctctcccg gcgcggccgc cgccgatcac agcagcagga 360

gccaccgccg ccgcggttga tgtggttggg ccggggctga ggaggccgcc aagatgccgc 420
agtccaagtc ccggaagatc gcgatcctgg gctaccggtc tgtggggaaa tcctcattga 480
cgattcaatt tgttgaaggc caatttgtgg actcctacga tccaaccata gaaaacactt 540
ttacaaagtt gatcacagta aatggacaag aatatcatct tcaacttgta gacacagccg 600
ggcaagatga atattctatc tttcctcaga catactccat agatattaat ggctatattc 660

ttgtgtattc tgttacatca atcaaaagtt ttgaagtgat taaagttatc catggcaaat 720

tgttggatat ggtggggaaa gtacaaatac ctattatgtt ggttgggaat aagaaagacc 780

tgcatatgga aagggtgatc agttatgaag aagggaaagc tttggcagaa tcttggaatg 840

cagctttttt ggaatcttct gctaaagaaa atcagactgc tgtggatgtt tttcgaagga 900

taattttgga ggcagaaaaa atggacgggg cagcttcaca aggcaagtct tcatgctcgg 960

tgatgtgatt ctgctgcaaa gcctgaggac actgggaata tattctacct gaagaagcaa 1020

actgcccgtt ctccttgaag ataaactatg cttctttttt cttctgttaa cctgaaagat 1080

atcatttggg tcagagctcc cctcccttca gattatgtta actctgagtc tgtccaaatg 1140

agttcacttc cattttcaaa ttttaagcaa tcatattttc aatttatata ttgtatttct 1200

taatattatg accaagaatt ttatcggcat taatttttca gtgtagtttg ttgtttaaaa 1260

taatgtaatc atcaaaatga tgcatattgt tacactacta ttaactaggc ttcagtatat 1320

cagtgtttat ttcattgtgt taaatgtata cttgtaaata aaatagctgc aaacctcagt 1380

cctttgtgct acttgatgtg gctttcaaag aagagaagcc ttgtcctgag tttctcactt 1440

ggcttcagga aggccccagg ttggattcca gaaaccagtg aagatgtggc cacaggagga 1500

ggtgtgctga ggtggctgct gaccgtggac tccctgcgca gtggcctgca gatgttgggg 1560

ctgggttaca gctgattgaa gctgagtggc cctggggggt ctgtgagggg agttcctccc 1620

cagtgatgaa attctctcct tccaccctca aatccctaga ccttgactga aatgctccgt 1680

ggtcgggagc ctggtcaagg aggaggagct gctgagaggc attgttcgcc cttgctcata 1740

gcttagctcg atgtccgtgt cagacaggag atgattgaga acagccttgc ctgtcactgt 1800

cctagaacac cctggagttt agtgttctgt gtcagagtct tgggagcctc cttcagaccc 1860

agatgacggg cctccctctg tccaaggagc agctgtaaag gagaagaggg atttcatttg 1920

tttggtggct gttaccttgt ctgtaagtca aacttggagt tgagcagtgc tttttaaacg 1980

attccctttt gcagctaaaa tttcacaggg ctatttctaa tacgtaagca aatgttacca 2040

ttgactttat taataaaata tagttttgct ttgcaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2092

<210> 60

<211> 820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

gtataaggtc cacaccccgg gagctgagtg attgcagaaa ctggccttcc atctctctca 60

gacaccaagc tgcagatcca ggcttttctg ggaaagtgag gccaccatgg ctctggagaa 120

gtctcttgtc cggctccttc tgcttgtcct gatactgctg gtgctgggct gggtccagcc 180

ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg cagcatatgg actcagacag 240

ttcccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg aggcgccgga atatgacaca 300

ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc ctggtagatg tccagaatgt 360

ctgtttccag gaaaaggtca cctgcaagaa cgggcagggc aactgctaca agagcaactc 420

cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc aggtacccca actgtgcata 480

ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt gaagggagcc catatgtgcc 540

agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaaggt cagagcagcg agatacccca 600

cctccctcaa cctcatcctc tccacagctg cctcttccct cttccttccc tgctgtgaaa 660

gaagtaacta cagttagggc tcctattcaa cacacacatg cttccctttc ctgagtccca 720

tccctgcgtg attttggggg tgaagagtgg gttgtgaggt gggccccatg ttaacccctc 780

cactctttct ttcaataaaa cgcagttgca aacacctgaa 820

<210> 61

<211> 7019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

gggccggggg gcgatggaat aaaagaagat ggagagactt cagcgcctgg gactcgggtg 60

ggcgaggcgg aaggtgtcct cgcagcacgg cttttctccg cgccgcggtt ggttagcgag 120

tgccctctgg gtgctaggcg ttgggcggat ggtaggatcg cggtagcata cggatccgag 180

tcctgcgccg agtgagagga gaggctggca ggggctaagt gatggatctt gtactccgtg 240

ttgcagatta ctatttttt acaccatacg tgtatccagc cacatggcca gaagatgaca 300

tcttccgaca agctattagt cttctgattg taacaaatgt tggtgcttac atcctttatt 360

tcttctgtgc aacactgagc tattattttg tcttcgatca tgcattaatg aaacatccac 420

aatttttaaa gaatcaagtc cgtcgagaga ttaagtttac tgtccaggca ttgccatgga 480

taagtattct tactgttgca ctgttcttgc tggagataag aggttacagc aaattacatg 540

atgacctagg agagtttcca tatggattgt ttgaacttgt cgttagtata atatctttcc 600

tctttttcac tgacatgttc atctactgga ttcacagagg ccttcatcat agactggtat 660

ataagcgcct acataaacct caccatattt ggaagattcc tactccattt gcaagtcatg 720

ctttttcaccc tattgatggc tttcttcaga gtctacctta ccatatatac ccttttatct 780

ttccattaca caaggtggtt tatttaagtc tgtacatctt ggttaatatc tggacaattt 840

ccattcatga cggtgatttt cgtgtccccc aaatcttaca gccatttatt aatggctcag 900

ctcatcatac agaccaccat atgttctttg actataatta tggacaatat ttcactttgt 960

gggataggat tggcggctca ttcaaaaatc cttcatcctt tgaggggaag ggaccgctca 1020

gttatgtgaa ggagatgaca gagggaaagc gcagcagcca ttcaggaaat ggctgtaaga 1080

atgaaaaatt attcaatgga gagtttacaa agactgaata gattattgcc cagttattct 1140

taagtaagga caaagaagga aatatcatcg tatttctttt ttttaataag gaaaaaataa 1200

tatccataca gtcaagatac atagtaaatg gtatcatttg gaaatcagca tcgtgggcac 1260

tgctgaggaa tgatcctagt ggtaggtcag aagaagatgc tgtgaacacc aggactttaa 1320

tcttatgctt aaaatgccag atgttgttcg ggggacaact tgtatctttc tagcagcaga 1380

tctgtagttt gtatagcctc aacaacaatt ttaaataaga tggagaataa attattgagg 1440

ggactaggct atatgcattt gccttcatcc acccatgttt attaagaatc attgtgctta 1500

ataataccaa gactaagcac cataaccaag aaatactaat gtaaagattg tttcttgttt 1560

caggaatggt taattcttca acgttggtat gataatgata acttgttttg acttgaataa 1620

agtactacat cagtgtggaa aaaaattctg atacattagc agctatgtaa atgacctaat 1680

tgatagcagg tgtaataaga ctatcgtctt cctacacata ggaggctcat tctctggaca 1740

cactatcacc tattacattt tactgattaa caaataaatt ggaatttaaa aatatcgata 1800

tcaccatgat ttaatccaga tctgggatta tgtagctaaa cattgtgatg attattattt 1860

aaaaccatta tttaataaga gtaaaaatat gtgaatctgg atatatttaa aaaaagaaat 1920

ttgatgccca gataatatat taggcactac tgatttttta gttaaattga tgcactacac 1980

ttttgatgtt tgaagttaca aacctgtaat ttttttgtaa aggaaataat tgccaaatac 2040

ctaggcccat tgctgacgat tagttctaaa atcttattcc tcctcttctc ccctcacttt 2100

tccctacttc ctctgcaaaa agatttaaca aatacattca taaggaaatg tgtgttgtaa 2160

caaatatatt gcaaaaacat agtttgtaaa ggcattctat aagctattta tgtaaaatca 2220

ataaaagttg atcataatta aactgtatca gttgagtatt atagcagcac aaagtattct 2280

ttgtacagat tttgtgccaa tttgaagcca cagaaatgat gtggattgtt aattgtgttt 2340

tagaacatcc ccggacactc agtgtcacag ggggaaagaa gtgggtacca cattctgttt 2400

atatttcaca ttttaactag atttgagtgt ttttagcaag aaatcagtct taaaatctaa 2460

tgtctgggat ccagaagaaa atgtctttaa tctgtgagtt attgtcacaa tgtcatctta 2520

tttaaatgta ccaattagca ttttgtaata ggcaaatgtc atttagtgct tttcaccaat 2580

cccactcacc cccggtgctc cgccttgcct aagaaaaaga aattaaggag aagtaaactt 2640

tatttcctaa tataatgtca gctgatattt attgagcttt tcctctttgc ccagagacta 2700

ggacccaaag aagttaagta actattccca ggtttatttc tctctcatat gatgtcccat 2760

gtggatgttt gtggtcagtg gacagctttc cacctagtct ttctgcgacc caggctcctt 2820
cctcttgggg ctctgccttt ctctcagtcc atagagccct ctttgttgaa agagcacata 2880
ggaaaagaag gaaaagtctg tgtggaaaat gtttctgggt caggcctgga agtggtgcat 2940
atctcttccg cccatgttcc tttggacaga actccgtcac atggcccacc tagagagatt 3000
ttgggaaatg tgtccagctg tgtgcctggg aggaaggggg caccattttc ttgagcagct 3060
agacagtttg ccgtatttgt ggtgttctcc tcttgttgat gttgaaatgg tgaatgagcc 3120
ataaagtatt tcaggttatc cacacactaa tcatctcagt gtctttaatt cttaactcca 3180

atatgaatgt ttaaagcttc ctctagattc ttattcctat ataactaata gagaagaaag 3240
gacagcttcc tatggggaag acagaggctt cctcatagat gttaggaata atcaaacttg 3300
cccctgccct ttcacccgtc tcaaattctg gtcttttaaa gcagcgttat gttaagtagt 3360
cctaacattg taatatacag tactgccaca ttctcctact ttctattaga ggaagtcaga 3420
gaatatttat ggaagtgagg acccaaatta ccttctacag atgactttta tagttacagg 3480
acagaaagtg aaaatcaagg ttacgttttc tacttttgtg gtagaaattg agaagtgggt 3540
ggatatggtt cgagaagacc tttcagaaac acagagactg agtctttgtc ttccatgctg 3600

tctctgcagt actgagtgaa tttccttata cccttgtatc atgttttcct cccatcttct 3660
agaagctggg gacagatttg gaagagaatt acacaagttc agtttttga tacatggatt 3720
ttacagtgca tgcaggttat ttatgtagag aggaggtctg ggagaaagat ggaaactagg 3780
gagatgactg agaacaaaga tatttgggat taacacagat agaagaaaag tttgaaacca 3840
tgagattgtc acagcatgaa aaaagatatt caaagacact aaccaacttg aggggtgcag 3900
tggtctgaat gtgtcctcca aaattcaaat gtggaaatgt atttgccagt gagatagtat 3960
gtagaggtgg ggccttgagg aagtgattaa gtcatgaggg ctctgggatt aatgacttaa 4020

aaagaggtgt gaggcagctg ttcagccctt ctgtctcctg tccctttttt ttttttttt 4080
tttgagatgg agtcttgctc tgttgcccca ggctggagtg cagtggcgtg atcttggttc 4140
actgcaagct ccacctcccg ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg 4200
ggactacagg tgcccgccac caccacgccc ggctaatttt ttatattttt agtagagatg 4260
gggtttcacc gtgttagcca ggatggtctt gatctcctga cctcatgatc tgcctgcctc 4320
ggcctcccaa agtgctggga ttataggtgt gagccaccat gcccagcccc ttctgtccct 4380
tctaacgtga ggacccagca acaaggtacc atcttgaaag cagcaactgg ggactcagca 4440

gacaccaaac caactggtgc ttaaccgtga cttcccagcc tccagagctg taagaaaata 4500

aatttctatt atttatagat tacccagttg aagatacttt gttaaggcag tacaaatgga 4560

ctaagacaag ggggaagaaa tttgcattcc tgatcttccc aacttcttca aattcacaac 4620

acttgaatga cagtcttatt tcagcactta ctgctatcac ctattacttt tatgtgtgtc 4680

ttacctattt gagatgccag attccttgga agtagagacc gtgtctgaat catcattgta 4740

ttaaaccact catccttaac aaatgcccaa gccatggtta aagttcaata aatactttgt 4800

tgaatttatt aataaaatgg cagaaatgtc attctcttcc atatatgttt aataaatccc 4860

tgataggtgc taagcactgc actaggtaaa aattctcttc tgatgctgtc tttttggcca 4920

accatttttt tatcatttat tcattagctg acatttgcta agtgctttgg aggggtcaaa 4980

aggggaagta atgagaaatc aaagatggtc cctacatcaa ggataaacta tctttttta 5040

gtcactcaaa gtcataaccc tttggaaaca aaacccacca gtaccccaga ttttgaccac 5100

agatgaatca gtactacaag gactggttag agggttgaat gaatctgtat actcagcact 5160

taacacagca ctctgggtaa aagaaaaaag atcctcaaag atattagttg gttacatcaa 5220

gaaaggacaa acttaggtta atctataact tcatctcaga ggaacaggaa ctttggagat 5280

aaacagggct ctgccacttg caagttgcac catccctggt ttctccatct gtaaattgat 5340

taaaacactg cctatctaat aagattaaat aagttagaag cattcagtta aatgtcaact 5400

gaaactattg ttcatgtaaa ttgtgcttga tgctttttct ttctagattc aatgattatt 5460

gtcattttac ctccataggc cctcaataga aatcagttgc agagggcaga agcctagata 5520

ttttcacctt aaaattggag ggtgaaagac attgaggtga agtagagata gagggtacac 5580

agaaaaatcg tataagtaaa actaacatcg ttaacattat ttactgtaag ttatctttgt 5640

aagagtggta aaatacattg tgttgttaaa taatttcatt taaaaaatgc atcactttgt 5700

gtgtttttat attgctaaaa ccataaggcc agtctacaag gtttgtagat aaaatagaaa 5760

cataccttcc ttgaaaagca gaataaattt tttaaaggca ggaaggaagt gtttgaacca 5820

tgtgtcaaca agctttactg tcaaagcagg cttttggtat gggaagaaaa atacttataa 5880

atacttgttt taatatttgc tttattaaaa tacatttaaa atacagcatt tttaaatctc 5940

taagctcaac ttgaagatat aagaacagta aatttgataa aaatgagaaa ttacattccc 6000

atttctttaa caatttgtaa attccaatta tcctgaacat ttaataccat ttacatattt 6060

tattaatcac attttcttaa acatttgata agagatttaa tattttgatc caactaccaa 6120

aaaagcagac ttgtgtactt gacagatttt tctaaacact tcacaactca cgattcaaac 6180

aaagacaaaa tagcatatca aaagttaatc actcagttgg aaagcactca taccataggc 6240

ttttattcat ttcttgaata attttgttat atcttcctct tttaggctgc aatgagctat 6300

aattgcacta ctgcactcca cgctgggtga cagagcaaga ccctatctct aaaaataaaa 6360

aagtatatat atataaaaat atcttcctct attataattt aactcattaa gccatttatt 6420

tagatgtaaa cttgcccccc tgacatgtgg tatgaaacaa atagaaacct agaaatttag 6480

tgcatattca aatattaaga cagacactgg tgtggtgact tttgtctgtc gcttcattgg 6540

gacgtttttt ctttctgatc aacttaatga aattataatt tactataatt aagtgtagcc 6600

atttttactg tagagttcaa tgatctttga tgaacgtgta cacccatgta accaccaccc 6660

ccaatcaaag taaagaacat tttcttacca gaataaattt cctctccgtt tgcagtcatt 6720

ctccccagcc ctaggtcacc actgatccac cttctgttac tggaaggtta gttttcttcc 6780

ctgatttaga atttcatata aattaaatca gatagtatat actcttgtgt ttagtttctt 6840

tagcttaaca tgtttagaga tatttgctgt tgcctgtgtc tgtagctttt tgttttcatt 6900

gctgaatagt atttcattgt aatataccac agttggttta tgtatttgct gatgaatatt 6960

tgtgttattt ccagcgtggg attattatga ataaagttgc tacaaacatt tgtatacaa 7019

<210> 62

<211> 3485

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

agtcgcccag gggagcccgg agaagcaggc tcaggaggga gggagccaga ggaaaagaag 60

aggaggagaa ggaggaggac ccggggaggg aggcgcggcg cgggaggagg aggggcgcag 120

ccgcggagcc agtggccccg cttggacgcg ctgctctcca gataccccg gagctccagc 180

cgcgcggatc gcgcgctccc gccgctctgc ccctaaactt ctgccgtagc tccctttcaa 240

gccagcgaat ttattcctta aaaccagaaa ctgaacctcg gcacgggaaa ggagtccgcg 300

gaggagcaaa accacagcag agcaagaaga gcttcagaga gcagccttcc cggagcacca 360

actccgtgtc gggagtgcag aaaccaacaa gtgagagggc gccgcgttcc cggggcgcag 420

ctgcgggcgg cgggagcagg cgcaggagga ggaagcgagc gcccccgagc cccgagcccg 480

agtccccgag cctgagccgc aatcgctgcg gtactctgct ccggattcgt gtgcgcgggc 540

tgcgccgagc gctgggcagg aggcttcgtt ttgccctggt tgcaagcagc ggctgggagc 600

agccggtccc tggggaatat gcggcgcgcg tggatcctgc tcaccttggg cttggtggcc 660

tgcgtgtcgg cggagtcgag agcagagctg acatctgata aagacatgta ccttgacaac 720

agctccattg aagaagcttc aggagtgtat cctattgatg acgatgacta cgcttctgcg 780

tctggctcgg gagctgatga ggatgtagag agtccagagc tgacaacatc tcgaccactt 840

ccaaagatac tgttgactag tgctgctcca aaagtggaaa ccacgacgct gaatatacag 900

aacaagatac ctgctcagac aaagtcacct gaagaaactg ataaagagaa agttcacctc 960

tctgactcag aaaggaaaat ggacccagcc gaagaggata caaatgtgta tactgagaaa 1020

cactcagaca gtctgtttaa acggacagaa gtcctagcag ctgtcattgc tggtggagtt 1080

attggctttc tctttgcaat ttttcttatc ctgctgttgg tgtatcgcat gagaaagaag 1140

gatgaaggaa gctatgacct tggagaacgc aaaccatcca gtgctgctta tcagaaggca 1200

cctactaagg agttttatgc gtaaaactcc aacttagtgt ctctatttat gagatcactg 1260

aacttttcaa aataaagctt ttgcatagaa taatgaagat ctttgttttt tgttttcatt 1320

aaagagccat tctggcactt taatgataaa atcccattgt atttaaaaca tttcatgtat 1380

ttctttagaa caacataaaa ttaaaattta acatctgcag tgttctgtga atagcagtgg 1440

caaaatatta tgttatgaaa accctcgatg ttcatggaat tggtttaaac ttttatgcgc 1500

aaatacaaaa tgattgtctt tttcctatga ctcaaagatg aaagctgttt catttgtgtc 1560

agcatgtctc agattgacct taccaagttg gtcttacttt gttaatttat ctgttgtccc 1620

cttcctctcc tctgccctcc cttcttgtgc ccttaaaacc aaaccctatg ccttttgtag 1680

ctgtcatggt gcaatttgtc tttggaaaat tcagataatg gtaatttagt gtatatgtga 1740

ttttcaaata tgtaaacttt aacttccact ttgtataaat ttttaagtgt cagactatcc 1800

attttacact tgctttattt ttcattacct gtagctttgg gcagatttgc aacagcaaat 1860

taatgtgtaa aattggatta ttactacaaa accgtttagt catatctatc taatcagatc 1920

ttcttttggg aggatttgat gtaagttact gacaagcctc agcaaaccca aagatgttaa 1980

cagtatttta agaagttgct gcagattcct ttggccactg tatttgttaa tttcttgcaa 2040

tttgaaggta cgagtagagg tttaaagaaa aatcagtttt tgttcttaaa aatgcattta 2100

agttgtaaac gtctttttaa gcctttgaag tgcctctgat tctatgtaac ttgttgcaga 2160

ctggtgttaa tgagtatatg taacagttta aaaaaaaagt tggtatttta taagcacaga 2220

caattctaat ggtaactttt gtagtcttat gaatagacat aaattgtaat ttgggaacat 2280

aaaaactact gaataaatca tgtggcctaa tattgaaaat gtcactgtta taaattttgt 2340

acatttttga tcaaatgtac atctcccctt tgctaacggc cgtctgctct caaggatgac 2400

gtgggtttga tttctaagtg tttcacagtg tctgtaaatc aagaccaaag agcctgtcga 2460

tgagactgtt tattaccaga ttcacttctg aattggccag aggaaatctg aatgtattat 2520

cctgtgtgtg tctaggtaga gatattggaa ggctgccagg ggatttcgaa gtttgcaacc 2580

tttataggat aactgatggc aatattaaga cagacgcctg cttttgcaaa taacttacaa 2640

gactgtaaat tccaaagatc tgaatggggc tttcctgatg ttggtatcta aggcttaggc 2700

ctatagattg atttaccttt ggaattgtgc tccaaatgtc tactgaagct taaccgaaga 2760

actaataaat ggactacagt agctcacgtt acagggaagg agggtaggca gggaggctct 2820

gtgtgttaaa atgagggtct cactgcttta ggattgaagt ggctggaaag agtgatgcct 2880

ggggaaggag atggagttat gagggtactg tggctggtac tttctgtact aaacatttcc 2940

tttttctatt ttaccactaa ttttgtttta aactgtgagc cgtccaagtc agaagaagac 3000

agcaaaaaaa gcaacttttc caacatacaa tttactttta ataaagtatg aatatttcat 3060

tttgagaaca ttccctggaa ttgccacata attcattaaa aacatttttt taagcaacac 3120

ttggaacagt gtttacttta aatccttaat ggccttaatt aattctcaga ttcctgcccc 3180

atcacttaca gaaccaattc actttagagt gactaaaagg aaacgatagc ctagctttct 3240

aaagccacgc tgtgtccctc aattacagag ggtaggaatg ggtatacctc taactgtgca 3300

aagcagagtg aaattcaatt catagaataa caactgctgg gaatatccgt gccaggaaaa 3360

gaaaaatttc tggcaaatat tttgtcactg ctgtaaagca aaatatttgt gaaagtgcca 3420

aaataaagtc tgtcatgcca aaagtaaatc attgtataga ctgacatcca gttttcttca 3480

actgt 3485

<210> 63

<211> 3961

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

gaggtcttcc tgtttttgga gggggcaggc accccagggc cgattgtcgc gaatcacctt 60

cacctctggg ggctcagaat ccctgagcca gaaggccagg gcagggctgg gggatacccc 120

tgctgctcag acaggaaaat gggctcggag cttgcccaat acttcccaga aggacgaggc 180

tgctgaactt ctcattcggg gctccgggac ctggactgta ccccctttctg gcgtcacctc 240

ctcctgtcgc ctggccctcg ccatgcagac cccgcgagcg tcccctcccc gcccggccct 300

gctgcttctg ctgctgctac tgggggggcgc ccacggcctc tttcctgagg agccgccgcc 360

gcttagcgtg gcccccaggg actacctgaa ccactatccc gtgtttgtgg gcagcgggcc 420

cggacgcctg acccccgcag aaggtgctga cgacctcaac atccagcgag tcctgcgggt 480

caacaggacg ctgttcattg gggacaggga caacctctac cgcgtagagc tggagccccc 540

cacgtccacg gagctgcggt accagaggaa gctgacctgg agatctaacc ccagcgacat 600

aaacgtgtgt cggatgaagg gcaaacagga gggcgagtgt cgaaacttcg taaaggtgct 660

gctccttcgg gacgagtcca cgctctttgt gtgcggttcc aacgccttca acccggtgtg 720

cgccaactac agcatagaca ccctgcagcc cgtcggagac aacatcagcg gtatggcccg 780

ctgcccgtac gaccccaagc acgccaatgt tgccctcttc tctgacggga tgctcttcac 840

agctactgtt accgacttcc tagccattga tgctgtcatc taccgcagcc tcggggacag 900

gcccaccctg cgcaccgtga aacatgactc caagtggttc aaagagcctt actttgtcca 960

tgcggtggag tggggcagcc atgtctactt cttcttccgg gagattgcga tggagtttaa 1020

ctacctggag aaggtggtgg tgtcccgcgt ggcccgagtg tgcaagaacg acgtgggagg 1080

ctccccccgc gtgctggaga agcagtggac gtccttcctg aaggcgcggc tcaactgctc 1140

tgtacccgga gactcccatt tctacttcaa cgtgctgcag gctgtcacgg gcgtggtcag 1200

cctcgggggc cggcccgtgg tcctggccgt tttttccacg cccagcaaca gcatccctgg 1260

ctcggctgtc tgcgcctttg acctgacaca ggtggcagct gtgtttgaag gccgcttccg 1320

agagcagaag tcccccgagt ccatctggac gccggtgccg gaggatcagg tgcctcgacc 1380

ccggcccggg tgctgcgcag cccccgggat gcagtacaat gcctccagcg ccttgccgga 1440

tgacatcctc aactttgtca agacccaccc tctgatggac gaggcggtgc cctcgctggg 1500

ccatgcgccc tggatcctgc ggaccctgat gaggcaccag ctgactcgag tggctgtgga 1560

cgtgggagcc ggcccctggg gcaaccagac cgttgtcttc ctgggttctg aggcggggac 1620

ggtcctcaag ttcctcgtcc ggcccaatgc cagcacctca gggacgtctg ggctcagtgt 1680

cttcctggag gagtttgaga cctaccggcc ggacaggtgt ggacggcccg gcggtggcga 1740

gacagggcag cggctgctga gcttggagct ggacgcagct tcgggggccc tgctggctgc 1800

cttcccccgc tgcgtggtcc gagtgcctgt ggctcgctgc cagcagtact cggggtgtat 1860

gaagaactgt atcggcagtc aggaccccta ctgcgggtgg gcccccgacg gctcctgcat 1920

cttcctcagc ccgggcacca gagccgcctt tgagcaggac gtgtccgggg ccagcacctc 1980

aggcttaggg gactgcacag gactcctgcg ggccagcctc tccgaggacc gcgcggggct 2040

ggtgtcggtg aacctgctgg taacgtcgtc ggtggcggcc ttcgtggtgg gagccgtggt 2100

gtccggcttc agcgtgggct ggttcgtggg cctccgtgag cggcgggagc tggcccggcg 2160

caaggacaag gaggccatcc tggcgcacgg ggcgggcgag gcggtgctga gcgtcagccg 2220

cctgggcgag cgcagggcgc agggtcccgg gggccggggc ggaggcggtg gcggtggcgc 2280

cggggttccc ccggaggccc tgctggcgcc cctgatgcag aacggctggg ccaaggccac 2340

gctgctgcag ggcgggcccc acgacctgga ctcggggctg ctgcccacgc ccgagcagac 2400

gccgctgccg cagaagcgcc tgcccactcc gcacccgcac ccccacgccc tgggcccccg 2460

cgcctgggac cacggccacc ccctgctccc ggcctccgct tcatcctccc tcctgctgct 2520

ggcgcccgcc cgggcccccg agcagccccc cgcgcctggg gagccgaccc ccgacggccg 2580

cctctatgct gcccggcccg gccgcgcctc ccacggcgac ttcccgctca ccccccacgc 2640
cagcccggac cgccggcggg tggtgtccgc gcccacgggc cccttggacc cagcctcagc 2700
cgccgatggc ctcccgcggc cctggagccc gcccccgacg ggcagcctga ggaggccact 2760
gggcccccac gcccctccgg ccgccaccct gcgccgcacc cacacgttca acagcggcga 2820
ggcccggcct ggggaccgcc accgcggctg ccacgcccgg ccgggcacag acttggccca 2880
cctcctcccc tatgggggggg cggacaggac tgcgcccccc gtgccctagg ccgggggccc 2940
cccgatgcct tggcagtgcc agccacggga accaggagcg agagacggtg ccagaacgcc 3000

ggggcccggg gcaactccga gtgggtgctc aagtcccccc cgcgacccac ccgcggagtg 3060
gggggccccc tccgccacaa ggaagcacaa ccagctcgcc ctccccctac ccggggccgc 3120
aggacgctga gacggtttgg gggtgggtgg gcgggaggac tttgctatgg atttgaggtt 3180
gaccttatgc gcgtaggttt tggtttttttt tgcagttttg gtttcttttg cggttttcta 3240
accaattgca caactccgtt ctcggggtgg cggcaggcag gggaggcttg gacgccggtg 3300
gggaatgggg ggccacagct gcagacctaa gccctccccc acccctggaa aggtccctcc 3360
ccaacccagg cccctggcgt gtgtgggtgt gcgtgcgtgt gcgtgccgtg ttcgtgtgca 3420

aggggccggg gaggtgggcg tgtgtgtgcg tgccagcgaa ggctgctgtg ggcgtgtgtg 3480
tcaagtgggc cacgcgtgca gggtgtgtgt ccacgagcga cgatcgtggt ggccccagcg 3540
gcctgggcgt tggctgagcc gacgctgggg cttccagaag gcccgggggt ctccgaggtg 3600
ccggttagga gtttgaaccc cccccactct gcagagggaa gcggggacaa tgccggggtt 3660
tcaggcagga gacacgagga gggcctgccc ggaagtcaca tcggcagcag ctgtctaaag 3720
ggcttggggg cctgggggggc ggcgaaggtg ggtggggccc ctctgtaaat acggccccag 3780
ggtggtgaga gagtcccatg ccacccgtcc ccttgtgacc tccccctct gacctccagc 3840

tgaccatgca tgccacgtgg ctggctgggt cctctgccct ctctggagtt tgcctccccc 3900
agccccctcc ccatcaataa aactctgttt acaaccaccg gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960
a 3961

<210> 64
<211> 4201
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 64

tccggcccgc acccaccccc aagaggggcc ttcagctttg gggctcagag gcacgacctc 60

ctggggaggg ttaaaaggca gacgcccccc cgcccccccgc gcccccgcgc cccgactcct 120

tcgccgcctc cagcctctcg ccagtgggaa gcggggagca gccgcgcggc cggagtccgg 180

aggcgagggg aggtcggccg caacttcccc ggtccacctt aagaggacga tgtagccagc 240

tcgcagcgct gaccttagaa aaacaagttt gcgcaaagtg gagcggggac ccggcctctg 300

ggcagccccg gcggcgcttc cagtgccttc cagccctcgc gggcggcgca gccgcggccc 360

atggagcccg ccggcccggc ccccggccgc ctcgggccgc tgctctgcct gctgctcgcc 420

gcgtcctgcg cctggtcagg agtggcgggt gaggaggagc tgcaggtgat tcagcctgac 480

aagtccgtgt tggttgcagc tggagagaca gccactctgc gctgcactgc gacctctctg 540

atccctgtgg ggcccatcca gtggttcaga ggagctggac caggccggga attaatctac 600

aatcaaaaag aaggccactt cccccgggta acaactgttt cagacctcac aaagagaaac 660

aacatggact tttccatccg catcggtaac atcaccccag cagatgccgg cacctactac 720

tgtgtgaagt tccggaaagg gagccccgat gacgtggagt ttaagtctgg agcaggcact 780

gagctgtctg tgcgcgccaa accctctgcc cccgtggtat cgggccctgc ggcgagggcc 840

acacctcagc acacagtgag cttcacctgc gagtcccacg gcttctcacc cagagacatc 900

accctgaaat ggttcaaaaa tgggaatgag ctctcagact tccagaccaa cgtggacccc 960

gtaggagaga gcgtgtccta cagcatccac agcacagcca aggtggtgct gacccgcgag 1020

gacgttcact ctcaagtcat ctgcgaggtg gcccacgtca ccttgcaggg ggaccctctt 1080

cgtgggactg ccaacttgtc tgagaccatc cgagttccac ccaccttgga ggttactcaa 1140

cagcccgtga gggcagagaa ccaggtgaat gtcacctgcc aggtgaggaa gttctacccc 1200

cagagactac agctgacctg gttggagaat ggaaacgtgt cccggacaga aacggcctca 1260

accgttacag agaacaagga tggtacctac aactggatga gctggctcct ggtgaatgta 1320

tctgcccaca gggatgatgt gaagctcacc tgccaggtgg agcatgacgg gcagccagcg 1380

gtcagcaaaa gccatgacct gaaggtctca gcccacccga aggagcaggg ctcaaatacc 1440

gccgctgaga acactggatc taatgaacgg aacatctata ttgtggtggg tgtggtgtgc 1500

accttgctgg tggccctact gatggcggcc ctctacctcg tccgaatcag acagaagaaa 1560

gcccagggct ccacttcttc tacaaggttg catgagcccg agaagaatgc cagagaaata 1620

acacaggaca caaatgatat cacatatgca gacctgaacc tgcccaaggg gaagaagcct 1680

gctccccagg ctgcggagcc caacaaccac acggagtatg ccagcattca gaccagcccg 1740

cagcccgcgt cggaggacac cctcacctat gctgacctgg acatggtcca cctcaaccgg 1800

accccaagc agccggcccc caagcctgag ccgtccttct cagagtacgc cagcgtccag 1860

gtcccgagga agtgaatggg accgtggttt gctctagcac ccatctctac gcgctttctt 1920

gtcccacagg gagccgccgt gatgagcaca gccaacccag ttcccggagg gctggggcgg 1980

tgcaggctct gggacccagg ggccagggtg gctcttctct ccccaccccct ccttggctct 2040

ccagcacttc ctgggcagcc acggcccccct ccccccacat tgccacatac ctggaggctg 2100

acgttgccaa accagccagg gaaccaacct gggaagtggc cagaactgcc tggggtccaa 2160

gaactcttgt gcctccgtcc atcaccatgt gggttttgaa gaccctcgac tgcctccccg 2220

atgctccgaa gcctgatctt ccagggtggg gaggagaaaa tcccacctcc cctgacctcc 2280

accacctcca ccaccaccac caccaccacc accaccacta ccaccaccac ccaactgggg 2340

ctagagtggg gaagatttcc cctttagatc aaactgcccc ttccatggaa aagctggaaa 2400

aaaactctgg aacccatatc caggcttggt gaggttgctg ccaacagtcc tggcctcccc 2460

catccctagg ctaaagagcc atgagtcctg gaggaggaga ggacccctcc caaaggactg 2520

gagacaaaac cctctgcttc cttgggtccc tccaagactc cctggggccc aactgtgttg 2580

ctccacccgg acccatctct cccttctaga cctgagcttg cccctccagc tagcactaag 2640

caacatctcg ctgtggacgc ctgtaaatta ctgagaaatg tgaaacgtgc aatcttgaaa 2700

ctgaggtgtt agaaaacttg atctgtggtg ttttgttttg ttttttttct taaaacaaca 2760

gcaacgtgat cttggctgtc tgtcatgtgt tgaagtccat ggttgggtct tgtgaagtct 2820

gaggtttaac agtttgttgt cctggaggga ttttcttaca gcgaagactt gagttcctcc 2880

aagtcccaga accccaagaa tgggcaagaa ggatcaggtc agccactccc tggagacaca 2940

gccttctggc tgggactgac ttggccatgt tctcagctga gccacgcggc tggtagtgca 3000

gccttctgtg accccgctgt ggtaagtcca gcctgcccag ggctgctgag ggctgcctct 3060

tgacagtgca gtcttatcga gacccaatgc ctcagtctgc tcatccgtaa agtggggata 3120

gtgaagatga caccctccc caccacctct cataagcact ttaggaacac acagagggta 3180

gggatagtgg ccctggccgt ctatcctacc cctttagtga ccgcccccat cccggctttc 3240

tgagctgatc cttgaagaag aaatcttcca tttctgctct caaaccctac tgggatcaaa 3300

ctggaataaa ttgaagacag ccaggggggat ggtgcagctg tgaagctcgg gctgattccc 3360

cctctgtccc agaaggttgg ccagagggtg tgacccagtt acccctttaac ccccaccctt 3420

ccagtcgggt gtgagggcct gaccgggccc agggcaagca gatgtcgcaa gccctattta 3480

ttcagtcttc actataactc ttagagttga gacgctaatg ttcatgactc ctggccttgg 3540

gatgcccaag ggatttctgg ctcaggctgt aaaagtagct gagccatcct gcccattcct 3600

ggaggtccta caggtgaaac tgcaggagct cagcatagac ccagctctct gggggatggt 3660

cacctggtga tttcaatgat ggcatccagg aattagctga gccaacagac catgtggaca 3720

gctttggcca gagctcccgt gtggcatctg ggagccacag tgacccagcc acctggctca 3780

ggctagttcc aaattccaaa agattggctt gtaaaccttc gtctccctct cttttaccca 3840

gagacagcac atacgtgtgc acacgcatgc acacacacat tcagtatttt aaaagaatgt 3900

tttcttggtg ccattttcat tttattttat tttttaattc ttggaggggg aaataaggga 3960

ataaggccaa ggaagatgta tagctttagc tttagcctgg caacctggag aatccacata 4020

ccttgtgtat tgaaccccag gaaaaggaag aggtcgaacc aaccctgcgg aaggagcatg 4080

gtttcaggag tttattttaa gactgctggg aaggaaacag gccccatttt gtatatagtt 4140

gcaacttaaa ctttttggct tgcaaaatat ttttgtaata aagatttctg ggtaataatg 4200

a 4201

<210> 65

<211> 3333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

gtggccgcgg ggcggtgtca tcgcccccgc cccgcccggt ccagccagct cggcccgggg 60

gcttcgggct gtcgggccgg cgctcccttc tctgccaggt ggcgagtaca cctgctcacg 120

taggcgtcat gaggtctccg gttcgagacc tggcccggaa cgatggcgag gagagcacgg 180

accgcacgcc tcttctaccg ggcgccccac gggccgaagc cgctccagtg tgctgctctg 240

ctcgttacaa cttagcaatt ttggcctttt ttggtttctt cattgtgtat gcattacgtg 300

tgaatctgag tgttgcgtta gtggatatgg tagattcaaa tacaacttta gaagataata 360

gaacttccaa ggcgtgtcca gagcattctg ctcccataaa agttcatcat aatcaaacgg 420

gtaagaagta ccaatgggat gcagaaactc aaggatggat tctcggttcc tttttttatg 480

gctacatcat cacacagatt cctggaggat atgttgccag caaaataggg gggaaaatgc 540

tgctaggatt tgggatcctt ggcactgctg tcctcaccct gttcactccc attgctgcag 600

atttaggagt tggaccactc attgtactca gagcactaga aggactagga gagggtgtta 660

catttccagc catgcatgcc atgtggtctt cttgggctcc ccctcttgaa agaagcaaac 720

ttcttagcat ttcatatgca ggagcacagc ttgggacagt aatttctctt cctctttctg 780

gaataatttg ctactatatg aattggactt atgtcttcta ctttttttggt actattggaa 840

tattttggtt tcttttgtgg atctggttag ttagtgacac accacaaaaa cacaagagaa 900

tttcccatta tgaaaaggaa tacattcttt catcattaag aaatcagctt tcttcacaga 960

agtcagtgcc gtgggtaccc attttaaaat ccctgccact ttgggctatc gtagttgcac 1020

acttttctta caactggact ttttatactt tattgacatt attgcctact tatatgaagg 1080

agatcctaag gttcaatgtt caagagaatg ggtttttatc ttcattgcct tatttaggct 1140

cttggttatg tatgatcctg tctggtcaag ctgctgacaa tttaagggca aaatggaatt 1200

tttcaacttt atgtgttcgc agaattttta gccttatagg aatgattgga cctgcagtat 1260

tcctggtagc tgctggcttc attggctgtg attattcttt ggccgttgct ttcctaacta 1320

tatcaacaac actgggaggc ttttgctctt ctggatttag catcaaccat ctggatattg 1380

ctccttcgta tgctggtatc ctcctgggca tcacaaatac atttgccact attccaggaa 1440

tggttgggcc cgtcattgct aaaagtctga cccctgataa cactgttgga gaatggcaaa 1500

ccgtgttcta tattgctgct gctattaatg tttttggtgc cattttcttt acactattcg 1560

ccaaaggtga agtacaaaac tgggctctca atgatcacca tggacacaga cactgaagga 1620

accaataaat aatcctgcct ctattaatgt atttttattt atcatgtaac ctcaaagtgc 1680

cttctgtatt gtgtaagcat tctatgtctt tttttaattg tacttgtatt agatttttaa 1740

ggcctataat catgaaatat cactagttgc cagaataata aaatgaactg tgtttaatta 1800

tgaataatat gtaagctagg acttctactt taggttcaca tacctgcctg ctagtcgggc 1860

aacatgaagt aggacagttc tgttgatttt ttagggccat actaaaggga atgagctgaa 1920

acagacctcc tgataccttt gcttaattaa actagatgat aattctcagg tactgataaa 1980

cacctgttgt tgttcacttt cctcataaaa attgtcagct ctctctgaca cttagacctc 2040

aaactttagc atctctgtgg agctgccatc cactgtataa tttcgcctgg caactggact 2100

gaggggagtg tgcccaggca gctgccaagc actccctccc tggcttcagg gtcagagtgc 2160

ccagcgttta tcagaggcag catccaagcc cagagccagt gtcgactctt cggctggtgc 2220

ctttcctctg aggggctatc aatgtgtaga taaagccctg agtaggcaag agcagtgaga 2280

tccactgcta tggtcttgat acatcctcaa actttccctt cccagcacag aggaatattg 2340

gctggcatgc aacctgcaaa agaaaaatgc gaagcggccg ggcacggtgg ctcatgcctg 2400

taatcccagc actttggggg gctgaggtgg gcgaatcatg agatcaggag ttcgagacca 2460

gcctggccag catggtgaaa ccccatctct actaaaaata caaaaaatta gctgggcgtg 2520

gtgacgggcg cctgtaatcc cagatactca ggaggctgag gtaggagaat cacttgaacc 2580

tgggaggtgg aagttgcagt gaaccaagat cacgccactg cactccagcc tgggcgatgg 2640

agcgagactc caactcaaaa aaaaaaaaag aataaagaaa gaaaagtgcg atgcccagtc 2700

aatcacaaat aagatcatcc tggtttaaat ctactctcac atggatcaca gtataaattt 2760

ctatgtgctg tgttttgttc gtttgtattt tgtagagatg gggtctcgtt ttgtcgccca 2820

ggctggtttt gaactcctgg cttcaagcga tcctcctgtc tcggcctcac aaagtgttga 2880

gactacaggc atgagccact gtgcccagcc tgttctatgt ttttaagcta cacgagaatt 2940

tttttttaa ttaattctca ctgtttgttc agtctgtctt catctaagtt tgtgttgcag 3000

tttaaagtta aagtgacttt taaaggccac atcacctgag actagggtaa tcatctttac 3060

ttctggttcc tgaaatcata tttttccagt ggaccatcct ccagtggctg tggttgttga 3120

gcatgctttc agaacaccta tgtggcttaa aacttagttt atgttttgtg ttcaacacta 3180

cgtgtaatat tttaaaactg tttaatgtga tgtgaataca tttatgtaca tttattttta 3240

aatttgtaaa tagctttaaa ttgctatggc aatgtttctt ttataaatca tcaaaataaa 3300

cctttgtgaa ttgaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 3333

<210> 66

<211> 3743

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

tttcttctag aagagctttg cgtcttaaac gcccataccg cagacagctg cctggcgggc 60

gacccagccc catcctgatg gccccaggac acaagcccag gagcgccccg gtgcgcgcgg 120

ttccgcggcc caggggcgcc gggtttggtg gcacagcgag ccccctttct ctagcgaaac 180

ctgtttccct ccaatcttgt ggttgcagct ttccgtacgt atgcaaccga ttataaagtc 240

gtgacccaga acagcagctc tggaaatgta acccatgaaa agatccccat aggcactgag 300

atagaaggga tgaacatttt aggattggtc ctgtttgctc tggtgttagg agtggcctta 360

aagaaactag gctccgaagg agaagacctc atccgtttct tcaattccct caacgaggcg 420

acgatggtgc tggtgtcctg gattatgtgc tcagcgaccc ttccctctat gatgaagtgc 480

attgaagaga acaatggtgt ggacaagagg atcagcaggt ttattctccc catcggggcc 540

accgtgaaca tggacggagc agccatcttc cagtgtgtgg ccgcggtgtt cattgcgcaa 600

ctcaacaacg tagagctcaa cgcaggacag attttcacca ttctagtgac tgccacagcg 660

tccagtgttg gagcagcagg cgtgccagct ggaggggtcc tcaccattgc cattatcctg 720

gaggccattg ggctgcctac tcatgacctg cctctgatcc tggctgtgga ctggattgtg 780

gaccggacca ccacggtggt gaatgtggaa ggggatgccc tgggtgcagg cattctccac 840

cacctgaatc agaaggcaac aaagaaaggc gagcaggaac ttgctgaggt gaaagtggaa 900
gccatcccca actgcaagtc tgaggaggag acatcgcccc tggtgacaca ccagaacccc 960
gctggccccg tggccagtgc cccagaactg gaatccaagg agtcggttct gtgatggggc 1020
tgggctttgg gcttgcctgc cagcagtgat gtcccaccct gttcacccag ccgccagtca 1080
tggacacagg gcactgccct tgccaacttt taccctccca agcaatgctt tggcccagtc 1140
gctggcctga ggcttacctc tcggcactgg cattgggctc cccagccgga actggttacc 1200
aaggacaagg acactctgac attcggcttg atccatgtcc aggtgcaact gtgtgtacac 1260

cagggatctg tttggaaaca acccccttgag ctgccaggct caagaaatca tggactcaca 1320
gggtcctgtg tggttacatc ttggaaaaaa tgcagatgta tttcactctc cccggtcagc 1380
tctgcatcag gtgttttctg agcaaaccaa gggggtttat agtcatctgt cgcattgcct 1440
cgagttgcag taattgaaaa aatgctcaaa ttcttagcca tggctggcct ttgctgagct 1500
gggactcagg tgtttaaaga gtttgtgcta tagctaggtg tggatagctt ctgatccctg 1560
ggttctggga gactgcaggt gccgcacatt gtcaagttag aaatactcca ggtgggtgtt 1620
agcactgtgg tggtctctgg tccacagcct taggtaaaca acttagattc tgaggtcaaa 1680

gaaaaaagga gagggaatgc agccttgtgg gggagaagcg gggcagaggg ttctctaatc 1740
taatcaggac aggacaggtt tcacatacaa ttgtcccagt tcgcatccca gccctggggc 1800
acttttctgc ttccttccag aggcctgggc ctctgataac actttggctt tttctccatt 1860
cacgctgatt tggcaaaagg ccagagatgg gcctccttcc ctggggaggt gtgatgtagt 1920
tatcacattc aggacccttg ttgatttatc atctattatt tgaattcaac tggacactct 1980
gtaaaatgct gcactgcagc aaaaacaaaa ccaccaccac cccagagaaa accatgtact 2040
aattggagtg gggtaccccc attcacaggt tcccaggtcc cctggctttg gctgatttca 2100

aaatatagag ccctttcttg ccagtacatc caagtttaaa attatcagcg aaatggtcca 2160
tgtttttcca attacctgct gacacggttc taagctaagt gaaggggaag atctgagagc 2220
gtgctgtttg tggctgttga tgcatattcg tgatgtaaca ggtcctgggg cctcacttta 2280
ccccatttgt aaaatggggc taatgtcacc tgcctcttac ctacctcaga gggatttggt 2340
gaagcaaact gttaatcttc gaaaacgacc atttcacttc ttggatatca agtgctaacc 2400
cagtatgttc ttctttttta tgtaagggac agctttctcc acagagtcct ttctgctggt 2460
gaggacagca tttctgagca gggctttgtt ctctatgtgc attaggactt ttatcatgcc 2520

cttgttctgt gtgtagttac ttgacagcat caaatgccgc ctcttcctaa tgtccttcaa 2580

gttttcatga actagcaacc ccaccttcca ccatggttct gggcgcctga ttttgctgtg 2640

actcccagac ccagccactg tttctgccac cctgtaacag gccattaaag ctccccagtg 2700

ttcagcctcc ttcactccct tgttttccct gttgctatgt gtcacctggg ccctacagac 2760

aggggcacac gcttatggat gtgtgtacca ttgagatgag aatgggtaga tggaacggag 2820

accatcaagc cacacccccc tcttaaaact ggggacatga gcctgagcag aaagggtgaa 2880

gaagagccat gggacacaga gttgacccag ccaggggggaa agcccagctc tctttaaacc 2940

agctaagcca ttccagtctc ctgtgaagcc aaaagggacc aggaaccgtg caaaggaaac 3000

tggaaacttt tccccgctgg gtagagcatg ttgctgatac tcttctgttt tcaagggaaa 3060

caatcacatt gtttgattcc aaatggtaaa tgaacactca ctattcttca ggcttcagta 3120

aatctttttt tcttccttca tatatatata cacaacacac acacacatat gtatatctat 3180

acacacatgt gtgttgtgta tatgcatgtg tgtgtgtgcg tgtgtgtata gttttagctc 3240

caagccaagc aagtttgtgt ttggatagag gggaacttaa ctattaacta caagttgtat 3300

gtctgtggta tcttgatttt cccatttcta aagatgaatt tcacaaagcc ataaagcgtg 3360

aaattagagc tggacttaag actcattggc cgaccatcct gtgtcctggc ctggccctgc 3420

agtaagaagc gtgtctgggt ctggagaagg gtgcttccga gagtgtgcag gtggcccttc 3480

cccttggagg cgagaagaga gaatgtgctg tctatcttcc tggttttcag tccacagagt 3540

cggtagacca ggggttacgt gactggggaa aatctcacat ctccttgtct gaaaacattt 3600

cccctgctgt tctctttcta acatgttgtg gtaaatctgt tcagatactg ctcatctgac 3660

tgttttgtac atgtgacaat tgccttaaaa cctagcacag tcctcagaaa tgaataccgt 3720

gtttccactg gaaaaaaaaa aaa 3743

<210> 67

<211> 2214

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

cctgtttccc aggaacggtc cccggcttcg cgccccaatt tctaacagcc tgcctgtccc 60

ccgggaacgt tctaacatcc ttggggagcg ccccagctac aagacactgt cctgagaacg 120

ctgtcatcac ccgtagttgc aagtttcgga gcggcagtgg gaagcatgcg ggactacgac 180

gaggtgatcg ccttcctggg cgagtggggg cccttccagc gcctcatctt cttcctgctc 240

agcgccagca tcatccccaa tggcttcaat ggtatgtcag tcgtgttcct ggcggggacc 300

ccggagcacc gctgtcgagt gccggacgcc gcgaacctga gcagcgcctg gcgcaacaac 360

agtgtcccgc tgcggctgcg ggacggccgc gaggtgcccc acagctgcag ccgctaccgg 420

ctcgccacca tcgccaactt ctcggcgctc gggctggagc cggggcgcga cgtggacctg 480

gggcagctgg agcaggagag ctgcctggat ggctgggagt tcagccagga cgtctacctg 540

tccaccgtcg tgaccgagtg gaatctggtg tgtgaggaca actggaaggt gcccctcacc 600

acctccctgt tcttcgtagg cgtgctcctc ggctccttcg tgtccgggca gctgtcagac 660

aggtttggca ggaagaacgt tctcttcgca accatggctg tacagactgg cttcagcttc 720

ctgcagattt tctccatcag ctgggagatg ttcactgtgt tatttgtcat cgtgggcatg 780

ggccagatct ccaactatgt ggtagccttc atactaggaa cagaaattct tggcaagtca 840

gttcgtatta tattctctac attaggagtg tgcacatttt ttgcagttgg ctatatgctg 900

ctgccactgt ttgcttactt catcagagac tggcggatgc tgctgctggc gctgacggtg 960

ccgggagtgc tgtgtgtccc gctgtggtgg ttcattcctg aatctccccg atggctgata 1020

tcccagagaa gatttagaga ggctgaagat atcatccaaa aagctgcaaa aatgaacaac 1080

atagctgtac cagcagtgat atttgattct gtggaggagc taaatcccct gaagcagcag 1140

aaagctttca ttctggacct gttcaggact cggaatattg ccataatgac cattatgtct 1200

ttgctgctat ggatgctgac ctcagtgggt tactttgctc tgtctctgga tgctcctaat 1260

ttacatggag atgcctacct gaactgtttc ctctctgcct tgattgaaat tccagcttac 1320

attacagcct ggctgctatt gcgaaccctg cccaggcgtt atatcatagc tgcagtactg 1380

ttctggggag gaggtgtgct tctcttcatt caactggtac ctgtggatta ttacttctta 1440

tccattggtc tggtcatgct gggaaaattt gggatcacct ctgctttctc catgctgtat 1500

gtcttcactg ctgagctcta cccaaccctg gtcaggaaca tggcggtggg ggtcacatcc 1560

acggcctcca gagtgggcag catcattgcc ccctactttg tttacctcgg tgcttacaac 1620

agaatgctgc cctacatcgt catgggtagt ctgactgtcc tgattggaat cctcaccctt 1680

tttttccctg aaagtttggg aatgactctt ccagaaacct tagagcagat gcagaaagtg 1740

aaatggttca gatctgggaa aaaaacaaga gactcaatgg agacagaaga aaatcccaag 1800

gttctaataa ctgcattctg aaaaaatatc taccccattt ggtgaagtga aaaacagaaa 1860

aataagaccc tgtggagaaa ttcgttgttc ccactgaaat ggactgactg taacgattga 1920

caccaaaatg aaccttgcta tcaagaaatg ctcgtcatac agtaaactct ggatgattct 1980

tccagataat gtccttgctt tacaaaccaa ccatttctag agagtctcct tactcattaa 2040

ttcaatgaaa tggattggta agatgtcttg aaaacatgtt agtcaaggac tggtaaaata 2100

catataaaga ttaacactca tttccaatca tacaaatact atccaaataa aaataacatc 2160

attgtattaa cgcaaatatt aggtgacaac aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2214

<210> 68

<211> 4797

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

ggcgggaggg ggcgggaaat cctcggcctc ggtggcggtg gtggacacgt cgagccgggt 60

agaagtggag gggccgttcg aagagtcgtg agggggtgac gggttaagat tcggagagag 120

aggtgctagt ggctggactt gacctggaaa gaatcttctg ctgactctca acttttcctg 180

gaaaaaatgg atcattccca ccatatgggg atgagctata tggactccaa cagtaccatg 240

caaccttctc accatcaccc aaccacttca gcctcacact cccatggtgg aggagacagc 300

agcatgatga tgatgcctat gaccttctac tttggcttta agaatgtgga actactgttt 360

tccggtttgg tgatcaatac agctggagaa atggctggag cttttgtggc agtgttttta 420

ctagcaatgt tctatgaagg actcaagata gcccgagaga gcctgctgcg taagtcacaa 480

gtcagcattc gctacaattc catgcctgtc ccaggaccaa atggaaccat ccttatggag 540

acacacaaaa ctgttgggca acagatgctg agctttcctc acctcctgca aacagtgctg 600

cacatcatcc aggtggtcat aagctacttc ctcatgctca tcttcatgac ctacaacggg 660

tacctctgca ttgcagtagc agcaggggcc ggtacaggat acttcctctt cagctggaag 720

aaggcagtgg tagtggatat cacagagcat tgccattgac atcaaactct atggcgtggc 780

cttatcgatt gcagtgggaa gttgttgaag acttgaagac gtgattcctg ctccaatcat 840

cccttcttgc tcctctttgt gcacgtacac acacacacac acacacacac acacacaccc 900

ctgctcaaca gaggtttagt ttacagtctc tgaactaaag tagtaacctc ccaaattgtt 960

ttttctaata agctgagatt cccatttctc ttaaggagaa gccacccatg agatgtcttt 1020

tccttctcca tcatcttaga gccaagttat atgttcttgt ctaatccatg tagctttttg 1080

ttcaatgact tgatcatctg cttccttttt gaatttttaa cagatagtaa gtaaatttgg 1140

tggttttttc ccctgggtca gtgatggaaa ggggttaact tcagccagga ttgatggcag 1200

ctgagggaaa ttcttgccca actaaaccca gaactcaaac ttaacattag aaaataaggt 1260

ccagggccgg acacagtggc ccatgcctgt aatcccagca ctttgggggg ccaaggcagg 1320

ctggatcacc tgaggacagg agttcgagac cagtctggcc aacatgggga aaccccgtct 1380

ctactaaaaa tacaaaaatt agccgggcat ggtggtgggc gcctgtaatc ccagctactc 1440

agaaggctga ggcaggagaa tcacttgaac ctaggaggcg gaggttgcag tgagccaaga 1500

tggcgccatt gcactccagc ctgggtgaca agagtgaaac tccatctcaa aaaaaaagaa 1560

aagaaggtcc agcttttgga ttcaatgagt gggaaataca ttgtgccttt ctctagatgt 1620

gatacgttat accaaaaatct ttgtagtgtg cagagcggtg gtttgagact aaatacaggc 1680

ttagaacttg cagagtgtgt attcttggat ggctgatgca tcgacttgca ttcccactta 1740

acactttgat tagcatgaac ttgccaatca aaaaatgaca atcaatttga gaaaatagaa 1800

atagatattt ttaaataaaa ccattcacag tttactttgt cttgatacct tggtttgtcc 1860

cagctgaagt gaagcaagag agtttgaatt aatttttcca ttataatgtt ttcgcatgtc 1920

tgcctctaaa actgtgattt tcaagcttta gcgtgcatca gaatcacctg tagggcttgt 1980

taaaacacta attgctgggc ctcaacccaa aagcccccaa agtggcactt ctgagttcct 2040

gctgatgtta caagggacca cacttttgag aatctgtgct ttaagctaag gaaatattgc 2100

ctggtgggtt ggctgcctgg tattgggcat ggaaatttga attgctgatt ggtagatggt 2160

gtgtctggac ttaactcacg tagtaaatac tgctgatcaa tacctaatca ttccacattt 2220

attgagctcc acctgtgtgt atgtgtaccc aagcacacat gtgtgaaggg ctatagccaa 2280

agtatttttа ctagcctgta tgaaatcact agtccttatt tttaaaggtc tatggtttct 2340

tggaagtagt ttgattgttg agagagacct ttgatctgca gtgtaaatct accagtcatg 2400

ggccagaagg gcaaaagccc agctttctct ttggaaagac tcaggctgtg gtttgttgat 2460

ggccaggttt tcctcaggct ccaacaactg tgcttatacc aagcagatcc tcatcctcca 2520

tataatcatc tttgttattc gtgggggttt aattacatta caagtggcca aaacccctgt 2580

tctcagtgaa gaaccacatt ggatttgtat tctgttcagt tgtagtctac actgcagtct 2640

tattcctggt tcaaactacc tctttaaatt gatttgtctt gtgctggtct gttaaatcct 2700

gccctccttg gtgctagatc cagttgtgcc tcagggcaga ggaaacaaaa cacagctatc 2760

ctgttggcct gtgttgtggt tttgaagttt gtactttctc tgtgggtgcc agttaaatat 2820

tggagagcaa ggaatgtgga cttgtatggc tttgaaccaa gagagggtta tgagcctact 2880

ggattgaggt taaaatccaa gaaccaacat ttagagcttt gtgcttttct ctcattccat 2940

cactttgtaa tgatgatact taacatgagc agggtgaatg acaggtactg acgaagtcca 3000

acacaaaggt ataatacagc ctgttgtcta aagccaagga gtcataaaac catgagaaat 3060

aaataggaat caatagttag tagtgacatt ggtgctctct agaaatctca gcatgagctg 3120

ctatagaata ccctcccagc aacaaaacct aatcagtaag gccagctaga cccaatggct 3180

catgcctgta atcccaacac tttgggaggc caaggtggga ggatggcttg tgtccagaag 3240

ttcgagacca gcctggacaa catagtgaga tcctatctct ataaaaaatc aaaaattagc 3300

caggcatggt ggtgcatacc tatagtcctg gctatttggg aggctgaggc aggaggattg 3360

ctttagccct ggaggtcgag gctgcagtaa gccatgattg cgccactgca ctcagcccgg 3420

gtgacaaagc aagaccctgt ctcagaaaaa aagaaaattc aaggccagtt aagacaaaat 3480

gctatgactt tgaaattcac agaaagaaat aacagtttag attaggtctt caggtattca 3540

ggatagagat aatctcctga aaaacctgaa tttcagagat tcttagactg gctgccaaag 3600

gatgaagcta gtgaaggaga aaaagcttaa attccatctt gagctcttgg attgtgataa 3660

tacaatgatt tcattaactt ttcatttctg tatacctgtt catttggaat ttaatgcttg 3720

acttctttgt tcattttgga tctaaacttc tcttttcttc cttccccatt cacatctatt 3780

agaagactgc atcaccattt ctttggcccc cttactctgt tgtcctttcc cttttctttc 3840

agtttttta atcgcatgtc tagtatatta agtctccata gccctcctga tgcagtagac 3900

agtgctatgc tgtggatata ataccaacca gaaattggca tttataaacc tgttaagaga 3960

ctttaagcat gcttcaagag gcagttgacc cactggaatt tctataaggc tggtaccctt 4020

cccagagtta cagaatctta ggtgccgtct ctagtctgtg agggaggaac tcccagcatc 4080

cccattgccc acaaatggaa tcctcactgt atccactagg agattagaaa ttaaggtttc 4140

ttcactactt ctatggtagg gttgtctgaa attccctttc aggctgtggg tactggtctt 4200

gggttctagt cataaggggt tccttataag gagcaggcgg aggggagtac actttcatgt 4260

gatttaattt tgatcctgcc ctctccagct gctccttcaa aagatacatc aaaagataga 4320

aactctgggc tgggcacagt ggctcacaca ctttgggagg ccaagcgggg gtgcagatca 4380

cctgaggtca ggagtttgag accagcctgg ccaatgtggt gaaaccccat ctctactaaa 4440

aatacaaaaa ttagctgggc gtggtggtgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct 4500

gaggcaggag aatcgcttga acccaggagg cggaggttgc agtgagccaa gatggcgcca 4560

ttgcactcca gcctgggcga caagagcaaa actccgtctc aaaaaaaaaa aaaagataca 4620

aagtctgcat ttgatataat gccttaatta ctgggtctac aattaatgtt gactgtttta 4680

gattgtaagc tcctggagag cagtattgct gtagtaggaa tgttttaaca gtgtcatatg 4740

aaaaagaaca aaataaatat tttgattttg tgattctaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 4797

<210> 69

<211> 2347

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

ggcgtgggac gtgctgcggc gtcctagctg gcttacaggg cggcggcggg gtgtgtgtcc 60

tctgttaaga gtgctactcg cccggggttg atctgtgcat gccactcctg ggtcagacgg 120

tgaggtcggc gtctgcgagg acgcggcggt ggagtagaag ggcagccgga gacaggcccg 180

gcgccccttc cgaggctaga cggccccagc ttcgcgggga tcatggcatt gctggtggac 240

cgagtgcggg gccactggcg aatcgccgcc gggctcctgt tcaacctgct ggtgtccatc 300

tgcattgtgt tcctcaacaa atggatttat gtgtaccacg gcttccccaa catgagcctg 360

accctggtgc acttcgtggt cacctggctg ggcttgtata tctgccagaa gctggacatc 420

tttgccccca aaagtctgcc gccctccagg ctcctcctcc tggccctcag cttctgtggc 480

tttgtggtct tcactaacct ttctctgcag aacaacacca taggcaccta tcagctggcc 540

aaggccatga ccacgccggt gatcatagcc atccagacct tctgctacca gaaaaccttc 600

tccaccagaa tccagctcac gctgattcct ataactttag gtgtaatcct aaattcttat 660

tacgatgtga agtttaattt ccttggaatg gtgtttgctg ctcttggtgt tttagttaca 720

tccctttatc aagtgtgggt aggagccaaa cagcatgaat tacaagtgaa ctcaatgcag 780

ctgctgtact accaggctcc gatgtcatct gccatgttgc tggttgctgt gcccttcttt 840

gagccagtgt ttggagaagg aggaatattt ggtccctggt cagtttctgc tttgcttatg 900

gtgctgctat ctggagtaat agctttcatg gtgaacttat caatttattg gatcattggg 960

aacacttcac ctgtcaccta taacatgttc ggacacttca agttctgcat tactttattc 1020

ggaggatatg ttttatttaa ggatccactg tccattaatc aggcccttgg cattttatgt 1080

acattatttg gcattctcgc ctatacccac tttaagctca gtgaacagga aggaagtagg 1140

agtaaactgg cacaacgtcc ttaattgggt ttttgtggag aaaagaatgt tgtcccaaga 1200

agataaaaaa tattgttaag tgtgcaagtt attaaaaaaa aaaaattggg ccaggcacgg 1260

tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg ccagcggatc acttgaggtc 1320

aggagttcga gaccagcctg accaacatgg agaaaccctg tctcaactaa taatacaaaa 1380

ttagccaggc gtggtggcgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag 1440

aatcacttga acccgggagg cggcggttgc agtgagccga gatcgtacca ttgcactcca 1500

gcctgggcaa caagagcgaa actccatttc aaaaaaaaaa aattggtgac agactcaatg 1560

atggaatgat ttgtcggaat taacacaaag cagattttat tcatataatg actttttttt 1620

aagagtctct tttttaaaaa aacttaattc tctaaaaccg aaatggttca tgcttctttt 1680

taaaaatgat tgtataaaat gtatggaatg gttagcctgg tgtggtggtg cacacctgta 1740

atcccagcta cttgggagac tgagacatga gaatcgcttg agcctgggag gcggaggttg 1800

caatgagcca agatcgtacc actgcactcc agcctgggcg acagagcaag acactgtctc 1860

tctctctctc tccatatata tatgtgtgtg tgtgtatata tatatatatg tgtgtgtgtg 1920

tgtgtgtata catatataca catatataca cacacacata catatacatg tgtatatata 1980

taccatccca tatatatgtg ggatatatat atatatatat atggatatgg ttatatatat 2040

gggatggttt ggttggtccc agcaaagtat atgaaaatta aagttctgtg ataatgacaa 2100

aggaattgct gttactgtac tgcaaatatg ctgtgggttc tcggtgttca aactcttcta 2160

aggaaggaca cacagtagct ctctgcttgc tgatagatgg tttcccagtg tgagatttgt 2220

tattttgatc agagtattca aatcagaatt taaatctagt gtttctattt tagtttagct 2280

tcctgattta tataaatgaa atctcattta taaagtataa taaagatgac tgtaagacaa 2340

aatccaa 2347

<210> 70

<211> 1681

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

agtcctgggc gaaggggggcg gtggttcccc gcggcgctgc gcgcggcggt aattagtgat 60

tgtcttccag cttcgcgaag gctaggggcg cggctgccgg gtggctgcgc ggcgctgccc 120

ccggaccgag gggcagccaa cccaatgaaa ccaccgcgtg ttcgcgcctg gtagagattt 180

ctcgaagaca ccagtgggcc cgttccgagc cctctggacc gcccgtgtgg aaccaaacct 240

gcgcgcgtgg ccgggccgtg ggacaacgag gccgcggaga ctgtttcaat gcatcaaagc 300

tactgacatc tcatggcatg ggcatccagg ttccgctgaa tgcaacagag ttcaactatc 360

tctgtccagc catcatcaac caaattgatg ctagatcttg tctgattcat acaagtgaaa 420

agaaggctga aatccctcca aagacctatt cattacaaat agcctgggtt ggtggtttta 480

tagccatttc catcatcagt ttcctgtctc tgctgggggt tatcttagtg cctctcatga 540

atcgggtgtt tttcaaattt ctcctgagtt tccttgtggc actggccgtt gggactttga 600

gtggtgatgc ttttttacac cttcttccac attctcatgc aagtcaccac catagtcata 660

gccatgaaga accagcaatg gaaatgaaaa gaggaccact tttcagtcat ctgtcttctc 720

aaaacataga agaaagtgcc tattttgatt ccacgtggaa gggtctaaca gctctaggag 780

gcctgtattt catgtttctt gttgaacatg tcctcacatt gatcaaacaa tttaaagata 840

agaagaaaaa gaatcagaag aaacctgaaa atgatgatga tgtggagatt aagaagcagt 900

tgtccaagta tgaatctcaa ctttcaacaa atgaggagaa agtagataca gatgatcgaa 960

ctgaaggcta tttacgagca gactcacaag agccctccca ctttgattct cagcagcctg 1020

cagtcttgga agaagaagag gtcatgatag ctcatgctca tccacaggaa gtctacaatg 1080

aatatgtacc cagagggtgc aagaataaat gccattcaca tttccacgat acactcggcc 1140

agtcagacga tctcattcac caccatcatg actaccatca tattctccat catcaccacc 1200

accaaaacca ccatcctcac agtcacagcc agcgctactc tcgggaggag ctgaaagatg 1260

ccggcgtcgc cactctggcc tggatggtga taatgggtga tggcctgcac aatttcagcg 1320

atggcctagc aattggtgct gcttttactg aaggcttatc aagtggttta agtacttctg 1380

ttgctgtgtt ctgtcatgag ttgcctcatg aattaggtga ctttgctgtt ctactaaagg 1440

ctggcatgac cgttaagcag gctgtccttt ataatgcatt gtcagccatg ctggcgtatc 1500

ttggaatggc aacaggaatt ttcattggtc attatgctga aaatgtttct atgtggatat 1560

ttgcacttac tgctggctta ttcatgtatg ttgctctggt tgatatggta agtttttaag 1620

aagtcttatt acattattga ccaacaataa aatagagaaa atattcaaaa aaaaaaaaaa 1680

a 1681

<210> 71

<211> 6512

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

gagagctgcc tgctcagaca acagacacgc gaggtcagga agaagccgct tataaattac 60

cgcttccttc gcgccgccgc caacgccgag ccccgaggac cgcaagccca gaggacaagc 120

tgcgccaaga gggagtgcgg agcgttcacc cagcgggtca gagagcgagc gggcaggcag 180

cccccggccg gcggaacccg gcacagccga gcagagcgcg ggcggcgccg cagccacccc 240

agatccagaa ccagaaccac agcccttctg aggagctccc aaaccaagga gatggccacc 300

aaggagaagc tgcagtgtct gaaagatttc cacaaggaca tcctgaagcc ctcaccaggg 360

aagagcccag gcacgcggcc tgaggacgag gctgagggaa aacctccgca gagggagaag 420

tggtctagca agatcgactt tgtgctctct gtggctggcg gcttcgtggg cttgggcaac 480

gtctggcgct tcccgtacct ctgctacaag aatggtggag gtgcgtttct cataccgtat 540

tttattttcc tgtttgggag cggcctgcct gtgtttttct tggagatcat cataggccag 600

tacacctctg aaggggggcat cacctgctgg gaaaagatct gccccttgtt ctctggtatc 660

ggctatgcct ccgttgtaat tgtgtccctc ctgaatgtct actacatcgt catcctggcc 720

tgggccacat actacctgtt ccagtccttc cagaaggagc tgccctgggc acactgcaac 780

cacagctgga acacacctca ctgcatggag gacaccatgc gcaagaacaa gagtgtctgg 840

atcaccatca gctccaccaa cttcacctcc cctgtcatcg agttctggga gcgcaacgtg 900

ctgagcttgt cccctggaat cgaccaccca ggctctctga aatgggacct cgctctctgc 960

cttcttttag tctggctagt gtgtttcttc tgcatctgga agggcgtcag gtccactggg 1020

aaggtcgtct acttcacagc cacttttcca ttcgccatgc tcctggtgct gctggtccga 1080

gggctgacgc tgccgggcgc gggcgcaggc atcaagttct atctgtatcc tgacatcacc 1140

cgccttgagg acccacaggt gtggattgac gctgggactc agatattctt ctcttatgcc 1200

atctgcctgg gggctatgac ctcgctgggg agctacaaca agtacaagta taactcgtac 1260

agggactgta tgctgctggg atgcctgaac agtggtacca gttttgtgtc tggcttcgca 1320

atttttcca tcctgggctt catggcacaa gagcaagggg tggacattgc tgatgtggct 1380

gagtcaggtc ctggcctggc cttcattgcc tacccaaaag ctgtgacaat gatgccgctg 1440

cccacatttt ggtccattct tttttttatt atgcttctct tgcttggact ggatagccag 1500

tttgttgaag ttgaaggaca gatcacatcc ttggttgatc tttacccatc cttcctaagg 1560

aagggttatc gtcgggaaat cttcatcgcc ttcgtgtgta gcatcagcta cctgctgggg 1620

ctgacgatgg tgacggaggg tggcatgtat gtgtttcagc tctttgacta ctatgcagct 1680

agcggtgtat gccttttgtg ggttgcattc tttgaatgtt ttgttattgc ctggatatat 1740

ggaggtgata acctttatga tggtattgag gacatgattg gctatcggcc cgggccctgg 1800

atgaagtaca gctgggctgt gatcactcca gttctctgtg ttggatgttt catcttctcg 1860

ctcgtcaagt acgtacccct gacctacaac aaaacatacg tgtaccccaa ctgggccatt 1920

gggctgggct ggagcctggc cctttcctcc atgctctgcg ttcccttggt catcgtcatc 1980

cgcctctgcc agactgaggg gccgttcctt gtgagagtca agtacctgct gaccccaagg 2040

gaacccaacc gctgggctgt ggagcgcgag ggagccacac cttacaactc tcgcaccgtc 2100

atgaacggcg ctctcgtgaa accgacccac atcattgtgg agaccatgat gtgagctctc 2160

tcgggtcgac ggggccggcg gctttcctgc tgtttactaa cattagattc tcataggacc 2220

aggtttacag agctttatat ttgcactagg attttttttt ttttgtaatt gtcacagaaa 2280

atgtaattgt gggtatgtgt gcgtgcgtgt gtgtgtgtgt gtgtatcgtg tgtgtgtgtt 2340

ttgttttgat ttgggggata ttttgtacaa aaagaaaacc cacgggaaga tgtccgtgga 2400

gaggcagagc tttcatactg aattagatgt attttatggg aatttggtaa atttttcttt 2460

gtatttttt ttttacatat aagtatatat acacttagag attgtcatat acttttacca 2520

cttgaattga tcttcttgcc agcaatagat ctcattttca aaagcaattc ttcggtgctg 2580

tgtagctggc agaaagttct gtccagtaaa cgcaggatgg aattttcctg ggactctaca 2640

cccatcttaa ggtggtatac cttccaaatc ctggttcaga tggaagaaat agcaggagag 2700

aggacccatt agctggcaga cccaggggga agaaaggagg gctgtgagga gatacctcat 2760

taaacttggc ttagtgaaga agagagatgc caaaggaatg aaccaaccct tcacataaag 2820

gagactggct gaagctgaat gaggaggccc tatagcagaa gtctgattct aagagcagta 2880

gaaacttgta ccagaagcaa aatcccactt ttaattttga gatggtgagt ggatagtcag 2940

tagaccgtca gaaccactgg ccagagaggg agctgctaga gatccaagaa ggctggcagg 3000

agtgaggctc acaactcagc ctcgcaagag gtggcagagg cacaggaggc cacagtcctt 3060

cctggggcat tccaggcaga gaaggagcag aggctctccc ggcaggagct ggggtctcag 3120

ggctcagatg agtctgttgc atttgaatgg ggtcatagca ggttctggtc attccccaag 3180

caacatctca gcatctctta aagttgcctg caggaatgaa gcatgacata cctgttgagg 3240

gactagggga gtggtgggga ggtgagtgga ccaaaggata taggccccag gcatgcagat 3300

gggcccggtg tcggggaggg gtgctttctt tcctcatctc cccactcccc actctcagcc 3360

tgggagactc ctgccaagcc ctcattaaag atgccaccct gggctgccct ggcacctagc 3420

aaggcacacc aagaacagct tttgagtctg tatcctccac tgggggaagt gctcccagtt 3480

cagaacaagg gcagcccgtg gtgctgacct aggatataac aaagctcttc acttcaaaac 3540

ccctgcaata gctgggttta cagacattta ccacctgcgg acccaaaaga gaaggcctag 3600

gagagttttc tagaaggttg ggattgtcag ggtcctggcc cctcagaact ggcttgatca 3660

agggccttat gtggagcaga ggttgtctct gaaccaggag agaaggtact atacctttca 3720

aatccccagg gcagacacac ccccacccag cccctatttg gacctaaact gtgccatttg 3780

aacagtcact tccaagctca gtctaaatga aaccgaaacg tgaccacgca caaaggcagt 3840

cactgcctcg aggggtgcag accgcagaat tttcacagca ggggctcttg gaaccctgga 3900

aacccccttc ttaaatttgg gaggaggagt atgcctttgg tgtccccctc ccaaggggca 3960

attctgaacc ccatctttgg caggcataca tatttcactg tttccaaagc tatctactct 4020

gccaaacaac acccagtcct attccaaact ctcaacgatt ctatcttgtt cctgtttttc 4080

tatgtattta tggttgccgt ttgtgtctga tttgatttta ctgtttttttc cctgatttta 4140

tggagtagca ttgtgacctg ttttcctttg tcttatataa ctttagtaaa ctaaccactg 4200

tcaatgattg agggcaggtg gcacgtgggg aagaggggac ttggcacgca gtggctacct 4260

gggcatttgt ggtcatttca gtttccatct ccccagcggg ggctccctgg gtgaaaggcc 4320

acagtatttt gggttggtag gcaaattgca acattctgga catggcctga ggaaggcctc 4380

ttcttataag attctcagac caaattctag accaaagaca caggcagacc aagtccccag 4440

gccccgcctg gaaggaagtc gttcctcaac tctccccaag gcacctgtct ccaatcagag 4500

ccctctcgcc cagccagccc tggctctgtg tgcagagcat agctctgcga gtacctgtgt 4560
aataatgctc aaccttcatg tctccgtata aacgaaactt tccatgagag ctcatgactc 4620
tggtccacct gtctatagag aatgggcaaa gtccttcacc tgctttctgc ttgggatggg 4680
tcagaaatgc tgatgcccgc acatagccca gccagccaga tctggaaagg aagcgagggg 4740
gttgtttaaa tcaatttttt aagatgaaga agtgggagac actgcgttga gatgggccat 4800
gctagggcca cagagatttc ctgacggtca gggagagaag ggcctccagg gtcccctaac 4860
ccaacgccct tgttgtaaat gaggtaactg aggctcaggg aggcactgtg agccaggaat 4920

ggattttctt gaaacagctc tagctgcagg ttctccgagg taggtgcagg gaatggtgag 4980
tgtctaacca gggctacatc cagcaacatc ctcaaggtct tcctgacaac caaagacaag 5040
cctttatgga aaaggaaatg cgctcccctc catgttcagg gatgagggga gcagcagcag 5100
ccacactccc accatcctca cagaattcct ggacccatgc ggtggctccg tgagctgggt 5160
gactccagcc tcacctgcac accccagccc tgcacggggc cctccttcct cccagcagcc 5220
cttggtgagc taggaattga gatccctgtt tgtgaaagag ggaactgagg tgcagagaag 5280
ccagaggtgt gccagatcct taggcaggat ttagatgaag tcgccctggc tccagactga 5340

ccccgaggct ctgcggggag tttccaggca gcaggaagtg gccttggatg ctctccttcc 5400
aggacagcat aacccctggg ccatgtgcag ctccttcact gccccctgga tccccagcat 5460
acccccaaag acagtgggga aacacaaggg gagagcacag catggcccct ccagcccact 5520
tcagggcact cttgtatcac ccgggtaccg ccacactggt cccccaccca gccagcatct 5580
cccagcacag cccctctccc tggggaaatg ctctgggtag ccagtctaaa ggcagaggca 5640
cctaactgct ccccgcagcc caccccaccc aagattcaga cacaagccag gaaaggaccc 5700
aagagaaaat ccttcaaggt ggcctgaggt cccatccctc cctcagaccc atgtggtccc 5760

aggccaggct gcctgggaca cggtaaatac cactgtgtgc aaaaatcgaa gtacaaaacc 5820
acaagactaa acaaaacaaa cccagagagc caaacttgta gaggtgggca gtccagaaag 5880
caggggggcag ccctcccccc ttccttctct ccctgatcct cagaatatat attgttgtaa 5940
taggaagcat ttttgcattg ttctcttgtg ggtgtcacta cagacatgtt ctggcgtgtt 6000
ctccgaggga tggagcatcc tgttatatat ttgacttcaa attgagatgt tggcttcatt 6060
ttttttttttt acccaattaa tctcccaatc cctagcaact gtgactctgt atttagcaca 6120
agagaaagct gagaatgtgg gtcttgcctc cttccagaaa tatgtctggc tcatcaggac 6180

attttttaa aacttcaaaa tatttttaag atattttaaa cttttataaa aaaaaaatca 6240

accaacaaga gacttttctg aggaggaaca tttgtatttg aacaagatcc ttggtgtgta 6300

gttcagtctt gcagtataca agcttttgtg tataaatgtt ttatgatatg attccctgta 6360

ttttgcaggg gttttttttct cttttgcttt ttagataaat atgtatatca atattttaaa 6420

ttcatctttg ctttttttag aggagtttgt aatcacctta taacatgaaa ataaacattt 6480

ccttttttaac atccaaaaaa aaaaaaaaaa aa 6512

<210> 72

<211> 3550

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

gccgggcccc gccgccgccc gcgcgccccc gggcccccga cacacatgag attcttcagg 60

ctcactttca agtgcttcgt ggactgcttc tgactgcgcc gcccgcgccc cgcaccccgc 120

cgcccgcccg ccgccccgtc ccccggcccg gccgcccccc ggcccccggc cggcccgcgc 180

cctcggggcc ctccccggtg ccgccggtgc cccccgcctg accgccgccc cccgtgaggc 240

gccgcgaccc cggcccggcc gtgcggcccg ccgaggccat ggcgaagaag agcgccgaga 300

acggcatcta tagcgtgtcc ggcgacgaga agaagggccc cctcatcgcg cccgggcccg 360

acggggcccc ggccaagggc gacggccccg tgggcctggg gacacccggc ggccgcctgg 420

ccgtgccgcc gcgcgagacc tggacgcgcc agatggactt catcatgtcg tgcgtgggct 480

tcgccgtggg cttgggcaac gtgtggcgct tcccctacct gtgctacaag aacggcggag 540

gtgtgttcct tattccctac gtcctgatcg ccctggttgg aggaatcccc attttcttct 600

tagagatctc gctgggccag ttcatgaagg ccggcagcat caatgtctgg aacatctgtc 660

ccctgttcaa aggcctgggc tacgcctcca tggtgatcgt cttctactgc aacacctact 720

acatcatggt gctggcctgg ggcttctatt acctggtcaa gtcctttacc accacgctgc 780

cctgggccac atgtggccac acctggaaca ctcccgactg cgtggagatc ttccgccatg 840

aagactgtgc caatgccagc ctggccaacc tcacctgtga ccagcttgct gaccgccggt 900

cccctgtcat cgagttctgg gagaacaaag tcttgaggct gtctggggga ctggaggtgc 960

caggggccct caactgggag gtgacccttt gtctgctggc ctgctgggtg ctggtctact 1020

tctgtgtctg gaaaggggtc aaatccacgg gaaagatcgt gtacttcact gctacattcc 1080

cctacgtggt cctggtcgtg ctgctggtgc gtggagtgct gctgcctggc gccctggatg 1140

gcatcattta ctatctcaag cctgactggt caaagctggg gtcccctcag gtgtggatag 1200

atgcggggac ccagattttc ttttcttacg ccattggcct gggggccctc acagccctgg 1260

gcagctacaa ccgcttcaac aacaactgct acaatgggac cagcttcttt gctggcttcg 1320
tggtcttctc catcctgggc ttcatggctg cagagcaggg cgtgcacatc tccaaggtgg 1380
cagagtcagg gccgggcctg gccttcatcg cctacccgcg ggctgtcacg ctgatgccag 1440
tggccccact ctgggctgcc ctgttcttct tcatgctgtt gctgcttggt ctcgacagcc 1500
agtttgtagg tgtggagggc ttcatcaccg gcctcctcga cctcctcccg gcctcctact 1560
acttccgttt ccaaagggag atctctgtgg ccctctgttg tgccctctgc tttgtcatcg 1620
atctctccat ggtgactgat ggcgggatgt acgtcttcca gctgtttgac tactactcgg 1680

ccagcggcac caccctgctc tggcaggcct ttgggagtg cgtggtggtg gcctgggtgt 1740
acggagctga ccgcttcatg gacgacattg cctgtatgat cgggtaccga ccttgcccct 1800
ggatgaaatg gtgctggtcc ttcttcaccc cgctggtctg catgggcatc ttcatcttca 1860
acgttgtgta ctacgagccg ctggtctaca acaacaccta cgtgtacccg tggtggggtg 1920
aggccatggg ctgggccttc gccctgtcct ccatgctgtg cgtgccgctg cacctcctgg 1980
gctgcctcct cagggccaag ggcaccatgg ctgagcgctg gcagcacctg acccagccca 2040
tctggggcct ccaccacttg gagtaccgag ctcaggacgc agatgtcagg ggcctgacca 2100

ccctgacccc agtgtccgag agcagcaagg tcgtcgtggt ggagagtgtc atgtgacaac 2160
tcagctcaca tcaccagctc acctctggta gccatagcag cccctgcttc agccccaccg 2220
cacccctcca gggggcctgc ctttccctga cacttttggg gtctgcctgg gggaggaggg 2280
gagaaagcac catgagtgct cactaaaaca actttttcca tttttaataa aacgccaaaa 2340
atatcacaac ccaccaaaaa tagatgcctc tccccctcca gccctagccg agctggtcct 2400
aggccccgcc tagtgcccca cccccaccca cagtgctgca ctcctcctgc ccctgccacg 2460
cccacccccc gcccacctct ccaggctctg ctctgcagca cacccgtggg tgacccctca 2520

ccccagaagc agcagtggca gcttgggaaa tgtgaggaag ggaaggaggg agagacggga 2580
gggaggagag agaggagaag ggaggcaggg gaggggcagc agaaccaagg caaatatttc 2640
agctgggcta taccctctc cccatccctg ttatagaagc ttagagagcc agccagcaat 2700
ggaaccttct ggttcctgcg ccaatcgcca ccagtatcaa ttgtgtgagc ttgggtgcga 2760
gtgcacgcgt gcgtgagtac ggagagtata tatagatctc tatctcttag caaaggtgaa 2820
tgccagatgt aaatggcgcc tctgggcaaa ggaggcttgt attttgcaca ttttataaaa 2880
acttgagaga atgagatttc tgcttgtata tttctaaaaa gaggaaggag cccaaaccat 2940

cctctcctta ccactcccat ccctgtgagc cctaccttac ccctctgccc ctagccaagg 3000

agtgtgaatt tatagatcta actttcatag gcaaaacaaa agcttcgagc tgttgcgtgt 3060

gtgagtctgt tgtgtggatg tgcgtgtgtg gtccccagcc ccagactgga ttggaaaagt 3120

gcatggtggg ggcctcgggg ctgtccccac gctgtccctt tgccacaagt ctgtggggca 3180

agaggctgca atattccgtc ctgggtgtct gggctgctaa cctggcctgc tcaggcttcc 3240

caccctgtgc ggggcacacc cccaggaagg gaccctggac acggctccca cgtccaggct 3300

taaggtggat gcacttcccg cacctccagt cttctgtgta gcagctttaa cccacgtttg 3360

tctgtcacgt ccagtcccga gacggctgag tgaccccaag aaaggcttcc ccgacaccca 3420

gacagaggct gcagggctgg ggctgggtga gggtggcggg cctgcgggga cattctactg 3480

tgctaaaaag ccactgcaga catagcaata aaaacatgtc attttccaaa gcaggaaaaa 3540

aaaaaaaaaa 3550

<210> 73

<211> 9648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

ggtttgtaat gatagggcgg cagcagcagc agcagcagca gtggtggaac gaggaggtgg 60

agaattgaga gcacgatgca tacacaggtg tttctgagta gtaattagat cgctgtgaag 120

gaaaaagcac acctttgagt tttcacctgt gaacactata gcgctgagag agacagtctg 180

aaagcagagg aagacatcga tcagtaacac caagagacac caaagttgaa agttttgttt 240

tctttccctc tgttttattt ttcccccgtg tgtccctact atggtcagaa agcctgttgt 300

gtccaccatc tccaaaggag gttacctgca gggaaatgtt aacgggaggc tgccttccct 360

gggcaacaag gagccacctg ggcaggagaa agtgcagctg aagaggaaag tcactttact 420

gaggggagtc tccattatca ttggcaccat cattggagca ggaatcttca tctctcctaa 480

gggcgtgctc cagaacacgg gcagcgtggg catgtctctg accatctgga cggtgtgtgg 540

ggtcctgtca ctatttggag ctttgtctta tgctgaattg ggaacaacta taaagaaatc 600

tggaggtcat tacacatata ttttggaagt ctttggtcca ttaccagctt ttgtacgagt 660

ctgggtggaa ctcctcataa tacgccctgc agctactgct gtgatatccc tggcatttgg 720

acgctacatt ctggaaccat tttttattca atgtgaaatc cctgaacttg cgatcaagct 780

cattacagct gtgggcataa ctgtagtgat ggtcctaaat agcatgagtg tcagctggag 840

cgcccggatc cagattttct taacctttg caagctcaca gcaattctga taattatagt 900

ccctggagtt atgcagctaa ttaaaggtca aacgcagaac tttaaagacg ccttttcagg 960

aagagattca agtattacgc ggttgccact ggctttttat tatggaatgt atgcatatgc 1020

tggctggttt tacctcaact ttgttactga agaagtagaa aaccctgaaa aaaccattcc 1080

ccttgcaata tgtatatcca tggccattgt caccattggc tatgtgctga caaatgtggc 1140

ctactttacg accattaatg ctgaggagct gctgctttca aatgcagtgg cagtgacctt 1200

ttctgagcgg ctactgggaa atttctcatt agcagttccg atctttgttg ccctctcctg 1260

ctttggctcc atgaacggtg gtgtgtttgc tgtctccagg ttattctatg ttgcgtctcg 1320

agagggtcac cttccagaaa tcctctccat gattcatgtc cgcaagcaca ctcctctacc 1380

agctgttatt gttttgcacc ctttgacaat gataatgctc ttctctggag acctcgacag 1440

tcttttgaat ttcctcagtt ttgccaggtg gctttttatt gggctggcag ttgctgggct 1500

gatttatctt cgatacaaat gcccagatat gcatcgtcct ttcaaggtgc cactgttcat 1560

cccagctttg ttttccttca catgcctctt catggttgcc ctttccctct attcggaccc 1620

atttagtaca gggattggct tcgtcatcac tctgactgga gtccctgcgt attatctctt 1680

tattatatgg gacaagaaac ccaggtggtt tagaataatg tcagagaaaa taaccagaac 1740

attacaaata atactggaag ttgtaccaga agaagataag ttatgaacta atggacttga 1800

gatcttggca atctgcccaa ggggagacac aaaataggga tttttacttc attttctgaa 1860

agtctagaga attacaactt tggtgataaa caaaaggagt cagttatttt tattcatata 1920

ttttagcata ttcgaactaa tttctaagaa atttagttat aactctatgt agttatagaa 1980

agtgaatatg cagttattct atgagtcgca caattcttga gtctctgata cctacctatt 2040

ggggttagga gaaaagacta gacaattact atgtggtcat tctctacaac atatgttagc 2100

acggcaaaga accttcaaat tgaagactga gatttttctg tatatatggg ttttgtaaag 2160

atggttttac acactataga tgtctatact gtgaaaagtg ttttcaattc tgaaaaaaag 2220

catacatcat gattatggca aagaggagag aaagaaattt attttacatt gacattgcat 2280

tgcttcccct tagataccaa tttagataac aaacactcat gctttaatgg attataccca 2340

gagcactttg aacaaaggtc agtggggatt gttgaataca ttaaagaaga gtttctaggg 2400

gctactgttt atgagacaca tccaggagtt atgtttaagt aaaaatcctt gagaatttat 2460

tatgtcagat gtttttttcat tcattatcag gaagttttag ttatctgtca ttttttttttt 2520

tcacatcagt ttgatcagga aagtgtataa cacatcttag agcaagagtt agtttggtat 2580

taaatcctca ttagaacaac cacctgtttc actaataact tacccctgat gagtctatct 2640

aaacatatgc attttaagcc ttcaaattac attatcaaca tgagagaaat caccaacaaa 2700

gaagatgttc aaaataatag tcccatatct gtaatcatat ctacatgcaa tgttagtaat 2760

tctgaagttt tttaaattta tggctatttt tacacgatga tgaattttga cagtttgtgc 2820

attttcttta tacattttat attcttctgt taaaatatct cttcagatga aactgtccag 2880

attaattagg aaaaggcata tattaacata aaaattgcaa aagaaatgtc gctgtaaata 2940

agatttacaa ctgatgtttc tagaaaattt ccacttctat atctaggctt tgtcagtaat 3000

ttccacacct taattatcat tcaacttgca aaagagacaa ctgataagaa gaaaattgaa 3060

atgagaatct gtggataagt gtttgtgttc agaagatgtt gttttgccag tattagaaaa 3120

tactgtgagc cgggcatggt ggcttacatc tgtaatccca gcactttggg aggctgaggg 3180

ggtggatcac ctgaggtcgg gagttctaga ccagcctgac caacatggag aaaccccatc 3240

tctactaaaa atacaaaatt agctgggcat ggtggcacat gctggtaatc tcagctattg 3300

aggaggctga ggcaggagaa ttgcttgaac ccgggaggcg gaggttgcag tgagccaaga 3360

ttgcaccact gtactccagc ctgggtgaca aagtcagact ccatctccaa aaaaaaaaga 3420

ttatatatat atatatatgt gtgtgtatgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt atatatatat 3480

atatatatat acacacacac acacacactt tttatatata tatatatata tatatagtgg 3540

aacttacaaa tgagagtaat ataatgatga aattttgaac tgttatttat aaacatctaa 3600

ggtaaaatgg ttagtcatgg ccagagtatg tttcatcctt taatttttgt ccatttgaaa 3660

ataaggattt ttgaaagaat tataccaatt aaaattatta aaggcaaaca tagaattcat 3720

aaaaaattgt ccaaagtaga aatgatgacc tataatttgg agcatttcca attcagtaat 3780

ttcaattttg ctcttgaaaa catttaatat atatccaaga ctgacatttc tttagctgaa 3840

cctaacgttt gggtctctga gtgaatttat aataactcct tccttcctta gcatagggtt 3900

ttcaaaattt gatttataat tcctatttcc agtaaatatt gttcatttgt ccacatctct 3960

ccctatgata tgttgctgga ggtaagaatt tctttcatat tcctatttttt ttttttcccca 4020

tagactaggc tcatagaatt taaacaagca aattttcctg agctttttct tgccaaatga 4080

aagaagactg gtaaattctc atagagaggt ttgtgtagtt cttggctctt cctggggtta 4140

atgtgcttat attcacagtg gcaaattggt ctcagacttt aatttattta tttttgattt 4200

gaatttctct ttaaaagtat caatttaaaa ggtaactaga attattcttt ctcattttca 4260

aaagtgattt ttgcattatt aaatttccct gccattgtaa tgccatttca cgcagaaaaa 4320

aagtcagcca gtaattaaga aaaaaagtga tggagattaa gtagtatttt ggcttatttt 4380

taggactcat catgagaaga cacagttcct ttaatcagga aattaatatc cataattttc 4440

actcaaaatt gcagtatgta aagcagattc tcaaaaactc tcctgaacac ttatttatat 4500

atatgttttt atataagtaa aatttttctc atatttttat acgatatgca cacacacaca 4560

tacatgcaca tactacttac tacatgttct gtacttgtac tttgtaccat gcatattcaa 4620

atgtttatat acataagttt attataacat aaacagtaaa agtaatgaat actgtttaaa 4680

ataactaata tagtattttt taatttttgt ggggatggat tctcaaatac ttgtgatttt 4740

aaaagattct aaagctaaaa cacaacttga ttttaaaaag aatgattctc cttacacaat 4800

tataaatatt tgcagtaaat attttcctta taatactgtt ttgaccccat ttaaaaagta 4860

ttagattata ttcctttgat ccaatgaaaa ctgaacctta taaatggtta gctgaaagta 4920

gaccttattc ttgtccttct ttagaagagt aaagatttgt cctagggaag atggctgact 4980

tcggttccca acatgcgtat gcatttagac tgtagctcct cagccctgtg gacacaaaat 5040

ttggacagct tattaggtta cgttagcaat gcatgacggt ttctccaaca ctaagatatt 5100

cacgttgaaa cagatttcct gttcgtctta tgtgtctggt aaaattgttt ccccaattac 5160

aatttgacat atcaatagag ggttaacaag agtataatta cataacagaa ttcctcatga 5220

actgtaatca gtctacagga aaatcattat tttatcttga tttgcagatg aatatactgc 5280

taagaaaggg agcaactctg acctttgtta aagttgatct tttgtaattg aggtataagg 5340

tatgaaaaga taaaaaaccg aaggccagag aatcaggaaa tgaaagatag tatggactga 5400

aggtaacaat attttaatgt tatgcaatat agtcagagaa atattaaaaa ttagttgttt 5460

gctgtgcata ggtggatctc gcaggaagct aatgaaacct aagcttcagt gcctctcact 5520

tagacatgtt ccattcgagg tcctgaacct aactttgtat taggaattct gtactaattt 5580

tgttgaagaa gaccagcaaa gttgtgtaca cttctacccc cacaaaatct gcattgtcca 5640

tgtgagtaaa gtaaaataat tcctgttatt tttttctgtt agaaataagt atggaggata 5700

tgtttttaaa aatttatgag ttaattgaaa tatccatata taacaagtga ctttctcaca 5760

atatatatga tgtgatatat agggagatag tttcactttc atcatatttt atacgttgat 5820

tctgaactat agaaaaataa taaatgggat tttaattata gctcttagtt gggaaagaaa 5880

tatagagaga tgtgggattt gaatgcccat gaaagacatt ttattttact tgaatatatt 5940

cttgcttcac tttaccctcc ataatatgtt gtacattagt gctgatcaag tttacagagt 6000

tacattttgc tttcctaacc attcagtcag gaattaaaat atggcattgt ataacaactg 6060

ggaagaagct catagtggat ataaattaga gtagataatg ggtcaccttg atagcctctg 6120

tttacattac ttgtatatgg gcaaaataat tattacctat acgtgtattt aagcttaatt 6180

ttcatataaa cagtattttt aatctatgtt aaaatagata atatctaaaa gtgtgatctc 6240

taggtagtcc ttagtttatt agtactgtac ttcaaaaaga tttttaaata ggtccggcac 6300

ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggcgggcgaa tcacctgagg 6360

tcaggagttc gagatcagcc tggccaacat ggtgaaaccc tgtctcaact aaaaatataa 6420

aaattagccg ggcgtggtgg caggcgcctg taatcccagc tactcgggag gctgaggcag 6480
gagaatcact tgaacccaag gggcagaagc tgcagttagc caagatcgca tcattgcact 6540
ccagcctagg ggacaagagc gcgagacttc atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6600
gatttttaaa taatagctaa aggtatgctc tctaggtcat ccttagttta ttagtactgt 6660
acttaaaaat tatttttaa tagtcaattt tgggagataa ttatttcttt ccttatattt 6720
tccaattagt tggtgtctaa aaataaatgt tttgtctaat tttagatcag gtatacattc 6780
acaaaagcat aaatcatagt ctcacaggaa attcaccaat tttccatatg tcgtgagata 6840

actgtccttt ctacaacctc ataacaatga atttatataa ttacctagat tttcttagtg 6900
tgaatctacc cattagtttt attttcttgg tagttatttt tttccctcct ctctgttact 6960
attggcctta aaatacacag aggacggtta cagtgtccta atagctgtta catgtgtgtg 7020
tttcagcgta cttgaatcaa gtgtacattt atagtaccaa taaccgcctt tacagcttta 7080
cagttaacaa ttctctcaca aaactgtaga gcattaggca tctgagagcc atagagggcc 7140
aactttgttc cagagtgaac atgctttttt tcctcaacat atacactact gatttttttt 7200
aaaagtatga ctttcaagtg aattaatgta ttggttagga gaactgcttg ctaagtcctt 7260

attacctctt gttaaagcct cagaaggccg tgctgaaagc cagaggggaa aaaaagagta 7320
atgcacaggt atctcttttg cagtggtgac tgtattttga gtaccttgtg tgacagggta 7380
ttattacagc atcttgtggg aaaacctatt aggcctttgc atgttaaagc tgtataattt 7440
gttgggttgt gagtggtctg acttaaatgt gtattataaa atttagacat caaattttcc 7500
tactaactaa ctttattaga tgcatacttg gaagcacagt catatcacac tgggaggcaa 7560
tgcaatgtgg ttacctggtc ctaggtttga actgtcttat ttcaaaagat ttctgaatta 7620
atttttccct agaatttctc cttcattcca aagtacaaac atactttgaa gaatgaaaca 7680

gattgttccc atgaatgtat gctcatactc gactagaaac gatctatgtt aaatgactgt 7740
gtatatgaat tatttcaagt actaccccaa ataactttct tattgctctg aaagaagaaa 7800
agcaatgtaa atcactatga ttattgcaca aacaaccaga attctccaac aattttaagt 7860
aatctgatcc tcttcttgga gaaaattgtt acctaatagt ttttccttat gaatgttatt 7920
actactggta taaatcaaat ttctataaat ttcctactta agtcttaaga actgggttct 7980
tcctttgatg ttattcatgt tcagaaagga aacaacactt tactctttta ggacaattcc 8040
tagaatctat agtagtatca ggatatattt tgctttaaaa tatattttgg ttattttgaa 8100

tacagacatt ggctccaaat tttcatcttt gcacaatagt atgacttttc actagaactt 8160

ctcaacattt gggaactttg caaatatgag catcatatgt gttaaggctg tatcatttaa 8220

tgctatgaga tacattgttt tctccctatg ccaaacaggt gaacaaacgt agttgttttt 8280

tactgatact aaatgttggc tacctgtgat tttatagtat gcacatgtca gaaaaaggca 8340

agacaaatgg cctcttgtac tgaatacttc ggcaaactta ttgggtcttc attttctgac 8400

agacaggatt tgactcaata tttgtagagc ttgcgtagaa tggattacat ggtagtgatg 8460

cactggtaga aatggttttt agttattgac tcagaattca tctcaggatg aatcttttat 8520

gtctttttat tgtaagcata tctgaattta ctttataaag atggttttag aaagctttgt 8580

ctaaaaattt ggcctaggaa tggtaacttc attttcagtt gccaaggggt agaaaaataa 8640

tatgtgtgtt gttatgttta tgttaacata ttattaggta ctatctatga atgtatttaa 8700

atatttttca tattctgtga caagcattta taatttgcaa caagtggagt ccatttagcc 8760

cagtgggaaa gtcttggaac tcaggttacc cttgaaggat atgctggcag ccatctcttt 8820

gatctgtgct taaactgtaa tttatagacc agctaaatcc ctaacttgga tctggaatgc 8880

attagttatg accttgtacc attcccagaa tttcaggggc atcgtgggtt tggtctagtg 8940

attgaaaaca caagaacaga gagatccagc tgaaaaagag tgatcctcaa tatcctaact 9000

aactggtcct caactcaagc agagtttctt cactctggca ctgtgatcat gaaacttagt 9060

agaggggatt gtgtgtattt tatacaaatt taatacaatg tcttacattg ataaaattct 9120

taaagagcaa aactgcattt tatttctgca tccacattcc aatcatatta gaactaagat 9180

atttatctat gaagatataa atggtgcaga gagactttca tctgtggatt gcgttgtttc 9240

ttagggttcc tagcactgat gcctgcacaa gcatgtgata tgtgaaataa aatggattct 9300

tctatagcta aatgagttcc ctctggggag agttctggta ctgcaatcac aatgccagat 9360

ggtgtttatg ggctatttgt gtaagtaagt ggtaagatgc tatgaagtaa gtgtgtttgt 9420

tttcatctta tggaaactct tgatgcatgt gcttttgtat ggaataaatt ttggtgcaat 9480

atgatgtcat tcaactttgc attgaattga attttggttg tatttatatg tattatacct 9540

gtcacgcttc tagttgcttc aaccatttta taaccatttt tgtacatatt ttacttgaaa 9600

atattttaaa tggaaattta ataaaacatt tgatagttta cataataa 9648

<210> 74

<211> 6384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

agcttgtccc cgcctagcaa ggagtcggct aagaactgga tcctagcgag gagcccggca 60

cagacagcga atgaccgcag ccagacagtc gctcttgctc ttcctcggcc ctgcggcagg 120
atccgccggt gcaggggcct ctccccggac tccacgcgtg tctggagggc tctcgggtta 180
gggaaggggg ctttggagac gccccgggcg gccgggcggt ggcgggacgc gggcccttta 240
agaaggagcg aggggcgcgg ccaggtaggg gcgggtccag ggcggatcag cgctgcgccg 300
gcgccggccc gggagccgga tttggagcgc gaggcgccgg tgggggcgga gggggctgcg 360
cggcggaggc tcccgtggcc tcggacgctc ctcctagcta gcggccgccg cccgccgccg 420
cctgcgcctc cagctccttc gccccggcgg gcccggccgc cgcttccggc agctcacctg 480

ggaagcgctc acctgggacg cgctcacctg ggacgcgcta cctgcctccg ggcgcctggg 540
cttcaggatg aaggaccgtc tggagcagct gaaggccaag cagctgacac aggatgatga 600
tactgatgcg gttgagattg ctatcgacaa cacggctttt atggacgagt tcttttctga 660
gattgaggaa actcggctta acattgacaa gatctcagaa catgtagagg aggctaagaa 720
actctacagt atcattctct ctgcaccgat tccagagcca aaaaccaagg atgacctaga 780
gcagctcacg actgagatta agaaaagggc caacaacgtc cggaacaaac tgaagagcat 840
ggagaagcat attgaagaag atgaggtcag gtcatcggca gaccttcgga ttcggaaatc 900

ccagcactct gtcctttctc ggaagtttgt ggaggtgatg accaaataca atgaagctca 960
agtggacttc cgagaacgca gcaaagggcg aatccagcgg cagctcgaaa ttactggcaa 1020
aaagacaacc gatgaggagc tggaggagat gttggagagt ggcaacccgg ccatcttcac 1080
ttctgggatc attgactcac agatttccaa gcaagccctc agtgagattg agggacgaca 1140
caaggacatt gtgaggctgg agagcagcat caaggagctt cacgacatgt ttatggacat 1200
cgccatgctg gtggagaatc agggtgagat gttagataac atagagttga atgtcatgca 1260
cacagtggac cacgtggaga aggcacgaga tgaaacgaaa aaagctgtga aataccagag 1320

tcaggcccgg aagaaactga tttcactcca gactggtgtg gccacccttg tcttcagatg 1380
agaatggagt ctgaatggcc ttcctgagag cgagtgcgac ccgttccttt gtttccttgc 1440
aaccaccctt ggacctgact cagctaacaa tctagccctg ggggaatgtg atctacctga 1500
tgcgaccctg agttctcccc agagcctcct cctgccccac cagctctcaa gtacctttc 1560
tcctggactg tgtggaccca cccagctttc ttcctccctg ttgtgtgtca gattatgcct 1620
tgcacttggg aaagctcttg tgagactctc ccaaggtgct gtatttttct acctcatgga 1680
gtattctccc agaaactgca atgtattttt ttaggggagt atctttaaca aagcagaatg 1740

attcttctaa gtttggcaac aagaaggctt ggatctgagt cttctacctg gcaggatgcc 1800

aatcctgttt gttgtccgta tgtcctgaaa acatgaggga ctggcagatg tcattttggt 1860

ctaaagagct gacttgtttg aaattcagcc ttaaattaag ctcttagttg ttcagcttgg 1920

ggggcaactt tgatttttct ctgtgttgta gtctctcata tttactcaag gagggaccag 1980

gatgatacag tcatctgagg ttatgctttg caaaaggctg acggtatgga atatgtttcc 2040

atgtctgagt cttagaaact ggctgctcat tgttagaaag tgatgctttg tgagactatt 2100

gtcttggggc caaaaataat cagggatttt aaattgggca agggacaagg tgctagaatc 2160

ctaagctctg gaaatatttc atgacactgg tgtattcact catgtgttcc agatgtattc 2220

taattgtgta tgaaatgtat gtacacataa gtgtgtgtgt ctcaggaagt aggaaataaa 2280

aatggaagct attatgacct caaaaaaaaa aagccaactt tgagctagga taaaaattgg 2340

gtaaaggaca tttgcttacc tgcaaatgaa tcactgtgga aatgtgatct tcccatatca 2400

tcaagaaact tgttttctgg atgaatactg ggagaataaa atgagaactc tggagtgagc 2460

taaattgatc ccaattaagt ttttctgctt agcagacaga aggtataatt ttttgacacc 2520

ctttcccacc tggtgcctat gctaggcttg tcctgagaac atccctcagt aacttgatat 2580

tcacatgacc tacaggatgt cccatctgca gggctgagtc agttggggaa caccagaggc 2640

tacacagtag ctcttcctgc tactcggtta atgagcttgg caggttcttt gtctcactga 2700

attcttatca tggaaacagc agcagcagcc gctaggaaat cttcaagtgt agtgtctgtg 2760

ctaacccagt ggtaaatccc ttagatcccc tgctggtctc tggcagtctc cttgattttg 2820

ggtaccatgt atattttccg ctttgacttt aacgctttct aggatagggt aagcaccctt 2880

aattcaggca ctgtccatta gcttccttttg caaaggctac ttatggccgg tcacaatcca 2940

gcactcagac agagccaagg caatatcctc ttgcccatgg ctatgatgtc agacagtgga 3000

tgggctccag caacaagaga caaaataact aaaggccttt gctctcctct gacattgagg 3060

cctggggctt acagtttgga atacaacatg tgaaggtttt tgttgttgtt tgtatttttt 3120

agatgtaaac ttgattattt tattgctaat ttaaaaataa aaatgacttt gtattgattg 3180

tgaaacggtt ctggctctgt ctcgatgcag aaacacaatg atctggtgcc accatgtggt 3240

gatttttatt caggttttag aatgcagttc acacctttt aagccatgtg ctggatcaga 3300

tggttcaaaa gtgcaatttt tgaacatggt ttaactccca cagaatgcag tgtaactatg 3360

tttgtgtttc agatttgagg tgttcccccc aaaagaattt ggttcagtcc ttgggagtat 3420

ctggctttag gaggaaatgg gggagatctg tcacgatgtt atctagaagg tggaatgacc 3480

ataccaaaca tccttttaat ctaacttgaa tgtctcacca aaaataacat ttctgttggc 3540

attctgggtc ctagaagcca gatccatctc ctttttcctt ctgttgctct cttccttcac 3600

accctcttcc atgtccacat gcacttatct ccctgcagaa tacttttgc gatgatgttt 3660

ctcatgtatt ctttctttcc ttgtctggat gagcagaaga agatcatgat catgatctgc 3720

tgtattatcc ttgcgatcat cttagcttcc accattggga gcatatttgc ctgaaaaagg 3780

tgagccatct gtggggaggg tcagaccttc tttcactgac ttgaaacctt tgtgtcttgg 3840

gggcactcta ggtgccttaa tctgggtggg attaggtgct aataatggtt agagaaaact 3900

aaagaaaggg atgtttcaga gacagaaaag tgagtgaaga atgaactgtt agtaggtagt 3960

ctgtgggagg agggggggaga cagaaggtgg caatctgtcc tataacctgg tgtggcagaa 4020

tgctttgtac aggtgaagga tagtgattcc tgctaaacag tttgagcctt ggtatctgga 4080

agtgacaaaa agaacaagaa ttagttcttg cattaggtgc atcttgaact ttttggaaga 4140

gggccggcca cacagtaaat tcaaattaaa tttcttccct ttcaaggtta atgaaagtta 4200

acacagcctt gtatgtagtc ctttaccccg ggtaagaggg atttggtgat cccagccacg 4260

aacaccatgc tatataatct atgatttttt tcctccattt ttctgttatc tcccacagcc 4320

ctcacagatt gatcgactgg catttctaat cctccttcca cttctgtggt accatcactt 4380

ctccacgcag actcctcatc agcttctcct ctttccatta tgaaacttct taagaaacag 4440

ggcaccaatc aactacttat taagaattat gcaaagaata aacgtataca gaattgggcg 4500

gaggacaggg acagggagta cagatacata gctgattagg cagatggttt aaaggaggac 4560

tgcagggtag agaagcaagc agagtgggcg cctctttagg aagtgacaca gcctgcatgt 4620

gcagtatggc tgtgaagggg cagatatcat agcacaccta actcaacagg atcttacttg 4680

aactgctgtg agttggtcaa gtcagggcac ttctgctctt caggctcctc taggtcacac 4740

ctttgaccac cctacatctg tttcctcttt caggctccag tagtagtctt aaaagtgaag 4800

tttatctaag gataagcaca tgcctatctt gctcactgct gtgtccccac tttttagcac 4860

agcgcctgct gcttacaggt actcaaatat ctgctgactt aattacttat aattaagctc 4920

ttatttcagt catggacaaa tccttgggtt tgactcctaa actctttaag gtaccaatga 4980

gaacgtggtt tgttactgtc agaggctgtg taaagccgct tgggaatggg ctgatctgct 5040

tatgcaaaaa tgctaccaac ctttcaaacc ccattaccac aacatgaaaa tttaaagtgc 5100

tttttctatg ggtggtgatg gtggagttct agcaacagcc tcttaatctg tggagaagat 5160

ggctggctcc aggactgtgg ttcaataacg aaatacaggc ccacaaaata aaataggttt 5220

atagcatgac tgaactcaca catcagtaga acactctgtg aaccataaca aagaacagat 5280

aaaggtgtca agtgagaaag gtgaaatgag gttatcactc acttcacctc tcacctgatt 5340

tgtgttgcta gctgaaactg ctggccagta acgtatgtat aagaaactgt tataggccgg 5400

gcacggtggc tcatgcctgt aatcacagca ctttgggagg ccaaggcagg tggatcacca 5460

gactgaccaa catagtgaaa ccccctctct acaaaaaata caaaaattag ccaggcatgg 5520

tggcttgcac ctgtattccc agctacttgg gaggctgagg caggagaatt gcttgaatgc 5580
aagaggcgga agttgcagtg agccgagatc gcgccactgc actccagcct gggcaacaag 5640
agctaaattc catctaaaaa aaaaaaaaaa acaaaaaaaa aaaactgttc ttaatactta 5700
atactgtccc caattccatt caaggttcag ttgtgttcag ctttaaaacc agctatgtga 5760
atgtgagttc tagtgcagat tatttagtga ttatgtaact aaaattgatg aaaaaatcac 5820
actatacaac tgtgaggagc acacaactgc taagtttgta cttttgaaag taaattattc 5880
tttgtttgat accttatttt ttaagaaagt gggattaaaa atattttggt cagtgctgtt 5940

ttctacccac cttcaaaagc caatggtttg atatttctat taatttgtgc ttcctttagt 6000
tttaataggg gatagaagac tgcagctggt tgggtctgga aaacattaat ctgggcaaac 6060
ggagctggag ctatgaggat ctgagtccta gggggccctc attcactagc agtaagaatt 6120
taagtggtgc atggcacata gcactgtact agattctgca ggggcacaaa catagagcca 6180
aacactctcc ctcttggaga atttcagacc cagaaaaggc cacgcagttc taacttttgt 6240
catcggttcc ttttgctaaa aggcaaaggg tatgttcctt gcctattgtc caacataccc 6300
cttccaagat tgtgagaaga tgggtagctg ggcatcaata aatattgaat caattgacct 6360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 6384

<210> 75
<211> 4548
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 75

gggactggag gctgccgagg gggccggcgc ccgagtccgg gattcggcca gtggtgctga 60
gcgagtgctg gaccagcggc cgtcctgtgc acctggcctg tgcgcgtgcc cgctgctcgg 120
cttcacccag actaaggcgc gggcagctgc gggaacaggc ggggtgggcg gagggagacc 180
gggaggcacg ggcgccctgt gcgcggagga ggtgaaggcg gccggggccg ggacgccatg 240
tccatggagg accccttctt tgtggtgaaa ggagaggtac agaaagcagt caacactgcc 300

cagggattgt ttcagagatg gacagagctc ctccaggacc cctccacagc aacaagggaa 360
gaaatcgact ggaccaccaa cgagctgaga aataacctcc ggagcataga gtgggatcta 420
gaggaccttg atgaaaccat cagcatagtt gaagcaaatc ctagaaaatt taaccttgat 480
gcaactgaat tgagtataag aaaagccttc attacaagta ctcggcaagt tgtcagggac 540
atgaaagatc agatgtcaac ttcatctgtg caggcattag ctgaaagaaa aaatagacag 600

gcactgctgg gagacagtgg cagccagaac tggagcactg gaacaacaga taaatatggg 660

cgtctggacc gagagctcca gagagccaat tctcatttca ttgaggagca gcaggcacag 720

cagcagttga tcgtggaaca gcaggatgag cagttggagc tggtctctgg cagcatcggg 780

gtgctgaaga acatgtccca gcgcatcgga ggggagctgg aggaacaggc agttatgttg 840

gaagatttct ctcacgaatt ggagagcact cagtcccggc tggacaatgt gatgaagaaa 900

cttgcaaaag tatctcatat gaccagtgat cggcgccaat ggtgtgccat agccatcctc 960

tttgcagtcc tgttggttgt gctcatcctc ttcttagtgc tgtgacggcg gggcctctgg 1020

gtgcgagttc ctcctgcata tgaaccgagg ggaggaggag aagctgagca cgtgtgacat 1080

tgccgtctac tcacattcct atcctggaaa catactgctg cactgacttt tctccgtgtg 1140

accccacaat tgacatggct cctccatccc agcgctggaa gggccagtgg gaagaggaaa 1200

tagatgtctg cactcctggc tgcagctgga caacagaagc cccatgccgc ctgtccagtt 1260

cggaggagaa ctagctgctg ccttgccttc cgggacctcg tttgctgagg agggacttac 1320

agactccact ggtgttttgc tgttgctcat tccatgcatc tttggcagct cttttcttct 1380

gctcagaccc ttccccgtgc tcagacagtg caccgctgtc ccatctaaag aaacctgtca 1440

ggaatacgag cttctgggta tgtttcgttt cccattgctg tagcatttct tatcccctga 1500

gagctgatga ttattgagga cagaaggctc agaaacagtt tgtgacagaa aatgcagtgt 1560

ttcatttttc agggataaat gctaagataa aattgctttt ccaggtcatt tttttttgtg 1620

gtaagaataa ctaatggaaa ataatgaaac accctggggt ttgggggtgc taacaacttg 1680

tggctttaac tgacaggagc aattaaaaag agcaagaggg ttctgcattg gcatagctta 1740

gggaagggtt aatgatgtcg ccacaggtca gctcctgatc cttgccgact tgatgttgct 1800

gtaccagggc ttcctcccca gaggtgcagc ttgcgttttg agggtgattg ctacatatgt 1860

tgttgctaaa cagctcagta acacacttga atgaatttgg ataccagatt gtcctcatta 1920

cagttctttt actcttaggg cactctacac tgggggttgg ggttgggagt ggttagtaca 1980

tttattacat ttattaagaa acgtaatgac ataaaaggtt agctctgggc cagacttctc 2040

ttactctgtg ggtaatggca aggatgtgta ggtaaacttg gttctttttt ttccctaaga 2100

tgacagcttg attttatcat ctgcagtcaa ataactgagc caatccaaat ttaaatgata 2160

gatgctttaa ttgagtttaa gtagctgaaa ctgctgagac actaaacttt aaccttctga 2220

tgacttttta aaatgcctca aatgtgcaca tgtatatagg atatttttat aacttccctg 2280

atgaataatc tgatattaaa gtagtatttg gacccagagc cagaactcgg tggtggaggc 2340

tgctggtctc tcctcaccac cttcttttgc acttggaaag aacagcaaca tctggataga 2400

gttctggctt tgacttctca tttccttgtc tttttgggtg cattcctcag cacacttttt 2460

ttttaaacct ttttgttttg ttttgtttgt atttcatgtg gttttatttg ggggttttgg 2520

ttttttcacc ctttttttgtg atttgcaatg atgtgcttgc ccagctaact tttgaattgc 2580

acttttttaat aaatattctt aacaattttt gaagaaggat attttatctc atttgagatc 2640

atggtaggtt aagaaaatat gcctgttgat gaaagctaaa agcaaattta tgaaactaaa 2700

agggtgattg acatccatgt ttacactccg ctctaatgtt tgatatataa ataagttatt 2760

ttcaaattag gaaaaaacag tgagtattac aaagggcttc agatgtttag agtactaggt 2820

tatttatgtt ttacaaagtt tgaatcttct ataaactaag aaaggggatg atccttagat 2880

ttgcattaaa atatagaagt cttttaaagt aaatgtgaac cttgtctaag tactgtaatc 2940

cacacaacac attataagaa gcaaaccagc atcttaagga attataaaat taccctattt 3000

aaaagccatg ctattgttct gctattacca gatttattgt gccacacaaa aggatcatgt 3060

gtgtcagcag gggccgtttg gaacaaacct agtcattaat gagtaagata ctcctgttag 3120

ttcagggacc aagttttatg acccagaggc ttaatgatgt ttggatatat ttcaaatcgg 3180

cgtgcttacc tcactgattt aaattatttt ctaaatagtg gccattgtag acctgactca 3240

ggctgaagct aaatagagaa caatttagaa agttaactaa caatacagtg cattctaccc 3300

gtagggccac catgcccttc tgcccctggc tgatttgatc ctgtgtctga tcccattgca 3360

ccctgactgg gcagtcccta cagaaccagt gttaatttga agggcctcca ctcaggctcc 3420

aaatgtggca gccaaagaga acaatccagg gaacctacat ttatttttaa ggacaaatat 3480

ttcctcctca gtggtcctaa tgttcagggc tttagaggga acccaggtgg tctcttcacc 3540

ctgtgtccta gaatgggaga gtaagtagac agtggtgata accccacact gcttataagt 3600

gcatctttat agtatttggg gctttcctac ccctttagcc ttctgtacct agtaccatat 3660

tccagtttta aagaactggc agaatgtgat ggataacaga ggaagagctc aatttatgtt 3720

tattggaaga acattttact taaatgattt gaggggtggg agggagtgaa ctactgagtt 3780

tgccagagtg aaaatccatc tgaaaaactc agctaccttt agtttttagt cctcattttt 3840

ggtcttgtct ctgcggactg tgaagaatca caatgctcta tatgccctgg actgtgtggc 3900

aaatgcaggt tgcagcgtgt gtgttacatg aggatcttcc acaatttcag aatgcacgcc 3960

agagctgaag ggggaaactt ggtaacttgc ccattattct ctgcttttag ccagagttaa 4020

acagactgat gggtctggta gccaacaact tggcaacttc cactccttct cacctcgtga 4080

gattaagggc tgtgaaaaga aatctagtct aactccaaca gaaatctgtc tctgttaagt 4140

gttttacctt ctgtaagtag agatggtaga gccaagattt ttcttttggt aatttccctg 4200

tctataaagt gagaccaaag ggatatctgt tccctgttac ctttttggag aattcataac 4260

atttgaagat caaaaaattg aatgataaat atgaatggct tttcaattct gtggactttg 4320

taccatttgg cttcaccttg tactgcaaga tgaatttgta aacaaaacaa aattggactg 4380

tctggaaagc taaagttctg aaatatggaa tgtactgcct ctaatttttc tttgtcttcc 4440

tctcactggc attttttttct ctcccaggtt tcttaagaat aatgtttttt aaaggaggct 4500

ttttgcccat caagaataaa aagaaataaa accaaaaaaa aaaaaaaa 4548

<210> 76

<211> 2124

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

ggccgcgctg ccgatcgccg ggaggacccc cgcctcgccg aagacgggcg gggcaagccg 60

agcctcacgg ggtccccgga gctgggccgg gcctccagat ggagaaggcg caacggggag 120

ttcttgagta agccagagcg gtgtccagcg cggtgtagcc gcagccgccg ctgtcaggcg 180

cagcaacggg caaccccgta gaagtcggtc ggcaggtcct ctccaacccg ccgctaccgc 240

gccgctgtgg gagagacccc agcaggagcc caaaggcagc tacgggggcg cgaaggccgc 300

tggcgccgcc tcggccagcc cttcccgcgc ggttccactg ccttaaggat gacagtcgta 360

gggaaccctc gaagttggag ctgccagtgg ttgccaatcc tgatactgtt gctgggcaca 420

ggccatgggc caggggtgga aggcgtgaca cactacaagg ccggcgaccc tgttattctg 480

tatgtcaaca aagtgggacc ctaccataac cctcaggaaa cttaccacta ctatcagctt 540

ccagtctgct gccctgagaa gatacgtcac aaaagcctta gcctgggtga agtgctggat 600

ggggaccgaa tggctgagtc tttgtatgag atccgctttc gggaaaacgt ggagaagaga 660

attctgtgcc acatgcagct cagttctgca caggtggagc agctgcgcca ggccattgaa 720

gaactgtact actttgaatt tgtggtagat gacttgccaa tccggggctt tgtgggctac 780

atggaggaga gtggtttcct gccacacagc cacaagatag gactctggac ccatttggac 840

ttccacctag aattccatgg agaccgaatt atatttgcca atgtttcagt gcgggacgtc 900

aagccccaca gcttggatgg gttacgacct gacgagttcc taggccttac ccacacttat 960

agcgtgcgct ggtctgagac ttcagtggag cgtcggagtg acaggcgccg tggtgacgat 1020

ggtggtttct ttcctcgaac actggaaatc cattggttgt ccatcatcaa ctccatggtg 1080

cttgtgtttt tactggtggg ttttgtggct gtcattctaa tgcgtgtgct tcggaatgac 1140

ctggctcggt acaacttaga tgaggagacc acctctgcag gttctggtga tgactttgac 1200

cagggtgaca atggctggaa aattatccat acagatgtct tccgcttccc cccataccgt 1260

ggtctgctct gtgctgtgct tggcgtgggt gcccagttcc tggcccttgg cactggcatt 1320

attgtcatgg cactgctggg catgttcaat gtgcaccgtc atggggccat taactcagca 1380

gccatcttgt tgtatgccct gacctgctgc atctctggct acgtgtccag ccacttctac 1440

cggcagattg gaggcgagcg ttgggtgtgg aacatcattc tcaccaccag tctcttctct 1500

gtgcctttct tcctgacgtg gagtgtggtg aactcagtgc attgggccaa tggttcgaca 1560

caggctctgc cagccacaac catcctgctg cttctgacgg tttggctgct ggtgggcttt 1620

cccctcactg tcattggagg catctttggg aagaacaacg ccagcccctt tgatgcaccc 1680

tgtcgcacca agaacatcgc ccgggagatt ccaccccagc cctggtacaa gtctactgtc 1740

atccacatga ctgttggagg cttcctgcct ttcaggtatc ctccctttat tccatggcta 1800

ttactgtcag gttcctgacc tcaatttttc ctgtccctac tcatccagta ccctaaccca 1860

acccgttgat ccctggttca gtggtaccat tcagagatca ttaaatggtt cctcctatcc 1920

ccaagcagga ctgagcttga atgatatgag agtgtctcac ttataaagct ctccggagac 1980

atttcccct tcaccttcct ggtttctgac tttaatgcct atggacatca tgtggggttt 2040

aaagcccatt tgatgaccca tttactttgt tgaatacctc tttgtgccag gcaaagaata 2100

aagtggaata aaatggaaaa aaaa 2124

<210> 77

<211> 2375

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

gggcgcggag ccccagccga gcctagccct gcccggcccc ggaggacttg caacactccg 60

aggccaggaa cgctccgtct ggaacggcgc aggtcccagc agctggggtt ccccctcagc 120

ccgtgagcag ccatgtccaa ccccagcgcc ccaccaccat atgaagaccg caacccccctg 180

tacccaggcc ctccgccccc tgggggctat gggcagccat ctgtcctgcc aggagggtat 240

cctgcctacc ctggctaccc gcagcctggc tacggtcacc ctgctggcta cccacagccc 300

atgccccca cccacccgat gcccatgaac tacggcccag gccatggcta tgatggggag 360

gagagagcgg tgagtgatag cttcgggcct ggagagtggg atgaccggaa agtgcgacac 420

acttttatcc gaaaggttta ctccatcatc tccgtgcagc tgctcatcac tgtggccatc 480

attgctatct tcacctttgt ggaacctgtc agcgcctttg tgaggagaaa tgtggctgtc 540

tactacgtgt cctatgctgt cttcgttgtc acctacctga tccttgcctg ctgccaggga 600

cccagacgcc gtttcccatg gaacatcatt ctgctgaccc tttttacttt tgccatgggc 660

ttcatgacgg gcaccatttc cagtatgtac caaaccaaag ccgtcatcat tgcaatgatc 720

atcactgcgg tggtatccat ttcagtcacc atcttctgct ttcagaccaa ggtggacttc 780

acctcgtgca caggcctctt ctgtgtcctg ggaattgtgc tcctggtgac tgggattgtc 840

actagcattg tgctctactt ccaatacgtt tactggctcc acatgctcta tgctgctctg 900

ggggccattt gtttcaccct gttcctggct tacgacacac agctggtcct ggggaaccgg 960

aagcacacca tcagccccga ggactacatc actggcgccc tgcagattta cacagacatc 1020

atctacatct tcacctttgt gctgcagctg atgggggatc gcaattaagg agcaagcccc 1080

cattttcacc cgatcctggg ctctcccttc caagctagag ggctgggccc tatgactgtg 1140

gtctgggctt taggcccctt tccttcccct tgagtaacat gcccagtttc ctttctgtcc 1200

tggagacagg tggcctctct ggctatggat gtgtgggtac ttggtgggga cggaggagct 1260

agggactaac tgttgctctt ggtgggcttg gcagggacta ggctgaagat gtgtcttctc 1320

cccgccacct actgtatgac accacattct tcctaacagc tggggttgtg aggaatatga 1380

aaagagccta ttcgatagct agaagggaat atgaaaggta gaagtgactt caaggtcacg 1440

aggttcccct cccacctctg tcacaggctt cttgactacg tagttggagc tatttcttcc 1500

cccagcaaag ccagagagct ttgtccccgg cctcctggac acataggcca ttatcctgta 1560

ttcctttggc ttggcatctt ttagctcagg aaggtagaag agatctgtgc ccatgggtct 1620

ccttgcttca atcccttctt gtttcagtga catatgtatt gtttatctgg gttagggatg 1680

ggggacagat aatagaacga gcaaagtaac ctatacaggc cagcatggaa cagcatctcc 1740

cctgggcttg ctcctggctt gtgacgctat aagacagagc aggccacatg tggccatctg 1800

ctccccattc ttgaaagctg ctggggcctc cttgcaggct tctggatctc tggtcagagt 1860

gaactcttgc ttcctgtatt caggcagctc agagcagaaa gtaaggggca gagtcatacg 1920

tgtggccagg aagtagccag ggtgaagaga gactcggtgc gggcagggag aatgcctggg 1980

ggtccctcac ctggctaggg agataccgaa gcctactgtg gtactgaaga cttctgggtt 2040

ctttccttct gctaacccag ggagggtcct aagaggaagg tgacttctct ctgtttgtct 2100

taagttgcac tgggggattt ctgacttgag gcccatctct ccagccagcc actgccttct 2160

ttgtaatatt aagtgccttg agctggaatg gggaaggggg acaagggtca gtctgtcggg 2220

tgggggcaga aatcaaatca gcccaaggat atagttagga ttaattactt aatagagaaa 2280

tcctaactat atcacacaaa gggatacaac tataaatgta ataaagttta tgtctagaag 2340

ttaaaaccca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2375

<210> 78

<211> 7717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

acggaaatga aaggagcact tccgggttcg gcaataacct ggagccggcg gcgtaggttg 60

gctctttagg gcttcacccc gaagctccac cttcgctccc gtctttctgg aaacaccgct 120

ttgatctcgg cggtgcggga caggtacctc ccggctgctg cgggtgccct ggatccagtc 180

ggctgcacca ggcgagcgag acccttccct ggtggaggct cagagttccg gcagggtgca 240

tccggcctgt gtgtggcgcg aggcagggaa gccggtaccc gggtcctggc cccagcgctg 300

acgttttctc tcccctttct tctctcttcg cggttgcggc gtcgcagacg ctagtgtgag 360

cccccatggc agatacgacc ccgaacggcc cccaaggggc gggcgctgtg caattcatga 420

tgaccaataa actggacacg gcaatgtggc tttctcgctt gttcacagtt tactgctctg 480

ctctgtttgt tctgcctctt cttgggttgc atgaagcagc aagcttttac caacgtgctt 540

tgctggcaaa tgctcttacc agtgctctga ggctgcatca aagattacca cacttccagt 600

taagcagagc attcctggcc caggctttgt tagaggacag ctgccactac ctgttgtatt 660

cactcatctt tgtaaattcc tatccagtta caatgagtat cttcccagtc ttgttattct 720

ctttgcttca tgctgccaca tatacgaaaa aggtccttga cgcaaggggc tcaaatagtt 780

tacctctgct gagatctgtc ttggacaaat taagtgctaa tcaacaaaat attctgaaat 840

tcattgcttg caatgaaata ttcctgatgc ctgcgacagt ttttatgctt tttagtggtc 900

aaggaagttt gctccaacct tttatatact atagatttct tacccttcga tattcgtctc 960

gaagaaaccc atattgtcgg accttattta atgaactgag gattgttgtt gaacacataa 1020

taatgaaacc tgcttgccca ctgtttgtga gaagactttg tctccagagc attgccttta 1080

taagcagatt ggcaccaaca gttccatagt ttaacatcta gttaagctac aaatatagta 1140

taagcattat tagcagctgg tacttctgct aggggttgta aattccaggt gttacactga 1200

cctcaatcca atttacataa tttacataaa tgcatctcgg tggaaaaata atcattttct 1260

tggcatgtta aatcaagctt aaaaagtttt gagaaaattt tactgcgctg tgttgctaat 1320

ggttaaagaa gtctgtatct agtgataaat ataccagttt ttttaaaaag atgctgttgt 1380

gcctatatca tgaagtacat taatttctca tgtaaaaaaa atagctctaa aatttgtttc 1440

aacctaattg gtaacctgag tttatatctg gcatgaattc attatggtga tacacatatg 1500

tgaattcagt acattttgag acagtattct accattcagt aattttggtt aatgatttta 1560

acacttctca gtgtatttaa tttcaaattg ttttttttaat tggttttatg ctgctttgtt 1620

aggacagatg tgttttgaat gtaccattat aagaagaatt ctatgtatct taaactatga 1680

tcttctaaaa ttttatttcc gtaagtactt ctgtggcctt gagtattttt taaaaggctc 1740

aactgtaagc ctcttagcca gttggataaa tatttggggt cacctagcca ttgaaagcag 1800

aaagcagtag tgacacagct ttcccttcaa agagccattg agaaacattt ctcaaacagg 1860

aaatccttct tttactaatg tggacatata gattattcgt attatagttt gtagaactac 1920

ctagttcaga atcttgactg ccagttttct tggtttctta ggcttgaatt ttcatagaca 1980

attgcaacag tttagatgcc ttttgaaagg aatgtaatga agattcagca tctgactata 2040

tgtgtgtcta tcctgaaata ataatggaga gtatactgta gattacatgt ttacccatca 2100

aatctgactt aaaaggttaa atggaaggtt ttataggtaa ggtaattgat tgggaatggg 2160

gtaggggggag gagttgtggg ggaataatgt gcatttcagt ctcaacgcat agataaattt 2220

aggggaattg gatgtattat tcaactttga tttgggttgt aaaatgtgtt aaatcctgtt 2280

cattgaactc ccatcaactc ttataaaatt catgctgatc ttcattaccg ttgcatgatt 2340

ggaaatgttt aaaacattgt acagttttag tatagagaaa tgtaatggtt tttgtgacca 2400

gtttctgtct gcatgtaatt tggatttctc aaatacattc attagtaatt tatcagtaac 2460

attagtttta tttttgttca tctccttatc tataaaaagg ggatattctt aggataaata 2520

catgaaaaat tatacttgat agcttaacta taatcagcta tttttgtatt tttgtaatat 2580

ttgtccacta agctggagaa gcagcctcat acagttgatt ttgtgtatgt ggctagtctt 2640

attgtcacta tgtaagtaat ccaatggttt tagaaactaa actttctaga gcaataaaat 2700

gactataatg ttaagtaaac ataatgttga tttctaatta tgttttaaaa aatgaagtct 2760

tgaattatat caagaaattt tggcagctga agtcatgttt attttgaagc tgttagtttt 2820

ttcctataat ttaaaaagat cttttagatt tatagaagag tcagaaatgt acaagagagt 2880

ttttttgttg ttgtttttgt tttttgagac agagtctgtc tctgtcgcca aggctggagt 2940

gcagtggcgc aatcctggct cactgtagcc tctgcctcct gggttcaagt gcttctcctg 3000

cctcagcctc ccgagtagct gggactacag gtgcacgcca ccacgcctgt agtcccagct 3060

gtattgtaaa aatacaaaat tttagtattt ttagtagaga cagggtttca ccatgttggc 3120

caggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tctgcctgcc tcggcctccc aaagtgccgg 3180

gattacaggt gtgagccacc gcgccctgcc aagaagagtt cttttgcata ccctttactc 3240
aggtcctctc atgttaacgt tttacataac tgtagaacat ttatctaaag taagatatta 3300
gcccagaaca atactactaa ctgaagtata aaacttattt gaatttcaac agtttttttt 3360
tcatttctta ttttcctttt gtgtgctctg tttataccat gatccatgat ttttttaaaa 3420
tcatgattgt cttttaaaga tctgtgtgtc tctgttttga gtttttcctg tttattttga 3480
aaagtactgt tggtcaagat aattggtcaa taatccatgt tggttttaac aaaaagcatt 3540
ttaacattaa aaatattaca gtataaaata acactctgtg ctttaaattg aggttttatg 3600

tcattttagc agaattataa tatttctgat atactcatgt ttgacaagtt gaaacagatt 3660
tgtttcttaa aggaaggttt aatatacaaa aaaaggtaat cttaaactta cgaaaaagta 3720
aattttacaa tttgagcatt actagatgtt tagtttgcat gaactcatag ttagaaattc 3780
tgcaatagga atatctacaa ccggctgatt tggaatttga aattatagtg ttacatgtat 3840
acctatcaaa ttaaaattaa ggaaatacaa tagcaatata tagaatgaat gtagtaacag 3900
aaattaactc tttactgcat cattgaactt attgttagtt acaggtttaa aagaagttca 3960
tttaacatcc agtgtgtcta attcttctgg aagtggtgta gtaccattgt tcttctggca 4020

tttttaaata ttaaaccttt ttggatagat ggaagcctta tacaaaatct actttatttt 4080
agcaaggatt ctctgtcctt ttgtatagtt ggtaccttac taatttaaac tctaatatca 4140
atctaaagag aaatttatta tgcaatttgt atttaggttt ttttttttt ttttggaatg 4200
aagttcagag gtagatcctc ctggaagaaa gaaagcaagc gaacttttta aagaaaatta 4260
gacttgaata tttaagaatg tcccttacag agaaaaggcc aactataata ctaagctaaa 4320
agttatgaaa aattaatagg ttcttttata gagctaagaa tgatgaaacc atcaatactt 4380
ccttcttcct aaaaatccag atcaaaactt caggttaggt ttctaagttt aggacatgaa 4440

tattattttt ttctggaaaa gaagatgagt atatgtgtaa taagacaagt agaactgaga 4500
gatttagttt tttttttttt taagttttag ttcagaataa cattaatttt gagagattga 4560
ggtaaagaac cttaactaat gctaaggagt ttattttgat taacataggt tattctgacc 4620
accacctctt ccttccttaa tctccttaga atctgacagt ctcaaagctg tcacacaaat 4680
tagactaatt ttgacacttt gaaatgaaaa cttcaaggaa gaagtagcca cggacagtta 4740
tgtttataat cagtaggtgg cactctttcc tcaggtagcc ccccattttc acatgatgtg 4800
tttgaaggtt aaatgccacc aaaagtgctg agtcagctat aaaactaagt ccctgaattc 4860

catggccctt ttaaatatgt aatcattcaa gattgaaaaa aaaaattaag catttttgt 4920

ttgtttgctt gtttgttttt gagacggagt ttcactcttg ttggccaggc tggagtgcaa 4980

tggcgccatc tcagctcact gcaacctctg cctcccggat tcaagcaatt ctccttcagc 5040

cctccaagta gctggggtta caggtgcccg ccaccatgcc cagctagttt ttgtattttt 5100

agtagagatg aggtttcacc atgttggcca ggctggtctt gaactcctga cctcgtgatc 5160

cccccacctc ggccttccaa agtgctggat tacaggcgtg agccactgtg cctggcttgc 5220

atttttaaaa tactgaatta ttcaaaagaa gtaccctgtc aatatgtgct ttctaggaaa 5280

acagtaaaat aggccacaat ttggagtgac accattcaga tcaaggtcta tccagttttt 5340

tcttttcatg ctaagtgcct acatcaccga aacacactaa tataaaatta tcctttctcc 5400

ttcattttca gatgtgtaaa aaatggtact taaagtgttt tcatgatcat tttgtaggta 5460

gactagatat agcccgttga acctctttta aaatttagac ttttgatagt aatataaaag 5520

catattgaaa tttgtagata ttatatgagg aatggcacct agatttgaaa attatgcttg 5580

gcttgtagag acaactagtt tctctcgctc ttttttttct ttttttttct ttttttgaga 5640

cagattctca ctcagttgcc caggctggag tgcagtggtg cagtcttggc tcactgcaac 5700

ctctgcctcc tgggttaaag cgattctcat gcctcagcct ccctagtagc tgagactaca 5760

ggcgtgcacc accacgccca gctaattttt gtatttttag tagagacagg atttcaccat 5820

gttcaccatg ttggtcaggc tggtcttgaa ctcctggcct caagtgatct gcccgcctcg 5880

acctcccaga gtgctgggat tataggtgtg agccactaag cctggctgag acaactagtt 5940

tcccttaact cattggaatt ctctaggatt aggagaattc cacagagcct atatgatatt 6000

atagctcaac atttagtata ccaaaggcat acccgtgtaa atctaggagt tatttccaga 6060

gattgtttta aggagcagtc ttatattcag ggtagaaagt tatgattgga tctgctgtta 6120

aggagaacaa aggagcttct aaaggtttgg gaggtttact ggtagtaact attctaggaa 6180

atatttatgt tttaaggtga tgttcacatg ggttctttag aaggaacata gtcaagtgtg 6240

atggattaac tctatatagt ctttctcctc ttgtgcgtgt aggaaatctg acctgcagtg 6300

tcagttgatg tgacaagaga taaagaaagc acagtatttt aaaatctaaa gcagattcct 6360

ttcttagaaa acaataggaa aaaattatag atggatgtct ttgctgaaat ctaacaatta 6420

gctcatattc catgagaaag agtggcctaa gaattatttc atgttaccta gccttctgaa 6480

gctactcact tgatgtgcct agcactttga aactaacctt ttctttcttt gttcatgaca 6540

gtttaattcc aaatatttac tattttctct tgtaactgtt agaacagttc cttttgacat 6600

taatttttgc ctacatatat atttttaagt tgagaccaaa tcggtgaagt gttgagcaag 6660

taacatttat gatgtgtgta tattggaaca aatgtaaaag ggttacaaag attagaaaca 6720

gagtcataaa aaatggcttg atttataaag gcattacttt tggtgcttta tataatggca 6780

tatattgaac taaaaatttg tatatacagt atgtcagcat ttcttagtaa cttctcttga 6840

atccattttt aatatctaat attgtacagg ttggggagtt acattcttca ggccaatact 6900

atccagacta tataaattta taaaataaat tgaaaaattc attcccctgt attcaagacc 6960

aaagcacata aatgctaatg tagggctcag aggggaaata cagttctcct gcatatttga 7020

gaaaatgtga agtcctttca agaaaatcta ataaacataa taatcatagc ctgctgacac 7080

taaggaaaaa ggacctcatt cactctttct tttatgcagt gatttactgg tccctactga 7140

tttccaaatt ggatcacgat agtaaattat ccatgctggt acctgtgaaa gtaagccctg 7200

ggatccatat ttgttttgtg ttctgcttaa atcagcaaga atgataaatt tgatggtgtg 7260

aaattggaag tatcaagggc tttctttggt gattgaggga aataatgtct ctacttgtaa 7320

tttattgtga ccctttttca ctgtatatgc tttgtatgtc taatatttat ttcaatgcaa 7380

attcaattgt tccttcatct gtattgttat atctaagatt ttattgatgt taaaatctaa 7440

ttgtggaata aaaatctctc tggaatttag cagatacaaa aatgttatct tgcaaaagaa 7500

ctaagaacat ttgtagttag aaatcagctt tcctttgagc ttaattgcct ttttgttaga 7560

ataaggtgaa tttgaacaca ctcctcttat cctcagccca tcacaaataa tagagatgcc 7620

atgattttga ggtctgatgt gaaactggta aaaatgtgat ctaaggtgta actggaaaaa 7680

aaaaggaaag aaaaattaca ttgatgcctc agctgtt 7717

<210> 79

<211> 4154

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

acttggacgc gcttgcggag gattgcgttg acgagactct tatttattgt caccaacctg 60

tggtggaatt tgcagttgca cattggatct gattcgcccc gccccgaatg acgcctgccc 120

ggaggcagtg aaagtacagc cgcgccgccc caagtcagcc tggacacata aatcagcacg 180

cggccggaga accccgcaat ctctgcgccc acaaaataca ccgacgatgc ccgatctact 240

ttaagggctg aaacccacgg gcctgagaga ctataagagc gttccctacc gccatggaac 300

aacggggaca gaacgccccg gccgcttcgg gggcccggaa aaggcacggc ccaggaccca 360

gggaggcgcg gggagccagg cctgggcccc gggtccccaa gacccttgtg ctcgttgtcg 420

ccgcggtcct gctgttggtc tcagctgagt ctgctctgat cacccaacaa gacctagctc 480

cccagcagag agcggcccca caacaaaaga ggtccagccc ctcagaggga ttgtgtccac 540

ctggacacca tatctcagaa gacggtagag attgcatctc ctgcaaatat ggacaggact 600

atagcactca ctggaatgac ctccttttct gcttgcgctg caccaggtgt gattcaggtg 660

aagtggagct aagtccctgc accacgacca gaaacacagt gtgtcagtgc gaagaaggca 720

ccttccggga agaagattct cctgagatgt gccggaagtg ccgcacaggg tgtcccagag 780

ggatggtcaa ggtcggtgat tgtacaccct ggagtgacat cgaatgtgtc cacaaagaat 840

caggtacaaa gcacagtggg gaagtcccag ctgtggagga gacggtgacc tccagcccag 900

ggactcctgc ctctccctgt tctctctcag gcatcatcat aggagtcaca gttgcagccg 960

tagtcttgat tgtggctgtg tttgtttgca agtctttact gtggaagaaa gtccttcctt 1020

acctgaaagg catctgctca ggtggtggtg gggaccctga gcgtgtggac agaagctcac 1080

aacgacctgg ggctgaggac aatgtcctca atgagatcgt gagtatcttg cagcccaccc 1140

aggtccctga gcaggaaatg gaagtccagg agccagcaga gccaacaggt gtcaacatgt 1200

tgtcccccgg ggagtcagag catctgctgg aaccggcaga agctgaaagg tctcagagga 1260

ggaggctgct ggttccagca aatgaaggtg atcccactga gactctgaga cagtgcttcg 1320

atgactttgc agacttggtg ccctttgact cctgggagcc gctcatgagg aagttgggcc 1380

tcatggacaa tgagataaag gtggctaaag ctgaggcagc gggccacagg gacaccttgt 1440

acacgatgct gataaagtgg gtcaacaaaa ccgggcgaga tgcctctgtc cacaccctgc 1500

tggatgcctt ggagacgctg ggagagagac ttgccaagca gaagattgag gaccacttgt 1560

tgagctctgg aaagttcatg tatctagaag gtaatgcaga ctctgccatg tcctaagtgt 1620

gattctcttc aggaagtcag accttccctg gtttaccttt tttctggaaa aagcccaact 1680

ggactccagt cagtaggaaa gtgccacaat tgtcacatga ccggtactgg aagaaactct 1740

cccatccaac atcacccagt ggatggaaca tcctgtaact tttcactgca cttggcatta 1800

tttttataag ctgaatgtga taataaggac actatggaaa tgtctggatc attccgtttg 1860

tgcgtacttt gagatttggt ttgggatgtc attgttttca cagcactttt ttatcctaat 1920

gtaaatgctt tatttattta tttgggctac attgtaagat ccatctacac agtcgttgtc 1980

cgacttcact tgatactata tgatatgaac ctttttttggg tgggggggtgc ggggcagttc 2040

actctgtctc ccaggctgga gtgcaatggt gcaatcttgg ctcactatag ccttgacctc 2100

tcaggctcaa gcgattctcc cacctcagcc atccaaatag ctgggaccac aggtgtgcac 2160

caccacgccc ggctaatttt ttgtattttg tctagatata ggggctctct atgttgctca 2220

gggtggtctc gaattcctgg actcaagcag tctgcccacc tcagactccc aaagcggtgg 2280

aattagaggc gtgagccccc atgcttggcc ttacctttct acttttataa ttctgtatgt 2340

tattatttta tgaacatgaa gaaactttag taaatgtact tgtttacata gttatgtgaa 2400

tagattagat aaacataaaa ggaggagaca tacaatgggg gaagaagaag aagtcccctg 2460

taagatgtca ctgtctgggt tccagccctc cctcagatgt actttggctt caatgattgg 2520

caacttctac aggggccagt cttttgaact ggacaacctt acaagtatat gagtattatt 2580

tataggtagt tgtttacata tgagtcggga ccaaagagaa ctggatccac gtgaagtcct 2640

gtgtgtggct ggtccctacc tgggcagtct catttgcacc catagccccc atctatggac 2700

aggctgggac agaggcagat gggttagatc acacataaca atagggtcta tgtcatatcc 2760

caagtgaact tgagccctgt ttgggctcag gagatagaag acaaaatctg tctcccacgt 2820

ctgccatggc atcaaggggg aagagtagat ggtgcttgag aatggtgtga aatggttgcc 2880

atctcaggag tagatggccc ggctcacttc tggttatctg tcaccctgag cccatgagct 2940

gccttttagg gtacagattg cctacttgag gaccttggcc gctctgtaag catctgactc 3000

atctcagaaa tgtcaattct taaacactgt ggcaacagga cctagaatgg ctgacgcatt 3060

aaggttttct tcttgtgtcc tgttctatta ttgttttaag acctcagtaa ccatttcagc 3120

ctctttccag caaacccttc tccatagtat ttcagtcatg gaaggatcat ttatgcaggt 3180

agtcattcca ggagtttttg gtcttttctg tctcaaggca ttgtgtgttt tgttccggga 3240

ctggtttggg tgggacaaag ttagaattgc ctgaagatca cacattcaga ctgttgtgtc 3300

tgtggagttt taggagtggg gggtgacctt tctggtcttt gcacttccat cctctcccac 3360

ttccatctgg catcccacgc gttgtcccct gcacttctgg aaggcacagg gtgctgctgc 3420

ctcctggtct ttgcctttgc tgggccttct gtgcaggacg ctcagcctca gggctcagaa 3480

ggtgccagtc cggtcccagg tcccttgtcc cttccacaga ggccttccta gaagatgcat 3540

ctagagtgtc agccttatca gtgtttaaga tttttctttt atttttaatt tttttgagac 3600

agaatctcac tctctcgccc aggctggagt gcaacggtac gatcttggct cagtgcaacc 3660

tccgcctcct gggttcaagc gattctcgtg cctcagcctc cggagtagct gggattgcag 3720

gcacccgcca ccacgcctgg ctaatttttg tatttttagt agagacgggg tttcaccatg 3780

ttggtcaggc tggtctcgaa ctcctgacct caggtgatcc accttggcct ccgaaagtgc 3840

tgggattaca ggcgtgagcc accagccagg ccaagctatt cttttaaagt aagcttcctg 3900

acgacatgaa ataattgggg gttttgttgt ttagttacat taggctttgc tatatcccca 3960

ggccaaatag catgtgacac aggacagcca tagtatagtg tgtcactcgt ggttggtgtc 4020

ctttcatgct tctgccctgt caaaggtccc tatttgaaat gtgttataat acaaacaagg 4080

aagcacattg tgtacaaaat acttatgtat ttatgaatcc atgaccaaat taaatatgaa 4140

accttatata aaaa 4154

<210> 80

<211> 3809

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

ggcagccgcg cccgctgggc cacagaggcc gctgaggccg cggcgcccgc cagcctgtcc 60

cgcgccatgg ccccgcgcgc ccggcggcgc cgcccgctgt tcgcgctgct gctgctctgc 120

gcgctgctcg cccggctgca ggtggctttg cagatcgctc ctccatgtac cagtgagaag 180

cattatgagc atctgggacg gtgctgtaac aaatgtgaac caggaaagta catgtcttct 240

aaatgcacta ctacctctga cagtgtatgt ctgccctgtg gcccggatga atacttggat 300

agctggaatg aagaagataa atgcttgctg cataaagttt gtgatacagg caaggccctg 360

gtggccgtgg tcgccggcaa cagcacgacc ccccggcgct gcgcgtgcac ggctgggtac 420

cactggagcc aggactgcga gtgctgccgc cgcaacaccg agtgcgcgcc gggcctgggc 480

gcccagcacc cgttgcagct caacaaggac acagtgtgca aaccttgcct tgcaggctac 540

ttctctgatg ccttttcctc cacggacaaa tgcagaccct ggaccaactg taccttcctt 600

ggaaagagag tagaacatca tgggacagag aaatccgatg cggtttgcag ttcttctctg 660

ccagctagaa aaccaccaaa tgaaccccat gtttacttgc ccggtttaat aattctgctt 720

ctcttcgcgt ctgtggccct ggtggctgcc atcatctttg gcgtttgcta taggaaaaaa 780

gggaaagcac tcacagctaa tttgtggcac tggatcaatg aggcttgtgg ccgcctaagt 840

ggagataagg aaatgtgact ggaaacagta actccacgtt catctccagc gggcaggtga 900

tgaacttcaa gggcgacatc atcgtggtct acgtcagcca gacctcgcag gagggcgcgg 960

cggcggctgc ggagcccatg ggccgcccgg tgcaggagga gaccctggcg cgccgagact 1020

ccttcgcggg gaacggcccg cgcttcccgg acccgtgcgg cggccccgag gggctgcggg 1080

agccggagaa ggcctcgagg ccggtgcagg agcaaggcgg ggccaaggct tgagcgcccc 1140

ccatggctgg gagcccgaag ctcggagcca gggctcgcga gggcagcacc gcagcctctg 1200

ccccagcccc ggccacccag ggatcgatcg gtacagtcga ggaagaccac ccggcattct 1260

ctgcccactt tgccttccag gaaatgggct tttcaggaag tgaattgatg aggactgtcc 1320

ccatgcccac ggatgctcag cagcccgccg cactggggca gatgtctccc ctgccactcc 1380

tcaaactcgc agcagtaatt tgtggcacta tgacagctat ttttatgact atcctgttct 1440

gtgggggggg gggtctgttt tccccccata tttgtattcc ttttcataac ttttcttgat 1500

atctttcctc cctctttttt aatgtaaagg ttttctcaaa aattctccta aaggtgaggg 1560

tctctttctt ttctcttttc ctttttttt tctttttttg gcaacctggc tctggcccag 1620

gctagagtgc agtggtgcga ttatagcccg gtgcagcctc taactcctgg gctcaagcaa 1680

tccaagtgat cctcccacct caaccttcgg agtagctggg atcacagctg caggccacgc 1740

ccagcttcct ccccccgact ccccccccag agacacggtc ccaccatgtt acccagcctg 1800

gtctcaaact ccccagctaa agcagtcctc cagcctcggc ctcccaaagt actgggatta 1860

caggcgtgag cccccacgct ggcctgcttt acgtattttc ttttgtgccc ctgctcacag 1920

tgttttagag atggctttcc cagtgtgtgt tcattgtaaa cacttttggg aaagggctaa 1980

acatgtgagg cctggagata gttgctaagt tgctaggaac atgtggtggg actttcatat 2040

tctgaaaaat gttctatatt ctcatttttc taaaagaaag aaaaaaggaa acccgattta 2100

tttctcctga atctttttaa gtttgtgtcg ttccttaagc agaactaagc tcagtatgtg 2160

accttacccg ctaggtggtt aatttatcca tgctggcaga ggcactcagg tacttggtaa 2220

gcaaatttct aaaactccaa gttgctgcag cttggcattc ttcttattct agaggtctct 2280

ctggaaaaga tggagaaaat gaacaggaca tggggctcct ggaaagaaag ggcccgggaa 2340

gttcaaggaa gaataaagtt gaaattttaa tttgcatttt ttttgtctag ataagaatag 2400

cgtgaataga tcctctttta ttcgtaaata atcgtgcatc tgtgggttag ccttgtagaa 2460

gtggaaaaca ttccattttc caatgcattt aaatgtaaag ccaaatctgc atgttgtgaa 2520

tttaagaaaa cttattatcc taaaggtgcc tttctcttgg catcatcccg cttgtgagaa 2580

gcctagagga cgctccaggt ggaaggaaat cccctgggtg gttttatctt ttgttaccca 2640

gtgagcactg gttccccgca aatactgggg aaaagcaaaa atacacaagc aagttaaaat 2700

taattttgca catctgggag gttataaaag aaagcactaa tagtagtcac tgcccagact 2760

ttactggcca caaatgccca gctgaagagc atgactgtgg atcactggtt tttccctcct 2820

gctggaaatg ctggggtggt agcggtcgat taggattttc agtggagaag cacaggacag 2880

ttctgtaatt tatgggactc cttagccaac ataaagaact gcaggaaata actgcacagc 2940

caggaggatc cgttggtggg aatttaccgt cattcctgcc cttttattta acatcatcca 3000

cagagagatg ttatacaaat ggaggaaacc attatacctt ttgatatgga atatattaca 3060

gagttacagt tcacaaagta gaatgctgag ctgaaaaccc gagtttctgc tgtgactgtc 3120

atctcactga gcacttcgct tttctttgct tttatttttt ccttctataa aaaggcaata 3180

atgataattt ataatagttt ccctacccag agatattaga agtatgctac agtgaatgtt 3240

aaagtacctt gagatcctta aatcaaaggt gctatataca taagtaagac tctactttca 3300

gaaaaaggta atattatttc ctgcactgat ccctactaat tctatattga tccaaaggca 3360

actcaatgct aaaaaatgta tagaaaatat aagtctgtgt ctgtgtactg tagagatgta 3420

tgtgacaagt gtaaacaaaa tgaactgaag cagtaatgaa cagttattag ggggaacatg 3480

ataaagagat tatattaagc ttatgtttca ccataaaatc ctttttatgg cttactaaaa 3540

ccgagctcac tgtaaaatca tgatccaact tattgctaat ctttatgata tgcttattcc 3600

taatctttat ggtatggtgt caaccgttca tttgtatctt attgctcatt ccctggacca 3660

cagactaggg acagaaaata cttgctttaa taatatatat gctgttgatt tcacaaaaat 3720

ttattaaaat acagcctggg tacccagtga aagagctgaa atggaaatgg agtatcatgt 3780

ttcctactca cattttactc agctgtcgg 3809

<210> 81

<211> 2258

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

ctcctccagc tcttcctgtc ccgctgttgc aacactgcct cactcttccc ctcccacctt 60

ctctcccctc ctctctgctt taattttctc agaattctct ggactgaggc tccagttctg 120

gcctttgggg ttcaagatca ctgggaccag gccgtgatct ctatgcccga gtctcaaccc 180

tcaactgtca ccccaaggca cttgggacgt cctggacaga ccgagtcccg ggaagcccca 240

gcactgccgc tgccacactg ccctgagccc aaatggggga gtgagaggcc atagctgtct 300

ggcatgggcc tctccaccgt gcctgacctg ctgctgccac tggtgctcct ggagctgttg 360

gtgggaatat acccctcagg ggttattgga ctggtccctc acctagggga cagggagaag 420

agagatagtg tgtgtcccca aggaaaatat atccaccctc aaaataattc gatttgctgt 480

accaagtgcc acaaaggaac ctacttgtac aatgactgtc caggcccggg gcaggatacg 540

gactgcaggg agtgtgagag cggctccttc accgcttcag aaaaccacct cagacactgc 600

ctcagctgct ccaaatgccg aaaggaaatg ggtcaggtgg agatctcttc ttgcacagtg 660

gaccgggaca ccgtgtgtgg ctgcaggaag aaccagtacc ggcattattg gagtgaaaac 720

cttttccagt gcttcaattg cagcctctgc ctcaatggga ccgtgcacct ctcctgccag 780

gagaaacaga acaccgtgtg cacctgccat gcaggtttct ttctaagaga aaacgagtgt 840

gtctcctgta gtaactgtaa gaaaagcctg gagtgcacga agttgtgcct accccagatt 900

gagaatgtta agggcactga ggactcaggc accacagtgc tgttgcccct ggtcattttc 960

tttggtcttt gccttttatc cctcctcttc attggtttaa tgtatcgcta ccaacggtgg 1020

aagtccaagc tctactccat tgtttgtggg aaatcgacac ctgaaaaaga gggggagctt 1080

gaaggaacta ctactaagcc cctggcccca aacccaagct tcagtcccac tccaggcttc 1140

acccccaccc tgggcttcag tcccgtgccc agttccacct tcacctccag ctccacctat 1200

acccccggtg actgtcccaa ctttgcggct ccccgcagag aggtggcacc accctatcag 1260

ggggctgacc ccatccttgc gacagccctc gcctccgacc ccatccccaa ccccttcag 1320

aagtgggagg acagcgccca caagccacag agcctagaca ctgatgaccc cgcgacgctg 1380

tacgccgtgg tggagaacgt gcccccgttg cgctggaagg aattcgtgcg gcgcctaggg 1440

ctgagcgacc acgagatcga tcggctggag ctgcagaacg ggcgctgcct gcgcgaggcg 1500

caatacagca tgctggcgac ctggaggcgg cgcacgccgc ggcgcgaggc cacgctggag 1560

ctgctgggac gcgtgctccg cgacatggac ctgctgggct gcctggagga catcgaggag 1620

gcgctttgcg gccccgccgc cctcccgccc gcgcccagtc ttctcagatg aggctgcgcc 1680

cctgcgggca gctctaagga ccgtcctgcg agatcgcctt ccaaccccac ttttttctgg 1740

aaaggagggg tcctgcaggg gcaagcagga gctagcagcc gcctacttgg tgctaacccc 1800

tcgatgtaca tagcttttct cagctgcctg cgcgccgccg acagtcagcg ctgtgcgcgc 1860

ggagagaggt gcgccgtggg ctcaagagcc tgagtgggtg gtttgcgagg atgagggacg 1920

ctatgcctca tgcccgtttt gggtgtcctc accagcaagg ctgctcgggg gcccctggtt 1980

cgtccctgag ccttttcac agtgcataag cagtttttt tgtttttgtt ttgttttgtt 2040

ttgtttttaa atcaatcatg ttacactaat agaaacttgg cactcctgtg ccctctgcct 2100

ggacaagcac atagcaagct gaactgtcct aaggcagggg cgagcacgga acaatggggc 2160

cttcagctgg agctgtggac ttttgtacat acactaaaat tctgaagtta aagctctgct 2220

cttggaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2258

<210> 82

<211> 3682

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

gcgagcgcag cggagcctgg agagaaggcg ctgggctgcg agggcgcgag ggcgcgaggg 60

caggggggcaa ccggaccccg cccgcaccca tggcgcccgt cgccgtctgg gccgcgctgg 120

ccgtcggact ggagctctgg gctgcggcgc acgccttgcc cgcccaggtg gcatttacac 180

cctacgcccc ggagcccggg agcacatgcc ggctcagaga atactatgac cagacagctc 240

agatgtgctg cagcaaatgc tcgccgggcc aacatgcaaa agtcttctgt accaagacct 300

cggacaccgt gtgtgactcc tgtgaggaca gcacatacac ccagctctgg aactgggttc 360

ccgagtgctt gagctgtggc tcccgctgta gctctgacca ggtggaaact caagcctgca 420

ctcgggaaca gaaccgcatc tgcacctgca ggcccggctg gtactgcgcg ctgagcaagc 480

aggaggggtg ccggctgtgc gcgccgctgc gcaagtgccg cccgggcttc ggcgtggcca 540

gaccaggaac tgaaacatca gacgtggtgt gcaagccctg tgccccgggg acgttctcca 600

acacgacttc atccacggat atttgcaggc cccaccagat ctgtaacgtg gtggccatcc 660

ctgggaatgc aagcatggat gcagtctgca cgtccacgtc ccccacccgg agtatggccc 720

caggggcagt acacttaccc cagccagtgt ccacacgatc ccaacacacg cagccaactc 780

cagaacccag cactgctcca agcacctcct tcctgctccc aatgggcccc agccccccag 840

ctgaagggag cactggcgac ttcgctcttc cagttggact gattgtgggt gtgacagcct 900

tgggtctact aataatagga gtggtgaact gtgtcatcat gacccaggtg aaaaagaagc 960

ccttgtgcct gcagagagaa gccaaggtgc ctcacttgcc tgccgataag gcccggggta 1020

cacagggccc cgagcagcag cacctgctga tcacagcgcc gagctccagc agcagctccc 1080

tggagagctc ggccagtgcg ttggacagaa gggcgcccac tcggaaccag ccacaggcac 1140

caggcgtgga ggccagtggg gccggggagg cccgggccag caccgggagc tcagattctt 1200

cccctggtgg ccatgggacc caggtcaatg tcacctgcat cgtgaacgtc tgtagcagct 1260

ctgaccacag ctcacagtgc tcctcccaag ccagctccac aatgggagac acagattcca 1320

gcccctcgga gtccccgaag gacgagcagg tccccttctc caaggaggaa tgtgcctttc 1380

ggtcacagct ggagacgcca gagaccctgc tggggagcac cgaagagaag cccctgcccc 1440

ttggagtgcc tgatgctggg atgaagccca gttaaccagg ccggtgtggg ctgtgtcgta 1500

gccaaggtgg gctgagccct ggcaggatga ccctgcgaag gggccctggt ccttccaggc 1560

ccccaccact aggactctga ggctctttct gggccaagtt cctctagtgc cctccacagc 1620

cgcagcctcc ctctgacctg caggccaaga gcagaggcag cgagttgtgg aaagcctctg 1680

ctgccatggc gtgtccctct cggaaggctg gctgggcatg gacgttcggg gcatgctggg 1740

gcaagtccct gactctctgt gacctgcccc gcccagctgc acctgccagc ctggcttctg 1800

gagcccttgg gttttttgtt tgtttgtttg tttgtttgtt tgtttctccc cctgggctct 1860

gccccagctc tggcttccag aaaaccccag catccttttc tgcagagggg ctttctggag 1920

aggagggatg ctgcctgagt cacccatgaa gacaggacag tgcttcagcc tgaggctgag 1980

actgcgggat ggtcctgggg ctctgtgcag ggaggaggtg gcagccctgt agggaacggg 2040

gtccttcaag ttagctcagg aggcttggaa agcatcacct caggccaggt gcagtggctc 2100

acgcctatga tcccagcact ttgggaggct gaggcgggtg gatcacctga ggttaggagt 2160
tcgagaccag cctggccaac atggtaaaac cccatctcta ctaaaaatac agaaattagc 2220
cgggcgtggt ggcgggcacc tatagtccca gctactcaga agcctgaggc tgggaaatcg 2280
tttgaacccg ggaagcggag gttgcaggga gccgagatca cgccactgca ctccagcctg 2340
ggcgacagag cgagagtctg tctcaaaaga aaaaaaaaag caccgcctcc aaatgccaac 2400
ttgtcctttt gtaccatggt gtgaaagtca gatgcccaga gggcccaggc aggccaccat 2460
attcagtgct gtggcctggg caagataacg cacttctaac tagaaatctg ccaatttttt 2520

aaaaaagtaa gtaccactca ggccaacaag ccaacgacaa agccaaactc tgccagccac 2580
atccaacccc ccacctgcca tttgcaccct ccgccttcac tccggtgtgc ctgcagcccc 2640
gcgcctcctt ccttgctgtc ctaggccaca ccatctcctt tcagggaatt tcaggaacta 2700
gagatgactg agtcctcgta gccatctctc tactcctacc tcagcctaga ccctcctcct 2760
cccccagagg ggtgggttcc tcttccccac tccccacctt caattcctgg gccccaaacg 2820
ggctgccctg ccactttggt acatggccag tgtgatccca agtgccagtc ttgtgtctgc 2880
gtctgtgttg cgtgtcgtgg gtgtgtgtag ccaaggtcgg taagttgaat ggcctgcctt 2940

gaagccactg aagctgggat tcctccccat tagagtcagc cttccccctc ccagggccag 3000
ggccctgcag aggggaaacc agtgtagcct tgcccggatt ctgggaggaa gcaggttgag 3060
gggctcctgg aaaggctcag tctcaggagc atggggataa aggagaaggc atgaaattgt 3120
ctagcagagc aggggcaggg tgataaattg ttgataaatt ccactggact tgagcttggc 3180
agctgaacta ttggagggtg ggagagccca gccattacca tggagacaag aagggttttc 3240
caccctggaa tcaagatgtc agactggctg gctgcagtga cgtgcacctg tactcaggag 3300
gctgagggga ggatcactgg agcccaggag tttgaggctg cagcgagcta tgatcgcgcc 3360

actacactcc agcctgagca acagagtgag accctgtctc ttaaagaaaa aaaaagtcag 3420
actgctggga ctggccaggt ttctgcccac attggaccca catgaggaca tgatggagcg 3480
cacctgcccc ctggtggaca gtcctgggag aacctcaggc ttccttggca tcacagggca 3540
gagccgggaa gcgatgaatt tggagactct gtggggcctt ggttcccttg tgtgtgtgtg 3600
ttgatcccaa gacaatgaaa gtttgcactg tatgctggac ggcattcctg cttatcaata 3660
aacctgtttg ttttaaaaaa aa 3682

<210> 83
<211> 2894
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

cgagactcca tctcaaaaac aaaacaaata aacgaacaaa aaaacccaca acgtattatt 60

ttcttgttta cgaggtttct tgtctctctg gctccaccag aagaggagca gggacccttc 120

ttgctgttgt tcattgctgc atcccccaca ccgagagcag agcctggcat gggcagaaag 180

tcctcagtcg atatttggtg gccccaagcg aatgaagcat ccaagaaggg aaagctgggg 240

gctccccact gcacttgcca cctgagtcac attttcagaa gcctctggaa agtcgtgcac 300

agcccaggag tgttgagcaa tttcggtttc ctctgaggtt gaaggaccca ggcgtgtcag 360

ccctgctcca gacaccttgg gcatggagga gagtgtcgta cggccctcag tgtttgtggt 420

ggatggacag accgacatcc cattcacgag gctgggacga agccaccgga gacagtcgtg 480

cagtgtggcc cgggtgggtc tgggtctctt gctgttgctg atgggggccg ggctggccgt 540

ccaaggctgg ttcctcctgc agctgcactg gcgtctagga gagatggtca cccgcctgcc 600

tgacggacct gcaggctcct gggagcagct gatacaagag cgaaggtctc acgaggtcaa 660

cccagcagcg catctcacag gggccaactc cagcttgacc ggcagcgggg ggccgctgtt 720

atgggagact cagctgggcc tggccttcct gaggggcctc agctaccacg atggggccct 780

tgtggtcacc aaagctggct actactacat ctactccaag gtgcagctgg gcggtgtggg 840

ctgcccgctg ggcctggcca gcaccatcac ccacggcctc tacaagcgca caccccgcta 900

ccccgaggag ctggagctgt tggtcagcca gcagtcaccc tgcggacggg ccaccagcag 960

ctcccgggtc tggtgggaca gcagcttcct gggtggtgtg gtacacctgg aggctgggga 1020

gaaggtggtc gtccgtgtgc tggatgaacg cctggttcga ctgcgtgatg gtacccggtc 1080

ttacttcggg gctttcatgg tgtgaaggaa ggagcgtggt gcattggaca tgggtctgac 1140

acgtggagaa ctcagagggt gcctcagggg aaagaaaact cacgaagcag aggctgggcg 1200

tggtggctct cgcctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggcaggcgg atcacctgag 1260

gtcaggagtt cgagaccagc ctggctaaca tggcaaaacc ccatctctac taaaaataca 1320

aaaattagcc ggacgtggtg gtgcctgcct gtaatccagc tactcaggag gctgaggcag 1380

gataattttg cttaaacccg ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca caccactgca 1440

ctccaacctg ggaaacgcag tgagactgtg cctcaaaaaa aagaaaggaa gaaaaaagaa 1500

aactcaggaa acagatcttg ggggacactc cagggaaccc aaaactcaaa ggcggagagc 1560

tcagtgggca ccaccaaggc gagatgaagc cccagcaggc accttcagaa gacccacgta 1620

gactgcagac cctgccacgg acaatactaa ggacaaaaac ccagagactt ggggtctgtg 1680

ggcccccaaa catggggtaa agttgatttg cctgatattc aggaagaagg ggtgaggggt 1740
gggtatttat gcttttgatt cagaagaaag tggggcttgg gattccaggg acttggctgg 1800
gggtgggaaa cttcatccac ttccctactc tcatcatgag tacggacagg gtgggcggga 1860
gactgatcat cgggactcat catgaagagc ccagccccac cccacatact cagatcccac 1920
ccacagactg gtggccacac ctcagcctgg tcacaaagag ttacactcag atacatgagc 1980
acggcagcgt gctcataact gtttaacaac cagctgtcct gggaggggga cagctttgta 2040
atgtttgcca atttccatgg tgtaaatgct accaccatgg ctgatttcat cactgccaag 2100

catagacatc cctaatagga caccacggat ctgtccccgg catccggccc agggcctggc 2160
acaaagcatg ctctagggaa atgcttgctg attgaaagga aggaagaatg actctacagt 2220
cacacctatg gcatcccaca aaatctgtca catggctgca taatctcagc cactctttca 2280
caactataga ctcatacacg cgaagtgcca gattcatgca caaccacaca atcacatgga 2340
agtcacagac ggcatcacag acagtcacag cactgtgtgt atgttataac acaagcacac 2400
aaaactcaga cagcatccca gctacacagc cactcccaga ggtgtcaccg tcacacttgg 2460
taattaatac tcattacatt agacacagac agaccaagtt atagtcagac ctggttacac 2520

acatacacac acacaatatc accatgacaa atacacatta cacacacaca acatcacaat 2580
gacaaacaca cattacacac acaacatcac gatgacaaac acacattaca cacacaacat 2640
cacgatgaca aacacacatt acacacacat cacaatgaca aacacaacat tacacacaca 2700
caacatcaca atgacacaca catcacacac acatcacaat gacaaacaca caacattaca 2760
cacatataca cacagcctga gggccctccc cagcccagac taacacatct cggggtgagg 2820
accagacctt gttcataacc ctgggcctct taaccactga tctttgaaat aaatggcaaa 2880
tagttgtacc tgga 2894

<210> 84
<211> 1680
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 84
aaaaagcggc gcgctgtgtc ttcccgcagt ctctcgtcat ggaatacgcc tctgacgctt 60
cactggaccc cgaagccccg tggcctcccg cgccccgcgc tcgcgcctgc cgcgtactgc 120
cttgggccct ggtcgcgggg ctgctgctgc tgctgctgct cgctgccgcc tgcgccgtct 180
tcctcgcctg cccctgggcc gtgtccgggg ctcgcgcctc gcccggctcc gcggccagcc 240

cgagactccg cgagggtccc gagctttcgc ccgacgatcc cgccggcctc ttggacctgc 300

ggcagggcat gtttgcgcag ctggtggccc aaaatgttct gctgatcgat gggcccctga 360

gctggtacag tgacccaggc ctggcaggcg tgtccctgac ggggggcctg agctacaaag 420

aggacacgaa ggagctggtg gtggccaagg ctggagtcta ctatgtcttc tttcaactag 480

agctgcggcg cgtggtggcc ggcgagggct caggctccgt ttcacttgcg ctgcacctgc 540

agccactgcg ctctgctgct ggggccgccg ccctggcttt gaccgtggac ctgccacccg 600

cctcctccga ggctcggaac tcggccttcg gtttccaggg ccgcttgctg cacctgagtg 660

ccggccagcg cctgggcgtc catcttcaca ctgaggccag ggcacgccat gcctggcagc 720

ttacccaggg cgccacagtc ttgggactct tccgggtgac ccccgaaatc ccagccggac 780

tcccttcacc gaggtcggaa taacgtccag cctgggtgca gcccacctgg acagagtccg 840

aatcctactc catccttcat ggagacccct ggtgctgggt ccctgctgct ttctctacct 900

caaggggctt ggcaggggtc cctgctgctg acctcccctt gaggaccctc ctcacccact 960

ccttccccaa gttggacctt gatatttatt ctgagcctga gctcagataa tatattatat 1020

atattatata tatatatata tttctattta aagaggatcc tgagtttgtg aatggacttt 1080

tttagaggag ttgttttggg gggggggggg tcttcgacat tgccgaggct ggtcttgaac 1140

tcctggactt agacgatcct cctgcctcag cctcccaagc aactgggatt catcctttct 1200

attaattcat tgtacttatt tgcttatttg tgtgtattga gcatctgtaa tgtgccagca 1260

ttgtgcccag gctagggggc tatagaaaca tctagaaata gactgaaaga aaatctgagt 1320

tatggtaata cgtgaggaat ttaaagactc atccccagcc tccacctcct gtgtgatact 1380

tgggggctag ctttttttctt tctttctttt ttttgagatg gtcttgttct gtcaaccagg 1440

ctagaatgca gcggtgcaat catgagtcaa tgcagcctcc agcctcgacc tcccgaggct 1500

caggtgatcc tcccatctca gcctctcgag tagctgggac cacagttgtg tgccaccaca 1560

cttggctaac tttttaattt ttttgcggag acggtattgc tatgttgcca aggttgttta 1620

catgccagta caatttataa taaacactca tttttcctcc ctctgaaaaa aaaaaaaaaa 1680

<210> 85

<211> 2029

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

ggcggcgggc ggcgggcggc ggggaccggg tgcggtggtg gctgcggcgg cggcggcggg 60

agcagcatgg attggggcac tgagctgtgg gatcagttcg aggtgctcga gcgccacacg 120

cagtgggggc tggacctgtt ggacagatat gtaaagttcg tgaaagaacg caccgaagtg 180

gaacaggctt acgccaaaca actgcggagc ctggtgaaaa aatatctgcc caagagacct 240

gccaaggatg atcctgagtc caaattcagc cagcaacagt ccttcgtaca gattctccag 300

gaggtgaatg actttgcagg ccagcgggag ctggtggctg agaacctcag tgtccgtgta 360

tgtcttgagc tgaccaagta ctcacaagag atgaaacagg agaggaagat gcacttccaa 420

gaagggcggc gggcccagca gcagctggaa aatggcttta aacagctgga gaatagtaag 480

cgtaaatttg agcgggactg ccgggaggca gagaaggcag cccagactgc tgaacggcta 540

gaccaggata tcaacgccac caaggctgat gtggagaagg ccaagcagca agcccacctt 600

cggagtcaca tggccgaaga aagcaaaaac gaatatgcgg ctcaactgca gcgcttcaac 660

cgagaccaag cccacttcta tttttcacag atgccccaga tattcgataa gctccaagac 720

atggatgaac gcagggccac ccgcctgggt gccgggtatg ggctcctgtc ggaggccgag 780

ctggaggtgg tgcccataat agccaagtgc ttggagggca tgaaggtggc tgcaaatgct 840

gtggatccca agaacgactc ccacgtcctt atagagctgc acaagtcagg ttttgcccgc 900

ccgggcgacg tggaattcga ggacttcagc cagcccatga accgtgcacc ctccgacagc 960

agtctgggca ccccctcgga tggacggcct gaactccgag gcccgggtcg cagccgcacc 1020

aagcgctggc cttttggcaa gaagaacaag acagtggtga ccgaggattt tagccacttg 1080

cccccagagc agcagcgaaa acggcttcaa cagcagttgg aagaacgcag tcgtgaactt 1140

cagaaggagg ttgaccagag ggaagcccta aagaaaatga aggatgtcta tgagaagaca 1200

cctcagatgg gggaccccgc cagcttggag ccccagatcg ctgaaaccct gagcaacatt 1260

gaacggctga aattggaagt gcagaagtat gaggcgtggc tggcagaagc tgaaagtcga 1320

gtccttagca accggggaga cagcctgagc cggcacgccc ggcctcccga ccccccgct 1380

agcgccccgc cagacagcag cagcaacagc gcatcacagg acaccaagga gagctctgaa 1440

gagcctccct cagaagagag ccaggacacc cccatttaca cggagtttga tgaggatttc 1500

gaggaggaac ccacatcccc cataggtcac tgtgtggcca tctaccactt tgaagggtcc 1560

agcgagggca ctatctctat ggccgagggt gaagacctca gtcttatgga agaagacaaa 1620

ggggacggct ggacccgggt caggcggaaa gagggaggcg agggctacgt gcccacctcc 1680

tacctccgag tcacgctcaa ttgaaccctg ccagagacgg gaagaggggg gctgtcggct 1740

gctgcttctg ggccacgggg agccccagga cctatgcact ttatttctga ccccgtggct 1800

tcggctgaga cctgtgtaac ctgctgcccc ctccacccca aacccagtcc tacctgtcac 1860

accggacgga cccgctgtgc cttctaccat cgttccacca ttgatgtaca tactcatgtt 1920

ttacatcttt tctttctgcc gctcggctcc ggccattttg ttttatacaa aaatgggaaa 1980

aaaaaaaaag aaattatata aagttcctag aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 2029

<210> 86

<211> 1762

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

gacgtcatcg gaggcgtggt cgtccccaaa attagggagg aagaggaaaa aaaaaagcca 60

gaaaaagttt tcttttctgg agtcccaaac gaggtgcggg acggaagagg gggtgaaggc 120

cagaggctcg gggcttcaag accgctgtct ggagtccccc tttccaggcc atgtcggggc 180

ccacctggct gcccccgaag cagccggagc ccgccagagc ccctcagggg agggcgatcc 240

cccgcggcac cccggggcca ccaccggccc acggagcagc actccagccc cacccccaggg 300

tcaatttttg ccccccttcca tctgagcagt gttaccaggc cccaggggga ccggaggatc 360

gggggccggc gtgggtgggg tcccatggag tactccagca cacgcagggg ctccctgcag 420

acagggggggg ccttcgccct ggaagcctgg acgccgagat agacttgctg agcagcacgc 480

tggccgagct gaatgggggt cggggtcatg cgtcacggcg accagaccga caggcatatg 540

agcccccgcc acctcctgcc taccgcacgg gctccctgaa gccaaatcca gcctcgccgc 600

tcccagcgtc tccctatggg ggccccactc cagcctctta cactaccgcc agcaccccgg 660

ctggcccagc cttccccgtg caagtgaagg tggcacagcc agtgaggggc tgcggcccac 720

ccaggcgggg agcctctcag gcctctgggc ccctcccggg cccccacttt cctctcccag 780

gccgaggtga agtctggggg cctggctata ggagccagag agagccaggg ccaggggcca 840

aagaggaagc tgctggggtc tctggccctg caggaagagg aagaggaggc gagcacgggc 900

cccaggtgcc cctgagccag cctccagagg atgagctgga taggctgacg aagaagctgg 960

ttcacgacat gaaccacccg cccagcgggg agtactttgg ccagtgtggt ggctgcggag 1020

aagatgtggt tggggatggg gctggggttg tggcccttga tcgcgtcttt cacgtgggct 1080

gctttgtatg ttctacatgc cgggcccagc ttcgcggcca gcatttctac gccgtggaga 1140

ggagggcata ttgcgagggc tgctacgtgg ccaccctgga gaaatgtgcc acgtgctccc 1200

agcccatcct ggaccggatc ctgcgggcta tggggaaggc ctaccaccct ggctgcttca 1260

cctgcgtggt gtgtcaccgc ggcctcgacg gcatcccctt cacagtggat gctacgagcc 1320

agatccactg cattgaggac tttcacagga agtttgcccc aagatgctca gtgtgcggtg 1380

gggccataat gcctgagcca ggtcaggagg agactgtgag aattgttgct ctggatcgaa 1440

gttttcacat tggctgttac aagtgcgagg agtgtgggct gctgctctcc tctgagggcg 1500

agtgtcaggg ctgctacccg ctggatgggc acatcttgtg caaggcctgc agcgcctggc 1560

gcatccagga gctctcagcc accgtcacca ctgactgctg agtcttccta gaagtacctg 1620

ctgggttctc agttccagtt cccatccttt gattgatcac tctccctgac atccacctgt 1680

atgactttgt caccaaatgc tgtcttctct ttctccaatc aagaaataat aatccctcga 1740

gtttacaaaa caaaaaaaaa aa 1762

<210> 87

<211> 2783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

gattgcgagc caggaggagg aagccggcgg tggccccgtc agcagccggc tgctgagagg 60

ccggtaggcg gcggcggtcc cgaggggcgg cggccgcgct gctccctgag aacgggtccc 120

gcagctgggc aggcgggcgg cctgagggcg cggagccatg aagctgtaca gcctcagcgt 180

cctctacaaa ggcgaggcca aggtggtgct gctcaaagcc gcatacgatg tgtcttcctt 240

cagctttttc cagagatcca gcgttcagga attcatgacc ttcacgagtc aactgattgt 300

ggagcgctca tcgaaaggca ctagagcttc tgtcaaagaa caagactatc tgtgccacgt 360

ctacgtccgg aatgatagtc ttgcaggtgt ggtcattgct gacaatgaat acccatcccg 420

ggtggccttt accttgctgg agaaggtact agatgaattc tccaagcaag tcgacaggat 480

agactggcca gtaggatccc ctgctacaat ccattaccca gccctggatg gtcacctcag 540

tagataccag aacccacgag aagctgatcc catgactaaa gtgcaggccg aactagatga 600

gaccaaaatc attctgcaca acaccatgga gtctctgtta gagcgaggtg agaagctaga 660

tgacttggtg tccaaatccg aggtgctggg aacacagtct aaagccttct ataaaactgc 720

ccggaaacaa aactcatgct gtgccatcat gtgatgcagc ctgccagagg cccaatgctg 780

gaatggcacc atcattcaca tcagaactgc agcccctgga aaagaagaga cagccataga 840

cgaggagcca gagtgggggc agactggcca tttttatttt gaagttcctg cgagaaatgg 900

atggtggaag ggtggcgaat gttcaaattc atatgtgtgg tagtgattct tggaaagaat 960

ttgaggtccc caaaggtgta tttttgggca aatgaaacca taaactccga ctggcttctg 1020

tagatgccaa agggctcttt ttcagctaac cctgggaagg ctctgtggga gggaggtcgg 1080

agccagctgt ttctcgatct ttggtatatc tttggatctt atttgtacat taatgatatt 1140

aacactccag tgggggggtgg ggagtccctg atgctagggc tggggtgggt ggagtttgaa 1200

gactcttggg aaagcctctc ctggggccac tgttgggggt gggagtgagc ccaccacaga 1260

ggccacaggc aggcccccac ttcaggccca aggcctgggg cgggggggaac agtcactggg 1320

tctcagattc tgagactgtt gtttagctta cctttctgct aggattggct tcccgcagag 1380

ggcagggccc atcctaagca gcttccaagt cccacaaagg tggcttgtgg gaggatttgg 1440

aaggagctgc attgtgggcg gggagtgtgt gggttgggtt cgtaccagca agtagactag 1500

gaactgagcc caggaaaggg ggatgttttc ctggtgtttg gatggtcagc tgggagtgtc 1560

catcatcagg ggaagatcaa acacaggtgc actcagctgc ccagggcctc tgggacactt 1620

gccttgactt gcaacttgcc ttgaacatca cgatcaaagc agcaggtgct gtggtctctc 1680

aaaattgatt tttatttgac tctgtggctc taagactgcc ttgaaccgcc tgaggcctat 1740

gcatctgaac aagtgggtct ctcccttgag caccaggagt gggtgccagc cggccccgag 1800

gattcccagc accccaccta tggtcttgcc agcataggct tgctagttcc ttcttggtca 1860

gaggtagctg cagaggggggg aggccaaggg tttggtctaa gctgtgccct gccacctggc 1920

aggaggccca ctcactgccc aagtcatggc aacaggctgg agcagcccag gagatgggcc 1980

taaaatgttc tggatccctt gggtcctagt gttatgttcc agtctgccca cctgtgctca 2040

ggatgcagcc ctgggatcca gcacccatgg aagcttctgc tgggatggtg tcacctatgg 2100

gttttgaacc agtgtggtat ggtccttggg agctctgctc tgagcttgcc acactgctga 2160

gagcacccac tgtcctgacc agagtctcag tggtcctgac ccccaatgtg ggcaggggct 2220

gggcaggagg gtggggtctg ctgtgggttc agaggactcc acctcctggc tggtttacct 2280

gctgctgccc attttctctg ggtactgctg gccagaggac tttagcctac ccctgaagag 2340

cctgtccatg tcattttcct actgccatag ataccctaag cccagggccc cttgaggccc 2400

agactcagcc tgcccactgg tgccggagac ggagtggagt gggcctggat ccgagggatg 2460

ctacctctcc ctttcccact tgaggaccct ggggagagat gggggcgggg aaaatggagg 2520

tatgaatttg gggtaagagg aagtgagatc tccgcttgca ggtcagcccc tgccttgcag 2580

ggcgggctgg cttgactcag gccctgtgag atagagggcc cagcccagcc ccacccacag 2640

atcccctgct cctgttgtgt tctgttgtaa atcatttggc gagactgtat tttagtaact 2700

gctgcctaac ttccctgtgt tctatttgag aggcgcctgt ctggataaag ttgtcttgaa 2760

atttcaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2783

<210> 88

<211> 3341

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

ccgggccccg gcggctgcgc cgagtccccg cccctccctg ctccgtaggg gtaggagggg 60

gccggcggag tttccctccc cgcccagcgg ccctgggcgg gcttttcggc tgcttctcat 120

aagcaggtgg tttcgtttct ccggcacagg taggtttctc tggcaccgat tcggggcctg 180

cccggacttc gccgcacgct gcagaacctc gcccagcgcc caccatgccc cggcagctca 240

gcgcggcggc cgcgctcttc gcgtccctgg ccgtaatttt gcacgatggc agtcaaatga 300

gagcaaaagc atttccagaa accagagatt attctcaacc tactgcagca gcaacagtac 360

aggacataaa aaaacctgtc cagcaaccag ctaagcaagc acctcaccaa actttagcag 420

caagattcat ggatggtcat atcacctttc aaacagcggc cacagtaaaa attccaacaa 480

ctaccccagc gactacaaaa aacactgcaa ccaccagccc aattacctac accctggtca 540

caacccaggc cacacccaac aactcacaca cagctcctcc agttactgaa gttacagtcg 600

gccctagctt agcccccttat tcactgccac ccaccatcac cccaccagct catacaactg 660

gaaccagttc atcaaccgtc agccacacaa ctgggaacac cactcaaccc agtaaccaga 720

ccacccttcc agcaacttta tcgatagcac tgcacaaaag cacaaccggt cagaagcctg 780

ttcaacccac ccatgcccca ggaacaacgg cagctgccca caataccacc cgcacagctg 840

cacctgcctc cacggttcct gggcccaccc ttgcacctca gccatcgtca gtcaagactg 900

gaatttatca ggttctaaac ggaagcagac tctgtataaa agcagagatg gggatacagc 960

tgattgttca agacaaggag tcggtttttt cacctcggag atacttcaac atcgacccca 1020

acgcaacgca agcctctggg aactgtggca cccgaaaatc caaccttctg ttgaattttc 1080

agggcggatt tgtgaatctc acatttacca aggatgaaga atcatattat atcagtgaag 1140

tgggagccta tttgaccgtc tcagatccag agacaattta ccaaggaatc aaacatgcgg 1200

tggtgatgtt ccagacagca gtcgggcatt ccttcaagtg cgtgagtgaa cagagcctcc 1260

agttgtcagc ccacctgcag gtgaaaacaa ccgatgtcca acttcaagcc tttgattttg 1320

aagatgacca ctttggaaat gtggatgagt gctcgtctga ctacacaatt gtgcttcctg 1380

tgattggggc catcgtggtt ggtctctgcc ttatgggtat gggtgtctat aaaatccgcc 1440

taaggtgtca atcatctgga taccagagaa tctaattgtt gcccgggggg aatgaaaata 1500

atggaattta gagaactctt tcatcccttc caggatggat gttgggaaat tccctcagag 1560

tgtgggtcct tcaaacaatg taaaccacca tcttctattc aaatgaagtg agtcatgtgt 1620

gatttaagtt caggcagcac atcaatttct aaatactttt tgtttatttt atgaaagata 1680

tagtgagctg tttatttttct agtttccttt agaatatttt agccactcaa agtcaacatt 1740

tgagatatgt tgaattaaca taatatatgt aaagtagaat aagccttcaa attataaacc 1800

aagggtcaat tgtaactaat actactgtgt gtgcattgaa gattttattt tacccttgat 1860

cttaacaaag cctttgcttt gttatcaaat ggactttcag tgcttttact atctgtgttt 1920
tatggtttca tgtaacatac atattcctgg tgtagcactt aactcctttt ccactttaaa 1980
tttgtttttg ttttttgaga cggagtttca ctcttgtcac ccaggctgga gtacagtggc 2040
acgatctcgg cttatggcaa cctccgcctc ccgggttcaa gtgattctcc tgcttcagct 2100
tcccgagtag ctgggattac aggcacacac taccacgcct ggctaatttt tgtattttta 2160
ttatagacgg ggtttcacca tgttggccag actggtcttg aactcttgac ctcaggtgat 2220
ccacccacct cagcctccca aagtgctggg attacaggca tgagccattg cgcccggcct 2280

taaatgtttt ttttaatcat caaaaagaac aacatatctc aggttgtcta agtgttttta 2340
tgtaaaacca acaaaaagaa caaatcagct tatatttttt atcttgatga ctcctgctcc 2400
agaatcgcta gactaagaat taggtggcta cagatggtag aactaaacaa taagcaagag 2460
acaataataa tggcccttaa ttattaacaa agtgccagag tctaggctaa gcactttatc 2520
tatatctcat ttcattctca caacttatag gtgaatgagt aaactgagac ttaagggaac 2580
tgaatcactt aaatgtcacc tggctaactg atggcagagc cagagcttga attcatgttg 2640
gtctgacatc aaggtctttg gtcttctccc tacaccaagt tacctacaag aacaatgaca 2700

ccacactctg cctgaaggct cacacctcat accagcatac gctcacctta cagggaaatg 2760
ggtttatcca ggatcatgag acattagggt agatgaaagg agagctttgc agataacaaa 2820
atagcctatc cttaataaat cctccactct ctggaaggag actgaggggc tttgtaaaac 2880
attagtcagt tgctcatttt tatgggattg cttagctggg ctgtaaagat gaaggcatca 2940
aataaactca aagtattttt aaatttttt gataatagag aaacttcgct aaccaactgt 3000
tctttcttga gtgtatagcc ccatcttgtg gtaacttgct gcttctgcac ttcatatcca 3060
tatttcctat tgttcacttt attctgtaga gcagcctgcc aagaatttta tttctgctgt 3120

ttttttgct gctaaagaaa ggaactaagt caggatgtta acagaaaagt ccacataacc 3180
ctagaattct tagtcaagga ataattcaag tcagcctaga gaccatgttg actttcctca 3240
tgtgtttcct tatgactcag taagttggca aggtcctgac tttagtctta ataaaacatt 3300
gaattgtagt aaaggttttt gtaataaaaa cttactttgg a 3341

<210> 89
<211> 3524
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 89

caggaagagg tatttcttgg ggatgctacc aaggcagaga ctgtgaagaa ggaagaacgt 60

tgcttgggca aaaggagcat attctcagga gacggggccc ctgcctgcca caccaagcat 120

taggccacca ggaagacccc catctgcaag caagcctagc cttccaggga gaaagaggcc 180

cctgcagctc cttcatcatg aactggcaca tgatcatctc tgggcttatt gtggtagtgc 240

ttaaagttgt tggaatgacc ttatttctac tttatttccc acagattttt aacaaaagta 300

acgatggttt caccaccacc aggagctatg gaacagtctc acagattttt gggagcagtt 360

ccccaagtcc caacggcttc attaccacaa ggagctatgg aacagtctgc cccaaagact 420

gggaatttta tcaagcaaga tgtttttttct tatccacttc tgaatcatct tggaatgaaa 480

gcagggactt ttgcaaagga aaaggatcca cattggcaat tgtcaacacg ccagagaaac 540

tgaagtttct tcaggacata actgatgctg agaagtattt tattggctta atttaccatc 600

gtgaagagaa aaggtggcgt tggatcaaca actctgtgtt caatggcaat gttaccaatc 660

agaatcagaa tttcaactgt gcgaccattg gcctaacaaa gacatttgat gctgcatcat 720

gtgacatcag ctaccgcagg atctgtgaga agaatgccaa atgatcacag ttccctgtga 780

caagaactat acttgcaact ctttttgaat ccatacaggt cgtctggcca atgattcttt 840

tacttaccta tctgtctacc agtagcggtc cttgcccatt tgggaaactg agcttctttc 900

ttctgcactg ggggactgga tgctagccat ctccaggaga caggatcagt tttacggaaa 960

caactcagtt agtatagaga tgaggtccgc ttctgtagta ctgagcattt ctgactgatc 1020

aaaaaggcct agtctgttga cagggtttgt tttattttag cctcagagta taccatacta 1080

ctagggagta actgtagagt gagaaattat aaacattatt tagggattac catggtggaa 1140

gagggataaa cataggtcct gtgacttcgt ctctgttctc aagggaaccc cattcacatg 1200

cccctcctaa ctccacaagc gagggtagca gaggctctcc tcagtctgaa ctaaggcttg 1260

gccttgggga gggctcctag tgctgagctt ggagcagcac ggacagcagc attgtttatg 1320

ggaatggaga gaggtctggg caggatagga accttcttgg agacccctttt gaagaaaacc 1380

aggcagccaa gggagccaaa cacactagat ttctgttctt cagcaaagcc ctgaagagac 1440

acttaagcta aaaattccct tgtcatattt ctgaaactcc attataacat atgtaactcc 1500

tttgtaacca aaatttaggt aagcaggctt cctttgctct gaaggttttg agtacctggc 1560

tgtatttgtt gagtattttt aaaattttgg atagtctctt aggcaacaat aatcacaata 1620

tattcatccc ttcagttctg gagaaagcct gataccaggc acagcctact gaccccaagg 1680

agcctggcac tgattggcat cacattgatc tagaactggt ccagccgacg aagagtagga 1740

aaagagaagg gctgctcagg gaaacattgg ctgggggcac ggaataagca catagtaaaa 1800

agggaacatc agggtcaaat ggaaatcacc tgagacagga aacagggagt tcatttggcc 1860
acactggaag aaaggcaaga aagaggaaga caagtcttgg agtaccctgg ctgttctcca 1920
cactcacaag acatcagcta tatactctgc ttggtgcata agaaagagaa aagagatgcc 1980
ttttgtgttt tgagtaagaa taattaaacc ataaggaaga ccatgtataa aactgatgga 2040
aataatagtc accaaagtac agcacatacc attttgtgtc taataacaat gtagcacagt 2100
aatgactgta catgtcattg tatgtatacc aaacaagatt gttgtaaatc atatttttta 2160
ttacaacact aagttctgct tctgcattcc taggtttcat cattttggc tccttagcat 2220

ggccacttac aatttttaa catgagataa cacatcaggt gtcagaactt gcttgaaggg 2280
aattaccaga agtaatttgt gtttgagatg gggtggaaat tggaattata ttagtagccg 2340
gtggagatac aagttctctg actgtgttgg gaaaggataa gtgctaccgt tgagaaggga 2400
agaaaggctg agtctaggtg gagaaaaata tcaacagaac tctagccaaa ggcaagcccc 2460
agaactcaga caacagaaag gaaatcctaa tccttctgtt ttgagaagag agaactgtag 2520
ttgcttcact tcctatttca tgacagaata actgcaaact tttaagatca ggaaatgtag 2580
acatctagtg atttctttag tagacagttt aatttccccc aagattagga gacacttctg 2640

tgcaggttct aaaaggagcc caatggcctg gggtgggagt ggggagtaga tagggaatat 2700
gtgggatttg gtttaagttc atcattggaa gagttcctgg atccttgcaa gcttagataa 2760
atgtgatctt tattagatag cagtggcatg ctttaaaaaa aaaaaaggca atgaaaattt 2820
agcaagccac tgaatttgag ttttcacttt gtttctaata tgctgtgtga atcagtacag 2880
ttttcttacc ctttcttggt cttaatttcc ttactgataa aatggggtag taatacctat 2940
ctcaaaaaat tattgcacat attaaataac attcctctat gtatctcaat ggcattagac 3000
attaggagaa gcattttgtg gaggatttga agttgagatc ttcatccaag aagtagcttt 3060

tcaatttgct agaagcttaa tgtaggcaag ccacttcatt tttcagaact tgtttactca 3120
tttataatat gggaataaaa atttgtgcaa gtcagagaag ggtgccttaa aaatgttgtg 3180
gccaagccac atgagatcaa agacacactt ttcatgacct caaatgtggg cccagcctag 3240
gtcagccaac ccccatccaa cccttagact cacgaacaaa tccacctgag atcagcagag 3300
ccaccctaga tcagctgaaa ctctaagcac aaaaataaaa acttatcact gtataccact 3360
ggagttttct ggttatctct cgtatagcaa aatctaactg atgcaatctc catctggcct 3420
tcatccttct ccctttattg tcctttcgtg tattgttcat ccagcaacca ggatgatctt 3480

gttaaaacat taaacagatt ctgtcactct taaaaaaaaa aaaa 3524

<210> 90

<211> 4787

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

gagctggtgc tctcccccag cccctaggga attggagctg aggaggagct gaaaatgcag 60

atttagcatc aagcacagac ctacactcgc tctttctctc cggtacacac agctccccac 120

attcgcaccc ctgcccgcgc gccgggccgc ctgactgcac ggcttcccct ccagccagat 180

gctggagaac acacactgat tcgctgcttt ccaagaccct gttcagtctc tttctctata 240

caaagatttt tttaaaaact atatataaga attctttatt tgcaccctcc ctccgagtcc 300

cctgctccgc cagcctgcgc gcctcctagc accacttttc actcccaaag aaggatgaag 360

ggtggttgtg tctcccagtg gaaggcggcc gccgggttcc tcttctgtgt catggttttt 420

gcatctgctg agcgaccggt cttcacgaat cattttcttg tggagttgca taaaggggga 480

gaggacaaag ctcgccaagt tgcagcagaa cacggctttg gagtccgaaa gcttcccttt 540

gctgaaggtc tgtaccactt ttatcacaat ggccttgcaa aggccaagag aagacgcagc 600

ctacaccaca agcagcagct ggagagagac cccagggtaa agatggcttt gcagcaggaa 660

ggatttgacc gaaaaaagcg aggttacaga gacatcaatg agatcgacat caacatgaac 720

gatcctcttt ttacaaagca gtggtatctg atcaatactg ggcaagctga tggcactcct 780

ggccttgatt tgaatgtggc tgaagcctgg gagctgggat acacagggaa aggtgttacc 840

attggaatta tggatgatgg gattgactat ctccacccgg acctggcctc caactataat 900

gccgaagcaa gttacgactt cagcagcaac gacccctatc cttaccctcg gtacacagat 960

gactggttta acagccacgg gacccgatgt gcaggagaag tttctgctgc cgccaacaac 1020

aatatctgtg gagttggagt agcatacaac tccaaggttg caggcatccg gatgctggac 1080

cagccattca tgacagacat catcgaggcc tcctccatca gtcatatgcc acagctgatt 1140

gacatctaca gcgccagctg gggccccaca gacaacggca agacagtgga tgggccccgg 1200

gagctcacgc tgcaggccat ggccgatggc gtgaacaagg gccgcggcgg caaaggcagc 1260

atctacgtgt gggcctccgg ggacggcggc agctatgacg actgcaactg cgacggctac 1320

gcctccagca tgtggaccat ctccatcaac tcagccatca acgacggcag gactgccctg 1380

tacgacgaga gctgctcttc caccttggct tccaccttca gcaacgggag gaaaaggaac 1440

cccgaggccg gtgtggcaac cacagatttg tacggcaact gcactctgag gcattctggg 1500

acatctgcag ctgcccccga ggcagctggt gtgtttgcac tggctctgga ggctaacctg 1560

ggtctgacct ggcgggacat gcagcatctg actgtgctca cctccaaacg gaaccagctt 1620
cacgacgagg tccatcagtg gcggcgcaat ggggtcggcc tggaatttaa tcacctcttt 1680
ggctacgggg tccttgatgc aggtgccatg gtgaaaatgg ctaaagactg gaaaaccgtg 1740
cctgagagat tccactgtgt gggaggctcc gtgcaggacc ctgagaaaat accatccact 1800
ggcaagttgg tgctgacact cacaaccgac gcctgtgagg ggaaggaaaa ttttgtccgc 1860
tacctggagc atgtccaggc tgtcatcacg gtcaacgcaa ccagaagagg agacctgaac 1920
atcaacatga cttcccctat gggcaccaag tccattttgc tgagccggcg tccaagggat 1980

gacgactcca aggtgggctt tgacaagtgg cctttcatga ccactcacac gtgggggggaa 2040
gacgcccgag gcacctggac cctggagctg ggatttgtcg gcagcgcccc gcagaagggg 2100
gtgctgaagg agtggaccct gatgctgcat ggcactcaga gtgccccgta catcgaccag 2160
gtggtgcggg attaccagtc caagttggcc atgtccaaga aagaggagct ggaggaagag 2220
ctggacgaag ccgtggagag aagcctgaaa agcatcctta acaagaacta gcgctgcaca 2280
tccgcctttc ccaccgccct ccctccccag ctccgcctct gtcctcgctc cacgtttcag 2340
gcaggcacct agcaattcca tcacccgtac aggcaattcc gtcttcttaa tctgaagctt 2400

cactcactgt caatgattat tttcattaca atggaaacaa tctttttttac tctatgcccc 2460
aaatatagcg ttcccaacaa catccatgtc ctatgtgtga ctctaaattc tttatttctg 2520
tcattcaaat gggtgatatc ctgaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaactggga cagctttccc 2580
ctcatttttt tttttgtttc tgagaaaaga acgtatttta aaagccacat agagtgactc 2640
caagaacaat tgtccatggt ctcaaacaag gggctgttac ataacaagaa aatcaaagct 2700
gaggacaggg tgtgagcgcc acatctctga aagcacagga gacactgtgc tataaatcct 2760
ttggggagcg atgttttgaa tttagtgaga tttaccaggg atgtagatta aggtgatgtg 2820

attcaaaaga tgccattcat agagagccct agttactgca tggggaaaga gatccaggaa 2880
gcatgagtgc tggatatttt actaccaatg ccaagataat tcactctact cagccggcgt 2940
ggcaaatata aaacttacag agcgtggctg tgctctcacc agctgctgct ctgagttatg 3000
ttaaaatccg ctagagcagc ccaaattttt ctcagtttgt atagagttca tcccagcccc 3060
aattttctgg ggctcctcac atagctaccc aaaagagaaa aaaaattaag acaagcctgg 3120
caacacacct ggtgaagagt agtttactag cttttcaaac aagaatgtcc cttttcctaa 3180
gtcactttga ggtgtctcaa tctgatctga gtgagaggcg acaggagtat ttttttttt 3240

ttacagcttt acacacacag atgtgggctt tgatttccaa gtaatataat ggaagagaaa 3300

tctcatactc ccccacagtt tgatgtcatt aatgtgttgg gaaaaaggcc tctgtcccgg 3360

aagagtcatg ggaggtgaaa ggggcacgtt tgaagatgcg agcgctatct tcacatagtt 3420

ctccagttgt atggagcctc ttctgccaag agagggccat gcaattcatc ccagaggaac 3480

ctgaggcctg aaggaggtga gagaagacct ctgtgaggaa agcacacagt caccttctcg 3540

gcaactaagc agtccctgag accatttaac atgcaacccg aaggttatgg tcaatcccaa 3600

aagtcaccac tccattccca actagacatt accaaagtga cctacccaga gattgcttct 3660

catccccagt cccaatgcac atccattccc aagaaatgct ttgtcttcag cctctccagg 3720

caccatctcc cttcctgtgg gagcagagag cttagcctgg agcacctttc cttcaagcca 3780

gcaacacaga gcactaggtt caattccctg aaggtggcca ctttaagaga gaaatctgaa 3840

aaccccattt gctttctttt ctcccatatt ggcatggatt tctgtcttct ctaacacctt 3900

gtgaccttct ctatatcatg ctttaaagtg taataatatg atttttaaa agaaatttat 3960

tacttgttgc aaaggtcttt ttaaaccagt ttagatttca agaaaaaata aatggaaatc 4020

atcgaaaatt catttcacat taatggtcta aaaataaacc aaaggacatt atgtgtgcat 4080

gtgtgtataa gtgcacacag aaatatatat acatatgtag actatataca tgtgtgtata 4140

tatgtgtata tatacataca cttgtataaa tgtatataca catataccta taatgtgtgt 4200

atgtgtattt attgaagaaa cagataccat actcatttct aaaagaatat tcagagaata 4260

tcaagatgat tctggctgaa aaaggccagt ggaaattcag gtgaaaatgt tcatcaattc 4320

ccattgcatc acctctgtaa tttttcagct ctctgtataa acattaaatg tcttatatag 4380

cagcaaaaat ataaaatagt tgtccatatt ttcacaggtg tggtgtaatt tataaaatta 4440

gaaagcaact tatcagctac ttaagagaaa tggcaagttt tgatatgagt atacaatata 4500

taaaaatata tatagtgcta tatatataaa tatttggtct ctatttcatt ttttgcatca 4560

gtattaatac taaaatatgt ctcgctagtg atgtttttat gatatccctg atcctaactg 4620

aagagacagt tatttatagt catttatttt aaaaaatgaa aataagtgaa taataattag 4680

gttaacattg ttgctccctg tgacaaaatt ttataagcaa atttcaaaag acatgttgta 4740

aattaggagg ctcaacaata aaacattatg ctccagaaaa aaaaaaa 4787

<210> 91

<211> 5820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

agccgctgcg cccgagctgg cctgcgagtt cagggctcct gtcgctctcc aggagcaacc 60

tctactccgg acgcacaggc attccccgcg cccctccagc cctcgccgcc ctcgccaccg 120

ctcccggccg ccgcgctccg gtacacacag gatccctgct gggcaccaac agctccacca 180

tggggctggc ctggggacta ggcgtcctgt tcctgatgca tgtgtgtggc accaaccgca 240

ttccagagtc tggcggagac aacagcgtgt ttgacatctt tgaactcacc ggggccgccc 300

gcaaggggtc tgggcgccga ctggtgaagg gccccgaccc ttccagccca gctttccgca 360

tcgaggatgc caacctgatc ccccctgtgc ctgatgacaa gttccaagac ctggtggatg 420

ctgtgcgggc agaaaagggt ttcctccttc tggcatccct gaggcagatg aagaagaccc 480

ggggcacgct gctggccctg gagcggaaag accactctgg ccaggtcttc agcgtggtgt 540

ccaatggcaa ggcgggcacc ctggacctca gcctgaccgt ccaaggaaag cagcacgtgg 600

tgtctgtgga agaagctctc ctggcaaccg gccagtggaa gagcatcacc ctgtttgtgc 660

aggaagacag ggcccagctg tacatcgact gtgaaaagat ggagaatgct gagttggacg 720

tccccatcca aagcgtcttc accagagacc tggccagcat cgccagactc cgcatcgcaa 780

agggggggcgt caatgacaat ttccaggggg tgctgcagaa tgtgaggttt gtctttggaa 840

ccacaccaga agacatcctc aggaacaaag gctgctccag ctctaccagt gtcctcctca 900

cccttgacaa caacgtggtg aatggttcca gccctgccat ccgcactaac tacattggcc 960

acaagacaaa ggacttgcaa gccatctgcg gcatctcctg tgatgagctg tccagcatgg 1020

tcctggaact caggggcctg cgcaccattg tgaccacgct gcaggacagc atccgcaaag 1080

tgactgaaga gaacaaagag ttggccaatg agctgaggcg gcctccccta tgctatcaca 1140

acggagttca gtacagaaat aacgaggaat ggactgttga tagctgcact gagtgtcact 1200

gtcagaactc agttaccatc tgcaaaaagg tgtcctgccc catcatgccc tgctccaatg 1260

ccacagttcc tgatggagaa tgctgtcctc gctgttggcc cagcgactct gcggacgatg 1320

gctggtctcc atggtccgag tggacctcct gttctacgag ctgtggcaat ggaattcagc 1380

agcgcggccg ctcctgcgat agcctcaaca accgatgtga gggctcctcg gtccagacac 1440

ggacctgcca cattcaggag tgtgacaaga gatttaaaca ggatggtggc tggagccact 1500

ggtccccgtg gtcatcttgt tctgtgacat gtggtgatgg tgtgatcaca aggatccggc 1560

tctgcaactc tcccagcccc cagatgaacg ggaaaccctg tgaaggcgaa gcgcgggaga 1620

ccaaagcctg caagaaagac gcctgcccca tcaatggagg ctggggtcct tggtcaccat 1680

gggacatctg ttctgtcacc tgtggaggag gggtacagaa acgtagtcgt ctctgcaaca 1740

accccacacc ccagtttgga ggcaaggact gcgttggtga tgtaacagaa aaccagatct 1800

gcaacaagca ggactgtcca attgatggat gcctgtccaa tccctgcttt gccggcgtga 1860

agtgtactag ctaccctgat ggcagctgga aatgtggtgc ttgtcccccc ggttacagtg 1920

gaaatggcat ccagtgcaca gatgttgatg agtgcaaaga agtgcctgat gcctgcttca 1980

accacaatgg agagcaccgg tgtgagaaca cggaccccgg ctacaactgc ctgccctgcc 2040

ccccacgctt caccggctca cagcccttcg gccagggtgt cgaacatgcc acggccaaca 2100

aacaggtgtg caagccccgt aacccctgca cggatgggac ccacgactgc aacaagaacg 2160

ccaagtgcaa ctacctgggc cactatagcg accccatgta ccgctgcgag tgcaagcctg 2220

gctacgctgg caatggcatc atctgcgggg aggacacaga cctggatggc tggcccaatg 2280

agaacctggt gtgcgtggcc aatgcgactt accactgcaa aaaggataat tgccccaacc 2340

ttcccaactc agggcaggaa gactatgaca aggatggaat tggtgatgcc tgtgatgatg 2400

acgatgacaa tgataaaatt ccagatgaca gggacaactg tccattccat tacaacccag 2460

ctcagtatga ctatgacaga gatgatgtgg gagaccgctg tgacaactgt ccctacaacc 2520

acaacccaga tcaggcagac acagacaaca atggggaagg agacgcctgt gctgcagaca 2580

ttgatggaga cggtatcctc aatgaacggg acaactgcca gtacgtctac aatgtggacc 2640

agagagacac tgatatggat ggggttggag atcagtgtga caattgcccc ttggaacaca 2700

atccggatca gctggactct gactcagacc gcattggaga tacctgtgac aacaatcagg 2760

atattgatga agatggccac cagaacaatc tggacaactg tccctatgtg cccaatgcca 2820

accaggctga ccatgacaaa gatggcaagg gagatgcctg tgaccacgat gatgacaacg 2880

atggcattcc tgatgacaag gacaactgca gactcgtgcc caatcccgac cagaaggact 2940

ctgacggcga tggtcgaggt gatgcctgca aagatgattt tgaccatgac agtgtgccag 3000

acatcgatga catctgtcct gagaatgttg acatcagtga gaccgatttc cgccgattcc 3060

agatgattcc tctggacccc aaagggacat cccaaaatga ccctaactgg gttgtacgcc 3120

atcagggtaa agaactcgtc cagactgtca actgtgatcc tggactcgct gtaggttatg 3180

atgagtttaa tgctgtggac ttcagtggca ccttcttcat caacaccgaa agggacgatg 3240

actatgctgg atttgtcttt ggctaccagt ccagcagccg cttttatgtt gtgatgtgga 3300

agcaagtcac ccagtcctac tgggacacca accccacgag ggctcaggga tactcgggcc 3360

tttctgtgaa agttgtaaac tccaccacag ggcctggcga gcacctgcgg aacgccctgt 3420

ggcacacagg aaacacccct ggccaggtgc gcaccctgtg gcatgaccct cgtcacatag 3480

gctggaaaga tttcaccgcc tacagatggc gtctcagcca caggccaaag acgggtttca 3540

ttagagtggt gatgtatgaa gggaagaaaa tcatggctga ctcaggaccc atctatgata 3600

aaacctatgc tggtggtaga ctagggttgt ttgtcttctc tcaagaaatg gtgttcttct 3660

ctgacctgaa atacgaatgt agagatccct aatcatcaaa ttgttgattg aaagactgat 3720

cataaaccaa tgctggtatt gcaccttctg gaactatggg cttgagaaaa cccccaggat 3780

cacttctcct tggcttcctt cttttctgtg cttgcatcag tgtggactcc tagaacgtgc 3840

gacctgcctc aagaaaatgc agttttcaaa aacagactca gcattcagcc tccaatgaat 3900

aagacatctt ccaagcatat aaacaattgc tttggtttcc ttttgaaaaa gcatctactt 3960

gcttcagttg ggaaggtgcc cattccactc tgcctttgtc acagagcagg gtgctattgt 4020

gaggccatct ctgagcagtg gactcaaaag cattttcagg catgtcagag aagggaggac 4080

tcactagaat tagcaaacaa aaccaccctg acatcctcct tcaggaacac ggggagcaga 4140

ggccaaagca ctaaggggag ggcgcatacc cgagacgatt gtatgaagaa aatatggagg 4200

aactgttaca tgttcggtac taagtcattt tcaggggatt gaaagactat tgctggattt 4260

catgatgctg actggcgtta gctgattaac ccatgtaaat aggcacttaa atagaagcag 4320

gaaagggaga caaagactgg cttctggact tcctccctga tccccaccct tactcatcac 4380

ctgcagtggc cagaattagg gaatcagaat caaaccagtg taaggcagtg ctggctgcca 4440

ttgcctggtc acattgaaat tggtggcttc attctagatg tagcttgtgc agatgtagca 4500

ggaaaatagg aaaacctacc atctcagtga gcaccagctg cctcccaaag gaggggcagc 4560

cgtgcttata tttttatggt tacaatggca caaaattatt atcaacctaa ctaaaacatt 4620

ccttttctct tttttcctga attatcatgg agttttctaa ttctctcttt tggaatgtag 4680

atttttttta aatgctttac gatgtaaaat atttattttt tacttattct ggaagatctg 4740

gctgaaggat tattcatgga acaggaagaa gcgtaaagac tatccatgtc atctttgttg 4800

agagtcttcg tgactgtaag attgtaaata cagattattt attaactctg ttctgcctgg 4860

aaatttaggc ttcatacgga aagtgtttga gagcaagtag ttgacattta tcagcaaatc 4920

tcttgcaaga acagcacaag gaaaatcagt ctaataagct gctctgcccc ttgtgctcag 4980

agtggatgtt atgggattct ttttttctct gttttatctt ttcaagtgga attagttggt 5040

tatccatttg caaatgtttt aaattgcaaa gaaagccatg aggtcttcaa tactgtttta 5100

ccccatccct tgtgcatatt tccagggaga aggaaagcat atacactttt ttctttcatt 5160

tttccaaaag agaaaaaaat gacaaaaggt gaaacttaca tacaaatatt acctcatttg 5220

ttgtgtgact gagtaaagaa tttttggatc aagcggaaag agtttaagtg tctaacaaac 5280

ttaaagctac tgtagtacct aaaaagtcag tgttgtacat agcataaaaa ctctgcagag 5340

aagtattccc aataaggaaa tagcattgaa atgttaaata caatttctga aagttatgtt 5400

ttttttctat catctggtat accattgctt tatttttata aattattttc tcattgccat 5460

tggaatagat atctcagatt gtgtagatat gctatttaaa taatttatca ggaaatactg 5520

cctgtagagt tagtatttct atttttatat aatgtttgca cactgaattg aagaattgtt 5580
ggtttttttct ttttttttgtt ttgttttttt ttttttttttt ttttgctttt gacctcccat 5640
ttttactatt tgccaatacc tttttctagg aatgtgcttt tttttgtaca cattttttatc 5700
cattttacat tctaaagcag tgtaagttgt atattactgt ttcttatgta caaggaacaa 5760
caataaatca tatggaaatt tatatttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5820

<210> 92
<211> 1648
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 92

cagagaaggc ttaggctccc gagtcaacag ggcattcacc gcctggggcg cctgagtcat 60

caggacactg ccaggagaca cagaacccta gatgccctgc agaatccttc ctgttacggt 120
ccccctccct gaaacatcct tcattgcaat atttccagga aaggaagggg gctggctcgg 180
aggaagagag gtggggaggt gatcagggtt cacagaggag ggaactgaat gacatcccag 240
gattacataa actgtcagag gcagccgaag agttcacaag tgtgaagcct ggaagccggc 300
gggtgccgct gtgtaggaaa gaagctaaag cacttccaga gcctgtccgg agctcagagg 360
ttcggaagac ttatcgacca tggagcgcgc gtcctgcttg ttgctgctgc tgctgccgct 420
ggtgcacgtc tctgcgacca cgccagaacc ttgtgagctg gacgatgaag atttccgctg 480

cgtctgcaac ttctccgaac ctcagcccga ctggtccgaa gccttccagt gtgtgtctgc 540
agtagaggtg gagatccatg ccggcggtct caacctagag ccgtttctaa agcgcgtcga 600
tgcggacgcc gacccgcggc agtatgctga cacggtcaag gctctccgcg tgcggcggct 660
cacagtggga gccgcacagg ttcctgctca gctactggta ggcgccctgc gtgtgctagc 720
gtactcccgc ctcaaggaac tgacgctcga ggacctaaag ataaccggca ccatgcctcc 780
gctgcctctg gaagccacag gacttgcact ttccagcttg cgcctacgca acgtgtcgtg 840
ggcgacaggg cgttcttggc tcgccgagct gcagcagtgg ctcaagccag gcctcaaggt 900

actgagcatt gcccaagcac actcgcctgc cttttcctgc gaacaggttc gcgccttccc 960
ggcccttacc agcctagacc tgtctgacaa tcctggactg ggcgaacgcg gactgatggc 1020
ggctctctgt ccccacaagt tcccggccat ccagaatcta gcgctgcgca acacaggaat 1080
ggagacgccc acaggcgtgt gcgccgcact ggcggcggca ggtgtgcagc cccacagcct 1140
agacctcagc cacaactcgc tgcgcgccac cgtaaaccct agcgctccga gatgcatgtg 1200

gtccagcgcc ctgaactccc tcaatctgtc gttcgctggg ctggaacagg tgcctaaagg 1260

actgccagcc aagctcagag tgctcgatct cagctgcaac agactgaaca gggcgccgca 1320

gcctgacgag ctgcccgagg tggataacct gacactggac gggaatccct tcctggtccc 1380

tggaactgcc ctcccccacg agggctcaat gaactccggc gtggtcccag cctgtgcacg 1440

ttcgaccctg tcggtggggg tgtcgggaac cctggtgctg ctccaagggg cccggggctt 1500

tgcctaagat ccaagacaga ataatgaatg gactcaaact gccttggctt caggggagtc 1560

ccgtcaggac gttgaggact tttcgaccaa ttcaaccctt tgccccacct ttattaaaat 1620

cttaaacaac gggtcaaaaa aaaaaaaa 1648

<210> 93

<211> 1616

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

gccaaggctg gggcagggga gtcagcagag gcctcgctcg ggcgcccagt ggtcctgccg 60

cctggtctca cctcgctatg gttcgtctgc ctctgcagtg cgtcctctgg ggctgcttgc 120

tgaccgctgt ccatccagaa ccacccactg catgcagaga aaaacagtac ctaataaaca 180

gtcagtgctg ttctttgtgc cagccaggac agaaactggt gagtgactgc acagagttca 240

ctgaaacgga atgccttcct tgcggtgaaa gcgaattcct agacacctgg aacagagaga 300

cacactgcca ccagcacaaa tactgcgacc ccaacctagg gcttcgggtc cagcagaagg 360

gcacctcaga aacagacacc atctgcacct gtgaagaagg ctggcactgt acgagtgagg 420

cctgtgagag ctgtgtcctg caccgctcat gctcgcccgg ctttggggtc aagcagattg 480

ctacaggggt ttctgatacc atctgcgagc cctgcccagt cggcttcttc tccaatgtgt 540

catctgcttt cgaaaaatgt caccttgga caagctgtga gaccaaagac ctggttgtgc 600

aacaggcagg cacaaacaag actgatgttg tctgtggtcc ccaggatcgg ctgagagccc 660

tggtggtgat ccccatcatc ttcgggatcc tgtttgccat cctcttggtg ctggtcttta 720

tcaaaaaggt ggccaagaag ccaaccaata aggcccccca ccccaagcag gaaccccagg 780

agatcaattt tcccgacgat cttcctggct ccaacactgc tgctccagtg caggagactt 840

tacatggatg ccaaccggtc acccaggagg atggcaaaga gagtcgcatc tcagtgcagg 900

agagacagtg aggctgcacc cacccaggag tgtggccacg tgggcaaaca ggcagttggc 960

cagagagcct ggtgctgctg ctgctgtggc gtgagggtga ggggctggca ctgactgggc 1020

atagctcccc gcttctgcct gcacccctgc agtttgagac aggagacctg gcactggatg 1080

cagaaacagt tcaccttgaa gaacctctca cttcaccctg gagcccatcc agtctcccaa 1140

cttgtattaa agacagaggc agaagtttgg tggtggtggt gttggggtat ggtttagtaa 1200

tatccaccag accttccgat ccagcagttt ggtgcccaga gaggcatcat ggtggcttcc 1260

ctgcgcccag gaagccatat acacagatgc ccattgcagc attgtttgtg atagtgaaca 1320

actggaagct gcttaactgt ccatcagcag gagactggct aaataaaatt agaatatatt 1380

tatacaacag aatctcaaaa acactgttga gtaaggaaaa aaaggcatgc tgctgaatga 1440

tgggtatgga acttttttaaa aaagtacatg cttttatgta tgtatattgc ctatggatat 1500

atgtataaat acaatatgca tcatatattg atataacaag ggttctggaa gggtacacag 1560

aaaacccaca gctcgaagag tggtgacgtc tggggtgggg aagaagggtc tggggg 1616

<210> 94

<211> 2757

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

gacaagtact gagtgaactc aaaccctctg taaagtaaca gaagttagaa ggggaaatgt 60

cgcctctctg aagattaccc aaagaaaaag tgatttgtca ttgctttata gactgtaaga 120

agagaacatc tcagaagtgg agtcttaccc tgaaatcaaa ggatttaaag aaaaagtgga 180

atttttcttc agcaagctgt gaaactaaat ccacaacctt tggagaccca ggaacaccct 240

ccaatctctg tgtgttttgt aaacatcact ggagggtctt ctacgtgagc aattggattg 300

tcatcagccc tgcctgtttt gcacctggga agtgccctgg tcttacttgg gtccaaattg 360

ttggctttca cttttgaccc taagcatctg aagccatggg ccacacacgg aggcagggaa 420

catcaccatc caagtgtcca tacctcaatt tctttcagct cttggtgctg gctggtcttt 480

ctcacttctg ttcaggtgtt atccacgtga ccaaggaagt gaaagaagtg gcaacgctgt 540

cctgtggtca caatgtttct gttgaagagc tggcacaaac tcgcatctac tggcaaaagg 600

agaagaaaat ggtgctgact atgatgtctg gggacatgaa tatatggccc gagtacaaga 660

accggaccat ctttgatatc actaataacc tctccattgt gatcctggct ctgcgcccat 720

ctgacgaggg cacatacgag tgtgttgttc tgaagtatga aaaagacgct ttcaagcggg 780

aacacctggc tgaagtgacg ttatcagtca aagctgactt ccctacacct agtatatctg 840

actttgaaat tccaacttct aatattagaa ggataatttg ctcaacctct ggaggttttc 900

cagagcctca cctctcctgg ttggaaaatg gagaagaatt aaatgccatc aacacaacag 960

tttcccaaga tcctgaaact gagctctatg ctgttagcag caaactggat ttcaatatga 1020

caaccaacca cagcttcatg tgtctcatca agtatggaca tttaagagtg aatcagacct 1080

tcaactggaa tacaaccaag caagagcatt ttcctgataa cctgctccca tcctgggcca 1140

ttaccttaat ctcagtaaat ggaatttttg tgatatgctg cctgacctac tgctttgccc 1200

caagatgcag agagagaagg aggaatgaga gattgagaag ggaaagtgta cgccctgtat 1260

aacagtgtcc gcagaagcaa ggggctgaaa agatctgaag gtcccacctc catttgcaat 1320

tgacctcttc tgggaacttc ctcagatgga caagattacc ccaccttgcc ctttacgtat 1380

ctgctcttag gtgcttcttc acttcagttg ctttgcagga agtgtctaga ggaatatggt 1440

gggcacagaa gtagctctgg tgaccttgat caaggtgttt tgaaatgcag aattcttgag 1500

ttctggaagg gactttagag aataccagtg ttattaatga caaaggcact gaggcccagg 1560

gaggtgaccc gaattataaa ggccagcgcc agaacccaga tttcctaact ctggtgctct 1620

ttccctttat cagtttgact gtggcctgtt aactggtata tacatatata tgtcaggcaa 1680

agtgctgctg gaagtagaat ttgtccaata acaggtcaac ttcagagact atctgatttc 1740

ctaatgtcag agtagaagat tttatgctgc tgtttacaaa agcccaatgt aatgcatagg 1800

aagtatggca tgaacatctt taggagacta atggaaatat tattggtgtt tacccagtat 1860

tccatttttt tcattgtgtt ctctattgct gctctctcac tcccccatga ggtacagcag 1920

aaaggagaac tatccaaaac taatttcctc tgacatgtaa gacgaatgat ttaggtacgt 1980

caaagcagta gtcaaggagg aaagggatag tccaaagact taactggttc atattggact 2040

gataatctct ttaaatggct ttatgctagt ttgacctcat ttgtaaaata tttatgagaa 2100

agttctcatt taaaatgaga tcgttgttta cagtgtatgt actaagcagt aagctatctt 2160

caaatgtcta aggtagtaac tttccatagg gcctccttag atccctaaga tggctttttc 2220

tccttggtat ttctgggtct ttctgacatc agcagagaac tggaaagaca tagccaactg 2280

ctgttcatgt tactcatgac tcctttctct aaaactgcct tccacaattc actagaccag 2340

aagtggacgc aacttaagct gggataatca cattatcatc tgaaaatctg gagttgaaca 2400

gcaaaagaag acaacatttc tcaaatgcac atctcatggc agctaagcca catggctggg 2460

atttaaagcc tttagagcca gcccatggct ttagctacct cactatgctg cttcacaaac 2520

cttgctcctg tgtaaaacta tattctcagt gtagggcaga gaggtctaac accaacataa 2580

ggtactagca gtgtttcccg tattgacagg aatacttaac tcaataattc ttttcttttc 2640

catttagtaa cagttgtgat gactatgttt ctattctaag taattcctgt attctacagc 2700

agatactttg tcagcaatac taagggaaga aacaaagttg aaccgtttct ttaataa 2757

<210> 95

<211> 2207

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

cacttcctcc ccagacaggg gtagtgcgag gccgggcaca gccttcctgt gtggttttac 60

cgcccagaga gcgtcatgga cctggggaaa ccaatgaaaa gcgtgctggt ggtggctctc 120

cttgtcattt tccaggtatg cctgtgtcaa gatgaggtca cggacgatta catcggagac 180

aacaccacag tggactacac tttgttcgag tctttgtgct ccaagaagga cgtgcggaac 240

tttaaagcct ggttcctccc tatcatgtac tccatcattt gtttcgtggg cctactgggc 300

aatgggctgg tcgtgttgac ctatatctat ttcaagaggc tcaagaccat gaccgatacc 360

tacctgctca acctggcggt ggcagacatc ctcttcctcc tgacccttcc cttctgggcc 420

tacagcgcgg ccaagtcctg ggtcttcggt gtccactttt gcaagctcat ctttgccatc 480

tacaagatga gcttcttcag tggcatgctc ctacttcttt gcatcagcat tgaccgctac 540

gtggccatcg tccaggctgt ctcagctcac cgccaccgtg cccgcgtcct tctcatcagc 600

aagctgtcct gtgtgggcat ctggatacta gccacagtgc tctccatccc agagctcctg 660

tacagtgacc tccagaggag cagcagtgag caagcgatgc gatgctctct catcacagag 720

catgtggagg cctttatcac catccaggtg gcccagatgg tgatcggctt tctggtcccc 780

ctgctggcca tgagcttctg ttaccttgtc atcatccgca ccctgctcca ggcacgcaac 840

tttgagcgca acaaggccat caaggtgatc atcgctgtgg tcgtggtctt catagtcttc 900

cagctgccct acaatggggt ggtcctggcc cagacggtgg ccaacttcaa catcaccagt 960

agcacctgtg agctcagtaa gcaactcaac atcgcctacg acgtcaccta cagcctggcc 1020

tgcgtccgct gctgcgtcaa ccctttcttg tacgccttca tcggcgtcaa gttccgcaac 1080

gatctcttca agctcttcaa ggacctgggc tgcctcagcc aggagcagct ccggcagtgg 1140

tcttcctgtc ggcacatccg gcgctcctcc atgagtgtgg aggccgagac caccaccacc 1200

ttctccccat aggcgactct tctgcctgga ctagagggac ctctcccagg gtccctgggg 1260

tggggatagg gagcagatgc aatgactcag gacatccccc cgccaaaagc tgctcaggga 1320

aaagcagctc tcccctcaga gtgcaagccc ctgctccaga agatagcttc accccaatcc 1380

cagctacctc aaccaatgcc aaaaaaagac agggctgata agctaacacc agacagacaa 1440

cactgggaaa cagaggctat tgtcccctaa accaaaaact gaaagtgaaa gtccagaaac 1500

tgttcccacc tgctggagtg aaggggccaa ggagggtgag tgcaaggggc gtgggagtgg 1560

cctgaagagt cctctgaatg aaccttctgg cctcccacag actcaaatgc tcagaccagc 1620

tcttccgaaa accaggcctt atctccaaga ccagagatag tggggagact tcttggcttg 1680

gtgaggaaaa gcggacatca gctggtcaaa caaactctct gaacccctcc ctccatcgtt 1740

ttcttcactg tcctccaagc cagcgggaat ggcagctgcc acgccgccct aaaagcacac 1800

tcatcccctc acttgccgcg tcgccctccc aggctctcaa caggggagag tgtggtgttt 1860

cctgcaggcc aggccagctg cctccgcgtg atcaaagcca cactctgggc tccagagtgg 1920

ggatgacatg cactcagctc ttggctccac tgggatggga ggagaggaca agggaaatgt 1980

caggggcggg gagggtgaca gtggccgccc aaggcccacg agcttgttct ttgttctttg 2040

tcacagggac tgaaaacctc tcctcatgtt ctgctttcga ttcgttaaga gagcaacatt 2100

ttacccacac acagataaag ttttcccttg aggaaacaac agctttaaaa gaaaaagaaa 2160

aaaaaagtct ttggtaaatg gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2207

<210> 96

<211> 2307

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

gattatcaca gattctggag aagagtgagg acttgggttc accacctaca gcctggctcc 60

cgcgacgccg gaggtgaagg tggcttgctc cgaagatgtg gacttgccct gcaccgcccc 120

ctgggatccg caggttccct acacggtctc ctgggtcaag ttattggagg gtggtgaaga 180

gaggatggag acaccccagg aagaccacct caggggacag cactatcatc agaaggggca 240

aaatggttct ttcgacgccc ccaatgaaag gccctattcc ctgaagatcc gaaacactac 300

cagctgcaac tcggggacat acaggtgcac tctgcaggac ccggatgggc agagaaacct 360

aagtggcaag gtgatcttga gagtgacagg atgccctgca cagcgtaaag aagagacttt 420

taagaaatac agagcggaga ttgtcctgct gctggctctg gttattttct acttaacact 480

catcattttc acttgtaagt ttgcacggct acagagtatc ttcccagatt tttctaaagc 540

tggcatggaa cgagcttttc tcccagttac ctccccaaat aagcatttag ggctagtgac 600

tcctcacaag acagaactgg tatgagcagg atttctgcag gttcttcttc ctgaagctga 660

ggctcagggg tgtgcctgtc tgttacactg gaggagagaa gaatgagcct acgctgaaga 720

tggcatcctg tgaagtcctt cacctcactg aaaacatctg gaaggggatc ccaccccatt 780

ttctgtgggc aggcctcgaa aaccatcaca tgaccacata gcatgaggcc actgctgctt 840

ctccatggcc acctttcag cgatgtatgc agctatctgg tcaacctcct ggacattttt 900

tcagtcatat aaaagctatg gtgagatgca gctggaaaag ggtcttggga aatatgaatg 960

cccccagctg gcccgtgaca gactcctgag gacagctgtc ctcttctgca tcttggggac 1020

atctctttga attttctgtg ttttgctgta ccagcccaga tgttttacgt ctgggagaaa 1080

ttgacagatc aagctgtgag acagtgggaa atatttagca aataatttcc tggtgtgaag 1140

gtcctgctat tactaaggag taatctgtgt acaaagaaat aacaagtcga tgaactattc 1200

cccagcaggg tcttttcatc tgggaaagac atccataaag aagcaataaa gaagagtgcc 1260

acatttattt ttatatctat atgtacttgt caaagaaggt ttgtgttttt ctgcttttga 1320

aatctgtatc tgtagtgaga tagcattgtg aactgacagg cagcctggac atagagaggg 1380

agaagaagtc agagagggtg acaagataga gagctattta atggccggct ggaaatgctg 1440

ggctgacggt gcagtctggg tgctcgccca cttgtcccac tatctgggtg catgatcttg 1500

agcaagttcc ttctggtgtc tgctttctcc attgtaaacc acaaggctgt tgcatgggct 1560

aatgaagatc atatacgtga aaattatttg aaaacatata aagcactata cagattcgaa 1620

actccattga gtcattatcc ttgctatgat gatggtgttt tggggatgag agggtgctat 1680

ccatttctca tgttttccat tgtttgaaac aaagaaggtt accaagaagc ctttcctgta 1740

gccttctgta ggaattcttt tggggaagtg aggaagccag gtccacggtc tgttcttgaa 1800

gcagtagcct aacacactcc aagatatgga cacacgggag ccgctggcag aagggacttc 1860

acgaagtgtt gcatggatgt tttagccatt gttggctttc ccttatcaaa cttgggccct 1920

tcccttcttg gtttccaaag gcattttatt gcttgagtta tatgttcact gtccccctaa 1980

tattagggag taaaacggat accaagttga tttagtgttt ttacctctgt cttggctttc 2040

atgttattaa acgtatgcat gtgaagaaag ggtgtttttc tgttttatat tcaactcata 2100

agactttggg ataggaaaaa tgagtaatgg ttactaggct taatacctgg gtgattacat 2160

aatctgtaca atgaaccccc atgatgtaag tttacctatg taacaaacct gcacttatac 2220

ccatgaactt aaaatgaaag ttaaaaataa aaaacatata caaataaaaa aatcccgact 2280

ttgggatgag tgctaggatg ttgtaaa 2307

<210> 97

<211> 2348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

agatgtgagt cctcaatgag ctataaccac agccataaat atctctcaaa gatgaggaac 60

attctcatga tgttgacact gcaatttttt gacaatttcc caacactctt aagaaacatt 120

ccccaatctc acacgaaaag tgggggtttt aattttcttg ttcaacttct aaagagaaat 180

tggagaagat aaaactggac actggggaga ccacaacttc atgctgcgtg ggatctccca 240

gctacctgca gtggccacca tgtcttgggt cctgctgcct gtactttggc tcattgttca 300

aactcaagca atagccataa agcaaacacc tgaattaacg ctccatgaaa tagtttgtcc 360

taaaaaactt cacattttac acaaaagaga gatcaagaac aaccagacag aaaagcatgg 420

caaagaggaa aggtatgaac ctgaagttca atatcagatg atcttaaatg gagaagaaat 480

cattctctcc ctacaaaaaa ccaagcacct cctggggcca gactacactg aaacattgta 540

ctcacccaga ggagaggaaa ttaccacgaa acctgagaac atggaacact gttactataa 600

aggaaacatc ctaaatgaaa agaattctgt tgccagcatc agtacttgtg acgggttgag 660

aggatacttc acacatcatc accaaagata ccagataaaa cctctgaaaa gcacagacga 720

gaaagaacat gccgtcttta catctaacca ggaggaacaa gacccagcta accacacatg 780

tggtgtgaag agcactgacg ggaaacaagg cccaattcga atctctagat cactcaaaag 840

cccagagaaa gaagactttc ttcgggcaca gaaatacatt gatctctatt tggtgctgga 900

taatgccttt tataagaact ataatgagaa tctaactctg ataagaagct ttgtgtttga 960

tgtgatgaac ctactcaatg tgatatataa caccatagat gttcaagtgg ccttggtagg 1020

tatggaaatc tggtctgatg gggataagat aaaggtggtg cccagcgcaa gcaccacgtt 1080

tgacaacttc ctgagatggc acagttctaa cctggggaaa aagatccacg accatgctca 1140

gcttctcagc gggattagct tcaacaatcg acgtgtggga ctggcagctt caaattcctt 1200

gtgttcccca tcttcggttg ctgttattga ggctaaaaaa aagaataatg tggctcttgt 1260

aggagtgatg tcacatgagc tgggccatgt ccttggtatg cctgatgttc cattcaacac 1320

caagtgtccc tctggcagtt gtgtgatgaa tcagtatctg agttcaaaat tcccaaagga 1380

tttcagtaca tcttgccgtg cacattttga aagatacctt ttatctcaga aaccaaagtg 1440

cctgctgcaa gcacctattc ctacaaatat aatgacaaca ccagtgtgtg ggaaccacct 1500

tctagaagtg ggagaagact gtgattgtgg ctctcctaag gagtgtacca atctctgctg 1560

tgaagcccta acgtgtaaac tgaagcctgg aactgattgc ggaggagatg ctccaaacca 1620

taccacagag tgaatccaaa agtctgcttc actgagatgc taccttgcca ggacaagaac 1680

caagaactct aactgtccca ggaatcttgt gaattttcac ccataatggt ctttcacttg 1740

tcattctact ttctatattg ttatcagtcc aggaaacagg taaacagatg taattagaga 1800

cattggctct ttgtttaggc ctaatctttc tttttacttt tttttttctt ttttctttt 1860

ttttaaagat catgaatttg tgacttagtt ctgccctttg gagaacaaaa gaaagcagtc 1920

ttccatcaaa tcaccttaaa atgcacggct aaactattca gagttaacac tccagaattg 1980

ttaaattaca agtactatgc tttaatgctt ctttcatctt actagtatgg cctataaaaa 2040

aaataatacc acttgatggg tgaaggcttt ggcaatagaa agaagaatag aattcaggtt 2100

ttatgttatt cctctgtgtt cacttcgcct tgctcttgaa agtgcagtat ttttctacat 2160

catgtcaaga atgattcaat gtaaatattt ttcattttat catgtatatc ctatacacac 2220

atctccttca tcatcatata tgaagtttat tttgagaagt ctacattgct tacattttaa 2280

ttgagccagc aaagaaggct taatgattta ttgaaccata atgtcaataa aaacacaact 2340

tttgaggc 2348

<210> 98

<211> 2517

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

aaaacactca ttttgtttta tagcatgaca ggctgtctga ttccatcttt ataaccaaag 60

ccaattaaga tcttaaaacc aaacatataa cttcatcttt ttacaagtac ttagagcctg 120

agttgctcca caggaatcca ggaactgggc acaggaaaag gatctaagct ggtggtgtgg 180

gaagatggaa accaacttct ccattcctct gaatgaaact gaggaggtgc tccctgagcc 240

tgctggccac accgttctgt ggatcttctc attgctagtc cacggagtca cctttgtctt 300

cggggtcctg ggcaatgggc ttgtgatctg ggtggctgga ttccggatga cacgcacagt 360

caacaccatc tgttacctga acctggccct agctgacttc tctttcagtg ccatcctacc 420

attccgaatg gtctcagtcg ccatgagaga aaaatggcct tttggctcat tcctatgtaa 480

gttagttcat gttatgatag acatcaacct gtttgtcagt gtctacctga tcaccatcat 540

tgctctggac cgctgtattt gtgtcctgca tccagcctgg gcccagaacc atcgcaccat 600

gagtctggcc aagagggtga tgacgggact ctggattttc accatagtcc ttaccttacc 660

aaatttcatc ttctggacta caataagtac tacgaatggg gacacatact gtattttcaa 720

ctttgcattc tggggtgaca ctgctgtaga gaggttgaac gtgttcatta ccatggccaa 780

ggtctttctg atcctccact tcattattgg cttcagcgtg cctatgtcca tcatcacagt 840

ctgctatggg atcatcgctg ccaaaattca cagaaaccac atgattaaat ccagccgtcc 900

cttacgtgtc ttcgctgctg tggtggcttc tttcttcatc tgttggttcc cttatgaact 960

aattggcatt ctaatggcag tctggctcaa agagatgttg ttaaatggca aatacaaaat 1020

cattcttgtc ctgattaacc caacaagctc cttggccttt tttaacagct gcctcaaccc 1080

aattctctac gtctttatgg gtcgtaactt ccaagaaaga ctgattcgct ctttgcccac 1140

tagtttggag agggccctga ctgaggtccc tgactcagcc cagaccagca acacagacac 1200

cacttctgct tcacctcctg aggagacgga gttacaagca atgtgaggtc ggggatattt 1260

ttgggctctg tctctttcta ccctgcgtta agcggaaaaa aaaaattctg acagtgtttt 1320

tcttcctctt tcataccacc accaccacaa tcatcaacat aaaggaagtc tgtaccaaat 1380

ctgtaggggg tttttcccac aaccaagcaa tagacaccag ctgggtgtcc tacaattaaa 1440

ttccaacact atctacctgg agctactgtc agatcccaca ggtttaaggg ctcattcccc 1500

aagtctgctc ctccagttga gacacaagtc acaaatccag gcttctgaga cttcggacca 1560

accagcttca atcagggttc ccactacccc ctctttgggg gtagagtggc tcatggaact 1620

cagagaaaca tttatttcgg cttgctggtt tattataaaa gcaaggttta ttataaaaga 1680

tactacaaag gatacagatg aagaggcaca tagggcaagg tacggggttc cacgccctcc 1740

ctgagtgcat caccctctgg gaacctccgt gtgttcacgt ctcatgaagc tctccaaatc 1800

cagtcctctt gggtttttat ggaagcttca tgatgtcagc attctttcct ccagtgtata 1860

ggatgggatc ctctctgggg agggtcttaa gacccacaat tagaaaggca agggaagatt 1920

agagtcctgc tttggggtag atgaaaggaa aggagagaga ttctgtttcc tgaggcttaa 1980

tacacccaac attataacaa aggactgtag caagggctat gggagttctg aagcagaaac 2040

catgggctaa aaccaacata catcttaata ccagataccc taatcccagt cctaacttca 2100

tttaaccttg gtcacattga gtcattccag gatgagtggc tcaagtattt cctcagggaa 2160

aatacttctg tgccccctga tttgagggta agaagtagat aatgaggcca ctgtgggtgt 2220

tatttttca tgtctggacc tcagcctata tcctgagact aagtggaagt gggaaaagag 2280

tacaagagaa gagacaaagt ggggatattt gtaaggctta gatgagatag tgtttttta 2340

gaaaaaaact ttatcttacc attaagtaaa atgtttgcca taggctttct ggggctttct 2400

ctttttaaag tcagactgtt gaaggtttct tctattctta tttgttaaga gttttctttt 2460

attgtttaaa tcatgaatga atgttgaatt ttattaaatg cagtttctgt aaatatt 2517

<210> 99

<211> 2790

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

ccctttctgt atttgagttc taccgtcagt cctggcatta tttctctctc tacaaggagc 60

cttaggaggt acggggagct cgcaaatact ccttttggtt tattcttacc accttgcttc 120

tgtgttcctt gggaatgctg ctgtgcttat gcatctggtc tcttttgga gctacagtgg 180

acaggcattt gtgacagcac tatgggactg agtaacattc tctttgtgat ggccttcctg 240

ctctctggtg ctgctcctct gaagattcaa gcttatttca atgagactgc agacctgcca 300

tgccaatttg caaactctca aaaccaaagc ctgagtgagc tagtagtatt ttggcaggac 360

caggaaaact tggttctgaa tgaggtatac ttaggcaaag agaaatttga cagtgttcat 420

tccaagtata tgggccgcac aagttttgat tcggacagtt ggaccctgag acttcacaat 480

cttcagatca aggacaaggg cttgtatcaa tgtatcatcc atcacaaaaa gcccacagga 540

atgattcgca tccaccagat gaattctgaa ctgtcagtgc ttgctaactt cagtcaacct 600

gaaatagtac caatttctaa tataacagaa aatgtgtaca taaatttgac ctgctcatct 660

atacacggtt acccagaacc taagaagatg agtgttttgc taagaaccaa gaattcaact 720

atcgagtatg atggtattat gcagaaatct caagataatg tcacagaact gtacgacgtt 780

tccatcagct tgtctgtttc attccctgat gttacgagca atatgaccat cttctgtatt 840

ctggaaactg acaagacgcg gcttttatct tcacctttct ctatagagct tgaggaccct 900

cagcctcccc cagaccacat tccttggatt acagctgtac ttccaacagt tattatatgt 960

gtgatggttt tctgtctaat tctatggaaa tggaagaaga agaagcggcc tcgcaactct 1020

tataaatgtg gaaccaacac aatggagagg gaagagagtg aacagaccaa gaaaagagaa 1080

aaaatccata tacctgaaag atctgatgaa gcccagcgtg tttttaaaag ttcgaagaca 1140

tcttcatgcg acaaaagtga tacatgtttt taattaaaga gtaaagccca tacaagtatt 1200

cattttttct acccttcct ttgtaagttc ctgggcaacc tttttgattt cttccagaag 1260

gcaaaaagac attaccatga gtaataaggg ggctccagga ctccctctaa gtggaatagc 1320

ctccctgtaa ctccagctct gctccgtatg ccaagaggag actttaattc tcttactgct 1380

tcttttcact tcagagcaca cttatgggcc aagcccagct taatggctca tgacctggaa 1440

ataaaattta ggaccaatac ctcctccaga tcagattctt ctcttaattt catagattgt 1500

gttttttttt taaatagacc tctcaatttc tggaaaactg ccttttatct gcccagaatt 1560

ctaagctggt gccccactga attttgtgta cctgtgacta aacaactacc tcctcagtct 1620

gggtgggact tatgtattta tgaccttata gtgttaatat cttgaaacat agagatctat 1680

gtactgtaat agtgtgatta ctatgctcta gagaaaagtc tacccctgct aaggagttct 1740

catccctctg tcagggtcag taaggaaaac ggtggcctag ggtacaggca acaatgagca 1800

gaccaaccta aatttgggga aattaggaga ggcagagata gaacctggag ccacttctat 1860

ctgggctgtt gctaatattg aggaggcttg ccccacccaa caagccatag tggagagaac 1920

tgaataaaca ggaaaatgcc agagcttgtg aaccctgttt ctcttgaaga actgactagt 1980

gagatggcct ggggaagctg tgaaagaacc aaaagagatc acaatactca aaagagagag 2040

agagagaaaa aagagagatc ttgatccaca gaaatacatg aaatgtctgg tctgtccacc 2100

ccatcaacaa gtcttgaaac aagcaacaga tggatagtct gtccaaatgg acataagaca 2160

gacagcagtt tccctggtgg tcagggaggg gttttggtga tacccaagtt attgggatgt 2220

catcttcctg gaagcagagc tggggaggga gagccatcac cttgataatg ggatgaatgg 2280

aaggaggctt aggactttcc actcctggct gagagaggaa gagctgcaac ggaattagga 2340

agaccaagac acagatcacc cggggcttac ttagcctaca gatgtcctac gggaacgtgg 2400

gctggcccag catagggcta gcaaatttga gttggatgat tgtttttgct caaggcaacc 2460

agaggaaact tgcatacaga gacagatata ctgggagaaa tgactttgaa aacctggctc 2520

taaggtggga tcactaaggg atggggcagt ctctgcccaa acataaagag aactctgggg 2580

agcctgagcc acaaaaatgt tcctttattt tatgtaaacc ctcaagggtt atagactgcc 2640

atgctagaca agcttgtcca tgtaatattc ccatgttttt accctgcccc tgccttgatt 2700

agactcctag cacctggcta gtttctaaca tgttttgtgc agcacagttt ttaataaatg 2760

cttgttacat tcatttaaaa aaaaaaaaaa 2790

<210> 100

<211> 2312

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

ctccacaggt ccgccccaat ccccgctcac acttgggaaa cttgggactg cgctggggcc 60

gcgtgtggca cctcaggggg gcggcccccg gcctcaagag gaggggggagg agaaggagga 120

agaggaggaa gtgagcccga aggatccgct cggagctgtt tgtccagctg tttctattcg 180

cacccggagc agtacagcca gaaggggggcc gagccgaagg tggctggctt taggcgctaa 240

tttccaactc ttttcctcac agcttgtctt ttccaggcac cctggagtcc cctcaggcca 300

gctcggtggg cgcgcacctg ccagccgccc ctgacctcgc aggccaggcg acctccgagc 360

ctgagaagat ggcccagtcc aagctcgatt gccgctcacc tgtcggcctc gactgctgca 420

actgctgcct ggacctggcc catcggagtg ggctccagcg aggcagcagc ggggagaaca 480

acaacccggg cagccctaca gtgagcaact ttcggcagct gcaggaaaag ctggtctttg 540

agaacctcaa taccgacaag ctcaacagca taatgcggca ggattcgcta gagccggtgc 600

tgcgggaccc ctgctacctg atcaacgagg gcatctgcaa ccgcaacatc gaccagacca 660

tgctctccat cctgctcttc ttccacagtg cctccggagc cagcgtggtg gccatagaca 720

acaagatcga acaggccatg gatctggtga agaatcatct gatgtatgct gtgagagagg 780

aggtggagat cctgaaggag cagatccgag agctggtgga gaagaactcc cagctagagc 840

gtgagaacac cctgttgaag accctggcaa gcccagagca gctggagaag ttccagtcct 900

gtctgagccc tgaagagcca gctcccgaat ccccacaagt gcccgaggcc cctggtggtt 960

ctgcggtgta agtggctctg tcctcagggt gggcagagcc actaaacttg ttttacctag 1020

ttctttccag tttgtttttg gctccccaag catcatctca cgaggagaac tttacaccta 1080

gcacagctgg tgccaagaga tgtcctaagg acatggccac ctgggtccac tccagcgaca 1140

gacccctgac aagagcaggt ctctggaggc tgagttgcat ggggcctagt aacaccaagc 1200

cagtgagcct ctaatgctac tgcgccctgg gggctcccag ggcctgggca acttagctgc 1260

aactggcaaa ggagaagggt agtttgaggt gtgacaccag tttgctccag aaagtttaag 1320

gggtctgttt ctcatctcca tggacatctt caacagcttc acctgacaac gactgttcct 1380

atgaagaagc cacttgtgtt ttaagcagag gcaacctctc tcttctcctc tgtttcgtga 1440

aggcagggga cacagatggg agagattgag ccaagtcagc cttctgttgg ttaatatggt 1500

ataatgcatg gctttgtgca cagcccagtg tgggattaca gctttgggat gaccgcttac 1560

aaagttctgt ttggttagta ttggcatagt ttttctatat agccataaat gcgtatatat 1620

acccataggg ctagatctgt atcttagtgt agcgatgtat acatatacac atccacctac 1680

atgttgaagg gcctaaccag ccttgggagt attgactggt cccttacctc ttatggctaa 1740

gtctttgact gtgttcattt accaagttga cccagtttgt cttttaggtt aagtaagact 1800

cgagagtaaa ggcaaggagg ggggccagcc tctgaatgcg gccacggatg ccttgctgct 1860

gcaacccttt ccccagctgt ccactgaaac gtgaagtcct gttttgaatg ccaaacccac 1920

cattcactgg tgctgactac atagaatggg gttgagagaa gatcagtttg ggcttcacag 1980

tgtcatttga aaacgttttt tgttttgttt tgtaattatt gtggaaaact ttcaagtgaa 2040

cagaaggatg gtgtcctact gtggatgagg gatgaacaag gggatggctt tgatccaatg 2100

gagcctggga ggtgtgccca gaaagcttgt ctgtagcggg ttttgtgaga gtgaacactt 2160

tccacttttt gacaccttat cctgatgtat ggttccagga tttggatttt gattttccaa 2220

atgtagcttg aaatttcaat aaactttgct ctgtttttct aaaaataaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2312

<210> 101

<211> 1944

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

aatttctcac tgcccctgtg ataaactgtg gtcactggct gtggcagcaa ctattataag 60

atgctctgaa aactcttcag acactgaggg gcaccagagg agcagactac aagaatggca 120

cacgctatgg aaaactcctg gacaatcagt aaagagtacc atattgatga agaagtgggc 180

tttgctctgc caaatccaca ggaaaatcta cctgattttt ataatgactg gatgttcatt 240

gctaaacatc tgcctgatct catagagtct ggccagcttc gagaaagagt tgagaagtta 300

aacatgctca gcattgatca tctcacagac cacaagtcac agcgccttgc acgtctagtt 360

ctgggatgca tcaccatggc atatgtgtgg ggcaaaggtc atggagatgt ccgtaaggtc 420

ttgccaagaa atattgctgt tccttactgc caactctcca agaaactgga actgcctcct 480

attttggttt atgcagactg tgtcttggca aactggaaga aaaaggatcc taataagccc 540

ctgacttatg agaacatgga cgttttgttc tcatttcgtg atggagactg cagtaaagga 600

ttcttcctgg tctctctatt ggtggaaata gcagctgctt ctgcaatcaa agtaattcct 660

actgtattca aggcaatgca aatgcaagaa cgggacactt tgctaaaggc gctgttggaa 720

atagcttctt gcttggagaa agcccttcaa gtgtttcacc aaatccacga tcatgtgaac 780

ccaaaagcat ttttcagtgt tcttcgcata tatttgtctg gctggaaagg caacccccag 840

ctatcagacg gtctggtgta tgaagggttc tgggaagacc caaaggagtt tgcagggggc 900

agtgcaggcc aaagcagcgt ctttcagtgc tttgacgtcc tgctgggcat ccagcagact 960

gctggtggag gacatgctgc tcagttcctc caggacatga gaagatatat gccaccagct 1020

cacaggaact tcctgtgctc attagagtca aatccctcag tccgtgagtt tgtcctttca 1080

aaaggtgatg ctggcctgcg ggaagcttat gacgcctgtg tgaaagctct ggtctccctg 1140

aggagctacc atctgcaaat cgtgactaag tacatcctga ttcctgcaag ccagcagcca 1200

aaggagaata agacctctga agacccttca aaactggaag ccaaaggaac tggaggcact 1260

gatttaatga atttcctgaa gactgtaaga agtacaactg agaaatccct tttgaaggaa 1320

ggttaatgta acccaacaag agcacatttt atcatagcag agacatctgt atgcattcct 1380

gtcattaccc attgtaacag agccacaaac taatactatg caatgtttta ccaataatgc 1440

aatacaaaag acctcaaaat acctgtgcat ttcttgtagg aaaacaacaa aaggtaatta 1500

tgtgtaatta tactagaagt tttgtaatct gtatcttatc attggaataa aatgacattc 1560

aataaataaa aatgcataag atatattctg tcggctgggc gcggtggctc acgcctgtaa 1620

tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcg gatcacaagg tcaggagatc gagaccatct 1680

tggctaacac ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgcggtg 1740

gcgggcacct gtagtcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc gtgaacctgg 1800

gaggcggagc ttgcagtgag ccaagattgt gccactgcaa tccggcctgg gctaaagagc 1860

gggactccgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa gatatattct gtcataataa ataaaaatgc 1920

ataagatata aaaaaaaaaa aaaa 1944

<210> 102

<211> 5266

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

gcttaaaaat ttctgtgtct tacacagaag atagaaaaaa tagagtgtct ccaattggat 60

ggatttttta aaaaatttgg ttattgtaat ggatttattt tttcttagag ctgagctgat 120

tgtactttgg ccaactaatg ggttaatact gtcaagggaa attagccctg actaaacatt 180

gccgctggct catgaatgca ctaggcttgg ggcagtataa aaactcagag aaatcagtgt 240

gtaggagaca cagaaatcag tgtcactcag tgacagaagc aacaataatt gtgaaaaata 300

cttcagcagt tatggactca tctgtcattc aaaggaaaaa agtagctgtc attggtggtg 360

gcttggttgg ctcattacaa gcatgctttc ttgcaaagag gaatttccag attgatgtat 420

atgaagctag ggaagatact cgagtggcta ccttcacacg tggaagaagc attaacttag 480

ccctttctca tagaggacga caagccttga aagctgttgg cctggaagat cagattgtat 540

cccaaggtat tcccatgaga gcaagaatga tccactctct ttcaggaaaa aagtctgcaa 600

ttccctatgg gacaaagtct cagtatattc tttctgtaag cagagaaaat ctaaacaagg 660

atctattgac tgctgctgag aaatacccca atgtgaaaat gcactttaac cacaggctgt 720

tgaaatgtaa tccagaggaa ggaatgatca cagtgcttgg atctgacaaa gttcccaaag 780

atgtcacttg tgacctcatt gtaggatgtg atggagccta ttcaactgtc agatctcacc 840

tgatgaagaa acctcgcttt gattacagtc agcagtacat tcctcatggg tacatggagt 900

tgactattcc acctaagaac ggagattatg ccatggaacc taattatctg catatttggc 960

ctagaaatac ctttatgatg attgcacttc ctaacatgaa caaatcattc acatgtactt 1020

tgttcatgcc ctttgaagag tttgaaaaac ttctaaccag taatgatgtg gtagatttct 1080

tccagaaata ctttccggat gccatccctc taattggaga gaaactccta gtgcaagatt 1140

tcttcctgtt gcctgcccag cccatgatat ctgtaaagtg ctcttcattt cactttaaat 1200

ctcactgtgt actgctggga gatgcagctc atgctatagt gccgtttttt gggcaaggaa 1260

tgaatgcggg ctttgaagac tgcttggtat ttgatgagtt aatggataaa ttcagtaacg 1320

accttagttt gtgtcttcct gtgttctcaa gattgagaat cccagatgat cacgcgattt 1380

cagacctatc catgtacaat tacatagaga tgcgagcaca tgtcaactca agctggttca 1440

ttttttcagaa gaacatggag agatttcttc atgcgattat gccatcgacc tttatccctc 1500

tctatacaat ggtcactttt tccagaataa gataccatga ggctgtgcag cgttggcatt 1560

ggcaaaaaaa ggtgataaac aaaggactct ttttcttggg atcactgata gccatcagca 1620

gtacctacct acttatacac tacatgtcac cacgatcttt cctccgcttg agaagaccat 1680

ggaactggat agctcacttc cggaatacaa catgtttccc cgcaaaggcc gtggactccc 1740

tagaacaaat ttccaatctc attagcaggt gatagaaagg ttttgtggta gcaaatgcat 1800

gatttctctg tgaccaaaat taagcatgaa aaaaatgttt ccattgccat atttgattca 1860

ctagtggaag atagtgttct gcttataatt aaactgaatg tagagtatct ctgtatgtta 1920

attgcaatta ctggttgggg ggtgcatttt aaaagatgaa acatgcagct tccctacatt 1980

acacacactc aggttgagtc attctaacta taaaagtgca atgactaaga tccttcactt 2040

ctctgaaagt aaggccctag atgcctcagg gaagacagta atcatgcctt ttctttaaaa 2100

gacacaatag gactcgcaac agcattgact caacacctag gactaaaaat cacaacttaa 2160

ctagcatgtt aactgcactt ttcattacgt gaatggaact tacctaacca cagggctcag 2220

acttactaga taaaaccaga aatggaaata aggaattcag gggagttcca gagacttaca 2280

aaatgaactc attttatttt cccaccttca aatataagta ttatcatcta tctgtttatc 2340

gtctatctat ctatcatcta tctatctatc tatcatctat ctatctatct atctatctat 2400

ctatctatct atctatctct atttatttat gtatttagag atcaggtctc actctgttga 2460

ccaggctgga gtgcagtggt gagatctggg ttcactgcaa cctctgcctc ctgggctcaa 2520

gcaatcctcc cacttcagcc tcccaaatag ctggggctac catggtattt ttcagtagag 2580

accgggtctt gccatgctgc ccaggccagt ctcaaactcc tggcctcatg tgatctgccc 2640

acctcagcct cccaaagtac agggattaga gttgtgagcc accgctgcca gcccagagtt 2700

accctctaaa gataagaaaa aggctattaa tatcatacta agtgaaggac aggaaagggt 2760

tttattcata aattaaatgt ctacatgtgc cagaatggaa aggaaacaag gggagacaac 2820

ttttatagaa atacaaagcc attactttat tcaatttcag accctcagaa gcaatttact 2880

aatttattct tcgactacat actgcagcag aaccagcaat acacttgatt tttaaaagca 2940

catttagtga aatgttttct ttggttcatc cttctttaac aggctgctga gtcactcaga 3000

aatccttcaa acatgattaa ttatgaagat gaaacactag agtcatataa gaaataaaaa 3060

ttgggcaata aaataaaatg attcagtgtt tcttttctat attgtcaatg aaaaccttga 3120

gttctaataa tccatgttca gtttgtaggg aaagaaaaaa taatttttcc ttctacccac 3180

tttaggttcc ttggctgggg cccctataac aaaagacaga ttgacaagag aaaaacaaac 3240

ataaatttat tagcgggtat atgtaatata tatgtgggaa atacagggga atgagcaaat 3300
ctcaaagagc tggcgtctta gaactccctg gcttatatag catcgacaaa gaacagtaaa 3360
tttttagaga aacaacaaaa caaagaaaaa gagctttgag tctgtagggg cagcaatttg 3420
ggggaagcaa atatatggga gtttgccttg tagattcctc tggtgctggt ctccaggctg 3480
acaaggattc aaagttgtct ctgaaactcc tctttgtcat actgcacata taaaacgtct 3540
tttgtttcca acaagaggat tttctttttc attctagaat tatctccttg ataacttgat 3600
cagatatagg acatgacact gaatagagtc caacagtaca aaaaaaattc agtatgttct 3660

agctacttca cacatgtgta cgcgacagtt atttttacag taaggtattt tcgagaaaaa 3720
tgcattacgt gttttggaaa atagagtaat ttaaaaaata tatttgaaat gaaaatctcc 3780
aacacattag aagatgatga tgttagatgc ccatcgtgtg ccacaagtgg ttttttcatt 3840
atgtaaagca cccgttgaat taaaagaatt tgtttttgtt caacctcttc ctgaggccca 3900
agagcatatg ggcaattcgg atttcctgct ggaccacaag gttctgttga tattacatag 3960
aacgggtatt ccagacactt cttatgatga aagtccaaaa gtggcatcca atttaaggcc 4020
ccatctttcg ttgccattct tcattcctac aaaggacgaa cttggattac atcaactttg 4080

gacccattgg ttttgtcgct gtcgtcaact gacagtgatt catcactggt gatgataaaa 4140
atgatggaag aagagttgaa agtcactttt ttctttggcc tgtccccatc tttctgtgac 4200
atcacaatgg gtctgatctg catttcactt ccagctgctg gtaggtcttt agcaggcctc 4260
tggcacctca gcagtcggag gcacagaagc tgcaaaaggg atcttcgaaa ctgggcagag 4320
aaaaaataaa gtggaatatt aagtaaaagt tgggcactaa tctggattaa cattcgagga 4380
aatcagttga gctgaattta agttgttttt tgtttgttag caggtgtgga tgtggggtta 4440
tgtggtcatg ctcagatcta cctaaatcac cccagagctt tatgtctttt attcattcta 4500

attcttatta accggaatat gtaggaccat ttcaatacct tgtaatcctc caagcttcaa 4560
tctgcacaca ctttctatga gggcaggtac aactattaag agattttgaa cattaagtta 4620
gtccacaaat attcagtggg catctactag gtgacagcca ctgtgctata attagagact 4680
ttttactata agcatcaaaa acagataagg ctcttcctgg cagagtttac agcctggtgt 4740
acttgctaat gtctctttaa ttaggtgaag aatttttttt ttctatcgaa attactaatc 4800
agttggggaa aaaaatacta tagcagacag cactaatgtc atcaacaaac attgttcttc 4860
tccgtgtcct gggtacaaca tcgaataata tttcttggcc tcctttccgc ttctcctctc 4920

tgctgttcct ctctacaaga acctgggagg ccaacgccta aagatcataa tatcacacaa 4980

tggaaggaac ctagattcct aaatgactgc ataggacaga tcccatctcc tccacccaat 5040

acattattag actgaactgt gacctgaaat gagcaataaa ctctgtatta attcactgaa 5100

atgttggggt tgcttgttat agtagtcggt ccatcatgac cagtaaaaca taaatcaaaa 5160

gttaatgtaa ttgttatccc attatttaga gcgaaataaa tgttgaatat atggactttc 5220

tcagattagg aaataccaat taaaaatata ataaatagct acattg 5266

<210> 103

<211> 2217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

ccccgccgcc gccgcccttc gcgccctggg ccatctccct cccacctccc tccgcggagc 60

agccagacag cgagggcccc ggccgggggc agggggggacg ccccgtccgg ggcacccccc 120

cggctctgag ccgcccgcgg ggccggcctc ggcccggagc ggaggaagga gtcgccgagg 180

agcagcctga ggccccagag tctgagacga gccgccgccg cccccgccac tgcggggagg 240

agggggagga ggagcgggag gagggacgag ctggtcggga gaagaggaaa aaaacttttg 300

agacttttcc gttgccgctg ggagccggag gcgcggggac ctcttggcgc gacgctgccc 360

cgcgaggagg caggacttgg ggaccccaga ccgcctccct ttgccgccgg ggacgcttgc 420

tccctccctg ccccctacac ggcgtccctc aggcgccccc attccggacc agccctcggg 480

agtcgccgac ccggcctccc gcaaagactt ttccccagac ctcgggcgca ccccctgcac 540

gccgccttca tccccggcct gtctcctgag cccccgcgca tcctagaccc tttctcctcc 600

aggagacgga tctctctccg acctgccaca gatcccctat tcaagaccac ccaccttctg 660

gtaccagatc gcgcccatct aggttatttc cgtgggatac tgagacaccc ccggtccaag 720

cctcccctcc accactgcgc ccttctccct gaggacctca gctttccctc gaggccctcc 780

taccttttgc cgggagaccc ccagcccctg caggggcggg gcctccccac cacaccagcc 840

ctgttcgcgc tctcggcagt gccgggggggc gccgcctccc ccatgccgcc ctccgggctg 900

cggctgctgc cgctgctgct accgctgctg tggctactgg tgctgacgcc tggccggccg 960

gccgcgggac tatccacctg caagactatc gacatggagc tggtgaagcg gaagcgcatc 1020

gaggccatcc gcggccagat cctgtccaag ctgcggctcg ccagcccccc gagccagggg 1080

gaggtgccgc ccggcccgct gcccgaggcc gtgctcgccc tgtacaacag cacccgcgac 1140

cgggtggccg gggagagtgc agaaccggag cccgagcctg aggccgacta ctacgccaag 1200

gaggtcaccc gcgtgctaat ggtggaaacc cacaacgaaa tctatgacaa gttcaagcag 1260

agtacacaca gcatatatat gttcttcaac acatcagagc tccgagaagc ggtacctgaa 1320

cccgtgttgc tctcccgggc agagctgcgt ctgctgaggc tcaagttaaa agtggagcag 1380

cacgtggagc tgtaccagaa atacagcaac aattcctggc gatacctcag caaccggctg 1440

ctggcaccca gcgactcgcc agagtggtta tcttttgatg tcaccggagt tgtgcggcag 1500

tggttgagcc gtggagggga aattgagggc tttcgcctta gcgcccactg ctcctgtgac 1560

agcagggata acacactgca agtggacatc aacgggttca ctaccggccg ccgaggtgac 1620

ctggccacca ttcatggcat gaaccggcct ttcctgcttc tcatggccac cccgctggag 1680

agggcccagc atctgcaaag ctcccggcac cgccgagccc tggacaccaa ctattgcttc 1740

agctccacgg agaagaactg ctgcgtgcgg cagctgtaca ttgacttccg caaggacctc 1800

ggctggaagt ggatccacga gcccaagggc taccatgcca acttctgcct cgggccctgc 1860

ccctacattt ggagcctgga cacgcagtac agcaaggtcc tggccctgta caaccagcat 1920

aacccgggcg cctcggcggc gccgtgctgc gtgccgcagg cgctggagcc gctgcccatc 1980

gtgtactacg tgggccgcaa gcccaaggtg gagcagctgt ccaacatgat cgtgcgctcc 2040

tgcaagtgca gctgaggtcc cgccccgccc cgccccgccc cggcaggccc ggccccaccc 2100

cgccccgccc ccgctgcctt gcccatgggg gctgtattta aggacacccg tgccccaagc 2160

ccacctgggg ccccattaaa gatggagaga ggactgcgga aaaaaaaaaa aaaaaaa 2217

<210> 104

<211> 1629

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

acacatcagg ggcttgctct tgcaaaacca aaccacaaga cagacttgca aaagaaggca 60

tgcacagctc agcactgctc tgttgcctgg tcctcctgac tggggtgagg gccagcccag 120

gccagggcac ccagtctgag aacagctgca cccacttccc aggcaacctg cctaacatgc 180

ttcgagatct ccgagatgcc ttcagcagag tgaagacttt ctttcaaatg aaggatcagc 240

tggacaactt gttgttaaag gagtccttgc tggaggactt taagggttac ctgggttgcc 300

aagccttgtc tgagatgatc cagttttacc tggaggaggt gatgccccaa gctgagaacc 360

aagacccaga catcaaggcg catgtgaact ccctgggggа gaacctgaag accctcaggc 420

tgaggctacg gcgctgtcat cgatttcttc cctgtgaaaa caagagcaag gccgtggagc 480

aggtgaagaa tgcctttaat aagctccaag agaaaggcat ctacaaagcc atgagtgagt 540

ttgacatctt catcaactac atagaagcct acatgacaat gaagatacga aactgagaca 600

tcagggtggc gactctatag actctaggac ataaattaga ggtctccaaa atcggatctg 660

gggctctggg atagctgacc cagccccttg agaaacctta ttgtacctct cttatagaat 720

atttattacc tctgatacct caaccccat ttctatttat ttactgagct tctctgtgaa 780

cgatttagaa agaagcccaa tattataatt tttttcaata tttattattt tcacctgttt 840

ttaagctgtt tccatagggt gacacactat ggtatttgag tgttttaaga taaattataa 900

gttacataag ggaggaaaaa aaatgttctt tggggagcca acagaagctt ccattccaag 960

cctgaccacg ctttctagct gttgagctgt tttccctgac ctccctctaa tttatcttgt 1020

ctctgggctt ggggcttcct aactgctaca aatactctta ggaagagaaa ccagggagcc 1080

cctttgatga ttaattcacc ttccagtgtc tcggagggat tcccctaacc tcattcccca 1140

accacttcat tcttgaaagc tgtggccagc ttgttattta taacaaccta aatttggttc 1200

taggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggct gaggcgggtg 1260

gatcacttga ggtcaggagt tcctaaccag cctggtcaac atggtgaaac cccgtctcta 1320

ctaaaaatac aaaaattagc cgggcatggt ggcgcgcacc tgtaatccca gctacttggg 1380

aggctgaggc aagagaattg cttgaaccca ggagatggaa gttgcagtga gctgatatca 1440

tgcccctgta ctccagcctg ggtgacagag caagactctg tctcaaaaaa taaaaataaa 1500

aataaatttg gttctaatag aactcagttt taactagaat ttattcaatt cctctgggaa 1560

tgttacattg tttgtctgtc ttcatagcag attttaattt tgaataaata aatgtatctt 1620

attcacatc 1629

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide

<400> 105

His His Leu Gly Gly Ala Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10