

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C12N 15/11

(11) 공개번호 특2001-0041992
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7010319	(87) 국제공개번호	WO 1999/47674
(22) 출원일자	2000년09월18일	(87) 국제공개일자	1999년09월23일
번역문제출일자	2000년09월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/05798		
(86) 국제출원출원일자	1999년03월17일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 시에라리온		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스 페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모 나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 기네비소 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 가나 감비아 크로아티아 헝가리 인도네시아 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루 시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질 랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로 베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트 리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨 남아프리카		
(30) 우선권 주장	9/040,802 1998년03월18일 미국(US)		
	9/040,984 1998년03월18일 미국(US)		
	9/123,912 1998년07월27일 미국(US)		
	9/123,933 1998년07월27일 미국(US)		
(71) 출원인	코락사 코포레이션 길리스 스티브		
	미국 워싱턴주 98104 시애틀 콜럼비아 스트리트 1124 슈트 464		
(72) 발명자	리드스티븐지		
	미국워싱턴주98005벨레뷰플레이스노쓰이스트2843-122번		
	왕통통		
	미국워싱턴주98039메디나노쓰이스트28번스트리트8049		
(74) 대리인	이병호		

심사청구 : 없음

(54) 폐암의 치료와 진단을 위한 화합물 및 이를 위한 방법

요약

본원에는 폐암의 치료와 진단을 위한 화합물 및 이를 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물에는 폐
종양 단백질의 일부분 이상을 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 이와 같은 폴리펩티드 또는 이와 같은
폴리펩티드를 암호화하는 DNA 분자를 포함하는 폐암의 면역요법용 백신 및 억제학적 조성물이 제공되고,
이와 함께 본 발명의 폴리펩티드를 제조하기 위한 DNA 분자도 제공된다.

색인어

폐암, 면역요법

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 폐암의 치료와 진단을 위한 조성물 및 이를 위한 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 폐 종양 조직에서 우선적으로 발현되는 뉴클레오타이드 서열과 이러한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 폴리펩티드에 관한 것이다.

배경기술

미국에서 암으로 사망하는 남녀중 폐암이 주요 원인이고, 1994년에는 대략 172,000명의 환자가 새로이 보고되었다. 진단시점에서의 암의 단계와 상관없이, 모든 폐암 환자가 5년간 생존할 수 있는 비율은 겨우 13%이다. 암이 국소적일 경우 환자의 5년간 생존율이 46%인 점과는 대조적이다. 하지만, 폐암이 전이되기 전에 발견될 확률은 16%에 불과하다.

폐암이 악화된 상태에 이를 때까지 종종 임상적 증상이 나타나지 않기 때문에 조기 발견이 곤란하다. 현재, 흉부 X-레이의 이용, 객담에 포함된 세포형 분석, 기관지 통로의 섬유광학 검사를 통하여 진단이 이루어진다. 치료 방법은 암의 종류 및 단계에 따라 결정되며, 이에에는 수술, 방사선요법 및/또는 화학요법 등이 있다. 폐암 치료에 대해 상당히 연구되었음에도 불구하고, 폐암은 아직 치료하기 어렵다.

따라서, 폐암에 대한 백신, 치료방법, 진단 기술에 있어서의 발전이 당업계에서 절실히 요구되고 있다.

본 발명의 요약

간단히 말하면, 본 발명은 폐암 치료를 위한 조성물 및 이를 위한 방법을 제공한다. 제1측면에서, 폐 종양 폴리펩티드를 암호화하는 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자가 제공되는데, 이러한 폴리뉴클레오타이드 분자는 다음 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다: (a) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제공된 서열; (b) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제공된 서열과 상보적인 서열; 및 (c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열.

제2측면에서, 폐 종양 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 적어도 포함하는 분리된 폴리펩티드가 제공된다. 구체예에서, 이러한 폴리펩티드는 다음 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제시된 서열; (b) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제시된 서열과 상보적인 서열; (c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성하는 서열.

관련된 측면에서, 본 발명의 폴리펩티드를 포함하는 발현벡터와 이러한 발현벡터에 의해 형질전환 또는 형질감염된 숙주세포가 제공된다. 바람직한 구체예에서, 숙주세포는 이. 콜라이(E. coli), 효모 또는 포유동물 세포중에서 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명의 제1 및 제2 폴리펩티드 또는 본 발명의 폴리펩티드와 공지된 폐 종양 항원을 포함하는 융합 단백질이 제공된다.

본 발명은 또한, 하나 이상의 상기 폴리펩티드, 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오타이드 분자와 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공할 뿐 아니라, 면역반응 증강제와 하나 이상의 상기 폴리펩티드, 융합 단백질 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 백신을 제공한다.

관련된 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의 상기 약제학적 조성물 및/또는 백신의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암의 진행을 억제하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 폐암의 면역진단 방법과 이러한 방법에 사용되는 키트를 제공한다. 폴리펩티드는 폐 종양 단백질 또는 보존성 치환 및/또는 변형에서만 상이한 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하며, 여기서 폐 종양 단백질은 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171에 제시된 서열과 이의 변이체로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 보유하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 폴리펩티드는 일반적으로 폐암의 진단 및 모니터링에 사용한다.

본 발명의 구체적 측면에서, 환자의 폐암을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 상기 폴리펩티드중 하나와 결합할 수 있는 결합제와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 샘플중에서 결합제와 결합하는 단백질 또는 폴리펩티드를 검출하는 단계. 바람직한 구체예에서, 결합제는 항체이고, 가장 바람직하게는 모노클로날 항체이다.

관련된 측면에서, 환자의 폐암의 진행을 모니터링하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 상기 폴리펩티드중 하나와 결합할 수 있는 결합제와 접촉시키는 단계; (b) 상기 샘플중에서 결합제와 결합하는 단백질 또는 폴리펩티드의 양을 측정하는 단계; (c) (a)와 (b) 단계를 반복하는 단계; 및 (d) (b)와 (c)단계에서 검출된 폴리펩티드의 양을 비교하는 단계.

관련된 측면에서, 본 발명은, 본 발명의 폴리펩티드에 결합하는 항체, 특히 모노클로날 항체뿐 아니라, 이러한 항체를 포함하는 진단키트, 이러한 항체를 이용하여 폐암의 진행을 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 폐암을 검출하는 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계; (b) 상기 샘플을 폴리머라제 연쇄반응에서 제1 및 제2 올리고뉴클레오타이드 프라이머(이의 하나 이상은 상기 폴리펩티드중 하나를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 대해 특이적이다)와 접촉시키는 단계; 및 (c) 제1 및 제2 올리고뉴클레오타이드 프라이머의 존재하에 증폭되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 상기 샘플중에서 검출하는 단계. 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 프라이머는, 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 161-164, 167, 168 및 171로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 10개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은 환자의 폐암을 검출하는 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계; (b) 상기 샘플을 상기 폴리펩티드중의 하나를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 대해 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브와 접촉시키는 단계; (c) 상기 올리고뉴클레오타이드 프로브와 하이브리드를 형성하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 상기 샘플중에서 검출하는 단계. 바람직하게는, 올리고뉴클레오타이드 프로브는, 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 161-164, 167, 168 및 171로 이루어진 그룹중에서 선택된 일부 서열을 보유하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 15개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함한다.

관련된 측면에서, 상기 올리고뉴클레오타이드 프로브 또는 프라이머를 포함하는 진단키트가 제공된다.

또 다른 측면에서, 환자의 폐암 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 환자로부터 PBMC를 수득하는 단계, PBMC를 본 발명의 폴리펩티드(또는 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)와 함께 배양하여 배양된 T 세포를 수득하는 단계, 및 배양된 T 세포를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한, 폐암 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 항원-제공 세포를 본 발명의 폴리펩티드(또는 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)와 함께 배양하여, 배양된 항원-제공 세포를 수득하는 단계, 및 배양된 T 세포를 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 항원-제공 세포는 수지상 세포와 대식세포로 이루어진 그룹중에서 선택된다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오타이드와 함께 배양한 T 세포 또는 항원-제공 세포를 포함하는 폐암 치료용 조성물이 제공된다. 본 발명의 이러한 측면과 기타 측면은 다음의 상세한 설명을 참고로 하면 확실히 알 수 있을 것이다. 본원에 기술된 모든 간행물은 각각이 개별적으로 인용된 바와 같이 이의 전문이 참고문헌으로서 인용된다.

발명의 상세한 설명

전술한 바와 같이, 본 발명은 일반적으로, 폐암의 치료와 진단을 위한 조성물 및 이를 위한 방법에 관한 것이다. 본원에 기술된 조성물에는 폴리펩티드, 융합 단백질, 폴리뉴클레오타이드 분자가 포함된다. 또한, 본 발명의 폴리펩티드에 결합하는 분자(항체 또는 이의 단편)도 본 발명에 포함된다. 이러한 분자를 "결합제"라고 칭한다.

한 측면에서, 본 발명은 사람 폐 종양 단백질의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 기술하며, 여기서, 폐 종양 단백질은, (a) 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171에 제시된 서열, (b) 상기 뉴클레오타이드 서열의 상보적인 서열, (c) 이러한 서열의 변이체로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함한다. 본원에서, "폴리펩티드"는 전장 단백질을 비롯하여, 아미노산 잔기가 펩티드 공유결합으로 연결된 임의 길이의 아미노산 쇄를 포함한다. 따라서, 상기 폐 종양 단백질의 일부분을 포함하는 폴리펩티드는 그 부분으로만 이루어질 수 있거나, 또는 그 부분은 추가 서열을 포함하는 더 큰 폴리펩티드내에 존재할 수 있다. 추가 서열은 고유 단백질로 부터 유래되거나 또는 이종성일 수 있으며, 이러한 서열은 면역반응성 및/또는 항원성일 수 있다(그러나, 반드시 그럴 필요는 없다). 후술한 바와 같이, 이러한 폴리펩티드는 폐 종양 조직으로부터 분리되거나, 합성 또는 재조합 수단에 의해 제조될 수 있다.

본원에서, 폐 종양 단백질의 "면역원성 부분"은 폐암에 걸린 환자에서 면역반응을 유도할 수 있는 부분으로서, 폐암 환자의 혈청중에 존재하는 항체와 결합할 수 있다. 이러한 면역원성 부분은 일반적으로 5개 이상의 아미노산 잔기, 더 바람직하게는 10개 이상의 아미노산 잔기, 가장 바람직하게는 20개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 본 명세서에 기술된 단백질의 면역원성 부분은 항체 결합분석으로 동정된다. 이러한 분석은 당업자에게 공지된 임의의 다양한 수단을 이용하여 수행한다(Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988). 예를 들면, 폴리펩티드를 고정 지지체(후술함)상에 고정시키고, 환자 혈청과 접촉시켜, 혈청내 항체와 고정된 폴리펩티드와 결합되도록 한다. 결합되지 않은 항체를 제거하고, 결합된 항체는, 예를 들어, ¹²⁵I-표지된 단백질 A를 이용하여 검출한다. 대안으로, 폴리펩티드를 이용하여, 폐암 환자의 혈액 또는 다른 체액에서 당해 폴리펩티드의 검출에 사용할 수 있는 모노클로날 항체와 폴리클로날 항체를 제조할 수 있다. 공지된 서열의 면역원성 부분을 제조하고, 동정하는 방법은 당분야에 익히 공지되어 있으며, 이에는 문헌 [Paul, Fundamental Immunology, 3rd ed., Raven Press, 1993, pp.243-247]에 요약된 기술이 포함된다.

본 명세서에서, "폴리뉴클레오타이드"는 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 염기의 일본쇄 또는 이본쇄 중합체를 의미하며, 이에에는 DNA와 이에 상응하는 RNA 분자(HnRNA와 mRNA 분자 포함, 센스 및 안티-센스 쇄 모두 포함), cDNA, 게놈 DNA, 재조합 DNA가 포함될 뿐 아니라, 전부 또는 일부 합성된 폴리뉴클레오타이드가 포함된다. HnRNA 분자는 인트론을 보유하고, 일반적으로 DNA 분자와 일-대-일로 대응한다. mRNA 분자는 인트론이 잘려나간 DNA 분자와 HnRNA에 상응한다. 폴리뉴클레오타이드는 전체 유전자 또는 이의 일부로 이루어진다. 작동가능 안티-센스 폴리뉴클레오타이드는 상응하는 폴리뉴클레오타이드의 단편을 포함할 수 있으므로, "폴리뉴클레오타이드"의 정의에는 이와 같은 작동가능 안티-센스 단편이 모두 포함된다.

본 발명의 조성물 및 방법에는 상기 폴리펩티드와 폴리뉴클레오타이드의 변이체가 포함된다. 본원에서 폴리펩티드 "변이체"는 단지 보존적 치환 및/또는 변형에 있어서만 상기 폴리펩티드와 상이하여, 상기 폴리펩티드의 치료학적, 항원성 및/또는 면역원성 특성을 보유하는 폴리펩티드이다. 바람직한 구체예에서, 변이체 폴리펩티드는 5개 이하의 아미노산의 치환, 결실 또는 첨가 등으로 인하여 동정된 서열과는 상이

하다. 이러한 변이체는 일반적으로, 상기 폴리펩티드 서열중 하나를 변형시키고, 본원에 기술된 대표적인 방법을 이용하여 변형된 폴리펩티드의 항원성 특성을 평가함으로써 동정될 수 있다. 폴리펩티드 변이체는 동정된 폴리펩티드와는 70%이상, 바람직하게는 90%이상, 가장 바람직하게는 95%이상의 동일성을 갖는다.

본 명세서에서 "보존성 치환"은 아미노산이 유사한 특성을 갖는 다른 아미노산으로 치환된 것으로서, 펩티드 화학분야의 당업자는 폴리펩티드의 이차 구조와 수치(水治) 특성이 실질적으로 변하지 않으리라 예상할 수 있다. 일반적으로, 다음의 아미노산 그룹이 보존성 변화를 나타낸다: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; 및 (5) phe, tyr, trp, his.

변이체는 폴리펩티드의 항원성 특성, 이차 구조, 수치(水治) 특성에 대해 최소한의 영향을 끼치는 아미노산의 결실 또는 첨가를 포함한 다른 변형을 가진다. 예를 들면, 폴리펩티드는 해독과 동시에 또는 해독 후 단백질의 전달을 주도하는 단백질의 N-말단의 시그널(또는 리드)서열에 접합될 수 있다. 폴리펩티드는 또한, 링커, 폴리펩티드(예: poly-His)의 합성, 정제 또는 동정을 용이하게 하는 기타 서열에 접합시키거나, 또는 폴리펩티드의 결합을 강화하기 위해 고정 지지체에 접합시킬 수 있다. 예를 들면, 폴리펩티드는 면역글로불린 Fc 영역에 접합될 수 있다.

뉴클레오티드 "변이체"는 하나 이상의 뉴클레오티드가 결실, 치환 또는 첨가된, 상기 뉴클레오티드 서열과는 상이한 서열이다. 이러한 변형은 올리고뉴클레오티드-특정 부위-돌연변이유발(Adelman et al., DNA, 2:183, 1983)과 같은 표준 돌연변이 유발 기술을 이용하여 쉽게 도입될 수 있다. 뉴클레오티드 변이체는 자연 발생의 대립유전자 변이체 또는 비-자연발생의 변이체이다. 변이체 뉴클레오티드는 제시된 서열과 바람직하게는 70%, 더 바람직하게는 80%, 가장 바람직하게는 90%의 동일성을 보인다(후술하는 바와 같이 측정됨).

본 발명에 의해 제공된 항원에는 본원에서 구체적으로 제시된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열과 실질적으로 상동성인 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 변이체가 포함된다. 본원에서 "실질적인 상동성"은 적당히 엄격한 조건하에서 하이브리드를 형성할 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 적당히 엄격한 조건에는 5X SSC, 0.5% SDS, 1.0mM EDTA(pH8.0)의 용액으로 예비세척; 밤새 50°C 내지 65°C에서 5X SSC로, 또는 중간 상동성을 위하여 45°C에서, 0.5X SSC로 하이브리드 형성; 이어서, 0.1% SDS를 함유한 2X, 0.5X, 0.2X SSC로 65°C에서 20분 동안 2회 세척이 포함된다. 이러한 하이브리드를 형성하는 폴리뉴클레오티드 서열도 본 발명의 범위에 속하고, 또한, 유전암호 축퇴성으로 인해 하이브리드를 형성하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 면역원성 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열도 마찬가지다.

2개의 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은 두 서열사이의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 서열이, 후술한 바와 같이 최대한 상응하도록 배열시켜 동일한 경우, "동일"한다고 한다. 두 서열간의 비교는 통상 비교 윈도우상에서의 서열의 비교를 통해 수행하여, 서열 유사성의 국소 영역을 동정하고 비교한다. 본 명세서에서 "비교 윈도우"는 20개 이상, 일반적으로 30 내지 75개, 40 내지 50개의 연속 위치의 절편을 의미하는데, 이를 통해, 두 서열을 최적으로 배열한 후, 임의의 서열과 연속 위치의 수가 동일한 참고 서열을 비교할 수 있다.

비교를 위한 서열의 최적 배열은 생략성 변수를 이용하여 생물정보학 소프트웨어의 Lasergene 셋트중 Megalign 프로그램(DNASTAR, Inc., Madison, WI)을 이용하여 수행한다. 이 프로그램은 다음의 참고문헌에 기술된 몇 가지 배열계획을 구체적으로 제시한다: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins-Matrices for detecting distant relationship. In Dayhoff, M.O.(ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J.(1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenies pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M.(1989) Fast and sensitive multiple sequence alignments on a microcomputer CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) Optimal alignments in linear space CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D.. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M.(1987) The neighbor joining method. A new method for reconstructing phylogenetic trees Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy-the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J. (1983) Rapid similarity searches of nucleic acid and protein data banks Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730.

바람직하게는, "서열 동일성 퍼센트"는 20개 이상 위치의 비교 윈도우상에서, 최적 배열된 2개의 서열을 비교하여 결정하는데, 여기서, 비교 윈도우상의 폴리뉴클레오티드 서열 영역은, 두 서열의 최적배열을 위한 참고서열(이는 첨가 또는 결실을 포함하지 않는다)에 비하여 20퍼센트 미만, 일반적으로 5 내지 15 퍼센트 또는 10 내지 12 퍼센트의 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 양 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 존재하는 위치의 수를 측정하여 일치된 위치의 수를 산출하고, 일치된 위치의 수를 참고서열의 전체 위치의 수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 그 값에 100을 곱하여 서열 동일성의 퍼센트를 산출하여, 상기 퍼센트를 계산한다.

본 명세서에 제시된 뉴클레오티드 서열을 암호화하는 유전자의 대립유전자 또한, 본 발명의 범위에 속한다. 본 명세서에서 "대립유전자" 또는 "대립유전자 서열"은 핵산 서열중의 하나 이상의 돌연변이로 형성된 유전자의 또다른 형을 말한다. 대립유전자는 구조 또는 기능이 변형되거나 변형되지 않은 변형 mRNA 또는 폴리펩티드를 생성시킬 수 있다. 임의의 유전자는 대립유전자형이 없거나, 하나 또는 다수의 대립유전자형을 보유할 수 있다. 대립유전자를 발생시키는 통상적인 돌연변이성 변화는 일반적으로, 뉴클레오티드의 자연적 결실, 첨가 또는 치환으로 인한 것이다. 이들 변화의 각 유형은 소정의 서열에서 1회 이상, 단독으로 또는 다른 변화 유형과 함께 발생된다.

면역반응성을 보유한 폐 종양 폴리펩티드의 경우, 변이체는 상기 폴리펩티드중 하나의 아미노산 서열을 변형시켜, 변형된 폴리펩티드의 면역반응성을 평가하여 동정할 수 있다. 진단성 결합제 생산에 유용한

폐 종양 폴리펩티드의 경우, 변이체는 항체는 폐양의 존재 또는 부재를 검출하는 항체를 발생시키는 변형된 폴리펩티드의 능력을 평가하여 동정할 수 있다. 이러한 변형된 서열은 본 명세서에 기술된 대표적인 방법을 이용하여, 제조하고 시험한다.

본 발명의 폐 종양 폴리펩티드와 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자는 당분야에 공지된 다양한 방법을 이용하여 폐 종양 조직으로부터 분리할 수 있다. 본 발명의 폐 종양 단백질중 하나를 암호화하는 유전자(또는 이의 일부)에 상응하는 폴리뉴클레오타이드 서열은 후술한 공제 기술을 이용하여 폐 종양 cDNA 라이브러리로부터 분리할 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드 서열의 예는 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168, 171에 제시되어 있다. 수득한 부분적인 폴리뉴클레오타이드 서열을 이용하여, 당분야에 공지된 기술에 의해 폴리머라제 연쇄반응(PCR)으로 사람 게놈 DNA 라이브러리 또는 폐 종양 cDNA 라이브러리로부터 전장 폴리뉴클레오타이드 서열 증폭을 위한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 고안할 수 있다(Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263, 1987; Erlich ed., PCR Technology, Stockton Press, NY, 1989). 이러한 방법의 경우, 서열-특이적 프라이머는 본원에 제공된 뉴클레오타이드 서열을 기초로 하여 고안할 수 있으며, 이는 합성하거나 구매할 수 있다.

증폭된 영역을 이용하여, 공지된 기술로 적당한 라이브러리(예: 폐 종양 cDNA 라이브러리)로부터 전장 유전자를 분리할 수 있다. 이러한 기술에서, 라이브러리(cDNA 또는 게놈)는 증폭에 적합한 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 프로브 또는 프라이머를 이용하여 선별한다. 바람직하게는, 라이브러리는 큰 분자를 포함할 수 있는 크기로 선별한다. 무작위 증폭된 라이브러리는 유전자의 5'와 상류영역을 동정하는데 바람직하다. 게놈 라이브러리는 인트론을 획득하고, 5' 서열을 연장하는데 적합하다.

하이브리드 형성 기술의 경우, 부분 서열은 공지된 기술을 이용하여 표지화한다(예, 틸(nick)-해독 또는 ³²P로 말단-표지). 이어서, 박테리아 또는 박테리오파아지 라이브러리는 변성된 박테리아 콜로니(또는 파아지 플라크를 함유한 로온(lawn))을 함유한 필터를 표지된 프로브와 하이브리드를 형성시켜 스크리닝한다(Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY 1989). 하이브리드형성 콜로니 또는 플라크를 선별하고, 증대시키고, 추가 분석을 위한 DNA를 분리한다. 부분서열에서 얻은 프라이머와 벡터에서 얻은 프라이머를 이용하여 PCR을 수행하여 추가된 서열의 양을 측정하기 위하여, cDNA 클론을 분석한다. 제한 지도와 부분 서열을 제조하여 하나 이상의 중첩 클론을 동정한다. 표준 기술을 이용하여 완전한 서열을 결정하는데, 이러한 기술에는 일련의 겔손 클론을 제조하는 것이 포함된다. 생성된 중첩 서열을 하나의 연속 서열로 조합한다. 공지된 기술을 이용하여 적당한 단편을 결합시켜 전장 cDNA 분자를 제조할 수 있다.

대안으로, 부분 cDNA 서열로부터 전장 암호 서열을 수득하는 여러가지 증폭 기술이 있다. 이러한 기술중에서, 주로 PCR를 통해 증폭을 수행한다. 각종 시판되고 있는 키트를 이용하여 증폭 단계를 수행할 수 있다. 프라이머는 당분야에 공지된 기술을 이용하여 고안하고(Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263, 1987; Erlich ed., PCR Technology, Stockton Press, NY, 1989), 당분야에 공지된 소프트웨어를 사용할 수도 있다. 프라이머는 22 내지 30개의 뉴클레오타이드이고, 50%이상의 GC 함량을 보유하고, 약 68°C 내지 72°C의 온도에서 표적서열에 어닐링한다. 증폭된 영역을 전술한 바와 같이 서열분석하고, 중첩 서열을 연속 서열로 조합한다.

이러한 증폭 기술중 하나가 역 PCR(Triglia et al., Nucl. Acids Res. 16:8186, 1988)이며, 이 기술은 제한 효소를 이용하여 유전자의 공지된 부위에 단편을 제조한다. 단편을 분자내 결합으로 환형으로 만들고, 이를 PCR 유형으로 사용하는데, 이때 분기성 프라이머는 공지된 부위에서 얻는다. 대체 방법에서, 링커 서열에 대한 프라이머와 공지된 부위에 특이적인 프라이머로 증폭하여 부분 서열에 인접한 서열을 복구한다. 증폭된 서열을 일반적으로, 동일한 링커 프라이머와 공지된 부위에 특이적인 제 2 프라이머로 2차 증폭시킨다. 이러한 과정을 변형한, 공지된 서열로부터 반대 방향으로 연장을 개시하는 2개의 프라이머를 사용하는 방법은 WO 96/38591에 기술되어 있다. 추가 기술에는 캡처(capture)

PCR(Lagerstrom et al., PCR Methods Applic. 1:111-19, 1991)과 워킹(walking) PCR(Parker et al., Nucl. Acids. Res. 19:3055-60, 1991)이 포함된다. DNA, rRNA 또는 mRNA를 증폭시키는데 사용할 수 있는 다른 방법으로는 전사-매개된 증폭(또는 TMA)이 있다(PCT/US91/03184). 이러한 자가촉매적 및 등온성 비-PCR계 방법에는 2개의 프라이머와 2개의 효소 (RNA 폴리머라제와 역전사효소)가 사용된다. 하나의 프라이머는 RNA 폴리머라제에 대한 프로모터 서열을 가진다. 제 1 증폭에서, 프로모터-프라이머는 한정된 위치에서, 표적 rRNA와 하이브리드를 형성한다. 역전사효소는 프로모터-프라이머의 3' 말단으로부터 연장하여 표적 rRNA의 DNA 복사체를 제조한다. 생성된 복합체중의 RNA는 분해되고, 제 2 프라이머는 DNA 복사체와 결합한다. 프라이머 말단에서부터 역전사효소를 이용하여 새로운 DNA 쇄를 합성하여, 이본쇄 DNA를 제조한다. RNA 폴리머라제는 DNA 주형상의 프로모터 서열을 인식하여 전사를 개시한다. 각각 새롭게 합성된 RNA 앰플리콘(amplicon)은 TMA 과정에 다시 관여하고, 새로운 복제를 위한 주형 역할을 하여, RNA 앰플리콘을 기하급수적으로 증가시킨다. 증폭을 이용하는 다른 방법을 사용하여 전장 cDNA 서열을 수득할 수 있다.

예를 들면, GenBank로부터 입수가 가능한, 발현된 서열 태그(EST) 데이터 베이스에서 제공된 서열을 분석하여, 전장 cDNA를 수득할 수 있다. 중첩 EST에 대한 검색은 일반적으로, 공지된 프로그램(예, NCB1 BLAST 검색)을 이용하여 수행하며, 이러한 EST는 연속 전장 서열을 제조하는데 사용될 수 있다.

일단 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열이 수득되면, 폴리뉴클레오타이드 서열을 발현 벡터내로 삽입하고, 상기 폴리뉴클레오타이드 서열을 적당한 숙주에서 발현시켜, 상기 폴리펩티드를 재조합으로 생산할 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 다양한 발현벡터를 이용하여 본 발명의 재조합 폴리펩티드를 발현시킬 수 있다. 재조합 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 또는 형질감염된 임의의 적당한 숙주세포에서 발현시킬 수 있다. 적당한 숙주 세포에는 원핵생물, 효모, 곤충, 고등 진핵생물 세포가 포함된다. 바람직하게는, 이. 콜라이(E. coli), 효모 또는 포유동물의 세포주(예: COS 또는 CHO 세포)를 숙주세포로 사용한다. 이렇게 발현된 폴리뉴클레오타이드 서열은 자연발생적 폴리펩티드, 자연발생적 폴리펩티드의 일부 또는 이의 다른 변이체를 암호화할 수 있다. 재조합 폴리펩티드를 분비하는 적당한 숙주/벡터계의 상층액을 먼저, 시판되는 필터를 이용하여

농축시킨다. 이어서, 농축물을 친화성 매트릭스 또는 이온 교환 수지와 같은 적당한 정제 매트릭스에 가한다. 최종적으로, 하나 이상의 역상 HPLC 단계를 이용하여, 재조합 폴리펩티드를 추가 정제할 수 있다.

본 명세서에 기술된 폐 종양 펩티드는 또한, 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 약 100개 미만의 아미노산, 일반적으로 약 50개 미만의 아미노산을 보유한 합성 폴리펩티드는 당업자에게 익히 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 이러한 폴리펩티드는 Merrifield 고형-상 합성 방법과 같은 시중에서 이용가능한 임의의 고형-상 기술을 이용하여 합성할 수 있으며, 이를 통해 아미노산은 연장되는 아미노산 쇄에 순차적으로 첨가된다(Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2146, 1963). 폴리펩티드의 자동 합성을 위한 장치는 Perkin Elmer/Applied BioSystems Division(Foster City, CA)과 같은 공급업자로부터 시판되고 있으며, 제조업자의 지시에 따라 작동시킬 수 있다.

또한, 폐 종양 항원은 T 세포 발현 클로닝으로 동정할 수 있다. 종양 특이적 T 세포는 사람 환자로부터 외과적으로 절개된 종양에서 수득한다. 종양 특이적 T 세포를 분리하고 특성을 결정하는 방법에서, 절개된 종양은 잘게 자르고, 몇 시간동안 효소로 분해하여 종양세포와 침윤 림프구(종양 침윤 T 세포 또는 TIL)를 방출시킨다. 세포를 HBSS 완충액으로 세척하고, Ficoll(100%/75%/HBSS) 불연속 구배상에 통과시켜 비-생존 세포로부터 종양 세포와 림프구를 분리한다. 경계면으로부터 2개의 밴드를 수거한다: 75%/HBSS 경계면의 상층 밴드는 주로 종양 세포를 포함하는 반면, 100%/75%/HBSS 경계면의 하층 밴드는 주로 림프구를 포함한다. TIL은 바람직하게는, 10ng/ml IL-7과 100U/ml IL-2를 보충한 배양배지에서 당 분야에 공지된 기술로 배양하여 증대시키거나, 또는 달리 안티-CD3 모노클로날 항체(OKT3)를 미리 흡착시킨 조직배양 평판에서 배양하여 증대시킨다. 생성된 TIL 배양물은 FACS로 분석하여, CD8+T 세포(개체군의 90% 초과)가 대다수임을 확인한다.

또한, 종양세포는 당분야에 익히 공지된 표준기술을 이용한 배양으로 증대시켜, 종양 세포주를 확립하고, 이후 이는 면역조직화학분석에 의해 폐암종 세포로 확인된다. 종양 세포주를 레트로바이러스 벡터로 형질변형시켜 사람 CD80을 발현시킨다. FACS 분석으로 CD80, 제I형과 제II형 MHC 분자의 발현이 상당한 수준이라는 것을 확인함으로써 종양 세포주의 특성을 추가로 밝힐 수 있다.

TIL계의 폐암에 대한 특이성은 INF- γ 및/또는 TNF- α 사이토킨 방출 분석으로 확인한다. 예를 들면, 21일 배양물로부터의 TIL 세포를, 자가 종양세포 또는 동종 종양 세포, EBV-불멸화 LCL, 또는 대조군 세포주 Daudi와 K562와 함께 공동-배양하고, 배양 상층액을 ELISA로 사이토킨의 존재에 대해 모니터링한다. 종양 또는 음성 대조군 세포의 존재하에 이들 특이적 사이토킨이 발현된다는 것은 TIL계가 종양 특이적이고, 자가성 MHC 분자에 의해 제공된 종양 항원을 잠재적으로 인식한다는 것을 암시한다.

특성화된 종양-특이적 TIL계를 당분야에 공지된 방법으로 증대시켜 클로닝할 수 있다. 예를 들면, TIL계는 가용성 항-CD3 항체를 이용하여, 20U/ml IL-2의 존재하에 조사된 EBV-형질전환된 LCL과 PBL 공급 세포와 함께 배양하여 T 세포 발현 클로닝에 적합한 수량으로 증대시킬 수 있다. 증대된 TIL계로부터 제한 효소 표준기술을 이용하여 클론을 제조할 수 있다. 특히, TIL 세포를, 96-웰의 U자형 바닥 평판에, 0.5 세포/웰로 시딩(seeding)하고, 50U/ml IL-2의 존재하에 CD-80-형질도입된 자가성 종양세포, EBV 형질전환된 LCL, 및 PBL 공급 세포로 자극한다. 이들 클론을 ^{51}Cr 미소세포독성과 IFN- γ 생물분석으로 종양 특이성에 대해 추가로 분석할 수 있다. 또한, TIL 클론에 의해 인식되는 MHC 제한 인자는 당분야에 공지된 항체 차단 연구로 결정할 수 있다.

전술한 CTL계 또는 클론을 사용하여, 종양 특이적 항원을 동정할 수 있다. 예를 들면, 환자의 자가 섬유아세포종 또는 LCL을, 폐 종양 cDNA로부터 유래한 폴리뉴클레오티드 단편으로 형질감염시키거나 또는 형질변형시킬 수 있다. MHC와 관련하여 종양 폴리펩티드를 발현하는 표적세포는 CTL 계 또는 클론에 의해 인식되고, 이를 통해 T-세포 활성화가 이루어지는데, 이는 사이토킨 검출 분석으로 모니터링될 수 있다. 표적세포에 의해 발현되고, 종양-특이적 CTL에 의해 인식되는 종양 유전자는 전술한 기술을 이용하여 분리한다. 일반적으로, 제조방법에 상관없이, 본원에 기술된 폴리펩티드를 분리된, 실질적으로 순수한 형태(즉, 폴리펩티드는 아미노산 조성과 일차 서열 분석에 의해 측정된 바와 같이 일정하다)로 수득한다. 폴리펩티드는 바람직하게는 90%이상, 더 바람직하게는 95%이상, 가장 바람직하게는 99%이상 순수하다. 후술한 바람직한 구체예에서, 실질적으로 순수한 폴리펩티드는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 방법에 이용하기 위한 약제학적 조성물 또는 백신에 혼입된다.

관련 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 및 제2 폴리펩티드, 또는 달리, 본 발명의 폴리펩티드 및 공지된 폐 종양 항원을 포함하는 융합 단백질과 이러한 융합 단백질의 변이체를 함께 제공한다. 본 발명의 융합 단백질은 제1 및 제2 폴리펩티드 사이에 링커 펩티드를 포함할 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니다.

본 발명의 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열은 제1 및 제2 폴리펩티드를 암호화하는 각각의 폴리뉴클레오티드 서열을 적합한 발현 벡터내로 조합하기 위하여 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 작제한다. 제1 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 서열의 3' 말단을 펩티드 링커의 존재 또는 부재하에서 제2 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 서열의 5' 말단에 결합시킴으로써, 상기 서열의 판독 프레임은, 제1 및 제2 폴리펩티드 모두의 생물학적 활성을 보유하는 단일 융합 단백질로의 상기 두 개의 DNA 서열의 mRNA 해독이 가능한 상태가 된다.

펩티드 링커 서열을 사용하여 각각의 폴리펩티드가 이의 2차 및 3차 구조로 접힐 수 있기에 충분한 거리로 제1 및 제2 폴리펩티드를 분리시킬 수 있다. 상기 펩티드 링커 서열을 당해 분야에 익히 공지된 표준 기술을 사용하여 융합 단백질내에 혼입시킨다. 적합한 펩티드 링커 서열은 다음 인자들에 기초하여 선택할 수 있다: (1) 변경가능한 연장된 형태를 수용할 수 있는 능력; (2) 제1 및 제2 폴리펩티드 상의 작용성 에피토프와 상호작용할 수 있는 2차 구조를 수용할 수 있는 능력; 및 (3) 폴리펩티드 작용성 에피토프와 반응할 수 있는 소수성 또는 하전된 잔기들의 결핍. 바람직한 펩티드 링커 서열은 Gly, Asn 및 Ser 잔기를 함유한다. Thr 및 Ala 같은 거의 중성인 다른 아미노산들을 또한 링커 서열로서 사용할 수 있다. 링커로서 유용하게 사용할 수 있는 아미노산 서열은 문헌[Maratea et al., Gene 40:39-46, 1985; Murphy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258-8262, 1986; 미국 특허 제4,935,233호 및 미국 특허 제4,751,180호]에 기술된 것들을 포함한다. 링커 서열은 약 1 내지 약 50개 아미노산의 길이일 수 있다.

제1 및 제2 폴리펩티드가 작용성 도메인을 분리시켜 공간적 간섭을 방지하는데 사용될 수 있는 비-필수 N-말단 아미노산 영역을 가지는 경우, 펩티드 서열은 필요하지 않다.

결합된 폴리뉴클레오티드 서열을 적합한 전사성 또는 해독성 조절 인자에 작동적으로 연결시킨다. 폴리뉴클레오티드 발현에 관여하는 조절 인자는 제1 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 서열의 5'쪽에만 위치한다. 유사하게, 종결 코돈이 해독을 종결시키는데 필요하며, 전사 종결 시그널은 제2 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 서열의 3'쪽에만 존재한다.

본 발명의 폴리펩티드와 함께 관련이 없는 면역원성 단백질을 포함하는 융합 단백질이 또한 제공된다. 바람직하게는, 상기 면역원성 단백질은 면역학적 기억 반응(recall response)을 유도할 수 있다. 상기 단백질의 예는 파상풍, 결핵 및 간염 단백질을 포함한다[예를 들면, 참조: Stoute et al. New Engl. J. Med. 336: 86-91(1997)].

면역원성 부분 또는 폐 종양 단백질을 포함하는 폴리펩티드는 일반적으로 폐 종양 치료용으로 사용될 수 있으며, 이때 상기 폴리펩티드는 폐 종양 세포에 대한 환자 자신의 면역 반응을 자극한다. 따라서, 본 발명은 환자에서 폐 종양의 면역학적 치료를 위해 본원에 기술된 하나 이상의 화합물(이는 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 또는 융합 단백질일 수 있다)을 사용하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "환자"는 임의의 온혈 동물, 바람직하게는 사람을 의미한다. 환자는 질환으로 고통받을 수 있거나, 검출할만한 질환에 걸리지 않을 수도 있다. 따라서, 본원에서 기술되는 화합물을 사용하여 폐암을 치료하거나 폐암의 진행을 억제할 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 1차 종양의 외과적 제거 및/또는 방사선 요법 및 통상적인 화학적 약제의 투여에 의한 치료 전 또는 후에 투여된다.

상기 측면에서, 본 발명의 폴리펩티드는 일반적으로 억제학적 조성물 또는 백신내에 존재한다. 억제학적 조성물은 하나 이상의 상기 서열(또는 이의 변이체)을 함유할 수 있는 하나 이상의 폴리펩티드, 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 백신은 하나 이상의 상기 폴리펩티드, 및 외인성 항원에 대해 면역반응을 유도할 수 있는 비특이적 면역 반응 증강제를 포함할 수 있다. 비특이적 면역반응 증강제의 예에는 애췌번트, 생분해성 미소구(예를 들면, 폴리락트산 갈락타이드) 또는 리포좀(이의 안으로 폴리펩티드가 혼입된다)이 포함된다. 억제학적 조성물 및 백신은 또한 상기된 바와 같이 융합 단백질내로 혼입되거나(즉, 다수의 에피토프를 함유하는 단일 폴리펩티드) 각각의 폴리펩티드내에 존재하는, 폐 종양 항원의 다른 에피토프를 함유할 수 있다.

대안적으로, 억제학적 조성물 또는 백신은 하나 이상의 폴리펩티드 및/또는 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있으므로, 상기 폴리펩티드는 원 위치에 생성된다. 상기 억제학적 조성물 및 백신에서, 폴리뉴클레오티드는 핵산 발현 시스템, 박테리아 및 바이러스 발현 시스템을 포함하는, 당업자에게 공지된 다양한 전달 시스템 중 하나내에 존재할 수 있다. 적합한 핵산 발현 시스템은 환자에서 발현을 위해 필요한 폴리뉴클레오티드 서열(예: 적합한 프로모터)을 함유한다. 박테리아 전달 시스템은 이의 세포 표면상에 폐 세포 항원의 에피토프를 발현하는 박테리아(예: 바실러스-칼메테-구에린(Bacillus-Calmette-Guerrin))의 투여를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 바이러스 발현 시스템(예를 들면, 중두 바이러스 또는 다른 발진 바이러스, 레트로바이러스, 또는 아데노바이러스)을 사용하여 도입할 수 있으며, 이는 비-병원성(병원성 결여), 복제능 바이러스의 사용과 관련된다. 적합한 시스템은 예를 들면, 문헌[Fisher-Hoch et al., PNAS 86:317-321, 1989; Flexner et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 569:86-103, 1989; Flexner et al., Vaccine 8:17-21, 1990; 미국 특허 제4,603,112호, 제4,769,330호 및 제5,017,487호; WO 제89/01973호; 미국 특허 제4,777,127호; 영국 특허 제2,200,651호; EP 제0,345,242호; WO 제91/02805호; Berkner, Biotechniques 6:616-627, 1988; Rosenfeld et al., Science 252:431-434, 1991; Kolis et al., PNAS 91:215-219, 1994; Kass-Eisler et al., PNAS 90:11498-11502, 1993; Guzman et al., Circulation 88:2838-2848, 1993; and Guzman et al., Cir. Res. 73:1202-1207, 1993]에 기술되어 있다. 폴리뉴클레오티드를 상기 발현 시스템내로 도입하는 기술은 당업자에게 익히 공지되어 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 예를 들면, 문헌[PCT 공보 WO 제90/11092호, 및 Ulmer et al., Science 259:1745-1749, 1993, reviewed by Cohen, Science 259:1691-1692, 1993]에 기술된 바와 같이, "나상형"일 수 있다. 나상형의 폴리뉴클레오티드의 흡수는 폴리뉴클레오티드를 생분해성 비드에 피복함으로써 증가될 수 있으며, 상기 비드는 세포내로 효과적으로 수송된다.

투여량 뿐만 아니라 투여 경로 및 투여 빈도는 개체별로 다양하고 다른 질환의 면역 치료법에서 현재 사용되는 것들과 일치한다. 일반적으로, 억제학적 조성물 및 백신은 주사(예를 들면, 피부내, 근육내, 정맥내 또는 피하로), 비내로(예를 들면, 흡입에 의해) 또는 경구적으로 투여될 수 있다. 3 내지 24주의 기간 동안 1 내지 10회의 투여로 투여할 수 있다. 바람직하게는 3개월 간격으로 4회 투여하고 이후, 주기적으로 부스터 투여를 수행할 수 있다. 대안적인 프로토콜들이 개별적인 환자에 있어서는 적합할 수 있다. 적합한 투여량은 치료받은 환자에서 폐 종양 세포에 대한 면역 반응(세포성 및/또는 체액성)을 유도하기에 충분한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 양이다. 적합한 면역 반응은 기저(즉, 치료하지 않은) 수준의 10 내지 50% 이상이다. 일반적으로, 투여량에 존재하는(또는 투여량중의 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 원 위치에 생산되는) 폴리펩티드의 양은 숙주 1kg 당 약 1pg 내지 약 100mg, 전형적으로는 약 10pg 내지 약 1mg, 및 바람직하게는 약 100pg 내지 약 1μg이다. 적합한 투여량 크기는 환자의 체격에 따라 다양하지만, 전형적으로는 약 0.01ml 내지 약 5ml이다.

당업자에게 공지된 임의의 적합한 담체를 본 발명의 억제학적 조성물에서 사용할 수 있으며, 담체의 유형은 투여 형태에 따라서 다양할 것이다. 피하 주사 같은 비경구적 투여에 있어서, 담체는 바람직하게는 물, 염수, 알콜, 지질, 왁스 및/또는 완충액을 포함한다. 경구 투여에 있어서, 상기 담체, 또는 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로오스, 글루코오스, 슈크로오스 및/또는 탄산 마그네슘 같은 고형 담체 중 하나를 포함할 수 있다. 생분해성 미소구(예를 들면, 폴리락트산 글리콜라이드)를 또한 본 발명의 억제학적 조성물용 담체로서 사용할 수 있다. 적합한 생분해성 미소구는 문헌[미국 특허 제4,897,268호 및 제5,075,109호]에 기술되어 있다.

다양한 면역 반응 증강제 중 하나를 본 발명의 백신에서 사용할 수 있다. 예를 들면, 애췌번트가 포함될 수 있다. 대부분의 애췌번트는 수산화 알루미늄 또는 석유 같은, 신속한 분해대사로부터 항원을 보호하기 위해 고안된 화합물, 및 지질 A, 보르델라 퍼투시스(Bordetella pertussis) 또는 미코박테리움 투베르쿨

로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)와 같은 면역 반응의 비특이적인 자극제를 함유한다. 상기 애주번트는 예를 들면, 프로인트 불완전 애주번트(Freund's Incomplete Adjuvant) 및 완전 애주번트(Complete Adjuvant)(제조원: Difco Laboratories, Detroit, MI), 및 머크 애주번트 65(Merck Adjuvant 65)(제조원: Merck and Company, Inc., Rahway, NJ)로서 시판중이다. 본원에서 기술되는 폴리펩티드는 또한 암 치료를 위한 양자 면역 요법(adoptive immunotherapy)에서 사용할 수 있다. 양자 면역 요법은 크게 능동 면역 요법 또는 수동 면역 요법 중 하나로 분류될 수 있다. 능동 면역 요법에서, 치료는 면역 반응-변형제(예를 들면, 종양 백신, 박테리아 애주번트, 및/또는 사이토킨)의 투여로 종양에 대해 반응하는 내인성 숙주 면역계의 생체내 자극에 의존한다.

수동 면역 요법에서, 치료는 직접적으로 또는 간접적으로 항암 효과를 매개할 수 있지만 온전한 숙주 면역계에 의존할 필요가 없는, 확립된 종양-면역 활성을 가진 생물학적 제제(효과세포(effector cell) 또는 항체)의 전달과 관련된다. 효과세포의 예는 T 임파구(예를 들면, CD8+ 세포독성 T-임파구, CD4+ T-헬퍼, 종양-침윤 임파구), 킬러 세포(천연 킬러 세포, 림포킨-활성화된 킬러 세포), B 세포, 또는 기술된 항원을 발현하는 항원-제공 세포(수지상 세포 및 대식세포)를 포함한다. 본원에 기술된 폴리펩티드는 수동 면역 요법을 위한 항체 또는 항-이디오타입 항체(미국 특허 제4,918,164호에서와 같이)를 생산하는데 사용될 수 있다.

양자 면역 요법용으로 적합한 수의 T-세포를 획득하는 주요 방법은 시험관내에서 면역 T-세포를 성장시키는 것이다. 생체내 항원 인식 기억을 가진 단일 항원-특이적인 T-세포를 수 십억개로 증식시키기 위한 배양 조건은 당해 분야에 익히 공지되어 있다. 이러한 시험관내 배양 조건은 전형적으로 종종 IL-2 같은 사이토킨, 및 비-분리성 공급 세포(non-dividing feeder cell)의 존재하에 항원을 사용한 간헐적인 자극을 사용한다. 상기 주지된 바와 같이, 본원에서 기술되는 면역반응성 폴리펩티드는 면역요법으로 충분한 수의 세포를 생산하기 위해서 항원-특이적인 T-세포 배양물을 신속하게 증식시키는데 사용될 수 있다. 특히, 수지상 세포, 대식 세포 또는 B-세포와 같은 항원-제공 세포는 면역반응성 폴리펩티드를 사용하여 펄스표지화하거나, 당해 분야에 익히 공지된 각종 표준 기술을 사용하여 폴리뉴클레오티드 서열(들)을 항원-제공 세포에 도입할 수 있다. 예를 들면, 항원-제공 세포는 폴리뉴클레오티드 서열로 형질감염 또는 형질변형시킬 수 있는데, 상기 서열은 발현을 증가시키는데 적합한 프로모터 영역을 포함하고, 재조합 바이러스 또는 다른 발현 시스템의 일부로서 발현될 수 있다. 여러 바이러스 벡터(예, 발진(pox) 바이러스, 중두(vaccinia) 바이러스, 아데노바이러스)를 이용하여 항원 제공세포를 형질변형시키며; 또한, 항원-제공 세포를 다양한 방법, 예를 들면 유전자-총(gun) 기술, 지질-매개된 전달, 전기천공, 삼투압 쇼크, 미립자 전달 기작을 이용하여 본 명세서에 기술된 폴리뉴클레오티드 서열로 형질감염시켜, 당업자에 의해 측정된 효율적이고 허용가능한 수준으로 발현시킨다. 치료요법에 효과적인 배양된 T-세포의 경우, 생체내에서 성장하고, 광범위하게 확산되고, 오랜 기간 생존할 수 있어야 한다. 연구를 통해, 배양된 T-세포가 생체내에서 유도되어 성장하고, IL-2로 보충한 항원으로 반복하여 자극함으로써 상당한 양으로 장기간 생존할 수 있음이 밝혀졌다(Cheever, M., et al., "Therapy With Cultured T Cells: Principles Revisited," Immunological Reviews, 157:177,1997).

본원에서 기술되는 폴리펩티드는 또한 종양-반응성 T-세포를 생산하고/하거나 분리하는데 사용될 수 있으며, 이후 상기 T-세포를 환자에게 투여할 수 있다. 한 가지 기술에서, 항원-특이적인 T-세포주는 기술된 폴리펩티드의 면역원성 부분에 상응하는 짧은 펩티드를 사용한 생체내 면역화에 의해 생산할 수 있다. 수득되는 항원-특이적인 CD8+ CTL 클론을 환자로부터 분리하여 표준 조직 배양 기술을 사용하여 증식시킨 후 환자에게 재투여할 수 있다.

대안적으로, 폴리펩티드의 면역원성 부분에 상응하는 펩티드를 예를 들면, 문헌[Chang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 22(3), 213, 1996]에 기술된 바와 같이 후속적으로 환자에게 전달할 수 있는 항원-특이적 T 세포를 제공하기 위해서 자가 T 세포의 선택적인 시험관내 자극 및 증식에 의해 종양 반응성 T 세포 서브셋을 생산하는데 사용할 수 있다. T 세포 같은 면역계 세포를 CEPRATE™ 시스템(제조원: CellPro Incorporated, Bothell, WA)[문헌 참조: 미국 특허 제5,240,856호; 미국 특허 제5,215,926호; WO 제89/06280호; WO 제91/16116호 및 WO 제92/07243호]과 같은 시판중인 세포 분리 시스템을 사용하여 환자의 말초 혈액으로부터 분리시킬 수 있다. 분리된 세포를 미소구 같은 전달 비히클내에 함유된 하나 이상의 면역반응성 폴리펩티드로 자극하여 항원-특이적인 T 세포를 생산할 수 있다. 이후, 종양 항원-특이적인 T 세포 집단을 표준 기술을 사용하여 증식시키고 상기 세포를 환자에게 다시 투여한다.

다른 구체예에서, 본 명세서에 기술된 폴리펩티드에 특이적인 T 세포 및/또는 항체 수용체를 클로닝하고, 증대시키고, 양자 면역요법에 사용하기 위한 다른 벡터 또는 효과 세포로 전달할 수 있다. 특히, T 세포를 적당한 유전자로 형질감염시켜, 세포외 인식 인자와 같은 종양 특이적 모노클로날 항체로부터의 가변 도메인을 발현시키고, T 세포 수용체 시그널 쇄에 연결시킴으로써, T 세포 활성화, 특이적 용해, 사이토킨 방출이 야기될 수 있다. 이는 T 세포가 MHC와는 무관하게, 이의 특이성을 재지시할 수 있도록 한다(Eshhar, Z., Cancer Immunol Immunother, 45(3-4):131-6, 1997 and Hwu, P., et al, Cancer Res, 55(15):3369-73, 1995). 다른 구체예에는 종양 항원 특이적 알파와 베타 T 세포 수용체 쇄를 또다른 T 세포내로 형질감염시키는 것이 포함된다(Cole, DJ, et al, Cancer Res, 55(4):748-52, 1995).

또 다른 구체예에서, 동계 또는 자가 수지상 세포를, 본 명세서에 기술된 폴리펩티드의 면역원성 부분에 상응하는 폴리펩티드로 펄스표지화할 수 있다. 생성된 항원-특이적 수지상 세포를 환자에게 전달하거나, 또는 이를 사용하여 T 세포를 자극하여 항원-특이적 T 세포를 수득한 후, 이를 환자에 투여할 수 있다. 펩티드-펄스표지된 수지상 세포를 이용하여 항원-특이적 T 세포를 생산하고, 이러한 항원-특이적 T 세포를 이용하여 쥐의 모델[참조: Cheever et al, Immunological Reviews, 157:177, 1997]에서 종양을 제거한다.

또한, 기술된 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 벡터를 환자로부터 취해진 간세포로 도입하고, 시험관내에서 클론으로 증식시키고, 자가 이식편을 동일한 환자에 다시 투여한다.

추가로, 기술된 폴리뉴클레오티드를 발현하는 벡터를 환자로부터 취해진 간세포로 도입하고, 시험관내에서 클론으로 증식시키고, 자가 이식편을 동일 환자에 다시 투여한다. 또한, 본 발명의 폴리펩티드 및 용

합 단백질은 또한 항체 또는 이의 단편 같은 결합제를 생산하는데 사용될 수 있으며, 이러한 결합제는 전 이성 사람 폐 종양을 검출할 수 있다. 본 발명의 결합제는 일반적으로, 본원에서 기술되는 대표적인 방법을 포함하여, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 결합제는 본원에 기술된 대표적인 분석법을 사용하여 폐 종양 환자 및 폐 종양에 걸리지 않은 환자를 구별할 수 있다. 다시 말해, 폐 종양 단백질 또는 적합한 이의 일부분에 대한 항체 또는 다른 결합제는 상기 질환으로 고통받는 환자 중 약 20% 이상에서 1차 또는 전이성 폐 종양의 존재를 나타내는 시그널을 생성시키며, 1차 또는 전이성 폐 종양에 걸리지 않은 사람 약 90% 이상에서 상기 질환의 부재를 나타내는 시그널을 생성시킬 것이다. 상기 폐 종양 단백질의 적합한 일부분이란, 전장 단백질을 사용하여 폐 종양으로 진단되는 실질적으로 모든 환자(즉, 약 80% 이상, 및 바람직하게는 약 90% 이상)에서 1차 또는 전이성 폐 종양의 존재를 나타내며, 전장 단백질을 사용하여 시험하는 경우 폐 종양이 아닌 것으로 진단되는 실질적으로 모든 샘플에서 폐 종양의 부재를 나타내는 결합제를 생산할 수 있는 일부분이다. 2-항체 샌드위치 분석법 같은 하기되는 대표적인 분석법은 일반적으로 전이성 사람 폐 종양을 검출하는 결합제의 능력을 평가하기 위해서 사용할 수 있다.

1차 또는 전이성 사람 폐 종양을 검출할 수 있는 항체를 생산하는 본원에서 기술된 바와 같이 제조된 폴리펩티드의 능력은 일반적으로 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 항체를 생산하고(예를 들면, 본원에서 기술되는 대표적인 방법을 사용하여) 환자에서 상기 종양을 검출하기 하는 상기 항체의 능력을 결정함으로써 평가될 수 있다. 이러한 결정은 1차 또는 전이성 폐 종양 환자 및 상기 폐 종양에 걸리지 않은 환자로부터의 생물학적 샘플을 생산된 항체에 결합하는 폴리펩티드의 존재에 대해서 분석함으로써 이루어질 수 있다. 상기 시험 분석법은 예를 들면, 하기되는 대표적인 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 상기 방법에 의해 1차 또는 전이성 폐 종양의 20% 이상을 검출할 수 있는 항체를 생산하는 폴리펩티드는 1차 또는 전이성 사람 폐 종양을 검출하는 분석법에서 유용한 것으로 판단된다. 폴리펩티드 특이적인 항체를 단독으로 또는 혼합하여 사용하여 감작성을 개선할 수 있다.

1차 또는 전이성 사람 폐 종양을 검출할 수 있는 폴리펩티드는 환자에서 폐 종양을 진단하거나 질환 진행을 모니터링하기 위한 마커로서 사용될 수 있다. 한 가지 양태에서, 환자의 폐 종양은 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 예비 결정된 컷-오프 값에 비교하여, 하나 이상의 상기 폴리펩티드 수준에 대해서 평가함으로써 진단할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 적합한 "생물학적 샘플"에는 혈액, 혈청, 뇨 및/또는 폐 분비물이 포함된다.

하나 이상의 상기 폴리펩티드 수준은 폴리펩티드(들)에 특이적인 임의의 결합제를 사용하여 평가할 수 있다. 본 발명의 내용에서, "결합제"는 상기된 바와 같은 폴리펩티드에 결합하는 임의의 제제(화합물 또는 세포 같은)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "결합"은 두 개의 개별적인 분자[이의 각각은 유리되거나(즉, 용액 중에) 세포 또는 지지체의 표면에 존재할 수 있다] 사이의 비공유결합성 결합을 의미하며, 이 결합에 의해 "복합체"가 형성된다. 상기 복합체는 유리되거나 지지체 물질에 고정될 수 있다. 결합하는 능력은 일반적으로 복합체의 형성에 대한 결합 상수를 결정함으로써 평가될 수 있다. 결합 상수는 복합체 농도를 성분 농도의 곱으로 나누어 수득되는 값이다. 일반적으로, 복합체 형성에 대한 결합 상수가 약 10^3 L/mol 을 초과하는 경우, 본 발명에 있어서 두 성분은 "결합"하는 것으로 기술된다. 결합 상수는 당업자에게 익히 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

상기 필요 조건을 충족시키는 임의의 제제가 결합제일 수 있다. 예를 들면, 결합제는 펩티드 성분, RNA 분자 또는 펩티드를 갖거나 갖지 않은 리보솜일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 결합 상대는 항체, 또는 이의 단편이다. 상기 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날일 수 있다. 부가적으로, 항체는 일본쇄이거나, 키메라이거나, CDR-이식되거나 사람화될 수 있다. 항체는 본원에 기술된 방법 및 당업자에게 익히 공지된 다른 방법으로 제조할 수 있다.

샘플에서 폴리펩티드 마커를 검출하는데 결합 상대를 사용하는, 당업자에게 공지된 다양한 분석법이 있다. 예를 들면, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988]을 참조한다. 바람직한 구체예에서, 상기 분석법은 샘플의 잔류물로부터 폴리펩티드를 결합시키거나 제거하는데 있어 고정 지지체상에 고정된 결합 상대의 사용을 수반한다. 이후, 결합된 폴리펩티드는 리포터 그룹을 함유하는 제2 결합 상대를 사용하여 검출할 수 있다. 적합한 제2 결합 상대는 결합 상대/폴리펩티드 복합체에 결합하는 항체를 포함한다. 대안적으로, 폴리펩티드를 리포터 그룹으로 표지하고, 결합 상대를 샘플과 항온처리한 후 고정된 결합 상대에 결합시키는 경쟁 분석법을 사용할 수 있다. 샘플의 성분이 결합 상대에 대한 표지된 폴리펩티드의 결합을 억제하는 정도가 샘플의 고정된 결합 상대와의 반응성에 대한 지표가 된다.

고형 지지체는 항원이 부착할 수 있는, 당업자에게 공지된 임의의 물질일 수 있다. 예를 들면, 고형 지지체는 미세역가 플레이트 중 시험 웰, 니트로셀룰로오스 또는 다른 적합한 막일 수 있다. 대안적으로, 지지체는 유리, 유리섬유, 라텍스 또는 플라스틱 물질(예; 폴리스티렌 또는 폴리비닐클로라이드)과 같은 비드 또는 디스크일 수 있다. 상기 지지체는 또한 예를 들면, 문헌[미국 특허 제5,359,681호]에 기술된 것과 같은, 자기 입자 또는 섬유 광학 센서일 수 있다. 결합제는 당업자에게 공지된 다양한 기술을 사용하여 고형 지지체에 고정시킬 수 있으며, 이는 상기 특허 및 과학 문헌에 충분히 기술되어 있다. 본 발명의 내용에서, 용어 "고정화"는 흡착 같은 비공유결합성 결합, 및 공유결합성 부착(이는 항원과 지지체상의 작용성 그룹의 직접적인 결합이거나 교차-결합제에 의한 결합일 수 있다) 모두를 의미한다. 미세역가 플레이트 중 웰 또는 막에 대한 흡착에 의한 고정화가 바람직하다. 상기의 경우, 흡착은 적합한 완충액중에서 결합제를 적합한 시간 동안 고형 지지체와 접촉시킴으로써 달성할 수 있다. 접촉 시간은 온도에 따라 다양하지만, 전형적으로는 약 1 시간 내지 약 1일 정도이다. 일반적으로, 플라스틱 미세역가 플레이트(예: 폴리스티렌 또는 폴리비닐클로라이드)의 웰을 약 10ng 내지 약 10 μg , 및 바람직하게는 약 100ng 내지 약 1 μg 범위의 다량의 결합제와 함께 접촉시키는 것이 적합한 양의 결합제를 고정시키는데 충분하다.

고형 지지체에 대한 결합제의 공유결합성 부착은 일반적으로, 우선 지체체를, 지지체와 결합제상의 하이드록실 또는 아미노 그룹과 같은 작용성 그룹과 모두 반응하는 이작용성 반응제와 반응시킴으로써 달성할 수 있다. 예를 들면, 결합제는 결합 상대상의 아민 및 활성 수소와 함께 지지체상의 벤조퀴논을 사용하

거나 알데하이드 그룹의 축합에 의해, 적합한 중합체 피복을 가진 지지체에 공유결합적으로 부착시킬 수 있다[예를 들면, 참조: Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, at A12-A13].

특정 구체예에서, 분석법은 2-항체 샌드위치 분석법이다. 상기 분석법은 우선 고정 지지체, 일반적으로 미세역가 플레이트의 웰에 고정시킨 항체를 샘플과 접촉시켜 샘플내의 폴리펩티드가 고정된 항체에 결합하게 함으로써 수행할 수 있다. 이후, 결합되지 않은 샘플을 고정된 폴리펩티드-항체 복합체로부터 제거하고 폴리펩티드상의 상이한 부위에 결합할 수 있는 제2 항체(리포터 그룹 함유)를 부가한다. 이후, 고정 지지체에 결합하여 잔류하는 제2 항체의 양을 특정 리포터 그룹에 적합한 방법을 사용하여 결정한다.

보다 구체적으로, 일단 항체가 상기된 바와 같이 지지체상에 고정되면, 지지체상에 잔류하는 단백질 결합 부위는 전형적으로 차단된다. 임의의 적합한 차단제는 소 혈청 알부민 또는 트윈 20TM (제조원: Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)과 같은 당업자에게 공지된 것들이다. 이후, 고정된 항체를 샘플과 함께 항온처리하여, 폴리펩티드가 항체에 결합되도록 한다. 항온처리에 앞서 샘플을 포스페이트-완충된 염수(PBS)와 같은 적합한 희석제로 희석시킬 수 있다. 일반적으로, 적합한 접촉 시간(즉, 항온처리 시간)은 폐 종양에 걸린 개체로부터 수득된 샘플내에서 폴리펩티드의 존재를 검출하기에 충분한 시간이다. 바람직하게는, 접촉 시간은 결합된 폴리펩티드 및 결합되지 않은 폴리펩티드 사이의 평형이 달성되는 약 95% 이상의 결합 수준을 달성하기에 충분하다. 당업자는, 평형을 달성하는데 필요한 시간이 시간 주기 동안 발생하는 결합 수준을 분석함으로써 용이하게 결정될 수 있음을 인식할 것이다. 실온에서, 약 30분의 항온 처리 시간이면 일반적으로 충분하다.

이후, 결합되지 않은 샘플을 0.1% 트윈 20TM을 함유하는 PBS와 같은 적합한 완충액으로 고정 지지체를 세척함으로써 제거할 수 있다. 이후, 리포터 그룹을 함유하는 제2 항체를 고정 지지체에 부가할 수 있다. 바람직한 리포터 그룹은 효소(예: 서양 고추냉이 퍼옥시다제), 기질, 조인자, 억제제, 염료, 방사성 핵종, 발광 그룹, 형광 그룹 및 바이오틴을 포함한다. 항체의 리포터 그룹에 대한 결합은 당업자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 달성할 수 있다.

이후, 제2 항체는 결합된 폴리펩티드를 검출하기에 충분한 시간 동안 고정된 항체-폴리펩티드 복합체와 항온처리한다. 적합한 시간은 일반적으로 시간 주기 동안 발생하는 결합의 수준을 분석함으로써 결정할 수 있다. 이후, 결합되지 않은 제2 항체를 제거하고 결합된 제2 항체를 리포터 그룹을 사용하여 검출한다. 리포터 그룹을 검출하는데 사용되는 방법은 리포터 그룹의 특성에 따른다. 방사선 그룹의 경우, 섬광 계수법 또는 방사선사진술이 일반적으로 적합하다. 분광계측법은 염료, 발광 그룹 및 형광 그룹의 검출에 사용할 수 있다. 바이오틴은 상이한 리포터 그룹(일반적으로 방사선 또는 형광 그룹 또는 효소)에 결합된 아비딘을 사용하여 검출할 수 있다. 효소 리포터 그룹은 일반적으로 기질(일반적으로 특정 기간 주기 동안)을 부가한 후, 반응 생성물에 대한 분광계측 분석 또는 다른 분석을 수행함으로써 검출될 수 있다.

폐 종양의 존재 또는 부재를 결정하기 위해서, 고정 지지체에 결합되어 잔류하는 리포터 그룹으로부터 검출되는 시그널을 일반적으로 예비 결정된 컷-오프 값에 상응하는 시그널과 비교한다. 한 가지 바람직한 양태에서, 컷-오프 값은 고정된 항체를 폐 종양에 걸리지 않은 환자로부터의 샘플과 항온 처리한 후 수득되는 평균 시그널이다. 일반적으로, 예비 결정된 컷-오프 값 이상의 3회의 표준 편차인 시그널을 발생시키는 샘플은 폐 종양에 대해 포지티브인 것으로 판단된다. 대안적인 바람직한 양태에서, 컷-오프 값은 문헌[Sackett et al., Clinical Epidermology: A Basic Science for Clinical Medicine, Little Brown and Co., 1985, p. 106-7]의 방법에 따라서, 리시버 오퍼레이터 커브(Receiver Operator Curve)를 사용하여 결정한다. 간략하면, 상기 양태에서, 컷-오프 값은 진정 포지티브 비율(즉, 감수성)과 진단 시험 결과에 대해 각각의 가능한 컷-오프 값에 상응하는 허위 포지티브 비율(100%-특이성)의 쌍의 플롯으로부터 결정할 수 있다. 상부 좌측 가장자리(즉, 가장 큰 범위를 포함하는 값)에 가장 근접한 플롯상의 컷-오프 값이 가장 정확한 컷-오프 값이며, 상기 방법으로부터 결정된 컷-오프 값 보다 높은 시그널을 발생시키는 샘플은 포지티브인 것으로 판단할 수 있다. 대안적으로, 컷-오프 값은 허위 포지티브 비율을 최소화시키기 위해서 플롯을 따라 좌측으로 이동시키거나, 허위 네가티브 값을 최소화하기 위해서 우측으로 이동시킬 수 있다. 일반적으로, 상기 방법에 의해 결정된 컷-오프 값 보다 높은 시그널을 발생시키는 샘플은 폐 종양에 대해 포지티브인 것으로 판단된다.

관련 측면에서, 분석법은 항체가 니트로셀룰로오스와 같은 막에 고정되는, 유동 시험 양식 또는 스트립 시험 형식으로 수행할 수 있다. 유동 시험에서, 샘플내 폴리펩티드는 샘플이 막을 통과하는 동안 고정된 항체에 결합된다. 이후, 제2 항체를 함유하는 용액이 막을 통과하는 동안, 제2 표지된 항체가 항체-폴리펩티드 복합체에 결합된다. 이후, 결합된 제2 항체의 검출은 상기된 바와 같이 수행할 수 있다. 스트립 시험 형식에서, 항체가 결합하는 막의 한쪽 말단을 샘플을 함유하는 용액에 침지시킨다. 샘플은 막을 따라 제2 항체를 함유하는 영역을 통해 고정된 항체의 영역까지 이동한다. 고정된 항체 영역에서 제2 항체의 농도는 폐 종양의 존재를 나타낸다. 전형적으로, 상기 부위에서의 제2 항체의 농도는 시각적으로 판독할 수 있는 선(line) 같은 패턴을 생성시킨다. 이러한 패턴의 부재는 네가티브 결과를 나타낸다. 일반적으로, 막상에 고정된 항체의 양은 상기 기술된 형식에서, 생물학적 샘플이 2-항체 샌드위치 분석법에서 포지티브 시그널을 생성시키기에 충분한 폴리펩티드 수준을 함유하는 경우, 시각적으로 인식할 수 있는 패턴을 형성하도록 선택된다. 바람직하게는, 막상에 고정되는 항체의 양은 약 25ng 내지 약 1μg, 및 보다 바람직하게는 약 50ng 내지 약 500ng 범위이다. 상기 시험들은 전형적으로 매우 소량의 생물학적 샘플을 사용하여 수행할 수 있다.

물론, 본 발명의 항원 또는 항체를 사용하기에 적합한 수 많은 분석법 프로토콜이 존재한다. 상기 기술들은 단지 예시적인 것이다.

또 다른 양태에서, 상기 펩티드는 폐 종양의 진행에 대한 마커로서 사용할 수 있다. 상기 양태에서, 폐 종양 진단을 위해 상기된 바와 같은 분석법들을 시간 경과에 따라서 수행하고, 반응성 폴리펩티드(들) 수준의 변화를 평가할 수 있다. 예를 들면, 분석법은 6개월 내지 1년의 기간 동안 및 이후 필요한 경우에, 매 24 내지 72시간 마다 수행할 수 있다. 일반적으로, 폐 종양은 결합제에 의해 검출되는 폴리펩티드의 수준이 시간 경과에 따라 증가하는 환자에서 진행중인 것이다. 반대로, 폐 종양은 반응성 폴리펩티드의

수준이 시간에 따라 일정하게 유지되거나 감소하는 경우 진행하고 있지 않은 것이다.

상기 방법에서 사용하기 위한 항체는 당업자에게 공지된 다양한 기술 중 하나에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, 1988]을 참조한다. 한 가지 기술에서, 상기 항원성 폴리펩티드를 포함하는 면역원을 우선 광범위하게 다양한 포유동물(예를 들면, 마우스, 랫트, 토끼, 양 및 영소)에 주사한다. 상기 단계에서, 본 발명의 폴리펩티드는 변형없이 면역원으로서 작용할 수 있다. 대안적으로, 특히 상대적으로 짧은 폴리펩티드에 있어서, 상기 폴리펩티드를 소 혈청 알부민 또는 키홀 램펫 헤모시아닌 같은 담체 단백질에 결합시키는 경우 우수한 면역 반응을 유도할 수 있다. 상기 면역원을, 바람직하게는 한번 이상의 부스터 면역화를 포함하는 예비 결정된 스케줄에 따라서, 동물 숙주에 주사하고 상기 동물을 주기적으로 사육한다. 이후, 폴리펩티드에 특이적인 폴리클로날 항체를 예를 들면, 적합한 고형 지지체에 결합된 폴리펩티드를 사용하여 친화성 크로마토그래피에 의해 상기 항혈청으로부터 정제할 수 있다.

목적하는 항원성 폴리펩티드에 특이적인 모노클로날 항체는 예를 들면, 문헌[Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol. 6:511-519, 1976]의 기술 및 이로부터의 개선된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 간략하면, 상기 방법은 바람직한 특이성(즉, 목적하는 폴리펩티드와의 반응성)을 갖는 항체를 생산할 수 있는 불멸 세포주(immortal cell line)의 제조를 수반한다. 상기 세포주는 예를 들면, 상기된 바와 같이 면역화된 동물로부터 수득된 비장 세포로부터 제조할 수 있다. 이후, 비장 세포를 예를 들면, 골수종 세포 융합 상대, 바람직하게는 면역화된 동물과 동계인 골수종 세포 융합 상대와 융합시켜 불멸화시킨다. 다양한 융합 기술을 사용할 수 있다. 예를 들면, 비장 세포 및 골수종 세포를 수 분 동안 비이온성 세제와 혼합하고, 하이브리드 세포의 성장은 유지시켜 주지만 골수종 세포의 성장은 유지시켜 주지 않는 선택 배지에 저 밀도로 평판 배양한다. 바람직한 선택 기술은 HAT(하이포크산틴, 아미노프테린, 티미딘) 선택을 사용한다. 충분한 시간, 일반적으로 약 1 내지 2주 후, 하이브리드의 클로니가 관찰된다. 단일 콜로니를 선택하고 상기 폴리펩티드에 대한 결합 활성을 시험한다. 그 반응성 및 특이성을 갖는 하이브리도마가 바람직하다.

모노클로날 항체를 성장하는 하이브리도마 클로니로부터 분리할 수 있다. 또한, 마우스와 같은 적합한 척추동물의 복강내로 하이브리도마 세포주를 주입하는 것과 같은 다양한 기술을 사용하여 수율을 증대시킬 수 있다. 이후, 모노클로날 항체를 복수액(ascites fluid) 또는 혈액으로부터 수득할 수 있다. 오염 물질은 크로마토그래피, 겔 여과, 침전 및 추출 같은 통상적인 기술로 항체로부터 제거될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 예를 들면, 친화성 크로마토그래피 단계의 정제 방법에서 사용될 수 있다.

본 발명의 모노클로날 항체는 또한 폐 종양을 감소시키거나 제거하는 치료제로서 사용될 수 있다. 항체는 그 자체로(예를 들면, 전이 억제를 위해서), 또는 하나 이상의 치료제와 혼용할 수 있다. 상기와 관련하여 적합한 제제에는 방사성 핵종, 분화 유도제, 약물, 독소, 및 이의 유도체가 포함된다. 바람직한 방사성 핵종에는 ⁹⁰Y, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²¹¹At, 및 ²¹²Bi이 포함된다. 바람직한 약물에는 메토트렉세이트, 및 피리미딘 및 퓨린 동족체가 포함된다. 바람직한 분화 유도제에는 포르볼 에스테르 및 부티르산이 포함된다. 바람직한 독소에는 리신, 아브린, 디프테리아 독소, 콜레라 독소, 겔로닌, 슈도모나스 외독소, 시겔라 독소, 및 미국자리공 항바이러스 단백질이 포함된다.

치료제는 적합한 항체에 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들면, 링커 그룹을 통해) 결합시킬 수 있다. 제제와 항체 사이의 직접적인 반응은 각각이 서로 반응할 수 있는 치환체를 보유하는 경우 가능하다. 예를 들면, 둘 중 하나의 아미노 또는 설프히드릴 그룹과 같은 친핵 그룹은 다른 하나의 무수물 또는 산 할라이드와 같은 카보닐-함유 그룹과 함께, 또는 적당한 이탈 그룹(예를 들면, 할라이드)을 함유하는 알킬 그룹과 함께 반응할 수 있다.

대안적으로, 치료제를 링커 그룹을 통해 항체와 결합시키는 것이 바람직하다. 링커 그룹은 결합 수용능을 방해하는 것을 피하기 위해서 항체와 제제를 떨어지게 하는 스페이서로서 작용할 수 있다. 링커 그룹은 또한 제제 또는 항체의 치환체의 화학적 반응성을 증가시켜, 결과적으로 결합 효능을 증가시키는 작용을 할 수 있다. 화학적 반응성의 증가는 또한 그밖의 경우는 가능성이 없는, 제제의 사용, 또는 제제 상의 작용 그룹의 사용을 촉진할 수 있다.

동일한- 및 다른-작용성인 다양한 이작용성 또는 다작용성 제제[예를 들면, 제조원: Pierce Chemical Co (소재지: Rockford, IL)의 카탈로그에서 기술되어 있는 것]를 링커 그룹으로서 사용할 수 있음은 당업자에게는 명백할 것이다. 결합은 예를 들면, 아미노 그룹, 카복실 그룹, 설프히드릴 그룹 또는 산화된 탄수화물 잔기를 통해 작용할 수 있다. 상기 방법을 기술하는 수 많은 참조 문헌들[예를 들면, Rodwell 등에게 허여된 미국 특허 제4,671,958호]이 있다.

본 발명의 면역접합체의 항체 부분으로부터 유리된 경우 치료제가 보다 강력하므로, 이 경우에는 세포내로의 내재화 동안 또는 내재화시 절단될 수 있는 링커 그룹을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 수 많은 상이한 절단가능한 링커 그룹이 기술되어져 있다. 상기 링커 그룹으로부터 제제의 세포내 방출 메커니즘은 이황화 결합의 감소[예를 들면, Spitler에게 허여된 미국 특허 제4,489,710], 광 불안정성 결합에 대한 조사[예를 들면, Senter 등에게 허여된 미국 특허 제4,625,014호], 유도된 아미노산 축쇄의 가수분해[예를 들면, Kohn 등에게 허여된 미국 특허 제4,638,045호], 혈청 보체-매개된 가수분해[예를 들면, Rodwell 등에게 허여된 미국 특허 제4,671,958호], 및 산-촉매된 가수분해[예를 들면, Blattler 등에게 허여된 미국 특허 제4,569,789호]에 의한 분해를 포함한다.

하나 이상의 제제를 항체에 결합시키는 것이 바람직할 수 있다. 한 가지 양태에서, 다수 분자의 제제를 한 분자의 항체에 결합시킨다. 또 다른 구체예에서, 한 가지 유형 이상의 제제를 하나의 항체에 결합시킬 수 있다. 특정 구체예와 관계없이, 하나 이상의 제제와의 면역접합체를 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 제제를 직접적으로 항체 분자에 결합시키거나, 다수의 부착 부위를 제공하는 링커를 사용할 수 있다. 대안적으로, 담체를 사용할 수 있다.

담체는 직접적으로 또는 링커 그룹을 통해 공유결합을 포함하는 다양한 방법으로 제제를 지지할 수 있다. 적합한 담체는 알부민[예를 들면, Kato 등에게 허여된 미국 특허 제4,507,234호], 펩티드 및 아미노엑스

트린과 같은 폴리스카라이드[예를 들면, Shih 등에게 허여된 미국 특허 제4,699,784호]와 같은 단백질을 포함한다. 당체는 또한 비공유결합성 결합에 의해, 또는 리포좀 비히클[예를 들면, 미국 특허 제 4,429,008호 및 제4,873,088호] 같은 피막화에 의해 제제를 유지할 수 있다. 방사성 핵종제에 특이적인 당체는 방사성 할로겐화된 작은 분자 및 킬레이트화제를 포함한다. 예를 들면, 문헌[미국 특허 제 4,735,792호]에는 대표적인 방사성 할로겐화된 작은 분자 및 이의 합성법이 기술되어 있다. 방사성 핵종 킬레이트화제는 금속, 금속 산화물, 또는 방사성 핵종에 대한 결합을 위한 공여체 원자로서 질소 및 황 원자를 함유하는 것들을 포함하는 킬레이트화 화합물로부터 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Davidson 등에게 허여된 미국 특허 제4,673,562호]에는 대표적인 킬레이트화 화합물 및 이의 합성법이 기술되어 있다.

항체 및 면역접합체를 위한 다양한 투여 경로를 사용할 수 있다. 전형적으로, 투여는 정맥내, 근육내, 피하로 또는 절단된 종양내로 수행될 것이다. 항체/면역접합체의 정확한 투여량은 사용하는 항체, 종양 내 항원 밀도, 및 항체의 제거율에 따라 다양할 것이다.

본 발명의 진단제는 또한 하나 이상의 상기 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열, 또는 하나 이상의 이의 일부분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 두 개 이상의 올리고뉴클레오티드 프라이머를 폴리머 라제 연쇄 반응(PCR)에 기초한 분석법에서 사용하여 생물학적 샘플로부터 유도된 폐 종양-특이적 cDNA를 증폭할 수 있으며, 이때 하나 이상의 올리고뉴클레오티드 프라이머는 본 발명의 폐 종양 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 특이적이다. 이후, 증폭된 cDNA의 존재를 겔 전기영동과 같은 당해 분야에 익히 공지된 기술을 사용하여 검출한다. 유사하게, 본 발명의 폐 종양 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 하이브리드화 분석에서 사용하여 생물학적 샘플에서 본 발명의 폴리펩티드의 존재를 검출할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드 분자에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프라이머/프로브"는 당해 폴리뉴클레오티드 분자와 약 60% 이상, 바람직하게는 약 75% 이상 및 보다 바람직하게는 약 90% 이상 동일한 올리고뉴클레오티드 서열을 의미한다. 본 발명의 진단 방법에서 유용하게 사용될 수 있는 올리고뉴클레오티드 프라이머 및/또는 프로브는 바람직하게는 약 10 내지 40개 이상의 뉴클레오티드를 갖는다. 바람직한 구체예에서, 올리고뉴클레오티드 프라이머는 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 약 10개 이상의 연속적인 뉴클레오티드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 진단 방법에서 유용한 올리고뉴클레오티드 프로브는 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171에 제시된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드의 약 15개 이상의 연속적인 올리고뉴클레오티드를 포함한다. PCR에 기초한 분석법 및 하이브리드화 분석법에 대한 기술들은 모두 당해 분야에 익히 공지되어 있다[예를 들면, 참조: Mulli et al., 상기와 동일; Ehrlich, 상기와 동일]. 따라서, 프라이머 또는 프로브는 혈액, 정액, 폐 조직 및/또는 폐 종양 조직을 포함하는 생물학적 샘플내 폐 종양-특이적 서열을 검출하는데 사용될 수 있다.

하기 실시예는 예시를 위해서 제공되며 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

폐 종양 폴리펩티드를 암호화하는 cDNA의 분리 및 특성분석

본 실시예에서는 폐 종양 cDNA 라이브러리로부터 폐 종양-특이적인 폴리펩티드를 암호화하는 cDNA 분자를 분리하는 것을 설명한다.

A. 폐 인상(Lung Squamous) 세포 암종 라이브러리로부터 cDNA 서열의 분리

제조업자의 프로토콜에 따라, cDNA 합성 및 플라스미드 클로닝 키트(BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD)를 위한 Superscript Plasmid 시스템을 이용하여 두 명의 환자 조직 풀(pool)의 폴리 A⁺ RNA로부터 사람의 폐 인상(squamous) 세포 암종 cDNA 발현 라이브러리를 작제한다. 특히, 폐암종 조직을 폴리트론(Kinematica, Switzerland)으로 균질화시키고, 전체 RNA를 제조업자의 지시에 따라 Trizol 시약(BRL Life Technologies)으로 추출한다. 이어서, 폴리A⁺ RNA를 문헌[Sambook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989]에 기술된 바에 따라 올리고 dT 셀룰로오즈 컬럼을 이용하여 정제한다. NotI/Oligo-dT18 프라이머를 이용하여 제1 cDNA 쇄를 합성한다. 이본쇄 cDNA가 합성되면, BstXI/EcoRI 어댑터(Invitrogen, San Diego, CA)에 결합시키고, NotI로 절단한다. cDNA 크기 분별 컬럼(BRL Life Technologies)으로 크기에 따라 분별한 후에, cDNA를 pcDNA3.1(Invitrogen)의 BstXI/NotI 부위내에 결합시킨 후에, 전기천공을 이용하여 ElectroMax E. coli DH10B 세포(BRL Life Technologies)로 형질전환시킨다.

동일한 과정을 이용하여, 4가지 조직 건본의 풀로부터 정상적인 사람의 폐 cDNA 발현 라이브러리를 제조한다. cDNA 라이브러리의 특성을, 독립적인 콜로니의 수, 삽입체를 갖는 클론의 비율, 평균 삽입체의 크기를 측정하고 서열 분석을 통해 조사한다. 폐 인상 세포 암종 라이브러리에는 2.7×10^6 개의 콜로니가 포함되고, 삽입체를 갖는 클론이 100%이며, 평균 삽입체의 크기는 2100bp이다. 정상적인 폐 cDNA 라이브러리에는 독립적인 콜론이 1.4×10^6 개 포함되고, 클론의 90%가 삽입체를 가지며, 평균 삽입체의 크기는 1800bp이다. 두 개 라이브러리의 서열 분석에 따르면, 클론의 대부분은 전장 cDNA 서열을 가지고, 이들은 mRNA로부터 합성된다는 것을 알 수 있다.

문헌[Hara et al. (Blood, 84:189-199, 1994)]에 기술된 바와 같이 상기 폐 인상 세포 암종 라이브러리 및 정상적인 폐 cDNA 라이브러리를 이용하여 cDNA 라이브러리 공제를 수행한다. 특히, 폐 인상 세포 암종-특이적 공제된 cDNA 라이브러리는 다음과 같이 제조한다. 정상적인 조직 cDNA 라이브러리(80 µg)를 BamHI 및 XhoI로 절단한 후, DNA 폴리머라제 Klenow 단편을 이용하여 충전 반응을 수행한다. 페놀-클로

로포름 추출 및 에탄올 침전후에, DNA를 133 μ l의 H₂O에 용해시키고, 열-변성시킨 다음, 133 μ l(133 μ g)의 포토프로브 바이오틴(Vector Laboratories, Burlingame, CA)과 혼합시킨다. 제조업자가 권고에 따라, 생성된 혼합물을 빙상에서 20분간 270W 태양등으로 조사시킨다. 추가로 포토프로브 바이오틴(67 μ l)을 첨가하고, 바이오티닐화반응을 반복한다. 부탄올로 5회 추출한 후에, DNA를 에탄올-침전시키고, 23 μ l H₂O에 용해시켜, 드라이버 DNA를 형성시킨다.

추적자 DNA를 형성하기 위해, 10 μ g 페 인상 세포 암종 cDNA 라이브러리를 NotI 및 SpeI로 절단하고, 페놀-클로로포름으로 추출한 후에, Chroma 스피ن-400 컬럼(Clontech, Palo Alto, CA)에 통과시킨다. 일반적으로, 크기 분별 컬럼으로 분별한 후, 5 μ g의 cDNA를 회수한다. 에탄올 침전 후에, 추적자 DNA를 5 μ l H₂O에 용해시킨다. 추적자 DNA를 15 μ l 드라이버 DNA와 20 μ l의 2X 하이브리드화 완충액(1.5M NaCl/10mM EDTA/50mM HEPES pH 7.5/0.2% SDS)와 혼합하고, 광유로 피복하고, 완전하게 열-변성시킨다. 당해 샘플을 즉시 68°C 수조에 넣고, 20시간(장기간 하이브리드화[LH]) 동안 배양시킨다. 반응 혼합물을 스트랩토아비딘으로 처리한 후, 페놀/클로로포름으로 추출한다. 이과정을 3회 이상 반복한다. 공제된 DNA를 침전시키고, 12 μ l H₂O에 용해시키고, 8 μ l 드라이버 DNA와 20 μ l 2x 하이브리드화 완충액과 혼합하여, 68°C에서 2시간(단기간 하이브리드화[SH])동안 하이브리드를 형성시킨다. 바이오티닐화된 이본쇄 DNA를 제거한 후에, 공제된 cDNA를 클로람페니콜 내성 pBCSK⁺(Stratagene, La Jolla, CA)의 NotI/SpeI 부위에 결합시키고, 전기천공을 이용하여 ElectroMax E. coli DH10B 세포를 형질전환시켜, 페 인상 세포 암종 특이적-공제된 cDNA 라이브러리(이하 "페 공제 I"라고 칭함)를 제조한다.

제2 페 인상 세포 암종 특이적-공제된 cDNA 라이브러리(이하 "페 공제 II"라고 칭함)도 페 공제 I의 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하는데, 단 페 공제 I 으로부터 8회 빈도로 회수된 유전자가 드라이버 DNA중에 포함되고, 24,000개의 독립 클론이 회수된 점이 상이하다.

공제된 cDNA 라이브러리를 분석하기 위해, 공제된 페 인상 세포 암종 특이적인 라이브러리로부터 무작위로 선택된 320개 독립 클론으로부터 플라스미드 DNA를 수득한다. Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Automated Sequencer Model 373A 및/또는 Model 377(Foster City, CA)을 이용한 DNA 서열분석에 의해 대표적인 cDNA 클론의 추가 특징을 조사한다. 60개의 분리된 클론에 대한 cDNA 서열은 서열 1-60에서 제공된다. 이들 서열은 EMBL 및 GenBank 데이터베이스 (release 96)를 이용하여 유전자 은행에 있는 공지된 서열과 비교한다. 서열 2,3,19,38 및 46에 제공된 서열과 상당한 상동성을 가지는 서열은 발견되지는 않았다. 서열 1, 6-8, 10-13, 15, 17, 18, 20-27, 29, 30, 32, 34-37, 39-45, 47-49, 51, 52, 54, 55 및 57-59는 기존에 동종된 발현된 서열 태그(EST)에 어느 정도 상동성을 보인다. 서열 9, 28, 31 및 33은 기존에 동종된 사람이 아닌 유전자 서열에 어느 정도 상동성을 보이고, 서열 4, 5, 14, 50, 53, 56 및 60은 기존에 사람에서 동종된 유전자 서열에 어느 정도의 상동성을 나타낸다.

페 인상 세포 암종 cDNA를 추적자 DNA로서 이용하고, 페 조직 cDNA 라이브러리 및 정상적인 간 및 심장(상기된 각 조직의 샘플의 푸울로부터 작제)으로부터의 cDNA 라이브러리와 20개의 다른 cDNA(이는 페 공제 I 및 II에서 빈번하게 회수됨)를 드라이버 DNA로서 이용하여, 상기된 공제 과정을 반복한다(페 공제 III). 정상적인 간 및 심장 cDNA 라이브러리에는 독립 클론이 1.76 x 10⁶개 포함되고, 클론의 100%가 삽입체를 가지며, 평균 삽입체의 크기는 1600bp이다. 10개의 추가 클론을 분리한다(서열:61~70). 이들 cDNA 서열을 상기된 유전자 은행의 서열과 비교하면, 서열 62 및 67에 제공된 서열과는 전혀 상당한 상동성을 나타내지 않는다. 서열 61, 63-66, 68, 69는 기존에 분리된 EST와 어느 정도 상동성을 보이며, 서열 70에 제공된 서열은 기존에 동정된 랫트 유전자에 어느 정도 상동성을 나타낸다.

B. 페 선암종 라이브러리로부터 cDNA 서열의 분리

상기된 바와 같이, 사람의 페 선암종 cDNA 발현 라이브러리를 작제한다. 이 라이브러리에는 독립 클론이 3.2 x 10⁶개 포함되고, 클론의 100%가 삽입체를 가지며, 평균 삽입체의 크기는 1500bp이다. 라이브러리 공제를, 상기된 정상적인 페와 정상적인 간 및 심장 cDNA 발현 라이브러리를 드라이버 DNA로 이용하여 상기한 바와 같이 수행한다. 2600개 독립 클론을 회수한다.

100개 독립 클론으로부터 초기 cDNA 서열을 분석한 결과, 리보솜성 단백질 유전자가 많이 나타났다. 이러한 공제에서 분리된 15개 클론의 cDNA 서열은 서열 71-86에 제공되어 있다. 이 서열들과 상기한 유전자 은행의 서열을 비교한 결과, 서열 84에 제공된 서열과는 전혀 상당한 상동성을 나타내지 않고, 서열 71, 73, 74, 77, 78, 80-82의 서열은 기존에 분리된 EST에 어느 정도의 상동성을 나타내고, 서열 72, 75, 76, 79, 83, 85의 서열은 기존에 동정된 사람 유전자에 어느 정도 상동성을 나타낸다는 것을 알 수 있다.

실시예 2

페 종양 폴리펩티드의 조직 특이성 결정

유전자-특이적인 프라이머를 이용하여, 다양한 정상 조직 및 종양 조직에서 실시예 1에 기술된 7개의 대표적인 페 종양 폴리펩티드의 mRNA 발현 수준을 RT-PCR로 검사한다.

간략하게 설명하면, 상기된 Trizol 시약을 이용하여 다양한 정상 및 종양 조직으로부터 전체 RNA를 추출한다. 2 μ g 전체 RNA와 SuperScript II 역전사효소(BRL Life Technologies)를 이용하여 42°C에서 1시간 동안 제1쇄를 합성한다. 그 다음, cDNA를 유전자-특이적인 프라이머를 이용하여 PCR로 증폭시킨다. RT-PCR의 반-정량적인 특징을 확인하기 위해, β -액틴을 검사하는 각 조직의 내부 대조군으로 이용한다. 1:30으로 희석된 cDNA 1 μ l를 이용하여, β -액틴 주형의 선형 범위를 증폭시킬 수 있으며, 이는 초기 복제수에서 차이를 반영할 수 있을 정도로 충분히 감응성이 있다. 이와 같은 조건을 이용하여, 각 조직에서 각각의 역전사 반응에 대한 β -액틴 수준을 측정한다. DNase로 처리하여 DNA 오염을 최소로 하고, 역전사효소를 추가하지 않고 제조한 제1 cDNA쇄를 이용하여 음성 PCR 결과를 확인한다.

mRNA 발현 수준을 5개의 상이한 형태의 종양 조직(3명의 환자로부터 페 인상 세포 암종; 페 선암종, 2명의 환자로부터 결장 종양, 유방 종양, 전립선 종양)과 13개의 다른 정상적인 조직(4명의 제공자로부터

폐; 전립선, 뇌, 신장, 간, 난소, 골격근, 피부, 소장, 위, 심근, 망막 및 고환)에서 검사한다. 10배의 cDNA 양을 이용하여, 폐 인상 세포 암종 및 유방 종양에서 항원 LST-S1-90(서열:3)이 고수준으로 발현되고, 검사한 다른 조직에서는 검출하지 못할 정도의 수준으로 발현된다는 것을 알 수 있다.

항원 LST-S2-68(서열:15)은 폐 및 유방 종양에 특이적인 것으로 보이나, 정상적인 신장에서도 발현이 검출되었다. 항원 LST-S1-169(서열: 6) 및 LST-S1-133(서열: 5)는 폐 조직에서 가장 풍부한 것으로 보였고, 이들 두 유전자의 발현은 시험한 정상 조직 대부분에서 감소되었다. 또한, LST-S1-169 및 LST-S1-133은 모두 유방 및 결장 종양에서도 발현되었다. 항원 LST-S1-6(서열:7) 및 LST-S2-12-5F(서열: 4)는 종양 또는 조직 특이적인 발현을 나타내지 않았으나, LST-S1-28 발현은 거의 없고, 소수 조직에서만 검출할 수 있었다. 항원 LST-S3-7(서열: 63)은 폐 및 유방 종양 특이적인 발현을 나타냈고, 이 예시지는 PCR을 30회 수행하였을 경우에 정상적인 고환에서만 검출되었다. PCR 횟수를 35회로 증가시킨 경우에 일부 정상 조직에서 낮은 수준의 발현이 검출되었다. 항원 LST-S3-13(서열: 66)은 4개 폐 종양중에서 3개 종양, 한 개의 유방 종양 및 결장 종양 샘플 전부에서 발현된 것으로 밝혀졌다. 정상 조직에서의 이의 발현은 종양에 비해, 적었고, 4개 정상적인 폐 조직중 1개 및 신장, 난소 및 망막의 정상 조직에서만 검출되었다. 항원 LST-S3-4(서열: 62) 및 LST-S3-14(서열: 67)의 발현은 드물고, 임의 조직 또는 종양 특이성도 나타내지 않았다. 노던 블롯 분석과 일치하게, 항원 LAT-S1-A-10A(서열: 78)에 대한 RT-PCR 결과는, 폐 및 결장 종양을 포함하여, 폐, 결장, 위 및 소장 조직에서 이들의 발현이 높은 반면에, 다른 조직에서는 발현이 적거나 검출되지 않았다.

상기한 폐 공제 I, II, III에서 분리한 전체 2002개의 cDNA 단편을 콜로니 PCR 증폭시키고, 폐 종양, 정상적인 폐 및 각종 다른 정상 조직 및 종양 조직에서 이들의 mRNA 발현 수준을 미세배열(microarray) 기술(Synteni, Palo Alto, CA)을 이용하여 측정한다. 간단하게 설명하면, PCR 증폭 생성물을 배열 포맷으로 슬라이드에 도팅(dotting)하고, 이때 각 생성물은 배열에서 독특한 위치를 차지한다. 시험할 조직 샘플에서 mRNA를 추출하여, 역전사시키고, 형광-표지된 cDNA 프로브를 제조한다. 미세배열은 표지된 cDNA 프로브로 탐지하고, 슬라이드를 스캐닝하여, 형광 강도를 측정한다. 이 강도는 하이브리드화 강도와 상관관계가 있다. 17개의 비-환원된 cDNA 클론은 폐 인상 종양에서 과발현을 보여주며, 시험한 정상적인 조직(폐, 피부, 임파선, 결장, 간, 췌장, 유방, 심장, 골수, 대장, 신장, 위, 뇌, 소장, 방광, 침샘)에서는 검출이 불가능하거나 폐 인상 종양의 것에 비해 10배 미만이었다. 클론 L513S에 대한 결정된 부분적인 cDNA 서열은 서열: 87 및 88에 제공되어 있고; L514S에 대한 서열은 서열:89 및 90에 제공되어 있고; L516S의 경우는 서열: 91 및 92에 제공되어 있고; L517S의 경우는 서열: 93에 제공되어 있고; L519S의 경우는 서열:94에 제공되어 있고; L520S의 경우는 서열: 95 및 96에 제공되어 있고; L521S의 경우는 서열: 97 및 98에 제공되어 있고; L522S의 경우는 서열: 99에 제공되어 있고; L523S의 경우는 서열: 100에 제공되어 있고; L524S의 경우는 서열:101에 제공되어 있고; L525S의 경우는 서열: 102에 제공되어 있고; L526S의 경우는 서열: 103에 제공되어 있고; L527S의 경우는 서열: 104에 제공되어 있고; L528S의 경우는 서열: 105에 제공되어 있고; L529S의 경우는 서열:106에 제공되어 있고; L530S의 경우는 서열: 107 및 108에 제공되어 있다. 추가로, L503S 및 L514S의 전장 cDNA 서열(변이체 1과 2)의 서열은 서열: 151, 153 및 154에 각각 제공되어 있고, 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 152, 155 및 156에 제공되어 있다. 다형현상으로 인하여, 클론 L531S는 두가지 형을 가지는 것으로 보인다. L531S에 대한 처음 결정된 전장 cDNA 서열은 서열: 109에 제공되어 있고; 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 110에 제공되어 있다. L531S에 대한 두 번째로 결정된 전장 cDNA 서열은 서열:111에 제공되어 있고, 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 112에 제공되어 있다. 서열: 111의 서열과 서열: 109의 서열은 27bp 삽입체를 포함하는 것을 제외하고는 동일하다. 유사하게, L514S도 두 가지 상이하게 스플라이싱된 형을 가지는데; 제1 변이체 cDNA는 서열: 153에 제공되어 있고, 이에 상응하는 아미노산 서열은 서열: 155에 제시되어 있다. L514S 전장 cDNA의 제2 변이체는 서열:154에 제시되어 있고 이에 상응하는 아미노산 서열은 서열: 156에 제시되어 있다.

L524S(서열: 101)에 대한 전장 클로닝에 의해 두 개의 변이체(서열: 163 및 164)와 이에 상응하는 예상 아미노산 서열(서열: 165 및 166)이 수득된다. 이들 두 변이체는 상피소체 호르몬 관련된 펩티드를 암호화하는 것으로 밝혀졌다.

L514S 및 L531S의 서열(각각 서열: 87 및 88, 서열 89 및 90, 109)과 상기한 유전자 은행의 서열을 비교한 결과, 공지된 서열과는 전형 상당한 상동성을 나타내지 않았다. L513S, L516S, L517S, L519S, L520S 및 L530S의 서열(서열: 87 및 88, 91 및 92, 93, 94, 95, 96, 107 및 108)은 기존에 동정된 EST에 어느 정도의 상동성을 나타낸다는 것을 알 수 있다. L521S, L522S, L523S, L524S, L525S, L526S, L527S, L528S 및 L529S의 서열(서열: 97 및 98, 99, 99, 101, 102, 103, 104, 105 및 106)은 공지된 유전자를 나타내는 것으로 밝혀졌다. L520S에 대한 결정된 전장 cDNA 서열은 서열: 113에 제공되어 있고, 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 114에 제공되어 있다. 연속하여 미세배열 분석에 의해, L520S가 폐 인상 종양에 추가하여 유방 종양에서 과발현된다는 것을 알 수 있다.

추가 분석에 따르면, L529S(서열:106 및 115), L525S(서열: 102 및 120) 및 L527S(서열: 104)은 사이토슬레탈(cytoskeletal) 성분이고, 인상 세포 특이적인 단백질이 될 가능성이 있다. L529S는 커넥신(connexin) 26, 갭 정성 단백질이다. 이는 폐 인상 종양 9688T에서 상당히 발현되고, 다른 두곳에서는 적당히 과발현된다. 그러나, 정상적인 피부, 결장, 간, 및 위에서 커넥신 26의 발현 수준이 낮게 검출될 수 있다. 일부 유방 종양에서 커넥신 26이 과발현된다는 보고가 있고, 폐 종양에서 돌연변이형 L529S가 과발현되었다. L525S는 플라코필린 1으로서, 이는 피부의 플라크-보유 접착 정선에서 볼 수 있는 교소체 단백질이다. 시험한 4개 폐 인상 종양중 3개와 정상 피부에서 L52S mRNA의 발현 수준이 상당히 상승된다. L527S는 케라틴 6 동소체인 제II형 58Kd 케라틴 및 사이토케라틴 13으로 동정되었고, 이들은 인상 종양에서는 과발현되고, 정상적인 피부, 유방 및 결장 조직에서는 발현 정도가 낮았다. 특히, 케라틴 및 케라틴-관련된 유전자가 CYFRA2.1을 포함하는 폐암의 잠재적인 마커로서 상세히 기록된 바 있다(Pastor, A., et al, Eur. Respir. J., 10:603-609, 1997). L513S(서열: 87 및 88)은 시험한 몇몇 종양 조직에서 적당한 과발현을 나타내고, 펩피구스 불가리스(pemphigus vulgaris) 항원으로 처음 분리된 단백질을 암호화한다.

L520S(서열:95 및 96)과 L521S(서열: 97 및 98)은 폐 인상 종양에서 과발현되고, L520S는 정상적인 침샘

에서 상향 조절되고, L521S는 정상적인 피부에서 과발현된다. 둘다 프롤린이 풍부한 소단백질족에 속하고, 완전하게 분화된 인 세포의 마커를 나타낸다. L521S는 폐 인상 종양에 특이적 마커로서 기술된 바 있다(Hu, R., et al, Lung Cancer, 20:25-30, 1998). L515S(서열: 162)은 IGF- β 2를 암호화하고, L516S는 알도스 리덕타제 동족체이며, 이 둘 모두 폐 인상 종양 및 정상적인 결장에서 적당히 발현된다. 특히, L516S(서열: 91 및 92)는 1차 폐 선암종이 아닌 전이성 종양에서 상향 조절되는데, 이는 전이 및 잠재적인 전조성 마커로서 이의 잠재적인 역할을 나타낸다. L522S(서열:99)은 정상 조직에서는 최소한도로 발현되지만, 폐 인상 종양에서는 적당히 과발현된다. L522S는 제IV류 알코올 디하이드로게나제, ADH7에 속하고, 이의 발현 프로파일로 인상 세포 특이적인 항원이라는 것이 제시된다. L523S(서열: 100)는 폐 인상 종양, 사람 체장 암 세포주, 체장 암 조직에서 적당히 과발현되는데, 이는 이 유전자가 체장 및 폐 인상 세포 암 사이에 공유된 항원이라는 것을 제시한다.

L524S(서열: 101)는 시험한 인상 종양의 대부분에서 과발현되고, 상피소체 호르몬-관련된 펩티드(PTHrP)와 상동성이며, 이 펩티드는 백혈병, 전립선, 유방암과 같은 악성 종양과 연관된 엑소성 과칼슘혈증을 야기시키는 것으로 공지된 것이다. 또한, PTHrP는 가장 통상적으로는 폐의 인상 암종과, 드물게는 폐 선암종과 관련이 있는 것으로 보인다(Davidson, L.A., et al, J.Pathol., 178:398-401, 1996). L528S(서열: 105)은 두가지 폐 인상 종양에서는 상당히 과발현되고, 다른 두 가지 인상 종양, 한 가지 폐 선암종 및 피부, 임파선, 심장, 위, 폐를 포함하는 일부 정상 조직에서는 적당한 발현을 보인다. 이는 흑색종 특이적인 유전자 Pme117의 전구물질과 유사한 NMB 유전자를 암호화하는데, 이는 전이가 가능성이 낮은 흑색종 세포주에서 우선적으로 발현된다고 보고된 바 있다. 이는, L528S의 흑색종 및 폐 인상 세포 암종 모두에서 공유하는 항원이라는 것을 제시한다. L526S(서열: 103)는 시험한 모든 폐 인상 세포 종양 조직에서 과발현되고, 유전자(ATM)와 상동성을 공유한다는 것이 밝혀졌으며, 이 유전자에서의 돌연변이가 다른 증상증 사람에서 암으로 될 가능성이 있는 유전자 질환인 운동실조증 모세관확장증을 야기시킬 수 있다. ATM은 p53 분자의 직접 결합 및 인산화를 통하여 p53-매개된 세포-사이클 점검점을 활성화시키는 단백질을 암호화한다. 폐암의 약 40%는 p53 돌연변이와 관련이 있고, 이는 ATM의 과발현이 p53 기능 상실을 보충한 결과로 추측되지만, 이와 같은 과발현이 폐 인상 세포 암종의 원인이 되는지는 아직 밝혀진바 없다. 또한, 폐 선암종이 아닌 전이성 암종에서도 L526S(ATM) 발현이 검출되는 것으로 보아, 전이에도 일정 역할을 한다는 것을 알 수 있다.

실시예 3

PCR에 기초한 공제에 의한 폐 종양 폴리펩티드의 분리 및 특성조사

폐, PBMC, 뇌, 심장, 신장, 간, 체장 및 피부를 포함한 8개의 정상적인 사람의 조직 cDNA에 대해 공제된 두 개의 사람 폐 인상 종양 풀로부터 취한 cDNA를 포함하는 cDNA 공제 라이브러리(Clontech, Palo Alto, CA)로부터 857개 클론을 유도하여, PCR 증폭을 제1회 수행한다. 이와 같은 라이브러리를 제조업자의 프로토콜에 따라, PCR로 제2회 증폭시킨다. 생성된 cDNA 단편을 P7-Adv 벡터(Clontech, Palo Alto, CA)에 서브클로닝시키고, DH5 α E. coli(Gibco, BRL)를 형질전환시킨다. 독립 클론으로부터 DNA를 분리하고, Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Automated Sequencer Model 373A를 이용하여 서열을 분석한다.

162개 양성 클론의 서열을 분석한다. 이들 클론의 DNA 서열을 EMBL 및 GenBank 데이터베이스를 이용하여 유전자 은행에 있는 서열과 비교한 결과, 이들 클론중 13개와는 전혀 상당한 상동성이 나타나지 않았으며, 이들을 이후 Contig 13, 16, 17, 19, 22, 24, 29, 47, 49, 56-59로 칭한다. 이들 클론의 결정된 cDNA 서열은 각각 서열: 125, 127-129, 131-133, 142, 144, 148-150 및 157에 제공되어 있다. Contig 1, 3-5, 7-10, 12, 11, 15, 20, 31, 33, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 48, 50, 53, 54(서열: 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147)은 기존에 동정된 DNA 서열과 어느 정도의 상동성을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. Contig 57(서열:149)은 1998년 7월 27일자 출원된 미국 특허 출원 09/123,912에 기술된 클론 L519S(서열: 94)를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 발명자의 의견에 따르면, 이들 서열중 폐 종양에서 차등적으로 과발현되는 것으로서 기존에 밝혀진 것은 없다.

폐 종양 조직, 정상적인 폐 조직(n=4), 휴지기 PBMC, 침샘, 심장, 위, 임파선, 골격근, 연구개, 소장, 대장, 기관지, 방광, 편도선, 신장, 식도, 골수, 결장, 부신, 체장, 피부(모두 사람에서 유래됨)에 있는 대표적인 클론에서 mRNA 발현 수준을 상기한 RT-PCR를 이용하여 측정한다. 다른 언급이 없는 한, 상기한 미세배열 기술을 이용하여, 각 조직형으로부터 한 개 샘플에서 발현 수준을 검사한다.

Contig 3(서열: 116)는 시험한 모든 머리 및 목 인상 세포 종양에서 상당히 과발현되고(17/17), 폐 인상 종양의 대부분(8/12)에서 발현되고(7/12의 경우 과발현, 2/12의 경우 적당히 발현, 2/12의 경우 저발현), 반면에 정상 폐 조직에서(2/4)는 네가티브 발현을 나타내었고, 나머지 두 개 샘플에서는 발현 수준이 낮았다. Contig 3의 경우, 피부 및 연구개에서 적당한 발현을 나타내었고, 휴지기 PBMC, 대장, 침샘, 편도, 체장, 식도 및 결장에서는 낮은 발현 수준을 나타내었다. Contig 11(서열:124)는 시험한 모든 머리 및 목 인상 세포 종양(17/17)에서 발현되었음을 알 수 있는데: 14/17에서 상당히 발현되고, 3/17에서 적당히 발현되었다. 또한, 폐 인상 종양의 경우에 3/12에서 발현 수준이 높았고, 4/12에서는 적당히 발현되었다. 정상적인 폐 샘플의 3/4에서 Contig 11이 네가티브 발현을 나타내었고, 나머지 샘플에서는 발현 수준이 낮았다. Contig 11은 침샘, 연구개, 방광, 편도, 피부, 식도, 대장에 대해 낮거나 적당한 반응성을 나타내었다. Contig 13(서열: 125)는 시험한 모든 머리 및 목 인상 종양(17/17)에서 발현되었으며: 12/17에서 상당히 발현되었고, 5/17에서 적당히 발현되었다. 폐 인상 종양의 7/12에서 Contig 13이 발현되었고, 4/12에서 발현이 높았으며, 세 개 샘플에서는 적당히 발현되었다. 정상적인 폐 샘플을 분석한 결과, 2/4 경우에 네가티브 발현을 나타내고, 나머지 두 개 샘플에서는 낮거나 적당한 발현을 나타낸다는 것을 알 수 있다. Contig 13은 휴지기 PBMC, 침샘, 방광, 체장, 편도, 피부, 식도, 대장에 대해 낮거나 적당한 반응성을 나타내고, 연구개에서는 상당히 높은 발현을 나타낸다. Contig 16(서열: 127)은 일부 머리 및 목 인상 세포 종양(6/17) 및 한 개의 폐 인상 종양에서 적당히 발현되고; 시험한 정상적인 폐 샘플에서는 발현을 나타내지 않는다는 것이 밝혀졌다. 휴지기 PBMC, 대장, 피부, 침샘, 연구개에 대한 Contig 16의 반응성이 낮은 것으로 나타났다. Contig 17(서열: 128)은 시험한 모든 머리 및 목 인상 세포 종양(17/17)에서 발현되었고; 5/17에서 상당히 발현되었고; 12/17에서 적당히 발현되었다. 폐 인상

종양에서의 발현 수준은, 종양 샘플에서는 발현이 높았고, 3/12에서는 발현이 적당했다. 정상적인 폐 샘플의 2/4 경우에 Contig 17 발현이 네가티브로 나타났고, 나머지 샘플에서는 발현 수준이 낮은 것으로 나타났다. 또한, 식도 및 연구개에서는 발현 수준이 낮다는 것이 밝혀졌다. 시험한 대부분의 머리 및 목 인 세포 종양(11/17)에서 Contig 19(서열: 129)가 발현되었으며; 이때 두 개 샘플에서는 발현이 높았고, 6/17에서는 발현이 적당했고, 3/17에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양을 시험한 결과, 샘플의 3/12에서만 적당히 발현된다는 것이 밝혀졌다. 정상적인 폐 샘플의 2/4 경우에 발현 수준은 네가티브이고, 두 가지 다른 샘플에서는 발현 수준이 낮다는 것이 밝혀졌다. Contig 19은 식도, 휴지기 PBMC, 침샘, 방광, 연구개 및 체장에서 발현 수준이 낮았다.

시험한 대부분의 머리 및 목 인상 세포 종양(13/17)에서 Contig 22(서열:131)가 발현된 것으로 나타났는데, 이들 샘플 중 4개에서는 발현 수준이 높았고, 6/17에서는 발현 수준이 적당했으며, 3/17에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양에서의 발현 수준은 시험한 조직의 3/12 경우에 적당하거나 높게 나타났지만, 두 개 정상적인 폐 샘플에서는 발현이 네가티브로 나타났고, 두 가지 다른 샘플(n=4)에서는 발현 수준이 낮게 나타났다. Contig 22는 피부, 침샘 및 연구개에서 발현 수준이 낮은 것으로 나타났다. 유사하게, Contig 24(서열: 132)는 시험한 대부분의 머리 및 목 인상 세포 종양(13/17)에서 발현되었는데, 이들 샘플중 3개에서는 발현 수준이 높았고, 6/17에서는 발현 수준이 적당했으며, 4/17에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양에서의 발현 수준은 시험한 조직의 3/12에서는 적당하거나 높게 나타났지만, 3개 정상적인 폐 샘플에서는 발현이 네가티브로 나타났고, 한 개 샘플(n=4)에서는 발현 수준이 낮게 나타났다. Contig 24는 피부, 침샘 및 연구개에서 발현 수준이 낮게 나타났다. Contig 29(서열: 133)는 시험한 거의 모든 머리 및 목 인상 세포 종양(16/17)에서 발현되었는데, 이들 샘플중 4/17에서는 발현 수준이 높게 나타났고, 11/17에서 발현 수준이 적당했으며, 한 개 샘플에서는 발현 수준이 낮게 나타났다. 또한, 폐 인상 종양의 3/12에서 발현 수준이 적당히 나타났으며, 정상 폐 샘플의 2/4의 경우에는 네가티브로 나타났다. Contig 29는 대장, 피부, 침샘, 체장, 편도, 심장 및 연구개에서는 낮거나 적당한 발현 수준을 나타냈다. Contig 47(서열: 142)는 시험한 대부분의 머리 및 목 인상 세포 종양(12/17)에서 발현되었는데; 10/17에서는 발현이 적당했으며, 두 개 샘플에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양의 경우에, Contig 47은 한 개 샘플에서 높게 발현되었고, 다른 두 개 샘플(n=13)에서 적당히 발현되었다. Contig 47은 정상적인 폐 샘플에서는 네가티브로 나타났고, 나머지 두 개 샘플에서는 적당한 발현을 나타냈다. 또한, Contig 47은 대장 및 체장에서는 적당한 수준으로 발현되었고, 피부, 침샘, 연구개, 위, 방광 휴지기 PBMC 및 편도에서는 발현 수준이 낮게 나타났다.

Contig 48(서열: 143)는 시험한 모든 머리 및 목 인 세포 종양(17/17)에서 발현되었는데, 이 샘플중 8/17에서는 높게 발현되었고, 7/17에서는 적당히 발현되었으며, 두 개 샘플에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양에서의 발현 수준은 3개 샘플(n=13)에서 높거나 적당하게 나타났다. Contig 48은 정상적인 4개 폐 샘플중 한 개에서 네가티브로 나타났고, 나머지는 낮은 나 적당한 발현 수준을 나타내었다. Contig 48은 연구개, 대장, 체장 및 방광에서는 적당한 발현 수준을 나타내었고, 식도, 침샘, 휴지기 PBMC 및 폐에서는 낮은 발현 수준을 나타내었다. Contig 49(서열: 144)는 시험한 머리 및 목 인상 세포 종양의 6/17에서 낮거나 적당한 수준으로 발현되었다. 3개 샘플(n=13)에서 폐 인상 종양에서의 발현 수준은 적당했다. Contig 49는 정상적인 폐 샘플 중 2/4의 경우에 네가티브로 나타났고, 나머지 샘플에서는 발현 수준이 낮게 나타났다. 피부, 침샘, 대장, 체장, 방광 및 휴지기 PBMC에서 적당한 수준으로 발현되었고, 연구개, 임파선 및 편도에서는 발현 수준이 낮았다. 시험한 머리 및 목 인상 세포 종양의 3/17에서 Contig 56(서열: 148)가 낮거나 적당한 수준으로 발현되었고, 폐 인상 종양에서는 13개 샘플중 3개에서 낮거나 적당한 수준으로 발현되었다. 특히, 한 개 선암종 폐 종양 샘플(n=2)에서도 낮은 수준의 발현이 검출되었다. Contig 56은 정상적인 폐 샘플의 3/4에서 네가티브로 나타났고, 대장에서만 적당한 수준으로 발현되었고, 침샘, 연구개, 체장, 방광 및 휴지기 PBMC에서 낮은 수준으로 발현되었다. 시험한 머리 및 목 인상 종양의 11/17에서 Contig 58[L769P로도 공지됨(서열: 150)]이 적당한 수준으로 발현되었고, 한 개 추가 샘플에서는 발현 수준이 낮았다. 폐 인상 종양에서의 발현은 13개 샘플중 3개에서 적당한 수준으로 발현되었다. 정상적인 폐 샘플의 3/4에서는 Contig 58의 발현이 네가티브로 나타났고, 한 개 샘플에서는 낮은 수준으로 발현되었다. 피부, 대장 및 휴지기 PBMC에서는 적당한 수준으로 발현되었고, 침샘, 연구개, 체장 및 방광에서는 발현 수준이 낮았다. 일부 머리, 목 및 폐 인상 종양에서 Contig 59(서열: 157)가 발현되었다. 침샘 및 대장에서 Contig 59의 낮은 수준의 발현이 검출되었다.

추가로, Contigs 22의 전장 cDNA 서열(L763P로 칭함)은 서열: 158에 제공되어 있고, 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 159에 제공되어 있다. 또한, Contig 17, 19 및 24가 결합된 전장 cDNA 서열(L762P로 칭함)은 서열: 160에 제공되어 있고, 이에 상응하는 예상 아미노산 서열은 서열: 161에 제공되어 있다. L762P를 추가 분석하여, 이는 제1형 막 단백질로 확인되었고, 두 개 추가 변이체의 서열을 분석하였다. 변이체 1(서열: 167 및 이에 상응하는 서열: 169의 아미노산 서열)은 서열: 160의 또 다른 스플라이스 형으로서, 이는 503개 뉴클레오티드가 결실되었을 뿐만 아니라 발현된 단백질의 짧은 절편이 결실된 것이다. 변이체 2(서열: 168 및 이에 상응하는 서열: 170의 아미노산 서열)은 서열 160에 비해 3' 암호 영역에 2개의 뉴클레오티드가 결실된 것으로서, 발현 단백질의 분비 형이다.

Contig 56의 전장 cDNA(서열: 148)(L773P로 칭함)은 서열: 171에 제공되어 있고, 이의 예상 아미노산 서열은 서열: 172에 제공되어 있다. 이어서, L773P를 노던 블롯을 이용하여 분석한 결과, 이 전사체는 인상 종양에서 차등적으로 과발현되었고, 1차 폐 종양 조직에서 약 1.6Kb로 검출되었고, 1차 머리 및 목 종양 조직에서 약 1.3Kb로 검출되었다.

이어서, 미세배열 분석으로, Contig 58(L769S로 칭함(서열:150))은 폐 인상 종양에 추가하여 유방 종양에서도 과발현됨을 알 수 있다.

실시예 4

폴리펩티드의 합성

Perkin Elmer/Applied Biosystems Division 430A 펩티드 합성기에서 FMOC와 HPTU(0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우라늄 핵사플로오르포스페이트) 활성화를 이용하여 폴리펩티드를 합성할 수 있다. Gly-Cys-Gly 서열을 펩티드의 아미노 말단에 부착시켜, 접합, 고정된 표면에의 결합 또는 펩티드의 표지

화에 이용될 수 있도록 한다. 고형 지지체로부터 펩티드를 다음의 절단 혼합물을 이용하여 절단한다: 트리플로오르아세트산:에탄에디톨:티오아니졸:물:페놀(40:1:2:2:3). 2시간 동안 절단한 후에, 펩티드를 차가운 메틸-t-부틸-에테르에 침전시킨다. 이어서, 펩티드 펠렛을 0.1% 트리플로오르아세트산(TFA)을 포함하는 물에 용해시킨 다음 동결건조시킨 후, C18 역상 HPLC로 정제한다. 물(0.1% TFA 포함)중의 0% 내지 60% 아세토니트릴(0.1% TFA 포함) 구배를 이용하여 펩티드를 용출시킨다. 순수한 분취물을 동결건조시킨 후에, 펩티드의 특징을 전기스프레이 또는 다른 유형의 질량 분광분석기를 이용하거나 아미노산 분석을 통하여 조사한다.

비록 본 발명을 설명하기 위해 특정 구체예가 기술되었지만, 전술한 설명으로부터 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 가능함을 인지할 것이다.

<110> Corixa Corporation

<120> Compounds and methods for therapy and diagnosis of lung cancer

<130> 5-1998-079953-6

<150> US 09/040,802

<151> 1998-03-18

<150> US 09/040,984

<151> 1998-03-18

<150> US 09/123,912

<151> 1998-07-27

<150> US 09/123,933

<151> 1998-07-27

<160> 172

<170> KOPATIN 1.5

<210> 1

<211> 315

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(315)

<223> n = A,T,C or G

<400> 1

```
gcagagacag actggtggtt gaacctggag gtgccaaaa agccagctgc gggcccagga      60
cagctgccgt gagactcccg atgtcacagg cagtctgtgt ggttacagcg cccctcagtg      120
ttcatctcca gcagagacaa cggaggaggc tcccaccagg acggttctca ttatttatat      180
gttaatatgt ttgtaactc atgtacagtt ttttttggg gggaagcaat gggaanggta      240
naaattacaa atagaatcat ttgctgtaat ccttaaatgg caaacggta gccacgtga      300
aaaaaaaaa aaaa                                           315
```

<210> 2

<211> 380

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 2

```
atttaggctt aagattttgt ttacccttgt tactaaggag caaattagta ttaaagtata      60
atatatataa acaaatacaa aaagttttga gtgggtcagc ttttttatit tttttaatgg      120
cataactttt aacaacactg ctctgtaatg gggtgaactg tggtaactc actgagataa      180
ctgaaatgag tggatgtata gtgttatgtc ataattatcc cactatgaag caaagggact      240
ggataaattc ccagctctaga ttattagcct ttgttaacca tcaagcacct agaagaagaa      300
ttattggaaa ttttgtctc tgtaactggc actttggggt gtgacttatc tttgccttt      360
```

gtaaaaaaaa aaaaaaaaaa 380

<210> 3
 <211> 346
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(346)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 3

ttgtaagtat acaatttttag aaaggattaa atgttattga tcattttact gaatactgca 60
 catcttcacc atacaccatc cactttccaa taacatttaa tcctttctaa aattgtaagt 120
 atacaattgt actttctttg gattttcata acaaataac catagactgt taattttatt 180
 gaagtttcct taatggaatg agtcattttt gtcttgtgct tttagaggta cctttgcttt 240
 gacttccaac aatttgatca tatagtgttg agctgtggaa atctttaagt ttattctata 300
 gcaataattt ctattnnnag annccngggn naaaannann annaaa 346

<210> 4
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(372)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 4

actagtctca ttactccaga attatgctct tgtacctgtg tggctgggtt tcttagtctg 60
 tggtttgggt tggttttttg aactggtatg taggggtggt cacagttcta atgtaagcac 120
 tctcttctcc aagtgtgct ttgtggggac aatcattctt tgaacattag agaggaaggc 180
 agttcaagct gttgaaaaga ctattgctta tttttgtttt taaagaccta cttgacgtca 240
 tgtggacagt gcacgtgcct tacgctacat cttgttttct aggaagaagg ggatgcnggg 300
 aaggantggg tgcttttgta tggataaac gnctaaataa cacaccttta ctttttgaaa 360
 aaaacaaaac aa 372

<210> 5
 <211> 698
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(698)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 5

actagtanga tagaaacact gtgtcccag agtaaggaga gaagctacta ttgattagag 60
 cctaaccag gttaactgca agaagaggcg ggatactttc agctttccat gtaactgtat 120
 gcataaagcc aatgtagtcc agtttctaag atcatgttcc aagctaactg aatcccactt 180
 caatacacac tcatgaactc ctgatggaac aataacaggc ccaagcctgt ggtatgatgt 240

gcacacttgc tagactcaga aaaaatacta ctctcataaa tgggtgggag tattttgggt 300
gacaacctac ttgtctggc tgagtgaagg aatgatattc atatnttcat ttattccatg 360
gacatttagt tagtgctttt tatataccag gcatgatgct gagtgacact cttgtgtata 420
tntccaaatn ttingtncngt cgctgcacat atctgaaatc ctatattaag antttccaa 480
natgangtcc ctggtttttc cagccactt gatcngtcaa ngatctcacc tctgntgtc 540
ctaaaacctn ctncnnang gttagacngg acctctcttc tcccttcccg aanaatnaag 600
tgtngaaga nanccnncn cccccctnnc tncnncctng ccngctnnnc cncntgtngg 660
ggnggccgcc ccgcggggg gaccccccn ttttcccc 698

<210> 6

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(740)

<223> n = A,T,C or G

<400> 6

actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt ttttaagtagt gttatagttt 60
catgtttatc ttttattatg tnttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat 120
gccaatattt ccttatactc atccataaca ttatactac atttgtaaga gaatatgcac 180
gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca agatttaata atctgatcaa 240
gttcttggtt tttccaaata gaattggactt ggtctgttaa ggggctaagg gagaagaaga 300
agataagggt aaaagtgtt aatgaccaa cattctaaaa gaaatgcaa aaaaaattta 360
ttttcaagcc ttgaactat ttaaggaaag caaaatcatt tcctanatgc atatcatttg 420
tgagantttc tcantaatat cctgaatcat tcatttcagc ttaggcttca tgttgactcg 480
atatgtcatc tagggaaagt ctatttcacg gtccaaacct gttgccatag ttggttaggc 540
tttcctttta ngtgaanta ttnacangaa atttctctt tnanagtct tnatagggtt 600
aggggtgtgg gaaaagcttc taacaatctg tagtgttncg tgttatctgt ncagaaccan 660
aatnacggat cgnangaagg actgggtcta ttacangaa cgaatnatct ngtnnnnigt 720
gtnnncaact ccngggagcc 740

<210> 7

<211> 670

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(670)

<223> n = A,T,C or G

<400> 7

gctggggagc tcggcatggc ggtccccgct gcagccatgg ggccctcggc gttgggccag 60
agcgcccccg gctcgatggc cccgtgtgtc tcagttagca gcggcccgtc gcgctacgtg 120
cttgggatgc aggagctgtt ccggggccac agcaagaccg cgagttcctg gcgcacagcg 180
ccaagggtga ctcgggtggc tggagttcgc acgggcgtcg cctacctcgg ggtcttcgac 240
aagacgccac gtcttcttgc tgganaanga ccgttggta aagaaaacaa ttatcgggga 300
catggggata gtgtggacca ctttgttggc atccaagtaa tcctgacctt tttgttacgg 360

cgtctggaga taaaaccatt cgcatctggg atgtgaggac tacaaaatgc attgccactg 420
 tgaacactaa aggggagAAC attaatatct gctggantcc tgatgggcan accattgctg 480
 tagcnacaag gatgatgtgg tgactttatt gatgccaaga aaccccgttc caaagcaaaa 540
 aaacanttcc aanttcgaag tcaccnaaat ctccctggaac aatgaacatn aatatnttct 600
 tcctgacaat ggnccctggg tgnitcacat cctcagctnc cccaaaactg aancctgtnc 660
 natccacccc 670

<210> 8

<211> 689

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(689)

<223> n = A,T,C or G

<400> 8

actagtatct aggaatgaac agtaaaagag gagcagttgg ctacttgatt acaacagagt 60
 aatgaagta ctggatttgg gaaaacctgg ttttattaga acatatggaa tgaaagccta 120
 cacctagcat tgccacttta gcccctgaa ttaacagagc ccaattgaga caaacccctg 180
 gcaacaggaa attcaaggga gaaaaagtaa gcaacttggg ctaggatgag ctgactccct 240
 tagagcaaag ganagacagc cccattacc aaataccatt ttgacctggg gcttgtgcag 300
 ctggcagtgt tcctgcccc gcatggcacc ttatngtttt gatagcaact tcgttgaatt 360
 ttcaccaact tattacttga aattataata tagcctgtcc gtttgcctgn tccaggctgt 420
 gatataatnt cctagtgggt tgacttttaa aataaatnag gtttantttt ctccccccnn 480
 cnntnctncc nntnctcnn cnntcccccc cncctngtcc tcnnnnnttn gggggggccn 540
 ccccnccggn ggacccccct ttgtccctt agtggagggt natggccct ggnnttatcc 600
 nggcntann ttccccgtn nnaatgntt cccctccca ntccnccac ctcaanccgg 660
 aagcctaagt ttntaccctg ggggtcccc 689

<210> 9

<211> 674

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(674)

<223> n = A,T,C or G

<400> 9

gtccactctc ctttgagtgt actgtcttac tgtgactct gttttcaac tttctagata 60
 taaaaaatgc ttgttctata gtggagtaag agctcacaca cccaaggcag caagataact 120
 gaaaaagcg aggccttttt gccaccttgg taaaggccag ttcactgcta tagaactgct 180
 ataagcctga agggaagtag ctatgagact ttccattttt cttagtctc ccaataggct 240
 ccttcatgga aaaaggcttc ctgtaataat tttcacctaa tgaattagca gtgtgattat 300
 ttctgaaata agagacaaat tgggccgag agtcttcctg tgatttaaaa taaacaacc 360
 aaagttttgt ttggtcttca ccaaggaca tactctaggg ggtatgttgt tgaagacatt 420
 caaaaacatt agctgttctg tctttcaatt tcaagttatt ttggagactg cctccatgtg 480
 agttaattac ttgctctgg aactagcatt attgtcatta tcacacatt ctgtcatcat 540

catctgaata atattgtgga tttccccctc tgcttgcatc ttcttttgac tcctctggga 600
anaaatgtca aaaaaaagg tcgatctact cngcaaggnc catcfaatca ctgcgctgga 660
aggaccnct gcc 674
<210> 10
<211> 346
<212> DNA
<213> Homo sapien
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(346)
<223> n = A,T,C or G
<400> 10
actagtctgc tgatagaaag cactatacat cctattgttt ctttctttcc aaaatcagcc 60
ttctgtctgt aacaaaaatg tactttatag agatggagga aaaggtctaa tactacatag 120
ccttaagtgt ttctgtcatt gttcaagtgt attttctgta acagaaacat atttggaatg 180
tttttctttt ccccttataa attgtaattc ctgaaatact gctgctttaa aaagtccac 240
tgtcagatta tattatctaa caattgaata ttgtaaatat acttgtctta cctctcaata 300
aaagggtact tttctattan nnagnngnnn gnnnnataaa anaaaa 346
<210> 11
<211> 602
<212> DNA
<213> Homo sapien
<400> 11
actagtaaaa agcagcattg ccaaataatc cctaattttc cactaaaaat ataatgaaat 60
gatgttaagc tttttgaaaa gtttaggtta aacctactgt tgtagatta atgtatttgt 120
tgcttccctt tatctggaat gtggcattag cttttttatt ttaacctctt ttaattctta 180
ttcaattcca tgacttaagg ttggagagct aaacactggg atttttggat aacagactga 240
cagttttgca taattataat cggcattgta catagaaagg atatggctac cttttgttaa 300
atctgcactt tctaaatc aaaaaaggga aatgaagtta taaatcaatt ttgtataat 360
ctgtttgaaa catgagtttt atttgcttaa tattagggct ttgccctttt tctgtaagtc 420
tcttgggata ctgtgtagaa ctgttctcat taaacaccaa acagttaagt ccattctctg 480
gtactagcta caaattcggg ttcatattct acttaacaat ttaataaac tgaaatat 540
ctagatggc tacttctgtt catataaaaa caaaacttga ttccaaaaa aaaaaaaaaa 600
aa 602
<210> 12
<211> 685
<212> DNA
<213> Homo sapien
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(685)
<223> n = A,T,C or G
<400> 12
actagtcttg tgaaagtaca actgaaggca gaaagtgtta ggattttgca tctaattgtc 60
attatcatgg tattgatgga cctaagaaaa taaaatttag actaagcccc caaataagct 120

gcattgcattt gtaacatgat tagtagattt gaatatatag atgtagtatt ttgggtatct 180
 aggtgtttta tcattatgta aaggaattaa agtaaaggac ttgttagttg tttttattaa 240
 atatgcataat agtagagtgc aaaaatatag caaaaatana aactaaaggt agaaaagcat 300
 tttagatatg ccttaantna nnaactgtgc caggtggccc tcggaataga tgccaggcag 360
 agaccagtgc ctgggtgggtg cctcccccttg tctgcccccc tgaagaactt ccctcacgtg 420
 angtagtgcc ctgtaggtg tcacgtggan tantggganc aggccgnncn gtnanaagaa 480
 ancanngtga nagtttcncc gtngangcng aactgtccct gngccnnnac gctccanaa 540
 cntntccaat ngacaatcga gtttcnncn tccngnaacc tngccgnnnn cnngcccncn 600
 cantntgnta accccgcgcc cggatcgctc tcnntcgtt ctcnncnaa ngggntttcn 660
 cnnccgccgt cncnncccg cnncc 685

<210> 13

<211> 694

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(694)

<223> n = A,T,C or G

<400> 13

cactagtcac tcattagcgt ttccaatagg gctcttaagt ccagtagatt acgggtagtc 60
 agttgacgaa gatctggttt acaagaacta attaaatgtt tcattgcatt ttgtgaagaa 120
 cagaataatt ttataaaatg ttgttagttt ataattgccg aaaataattt aaagacactt 180
 ttctctgtg tgtgcaaatg tgtgtttgtg atccattttt ttttttttt taggacacct 240
 gtttactagc tagctttaca atatgccaaa aaaggatttc tccctgacct catccgtggt 300
 tcacctctt tcccccccat gctttttgcc ctagtttata acaaaggaat gatgatgatt 360
 taaaaagtag ttctgtatct tcagtatctt ggtcttcag aacctcttg ttgggaagg 420
 gatcattttt tactggcat ttccttttg agtgtactac tttaacagat ggaaagaact 480
 cattggccat ggaacagcc gangtggtg gagccagcag tgcatggcac cgtccggcat 540
 ctggcntgat tggctggtt gccgtcattg tcagcacagt gccatgggac atggggaana 600
 ctgactgcac ngccaatggt ttcatgaag aatacngcat ncnngtgat cacgtnancc 660
 angacgtat gggggncana gggccanttg cttc 694

<210> 14

<211> 679

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(679)

<223> n = A,T,C or G

<400> 14

cagccgcctg catctgtatc cagcgccang tcccgccagt cccagctgcg cgcgcccccc 60
 agtcccnac ccgttcggcc cangctnagt tagncctcac catnccggtc aaaggangca 120
 ccaagtgcac caaatactg cngtncggat ntaaattcat ctcttggtt gccgggattg 180
 ctgtccntgc cattggacta nggctccgat ncgactctca gaccanganc atcttcganc 240
 naganactaa tnatnatnt tccagcttct acacaggagt ctatatctg atcgatccg 300

gcnccctcnt gatgctggtg ggcttcctga gctgctgagg ggctgtgcaa gagtcccant 360
gcattgctggg actgtttctt ggcttcntct tggatgatn cgccattgaa atacctgagg 420
ccattctgggg atattccact ncatnatgt gattaaggaa ntccacggag tttacaagg 480
acacgtacaa cnacctgaaa accnnggatg anccccaccg ggaancnctg aangccatcc 540
actatgcgtt gaactgcaat ggtttggctg gggnccttga acaatttaac cncatacatc 600
tggccccann aaaggacntn ctgannccct tcnccgtgna attcngttct gatnccatca 660
cagaagtctc gaacaatcc 679

<210> 15

<211> 695

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(695)

<223> n = A,T,C or G

<400> 15

actagtggat aaaggccagg gatgctgctc aacctctac catgtacagg gacgtctccc 60
cattacaact acccaatccg aagtgtcaac tgtgtcagga ctaanaaacc ctggttttga 120
ttaaaaaagg gcctgaaaaa aggggagcca caaatctgtc tgcttcctca cnttantcnt 180
tggcaaatna gcattctgtc tcnttggctg cngcctcanc ncaaaaaanc ngaactcnat 240
cngggccagg aatcacatctc ncaatnaacn aaattganca agcnnntggg aaatgccnga 300
tgggattatc ntccgcttgt tgancctcta agtttcnttc ccttcattcn accctgccag 360
ccnagtctct ttagaaaaat gccngaattc naacnccgtt tttctactc ngaatttaga 420
tctncanaaa ctctctggcc acnattcnaa ttanggnca cgnacanatn ccttccatna 480
ancncacccc acntttgana gccangacaa tgactgcntn aantgaaggc ntgaaggaa 540
aactttgaaa ggaaaaaaaa cttgtttcc ggcccttcc aacncttctg tgttnancac 600
tgcttctng naacctgga agcccnnga cagtgttaca tgttgttcta nnaaacngac 660
ncttnaatnt cnatcttccc nanaacgatt ncncc 695

<210> 16

<211> 669

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(669)

<223> n = A,T,C or G

<400> 16

cgccgaagca gcagcgagg ttgtccccgt tccccctccc ccttcccttc tccggttgcc 60
ttccccggcc cttacactc cacagtcccg gtcccgccat gtccagaaa caagaagaag 120
agaacctgc ggaggagacc ggcgaggaga agcaggacac gcaggagaaa gaaggtattc 180
tgctgagag agctgaagag gcaaagctaa aggccaaata cccaagccta ggacaaaagc 240
ctggaggctc cgacttctc atgaagagac tccagaaagg gaaaagtac ttgactcng 300
gagactacaa catggccaaa gccaatga agaataagca gctgccaagt gcangaccag 360
acaagaacct ggtgactggt gatcacatcc ccacccaca ggatctgcc agagaaagtc 420
ctcgctctgc accagcaagc ttgcgggtgg ccaagttgaa tgatgctgcc ggggctctgc 480

canatctgag acgcttccct ccctgcccc cccgggtcct gtgctggctc ctgcccttcc 540
 tgcttttgca gccangggc aggaagtggc ncnggtngtg gctggaaagc aaaacccttt 600
 cctgttggtg tcccacccat ggagccccg gggcgagccc angaacttga ncctttttgt 660
 tntcttnc 669

<210> 17

<211> 697

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(697)

<223> n = A,T,C or G

<400> 17

gcaagatatg gacaactaag tgagaaggta atnctctact gctctagntn ctccnggcnn 60
 gacgcgctga ggagannnac gctggccan ctgccggcca cacacgggga tcntggtnat 120
 gcctgccan gggancccca ncnctcgan cccatntcac acccgnncon tncgcccacn 180
 ncctggctcn cncngcccng nccagctcnc gnccccctcc gccnnnctcn ttncntctc 240
 cncncctcc ncnacnact cctaccncng gctccctccc cagccccccc ccgcaancct 300
 ccacnaccc ntcnncnca ancnctc gcncctngcc ccngcccct gcccccggc 360
 cncnacnncg cngtccccg cgcncgcngc ctnccccct cccacnacag ncnacccgc 420
 agncacgcnc tccgccnct gacgcccn cccgcgcgc tcacctcat ggnccnacng 480
 cccgcctcnc ncncctgcnc gccgcnngg cgcgccgcc cnccgngtn ccncngnng 540
 cccngcngn angcngtgc cncangncc gngccgnnc ncacctcgc ncnccgccc 600
 cgcccgctgg gggctccgc cncgcgntc antcccncc cntncgcca ctntcgntc 660
 cncnctcnc gctcngcgn cgcncncnc cccccc 697

<210> 18

<211> 670

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(670)

<223> n = A,T,C or G

<400> 18

ctcgtgtgaa ggggtgcagta cctaagccgg agcgggtag aggcgggccc gcaccccctt 60
 ctgacctcca gtgccgccg cctcaagatc agacatggc cagaacttga acgacttggc 120
 gggacggctg cccgccggc cccggggcat gggcacggc ctgaagctgt tgctgggggc 180
 cggcgccgtg gcctacggtg tgcgcgaatc tgtgttacc gtggaaggcg ggcncagagc 240
 catcttcttc aatcgatcg gtggagtga caggacacta tcctgggccc anggccttca 300
 ctacaggatc ctgtgttcca gtacccanc atctatgaca ttccggccag acctcgaaaa 360
 aatctcctcc ctacaggctc caaagaccta cagatggtga atatctccct gcgagtgtg 420
 tctcgaccaa tgctcangaa ctctctaaca tgttccanc cctaagggt ggactacnaa 480
 gaacgantgt tgccgtccat tgtcacgaag tgctcaagaa tttinggtggc caagttcaat 540
 gncctcacnn ctgatcncc agcggggcca agttancct ggttgatccc cgggganctg 600
 acnnaaagg gccaaaggact tccctcatc ctggataatg tggcncac aaagctcaac 660

tttanccacc	670
<210> 19	
<211> 606	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)...(606)	
<223> n = A,T,C or G	
<400> 19	
actagtcca acctcagctc ccaggccagt tctctgaatg tcgaggagt ccaggatctc	60
tggcctcagt tgtccttggg tattgatggg ggacaaattg gggatggcca gagccccgag	120
tgtcgccctg gctcaactgt ggttgatttg tctgtgccg gaaagtttg catcattcgt	180
ccaggctgtg ccttggaag tactacagcc atcctccaac agaagtacgg actgctcccc	240
tcacatgcgt cctaccctgt aaactctggg aagcaggaag gccaagacc tggctgtgga	300
tactatgtgt ctgtccactg acgactgtca aggcctcatt tgcagaggcc accggagcta	360
gggcactagc ctgactttta aggcagtgtg tctttctgag cactgtagac caagcccttg	420
gagctgctgg tttagccttg cacctgggga aaggatgtat ttatttgtat ttcatatat	480
cagccaaaag ctgaatggaa aagtnagaa cattcctagg tggccttatt ctaataagtt	540
tcttctgtct gttttgttt tcaattgaaa agttattaaa taacagattt agaatctagt	600
gagacc	606
<210> 20	
<211> 449	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<400> 20	
actagtaaac aacagcagca gaaacatcag tatcagcagc gtcgccagca ggagaatatg	60
cagcgccaga gccgaggaga acccccgctc cctgaggagg acctgtccaa actcttcaa	120
ccaccacagc cgctgccag gatggactcg ctgctcattg caggccagat aaacacttac	180
tgccagaaca tcaaggagt cactgcccaa aacttaggca agctcttcat ggcccaggct	240
cttcaagaat acaacaacta agaaaaggaa gtttcagaa aagaagtaa catgaactct	300
tgaagtcaca ccagggcaac tcttggaaga aatatattg catattgaaa agcacagagg	360
atttctttag tgcattgcc gattttggct ataacagtgt ctttctagcc ataataaat	420
aaaacaaaat cttgactgct tgctcaaaa	449
<210> 21	
<211> 409	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<400> 21	
tatcaatcaa ctggtgaata attaaacaat gtgtggtgtg atcatacaaa gggtagcact	60
caatgataaa aggaacaagc tgcctatatg tggacaaca tggatgcatt tcagaaactt	120
tatgttgagt gaaagaaca acacggagaa catactatgt ggttctcttt atgtaacatt	180
acagaaataa aaacagaggc aaccaccttt gaggcagtat ggagtgagat agactggaaa	240
aaggaaggaa ggaaactcta cgctgatgga aatgtctgtg tcttcattgg gtggtagtta	300
tgtggggata tacatttgtc aaaatttatt gaactatata ctaaagaact ctgcatttta	360

ttgggatgta aataatacct caattaaaaa gacaaaaaaa aaaaaaaaaa 409

<210> 22

<211> 649

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(649)

<223> n = A,T,C or G

<400> 22

acaattttca ttatcttaag cacattgtac atttctacag aacctgtgat tattctcgca 60

tgataaggat ggtacttgca tatggtgaat tactactgtt gacagtttcc gcagaaatcc 120

tatttcagt gaccaacatt gtggcatggc agcaaatgcc aacattttgt ggaatagcag 180

caaatctaca agagacctg gtgggttttt cgttttgttt tctttgttt ttcccccttc 240

tcctgaatca gcagggatgg aangagggtta gggaagtta gaattactcc ttccagtagt 300

agctctgaag tgtcacattt aatatcagtt ttttttaaac atgattctag ttnaatgtag 360

aagagagaag aaagaggaag tgttcacttt ttttaatacac tgatttagaa attgatgtc 420

ttatatcagt agttctgagg tattgatagc ttgctttatt tctgccttta cgttgacagt 480

gttgaagcag ggtgaataac taggggcata tataattttt tttttgtaa gctgtttcat 540

gatgttttct ttggaatttc cggataagtt caggaaaaca tctgcatggt gttatctagt 600

ctgaagttcn tatccatctc attacaacaa aaacnccag aacggnntg 649

<210> 23

<211> 669

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(669)

<223> n = A,T,C or G

<400> 23

actagtgccg tactggctga aatccctgca ggaccaggaa gagaaccagt tcagactttg 60

tactctcagt caccagctct ggaattagat aaattccttg aagatgtcag gaatgggatc 120

tatcctctga cagcccttgg gctgcctcgg cccagcagc cacagcagga ggaggtgaca 180

tcacctgtcg tgccccctc tgtcaagact cgcacacctg aaccagctga ggtggagact 240

cgcaagggtg tgcgtatgca gtgcaacatt gagtcggtgg aggagggagt caaacaccac 300

ctgacacttc tgcgtgaagt ggaggacaaa ctgaaccggc acctgagctg tgacctgatg 360

ccaaatgaga atatccccga gttggcggt gagctggtgc agctgggctt cattagttag 420

gctgaccaga gccggttgac ttctctgcta gaagagactt gaacaagttc aattttgcca 480

ggaacagtac cctcaactca gccgctgtca cgtctcctc ttagagctca ctcgggccag 540

gccctgatct gcgctgtggc tgtcctggac gtgctgcacc ctctgtcctt cccccagtc 600

agtattacct gtgaagccct tccctccttt attattcagg anggctgggg gggctccttg 660

nttctaacc 669

<210> 24

<211> 442

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 24

```
actagtacca tcttgacaga ggatacatgc tcccaaaacg ttgtttacca cacttaaaaa    60
tcactgccat cattaagcat cagtttcaaa attatagcca ttcattgattt actttttcca    120
gatgactatc attattctag tcctttgaat ttgtaagggg aaaaaaaca aaaacaaaaa    180
cttacgatgc acttttctcc agcacatcag atttcaaatt gaaaattaaa gacatgctat    240
ggtaatgcac ttgctagtac tacacacittt ggtacaaca aaaacagagg caagaaaca    300
cggaagaga aaagccttcc ttgtttggcc cttaactga gtcaagatct gaaatgtaga    360
gatgatctct gacgatacct gtatgttctt atttgttaaa taaaattgct ggtatgaaat    420
gacctaaaaa aaaaaaaga aa                                              442
```

<210> 25

<211> 656

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(656)

<223> n = A,T,C or G

<400> 25

```
tgcaagtacc acacactgtt tgaattttgc acaaaaagtg actgtaggat caggatgatag    60
ccccggaatg tacagtgtct tgggtcacca agatgccttc taaaggctga cataccttgg    120
accctaattg ggcagagagt atagccctag ccagtggtg acatgaccac tccctttggg    180
aggcctgagg tagaggggag tggatatgtt tttctcagt gaagcagcac atgagtgggt    240
gacaggatgt tagataaagg ctctagttag ggtgtcattg tcatttgaga gactgacaca    300
ctcctagcag ctggtaagg ggtgctggan gccatggagg anctctagaa acattagcat    360
gggctgatct gattacttcc tggcatcccg ctacatttta tgggaagtct tattagangg    420
atgggacagt ttccatatac cttgctgtgg agctctggaa cactctctaa attccctct    480
attaaaaatc actgccctaa ctacacttcc tccttgaagg aatagaaatg gaactttctc    540
tgacatantt cttggcatgg ggagccagcc acaaatgana atctgaacgt gtccaggttt    600
ctcctganac tcactacat agaattgggt aaaccctccc ttggaataag gaaaaa      656
```

<210> 26

<211> 434

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(434)

<223> n = A,T,C or G

<400> 26

```
actagttcag actgccagc caacccaga aaatacccca catgccagaa aagtgaagtc    60
ctagggtgtt ccatctatgt ttcaatctgt ccatctacca ggcctcgca taaaacaaa    120
acaaaaaac gctgccagg tttagaagca gttctggtct caaaaccatc aggatcctgc    180
caccagggtt cttttgaaat agtaccacat gtaaaaggga atttggttt cacttcatct    240
aataactgaa ttgtcaggct ttgattgata attgtagaaa taagtagcct tctgttgtgg    300
gaataagtta taatcagtat tcactctttt gttttttgtc actcttttct ctctaattgt    360
```

gtcatttgta ctgtttgaaa aatatttctt ctatnaaatt aaactaacct gccttaaaaa 420
 aaaaaaaaaa aaaa 434

<210> 27
 <211> 654
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(654)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 27

actagtccaa cacagtcaga aacattgttt tgaatcctct gtaaaccaag gcattaatct 60
 taataaacca ggatccatit aggtaccact tgatataaaa aggatatcca taatgaatat 120
 tttaactgc atcctttaca tttagccacta aatacgttat tgcttgatga agacctttca 180
 cagaatccta tggattgcag catttcactt ggctacttca taccatgcc ttaaagaggg 240
 gcagtttctc aaaagcagaa acatgccgcc agttctcaag ttttctcct aactccatit 300
 gaatgtaagg gcagctggcc cccaatgtgg ggagggccga acattttctg aattccatt 360
 ttcttggtcg cggctaaatg acagtttctg tcattactta gattccgac tttcccaaag 420
 gtgttgattt acaagaggc cagctaatac cagaaatcat gaccctgaaa gagagatgaa 480
 attcaagctg tgagccaggc agganctcag tatggcaaag gtcttgagaa tngccattt 540
 ggtacaaaaa aaatttttaa gcnittatgt tataccatgg aaccatagaa anggcaaggg 600
 aattgttaag aanaatttta agtgtccaga ccanaanga aaaaaaaaaa aaaa 654

<210> 28
 <211> 670
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(670)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 28

cgtgtgcaca tactgggagg atttcacag ctgcacggtc acagccctta cggattgcc 60
 ggaaggggag aaagatatgt gggataaact gagaaaagaa nccaaaaacc tcaacatcca 120
 aggcagctta ttgaactct gggcagcgg caacggggcg ggggggtccc tgctccggc 180
 gtcccggtg ctctggtgt ctctctcggc agctttagcg acctgncitt ccttctgagc 240
 gtggggccag ctccccccgc ggcggccacc cacnctact ccatgctccc ggaaatcgag 300
 aggaagatca ttagtctttt ggggacgttn gtgattctct gtgatgctga aaaacactca 360
 tatagggaat gtgggaaatc ctganctctt tnttatntcg tntgatttct tgtgttttat 420
 ttgcaaaaat gttaccaatc agtgaccaac cnagcacagc caaaaatcg acntcngctt 480
 tagtccgtct tcacacacag aataagaaaa cggcaaaccc acccacttt tnanittnat 540
 tattactaan ttttttctgt tgggcaaaag aatctcagga acngccctgg ggcnccgta 600
 ctanagttaa cnagctagt tncatgaaa atgatgggct cncctcaat gggaaagcca 660
 agaaaaagnc 670

<210> 29
 <211> 551

<212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(551)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 29

```

actagtcctc cacagcctgt gaatccccct agacctttca agcatagtga gcggagaaga    60
agatctcagc gtttagccac cttacccatg cctgatgatt ctgtagaaaa ggtttcttct    120
ccctctccag ccactgatgg gaaagtattc tccatcagtt ctcaaaatca gcaagaatct    180
tcagtlaccag aggtgcctga tgttgacatc ttgccacttg agaagctggg accctgtctc    240
cctcttgact taagtcgtgg ttcagaagtt acagcaccgg tagcctcaga ttctctttac    300
cgtaatgaat gtcccagggc agaaaaagag gatacncaga tgcttccaaa tccttcttcc    360
aaagcaatag ctgatgggaa gaggagctcc agcagcagca ggaatatcga aacagaaaaa    420
aaaagtgaat ttgggaagac aaaagctcaa cagcatittg taaggagaaa aganaagatg    480
aggaaggaag agagaagaga gacnaagatc nctacggacc gnnncggaag aagaagaagn    540
aaaaaanaaa a                                                            551
  
```

<210> 30
 <211> 684
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(684)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 30

```

actagtctta tctggaaaaa gcccggttg gaagaagctg tggagagtgc gtgtgcaatg    60
cgagactcat ttcttggaag catccctggc aaaaatgcag ctgagtacaa ggttatcact    120
gtgatagaac ctggactgct ttttgagata atagagatgc tgcagctcga agagacttcc    180
agcacctctc agtgaatga attaatgatg gcttctgagt caactttact ggctcaggaa    240
ccacgagaga tgactgcaga tgtaatcgag cttaaaggga aattcctcat caacttagaa    300
ggtggtgata ttcgtaaga gtcttctcat aaagtaattg tcatgccgac tacgaaagaa    360
aatgccccc gtgtgtgga gtatacagcg ggagtcttca gatacactgt gtctcgtatg    420
tgcagaagtt gtcagtggga aaatagtatt aacagctcac tcgagcaaga accctcctga    480
cagtactggg ctagaagttt ggatggatta ttacaatat aggaaagaaa gccaagaatt    540
aggtnatgag tggatgagta aatggtggan gatggggaat tcaaatcaga attatggaag    600
aagtntttcc tgttactata gaaaggaatt atgtttatit acatgcagaa aatatanatg    660
tgtggtgtgt accgtggatg gaan                                           684
  
```

<210> 31
 <211> 654
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(654)

<223> n = A,T,C or G

<400> 31

```
gcgcagaaaa ggaaccaata tttcagaaac aagcttaata ggaacagctg cctgtacatc    60
aacatcttct cagaatgacc cagaagttat catcgtggga gctggcgtgc ttggctctgc    120
tttggcagct gtgctttcca gagatggaag aaaggtgaca gtcattgaga gagacttaaa    180
agagcctgac agaatagttg gagaattcct gcagccgggt ggttatcatg ttctcaaaga    240
ccttggctct ggagatacag tggaaggctc tgatgccag gttgtaaag gttacatgat    300
tcatgatcag ggaagcaaaa tcagangttc agattcctta cctctgtca gaaaacaatc    360
aagtgcagag tggaagagct ttccatcacg gaagattcat catgagtcct cggaaagcag    420
ctatggcaga gccaatgca aagtttattg aaggtgttgt gttacagtta ttagaggaag    480
atgatgttgt gatgggagtt cagtacaagg ataaagagac tgggagatat caaggaactc    540
catgctccac tgactgttgt tgcagatggg cttttctcca anticaggaa aagcctggtc    600
tcaataaagt ttctgtatca ctcatcttgg tggcttctta tgaagaatgc nccc        654
```

<210> 32

<211> 673

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(673)

<223> n = A,T,C or G

<400> 32

```
actagtgaag aaaaagaat tctgatacgg gacaaaaatg ctcttcaaaa catcattctt    60
tatcacctga caccaggagt tttcattgga aaaggatttg aacctgggtg tactaacatt    120
ttaagacca cacaaggaag caaatcttt ctgaaagaag taaatgatac acttctggtg    180
aatgaattga aatcaaaaga atctgacatc atgacaacaa atgggtgta tcatgttgta    240
gataaactcc tctatccagc agacacacct gttggaaatg atcaactgct ggaataactt    300
aataaattaa tcaaatatcat ccaaatatag ttgttctgtg gtagcacctt caaagaaatc    360
cccgtgactg tctatnagcc aattattaaa aaatacacca aatcattga tgggagtgcc    420
tgtgggaaat aactgaaaaa gagaccgaga agaacgaatc attacaggtc ctgaaataaa    480
atacctagga ttctactggt aggtggagaa acagaagaac tctgaagaaa ttgttacaag    540
aagangtccc aaggtcacca aattcattga aggtggtgat ggtctttatt tgaagatgaa    600
gaaattaaaa gacgcttcag ggagacnccc catgaaggaa ttgccagcca caaaaaaatt    660
cagggattag aaa                                673
```

<210> 33

<211> 673

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(673)

<223> n = A,T,C or G

<400> 33

```
actagttatt tactttctc cgcttcagaa ggtttttcag actgagagcc taagcatact    60
ggatctgttg ttcttttgg gtctcacctc atcagtgtgc atagtggcag aaattataaa    120
```

gaaggttgaa aggagcaggg aaaagatcca gaagcatggt agttcgacat catcatcttt 180
 tcttgaagta tgaatgcata tgcattatit tatttgcaa ctaggaaattg cagtctgagg 240
 atcatttaga agggcaagtt caagaggata tgaagatttg agaacttttt aactattcat 300
 tgactaaaaa tgaacattaa tgttnaagac ttaagacttt aacctgctgg cagtcccaa 360
 tgaaattatg caactttgat atcatattcc ttgattttaa ttgggctttt gtgattgant 420
 gaaactttat aaagcatatg gtcagttatt tnattaaaaa ggcaaacct gaaccacctt 480
 ctgcacttaa agaagtctaa cagtacaaat acctatctat citagatgga tntattntt 540
 tntattttta aatattgtac tatttatggg nggtggggct ttcttactaa tacacaaatn 600
 aatttatcat ttcaangga ttctatttgg gtttagaagt tgattccaag nantgcata 660
 ttgctactg tnt 673

<210> 34

<211> 684

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(684)

<223> n = A,T,C or G

<400> 34

actagtttat tcaagaaaag aacttactga ttctctgtt cctaaagcaa gaggggcagg 60
 tgatcagggc tgggttagca tccggttcct ttagtgacg taactgcatt tgcactgat 120
 gaccaaggag gaaatcacta agacatttga gaagcagtg tatgaacgtt ctggacaag 180
 ccacagttct gagccttaac cctgtagt ttgcacacaaga acgagctcca cctccccttc 240
 ttccaggagga atctgtgagg atagattggc tggacttttc aatggttctg ggttgcaagt 300
 gggcactgtt atggctgggt atggagcggc cagccccagg aatcagagcc tcagcccgcc 360
 tgccctggtt gaaggtacag gtgttcagca ccttcggaaa aagggcataa agtngtggg 420
 gacaattctc agtccaagaa gaatgcattg accattgctg gctatttgc tncctagtan 480
 gaattggatn catttttgac cangatnntt ctncatgct tnttgcaat gaaatcaaat 540
 cccgcattat ctacaagtgg tatgaagtcc tgcnnccccc agagaggctg ttccaggcnat 600
 gtcttccaag ggcaggggtg gttacacat ttacctccc ctctccccc agattatgna 660
 cncagaagga atttntttcc tccc 684

<210> 35

<211> 614

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(614)

<223> n = A,T,C or G

<400> 35

actagtccaa cgcgttngcn aatattcccc tggtagccta ctcccttacc ccgaatatt 60
 ggtaagatcg agcaatggct tcaggacatg ggttctcttc tctgtgac attcaagtgc 120
 tcaatgcatt aagactggct tgtctcagtg tntcaacct accagggtg tctcttggtc 180
 cacacctgc tccctgttag tgccgtatga cagcccccat canatgacct tggccaagtc 240
 acggtttctc tgtggtcaat gttggtnggc tgattggtg aaagtanggt ggaccaaagg 300

aagncncgtg agcagncanc nccagttctg caccagcagc gcctccgtcc tactnggggtg 360
 ttccngtttc tcctggccct gngtgggcta nggcctgatt cgggaanatg cctttgcang 420
 gaaggganga taantgggat ctaccaattg attctggcaa aacnatntct aagattnttn 480
 tgctttatgt ggganacana tctantcttc atttnttgct gnanaatnaca ccctactcgt 540
 gntcgancnc gtcttcgatt ttcgganaca cnccantnaa tactggcggt ctgttgttaa 600
 aaaaaaaaaa aaaa 614

<210> 36

<211> 686

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(686)

<223> n = A,T,C or G

<400> 36

gtggctggcc cggttctccg cttctcccca tcccctactt tcctccctcc ctccctttcc 60
 ctccctcgtc gactgttgct tgctggctgc agactccctg acccctccct caccctccc 120
 taacctcggg gccaccggat tgcccttctt ttcctgttgc ccagcccagc cctagtgtca 180
 gggcgggggc ctggagcagc ccgaggcact gcagcagaag ananaaaaga cacgacnaac 240
 ctacagctgc cagtccggtc gctngcttcc cgccgcatgg caatnagaca gacgccgctc 300
 acctgctctg ggcacacgag acccgtgggt gatttggcct tcagtggcat cacccttatg 360
 ggtatttctt aatcagcgtc tgcaaagatg gttaacctat gctacgccag ggagatacag 420
 gagactggat tggaaacatt ttggggctca aaggctctgt tggggtgcaa cactgaataa 480
 ggatgccacc aaagcagcta cagcagctgc agatttcaca gcccaggtgt gggatgctgt 540
 ctacagganat naattgataa cctggctcat aacacattgt caagaatgtg gatttcccca 600
 ggatattatt atttggttac cggggganag gataactgtt tcncntattt taatgaaca 660
 aactnaaaca aaanctaagg aaatcc 686

<210> 37

<211> 681

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(681)

<223> n = A,T,C or G

<400> 37

gagacanacn naacgtcang agaanaaaag angcatggaa cacaanccag gncgatggc 60
 caccttccca ccagcancca gcgccccca gcngccccca ngncggang accangactc 120
 canctgnat caatctganc tctattcttg gccatncct acctcggagg tggangccgn 180
 aaaggctgca cnnncagaga agctgctgcc ancaccancc gcccnnccc tgnccggctn 240
 nataggaaac tggtagccnn gctgcanaat tcatacagga gcacgcgang ggcacnnct 300
 cacactgagt tnnngaigan gccnaccan ggacctnccc cagcnnattg annacnggac 360
 tgccggaggaa ggaagacccc gnacnggatc ctggccggcn tgccaccccc ccaccctag 420
 gattatnccc cttgactgag tctctgaggg gctacccgaa cccgcctcca ttccctacca 480
 natnntgctc natcgggact gacangctgg ggatnggagg ggctatcccc cancatcccc 540

```

tnanaccaac agcnacngan natnggggct cccnngggtc ggngcaacnc tctncaccc 600
cggcgcnggc cttcggtgnt gtcctcctc aacnaattcc naaanggcgg gcccccngt 660
ggactcctcn ttgttcctc c 681
<210> 38
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapien
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(687)
<223> n = A,T,C or G
<400> 38

canaaaaaa aaaacatggc cgaaccagn aagctgcgcg atggcgccac ggccctctt 60
ctccggcct gtgtccgaa ggtttcctc cgaggcgccc cggctccgc aagcggagga 120
gaggcgggga cntgccggg cggagctca naggccctgg ggccgctctg ctctccgcc 180
atcgcaaggc cggcgtaac ctnaggcctc cccgcaaagg tcccnangc ggngcgggcg 240
gggggctgtg anaaccgaa aaanaacgt gggcgcgng cgaaccgctc ccccccgcg 300
aaggananac ttccacagan gcagcgtttc cacagccan agccacnttt ctagggtgat 360
gcacccagc aagttcctgn cggggaagct caccgctgtc aaaaaanc ttcgctccac 420
cggcgcacna agggangan ggcanganc tgcgccccgc acaggctatc tgatcacgtc 480
gcccgcctta ntctgctttt gtgaatctc actttgttca acccaccog ccgttctctc 540
ctccttgcgc ctctctctna ccttaanaac cagcttcctc taccnang tanttntct 600
gcnongtng aaattaattc ggtccnccg aacctcttnc ctgtggcaac tgctnaaaga 660
aactgctgtt ctgnttactg cngtccc 687
<210> 39
<211> 695
<212> DNA
<213> Homo sapien
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(695)
<223> n = A,T,C or G
<400> 39

actagtctgg cctacaatag tgtgattcat gtaggacttc ttatcatat tcaaaacccc 60
tagaaaaacg tatacagatt atataagtag ggataagatt tctaacattt ctgggctctc 120
tgaccctgc gctagactgt ggaaggag tattattata gtatacaaca ctgctgttgc 180
cttattagtt ataacatgat aggtgctgaa ttgtgattca caatttaaaa aactgtaat 240
ccaaactttt tttttaact gtagatcatg catgtgaatg ttaatgttaa ttgttcaan 300
gttgttatgg gtgaaaaaa ccacatgcct taaaatttta aaaagcagg cccaaactta 360
ttagttaaaa attaggggta tgttccagt ttgttattaa ntggttatag ctctgttag 420
aanaaatcna ngaacangat ttngaaant aagntgacat ttttncag tgacttgta 480
atttgaatc anacacggca ccttccgttt tggtnctatt ggnnttgaa tccaancng 540
ntccaaatct ntgtgaaac ngtcnttta acttttttac nanatctat tttttattt 600
tggaatggcc ctatttaang ttaaaagggg ggggnccac naccattent gaataaaact 660
naatatatat ccttggtccc ccaaattta agng 695

```

<210> 40
 <211> 674
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(674)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 40

```

actagtagtc agttgggagt ggttgctata ccttgacttc atttatatga atttcactt      60
tattaaataa tagaaaagaa aatcccgggtg ctgcagtag agttatagga cattctatgc      120
ttacagaaaa tatagccatg attgaaatca aatagtaaag gctgttctgg ctttttatct      180
tcttagctca tcttaaataa gtagtacact tgggatgcag tgcgtctgaa gtgctaataca      240
gttgaacaa tagcacaaat cgaacttagg atgtgtttct tctcttctgt gtttcgattt      300
tgatcaattc ttttaatttg ggaacctata atacagtttt cctattcttg gagataaaaa      360
ttaaattgat cactgatatt taagtcattc tgcttctcat ctnaatattc catattctgt      420
attagganaa antacctccc agcacagccc cctctcaaac cccacccaaa accaagcatt      480
tggaatgagt ctccittatt tccgaantgt ggatgggata acccatatcn ctccaatttc      540
tgnttgggtt gggatattaat ttgaactgtg catgaaaagn ggnaatcttt nctttgggtc      600
aaantttncg ggtaatttg nctngncaaa tccaatttnc ttttaagggtg tctttataaa      660
atttgctatt cngg                                     674
  
```

<210> 41
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(657)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 41

```

gaaacatgca agtaccacac actgtttgaa ttttgacaaa aaagtgactg tagggatcag      60
gtgatagccc cggaatgtac agtgtcttgg tgcaccaaga tgccttctaa aggctgacat      120
accttgggac cctaattggg cagagagtat agccctagcc cagtgggtgac atgaccactc      180
cctttgggag gctgaagtta aagggaatgg tatgtgtttt ctcatggaag cagcacatga      240
atnggnaca ngatgttaaa ntaaggntct antttgggtg tcttgctatt tgaaaaantg      300
acacactcct ancantcgtt aaaggggtgc tggaaagccat ggaagaactc taaaaacatt      360
agcatgggct gatctgatta ctctctggca tcccgtcac ttttatggga agtcttatta      420
naaggatggg ananttttcc atatccttgc tgttgggaact ctggaacact ctctaaattt      480
ccctctatta aaaatcactg ncttacttac acttctcctt tganggaata gaaatggacc      540
tttctctgac ttagtcttgg gcatggganc cagcccaaat taaaatctga ctntccggt      600
ttctccngaa ctacactact tgaattggta aaacctcctt tgggaattagn aaaaacc      657
  
```

<210> 42
 <211> 389
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(389)

<223> n = A,T,C or G

<400> 42

```
actagtctg aggaatgtaa acaagtttgc tgggccttgc gagacttcac caggttgttt    60
cgatagctca cactcctgca ctgtgcctgt caccaggaa tgtctttttt aattagaaga    120
caggaagaaa acaaaaacca gactgtgtcc cacaatcaga aacctccgtt gtggcagang    180
ggccttcacc gccaccaggg tgtcccgcca gacagggaga gactccagcc ttctgaggcc    240
atcctgaaga attcctgttt gggggttgtg aaggaaaatc acccggtatt aaaaagatgc    300
tgttgctgc ccgcgtngtn gggaaggagc tggtttcctg gtgaatttct taaaagaaaa    360
atattttaag ttaagaaaaa aaaaaaaaaa    389
```

<210> 43

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 43

```
actagtaca agctcctggt cttgagatgt cttctcgta aggagatggg ccttttgag    60
gtaaaggata aatgaatga gttctgtcat gattcactat tctagaactt gcatgacctt    120
tactgtgta gctctttgaa tgttcttgaa attttagact ttctttgtaa acaataata    180
tgtccttata attgtataaa agctgttatg tgcaacagtg tggagatcct tgtctgattt    240
aataaaatac ttaaacactg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa    279
```

<210> 44

<211> 449

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(449)

<223> n = A,T,C or G

<400> 44

```
actagtagca tcttttctac aacgttaaaa ttgcagaagt agcttatcat taaaaaaca    60
caacaacaac aataacaata aatcctaagt gtaaatcagt tattctaccc cctaccaagg    120
atatcagcct gttttttccc ttttttctcc tgggaataat tgtgggcttc ttcccaaatt    180
tctacagcct ctttcctctt ctcatgcttg agcttccttg ttgacagca tgcgttgtgc    240
aagantgggc tgtttngctt ggantncggt ccnagtggaa ncatgcttcc ccttggtact    300
gttggaagaa actcaaacct tcnancccta ggtgttncca ttttgtcaag tcatcactgt    360
atttttgtac tggcattaac aaaaaagaa atnaaatatt gtccattaa actttaataa    420
aacttttaaa gggaaaaaaa aaaaaaaaaa    449
```

<210> 45

<211> 559

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(559)

<223> n = A,T,C or G

<400> 45

```
actagtgtgg gggaatcacg gacacttaaa gtcaatctgc gaaataattc ttttattaca    60
cactcactga agtttttgag tcccagagag ccattctatg tcaaacattc caagtactct    120
ttgagagccc agcattacat caacatgccc gtgcagttca aaccgaagtc cgcaggcaaa    180
tttgaagcitt tgcctgtcat tcaaacagat gaaggcaaga gtattgctat tcgactaatt    240
gggtgaagctc ttggaaaaaa ttactagaa tactttttgt gttaagttaa ttacataagt    300
tgtattttgt taactttatc ttctacact acaattatgc ttttgtatat atatittgta    360
tgatggatat ctataattgt agattttgtt ttacaagct aatactgaag actcgactga    420
aatattatgt atctagccca tagtattgta cttaactttt acagggtgaa aaaaaaattc    480
tgtgtttgca ttgattatga tattctgaat aaatatggga atatatitta atgtgggtaa    540
aaaaaaaaaa aaaaaggaa                                         559
```

<210> 46

<211> 731

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(731)

<223> n = A,T,C or G

<400> 46

```
actagticta gtaccatggc tgtcatagat gcaaccatta tattccattt agtttcttcc    60
tcaggttccc taacaattgt ttgaaactga atatatatgt ttatgtatgt gtgtgtgttc    120
actgtcatgt atatggtgta tatgggatgt gtgcagtttt cagttatata tatattcata    180
tatacatatg catatatatg tataatatat atatatatat gcatacactt gtataatata    240
catatatata cacatatatg cacacatatn atcactgagt tccaaagtga gtctttattt    300
ggggcaattg tattctctcc ctctgtctgc tcactgggcc ttgcaagac atagcaattg    360
cttgatttcc ttgggataag agtcttatct tcggcactct tgactctagc cttaacttta    420
gatttctatt ccagaatacc tctcatatct atcttaaaac ctaaganggg taaangangtc    480
ataagattgt agtatgaaag antttgctta gttaaattat atctcaggaa actcattcat    540
ctacaaatta aattgtaaaa tgatggtttg ttgtatctga aaaaatgttt agaacaagaa    600
atgtaactgg gtacctgita tatcaaagaa cctcnattta ttaagtctcc tcatagccan    660
atccttatat ngccctctct gacctgannt aatananact tgaataatga atagttaatt    720
taggnittggg c                                              731
```

<210> 47

<211> 640

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(640)

<223> n = A,T,C or G

<400> 47

```
tgcgngccgg ttggccctt ctttgtanga cactttcatc cgccctgaaa tcttcccgat    60
```

cgttaataac tcctcaggtc cctgcctgca cagggttttt tcttantttg ttgcctaaca 120
gtacacaaaa tgtgacatcc ttccaccaat atngatttct tcataccaca tontcnatgg 180
anacgactnc aacaattttt tgaatnaccn aaanactggg ggctnnaana agtacantct 240
ggagcagcat ggacctgtcn gcnactaang gaacaanagt nntgaacatt tacacaacct 300
ttggatgtc ttactgaaag anagaaacat gcttctnncc ctagaccacg aggncaaccg 360
caganattgc caatgccaaag tccgagcggg tagatcaggt aatacatgcc atggatgcat 420
tacatacnit gtccccgaaa nanaagatgc cctaanggct tcttcanact ggtccngaaa 480
acanctacac ctgggtgcttg ganaacanac tctttggaag atcatctggc acaagttccc 540
cccagtgagg tttnccttgg cacctantct accanactna ttcggaancc attctttgcc 600
ntggcnttnt nttgggacca ntcttctcac aactgnaccc 640

<210> 48

<211> 257

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 48

actagtatat gaaaatgtaa atatcacttg tgtactcaaa caaaagttag tcttaagctt 60
ccaccttgag cagccttga aacctaacct gcctctttta gcataatcac attttctaaa 120
tgattttctt tgttccgtaa aaagtgtatt gtattagttt tacatttggt ttttgaaga 180
ttatatattgt atatgtatca tcataaaaata tttaaataaa aagtatcttt agagtgaana 240
aaaaaaaaa aaaaaaa 257

<210> 49

<211> 652

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(652)

<223> n = A,T,C or G

<400> 49

actagttcag atgagtggct gctgaagggg ccccttgct attttcatta taaccaatt 60
tccacttatt tgaactctta agtcataaat gtataatgac ttatgaatta gcacagttaa 120
gttgacacta gaaactgccc atttctgtat tacactatca aataggaaac attggaaaga 180
tgaggaaaaa aatcttattt taaaatggct tagaaagttt tcagattact ttgaaaatc 240
taaacttctt tctgtttcca aaacttgaaa atatgtatag ggactcatgc attaagactg 300
ttttcaaagc ttccctcaca tttttaaagt gtgattttcc ttttaataa catatttatt 360
ttcttttaaag cagctatata ccaacccatg actttggaga tatacctatn aaaccaatat 420
aacagcangg ttattgaagc agctttctca aatgttgctt cagatgtgca agttgcaaat 480
tttattgtat ttgtanaata caattttgt tttaactgt atttcaatct atttctcaa 540
gatgcttttc atatagagtg aaatatccca ngataactgc ttctgtgtcg tcgcatttga 600
cgcataactg cacaaatgaa cagtgtatca ctcttggttg tgcattnacc cc 652

<210> 50

<211> 650

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(650)

<223> n = A,T,C or G

<400> 50

```

ttgcgctttg atttttttag ggcttgtgcc ctgtttcact tatagggctc agaatgcttg      60
tgttgagtaa aaaggagatg cccaatattc aaagctgcta aatgtttctc ttgccataaa      120
gactccgtgt aactgtgtga acacttggga tttttctcct ctgtcccagag gtcgtcgtct      180
gctttctttt ttgggttctt tctagaagat tgagaaatgc atatgacagg ctgagancac      240
ctccccaac acacaagctc tcagccacan gcagcttctc cacagcccca gcttcgcaca      300
ggctcctgga nggctgcctg ggggaggcag acatgggagt gccaaggagg ccagatgggt      360
ccaggactac aatgtcttta tttttaactg ttggccactg ctgccctcac ccctgcccg      420
ctctggagta ccgtctgccc canacaagtg ggantgaaat ggggggtggg gggaacactg      480
attcccantt agggggtgcc taactgaaca gtagggatan aagggtgtgaa cctgngaant      540
gcttttataa attatnttcc ttgttanatt tattttttaa tttaatctct gttnaactgc      600
ccngggaaaa ggggaaaaaa aaaaaaaaaa tctnttttaa cacatgaaca      650

```

<210> 51

<211> 545

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(545)

<223> n = A,T,C or G

<400> 51

```

tggcgtgcaa ccagggtagc tgaagtttgg gtctgggact ggagattggc cattaggcct      60
cctganattc cagctccctt ccaccaagcc cagtcctgct acgtggcaca gggcaaacct      120
gactcccttt gggcctcagt ttcccctccc ctcatgana tgaaaagaat actacttttt      180
cttgttggtc taacnttgcg ggacncaaag tgtngtcatt attgttgtat tgggtgatgt      240
gtncaaaact gcagaagctc actgcctatg agaggaanta agagagatag tggatganag      300
ggacanaagg agtcattatt tggatatagat ccaccnttcc caacctttct ctcctcagtc      360
cctgncctc atgtntctgg tntggtagt cctttgtgcc accanccatc atgctttgca      420
ttgctgcat cctgggaagg gggtnatcg tctcacaact tgttgtcatc gtttganatg      480
catgctttct tnatnaaaca aanaaannaa tgtttgacag ngtttaaaat aaaaaanaaa      540
caaaa                                             545

```

<210> 52

<211> 678

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(678)

<223> n = A,T,C or G

<400> 52

```

actagtagaa gaactttgcc gcttttgtgc ctctcacagg cgcctaaagt cattgccatg      60
ggaggaagac gatttggggg gggagggggg gggggcangg tccgtggggc tttccctant      120

```

ntatctccat ntcantggn cnnitgtgcc tcttccctcg tcnattinga anttantccc 180
 tggccccnn nccctctecn nccnncct cccccctcg ncnctccnn cttttntan 240
 ncttcccat ctccntcccc cctnanngtc ccaacnccg cagcaatnnc nacttntctc 300
 nctccncc tcnncggtt cttctnttct cnactntnnc ncnntnccn tgccnntnaa 360
 annctctccc cnetgcaanc gattctctcc ctccnennan ctnccactc cntncttctc 420
 ncnctctct nttctcnnc ccactcten ccttcgnccc cantacnctc ncncccttn 480
 cgnntcnttn nnttctcnn accnccncc tcccttccc cctcttctcc ccggtntntc 540
 tcttccccc ncnncnccct cnnccnctc nngcgnccnt ttccgccccn cncnccntt 600
 ccttctncc cantccatcn cntntnccat nctnccncc nctcacnccc gctnccccn 660
 ntctctttca cacngtcc 678

<210> 53

<211> 502

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(502)

<223> n = A,T,C or G

<400> 53

tgaagatcct ggtgtcgcca tgggcccgcg ccccgcccgt tgttaccggt attgtaagaa 60
 caagcgtac ccaagtcctc gctctgcgcg aggtgtccct gatgccaaa ttgcatttt 120
 tgacctgggg cggaaaaang caaaantgga tgagtctccg ctttgtggcc acatggtgtc 180
 agatcaatat gaggcgtgt cctctgaagc cctgnangct gcccgattt gtgccaataa 240
 gtacatggta aaaagtngtg gcaaatgac ttccatatcc ggggtcggnt ccaccccttc 300
 cagtcaccc gcatacaaa gatgtgtcc tgtgtcggg ctgacaggct cccaacaggc 360
 atgcaagtgt cctttggaaa acccanggca ctgtggccag ggttcacatt gggccaattn 420
 atcatgttca tccgcaccaa ctgcagaaca angaantgt naattnaagc cctgccagg 480
 gncaanttca aatttcccg cc 502

<210> 54

<211> 494

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(494)

<223> n = A,T,C or G

<400> 54

actagtccaa gaaaaatatg cttaatgtat attacaaagg ctttgtatat gttaacctgt 60
 tttaatgcca aaagtgtgtc ttgtccacaa ttctttaag acctcttcag aaagggattt 120
 gtttgctta atgaatactg ttgggaaaa acacagtata atgagtgaag agggcagaag 180
 caagaaattt ctacatctta ggcactccaa gaagaatgag tatccacatt tagatggcac 240
 attatgagga cttaaatctt tccttaaaca caataatgtt ttcttttttc tttattcac 300
 atgatttcta agtatattt tcatgcagga cagtttttca accttgatgt acagtactg 360
 tgtaaattt ttctttcagt ggcaacctct ataacttta aaatatgggt agcatctgt 420
 ctgttttgaa ngggatatga cnatnaatct atcagatggg aaatcctgtt tccaagttag 480

aaaaaaaaaa aaaa	494
<210> 55	
<211> 606	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)...(606)	
<223> n = A,T,C or G	
<400> 55	
actagtaaaa agcagcattg ccaataatc cctaattttc cactaaaaat ataatgaaat	60
gatgtaagc tttttgaaaa gtttaggtta aacctactgt tgtagatta atgtatttgt	120
tgcttccctt tatctggaat gtggcattag cttttttatt ttaaccctct ttaattctta	180
ttcaattcca tgacttaagg ttggagagct aaacactggg atttttggat aacagactga	240
cagttttgca taattataat cggcattgta catagaaagg atatggctac cttttgttaa	300
atctgcactt tctaaatc aaaaaagga aatgaagtat aaatcaattt ttgtataatc	360
tgtttgaaac atgantttta ttgcttaat attanggcit tgccttttc tgtagtctc	420
ttgggatcct gtgtaaaact gttctcatta aacaccaaac agttaagtcc attctctggt	480
actagctaca aatccgitt catattctac ntaacaattt aaattaactg aaatatttct	540
anatggtcta ctctgtcnt ataaaaacna aacttgantt nccaaaaaaa aaaaaaaaaa	600
aaaaaa	606
<210> 56	
<211> 183	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<400> 56	
actagtatat ttaaacttac aggcttattt gtaatgtaaa ccaccatttt aatgtactgt	60
aattaacatg gttataatac gtacaatcct tccctcatcc catcacacaa ctttttttgt	120
gtgtgataaa ctgattttgg ttgcaataa aaccttgaaa aataaaaaaa aaaaaaaaaa	180
aaa	183
<210> 57	
<211> 622	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)...(622)	
<223> n = A,T,C or G	
<400> 57	
actagtcaact actgtcttct cctttagct aatcaatcaa tatcttccc ttgcctgtgg	60
gcagtggaga gtgctgctgg gtgtacgtg cacctgccca ctgagttggg gaaagaggat	120
aatcagtgag cactgttctg ctacagagctc ctgatctacc ccaccacctta ggaiccagga	180
ctgggtcaaa gctgcatgaa accaggccct ggcagcaacc tgggaatggc tggaggtggg	240
agagaacctg acttctcttt ccctctccct cctccaacat tactggaact ctatcctgtt	300
agggatcttc tgagcttggt tccctgctgg gtgggacaga agacaaagga gaagggangg	360

tctacaanaa gcagcccttc ttgtcctct ggggttaatg agcttgacct ananttcattg 420
 gaganaccan aagcctctga tttttaattt cctnnaaatg ttgaagtnt atatntacat 480
 atatatattt ctttnaatnt ttgagtcttt gatagtcttt aaaatccant ccctctgccn 540
 gaaacctgaa ttaaaacat gaanaaaat gtttncctta aagatgttan taattaattg 600
 aaacttgaaa aaaaaaaaaa aa 622

<210> 58

<211> 433

<212> DNA <213> Homo sapien

<400> 58

gaacaaattc tgattggta tgtaccgtca aaagacttga agaaatttca tgattttgca 60
 gtgtggaagc gttgaaaatt gaaagtact gctttccac ttgctcatat agtaaagga 120
 tcctttcagc tgccagtgtt gaataatgta tcatccagag tgatgttata tgtgacagtc 180
 accagcttta agctgaacca ttttatgaat accaaataaa tagacctctt gtactgaaaa 240
 cataatttg agctttaatcg tgcgtcttgg atagaatat ttttactggg tcttctgaat 300
 tgacagtaaa cctgtccatt atgaatggc tactgttcta ttatttggtt tgacttgaat 360
 ttatccacca aagacttcat ttgtgtatca tcaataaagt tgtatgttca aactgaaaa 420
 aaaaaaaaaa aaa 433

<210> 59

<211> 649

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(649)

<223> n = A,T,C or G

<400> 59

actagtatt atctgacttt cnggttataa tcattctaag gagtgtgaag tagcctctgg 60
 tgtcatttgg atttgcatct ctctgatgag tgatgctatc aagcaccttt gctgggtctg 120
 ttggccatat gtgtatgttc cctggagaag tgtctgtgct gagccttggc ccacttttta 180
 attaggcgtt tgccttttta ttactgagtt gtaaganttc tttatatatt ctggattcta 240
 gacccttata agatcatggt ttgcaaata ttttctcca ttctgtgggt tgtgttttca 300
 ctttatcgat aatgtcctta gacatataat aaatttgtat tttaaaagt acttgatttg 360
 ggctgtgcaa gggtgggtca cgcttgtaat ccagcactt tgggagactg aggtgggtgg 420
 atcatatgan gangctagga gttcgaggtc agcctggcca gcatagcgaa aacttgtctc 480
 tacnaaaat acaaaaatta gtcaggcatg gtgggtgcacg tctgtaatac cagcttctca 540
 ggangctgan gcacaaggat cacttgaacc ccagaangaa gangttgcag tganctgaag 600
 atcatgccag ggcaacaaaa atgagaactt gtttaaaaaa aaaaaaaaaa 649

<210> 60

<211> 423

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(423)

<223> n = A,T,C or G

<400> 60

```

actagttcag gccttccagt tcactgacaa acatggggaa gtgtgcccag ctggctggaa    60
acctggcagt gataccatca agcctgatgt ccaaaagagc aaagaatatt tctccaagca    120
gaagtgagcg ctgggctggt ttagtgccag gctgcggtgg gcagccatga gaacaaaacc    180
tcttctgtat ttttttttc cattagtana acacaagact cngattcagc cgaattgtgg    240
tgtcttacaa ggcagggcgt tcctacaggg ggtgganaaa acagcctttc ttcctttggt    300
aggaatggcc tgagttggcg ttgtgggcag gctactgggt tgtatgatgt attagtagag    360
caaccattta atcttttgta gtttgatna aacttganc t gagaccttaa aaaaaaaaaa    420
aaa                                                    423

```

<210> 61

<211> 423

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(423)

<223> n = A,T,C or G

<400> 61

```

cgggactgga atgtaaagtg aagttcggag ctctgagcac gggctcttcc cgccgggtcc    60
tccctcccca gacccagag ggagaggccc accccgccc gcccccccc agccctgct    120
caggctctgag tatggctggg agtcgggggc cacaggcctc tagctgtgct gctcaagaag    180
actggatcag ggtancatca agtggccggg ccttgccctt gggattctac cctgttccta    240
atttggtgtt ggggtgctgg gtccctggcc cctttttcca cactncctcc ctccngacag    300
caacctccct tggggcaatt gggcctggnt ctccnccgn tgttgnacc ctttgttgg    360
ttaaggncit taaaaatgtt annttttccc ntgccnggt taaaaagga aaaaactnaa    420
aaa                                                    423

```

<210> 62

<211> 683

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(683)

<223> n = A,T,C or G

<400> 62

```

gctggagagg ggtacggact ttcttggagt tgtcccaggt tggaaatgaga ctgaactcaa    60
gaagagaccc taagagactg ggggaatggt cctgccttca ggaaagtga agacgcttag    120
gctgtcaaca cttaaaggaa gtccccttga agccagagt ggacagacta gaccattga    180
tggggccact ggccatggtc cgtggacaag acattccngt gggccatggc acaccggggg    240
ggatcaaaat gtgtacttgt ggggtctcgc cccttgccaa aaccaaacca ntccactcc    300
tgtcnttga ctttcttccc attccctcct ccccaaatgc acttcccctc ctccctctgc    360
ccctctgtg tttttggaat tctgtttccc tcaaaattgt taatttttta ntttngacc    420
atgaacttat gtttgggtc nangttcccc ttncaatgc atactaatat attaattgtt    480
atttattttt gaaatatitt ttaatgaact tggaaaaaat tnntggaatt tccttncctc    540
cntttntttt ggggggggtg gggggntggg ttaaaatttt ttggaancc cnatnggaaa    600

```

ttnttacttg gggccccct naaaaaantn anttccaatt cttnnaingc cccntttccn 660
 ctaaaaaaaa ananannaaa aan 683
 <210> 63
 <211> 731
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(731)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 63
 actagtcata aaggtgtgc ggcgtttcga cgtggcggtc ttggcgccac tgctgcgaga 60
 cccggccctg gacctcaagg tcatccactt ggtgcgtgat ccccgcgagg tggcgagttc 120
 acggatccgc tcgcgccacg gcctcatccg tgagagccta caggtggtgc gcagccgaga 180
 ccgcgagctc accgcatgcc cttcttgag gccgcgggcc acaagcttgg cgccanaaa 240
 gaaggcgtng ggggcccga aantaccaag ctctgggcgc tatggaangt cctcttgcaa 300
 taatatgtgt tnaaaantcg canaanagcc cctgcancct cctgaactgg gntgcagggc 360
 cncttacctn gtttgntgc ggttacaaag aacctgtttn ggaaaaccct nccnaaaacc 420
 ttccgggaaa attntncaaa ttttnttgg ggaattnttg ggtaaaccct cnaaaatgg 480
 gaaacntttt tgcctnnaa antaaaccat tnggttccgg gggcccccc ncaaaccct 540
 ttttntttt tttntgcccc cantnncccc ccggggcccc ttttttngg ggaaaanccc 600
 cccccctncc nanantttta aaagggnggg anaatttttn nttncccccc gggncccccn 660
 ggngntaaaa nggtttcncc cccccgaggg gnggggnnnc ctcnnaaacc cntntcnna 720
 ccncttttn n 731
 <210> 64
 <211> 313
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(313)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 64
 actagtgtg caaaccacga ctgaagaaag acgaaaagtg ggaaataact tgcaacgtct 60
 gttagagatg gttgctacac atgttgggtc ttagagaaa catcttgagg agcagattgc 120
 taaagttgat agagaatatg aagaatgcat gtcagaagat ctctcgaaa atattaaaga 180
 gattagagat aagtatgaga agaaagctac tctaattaag tcttctgaag aatgaagatn 240
 aatgttgat catgtatata tatccatagt gaataaaatt gtctcagtaa agttgtaaaa 300
 aaaaaaaaaaaa aaa 313
 <210> 65
 <211> 420
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)...(420)

<223> n = A,T,C or G

<400> 65

```
actagttccc tggcaggcaa gggcttccaa ctgaggcagt gcatgtgtgg cagagagagg    60
caggaagctg gcagtgccag cttctgtgtc tagggagggg tgtggctccc tccttccctg    120
tctgggaggt tggaggaag aatctaggcc ttagcttgcc ctctgccac ctttcccctt    180
gtagatactg ccttaacact ccttctcttc tcagctgtgg ctgccacca agccaggttt    240
ctccgtgttc actaatat ttcaggaaa ggtgtgtgga agacatgagc cgtgtataat    300
atttgtttta acattttcat tgcaagtatt gaccatcatc cttggttgtg tatcgttgta    360
acacaaatta atgatattaa aaagcatcca aacaaagccn annnnnaana nnannngaaa    420
```

<210> 66

<211> 676

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(676)

<223> n = A,T,C or G

<400> 66

```
actagtttcc tatgatcatt aaactcattc tcagggttaa gaaaggaatg taaatttctg    60
cctcaatttg tacttcatca ataagttttt gaagagtgca gatttttagt caggctttaa    120
aaataaactc acaaatctgg atgcatttct aaattctgca aatgtttcct ggggtgactt    180
aacaaggaat aatcccacaa tatacctagc tacctaatac atggagctgg ggctcaacct    240
actgttttta aggatttgcg cttacttgtg gctgaggaaa aataagtagt tccgagggaa    300
gtagttttta aatgtgagct tatagatngg aaacagaata tcaacttaat tatggaaatt    360
gttagaaacc tgttctcttg ttatctgaat cttgattgca attactattg tactggatag    420
actccagccc attgcaaagt ctgagatc ttanctgtgt agttgaattc cttggaaatt    480
ctttttaaga aaaaattgga gtttnaaaga aataaaccct ttgtttaat gaagcttggc    540
tttttggtga aaanaatca tcccgagggt cttattgttt aaaaanggaa tttaagcct    600
ccctggaaaa anttgtaat taaatgggga aaatgntggg naaaatttat ccgttaggg    660
ttaaagggaa aactta    676
```

<210> 67

<211> 620

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(620)

<223> n = A,T,C or G

<400> 67

```
caccattaaa gctgcttacc aagaacttcc ccagcatttt gacttccttg tttgatagct    60
gaattgtgag cagggtgatag aagagccttt ctagtgaac atacagataa tttgctgaat    120
acattccatt taatgaaggg gttacatctg ttacgaagct actaagaagg agcaagagca    180
taggggaaaa aaatctgac agaacgcac aaactcacat gtgccccctc tactacaac    240
agattgtagt gctgtggtgg tttattccgt tgtgcagaac ttgcaagctg agtcactaaa    300
```

cccaaagaga ggaaattata ggtagttaa acattgtaat ccaggaact aagttaatt 360
 cacttttgaa gtgttttgtt ttttattttt ggttgtctg atttactttg ggggaaaang 420
 ctaaaaaaaa aggatatca atctctaatt cagtgccac taaaagtgt ccctaaaag 480
 tctttactgg aanttatggg actttttaag ctccaggtn tttggctctc caaattaacc 540
 ttgcatgggc cccttaaaat tgttgaangg cattcctgcc tctaagtttg gggaaaatic 600
 ccccnttttn aaaatttga 620

<210> 68

<211> 551

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(551)

<223> n = A,T,C or G

<400> 68

actagtagct ggtacataat cactgaggag ctatttctta acatgctttt atagaccatg 60
 ctaatgctag accagtatit aagggtctaat ctacacctc cttagctgta agagtctggc 120
 ttagaacaga cctctctgtg caataacttg tggccactgg aaatccctgg gccggcattt 180
 gtattggggg tgcaatgact cccaagggcc aaaagagtta aaggcacgac tgggatttct 240
 tctgagactg tggtgaaact ccttccaagg ctgagggggg cagtangtgc tctgggaggg 300
 actcggcacc actttgatat tcaacaagcc acttgaagcc caattataaa attgttatit 360
 tacagctgat ggaactcaat ttgaaccttc aaaactttgt tagtttatcc tattatatig 420
 ttaaacctaa ttacatttgt ctagcattgg atttgggtcc tgtngcatat gttttttcn 480
 cctatgtgct cccctcccc nnatcttaat ttaaacnca attttgcnat tcnccnnnnn 540
 nannnnanna a 551

<210> 69

<211> 396

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(396)

<223> n = A,T,C or G

<400> 69

cagaaatgga aagcagagt ttcatctctg tttataaacg tctccaaaca aaaatggaaa 60
 gcagagtitt cattaaatcc tttacctt ttttttctt ggtaatccc tcaataaca 120
 gtatgtggga tattgaatgt taaaggata ttttttcta ttatttttat aattgtacaa 180
 aattaagcaa atgttaaaag ttttatatgc tttattaatg ttttcaaag gtatnataca 240
 tgtatgacat tttttaagct tcagtgtctt gtctctgtt actttctgtt atgggctttt 300
 ggggagccan aaaccaatct acnatctct tttgtttgcc aggacatgca ataaaattta 360
 aaaaataaat aaaaactatt nagaattga aaaaaa 396

<210> 70

<211> 536

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(536)

<223> n = A,T,C or G

<400> 70

```
actagtcaa aagcaaatat aaacatcgaa aaggcggtcc tcacgttagc tgaagatata 60
cttcgaaaga cccctgtaaa agagcccaac agtgaaaatg tagataicag cagtggagga 120
ggcgtgacag gctggaagag caaatgctgc tgagcattct cctgttccat cagtggccat 180
ccactacccc gttttctctt cttgctgcaa aataaaccac tctgtccatt tttaactcta 240
aacagatatt tttgtttctc atcttaacta tccaagccac ctattttatt tgttctttca 300
tctgtgactg cttgctgact ttatcataat ttctttcaaa caaaaaaatg tatagaaaaa 360
tcatgtctgt gacttcatit ttaaatgnta cttgctcagc tcaactgcat ttcagttgtt 420
ttatagtcca gtctttatca acattnaaac ctatngcaat catttcaaat ctattctgca 480
aattgtataa gaataaaagt tagaatttaa caattaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 536
```

<210> 71

<211> 865

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(865)

<223> n = A,T,C or G

<400> 71

```
gacaaagcgt taggagaaga anagaggcag ggaanactnc ccaggcacga tggccncctt 60
cccaccagca accagcgccc cccaccagcc cccaggcccc gacgacgaag actccatcct 120
ggattaatct nacctcintc gctgnccca ttcttacctc ggagggtggag gccggaaagg 180
tcncaccaag aganaantc ctgccaacac caaccgcccc agccctggcg ggcacganag 240
gaaactgggtg accaatctgc agaattctna gaggaanaag cnagggggccc cgcgctnaga 300
cagagctgga tatgangcca gaccatggac nctacnccn ncaatncana cgggactgcg 360
gaagatggan gaccncgac nngatcaggc cngctnncca nccccccacc cctatgaatt 420
attcccgtg aangaatctc tgannggctt ccannaaagc gcctcccnc cnaacgnaan 480
tncaacatng ggattanang ctgggaactg naaggggcaa ancctnnaat atccccagaa 540
acaantctc cnaanaaac tggggcncct catnggtggn accaactatt aactaaaccg 600
cacgccaagn aantataaaa ggggggcccc tcncggng accccctttt gtcccttaat 660
ganggttatc cnccttgcgt accatgttnc ccnnttctgt ntgnatgttt ccnctcccct 720
ccnctatnt cnagccgaac tcnnatttnc cgggggtgc nactnantng tncnctttn 780
ttngttgncc cngcccttcc cngcgaacn cgtttccccg ttantaacgg caccgggggn 840
aagggtgntt ggccccctcc ctccc 865
```

<210> 72

<211> 560

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(560)

<223> n = A,T,C or G

<400> 72

```
cctggacttg tcttgggtcc agaacctgac gacctggcga cggcgacgtc tcttttgact    60
aaaagacagt gtccagtgtc ccngcctagg agtctacggg gaccgcctcc cgcgccgcca    120
ccatgcccaa ctctctggc aactggaaaa tcatccgac ggaaaacttc gangaattgc    180
tcnaantgct gggggtgaat gtgatgctna ngaanattgc tgtggctgca gcgtccaagc    240
cagcagtgga gatnaacag gagggagaca ctttctacat caaaacctcc accaccgtgc    300
gcaccacaaa gattaacttc nnngttgggg aggantttga ggancaaact gtggatngga    360
ngcctgtnaa aacctgggtga aatgggagaa tganaataaa atggctctgtg ancanaaact    420
cctgaaagga gaaggccccc anaactcctg gaccngaaaa actgaccnc cnatngggga    480
actgatnctt gaacctgaa cgggcgggat ganccttttt tnttgcncnc naanggggtc    540
tttccntttc cccaaaaaaa                                560
```

<210> 73

<211> 379

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(379)

<223> n = A,T,C or G

<400> 73

```
ctggggancc ggcggtngc nccatntcnn gncgcgaagg tggcaataaa aanccnctga    60
aaccgcnaaa naacatgcc naagatatgg acgaggaaga tngngctttc nngnacaanc    120
gnanngagga acanaacaaa ctcnangagc tctcaagcta atgccgcggg gaagggggccc    180
ttggccacnn gtggaattaa gaaatctggc aaanngtann tgttccttgt gcctnangag    240
ataagnagacc ctttatttca tctgtattta aacctctctn ttccctgnca taacttcttt    300
tnccacgtan agntggaant anttgttgtc ttggactgtt gtncatttta gannaaactt    360
ttgttcaaaa aaaaaataa                                379
```

<210> 74

<211> 437

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(437)

<223> n = A,T,C or G

<400> 74

```
actagttcag actgccacgc caaccccgaa aaatacccca catgccagaa aagtgaagtc    60
ctagggtgtt ccatctatgt ttcaatctgt ccatctacca ggccctcgca taaaaacaaa    120
acaaaaaac gctgccagggt ttanaagca gtctctgtct caaaaccatc aggatcctgc    180
caccaggggt cttttgaaat agtaccacat gtaaaaggga atttggcttt cacttcatct    240
aatcactgaa ttgtcaggct ttgattgata attgtagaaa taagtagcct tctgttgg    300
gaataagtta taatcagtat tcatctcttt gtttttgtc actcttttct ctcnattgt    360
gtcatttgta ctgtttgaaa aatatttctt ctataaaatt aaactaacct gccttaaaaa    420
aaaaaaaaaa aaaaaaa                                437
```

<210> 75
 <211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(579)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 75

```

ctccgtcgcc gccaaatga tgtcgggggc gccctccgcc acgcagccgg ccaccgccga      60
gaccagcac atcgccgacc aggtgaggtc ccagcttgaa gagaaagaaa acaagaagtt      120
ccctgtgttt aaggccgtgt cattcaagag ccaggaggtc gcggggacaa actacttcat      180
caagggtcac gtggcgacg aggacttcgt acacctgcca gtgttccaat ctctccctca      240
tgaaaacaag cccttgacct tatctaacta ccagaccaac aaagccaagc atgatgagct      300
gacctatttc tgatcctgac ttggacaag gcccttcagc cagaagactg acaaagtcac      360
cctccgtcta ccagagcgtg cacttgtgat cctaaaataa gcttcatttc cgggctgtgc      420
ccttggggtg gaaggggcan gatctgact gcttttgcac ttctcttctt aaatttcatt      480
gtgttgattc ttctcttcca ataggatgc ttattactt tcagaatatt ttccaaatna      540
gatatatttt naaaatcctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      579
  
```

<210> 76
 <211> 666
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(666)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 76

```

gtttatccta ttctccaac cagattgtca gctccttgag ggcaagagcc acagtatatt      60
tcctgtttc ttccacagtg cctaataata ctgtggaact aggttttaac aattttttaa      120
ttgatgttgt tatgggcagg atggcaacca gaccattgtc tcagagcagg tgctggctct      180
ttcctggcta ctccatgttg gctagcctct ggtaacctct tacttattat cttcaggaca      240
ctcactacag ggaccaggga tgaatgaaca tccttgtctt tttatgacag gatgtttgct      300
cagcttctcc aacaataaaa agcacgtggg aaacacttg cggatattct ggactgtttt      360
taaaaaatat acagtttacc gaaaatcata ttatcttaca atgaaaagga nttatagat      420
cagccagtga acaacctttt ccaccatac aaaaattcct ttcccgaan gaaaanggct      480
ttctcaataa ncctcacttt cttaanatct tacaagatag ccccganac ttatcgaac      540
tcattttagg caaatatgan ttttattgtn cgttacttgt ttcaaaattt ggtattgtga      600
atatcaatta ccaccccat ctcccatgaa anaaanggga aanggtgaan ttcntaancg      660
cttaaa      666
  
```

<210> 77
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(396)

<223> n = A,T,C or G

<400> 77

```
ctgcagcccg ggggatccac taatctacca nggttatttg gcagctaatt ctanatttgg    60
atcattgccc aaagtgtcac ttgctggtct cttgggattt ggccttggaa aggtatcata    120
catanganta tgccanaata aattccattt ttttgaaaat canctccttg gggctggttt    180
tggtcacacag cataacangc actgcctcct tacctgtgag gaatgcaaaa taaagcatgg    240
attaagttag aagggagact ctgagccttc agcttcctaa attctgtgtc tgtgactttc    300
gaagtttttt aaacctctga atttgtacac atttaaaatt tcaagtgtac tttaaaataa    360
aatacttcta atgggaacaa aaaaaaaaaa aaaaaa    396
```

<210> 78

<211> 793

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(793)

<223> n = A,T,C or G

<400> 78

```
gcaccttagc cgccgactca cacaaggcag gtgggtgagg aaatccagag ttgccatgga    60
gaaaattcca gtgtcagcat tcttgctcct tgtggccctc tcctacactc tggccagaga    120
taccacagtc aaacctggag ccaaaaagga cacaaggac tctcgacca aactgccccca    180
gacctctcc agaggttggg gtgaccaact catctggact cagacatatg aagaagctct    240
atataaatcc aagacaagca acaaaccttt gatgattatt catcatttgg atgagtgcc    300
acacagtcta gctttaaaga aagtgtttgc tgaaaataaa gaaatccaga aattggcaga    360
gcagttgtc ctctcaatc tggtttatga aacaactgac aaacaccttt ctctgatgg    420
ccagtatgtc ccaggattat gtttgttgac ccattcttga cagttgaagc cgatatcctg    480
ggaagatatt cnaaccgtct ctatgcttac aaactgcaga tacgctctgt tgcttgacac    540
atgaaaaagc tctcaagttg ctnaaatga attgtaagaa aaaaaatctc cagccttctg    600
tctgtcggct tgaaaattga aaccagaaaa atgtgaaaaa tggctattgt ggaacanatn    660
gacacctgat taggttttgg ttatgttcac cactattttt aanaaaanan nttttaaaat    720
ttggttcaat tntctttttn aaacaatntg tttctacntt gngancatgat ttctaaaaaa    780
aataatnttt ggc    793
```

<210> 79

<211> 456

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(456)

<223> n = A,T,C or G

<400> 79

```
actagtatgg ggtgggaggc cccacccttc tcccctaggc gctgttcttg ctccaaaggg    60
ctccgtggag agggactggc agagctgang ccacctgggg ctggggatcc cactcttctt    120
```

gcagctgttg agcgcaccta accactggtc atgccccac ccctgctctc cgcacccgct 180
 tcctcccgac cccangacca ggctacttct cccctcctct tgctccctc ctgcccctgc 240
 tgctctgat cgtangaatt gangantgtc cgccttgtg gctganaatg gacagtggca 300
 ggggctggaa atgggtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcncccccc 360
 tgcaagaccg agattgaggg aaancatgtc tgctgggtgt gaccatgttt cctctccata 420
 aantncccct gtgacnctca naaaaaaaaa aaaaaa 456

<210> 80

<211> 284

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(284)

<223> n = A,T,C or G

<400> 80

ctttgtacct ctagaaaaga taggtattgt gtcattgaaac ttgagtttaa attttatata 60
 taaaactaaa agtaatgtc actttagcaa cacatactaa aattggaacc atactgagaa 120
 gaatagcatg acctccgtgc aaacaggaca agcaaatgtg tgatgtgttg attaaaaaga 180
 aataataaaa tgtgtatatg tgtaacttgt atgtttatgt ggaatacaga ttgggaaata 240
 aatgtatgtt ctactgtga aaaaaaaaa aaaaaaaaa aana 284

<210> 81

<211> 671

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(671)

<223> n = A,T,C or G

<400> 81

gccaccaaca ttccaagcta ccctgggtac ctttgtgcag tagaagctag tgagcatgtg 60
 agcaagcggg gtgcacacgg agactcatcg ttataattta ctatctgcc agagtagaaa 120
 gaaaggctgg ggatatttgg gttggcttgg ttttgatttt ttgcttggtt gttgttttg 180
 tactaaaaca gtattatctt ttgaatatcg tagggacata agtataatac tgttatccaa 240
 tcaagatggc tagaatggg cttttctgag tgtctaaaac ttgacacccc tggtaaatct 300
 ttcaacacac ttccactgcc tgcgtaatga agttttgatt catttttaac cactggaatt 360
 tticaatgcc gtcattttca gttagatnat ttgaccttt gagattaaaa tgccatgtct 420
 atttgattag tcttattttt ttatttttac aggcctatca gtctcactgt tggctgtcat 480
 tgtgacaaag tcaataaac cccnaggac aacacacagt atgggatcac atattgtttg 540
 acattaagct ttggccaaaa aatgttgcgt gtgttttacc tcgacttgct aaatcaatan 600
 canaaaggct ggctnataat gttggtgtg aaataattaa tnantaacca aaaaaaaaa 660
 aaaaaaaaa a 671

<210> 82

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(217)

<223> n = A,T,C or G

<400> 82

```
ctgcagatgt tcttgaatg ctttgtcaaa ttaanaaagt taaagtgcaa taatgtttga    60
agacaataag tgggtgggta tcttgtttct aataagataa acttttttgt ctttgcttta    120
tcttattagg gagttgtatg tcagtgtata aaacatactg tgtggataaa caggcttaat    180
aaattcttta aaaggaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa    217
```

<210> 83

<211> 460

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(460)

<223> n = A,T,C or G

<400> 83

```
cgcgagtggg agcaccagga tctcgggctc ggaacgagac tgcacggatt gttttaagaa    60
aatggcagac aaaccagaca tgggggaaat cgccagcttc gatnaggcca agctgaanaa    120
aacggagacg caggagaaga acaccctgcc gaccaaagag accattgagc angagaagcg    180
gagtgaattt tcctaagatc ctggaggatt tcctaccccc gtcctcttcg agacccagct    240
cgtgatgtgg aggaagagcc acctgcaaga tggacacgag ccacaagctg cactgtgaac    300
ctgggcactc cgcgccgatg ccaccggcct gtgggtctct gaagggaccc cccccaatcg    360
gactgccaaa ttctccggtt tgccccggga tattatacaa nattatttgt atgaataatg    420
annataaaac acacctcgtg gcancaaana aaaaaaaaaa    460
```

<210> 84

<211> 323

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(323)

<223> n = A,T,C or G

<400> 84

```
tgggtgatct tggctctgtg gagctgctgg gacgggatct aaaagactat tctggaagct    60
gtggtccaan gcattttgct ggcttaacgg gtcccgaac aaaggacacc agctctctaa    120
aattgaagtt tacccganat aacaatcttt tgggcagaga tgcctatitt aacaaacncc    180
gtccctgctc aacaacnaac aatctctggg aaataccggc catgaacntg ctgtctcaat    240
cnancatctc tctagctgac cgaatcatac gtcccagatt actacanac ataataatg    300
atttcctgta naaaaaaaaa aaa    323
```

<210> 85

<211> 771

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(771)

<223> n = A,T,C or G

<400> 85

```

aaactgggta ctcaacactg agcagatctg ttctttgagc taaaaccat gtgctgtacc    60
aanagtttgc tcctggctgc tttgatgtca gtgctgtac tccacctctg cggcgaatca    120
gaagcaagca actttgactg ctgtcttggg tacacagacc gtattcttca tcctaaattt    180
attgtgggct tcacacggca gctggccaat gaaggctgtg acatcaatgc tatcatcttt    240
cacacaaaga aaaagttgtc tgtgtgcgca aatccaaaac agacttgggt gaaatatatt    300
gtgcgtctcc tcagtaaaaa agtcaagaac atgtaaaaac tgtggctttt ctggaatgga    360
attggacata gcccaagaac agaaagaact tgctggggtt ggaggtttca cttgcacatc    420
atgganggtt tagtgcttat cttattttgt cctcctggac ttgtccaatt natgaagtta    480
atcatattgc atcatanttt gctttgttta acatcacatt naaattaaac tgtattttat    540
gttatttata gcntaggtt ttctgtgttt aactttttat acnaantttc ctaaactatt    600
ttggtntant gcaanttaaa aattatattt ggggggggaa taaatatigg antttctgca    660
gccacaagct ttttttaaaa aaccantaca nccnngtta atggtnggtc ccnaatggtt    720
tttgcttttn antagaaat ttnttagaac natttgaaaa aaaaaaaaaa a          771

```

<210> 86

<211> 628

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(628)

<223> n = A,T,C or G

<400> 86

```

actagtttgc ttacatttt tgaaaagtat tatttttgc caagtgccta tcaactaaac    60
cttgtgttag gtaagaatgg aatttattaa gtgaatcagt gtgaccttc ttgtcataag    120
attatcttaa agctgaagcc aaaatatgct tcaaaagaaa angactttat tgttcattgt    180
agttcataca ttcaaagcat ctgaactgta gtttctatag caagccaatt acatccataa    240
gtggagaang aaatagatta atgtcnaagt atgattgggt gagggagcaa ggttgaagat    300
aatctggggt tgaaattttc tagttttcat tctgtacatt tttagttinga catcagattt    360
gaaatattaa tgtttacctt tcaatgtgtg gtatcagctg gactcantaa caccctttc    420
ttccctnggg gatggggaat ggattattgg aaaatggaaa gaaaaaagta cttaaagcct    480
tcctttcnca gtttctggct cctaccctac tgatttancc agaataagaa aacattttat    540
catntctgc tttattccca ttaatnaant ttgatgaat aaatctgctt ttatgcnnac    600
ccaaggaatt nagtggnttc ntctttgt          628

```

<210> 87

<211> 518

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(518)

<223> n = A,T,C or G

<400> 87

```

ttttttat tt ttttagaga gtagttcagc ttttatttat aaatttat cctgttttat    60
tataacaaca ttatactggt tatggtttaa tacatatggt tcaaaatgta taatacatca    120
agtagtacag ttttaaaatt ttatgcttaa aacaagtttt gtgtaaaaaa tgcagataca    180
ttttacatgg caaatcaatt ttttagtcat cctaaaaatt gatttttttt tgaattttaa    240
aaacacattt aatttcaatt tctctcttat ataaccttta ttactatagc atggtttcca    300
ctacagttta acaatgcagc aaaattccca tttcacggta aattgggttt taagcggcaa    360
ggttaaaatg ctttgaggat cctnaatacc ctttgaactt caaatgaagg ttatggttgt    420
naatttaacc ctcatgccat aagcagaagc acaagtttag ctgcattttg ctctaaactg    480
taaaancgag cccccgttg aaaaagcaaa agggaccc    518

```

<210> 88

<211> 1844

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 88

```

gagacagtga atcctagat caaaggattt ttggcctcag aaaaagtgtg tgattatttt    60
tattttat tt ttttttga gactccgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaa agaatacaca    120
ggattttgct aaagcatttt gagctgcttg gaaaaagga agtagttgca gtagagttc    180
ttccatcttc ttgggtctgg gaagccatat atgtgtcttt tactcaagct aaggggtata    240
agcttatgtg ttgaatttgc tacatctata tttcacatat tctcacaata agagaatttt    300
gaaatagaaa tatcatagaa catttaagaa agtttagtat aaataatatt ttgtgtgttt    360
taatcccttt gaagggatct atccaaagaa aatatittac actgagctcc ttcctacacg    420
tctcagtaac agatcctgtg ttagtctttg aaaatagctc attttttaa tgtcagttag    480
tagatgtagc atacatatga tgtataatga cgtgtattat gttacaatg tctgcagatt    540
ttgtaggaat acaaaacatg gcctttttta taagcaaac gggccaatga ctagaataac    600
acatagggca atctgtgaat atgtattata agcagcattc cagaaaagta gttggtgaaa    660
taattttcaa gtcaaaaagg gatatggaaa gggaattatg agtaacctct attttttaag    720
ccttgctttt aaattaaacg ctacagccat ttaagccttg aggataataa agcttgagag    780
taataatgtt aggttagcaa aggttttagat gtatcacttc atgcatgcta ccatgatagt    840
aatgcagctc ttgagtcatt ttctggtcat tcaagatatt cacccttttg ccatagaaa    900
gcacctacc tcacctgctt actgacattg tcttagctga tcacaagatc attatcagcc    960
tccattattc ctactgtat ataaaatata gagttttata ttttcccttc ttctgttttc    1020
accatattca aaacctaaat ttgtttttgc agatggaatg caaagtaac aagtgttcgt    1080
gctttcacct agaaggtgtg ggtcctgaag gaaagaggtc cctaaatatc cccaccctg    1140
gggtgctctc ctccctgggt accctgacta ccagaagtca ggtgctagag cagctggaga    1200
agtgcagcag cctgtgcttc cacagatggg ggtgctgctg caacaaggct ttcaatgtgc    1260
ccatcttagg gggagaagct agatcctgtg cagcagcctg gtaagtcctg aggaggttcc    1320
attgctcttc ctgctgctgt cctttgcttc tcaacggggc tcgctctaca gtctagagca    1380
catgcagcta acttgtcct ctgcttatgc atgaggggta aattaacaac cataaccttc    1440
atttgaagt caaagggtga ttcaggatcc tcaaagcatt ttaaccttgc cgcttaaaac    1500
ccaatttacc gtgaaatggg aattttgtcg cattgttaa ctgtagtga aaccatgcta    1560
tagtaataaa ggttatataa gagagaaatt gaaattaaat gtgtttttta atttcaaaaa    1620
aaaatcaatc tttaggatga cttaaaaatt gatgtgcat gtaaaatgta tctgcatttt    1680
ttacacaaaa ctgtttttta gcataaaatt ttaaaactgt actactgat gtattatata    1740

```

ttttgaacca tatgtattaa accataaaca gtataatggt gttataataa aacaggcaat 1800
 aaatttataa ataaaagctg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1844

<210> 89

<211> 523

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(523)

<223> n = A,T,C or G

<400> 89

tttttttttt tttttttagt caatccacat ttattgatca cttattatgt accaggcact 60
 gggataaaga tgactgttag tcactcacag taaggaagaa aactagcaaa taagacgatt 120
 acaatatgat gtagaaaatg ctaagccaga gatatagaaa ggtcctattg ggtccttctg 180
 tcacctgtgc ttccacatc cctacccttc acaggccttc cctccagctt cctgcccccg 240
 ctccccactg cagatcccct gggattttgc ctagagctaa acgagganat gggccccctg 300
 gccctggcat gacttgaacc caaccacaga ctgggaaagg gagcctttcg anagtggatc 360
 actttgatna gaaaacacat aggaattga agagaaantc cccaaatggc caccctgtgt 420
 ggtgtcaag aaaagtttgc agaattgata aatgaaggat caagggaatt aatanatgaa 480
 taattgaatg gtggctcaat aagaatgact ncnttgaatg acc 523

<210> 90

<211> 604

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(604)

<223> n = A,T,C or G

<400> 90

ccagtgtggt ggaatgcaaa gattaccccg gaagctttcg agaagctggg attccctgca 60
 gcaaaggaaa tagccaatat gtgtcgtttc tatgaaatga agccagaccg agatgtcaat 120
 ctaccccacc aactaaatcc caaagtcaaa agcttcagcc agtttatctc agagaaccag 180
 gggagccttc aagggcatgt agaaaatcag ctgttcagat aggcctctgc accacacagc 240
 ctctttcttc tctgatcctt ttctcttita cggcacaaca ttcatgtttg acagaacatg 300
 ctggaatgca attgtttgca acaccgaagg atttctctgc gtgcctctt cagtaggaag 360
 cactgcattg gtgataggac acggtatatt gattcacatt taacttgcta gttagtata 420
 aggggtggta cacctgtttg gtaaatgag aagcctcgga aacttgggag cttctctcct 480
 accactaatg gggagggcag attattactg ggatttctcc tggggtgaat taatttcaag 540
 ccctaattgc tgaattccc ctnggcaggc tccagttttc tcaactgcat tgcaaaattc 600
 cccc 604

<210> 91

<211> 858

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(858)

<223> n = A,T,C or G

<400> 91

```

ttttttttt tttttttta tgattattat tttttttatt gatctttaca tcctcagtgt    60
tggcagagtt tctgatgctt aataaacatt tgttctgac agataagtg aaaaaattgt    120
catttcctta ttcaagccat gcttttctgt gatattctga tcctagtga acatacagaa    180
ataaatgtct aaacagcac ctcgattctc gtctataaca ggactaagtt cactgtgac    240
ttaaataagc ttggctaaaa tgggacatga gtggaggtag tcacactica gcgaagaaag    300
agaatctcct gtataatctc accaggagat tcaacgaatt ccaccacact ggactagtgg    360
atcccccggt ctgcaggaat tcgatatcaa gcttatcgat accgtcgacc tcgagggggg    420
gcccggtagc caattcgccc tatagtgagt cgtattacgc gcgctcactg gccgtcgttt    480
tacaacgtcg tgactgggaa aacctggcg ttaccaact taatcgctt gcagcacatc    540
cccccttcgc cagctggcgt aatagcgaan agcccgacc gatcgccctt ncaacagttg    600
cgcagcctga atggcgaatg ggacgcgccc tgtagcggcg cattaaagcg cggcngggtg    660
tgngngntcc cccacgtgac cgttacactt ggcagcgctt tacgccggtc nttcgctttc    720
ttcccttcct ttctcgacc gttcgccggg ttccccggn agctnttaat cgggggntc    780
cctttanggg tncnaattaa nggnttacng gacctngan cccaaaaact ttgattaggg    840
ggaagggtccc cgaagggg                                858

```

<210> 92

<211> 585

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(585)

<223> n = A,T,C or G

<400> 92

```

gttgaatctc ctggtgagat tatacaggag attctctttc ttcgctgaag tgtgactacc    60
tcactcatg tccatttta gccaaagctta tttaagatca cagtgaactt agtcctgtta    120
tagacgagaa tcgagggtct gttttagaca ttattttctg tatgttcaac taggatcaga    180
atatcacaga aaagcatggc ttgaataagg aaatgacaat tttttccact tatctgatca    240
gaacaaatgt ttattaagca tcagaaactc tgccaacact gaggatgtaa agatcaataa    300
aaaaaataat aatcatnann naaanannan nngaagggcg gccgccaccg cggtgagct    360
ccagcttttg ttccctttag tgagggttaa ttgcgcgctt gccgttaatc atggtcatag    420
ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccggct cacaattccn cncaacatac gagccgggaa    480
gcntnangtg taaaagcctg ggggtgccta attgagttag ctnactcaca ttaattgngt    540
tgcgctccac ttgcccgctt ttccantccg ggaaacctgt tcgnc                                585

```

<210> 93

<211> 567

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(567)

<223> n = A,T,C or G

<400> 93

```

cggcagtgtt gctgtctgcg tgtccacctt ggaatctggc tgaactggct gggaggacca    60
agactgcggc tgggggtggc anggaaggga accgggggct gctgtgaagg atcttgaac    120
ttccctgtac ccaccttccc ctgtctcat gttgtanag gaaccttgtg cggccaagc    180
ccagtttctt tgtgtgatac actaatgtat ttgctttttt tgggaaatan anaaaaatca    240
attaaattgc tantgtttct ttgaannnnn nnnnnnnnnn nnnnnnggg ggggncgccc    300
ccncggnnga aacnccccct ttgtttccct ttaattgaaa ggtaattng cncncntggc    360
gttaancntt gggccaaanc tngttncccg tngtgaaatt gttnatcccc tcccaaattc    420
cccccnnc tccaacccc ggaaancctn annntgttna anccggggg gttgcctaan    480
ngnaattnaa ccnaaccccc nttaaatng nntttgcn cnacngccc cncctttcca    540
nttcggggaa aacctntcc gtgccc    567

```

<210> 94

<211> 620

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(620)

<223> n = A,T,C or G

<400> 94

```

actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt ttaagtagt gttatagtt    60
catgtttatc ttttattatg tttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat    120
gccaatattt ccttatatct atccataaca ttatactac atttgaana naatatgcac    180
gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca anatttaata atctgatcaa    240
gttcttgta tttccaaata gaatggactt ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag    300
ataagggtta aagtgtgtta tgaccaaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaa aaaagtttat    360
tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tatcatttgt    420
gagaatttct catlaatatc ctgaatcatt catttcacta aggcctatgt tnactccgat    480
atgtctctaa gaaagtacta tttcatggc caaacctggt tgccatantt gggtaaaggc    540
tttcccttaa gtgtgaaant atttaaatg aaattttcct ctttttaaaa attctttana    600
agggttaagg gtgttgggga    620

```

<210> 95

<211> 470

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(470)

<223> n = A,T,C or G

<400> 95

```

ctcgaccttc tctgcacagc ggaatgaacc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat    60
nactttntgc ttaattcang agcttacang attcttcaa gagtgngtc agcatccttt    120
gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag cttcaacagc    180
agcagggtgaa acaacctatc cagcctccac ctnaggaaat atttgttccc acaaccaagg    240

```

```

agccatgcc a tcaaaaggtt ccacaacctg naaacacaaa natccagag ccaggctgta 300
ccaagggtccc tgagccaggg ctgtaccaan gtccctgagc caggttgtac caangtccct 360
gagccaggat gtaccaaggt ccctgancca ggttgtcaa ggtccctgag ccaggctaca 420
ccaagggcct gngccaggca gcatcaangt ccctgaccaa ggcttatcaa 470

```

<210> 96

<211> 660

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(660)

<223> n = A,T,C or G

<400> 96

```

ttttttttt tttttttttt ggaattaaaa gcaatttaat gagggcagag caggaaacat 60
gcatttcttt tcattcgaat cttcagatga accctgagca gccgaagacc agaaaagcca 120
tgaagacttt ctgcttaatt caggggctta caggattctt cagagtgtgt gtgaacaaaa 180
gctttatagt acgtattttt aggatacaaa taagagagag actatggctt ggggtgagaa 240
tgtactgatt acaaggctta cagacaatta agacacagaa acagatggga agagggtgnc 300
cagcatctgg nggttggctt ctcaagggtt tgtctgtgca ccaaattact tctgcttgnn 360
cttctgctga gctgggctg gagtgaccgt tgaaggacat ggctctggta cctttgtgta 420
gcctgncaca ggaactttgg tgtatccttg ctcaggaact ttgatggcac ctggctcagg 480
aaacttgatg aagccttggg caagggacct tgatgcttgc tggctcaggg accttgngn 540
ancctgggct canggacctt tgnncnaacc ttggcttcaa gggacccttg gnacatcctg 600
gcnnagggac ccttgggncc aacctgggc tttagggacc ctttggnnc nanccttggc 660

```

<210> 97

<211> 441

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(441)

<223> n = A,T,C or G

<400> 97

```

gggaccatac anagtattcc tctcttcaca ccaggaccag cactgttgc agcatgagtt 60
cccagcagca gaagcagccc tgcatccac cccctcagct tcagcagcag caggatgaac 120
agccttgcca gcctccacct caggaacct gcatcccaa aaccaaggag ccctgccacc 180
ccaagggtgcc tgagccctgc caccctaaag tgcctgagcc ctgccagccc aaggttccag 240
agccatgcc cccaagggtg cctgagccct gcccttcaat agtcactcca gcaccagccc 300
agcagaanac caagcagaag taatgtggtc cacagccatg cccttgagga gccggccacc 360
agatgctgaa tccctatcc cattctgtgt atgagtccca ttgacctgc aattagcatt 420
ctgtctcccc caaaaaaaaa a 441

```

<210> 98

<211> 600

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(600)

<223> n = A,T,C or G

<400> 98

```
gtattcctct cttcacacca ggaccagcca ctgttgagc atgagttccc agcagcagaa    60
gcagccctgc atcccacccc ctcagcttca gcagcagcag gtgaaacagc cttgccagcc    120
tccacctcag gaacctatga tccccaaaac caaggagccc tgccacccca aggtgcctga    180
gccctgccac cccaaagtgc ctgagccctg ccagcccaag gtccagagc catgccaccc    240
caaggtgcct gagccctgcc cttcaatagt cactccagca ccagcccagc agaanaccaa    300
gcagaagtaa tgtggtccac agccatgccc ttgaggagcc ggccaccana tgctgaatcc    360
cctatcccat tctgtgatg agtcccatit gccttgcaat tagcattctg tctccccaa    420
aaaagaatgt gctatgaagc tttctttcct acacactctg agtctctgaa tgaagctgaa    480
ggctttaant acagantag ttttcagctg ctcagaattc tctgaagaaa agatttaaga    540
tgaaaggcaa atgattcagc tccttattac cccattaaat tcnctttcaa ttccaaaaaa    600
```

<210> 99

<211> 667

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(667)

<223> n = A,T,C or G

<400> 99

```
actagtgact gagttcctgg caaagaaatt tgacctggac cagttgataa ctcattgttt    60
accatttaaa aaaatcagtg aaggatttga gctgctcaat tcaggacaaa gcattcgaac    120
ggctctgacg ttttgagatc caaagtggca ggaggctctgt gttgtcatgg tgaactggag    180
tttctcttgt gagagttccc tcatctgaaa tcatgtatct gtctcacaaa tacaagcata    240
agtagaagat ttgttgaaga catagaacct ttataaagaa ttattaacct ttataaacat    300
ttaaagtctt gtgagcacct ggggaattagt ataataacaa tgttnatatt tttgatttac    360
atthtgtaag gctataattg tatcttttaa gaaaacatac ctggatttc tatgttgaaa    420
tgagagtttt taagagtttt aaccagctgc tgcagatata ttactcaaaa cagatatagc    480
gtataaagat atagtaaatg catctcctag agtaatattc acttaacaca ttggaaacta    540
ttatthttta gatttgaata tnaatgttat tttttaaaca ctgtttatga gttacttggg    600
attacatttt gaaatcagtt cattccatga tgcantattc tgggattaga ttaagaaaga    660
cggaataa
```

<210> 100

<211> 583

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(583)

<223> n = A,T,C or G

<400> 100

```

gttttgttg taagatgac acagtcatgt tacactgac taaaggacat atatataacc 60
ctttaaaaa aaaatcactg cctcattctt atttcaagat gaatttctat acagactaga 120
tgtttttctg aagatcaatt agacattttg aaaatgattt aaagtgtttt ccttaatgtt 180
ctctgaaaac aagtttcttt tgtagtttta accaaaaaag tgcccttttt gtcactggat 240
tctcctagca ttcattgattt ttttttcata caatgaaatt aaaattgcta aaatcatgga 300
ctggctttct ggttggattt caggtaagat gtgtttaagg ccagagcttt tctcagtatt 360
tgattttttt ccccaatatt tgatttttta aaaatataca catnggtgct gcatttatat 420
ctgctggttt aaaattctgt catatttcac ttctagcctt ttagttatgg caaatcatat 480
tttactttta cttaaagcat ttggtnatit ggantatctg gttctannct aaaaaaanta 540
attctatnaa ttgaantttt ggtactcnnc catatttgga tcc 583

```

<210> 101

<211> 592

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(592)

<223> n = A,T,C or G

<400> 101

```

gtggagacgt acaaagagca gccgtcaag acacctggga agaaaaagaa aggcaagccc 60
gggaacgcga aggagcagga aaagaaaaa cggcgaactc gctctgcctg gttagactct 120
ggagtactg ggagtgggct agaaggggac cacctgtctg acacctccac aacgtcgctg 180
gagctcgatt cacggaggca ttgaaatttt cagcaganac ctccaagga catattgcag 240
gattctgtaa tagtgaacat atggaaagta ttagaaatat ttattgtctg taaatactgt 300
aaatgcattg gaataaaact gtctcccca ttgctctatg aaactgcaca ttggtcattg 360
tgaatatttt tttttttgcc aaggctaact caattattat tatcacattt accataattt 420
attttgtcca ttgatgtatt tttttgtaa atgtatcttg gtgctgctga atttctatat 480
ttttgtaca taatgcnntt anatatacct atcaagtttg ttgataaatg acncaatgaa 540
gtgncncnan ttgngggttg aatttaatga atgcctaatt ttattatccc aa 592

```

<210> 102

<211> 587

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(587)

<223> n = A,T,C or G

<400> 102

```

cgtcctaagc acttagacta catcaggga gaacacagac cacatccctg tcctcatgcg 60
gcttatgttt tctggaagaa agtgagagacc nagtccttgg cttagggct ccccggtg 120
gggctgtgca ntccggtcag ggcgggaagg gaaatgcacc gctgcatgtg aacttacagc 180
ccaggcggat gccccitccc ttagcactac ctggcctcct gcatcccctc gcctcatgtt 240
cctccacact tcaanaatg aanaacccca tgggccagc cccttgccct ggggaaccaa 300
ggcagccttc caaaactcag gggctgaagc anactattag ggcaggggct gactttgggt 360
gacactgccc attccctctc agggcagctc angtcaccn ggnccttga acccagcctg 420

```

ttccctttgaa aaagggcaaaa actgaaaagg gcttttccta naaaaagaaa aaccagggaa 480
 ctttgccagg gcttcnntnt taccaaaaacn ncttctcnng gatittttaat tccccatng 540
 gcctccactt accnggggcn atgccccaaa attaanaatt tcccatc 587
 <210> 103
 <211> 496
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(496)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 103
 anaggactgg ccctacntgc tctctctcgt cctacctatc aatgccaac atggcagaac 60
 ctgcanccct tggncactgc anatggaac ctctcagtgt ctgacatca ccctaccnt 120
 gcggtgggtc tccaccacaa ccactttgac tctgtggtcc ctgnanggtg gnttctcctg 180
 actggcagga tggaccttan ccnacatata cctctgttcc ctctgctnag anaaagaatt 240
 cccttaacat gatataatcc acccatgcaa ntngctactg gccagctac catttaccat 300
 ttgcctacag aatttcattc agtctacact ttggcattct ctctggcgat agagtgtggc 360
 tgggctgacc gcaaaagggtg ccttacacac tggccccac cctcaaccgt tgacncatca 420
 gangcttgcc tctctcttct gattnncccc catgttggat atcaggggtc tcnagggatt 480
 ggaaaagaaa caaaac 496
 <210> 104
 <211> 575
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(575)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 104
 gcacctgctc tcaatccnnc tctcaccatg atcctccgcc tgcanaaact cctctgcaa 60
 ctatggangt ggtttcnggg gtggctcttg ccaactggga agaagccgtg gtgtctctac 120
 ctgttcaact cngtttgtgt ctgggggatc aactnggggc tatggaagcg gctnaactgt 180
 tgttttggtg gaagggctgg taattggctt tgggaagtng ctatnagaag ttggcctngg 240
 gaagttgcta ttgaaagtng ccntggaagt ngntttggtg gggggttttg ctggtggcct 300
 ttgttnaatt tgggtgcttt gttaatggcg gcccctcnc ctgggcaatg aaaaaaatca 360
 ccnatgcngn aaacctcnac nnaacagcct gggcttcct cacctcgaaa aaagttgctc 420
 ccccccaaaa aaaggncaan cccctcaann tgggaangttg aaaaaatcct cgaatgggga 480
 nccnnaaaac aaaaancccc ccntttccn gnaanggggg aaatacncc cccccactta 540
 cnaaaacct tntaaaaaac cccccgggaa aaaaa 575
 <210> 105
 <211> 619
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(619)

<223> n = A,T,C or G

<400> 105

```
cactagtagg atagaacac tgtgtccga gagtaaggag agaagctact attgattaga    60
gcctaacca ggttaactgc aagaagaggc gggatacttt cagctttcca tgtaactgta    120
tgcataaagc caatgtagtc cagtttctaa gatcatgttc caagctaacct gaatcccact    180
tcaatacaca ctcatgaact cctgatggaa caataacagg cccaagcctg tggatgatg    240
tgcacacttg ctgactcan aaaaaatact acttcataa atgggtggga gtattttggt    300
gacaacctac tttgcttggc tgagtgaagg aatgatattc atatatcat ttattccatg    360
gacatttagt tagtgctttt tatataccag gcatgatgct gagtgacact cttgtgtata    420
tttccaaatt tttgtacagt cgctgcacat atttgaaatc atataattaag acttccaaaa    480
aatgaagtcc ctggtttttc atggcaactt gatcagtaaa ggattcncct ctgtttggta    540
cttaaacaat ctactatn gttinatga aattcctttt ccccnctcc cgaaaaana    600
aagtggtggg gaaaaaaaaa                                         619
```

<210> 106

<211> 506

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(506)

<223> n = A,T,C or G

<400> 106

```
cattggtinct ttcatttgc ntggaagtgt nnatctctaa cagtggacaa agttccnct    60
gccttaaaact ctgtnacact tttgggaant gaaaanttng tantatgata ggttattctg    120
angtanagat gttctggata ccattanatn tgccccnct gtcagaggct catatttgt    180
tatgtaaatg gtaintcatt cgctactatn antcaattng aaatanggct tttgggttat    240
gaatantnng cagcncanct nanangctgt ctgtngtatt cattgtggtc atagcacctc    300
acancattgt aacctcnatc nagtgagaca nactagnaan ttcctagtga tggctcanga    360
ttccaaatgg nctcatntcn aatgttttaa agttanttaa gtgtaagaaa tacagactgg    420
atgttccacc aactagtacc tgtaatgacn ggcctgtccc aacacatctc ccttttccat    480
gactgtggta ncccgcatcg gaaaaa                                         506
```

<210> 107

<211> 452

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(452)

<223> n = A,T,C or G

<400> 107

```
gttgagtctg tactaaacag taagatatct caatgaacca taaattcaac tttgtaaaaa    60
tcttttgaag catagataat attgtttggt aaatgtttct tttgtttggt aaatgtttct    120
tttaagacc ctctattct ataaaactct gcatgtagag gcttgtttac ctttctctct    180
```

ctaaggttta caataggagt ggtgatttga aaaatataaa attatgagat tggttttcct 240
 gtggcataaa ttgcatcact gtatcatttt cttttttaac cggtaagant ttcagtttgt 300
 tggaaagtaa ctgtganaac ccagtttccc gtccatctcc cttagggact acccatagaa 360
 catgaaaagg tccccacnga agcaagaaga taagtctttc atggctgctg gttgcttaaa 420
 ccacttttaa accaaaaaat tccccittga aa 452

<210> 108

<211> 502

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(502)

<223> n = A,T,C or G

<400> 108

atcttcttcc cttaattagt tnttatttat ntattaaatt ttattgcatg tcctggcaaa 60
 caaaaagaga ttgtagattg gcttctggct ccccaaaagc ccataacaga aagtaccaca 120
 agaccncaac tgaagcttaa aaaatctatc acatgtataa taccttinga agaacattaa 180
 tanagcatat aaaactttta acatntgctt aatgttgtnc aattataaaa ntaatngaaa 240
 aaaatgtccc tttacatnc aatatcccac atagtgttat tttaggggat taccnngnaa 300
 naaaaaagg gtagaaggga tttaatgaaa actctgcttn ccatttctgt ttanaaacgt 360
 ctccagaaca aaaacttntc aantctttca gctaaccgca tttagactna ggccactcaa 420
 aaactccatt agnccacatt tctaangtc tctanagctt actaanocctt ttgacccctt 480
 accctggnta ctctgcct ca 502

<210> 109

<211> 1308

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 109

accgagggtc tcgctaaaat catcatggat tcacttggcg ccgtcagcac tcgacttggg 60
 ttgatcttt tcaaagagct gaagaaaaca aatgatggca acatcttctt tccccctgtg 120
 ggcacttga ctgcaattgg catggtctc ctggggaccc gaggagccac cgcttcccag 180
 ttggaggagg tgtttcactc tgaaaaagag acgaagagct caagaataaa ggcgtgaagaa 240
 aaagagggtga ttgagaacac agaagcagta catcaacaat tccaaaagtt ttgactgaa 300
 ataagcaaac tcactaatga ttaatgaactg aacataacca acaggctgtt tggagaaaaa 360
 acatacctct tccttcaaaa atacttagat tatgttgaaa aatattatca tgcactctctg 420
 gaacctgttg attttgtaaa tgcagccgat gaaagtcgaa agaagattaa ttcttgggtt 480
 gaaagcaaaa caaatgaaaa aatcaaggac ttgttcccag atggctctat tagtagctct 540
 accaagctgg tgctggtgaa catggtttat tttaaagggc aatgggacag ggagttaag 600
 aaagaaaata ctaaggaaga gaaattttgg atgaataaga gcacaagtaa atctgtacag 660
 atgatgacac agagccattc ctttagcttc actttcctgg aggacttgca ggccaaaatt 720
 ctagggattc catataaaaa caacgaccta agcatgtttg tgcttctgcc caacgacatc 780
 gatggcctgg agaagataat agataaaaata agtcttgaga aattggtaga gtggactagt 840
 ccagggcata tgaagaaag aaaggatgaat ctgcacttgc cccggtttga ggtggaggac 900
 agttacgatc tagaggcggc cctggctgcc atggggatgg gcgatgcctt cagtgagcac 960
 aaagccgact actcgggaat gtcgtcaggc tccgggttgt acgccagaa gttcctgcac 1020

```

agttcctttg tggcagtaac tgaggaaggc accgaggctg cagctgccac tggcataggc 1080
tttactgtca catccgcccc aggtcatgaa aatgttcaact gcaatcatcc cttcctgttc 1140
ttcatcaggc acaatgaatc caacagcatc ctcttcttcg gcagattttc ttctccttaa 1200
gatgatcggt gccatggcat tgcgtctttt agcaaaaaac aactaccagt gttactcata 1260
tgattatgaa aatcgtccat tcttttaaat ggtggctcac ttgcattt 1308

```

<210> 110

<211> 391

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 110

```

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

```

275 280 285
 Glu Val Glu Asp Ser Tyr Asp Leu Glu Ala Val Leu Ala Ala Met Gly
 290 295 300
 Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser
 305 310 315 320
 Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Leu His Ser Ser Phe Val
 325 330 335
 Ala Val Thr Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ile Gly
 340 345 350
 Phe Thr Val Thr Ser Ala Pro Gly His Glu Asn Val His Cys Asn His
 355 360 365
 Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Glu Ser Asn Ser Ile Leu Phe
 370 375 380
 Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro
 385 390

<210> 111

<211> 1419

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 111

ggagaactat aaattaagga tcccagctac ttaattgact tatgcttcct agttcgttgc 60
 ccagccacca ccgtctctcc aaaacccga ggtctcgcta aaatcatcat ggattcactt 120
 ggcgccgtca gcactcgact tgggtttgat cttttcaaag agctgaagaa aacaaatgat 180
 ggcaacatct tcttttcccc tgtgggcac ttgactgcaa ttggcatggt cctcctgggg 240
 acccgaggag ccaccgcttc ccagttggag gaggtgttcc actctgaaaa agagacgaag 300
 agctcaagaa taaaggctga agaaaaagag gtggttaagaa taaaggctga aggaaaagag 360
 attgagaaca cagaagcagt acatcaacaa ttccaaaagt ttttgactga aataagcaaa 420
 ctactaatg attatgaact gaacataacc aacaggctgt ttggagaaaa aacatacctc 480
 ttcccttcaa aatacttaga ttatgttgaa aaatattatc atgcatctct ggaacctgtt 540
 gatattgtaa atgcagccga tgaagtcga aagaagatta attcctgggt tgaaagcaaa 600
 acaaatgaaa aaatcaagga ctgtttccca gatggctcta ttagtagctc taccaagctg 660
 gtgctgggtga acatggttta ttttaagggt caatgggaca gggagttaa gaaagaaaat 720
 actaaggaag agaattttg gatgaataag agcacaagta aatctgtaca gatgatgaca 780
 cagagccatt cctttagctt cactttcctg gaggacttgc aggccaaaat tctagggatt 840
 ccataaaaa acaacgacct aagcatgttt gtgcttctgc ccaacgacat cgaatggcctg 900
 gagaagataa tagataaaat aagtccctgag aaattggtag agtggactag tccagggcat 960
 atggaagaaa gaaagggtga tctgcacttg ccccggtttg aggtggagga cagttacgat 1020
 ctagaggcgg tcttggtgc catgggatg ggcgatgcct tcagttagca caaagccgac 1080
 tactcgggaa tgtcgtcagg ctccgggttg tacgccaga agttcctgca cagttccttt 1140
 gtggcagtaa ctgaggaagg caccgaggct gcagtgcca ctggcatagg ctttactgtc 1200
 acatccgcc caggtcatga aaatgttcac tgcaatcac ccttcctgtt cttcatcagg 1260
 cacaatgaat ccaacagcat cctctcttc ggcagatatt cttctcctta agatgatcgt 1320
 tgccatggca ttgctgttt tagcaaaaa caactaccag tgttactcat atgattatga 1380
 aaatcgtcca ttcttttaaa tgggtggctca cttgcattt 1419

<210> 112

<211> 400

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 112

```

Met Asp Ser Leu Gly Ala Val Ser Thr Arg Leu Gly Phe Asp Leu Phe
 1          5          10          15
Lys Glu Leu Lys Lys Thr Asn Asp Gly Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val
          20          25          30
Gly Ile Leu Thr Ala Ile Gly Met Val Leu Leu Gly Thr Arg Gly Ala
          35          40          45
Thr Ala Ser Gln Leu Glu Glu Val Phe His Ser Glu Lys Glu Thr Lys
          50          55          60
Ser Ser Arg Ile Lys Ala Glu Glu Lys Glu Val Val Arg Ile Lys Ala
65          70          75          80
Glu Gly Lys Glu Ile Glu Asn Thr Glu Ala Val His Gln Gln Phe Gln
          85          90          95
Lys Phe Leu Thr Glu Ile Ser Lys Leu Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Asn
          100          105          110
Ile Thr Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys Thr Tyr Leu Phe Leu Gln Lys
          115          120          125
Tyr Leu Asp Tyr Val Glu Lys Tyr Tyr His Ala Ser Leu Glu Pro Val
          130          135          140
Asp Phe Val Asn Ala Ala Asp Glu Ser Arg Lys Lys Ile Asn Ser Trp
          145          150          155          160
Val Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys Ile Lys Asp Leu Phe Pro Asp Gly
          165          170          175
Ser Ile Ser Ser Ser Thr Lys Leu Val Leu Val Asn Met Val Tyr Phe
          180          185          190
Lys Gly Gln Trp Asp Arg Glu Phe Lys Lys Glu Asn Thr Lys Glu Glu
          195          200          205
Lys Phe Trp Met Asn Lys Ser Thr Ser Lys Ser Val Gln Met Met Thr
          210          215          220
Gln Ser His Ser Phe Ser Phe Thr Phe Leu Glu Asp Leu Gln Ala Lys
225          230          235          240
Ile Leu Gly Ile Pro Tyr Lys Asn Asn Asp Leu Ser Met Phe Val Leu
          245          250          255
Leu Pro Asn Asp Ile Asp Gly Leu Glu Lys Ile Ile Asp Lys Ile Ser
          260          265          270
Pro Glu Lys Leu Val Glu Trp Thr Ser Pro Gly His Met Glu Glu Arg
          275          280          285
Lys Val Asn Leu His Leu Pro Arg Phe Glu Val Glu Asp Ser Tyr Asp
          290          295          300
Leu Glu Ala Val Leu Ala Ala Met Gly Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu
305          310          315          320
His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala

```

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

<210> 113

<211> 957

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 113

ctcgaccttc tctgcacagc ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat 60
 gactttctgc ttaattcagg agcttacagg attcttcaaa gagtgtgtcc agcatccttt 120
 gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag cttaacagc 180
 agcagggtgaa acaaccagc cagcctccac ctgaggaaat atttgttccc acaaccaagg 240
 agccatgcca ctcaaagggt ccacaacctg gaaacacaaa gattccagag ccaggctgta 300
 ccaagggtccc tgagccaggc tgtaccaagg tccctgagcc aggttgtacc aaggtccctg 360
 agccaggatg taccaagggt cctgagccag gttgtaccaa ggtccctgag ccaggctaca 420
 ccaagggtccc tgagccaggc agcatcaagg tccctgacca aggttcctc aagtttctg 480
 agccagggtgc catcaaaggt cctgagcaag gatacaccaa agttcctgtg ccaggctaca 540
 caaagggtacc agagccatgt ccttcaacgg tccctcagg cccagctcag cagaagacca 600
 agcagaagta atttggtgca cagacaagcc cttgagaagc caaccaccag atgctggaca 660
 ccctcttccc atctgtttct gtgtcttaat tgtctgtaga ccttgtaatc agtacattct 720
 caccccaagc catagtctct ctcttatttg taccctaaaa atacggtact ataaagcttt 780
 tgttcacaca cactctgaag aatcctgtaa gccctgaat taagcagaaa gtcttcatgg 840
 cttttctggg ctctggctgc tcagggttca tctgaagatt cgaatgaaaa gaaatgcatg 900
 ttctctgctc tgccctcatt aaattgcttt taattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 957

<210> 114

<211> 161

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 114

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

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

<210> 115
<211> 506
<212> DNA
<213> Homo sapien
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(506)
<223> n = A,T,C or G
<400> 115

cattggtnct ttcatttgct ntggaagtgt nnatctctaa cagtggacaa agttcccngt 60
gccttaaaact ctgtnacact tttgggaant gaaaanttng tantatgata ggttattctg 120
angtanagat gttctggata ccattanatn tgcccccngt gtcagaggct catatttgtt 180
tatgtaaatg gtaintcatt cgctactatn antcaattng aaatanggtc tttgggttat 240
gaatantnng cagcncanct nanangctgt ctgtngtatt catttgtggc atagcacctc 300
acancattgt aacctcnatc nagtgagaca nactagnaan ttcctagtga tggctcanga 360
ttccaaatgg nctcatntcn aatgtttaaa agttanttaa gtgtaagaaa tacagactgg 420
atgttccacc aactagtacc tgtaatgaen ggccctgtccc aacacatctc ccttttccat 480
gactgtggta ncccgcatcg gaaaaa 506

<210> 116
<211> 3079
<212> DNA
<213> Homo sapien
<400> 116

ggatccccgg gtttcctaaa cccccacag agtcctgccc aggccaaaga gcaaggaaaa 60
ggtcaaaggg cagaaaaaat gctgagttag gaggagctat ggaaggataa acctggcctt 120
aaagagggtca aagtgggtta tagggggcgc tgagggttc ccacattctc tggcctaaac 180
cttgcaggca gatctgcca gtgggctctg ggatagctgt gccttccta acaaaaaaat 240
tgtgcacaaa aggatgaac tctattttcc ctctagcaca taaccaagaa tataaggcta 300
cagattgcct tttccagagg gaaaacctg cagcaacctg ctgcctggaa aagtgtaga 360
gcagatcact ggggaatcgt ttgcccccg ctgatggaca gcttcccaa gctccaagg 420
cagggtctca gcatgtaccg tactgggatg gttgtcaata ctctgtgccc tgaagagtc 480
ccaggacact gccatgcaa tgccccctca gttctggca tcctttttgg gctgctcaca 540
gccccagcct ctatggtgaa gacatacttg ctagcagcgt caccaacttg ttgccaagag 600
atcagtgtc gaaggcaagg ttattttctaa ctgagcagag cctgccagga agaaagcgtt 660

tgcacccac accactgtgc aggtgtgacc ggtgagctca cagctgcccc ccaggcatgc	720
ccagcccact taatcatcac agctcgacag ctctctcgcc cagcccagtt ctggaagggg	780
taaaaagggg catcacggtt cctgggtaac agagccacct tctgctcct gctgagctct	840
gttctctcca gcacctccca acccactagt gcctggttct cttgctccac caggaacaag	900
ccaccatgtc tcgccagtca agtgtgtctt ccggagcggg gggcagtcgt agcttcagca	960
ccgctctgc catcaccccg tctgtctccc gcaccagctt cacctccgtg tcccggtcgg	1020
ggggtggcgg tgggtgggc ttccggcagg tcagccttgc ggggtgcttg ggagtgggtg	1080
gctatggcag ccggagcctc tacaacctgg ggggtccaa gaggatatcc atcagcacta	1140
gtggtggcag cttcaggaac cggtttgggt ctggtgctgg aggcggctat ggctttggag	1200
gtggtgccgg tagtggattt ggtttcggcg gtggagctgg tgggtgcttt gggctcgggtg	1260
gcggagctgg ctttggaggt ggcttcgggt gccctggctt tcctgtctgc cctcctggag	1320
gtatccaaga ggtcactgtc aaccagagtc tcctgactcc cctcaacctg caaatcgacc	1380
ccagcatcca gagggtagg accgaggagc gcgagcagat caagaccctc aacaataagt	1440
ttgcctcctt catcgacaag gtgcggttcc tggagcagca gaacaaggtt ctggaacaa	1500
agtggaacct gctgcaggag cagggcacca agactgtgag gcagaacctg gagccgttgt	1560
tcgagcagta catcaacaac ctcaggaggc agctggacag catcgtgggg gaacggggcc	1620
gcctggactc agagctgaga aacatgcagg acctggtgga agacttcaag aacaagtatg	1680
aggatgaaat caacaagcgt accactgctg agaatgagtt tgtatgctg aagaaggatg	1740
tagatgctgc ctacatgaac aaggtaggagc tggaggccaa ggtgatgca ctgatggatg	1800
agattaactt catgaagatg ttctttgatg cggagctgtc ccagatgcag acgcatgtct	1860
ctgacacctc agtggctctc tccatggaca acaaccgcaa cctggacctg gatagcatca	1920
tcgctgaggt caaggcccag tataggaga ttgccaacgg cagccggaca gaagccgagt	1980
cctggtatca gaccaagtat gaggagctgc agcagacagc tggccggcat ggcgatgacc	2040
tccgcaacac caagcatgag atctctgaga tgaaccggat gatccagagg ctgagagccg	2100
agattgacaa tgtcaagaaa cagtgcgcca atctgcagaa cgccattgcg gatgccgagc	2160
agcgtgggga gctggccctc aaggatgcc a ggaacaagct ggccgagctg gaggaggccc	2220
tgcagaaggc caagcaggac atggcccggc tgctgcgtga gtaccaggag ctcatgaaca	2280
ccaagctggc cctggacgtg gagatcgcca cttaccgcaa gctgctggag ggcgaggaa	2340
gcgactcag tggagaagga gttggaccag tcaacatctc tgttgtcaca agcagtgttt	2400
cctctggata tggcagtggc agtggctatg gccgtggcct cgggtggaggt cttggcggcg	2460
gcctcgggtg aggtcttgcc ggaggtagca gtggaagcta ctactccagc agcagtgggg	2520
gtgtcggcct aggtgggtgg ctcagtgtgg ggggctctgg cttcagtgca agcagttagc	2580
gagggtcggg ggtgggcttt ggcagtggcg ggggtagcag ctccagcgtc aaatttgtct	2640
ccaccacctc ctctcccg aagagcttca agagctaaga acctgctgca agtactgcc	2700
ttccaagtgc agcaaccag cccatggaga ttgcctcttc taggcagttag ctcaagccat	2760
gttttatcct tttctggaga gtagtctaga ccaagccaat tgcagaacca cattctttgg	2820
ttcccaggag agccccattc ccagcccctg gtctcccgtg ccgcagttct atattctgct	2880
tcaaatcagc cttcaggttt cccacagcat ggcccctgct gacacgagaa cccaaagttt	2940
tccaaatct aaatcatcaa aacagaatcc ccacccaat cccaaatttt gttttggttc	3000
taactacctc cagaatgtgt tcaataaaat gttttataat ataagctggt gtgcagaatt	3060
gttttttttt tctacccaa	3079

<210> 117

<211> 6921

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 117

gaattctgac tgtccactca aaacttctat tccgatcaaa gctatctgtg actacagaca	60
aattgagata accatttaca aagacgatga atgtgttttg gcgaataact ctcatcgtgc	120
taaatggaag gtcattagtc ctactgggaa tgaggctatg gtcccatctg tgtgcttcac	180
cgttcctcca ccaaacaag aagcgggtga ccttgccaac agaattgagc aacagtatca	240
gaatgtcctg actctttggc atgagtctca cataaacatg aagagtgtag tatcctggca	300
ttatctcatc aatgaaattg atagaattcg agctagcaat gtggcttcaa taaagacaat	360
gctacctggt gaacatcagc aagttctaag taatctacaa tctcgttttg aagattttct	420
ggaagatagc caggaatccc aagtcttttc aggcctcagat ataacacaac tggaaaagga	480
ggttaatgta tgtaagcagt attatcaaga acttctttaa tctgcagaaa gagaggagca	540
agaggaaatca gtttataatc tctacatctc tgaagttcga aacattagac ttcggttaga	600
gaactgtgaa gatcggctga ttagacagat tcgaactccc ctggaagag atgatttgca	660
tgaaagtgtg ttcagaatca cagaacagga gaaactaaag aaagagctgg aacgacttaa	720
agatgatttg ggaacaatca caaataagt tgaggagttt ttcagtcaag cagcagcctc	780
ttcatcagtc cctaccctac gatcagagct taatgtggtc cttcagaaca tgaaccaagt	840
ctattctatg tcttccactt acatagataa gttgaaaact gtttaacttg tgttaaaaaa	900
cactcaagct gcagaagccc tcgtaaaact ctatgaaact aaactgtgtg aagaagaagc	960
agttatagct gacaagaata atattgagaa tctaataagt actttaagc aatggagatc	1020
tgaagtagat gaaaagagac aggtattcca tgccttagag gatgagttgc agaaagctaa	1080
agccatcagt gatgaaatgt ttaaacgta taaagaacgg gaccttgatt ttgactggca	1140
caaagaaaaa gcagatcaat tagttgaaag gtggcaaaat gttcatgtgc agattgacaa	1200
caggttacgg gacttagagg gcattggcaa atcactgaag tactacagag acacttacca	1260
tccttttagat gattggatcc agcaggttga aactactcag agaaagattc agggaaatca	1320
gcctgaaaat agtaaaaccc tagccacaca gttgaatcaa cagaagatgc tgggtgccga	1380
aatagaaatg aaacagagca aaatggacga gtgtcaaaaa tatgcagaac agtactcagc	1440
tacagtgaag gactatgaat tacaacaat gacctaccgg gccatggtag attcacaaca	1500
aaaatctcca gtgaaacgcc gaagaatgca gagttcagca gatctcatta ttcaagagtt	1560
catggaccta aggactcgt atactgccct ggtcactctc atgacacaat atattaaatt	1620
tgtgtgtgat tcatggaaga ggctggaaga ggaggagatt aaaagggtga aggagacttc	1680
tgaacatggg gcatattcag atctgcttca gcgtcagaag gcaacagtgc ttgagaatag	1740
caaacttaca ggaagataa gtgagttgga aagaatggta gctgaactaa agaaacaaaa	1800
gtcccgagta gaggaagaac ttccgaaggt cagggaggct gcagaaaaatg aattgagaaa	1860
gcagcagaga aatgtagaag atatctctct gcagaagata agggctgaaa gtgaagccaa	1920
gcagtaccgc agggaaactg aaaccattgt gagagagaag gaagccgctg aaagagaact	1980
ggagcgggtg aggcagctca ccatagaggc cgaggctaaa agagctgccg tggagagaa	2040
cctcctgaat ttctgcaatc agttggagga aaacaccttt accagacgaa cactggaaga	2100
tcatctttaa agaaaagatt taagtctcaa tgatttgag caacaaaaaa ataaattaat	2160
ggaagaatta agaagaaaga gagacaatga ggaagaactc ttgaagctga taaagcagat	2220
ggaaaaagac ctgtcatttc agaaacaggt agcagagaaa cagttgaaag aaaagcagaa	2280
aattgaattg gaagcaagaa gaaaaataac tgaaattcag tatacatgta gagaaaatgc	2340
attgccagtg tgtccgatca cacaggctac atcatgcagg gcagtaacgg gtctccagca	2400
agaacatgac aagcagaaag cagaagaact caaacagcag gtagatgaac taacagctgc	2460
caatagaaag gctgaacaag acatgagaga gctgacatat gaacttaatg ccctccagct	2520
tgaaaaaacg tcatctgagg aaaaggctcg ttgtctaaaa gataaactag atgaacaaa	2580
taatacactc agatgcctta agttggagct ggaaggaag gatcaggcgg agaaagggtg	2640

ttctcaacaa ctcagagagc ttggtaggca attgaatcaa accacaggta aagctgaaga	2700
agccatgcaa gaagctagtg atctcaagaa aataaagcgc aattatcagt tagaattaga	2760
atctcttaat catgaaaaag ggaaactaca aagagaagta gacagaatca caagggcaca	2820
tgctgtagct gagaagaata ttcagcatit aaattcacaa attcattctt ttcgagatga	2880
gaaagaatta gaaagactac aaatctgccg gagaaaatca gatcatctaa aagaacaatt	2940
tgagaaaagc catgagcagt tgcttcaaaa tatcaaagct gaaaaagaaa ataagataa	3000
aatccaaagg ctcaatgaag aattggagaa aagtaatgag tgtgcagaga tgctaaaaca	3060
aaaagtagag gagcttacta ggcagaataa tgaaaccaa ttaatgatgc agagaattca	3120
ggcagaatca gagaatatat ttttagagaa acaaaactatc cagcaaagat gtgaagcact	3180
gaaaattcag gcagatgggt ttaaagatca gctacgcagc acaaatgaac acttgcataa	3240
acagacaaaa acagagcagg attttcaaag aaaaattaaa tgcctagaag aagacctggc	3300
gaaaagtcaa aatttggtaa gtgaatttaa gcaaaagtgt gaccaacaga acattatcat	3360
ccagaatacc aagaaagaag ttagaaatct gaatgcggaa ctgaatgctt ccaaagaaga	3420
gaagcgagcgc ggggagcaga aagttcagct acaacaagct caggtgcaag agttaataa	3480
caggttgaaa aaagtacaag acgaattaca cttaaagacc atagaggagc agatgacca	3540
cagaaagatg gtctgtttc aggaagaatc tggtaaattc aaacaatcag cagaggagt	3600
tcggaagaag atggaaaaa taatggagtc caaagtcac actgaaaatg atatttcagg	3660
cattaggctt gacttttgt ctcttcaaca agaaaactct agagccaag aaaatgctaa	3720
gctttgtgaa acaaacatta aagaacttga aagacagctt caacagtatc gtgaacaaat	3780
gcagcaaggg cagcacatgg aagcaaatca ttacaaaaa tgcagaaac ttgaggatga	3840
gctgatagcc cagaagcgtg aggttgaaaa cctgaagcaa aaaatggacc aacagatcaa	3900
agagcatgaa catcaattag ttttgcacca gtgtgaaatt caaaaaaga gcacagccaa	3960
agactgtacc ttcaaccag attttgagat gacagtgaag gagtgccagc actctggaga	4020
gctgtcctct agaaacactg gacaccttca cccaacaccc agatccctc tgttgagatg	4080
gactcaagaa ccacagccat tggaagagaa gtggcagcat cgggttgttg aacagatacc	4140
caaagaagtc caatccagc caccaggggc tccactcgag aaagagaaaa gccagcagt	4200
ttactctgag tacttttctc agacaagcac cgagttacag ataactttg atgagacaaa	4260
ccccattaca agactgtctg aaattgagaa gataagagac caagccctga acaattctag	4320
accacctgtt aggtatcaag ataacgcagt tgaaatggaa ctggtgaagg ttttgacacc	4380
cttagagata gctaagaaca agcagtatga tatgcataca gaagtcacaa cattaaaaca	4440
agaaaagaac ccagttccca gtgtcgaaga atggatgctt gaaggggtga gagcatctgg	4500
tgagactcaag aaaggggatt tccttaagaa gggcttagaa ccagagacct tccagaactt	4560
tgatggatg catgcatgtt cagtcaggga tgatgaattt aaattccaag ggcttaggca	4620
cactgtgact gccaggcagt tgggtgaagc taagcttctg gacatgagaa caattgagca	4680
gctgcgactc ggtcttaaga ctgttgaaga agttcagaaa actcttaaca agtttctgac	4740
gaaagccacc tcaattgcag ggctttacct agaattctaca aaagaaaaga tttcatttgc	4800
ctcagcggcc gagagaatca taatagacaa aatggtggct ttggcatttt tagaagctca	4860
ggctgaaca ggttttataa ttgatcccat ttcaggtcag acatattctg ttgaagatgc	4920
agttctttaa ggagtgttg accccgaatt cagaattagg ctcttgagg cagagaaggc	4980
agctgtggga tattcttatt ctcttaagac attgtcagtg tttcaagcta tggaaaatag	5040
aatgcttgac agacaaaaag gtaaacatat ctgtgaagcc cagattgcca gtgggggtgt	5100
cattgacctt gtgagaggca ttctgtttcc tccagaaatt gctctgcagc aggggtgtt	5160
gaataatgcc atcttacagt ttttacatga gccatccagc aacacaagag ttttcctaa	5220
tcccaataac aagcaagctc tgtattactc agaattactg cgaatgtgtg tatttgatgt	5280
agagtcccaa tgctttctgt ttccatttgg ggagaggaac atttccaatc tcaatgtcaa	5340

gaaaacacat agaatttctg tagtagatac taaaacagga tcagaattga ccgtgtatga 5400
 ggctttccag agaaacctga ttgagaaaag tatatatctt gaactttcag ggcagcaata 5460
 tcagtggaag gaagctatgt tttttgaatc ctatgggcat tcttctcata tgctgactga 5520
 tactaaaaca ggattacact tcaatattaa tgaggctata gagcaggga caattgacaa 5580
 agccttggtc aaaaagtatc aggaaggcct catcacactt acagaacttg ctgattcttt 5640
 gctgagccgg ttagtcccca agaaagattt gcacagtcct gttgcagggt attggctgac 5700
 tgctagtggg gaaaggaict ctgtactaaa agcctcccgt agaaatttgg ttgatcggat 5760
 tactgccctc cgaatgcctt aagcccaagt cagtacaggg ggcataattg atcctcttac 5820
 tggcaaaaag taccgggtgg ccgaagcttt gcatagaggc ctggttgatg aggggtttgc 5880
 ccagcagctg cgacagtgtg aattagtaat cacagggatt ggccatccca tactaaciaa 5940
 aatgatgtca gtgtggaag ctgtgaatgc aaatattata aataaggaaa tgggaatccg 6000
 atgtttggaa tttcagtact tgacaggagg gtgatagag ccacagggtc actctcggtt 6060
 atcaatagaa gaggctctcc aagtaggtat tatagatgtc ctcatcgcca caaaactcaa 6120
 agatcaaaag tcatatgtca gaaatataat atgccctcag acaaaaagaa agttgacata 6180
 taaagaagcc ttgaaaaag ctgattttga tttccacaca ggacttaaac tgttagaagt 6240
 atctgagccc ctgatgacag gaatttctag cctctactat tcttctaat gggacatgtt 6300
 taaataactg tgcaaggggt gatgcaggct ggttcatgcc actttttcag agtatgatga 6360
 tatcggtctac atatgcagtc tgtgaattat gtaacatact ctatttcttg agggctgcaa 6420
 attgctaagt gctcaaaata gagtaagttt taaattgaaa attacataag atttaatgcc 6480
 ctcaaatgg tttcatttag ccttgagaat ggttttttga aacttggcca cactaaaatg 6540
 tttttttttt ttacgtaga atgtgggata aacttgatga actccaagtt cacagtgtca 6600
 tttcttcaga actccccttc attgaatagt gatcatttat taaatgataa attgcactcg 6660
 ctgaaagagc acgtcatgaa gcaccatgga atcaaagaga aagatataaa ttctgtccca 6720
 cagccttcaa gctgcagtg tttagattgc ttcaaaaaat gaaaaagttt tgcctttttc 6780
 gatatagtga cttcttttgc atattaaaaa gtttaccaca atgtcccatt tctagttaag 6840
 tcttcgcact tgaagctaa cattatgaat attatgtgtt ggaggagggg aaggattttc 6900
 ttcattctgt gtattttccg g 6921

<210> 118

<211> 946

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 118

ctctgactg ggctcaggct gacaggtaga gctcaccatg gcttcttgtg tcttgtccc 60
 ctccccatca cagctgtggt gcagtcacc gctccagtg gctatggcg tgccagtgt 120
 gtcggcagtg gcttaggcct gggtaggaga agcagctact cctatggcag tggctctggc 180
 gttaggagtg gcttcagttc cagcagtggc agagccattg ggggtggcct cagctctgtt 240
 ggaggcggca gttccaccat caagtacacc accacctcct cctccagcag gaagagctat 300
 aagcactaaa gtgcgtctgc tagctctcgg tcccacagtc ctccagcccc tctctggctg 360
 cagagccctc tctcagggtt gctgtctc tctggcctc cagtctcccc tctgtccca 420
 ggtagagctg gggatgaatg cttagtgccc tcacttcttc tctctctc tataccatct 480
 gagcacccat tgctcaccat cagatcaacc tctgatttta catcatgatg taatcaccac 540
 tggagcttca ctgttactaa attattaatt tcttgctcc agtgttctat ctctgaggct 600
 gagcattata agaaaatgac ctctgctcct tttcattgca gaaaattgcc aggggcttat 660
 ttcagaacaa ctccactta cttccactg gctctcaaac tctctaactt ataagtgttg 720
 tgaaccccca ccaggcagc atccatgaaa gcacaagtga ctagtctat gatgtacaa 780

gcctgtatct ctgtgatgat ttctgtgctc ttactgttt gcaattgcta aataaagcag	840
atttataata catatatctt tttactttgc cttgtcttgg ggccaaagtt ttgggcttaa	900
acttttttat ctgataagtg aatagttgtt tttaaaagat aatcta	946
<210> 119	
<211> 8948	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<400> 119	
tcaacagccc ctgtccttg ggccctcca tgccatgccg taatctctcc caccgacca	60
acaccaacac ccagctccga cgcagctcct ctgcgccctt gccgccctcc gagccacagc	120
tttccctccg ctctgcccc cggcccgctg ccgtctccgc gctcgagcg gcctcgggag	180
ggcccaggta gcgagcagcg acctcgcgag ccttccgcac tcccgcccgg tccccggcc	240
gtccgcctat ccttggcccc ctccgctttc tccgcgccgg ccgcctcgc ttatgcctcg	300
gcgctgagcc gctctccga ttgcccgcg acatgagctg caacggaggc tcccacccgc	360
ggatcaacac tctgggccc atgatccgc cagagctgg cccggacctg cgctacgagg	420
tgaccagcgg cggcgggggc accagcagga tgtactattc tggcgcggc gtgatcaccg	480
accagaactc ggacggctac tgtcaaaccg gcacgatgtc caggcaccag aaccagaaca	540
ccatccagga gctgctgcag aactgctccg actgcttgat gcgagcagag ctcatcgtgc	600
agcctgaatt gaagtatgga gatggaatac aactgactcg gattcgagaa ttggatgagt	660
gttttgcca ggccaatgac caaatggaaa tcctcgacag ctgtatcaga gagatgcggc	720
agatgggcca gccctgtgat gcttaccaga aaaggcttct tcagctcca gagcaaatgc	780
gagcccttta taaagccatc agtgtccctc gattccgcag gccagctcc aagggtggtg	840
gaggctacac ttgtcagagt ggctctggct gggatgagtt caccaaacat gtcaccagt	900
aatgtttggg gtggatgagg cagcaaaggg cggagatgga catggtggcc tgggtgtgg	960
acctggcctc agtgagcag cacattaaca gccaccggg catccacaac tccatcgcg	1020
actatcgctg gcagctggac aaaatcaaag ccgacctgcg cgagaaatct gcgatctacc	1080
agttggagga ggagtatgaa aacctgctga aagcgtcctt tgagaggatg gatcacctgc	1140
gacagctgca gaacatcatt caggccacgt ccaggagat catgtggatc aatgactgcg	1200
aggaggagga gctgctgtac gactggagcg acaagaacac caacatcgct cagaacagg	1260
aggccttctc catacgcatg agtcaactgg aagttaaaga aaaagagctc aataagctga	1320
aacaagaaag tgaccaactt gtctctaact agcatccagc ttcagacaaa attgaggcct	1380
atatggacac tctgcagacg cagtggagtt ggattcttca gatcaccaag tgcatgatg	1440
ttcatctgaa agaaaatgct gcctactttc agtttttga agaggcgag tctactgaag	1500
catacctgaa ggggctccag gactccatca ggaagaagta cccctgcgac aagaacatgc	1560
ccctgcagca cctgctggaa cagatcaagg agctggagaa agaacgagag aaaatccttg	1620
aatacaagcg tcaggtgcag aacttggtaa acaagtctaa gaagattgta cagctgaagc	1680
ctcgtaaccc agactacaga agcaataaac ccattattct cagagctctc tgtgactaca	1740
aacaagatca gaaaatcgtg cataaggggg atgagtgtat cctgaaggac aacaacgagc	1800
gcagcaagtg gtacgtgacg ggcccgggag gcgttgacat gcttgttccc tctgtggggc	1860
tgatcatccc tctccgaac ccactggccg tggacctctc ttgcaagatt gagcagtact	1920
acgaagccat cttggctctg tggaccagc tctacatcaa catgaagagc ctggtgtcct	1980
ggcactactg catgattgac atagagaaga tcagggccat gacaatcgcc aagctgaaaa	2040
caatgcggca ggaagattac atgaagacga tagccgacct tgagttacat taccaagagt	2100
tcatcagaaa tagccaaggc tcagagatgt ttggagatga tgacaagcgg aaaatacagt	2160
ctcagttcac cgatgccag aagcattacc agaccctggt cattcagctc cctggctatc	2220

cccagcacca gacagtgacc acaactgaaa tcactcatca tggaacctgc caagatgtca	2280
accataataa agtaattgaa accaacagag aaaatgacaa gcaagaaaca tggatgctga	2340
tggagctgca gaagattcgc aggcagatag agcactgcga gggcaggatg actctcaaaa	2400
acctccctct agcagaccag gggctctctc accacatcac agtgaaaatt aacgagctta	2460
agagtgtgca gaatgattca caagcaattg ctgaggttct caaccagctt aaagatatgc	2520
ttgccaaactt cagaggttct gaaaagtact gctatttaca gaatgaagta tttggactat	2580
ttcagaaact ggaaaatc aatgggtgta cagatggcta cttaaatagc ttatgcacag	2640
taagggcact gctccaggct attctccaaa cagaagacat gttaaaggtt tatgaagcca	2700
ggctcactga ggaggaaact gtctgcctgg acctggataa agtgaagct taccgctgtg	2760
gactgaagaa aataaaaaat gacttgaact tgaagaagtc gttgttggcc actatgaaga	2820
cagaactaca gaaagcccag cagatccact ctacagactt acagcagtat ccactttatg	2880
atctggactt gggcaagttc ggtgaaaaag tcacacagct gacagaccgc tggcaaagga	2940
tagataaaca gatcgacttt agattatggg acctggagaa acaaatcaag caattgagga	3000
attatcgtga taactatcag gctttctgca agtggctcta tgatcgtaaa cgccgccagg	3060
attccttaga atccatgaaa tttggagatt ccaacacagt catgcggttt ttgaatgagc	3120
agaagaactt gcacagtga atactctggca aacgagacaa atcagaggaa gtacaaaaaa	3180
ttgctgaact ttgcgcaat tcaattaagg attatgagct ccagctggcc tcatacacct	3240
caggactgga aactctgctg aacataccta tcaagaggac catgattcag tccccttctg	3300
gggtgattct gcaagaggct gcagatgttc atgctcggta cattgaacta cttacaagat	3360
ctggagacta ttacaggttc ttaagtgaga tgctgaagag tttggaagat ctgaagctga	3420
aaaataccaa gatcgaagtt ttggaagagg agctcagact ggcccagat gccaactcgg	3480
aaaactgtaa taagaacaaa ttcttggatc agaacctgca gaaataccag gcagagtgtt	3540
cccagttcaa agcgaagctt gcgagcctgg aggagctgaa gagacaggct gagctggatg	3600
ggaagtcggc taagcaaaat ctagacaagt gctacggcca aataaaagaa ctcaatgaga	3660
agatcacccg actgacttat gagattgaag atgaaaagag aagaagaaaa tctgtggaag	3720
acagatttga ccaacagaag aatgactatg accaactgca gaaagcaagg caatgtgaaa	3780
aggagaacct tggttggcag aaattagagt ctgagaaagc catcaaggag aaggagtacg	3840
agattgaaag gttgagggtt ctactgcagg aagaaggcac ccggaagaga gaatatgaaa	3900
atgagctggc aaaggtgaag aaccactata atgaggagat gagtaattta aggaacaagt	3960
atgaaacaga gattaacatt acgaagacca ccatcaagga gatatccatg caaaaagagg	4020
atgattccaa aaatcttaga aaccagcttg atagactttc aagggaaaat cgagatctga	4080
aggatgaaat tctcaggctc aatgacagca tcttgaggc cactgagcag cgaaggcgag	4140
ctgaagaaaa cgcccttcag caaaaggcct gtggctctga gataatgcag aagaagcagc	4200
atctggagat agaactgaag caggtcatgc agcagcgctc tgaggacaat gcccggcaca	4260
agcagtcctt ggaggaggct gccaaagcca ttcaggacaa aaataaggag atcgagagac	4320
tcaaagctga gtttcaggag gaggccaagc gccgctggga atatgaaaat gaactgagta	4380
aggtaagaaa caattatgat gaggagatca ttagcttaaa aaatcagttt gagaccgaga	4440
tcaacatcac caagaccacc atccaccagc tcacatgca gaaggaagag gataccagtg	4500
gctaccgggc tcagatagac aatctcaccg gagaaaacag gagcttatct gaagaaataa	4560
agaggctgaa gaacactcta acccagacca cagagaatct caggagggtg gaagaagaca	4620
tccaacagca aaaggccact ggctctgagg tgtctcagag gaaacagcag ctggaggttg	4680
agctgagaca agtcactcag atgcgaacag aggagagcgt aagatataag caatctcttg	4740
atgatgctgc caaaaccatc caggataaaa acaaggagat agaaagggtt aaacaactga	4800
tcgacaaaga acaaatgac cggaatgcc tggagatga aaacgcgaga ttacaaaggg	4860
tccagtatga cctcgagaaa gcaaacagta gtgcgacgga gacaataaac aaactgaagg	4920

ttcaggagca agaactgaca cgctgagga tcgactatga aagggtttcc caggagagga	4980
ctgtgaagga ccaggatata acgcggttcc agaactctct gaaagagctg cagctgcaga	5040
agcagaaggt ggaagaggag ctgaatcggc tgaagaggac cgctgcagaa gactcctgca	5100
agaggaagaa gctggaggaa gagctggaag gcatgaggag gtcgctgaag gagcaagcca	5160
tcaaaatcac caacctgacc cagcagctgg agcaggcatc cattgttaag aagaggagt	5220
aggatgacct cgggcagcag agggacgtgc tggatggcca cctgaggga aagcagagga	5280
cccaggaaga gctgaggagg ctctcttctg aggtcgaggc cctgaggcgg cagttactcc	5340
aggaacagga aagtgtcaaa caagctcact tgaggaaatga gcatttccag aaggcgatag	5400
aagataaaaag cagaagctta aatgaaagca aaatagaaat tgagaggctg cagtctctca	5460
cagagaacct gaccaaggag cacttgatgt tagaagaaga actgcggaac ctgaggctgg	5520
agtacgatga cctgaggaga ggacgaagcg aagcggacag tgataaaaat gcaaccatct	5580
tggaactaag gagccagctg cagatcagca acaaccggac cctggaactg caggggctga	5640
ttaatgatit acagagagag agggaaaatt tgagacagga aattgagaaa ttccaaaagc	5700
aggctttaga ggcatctaat aggattcagg aatcaaagaa tcagtgtact cagggtgtac	5760
aggaagaga gagccttctg gtgaaaatca aagtcctgga gcaagacaag gcaaggctgc	5820
agaggctgga ggatgagctg aatcgtgcaa aatcaactct agaggcagaa accagggtga	5880
aacagcgcct ggagtgtgag aaacagcaaa ttcagaatga cctgaatcag tggaagactc	5940
aatattcccg caaggaggag gctattagga agatagaatc ggaaagagaa aagagtgaga	6000
gagagaagaa cagtcttagg agtgagatcg aaagactcca agcagagatc aagagaattg	6060
aagagagggt caggcgtaag ctggaggatt ctaccagga gacacagtca cagttagaaa	6120
cagaacgctc ccgatatcag agggagattg ataaactcag acagcgccca tatgggtccc	6180
atcgagagac ccagactgag tgtgagtgga ccgttgacac ctccaagctg gtgtttgatg	6240
ggctgaggaa gaagggtaca gcaatgcagc tctatgagtg tcagctgacg gacaaaacaa	6300
ccttgacaaa actattgaag ggaagaagt cagtgaaga agttgcttct gaaatccagc	6360
cattccttcc ggggtgcagga tctatcgctg gagcatctgc ttctcctaag gaaaaatact	6420
ctttggtaga ggccaagaga aagaaattaa tcagcccaga atccacagtc atgcttctgg	6480
agggccaggc agctacaggt ggtataattg atccccatcg gaatgagaag ctgactgtcg	6540
acagtgccat agctcgggac ctcatgtact tcgatgaccg tcagcagata tatgcagcag	6600
aaaaagctat cactggtttt gatgatccat tticaggcaa gacagtatct gtttcagaag	6660
ccatcaagaa aaatttgatt gatagagaaa ccggaatgcg cctgctggaa gccagattg	6720
cttcaggggg ttagtagac cctgtgaaca gtgtcttttt gccaaaagat gtcgccttgg	6780
cccgggggct gattgataga gatttgatc gatccctgaa tgatccccga gatagtcaga	6840
aaaactttgt ggaatccagtc accaaaaaga aggtcagtta cgtgcagctg aaggaacggt	6900
gcagaatcga accacatact ggtctgctct tgctttcagt acagaagaga agcatgtcct	6960
tccaaggaat cagacaacct gtgaccgtca ctgagctagt agattctggt atattgagac	7020
cgtccactgt caatgaactg gaatctggtc agatttctta tgacgagggt ggtgagagaa	7080
ttaaggactt cctccagggg tcaagctgca tagcaggcat atacaatgag accacaaaac	7140
agaagcttgg catttatgag gccatgaaaa ttggcttagt ccgacctggt actgctctgg	7200
agttgctgga agccaagca gctactggct ttatagtgga tcctgttagc aacttgaggt	7260
taccagtgga ggaagcctac aagagaggtc tgggtgggcat tgagttcaaa gagaagctcc	7320
tgtctgcaga acgagctgtc actgggtata atgatcctga aacaggaaac atcatctctt	7380
tgttccaagc catgaataag gaatcatcg aaaagggcca cggtattcgc ttattagaag	7440
cacagatcgc aaccgggggg atcattgacc caaaggagag ccatcgttta ccagttgaca	7500
tagcatataa gaggggctat ttcaatgagg aactcagtga gattctctca gatccaagt	7560
atgataccaa aggatTTTTT gacccaaca ctgaagaaaa tcttacctat ctgcaactaa	7620

aagaaagatg cattaaggat gaggaacag ggctctgtct tctgcctctg aaagaaaaga 7680
agaaacaggt gcagacatca caaaagaata ccctcaggaa gcgtagagt gtcatagttg 7740
accagaaac caataaagaa atgtctgttc aggaggcta caagaagggc ctaattgatt 7800
atgaaacctt caaagaactg tgtgagcagg aatgtgaatg ggaagaaata accatcacgg 7860
gatcagatgg ctccaccagg gtggtcctgg tagatagaaa gacaggcagt cagtatgata 7920
ttcaagatgc tattgacaag ggccttgttg acaggaagtt ctttgatcag taccgatccg 7980
gcagcctcag cctcactcaa ttgtctgaca tgatctcctt gaaaaatggt gtcggcacca 8040
gcagcagcat gggcagtggt gtcagcgtg atgttttttag cagctcccg catgaatcag 8100
taagtaagat ttccaccata tccagcgtca ggaatttaac cataaggagc agctcttttt 8160
cagacaccct ggaagaatcg agccccattg cagccatctt tgacacagaa aacctggaga 8220
aaatctccat tacagaaggt atagagcggg gcatcgttga cagcatcacg ggtcagaggc 8280
ttctggaggc tcaggcctgc acaggtggca tcatccaccc aaccacgggc cagaagctgt 8340
cacttcagga cgcagtctcc caggggtgtga ttgaccaaga catggccacc agcgtgaagc 8400
ctgctcagaa agccttcata ggcttcgagg gtgtgaaggg aaagaagaag atgtcagcag 8460
cagaggcagt gaaagaaaaa tggctcccg atgaggctgg ccagcgttc ctggagttcc 8520
agtacctcac gggaggctct gttagcccg aagtgcattg gaggataagc accgaagaag 8580
ccatccggaa ggggttcata gatggcccg ccgcacagag gctgcaagac accagcagct 8640
atgcaaaaat cctgacctgc cccaaaacca aattaaaaat atcctataag gatgccataa 8700
atcgctccat ggtagaagat atcactgggc tgcgccttct ggaagccgcc tccgtgtcgt 8760
ccaagggctt acccagccct tacaacatgt ctgcgctcc ggggtccgc tccggctccc 8820
gctcgggatc tcgctccgga tctcgtccg ggtcccgag tgggtcccg agaggaagct 8880
ttgacgccac aggaattct tctactctt attctactc atttagcagt agttctattg 8940
ggcactag 8948

<210> 120

<211> 587

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(587)

<223> n = A,T,C or G

<400> 120

cgtcctaagc acttagacta catcaggga gaacacagac cacatccctg tctcatgcg 60
gcttatgttt tctggaagaa agtggagacc nagtccttgg ctttagggct ccccggtgg 120
gggctgtgca ntccggtcag ggcgggaagg gaaatgcacc gctgcatgtg aacttacagc 180
ccaggcggat gcccttccc ttagcactac ctggcctcct gcatccctc gcctcatgtt 240
cctccacct tcaanaatg aanaaccca tgggccagc cccttgccct gggaaccaa 300
ggcagccttc caaaactcag gggctgaagc anactattag ggcaggggct gactttgggt 360
gacactgcc attccctctc agggcagctc angtcacccn ggnctcttga acccagcctg 420
ttccttgaa aaagggcaaa actgaaaagg gcttttcta naaaagaaa aaccagggaa 480
cttgccagg gcttcnntnt taccaaaacn ncttctcnng gatttttaa tccccattng 540
gcctccactt accngggcn atgccccaaa attaanaatt tcccatc 587

<210> 121

<211> 619

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(619)

<223> n = A,T,C or G

<400> 121

```
cactagtagg atagaacac tgtgtccga gagtaaggag agaagctact attgattaga      60
gcctaaccga ggttaactgc aagaagaggc gggatacttt cagctttcca tgtaactgta      120
tgcataaagc caatgtagtc cagtttctaa gatcatgttc caagctaact gaatccact      180
tcaatacaca ctcatgaact cctgatggaa caataacagg cccaagcctg tggatgatg      240
tgcacacttg ctgactcan aaaaaatact actctcataa atgggtggga gtatittggt      300
gacaacctac ttgtctggc tgagtgaagg aatgatattc atatatcat ttattccatg      360
gacatttagt tagtgctttt tatataccag gcatgatgct gagtgacact cttgtgtata      420
tttccaaatt ttgtacagt cgctgcacat atttgaatc atataaag acttccaaa      480
aatgaagtcc ctggttttct atggcaactt gatcagtaa ggattcncct ctgtttgta      540
cttaaacaat ctactatn gttanatga aattcctttt cccncctcc cgaaaaana      600
aagtggtagg gaaaaaaaaa      619
```

<210> 122

<211> 1475

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 122

```
tccacctgtc cccgcagcgc cggctcgcgc cctcctgccg cagccaccga gccgccgtct      60
agcgccccga cctcgccacc atgagagccc tgctggcgcg cctgcttctc tgcgtcctgg      120
tcgtgagcga ctcaaaggc agcaatgaac ttcatcaagt tccatcgaac tgtgactgtc      180
taaatggagg aacatgtgtg tccaacaagt acttctccaa catcactgg tgcaactgcc      240
caaagaaatt cggagggcag cactgtgaaa tagataagtc aaaaacctgc tatgagggga      300
atggtcactt ttaccgagga aaggccagca ctgacaccat gggccggccc tgctgcctt      360
ggaactctgc cactgtcctt cagcaaact accatgcca cagatctgat gctcttcagc      420
tgggcctggg gaaacataat tactgcagga acccagacaa ccggaggcga ccctggtgct      480
atgtgcaggt gggcctaaag ccgcttgtcc aagagtgcac ggtgcatgac tgcgcagatg      540
gaaaaaagcc ctctctcct ccagaagaat taaaatttca gtgtggccaa aagactctga      600
ggccccgctt taagattatt gggggagaat tcaccacat cgagaaccag ccctggtttg      660
cggccatcta caggaggcac cgggggggct ctgtcaccta cgtgtgtgga ggcagcctca      720
tcagcccttg ctgggtgatc agcgccacac actgcttcat tgattacca aagaaggagg      780
actacatcgt ctacctgggt cgctcaaggc ttaactccaa cacgcaaggg gagatgaagt      840
ttgagggtga aaacctcctc ctacacaagg actacagcgc tgacacgctt gctcaccaca      900
acgacattgc cttgtgaag atccgttcca aggagggcag gtgtgcgcag ccatcccga      960
ctatacagac catctgcctg cctcgtatgt ataacgatcc ccagtttggc acaagctgtg      1020
agatcactgg ctttgaaaaa gagaattcta ccgactatct ctatccggag cagctgaaga      1080
tgactgttgt gaagctgatt tcccaccggg agtgtcagca gcccactac tacggctctg      1140
aagtaccac caaaatgctg tgtgtgtcgt acccagagt gaaaacagat tcctgccagg      1200
gagactcagg gggacccctc gtctgttccc tccaaggccg catgactttg actggaattg      1260
tgagctgggg ccgtggatgt gccctgaagg acaagccagg cgtctacacg agagtctcac      1320
acttcttacc ctggatccgc agtcacacca aggaagagaa tggcctggcc ctctgaggt      1380
```

ccccagggag gaaacgggca ccacccgctt tcttgctggt tgtcattttt gcagtagagt	1440
catctccatc agctgtaaga agagactggg aagat	1475
<210> 123	
<211> 2294	
<212> DNA	
<213> Homo sapien	
<400> 123	
cagcgccggc tcgcgccctc ctgccgcagc caccgagccg ccgtctagcg ccccgacctc	60
gccacccatga gagccctgct ggcgcgcctg cttctctgcg tcctggctgt gagcgactcc	120
aaaggcagca atgaacttca tcaagttcca tcgaactgtg actgtctaaa tggaggaaca	180
tgtgtgtcca acaagtactt ctccaacatt cactggtgca actgcccaaa gaaattcgga	240
gggcagcact gtgaaataga taagtcaaaa acctgctatg aggggaatgg tcaactttac	300
cgaggaaagg ccagcactga caccatgggc cggccctgcc tgccctggaa ctctgccact	360
gtccitcagc aaacgtacca tgcccacaga tctgatgctc ttcagctggg cctggggaaa	420
cataattact gcaggaaccc agacaaccgg aggcgaccct ggtgctatgt gcagggtggc	480
ctaaagccgc ttgtccaaga gtgcatggtg catgactgcg cagatggaaa aaagccctcc	540
tctcctccag aagaattaaa atttcagtgt ggccaaaaga ctctgaggcc ccgctttaag	600
attattgggg gagaattcac caccatcgag aaccagccct ggtttgccg catctacagg	660
aggcaccggg ggggctctgt cacctacgtg tgtggaggca gcctcatcag cccttgctgg	720
gtgatcagcg ccacacactg cttcattgat tacccaaaga agggaggacta catcgtctac	780
ctgggtcgct caaggcttaa ctccaacag caaggggaga tgaagttga ggtggaaaac	840
ctaactctac acaaggacta cagcgctgac acgcttgctc accacaacga cattgccttg	900
ctgaagatcc gttccaagga gggcagggtg ggcgagccat cccggactat acagaccatc	960
tgccctgcct cgatgtataa cgatccccag tttggcaca gctgtgagat cactggcttt	1020
ggaaaagaga attctaccga ctatctctat ccggagcagc tgaatatgac tgttgtgaag	1080
ctgatttccc accgggagtg tcagcagccc cactactacg gctctgaagt caccacaaa	1140
atgctgtgtg ctgctgacct acagtggaaa acagattcct gccagggaga ctcaggggga	1200
cccctcgtct gtccctcca aggcgcgatg actttgactg gaattgtgag ctggggccgt	1260
ggatgtgccc tgaaggacaa gccaggcgtc tacacgagag tctcacactt cttaccctgg	1320
atccgcagtc acaccaagga agagaatggc ctggccctct gaggggtccc agggaggaaa	1380
cgggcaccac ccgctttctt gctggttctt attttgagc agagtcatct ccatcagctg	1440
taagaagagc tgggaatata ggctctgcac agatggattt gcctgtgcca ccaccagggc	1500
gaacgacaat agctttaccc tcaggcatag gcctgggtgc tggctgccc gacccctctg	1560
gccaggatgg aggggtggtc ctgactcaac atgttactga ccagcaactt gtctttttct	1620
ggactgaagc ctgcaggagt taaaaagggc agggcatctc ctgtgcatgg gctcgaaggg	1680
agagccagct cccccgaccg gtgggcatit gtgaggccca tggttgagaa atgaataatt	1740
tccaatttag gaagtgttag cagctgaggt ctcttgaggg agcttagcca atgtgggagc	1800
agcggtttgg ggagcagaga cactaacgac ttcagggcag ggctctgata ttccatgaat	1860
gtatcaggaa atatatatgt gtgtgtatgt ttgcacactt gtgtgtgggc tgtgagtgt	1920
agtgtgagta agagctggtg tctgattgtt aagtctaaat atttccttaa actgtgtgga	1980
ctgtgatgcc acacagagtg gtctttctgg agaggttata ggtcactcct ggggcctctt	2040
gggtcccca cgtgacagtg cctgggaatg tattattctg cagcatgacc tgtgaccagc	2100
actgtctcag ttacacttcc acatagatgt ccctttcttg gccagttatc ccttcctttt	2160
agcctagttc atccaatcct cactgggtgg ggtgaggacc actcctgtac actgaatatt	2220
tatatctcac tatttttatt tatatttttg taattttaaa taaaagtgt caataaaatg	2280

tgatttttct gatg 2294

<210> 124
 <211> 956
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <400> 124

gatgagttcc gcaccaagtt tgagacagac caggccctgc gcctgagtgt ggaggccgac 60
 atcaatggcc tgcgcagggt gctggatgag ctgaccctgg ccagagccga cctggagatg 120
 cagattgaga acctcaagga ggagctggcc tacctgaaga agaaccacga ggaggagatg 180
 aacgccctgc gaggccagggt ggggtggtgag atcaatgtgg agatggacgc tgcccaggc 240
 gtggacctga gccgcatcct caacgagatg cgtgaccagt atgagaagat ggagagaag 300
 aaccgcaagg atgccgagga ttggttcttc agcaagacag aggaactgaa ccgcgagggtg 360
 gccaccaaca gtgagctggt gcagagtggc aagagtgaga tctcggagct ccggcgacc 420
 atgcaggcct tggagataga gctgcagtc cagctcagca tgaaagcatc cctggagggc 480
 aacctggcgg agacagagaa ccgctactgc gtgcagctgt ccagatcca ggggctgatt 540
 ggcagcgtgg aggagcagct gggccagctt cgctgcgaga tggagcagca gaaccaggaa 600
 taaaaatcc tgcctgatgt gaagacgcgg ctggagcagg agattgccac ctaccgccgc 660
 ctgctggagg gagaggatgc ccacctgact cagtacaaga aagaaccggt gaccaccgt 720
 cagggtcgta ccattgtgga agaggtccag gatggcaagg tcatctcttc ccgcgagcag 780
 gtccaccaga cccccctg aggactcagc taccgccgcc ggccaccag gaggcagga 840
 cgcagccgcc ccattctgcc cacagtctcc ggccctctca gcctcagccc cctgcttcag 900
 tcccttcccc atgcttctt gcctgatgac aataaaagct tgttgactca gctatg 956

<210> 125
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(486)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 125

aaattatata tagtgnitca gctccattg tgggtttcat agtcttctag gaacagataa 60
 acttaagtat tcaattcact cttggcattt ttcttttaat ataggctttt tagcctatit 120
 ttggaaaact gcttttcttc tgagaacctt attctgaatg tcatcaactt taccaaacct 180
 tctaagtcca gagctaactt agtactgttt aagtactat tgactgaatt ttcttcattt 240
 tctgttttagc cagtgttacc aaggtaagct ggggaatgaa gtataccaac ttctttcaga 300
 gcatttttagg acattatggc agcttttagaa ggctgtcttg ttcttagcca agggagagcc 360
 agcgcagggt ttggatacta gagaaagtca ttgtcttgta ctattgccat ttagaaagc 420
 tctgatgtga attcaaattt tacctctgtt acttaagcc aacaatttta aggcagtagt 480
 ttact 486

<210> 126
 <211> 3552
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <400> 126

cggcaggcag gtctcgtctc ggcaccctcc cggcgcccg cgttctcctgg ccctgcccg	60
catcccgatg gccgccgctg ggcgccggcg ctccgtgcgc ggagccgtct gcctgcatct	120
gctgctgacc ctgctgatct tcagtcgtgc tggtaagcc tgcaaaaagg tgatacttaa	180
tgtaccttct aaactagagg cagacaaaat aattggcaga gtttaatttg aagagtgcct	240
caggctcga gacctcatcc ggtcaagtga tcctgatttc agagtcttaa atgatgggtc	300
agtgtacaca gccagggctg ttgcgctgtc tgataagaaa agatcattta ccatatggct	360
ttctgacaaa aggaacacaga cacagaaaga ggttactgtg ctgctagaac atcagaagaa	420
ggatcgaag acaagacaca ctagagaaac tgttctcagg cgtgccaaaga ggagatgggc	480
acctattcct tgcctatgc aagagaattc ctggggccct ttccattgt ttctcaaca	540
agttgaatct gatgcagcac agaactatac tgtctttac tcaataagt gacgtggagt	600
tgataaagaa ctttaaat ttgtttatat agaaagagac actggaaatc tttttgcac	660
tcggcctgtg gatcgtgaag aatatgatgt ttttgatttg attgcttatg cgtcaactgc	720
agatggatat tcagcagatc tgcccctccc actacccatc agggtagagg atgaaaatga	780
caaccaccct gttttcacag aagcaattta taattttgaa gttttggaaa gtagtagacc	840
tgttactaca gtgggggtg tttgtgccac agacagagat gaaccggaca caatgcatac	900
gcgcctgaaa tacagcattt tgcagcagac accaaggcca cctgggctct tttctgtgca	960
tcccagcaca ggcgtaatca ccacagctct tcattatttg gacagagagg ttgtagacaa	1020
gtactcattg ataataaag tacaagacat ggatggccag ttttttgat tgataggcac	1080
atcaacttgt atcataacag taacagattc aatgataat gcaccacctt tcagacaaaa	1140
tgtttatgaa gcattttag aggaaaatgc attcaatgtg gaaatcttac gaatacctat	1200
agaagataag gatttaatta aactgccaa ttggagagtc aattttacca ttttaaagg	1260
aatgaaaat ggacatttca aatcagcac agacaaagaa actaatgaag gtgttctttc	1320
tgttgtaaag cactgaatt atgaagaaa cgtcaagtg aacctggaaa ttggagtaa	1380
caatgaagcg ccatttgcct gagatattcc cagagtgaac gccttgaaca gagccttgg	1440
tacagttcat gtgagggatc tggatgagg gcctgaatgc actcctgcag cccaatatgt	1500
gcggattaaa gaaaacttag cagtgggtgc aaagatcaac ggctataagg catatgaccc	1560
cgaataataga aatggcaatg gtttaaggta caaaaattg catgatccta aaggttggat	1620
caccattgat gaaatttcag ggtcaatcat aacttccaa atcctggata gggaggttga	1680
aactcccaaa aatgagttgt ataatactac agtcctggca atagacaaag atgatagatc	1740
atgtactgga acacttgctg tgaacattga agatgtaaat gataatccac cagaaatact	1800
tcaagaatat gtatgcattt gcaaaccaaa aatggggat accgacattt tagctgttga	1860
tcctgatgaa cctgtccatg gagctccatt ttatttcagt ttgcccaata ctctccaga	1920
aatcagtaga ctgtggagcc tcaccaaagt taatgataca gctgcccgtc ttcatatca	1980
gaaaaatgct ggatttcaag aatataccat tcctattact gtaaaagaca gggccggcca	2040
agctgcaaca aaattattga gagttaatct gtgtgaatgt actcatcaa ctcagtgctg	2100
tgcgacttca aggagtacag gagtaatact tggaaaatgg gcaatccttg caatattact	2160
gggtatagca ctgctctttt ctgtattgct aactttagta tgtggagttt ttggtgcaac	2220
taaagggaaa cgttttctg aagatttagc acagcaaaac ttaattatat caaacacaga	2280
agcacctgga gacgatagag tgtgctctgc caatggattt atgacccaaa ctaccaacaa	2340
ctctagccaa ggtttttgtg gtactatggg atcaggaatg aaaaatggag ggcaggaaac	2400
cattgaaatg atgaaaggag gaaaccagac cttggaatcc tgccggggg ctgggcatca	2460
tcataacctg gactcctgca ggggaggaca cacggaggtg gacaactgca gatacactta	2520
ctcggagtgg cacagtttta ctcaaccccg tctcggtgaa aaattgcatc gatgtaatca	2580
gaatgaagac cgcattgcat cccaagatta tgcctcact tataactatg agggaagagg	2640
atctccagct ggttctgtgg gctgctgcag tgaaaagcag gaagaagatg gccttgactt	2700

tttaataat ttggaacca aatttattac attagcagaa gcatgcacaa agagataatg	2760
tcacagtgc tacaattaggt cttgtcaga cattctggag gtttccaaaa ataataattgt	2820
aaagttcaat ttcaacatgt atgtatatga tgattttttt ctcaattttg aattatgcta	2880
ctcaccaatt tatattttta aagcaagttg ttgcttatct tttccaaaaa gtgaaaaatg	2940
ttaaacaga caactggtaa atctcaaact ccagcactgg aattaaggtc tctaaagcat	3000
ctgctctttt ttttttttac agatatttta gtaataaata tgctggataa atattagtcc	3060
aacaatagct aagttatgct aatatcacat tattatgtat tcactttaag tgatagtta	3120
aaaaataaac aagaaatatt gagtatcact atgtgaagaa agttttggaa aagaaacaat	3180
gaagactgaa ttaaaftaaa aatgttcag ctcataaaga attggactca cccctactgc	3240
actaccaa tcat ttgact ttggaggcaa aatgtgtga agtgcctat gaagtagcaa	3300
ttttctatag gaatatagtt ggaataaat gtgtgtgtgt atattattat taatcaatgc	3360
aatattttaaa tgaatgaga acaagagga aaatggtaaa aacttgaaat gaggtgggg	3420
tatagtttgt cctacaatag aaaaagaga gagcttccta ggctgggct cttaaatgct	3480
gcattataac tgagtctatg aggaatatgt tcctgtccaa ttgtgtaat ttgtttaaa	3540
ttgtaataa at	3552

<210> 127

<211> 754

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 127

ttttttttt ttgtcattgt tcattgattt taatgagaaa gctaagagag gaaataagta	60
gcctttcaaa ggtcacacag aagtaagtga cagatccagg attcatatcc aagcattctg	120
gctctagtgt ccatgcttct caaccattat gaccaatat tcaaccaa caatactgaa	180
ggacacgtga aatgtatccg gtattttact attacaaaca aaaatccaat gaacattctt	240
gaagacatac acaaaaataa tggttacaat agaagttact ggaattgaaa ttttggttca	300
acctatatta aatgtaagg cttttgatat agctaataga tttttgaaat gatcagtctt	360
aacgtttgta ggggagcaca ctctgtcatg gggaaaagat tcactgtgaa gcacagagca	420
cctttatggt tggatcatct tgtcattaaa gttcaggcgt tatctatcct gtaagtggca	480
gaatcaagac tgcaatatcg cctgcttttc tttttaactc atgttttccc ttgactacac	540
tggctcctca agtaaaaccc ctgtgtcagt gtactattca tggaaactc tgcaattata	600
accacattct aatactttta atacccaatc aaaatttatt atacatatgt atcatagata	660
ctcatctgta aagctgtgct tcaaaatagt gatctcttcc caacattaca atatataa	720
atgatgtcga acctgcccgg gggccgctc gaag	754

<210> 128

<211> 374

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 128

aggttttgat taaaaaggca aatgatttta ttgttcgata atcttttaaa aaaataagag	60
gaaggagtaa aattaagat gaaagatgat ttttatttcc ttgtgacctc tatatcccc	120
ttcccctgcc ctggtaagt aactcttgat ggagaaagga ttaaagactc ttatttaacc	180
aaaaacaga gccagcta atctttccaa ggtagtatc tcctgtctga cctcttcttt	240
ggtttaattg aataaaacta tatgttcata tatgtattaa aacaactcag aataacatct	300
tttcttcttt agttaaggca ttataagggc tatactatca tccataataa ccaaggcaat	360
aacttaaaaa gctg	374

<210> 129

<211> 546

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 129

```

agtgtgatgg atatctgcag aattcgggct aagcgtggc gcgccccgag gtctggaact    60
tcccagcacy tgaaaaggag cctcctgagc tgactcggct aaagccccac ttctgctcct    120
cctcatcttct gcctactgat ttctctggag cattcatctg aatattaccg ttgtctgtgt    180
aacctgggtac atacatagca tgactccctg gaatagagtg ggctgggggtg cttatgctgg    240
gagagtgatt gacatgcact ttcaagctat atctaccatt tgcagcaaag gagaaaaaat    300
acctcgagta aattccatca ttttttataa catcagcacc tgctccatca tcaaggagtc    360
tcagcgtaac aggatctcca gtctctggct caactgtggc agtgacagtg gcattaagaa    420
tgggataaaa tcctgtttc acattggcat aaatcatcac aggatgagga aaatggaggc    480
tgtctctttc cacaaaggct tccacagtgg ctggggggcac agacctgccc gggcggccgc    540
tcgaaa                                           546

```

<210> 130

<211> 5156

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 130

```

accaaccgag gcgccgggca gcgacccttg cagcggagac agagactgag cggccccgca    60
ccgccatgcc tgcgctctgg ctgggctgct gcctctgctt gtcgctcctc ctgcccgag    120
cccgggccac ctccaggagg gaagtctgtg attgcaatgg gaagtccagg cagtgtatct    180
ttgatcggga acttcacaga caaactggta atggattccg ctgcctcaac tgcaatgaca    240
acactgatgg cattcactgc gagaagtgca agaattggctt ttaccggcac agagaaaggg    300
accgctgttt gccctgcaat tgtaactcca aaggttctct tagtgctcga tgtgacaact    360
ccggacgggtg cagctgtaaa ccagggtgtg caggagccag atgcgaccga tgtctgccag    420
gcttccacat gctcacggtg gcgggggtgca cccaagacca gagactgcta gactccaagt    480
gtgactgtga cccagctggc atcgcagggc cctgtgacgc gggccgctgt gtctgcaagc    540
cagctgtcac tggagaacgc tgtgataggt gtcgatcagg ttactataat ctggatgggg    600
ggaacctga gggctgtacc cagtgtttct gctatgggca ttcagccagc tgccgcagct    660
ctgcagaata cagtgtccat aagatcacct ctacctttca tcaagatgtt gatggctgga    720
aggctgtcca acgaaatggg tctcctgcaa agctccaatg gtcacagcgc catcaagatg    780
tgtttagctc agcccaacga ctagaccctg tctattttgt ggctcctgcc aaatttcttg    840
ggaatcaaca ggtgagctat ggtcaaagcc tgtcctttga ctaccgtgtg gacagaggag    900
gcagacaccc atctgccat gatgtgattc tggaaagtgc tgggtctacg atcacagctc    960
ccttgatgcc acttggcaag acactgcctt gtgggctcac caagacttac acattcaggt    1020
taaatgagca tccaagcaat aattggagcc cccagctgag ttactttgag tatcgaaggt    1080
tactgcggaa tctcacagcc ctccgcatcc gagctacata tggagaatac agtactgggt    1140
acattgacaa tgtgacctg atttcagccc gccctgtctc tggagcccca gcacctggg    1200
ttgaacagtg tatatgtcct gttgggtaca aggggcaatt ctgccaggat tgtcttctg    1260
gtacaagag agattcagcg agactggggc cttttggcac ctgtattcct tgtaactgtc    1320
aagggggagg ggctgtgat ccagacacag gagattgtta ttcaggggat gagaatcctg    1380
acattgagtg tgctgactgc ccaattgggt tctacaacga tccgcacgac ccccgagct    1440
gcaagccatg tcctgtcat aacgggttca gctgctcagt gatccggag acggaggagg    1500

```

tggtgtgcaa taactgccct cccggggtca ccggtgcccg ctgtgagctc tgtgtgatg	1560
gctactttgg ggaccccttt ggtgaacatg gccagtgag gccttgtcag ccctgtcaat	1620
gcaacaacaa tgtggacccc agtgcctctg ggaattgtga ccggctgaca ggcagggtgtt	1680
tgaagtgtat ccacaacaca gccggcatct actgcgacca gtgcaaagca ggctacttcg	1740
gggacccatt ggctcccaac ccagcagaca agtgtcgagc ttgcaactgt aaccccatgg	1800
gctcagagcc tgtaggatgt cgaagtgatg gcacctgtgt ttgcaagcca ggatttgggtg	1860
gccccaaactg tgagcatgga gcattcagct gtccagcttg ctataatcaa gtgaagattc	1920
agatggatca gtttatgcag cagcttcaga gaatggaggc cctgatttca aaggctcagg	1980
gtggtgatgg agtagtacct gatacagagc tgggaaggcag gatgcagcag gctgagcagg	2040
cccttcagga cattctgaga gatgcccaga tttcagaagg tgctagcaga tcccttggtc	2100
tccagttggc caaggtgagg agccaagaga acagctacca gagccgcctg gatgacctca	2160
agatgactgt ggaagaggtt cgggctctgg gaagtcagta ccagaaccga gttcgggata	2220
ctcacaggct catcactcag atgcagctga gcctggcaga aagtgaagct tccttgggaa	2280
acactaacat tccctgccca gaccactacg tggggccaaa tggctttaaa agtctggctc	2340
aggaggccac aagattagca gaaagccacg ttgagtcagc cagtaacatg gagcaactga	2400
caagggaaac tgaggactat tccaacaag ccctctcact ggtgcgcaag gccctgcatg	2460
aaggagtcgg aagcgggaag ggtagcccgg acggtgctgt ggtgcaaggg cttgtggaaa	2520
aattggagaa aaccaagtcc ctggcccagc agttgacaag ggaggccact caagcggaaa	2580
ttgaagcaga taggtcttat cagcacagtc tccgcctcct ggattcagtg tctcggttc	2640
agggagtcag tgatcagtc ttccaggttg aagaagcaaa gaggatcaaa caaaaagcgg	2700
attcactctc aagcctggta accaggcata tggatgagtt caagcgtaca cagaagaatc	2760
tgggaaactg gaaagaagaa gcacagcagc tcttacagaa tggaaaaagt gggagagaga	2820
aatcagatca gctgctttcc cgtgccaatc ttgctaaaag cagagcacia gaagcactga	2880
glatgggcaa tgccactttt tatgaagttg agagcatcct taaaaacctc agagagtttg	2940
acctgcaggt ggacaacaga aaagcagaag ctgaagaagc catgaagaga ctctcctaca	3000
tcagccagaa ggtttcagat gccagtgaca agaccagca agcagaaaaga gccctgggga	3060
gcgctgctgc tgatgcacag agggcaaaga atggggccgg ggaggccctg gaaatctcca	3120
gtgagattga acaggagatt gggagtctga acttgaagc caatgtgaca gcagatggag	3180
ccttggccat ggaagaggga ctggcctctc tgaagagtga gatgaggga gtggaaggag	3240
agctggaaaag gaaggagctg gagtgtgaca cgaatatgga tgcagtacag atggtgatta	3300
cagaagccca gaaggttgat accagagcca agaacgctgg ggttacaatc caagacacac	3360
tcaacacatt agacggcctc ctgcatctga tggaccagcc tctcagtga gatgaagagg	3420
ggctgggtctt actggagcag aagctttccc gagccaagac ccagatcaac agccaactgc	3480
ggcccatgat gtcagagctg gaagagaggg cacgtcagca gaggggccac ctccatttgc	3540
tggagacaag catagatggg attctggctg atgtgaagaa cttggagaac attagggaca	3600
acctgcccc aggtgtctac aataccagg ctcttgagca acagtgaagc tgccataaat	3660
atttctcaac tgaggttctt gggatacaga tctcagggt cgggagccat gtcattgtgag	3720
tgggtgggat ggggacattt gaacatgttt aatgggtatg ctcaggtaa ctgacctgac	3780
cccatctctg atcccatggc caggtggttg tcttattgca ccatactct tgcttctga	3840
tgctgggcaa tgaggcagat agcactgggt gtgagaatga tcaaggatct ggaccccaaa	3900
gaatagactg gatggaaaga caaactgcac aggcagatgt ttgcctcata atagtcgtaa	3960
gtggagtcct ggaatttggc caagtgtgtg tgggatatag tcaacttatt ctttgagtaa	4020
tgtactaaa ggaaaaaact ttgactttgc ccaggcatga aattcttct aatgtcagaa	4080
cagagtgcaa ccagtcaca ctgtggccag taaaatacta ttgcctcata ttgtcctctg	4140
caagcttctt gctgatcaga gttcctccta ctacaaccc aggggtgtgaa catgttctcc	4200

attttcaagc tggagaagt gaggagtgtt ggagtgagga cctgtaaggc aggccattc 4260
 agagctatgg tgcttgctgg tgcctgccac ctccaagttc tggacctggg catgacatcc 4320
 ttctttttaa tgatgccatg gcaacttaga gattgcattt ttattaaagc atttcctacc 4380
 agcaaagcaa atgttgggaa agtatctact ttttcggttt caaagtata gaaaagtgtg 4440
 gcttgggcat tgaagagggt aaaattctct agatttatta gtccctaattc aatcctactt 4500
 ttagaacacc aaaaatgatg cgcacaaatg tattttatct tattttctca atctcctctc 4560
 tctttcctcc acccataata agagaatgtt cctactcaca cticagctgg gtcacatcca 4620
 tccctccatt catccttcca tccatcttcc catccattac ctccatccat ccttccaaca 4680
 tatatttatt gagtacctac tgtgtgccag gggctgggtg gacagtggg acatagtctc 4740
 tgcctcata gaggtagtg tctagtggg aagacaagca tttttaaaaa ataaatttaa 4800
 acttacaac tttgtttgtc acaagtgggt tttattgcaa taaccgcttg gtttgaacc 4860
 tctttgtc acagaacata tgttgaaga ccttcccatg ggggcacttg agttttggca 4920
 aggtgacag agctctgggt tgtgcacatt tctttgcatt ccagctgtca ctctgtgcct 4980
 ttctacaact gattgaaca gactgttgag ttatgataac accagtggga attgctggag 5040
 gaaccagagg cacttccacc ttggctggga agactatggt gctgccttgc tctgtattt 5100
 ccttggattt tctgaaagt gtttttaaat aaagaacaat ttttagaaaa aaaaaa 5156

<210> 131

<211> 671

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 131

aggtctggag ggcccacagc cggatgtggg acaccgggaa aaagtggta tagcacacat 60
 ttttgcaccc cggttgcagt gtgttcaga cgaagtcctc ttgctcgtca cccacactt 120
 cctgggcagc caycacgagg atcatgactc ggaaaataaa gatgactgtg atccacacct 180
 tcccgatgct ggtggagtgt ttgttgacac ccccgatgaa agtgtgcagc gtccccaat 240
 ccattgcgct ggtttatccc tgagtctgt ttccaacgac tgccagtgtt tcagacccaa 300
 agaatgaggg caagatccct ctgcgagggt ttcagacctc ctctcctac cccactggag 360
 tgccctagaag ccaatgggtg cacagtgatg atacgaatgt caatctttgc tcggtcagtg 420
 aggatgtcgc ctggaatatt caaattgaat tacagatgca tgaagagggc gtacaagtta 480
 gaattttct ttgccatcac agaaattgtt tagccagatc ttctgtactt cttttccttc 540
 cctgacctt cctgtcccc aggaagggag gtcagccccg ttgcaaaac acaggatgcc 600
 cgtgacaccg gagacaggtc ttcttcaccg acaggaagtg cttctggtg cctgcacgtt 660
 ttaactgcta t 671

<210> 132

<211> 590

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 132

ctgaatggaa aagcttatgg ctctgtgatg atattagtga ccagcggaga tgataagctt 60
 ctggcaatt gcttaccac tgtgtcagc agtggttcaa caattcactc cattgccctg 120
 ggttcactc cagccccaaa tctggaggaa ttatcacgtc ttacaggagg tttaaagttc 180
 ttgttccag atatatcaaa ctccaatagc atgattgatg ctctcagtag aatttcctct 240
 ggaactggag acattttcca gcaacatatt cagcttgaaa gtacaggta aaatgtcaaa 300
 cctcaccatc aattgaaaaa cacagtgact gtggataata ctgtgggcaa cgacactatg 360
 tttctagtta cgtggcaggc cagtggctct cctgagatta tattatttga tctgatgga 420

cgaaaatact acacaaataa ttttatcacc aatctaactt ttccggacagc tagtctttgg 480
 attccaggaa cagctaagcc tgggcactgg acttacaccc tgaacaatac ccatcattct 540
 ctgcaagccc tgaagtgac agtgacctct cgcgcctcca actcagacct 590
 <210> 133
 <211> 581
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <400> 133
 aggtcctgtc cgggggcact gagaactccc tctggaattc ttggggggtg ttggggagag 60
 actgtgggcc tggagataaa acttgtctcc tctaccacca cctgtaccc tagcctgcac 120
 ctgtcctcat ctctgcaaag ttccagcttcc tccccaggt ctctgtgcac tctgtcttgg 180
 atgctctggg gagctcatgg gtggaggagt ctccaccaga gggaggctca ggggactggt 240
 tgggccaggg atgaatatit gagggataaa aatttgttaa gagccaaaga attggtagta 300
 gggggagaac agagaggagc tgggctatgg gaaatgattt gaataatgga gctgggaata 360
 tggctggata tctgttacta aaaaagggtc tttaagaacc tacttcttaa tctcttcccc 420
 aatccaaacc atagctgtct gtccagtgtc ctcttctgc ctccagctct gccccaggct 480
 cctcctagac tctgtccctg ggctagggca ggggaggagg gagagcaggg ttgggggaga 540
 ggctgaggag agtgtgacat gtggggagag gaccagacct c 581
 <210> 134
 <211> 4797
 <212> DNA
 <213> Homo sapien
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(4797)
 <223> n = A,T,C or G
 <400> 134
 cctgggacca aagtgtgcc cagagctgag ggtcctggag ccacatgaga aggcttctcc 60
 ctgtgtacct gtgcagcaca gggtaggggtg agtcactca gctgtctagg agaggaccca 120
 ggagcagcag agacncgcca agcctttact cataccatat tctgatcctt ttccagcaaa 180
 ttgtggctac taatttggcc cctgaagatc aagatggctc tggggatgac tctgacaact 240
 tctccggctc aggtgcagggt gaggttgtca tgggggcccc cccacccaa gacggcaaca 300
 ggtcatgcct gggggcagtg gtcaggcagt ctctgtgtt tactgagcat gtactgagtg 360
 caccctgcct gccctgtctc caccagctg gctccaaagg gcaatgtga ggagaggaat 420
 ggggtcgtga gctgtgtta aggagagctc atgcttggag gtgaggtgaa ggctgtgagc 480
 tccagaaggc ccaggggcg nctgtgcac gcaggctcat attcactagg aatagcttta 540
 ctactaaga aacctctgga acccccttca gaaggttatt tgactcctga gcctctatit 600
 tctcatctgc aaaatgggaa taataccttg acctgataag ctgtgtggagc tgtaaggcag 660
 cacagagcca gctgggtgt agctcttcca tccaagctcc ctctcttact tcccctttcc 720
 tgtggggact gggggagaga agtccctgag ctggagggtg tcagggaagc ttcacagagg 780
 aggtggctct tgagtggacc tcaggaagag gggtagaga gctaaggaag gaggtgagg 840
 tcatccctgg ggaagtgacc tagcggaggc ctgagagctg caaggtagga tatctgtgt 900
 tggaaagtgc tgttgttga agtgggggcc ttttttcag ggagggtggg gccagagaag 960
 tgtgtgccct gggataagta ggataaccac agtagttatg cccctaaggg atgccaccc 1020
 caccctgtg gtcacagaaa agctttcca ggtggcctag gcacctgtct cgtggctcca 1080

gagacaggct gcacctgaca cacacaatgg aaggacagct ctccctgtcc attttccaag	1140
gagcttagcc tcagctgcct tgtccaggta ctagcctccc tcatagcctg agcttggcca	1200
gccagggtgc tctggagcct cccccgaccc acccaacaca ctctgtctct ggtcctcccc	1260
acccccacc tccccaacac actctgtctc tggctctgca ggtgctttgc aagatatcac	1320
cttgtcacag cagacccccct ccacttggaa ggacacgcag ctccctgacgg ctattccac	1380
gtctccagaa cccaccggcc tggaggctac agctgcctcc acctccacc tgcgggtgg	1440
agagggggccc aaggaggag aggcctgagt cctgccagaa gtggagcctg gcctcaccgc	1500
ccgggagcag gaggccaccc cccgaccag ggagaccaca cagctccga ccactcatca	1560
ggcctcaacg accacagcca ccacggccca ggagcccgcc acctccacc cccacaggga	1620
catgcagcct ggccaccatg agacctcaac ccctgcagga cccagccaag ctgaccttca	1680
cactcccccac acagaggatg gaggtccttc tggcaccgag agggctgctg aggatggagc	1740
ctccagtcag ctcccagcag cagagggctc tggggagcag gtgagtggcc tctgcattcc	1800
ttgggaaatt gagtgggttg gtcctaattg ctggcacttg gcaggcccta cacctgtgcc	1860
ctgcgcgac tcgtattcct caccaggaag acagggcaca gggggcgct tcccctaccc	1920
ccagggcctc gcagagcagg acagactaac tatgagatca gagcagaagc accttaaaag	1980
atcacccaag agagggctcc caaactcaca atccaaactt gcagccctcg tcgaagagt	2040
aacgttatac cagtcatctt atttatagct tcgtggattt acgcttacac taaatagtct	2100gctattcata caaaatgtgt
gctttgtatc actttttgtg atatccatgc catggtccag	2160
ccagggtcg gagttgatgt ggcaagaagg cctggctttc gggccctgtg cgatcctggt	2220
ttgggtgcat ctgagtgggt ggtggcaaa atcagggagg caggagctgc ttctgggtct	2280
gtagtggagc tggttgtctg tctgtggcgt gacctggcca acccaatctg cccctgccct	2340
cccacaggac ttacactttg aaacctcggg ggagaatacg gctgtagtgg ccgtggagcc	2400
tgaccgccgg aaccagtccc cagtggatca gggggccacg ggggcctcac agggcctcct	2460
ggacaggaaa gaggtgctgg gaggtgagtt ttctttcagg ggggtagttt ggggtgaatt	2520
gctgctgtgg ggtcagggtg gggctgacca cagccaaggc cactgctttg ggagggctg	2580
cacgagagcc caaggagccg ctgagctgag ctggccccgt ctacctgcc taggggtcat	2640
tgccggaggc ctgctggggc tcacttttgc tgtgtgcctg gtgggtttca tgctgtaccg	2700
catgaagaag aaggacgaag gcagctactc cttggaggag ccgaaacaag ccaacggcgg	2760
ggcctaccag aagcccacca aacaggagga attctatgcc tgacgcggga gccatgcgcc	2820
ccctccgcc tggcactcac tagggcccca ctgtcctctt ccttgaagaa ctgcaggccc	2880
tggcctcccc tggcaccagg ccacctcccc agcattccag cccctctggt cgctcctgcc	2940
cacggagtgc tgggtgtgct gggagctcca ctctgcttct ctgacttctg cctggagact	3000
tagggcacca ggggtttctc gcataggacc ttccaccac agccagcacc tggcatcgca	3060
ccattctgac tcggtttctc caaactgaag cagcctctcc ccaggtccag ctctggaggg	3120
gagggggatc cgactgcttt ggacctaaat ggcctcatgt ggctggaaga tcctgcgggt	3180
ggggcttggg gctcacacac ctgtagcact tactggtagg accaagcatc ttgggggggt	3240
ggccgctgag tggcagggga caggagtcc tttgtttcgt ggggaggtct aatctagata	3300
tcgacttgtt ttgtcacatg ttctcttag ttctttgttc atagcccagt agaccttgtt	3360
acttctgagg taagttaagt aagttgattc ggtatcccc catcttgctt ccctaactta	3420
tggtcgggag acagcatcag ggttaagaag acttttttt ttttttttaa actaggagaa	3480
ccaaatctgg aagccaaaat gtaggcttag ttgtgtgtt gtctcttag ttgtcgctc	3540
atgtgtgcaa cagggtatgg actatctgtc tgggtgcccc gttctggtgg tctgttggca	3600
ggctggccag tccaggtgc cgtggggccg ccgctcttt caagcagtcg tgctgtgtc	3660
catgcgctca gggccatgct gaggcctggg ccgctgccac gttggagaag cccgtgtgag	3720
aagtgaatgc tgggactcag ccttcagaca gagaggactg tagggagggc ggcaggggcc	3780

tggagatcct cctgcaggct caccgccgtc ctctgtggc gccgtctcca ggggctgctt 3840
 cctcctggaa attgacgagg ggtgtcttgg gcagagctgg ctctgagcgc ctccatccaa 3900
 ggcaggttc tccgttagct cctgtggccc caccctgggc cctgggctgg aatcaggaat 3960
 attttccaaa gagtgaatgt cttttgcttt tggcaaaact ctacttaatc caatgggttt 4020
 ttccctgtac agtagatitt ccaaatgtaa taaactttaa tataaagtag tctgtgaatg 4080
 ccactgcctt cgcttcttgc ctctgtgctg tgtgtgacgt gaccggactt ttctgcaaac 4140
 accaacaatgt tgggaaactt ggctcgaatc tctgtgccit cgtctttccc atggggaggg 4200
 attctgggtc cagggtcctt ctgtgtatit gcttttttgt tttggctgaa attctcctgg 4260
 aggtcggtag gttcagccaa ggttttataa ggctgatgtc aatttctgtg ttgccaagct 4320
 ccaagcccat ctctataatg gcaaaggaag gtggatggcc ccagcacagc ttgacctgag 4380
 gctgtgggtca cagcggaggt gtggagccga ggcctacccc ncagacacct tggacatcct 4440
 cctcccaccc ggctgcagag gccaganncc agcccagggt cctgcactta cttgcttatt 4500
 tgacaacgtt tcagcgactc cgttggccac tccgagagtg ggccagtctg tggatcagag 4560
 atgcaccacc aagccaaggg aacctgtgtc cgggtattcga tactgcgact ttctgcctgg 4620
 agtgtatgac tgcacatgac tcgggggtgg ggaaaggggt cggctgacca tgcctatctg 4680
 ctggtccgtg ggacggtncc caagccagag gtgggttcat ttgtgtaacg acaataaacg 4740
 gtacttgtca tttcgggcaa cggctgctgt ggtgggtgtt gagtctcttc ttggcct 4797

<210> 135

<211> 2856

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 135

tagtcgctggg tccccgagtg agcacgccag ggagcaggag accaaacgac gggggtcgga 60
 gtcagagtcg cagtgggagt ccccgaccg gagcacgagc ctgagcggga gagcgccgct 120
 cgcacgcccc tcgccaccg cgtacccggc gcagccagag ccaccagcgc agcgtgcca 180
 tggagcccag cagcaagaag ctgacgggtc gcctcatgct ggctgtggga ggagcagtgc 240
 ttggctccct gcagtttggc tacaacactg gagtcatcaa tgccccccag aaggatgatg 300
 aggagtctta caaccagaca tgggtccacc gctatgggga gagcatcctg cccaccacgc 360
 tcaccacgct ctggtccctc tcagtggcca tcttttctgt tgggggcatg attggctcct 420
 tctctgtggg ccttttctgt aaccgctttg gccggcggaa ttcaatgctg atgatgaacc 480
 tgctggcctt cgtgtccgcc gtgctcatgg gcttctcgaa actgggcaag tcctttgaga 540
 tgctgatcct gggccgcttc atcatcggtg tgtactcgg cctgaccaca ggcttcgtgc 600
 ccatgtatgt ggggaagtgc tcaccacag cctttctgtg ggccctgggc accctgcacc 660
 agctgggcat cgtcgtcggc atcctcatcg cccaggtgtt cggcctggac tccatcatgg 720
 gcaacaagga cctgtggccc ctgctgtgta gcatcatctt catcccggcc ctgctgcagt 780
 gcatcgtgct gcccttctgc cccgagagtc cccgcttctt gctcatcaac cgcaacgagg 840
 agaaccgggc caagagtgtg ctaaagaagc tgcgcgggac agctgacgtg acccatgacc 900
 tgcaggagat gaaggaagag agtcggcaga tgatcggga gaagaaggc accatcctgg 960
 agctgttccg ctccccgcc taccgccagc ccatcctcat cgctgtgggt ctgcagctgt 1020
 cccagcagct gcttggcatc aacgtgtct tctattactc cagcagcatc ttcgagaagg 1080
 cgggggtgca gcagcctgtg tatgccacca ttggctccgg tatcgtcaac acggccttca 1140
 ctgtcgtgtc gctgtttgtg gtggagcgag caggccggcg gaccctgcac ctcataggcc 1200
 tcgctggcat ggcgggttgt gccatactca tgaccatcgc gctagcactg ctggagcagc 1260
 taccctggat gtccatctg agcatcgtgg ccatctttgg ctttgtggcc ttctttgaag 1320
 tgggtcctgg ccccatccca tgggtcatcg tggctgaact cttcagccag ggtccacgtc 1380

```

cagctgccat tgcggttgca ggcttctcca actggacctc aaatttcatt gtgggcatgt 1440
gcttccagta tgtggagcaa ctgtgtggtc cctacgtctt catcatcttc actgtgctcc 1500
tggttctgtt ctcatcttc acctacttca aagttcctga gactaaaggc cggaccttcg 1560
atgagatgcg ttccggcttc cggcaggggg gagccagcca aagtataag acacccgagg 1620
agctgttcca tcccctgggg gctgattccc aagtgtgagt cgtcccagat caccagcccg 1680
gcctgtccc agcagcccta aggatctctc aggagcacag gcagctggat gagacttcca 1740
aacctgacag atgtcagccg agccgggctt ggggtctctt tctccagcca gcaatgatgt 1800
ccagaagaat attcaggact taacggctcc aggattttaa caaagcaag actgttgctc 1860
aaatctattc agacaagcaa caggttttat aattttttta ttactgattt tgtattttt 1920
atatcagcct gagtctctg tgcacacatc ccaggcttca cctgaatgg ttccatgcct 1980
gaggtgggag actaagccct gtcgagacac ttgccttctt caccagcta atctgtaggg 2040
ctggacctat gtccctaagga cacactaatc gaactatgaa ctacaaagct tctatcccag 2100
gaggtggcta tggccaccgg ttctgtctgc ctggatctcc ccactctagg ggtcaggctc 2160
cattaggatt tgcctctcc catctcttcc taccaccca ctcaaattaa tcttcttta 2220
cctgagacca gtggggagca ctggagtcca gggaggagag ggaaggggc agtctgggt 2280
gccgggttct agtctcttt gcactgagg ccacactatt accatgagaa gagggcctgt 2340
gggagcctgc aaactcactg ctcaagaaga catggagact cctgccctgt tgtgtataga 2400
tgcaagatat ttatatatat ttttggttgt caatatataa tacagacact aagtatatgt 2460
atatctggac aagccaactt gtaatacac cacctcactc ctgttactta cctaaacaga 2520
tataaatggc tggtttttag aaacatggtt ttgaaatgct tgtggattga gggtaggagg 2580
tttggatggg agtgagacag aagtaagtgg ggttgcaacc actgcaacgg cttagacttc 2640
gactcaggat ccagtccctt acacgtacct ctcatcagt tctcttctg caaaaatctg 2700
tttgatccct gttaccaga gaatatatac attctttatc ttgacattca aggcatttct 2760
atcacatatt tgatagtgg tgttcaaaaa aacactagtt ttgtgccagc cgtgatgctc 2820
aggcttgaat tcgcattatt ttgaatgtga agggaa 2856

```

<210> 136

<211> 356

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 136

```

ggtggagcca aatgaagaaa atgaagatga aagagacaga cacctcagtt tttctggatc 60
aggcattgat gatgatgaag atttatctc cagcaccatt tcaaccacac cacgggcttt 120
tgaccacaca aaacagaacc aggactggac tcagtgaac ccaagccatt caaatccgga 180
agtgtactt cagacaacca caaggatgac tgatgtagac agaaatggca cactgctta 240
tgaaggaaac tgaacccag aagcacacc tccctcatt caccatgagc atcatgagga 300
agaagagacc ccacttcta caagcacaat ccaggcaact cctagtagta caacgg 356

```

<210> 137

<211> 356

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(356)

<223> n = A,T,C or G

<400> 137

gcaggtaggag aagacatittt attgttcctg ggggtctctg aggccattg gtggggctgg 60
gtcactggct gcccccgaa cagggcgctg ctccatggct ctgcttggtg tagtctgtgg 120
ctatgtctcc cagcaaggac agaaactcag aaaaatcaat ctcttatcc tcattcttgt 180
cctttttctc aaagacatcg gcgaggtaat ttgtgccctt ttacctcgg cccgcgacca 240
cgctaaggcc aaantccag acanayggcc gggccggtnc natagggan cccaacttg 300
ggacccaaac tctggcgcg aaacacangg gcataagctt gnttcctgtg gggaaa 356

<210> 138

<211> 353

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 138

aggtagcctg ctccacttgg cctgatgaga gtggggagtg gcaagggacg tttctcctgc 60
aatagacact tagatttctc tcttggtgga agaaaccacc tgtccatcca ctgactcttc 120
tacattgatg tggaaattgc tgcgtctacc accacctcct gaagaggctt cctgatgcc 180
aatgccagcc atcttgcat cctggccctc gagcaggctg cggtaagtag cgatctcctg 240
ctccagccgt gtctttatgt caagcagcat ctgtactcc tggttctgag cctccatctc 300
gcacggagc tcactcagac ctgscgsg mssmcgtam gccgaattcc agc 353

<210> 139

<211> 371

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 139

agcgtggtcg cggccgaggt ccatccgaag caagattgca gatggcagtg tgaagagaga 60
agacatattc tacacttcaa agctttggtg caattcccat cgaccagagt tggtagcacc 120
agccttggaagggtcactga aaaatcttca attggattat gttagacctt accttattca 180
ttttccagtg tctgtaaacg caggtgagga agtgatccca aaagatgaaa atggaaaaat 240
actatttgac acagtggatc tctgtgccac gtggagggcc gtggagaagt gtaaagatgc 300
aggattggac ctgcccgggc ggccgctcga aagccgaatt ccagcacact ggccggcgtt 360
actagtggat c 371

<210> 140

<211> 370

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 140

tagcgtggtc gcgccgagg tccatctccc ttgggaact agggggctgc tggtaggaaa 60
tgtagccag ggcagatgtt gcatctctt gtgtccctgt aaatgtggga ctacaagaag 120
aggagctgcc tagtggttac tttctcttcc tggtaacct ctggcccagc ctcatggcag 180
aatagaggta ttttaggct atttttgtaa tatggcttct ggtcaaaatc cctgtgtagc 240
tgaattcca agccctgcat tgtacagccc cccactcccc tcaccaccta ataaaggaat 300
agttaacact caaaaaaaaa aaaaacctg cccggggcgc cgctcgaaag ccgaattcca 360
gcacactggc 370

<210> 141

<211> 371

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 141

tagcgtggtc gcggccgagg tcctctgtgc tgcctgtcac agcccgatgg taccagcgca	60
gggtgtaggc agtgcaggag ccctcatcca gtggcaggga acaggggtca tcactatccc	120
aaggagcttc agggctcctgg tactcctcca cagaatactc ggagtattca gagtactcat	180
catcctcagg gggtaaccgc tcttcctcct ctgcatgaga gacgaggagc acaggcacag	240
catggagctg ggagccggca gtgtctgcag cataactagg gaggggtcgt gatccagatg	300
cgatgaactg gccctggcag gcacagtgt gactcatctc ttggcgacct gcccgggcgg	360
ccgctcgaag c	371

<210> 142

<211> 343

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 142

gcgttttgag gccaatggtg taaaaggaaa tatcttcaca taaaaactag atggaagcat	60
tgtcagaaac ctctttgtga tgtttgcttt caactcacag agtgaacat tccttttcat	120
agagcagttt tgaacactc tttttagaa ttgcaagcg gatgattgga tcgctatgag	180
gtcttcattg gaaacgggat acctttacat aaaaactaga cagtagcatt ctcaaaaatt	240
tccttgggat gtgggcattc aaccacaga ggagaacttc atttgataga gcagttttga	300
aacacccttt ttgtagaatc tacagggtga catttagagt gct	343

<210> 143

<211> 354

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 143

aggctgatg gcagaaaaac tcagactgtc tgcaacttta cagatggtgc attggttcag	60
catcaggagt gggatgggaa ggaaagcaca ataacaagaa aattgaaaga tgggaaatta	120
gtggtggagt gtgtcatgaa caatgtcacc tgtactcgga tctatgaaaa agtagaataa	180
aaattccatc atcactttgg acaggagtta attaagagaa tgaccaagct cagttcaatg	240
agcaaatctc catactgttt ctttcttttt ttttctatta ctgtgttcaa ttaactttat	300
cataaacatt ttacatgcag ctatttcaaa gtgtgttgga ttaattagga tcat	354

<210> 144

<211> 353

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 144

ggtcaaggac ctgggggacc ccaggtcca gcagccacat gatctgcag cagacaggga	60
cctagagcac atctggatct cagccccacc cctggcaacc tgctgccta gagaactccc	120
aagatgacag actaagtagg attctgcat ttagaataat tctggtatcc tgggcgttgc	180
gttaagttgc ttaactttca ttctgtctta cgatagtctt cagagggtgg aacagatgaa	240
gaaaccatgc ccagagaag gttaagtgc ttctcttta tggagccagt gttccaacct	300
aggtttgcct gataccagac ctgtggcccc acctcccatg caggctctctg tgg	353

<210> 145

<211> 371

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 145

caggctctgtc ataaactggg ctggagtttc tgacgactcc ttgttcacca aatgcaccat	60
ttcctgagac ttgctggcct ctccgttgag tccacttggc ttctgtctct ccacagctcc	120
attgccactg ttgatcacta gctttttctt ctgccacac ctctctcgac tgttgactgc	180
aatgcaaact gcaagaatca aagccaaggc caagagggat gccaagatga tcagccattc	240
tggaatttgg ggtgtcctta taggaccaga ggttgtgttt gctccacctt cttgactccc	300
atgtgagacc tcggccgcga ccacgctaag ccgaattcca gcacactggc ggcccgttac	360
tagtgatcc g	371

<210> 146

<211> 355

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 146

ggtcctccgt cctcttccca gaggtgtcgg ggcttggccc cagcctccat ctctgtctct	60
caggatggcg agtagcagcg gctccaaggc tgaattcatt gtccgaggga aatataaact	120
ggtacggaag atcgggtctg gctccttcgg ggacatctat ttggcgatca acatcaccaa	180
cggcgaggaa gtggcagtga agctagaatc tcagaaggcc aggcattccc agttgtgtga	240
cgagagcaag ctctataaga ttcttcaagg tggggttggc atccccaca tacggtggta	300
tggtcaggaa aaagactaca atgtactagt catggatctt ctgggacctc gcctc	355

<210> 147

<211> 355

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 147

ggtctgttac aaaatgaaga cagacaacac aacatttact ctgtggagat atcctactca	60
tactatgcac gtgctgtgat ttgaacata actcgtccca aaaacttgtc acgatcatcc	120
tgacttttta ggttggctga tccatcaatc ttgcactcaa ctgttacttc ttcccagtg	180
ttgttaggag caaagctgac ctgaacagca accaatggct gtagatccc aacatgcagt	240
tttttcccat aatatgggaa atattttaag tctatcattc cattatgagg ataaactgct	300
acatttggta tatcttcatt ctttgaaaca caatctatcc ttggcactcc ttcag	355

<210> 148

<211> 369

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 148

aggtctctct cccctctcc ctctcctgcc agccaagtga agacatgctt acttcccctt	60
caccttctct catgatgtgg gaagagtgtc gcaaccacgc cctagccaac accgcatgag	120
aggagagtgt cggagggtct ctgagaaggc ttctctcaca tctagaaaga agcgcttaag	180
atgtggcagc ccctcttctt caagtggctc ttgtcctgtt gccctgggag ttctcaaatt	240
gctgcagcag cctccatcca gcctgaggat gacatcaata cacagaggaa gaagagtcag	300
gaaaagatga gagaagttac agactctcct gggcgacccc gagagcttac cattctcag	360
acttcttca	369

<210> 149

<211> 620

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(620)

<223> n = A,T,C or G

<400> 149

```
actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatatit titaagtagt gttatagttt    60
catgtttatc ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat    120
gccaatatit ccttataatc atccataaca ttatactac atttgaana naatatgcac    180
gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca anatttaata atctgatcaa    240
gttcttgtaa tttccaaata gaatggactt ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag    300
ataagggtta aagtgtgtta tgaccaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaa aaaagtttat    360
tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tatcatttgt    420
gagaatttct catataatc ctgaatcatt catttacta aggcctcatgt tnactccgat    480
atgtctctaa gaaagtacta ttcatggtc caaacctggg tgccatantt gggtaaaggc    540
tttcccttaa gtgtgaaant atttaaatg aaattttcct ctttttaaaa attctttana    600
agggtaagg gtgttgggga    620
```

<210> 150

<211> 371

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 150

```
ggtcgatca aaacctgcta cctcccaag actttactag tgccgataaa ctttctcaaa    60
gagcaaccag tatcacttcc ctgtttataa aacctctaac catctctttg ttctttgaac    120
atgctgaaaa ccacctgggc tgcatgtatg cccgaatttg yaattctttt ctctcaaatg    180
aaaatttaat tttagggatt catttctata tttcacata ttagtatta ttatttcctt    240
atatgtgtaa ggtgaaattt atggtatttg agtgtgcaag aaaatatatt tttaaagctt    300
tcatttttcc ccagtgatg gatttagaat ttttatgta aatatacaga atgttttttc    360
ttacttttat a    371
```

<210> 151

<211> 4655

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 151

```
gggacttgag ttctgttacc ttcttaagta gattcataat gtaagggtct cgggggtggg    60
gggttggcaa aatcctggag ccagaagaaa ggacagcagc attgatcaat ctacagcta    120
acatgttgta cctggaaaac aatgccaga ctcaatttag tgagccacag tacacgaacc    180
tggggctcct gaacagcatg gaccagcaga ttcagaacgg ctctctgtcc accagtcctt    240
ataacacaga ccacgcgcag aacagcgtca cggcgccctc gccctacgca cagcccagct    300
ccaccttga tgcctctctc ccatcaccg ccatccctc caacaccgac taccaggcc    360
cgcacagttt cgacgtgtcc ttccagcagt cgagcaccgc caagtcggcc acctggacgt    420
attccactga actgaagaaa ctctactgcc aaattgcaa gacatgccc atccagatca    480
aggatgatgac ccacctcct caggagctg ttatccgcgc catgcctgtc tacaaaaaag    540
ctgagcacgt cacggagggt gtgaagcggg gcccaccca tgagctgagc cgtgaattca    600
acgagggaca gattgccctt yctagtcatt tgattcgagt agagggaac agccatgcc    660
```

agtatgtaga agatcccatc acaggaagac agagtgtgct ggtaccttat gagccacccc	720
aggttggcac tgaattcacg acagtcttgt acaatttcat gtgtaacagc agttgtgttg	780
gagggatgaa ccgccgtcca attttaatca ttgttactct ggaaaccaga gatgggcaag	840
tcctgggccg acgctgcttt gagggccgga tctgtgcttg ccaggaaga gacaggaagg	900
cggatgaaga tagcatcaga aagcagcaag tticggacag taaaaaac ggtgatggta	960
cgaagcgccc gtttcgtcag aacacacatg gtatccagat gacatccatc aaaaaacgaa	1020
gatccccaga tgatgaactg gtatattac cagtggggg ccgtgagact tatgaaatgc	1080
tggtgaagat caaagagtcc ctggaactca tgcagtacct tcttcagcac acaattgaaa	1140
cgtacaggca acagcaacag cagcagcacc agcacttact tcagaaacag acctcaatac	1200
agtctccatc ttcatatggt aacagctccc cacctctgaa caaaatgaac agcatgaaca	1260
agctgccttc tgtgagccag ctatcaacc ctacagcagc caacgccctc actcctacaa	1320
ccattcctga tggcatggga gccaacattc ccatgatggg caccacatg ccaatggctg	1380
gagacatgaa tggactcagc cccaccagg cactccctcc cccactctcc atgccatcca	1440
cctcccactg cacaccccca cctccgtatc ccacagattg cagcattgtc agtttcttag	1500
cgaggttggg ctgttcacatc tgtctggact atttcacgac ccaggggctg accaccatct	1560
atcagattga gcattactcc atggatgatc tggcaagtct gaaaatccct gagcaatttc	1620
gacatcgcat ctggaagggc atcctggacc accggcagct ccacgaattc tcctcccctt	1680
ctcatctcct gcggacccca agcagtgccct ctacagtcag tgtgggctcc agtgagaccc	1740
ggggtgagcg tgtattgat gctgtgcgat tcaccctccg ccagaccatc tcttccac	1800
cccagatga gtggaatgac ttcaactttg acatggatgc tcgccgaat aagcaacagc	1860
gcatcaaaga ggagggggag tgagcctcac catgtgagct ctccctatcc ctctcctaac	1920
tgccagcccc ctaaaagcac tcctgcttaa tcttcaaagc ctctcccta gtcctcccc	1980
ttcctcttgt ctgatttctt aggggaagga gaagtaagag gcttacttct taccctaacc	2040
atctgacctg gcataaatt ctgattctgg cttaagcct tcaaaactat agcttgaga	2100
actgtagctt gccatggcta ggtagaagtg agcaaaaaag agttgggtgt ctcttaagc	2160
tgcagagatt tctcattgac tttataaag catgttcacc ctatagtct aagactatat	2220
atataaatgt ataaatatac agtatagatt ttgggtggg gggcattgag tattgtttaa	2280
aatgtaattt aaatgaaaga aaattgagtt gcacttattg accatttttt aatttacttg	2340
ttttggatgg ctgtctata ctcttccct taaggggtat catgtatggt gataggatc	2400
tagagcttaa tgctacatgt gagtgacgat gatgtacaga ttctttcagt tctttgatt	2460
ctaaatacat gccacatcaa acctttgagt agatccattt ccattgtcta ttatgtaggt	2520
aagactgtag atatgtattc tttctcagt gttggtatat ttatattac tgacatttct	2580
tctagtgatg atggttcacg ttggggtgat ttaatccagt tataagaaga agttcatgtc	2640
caaacgtcct ctttagtttt tgggtgggaa tgaggaaaat tcttaaaagg cccatagcag	2700
ccagttcaaa aacacccgac gtcatgtatt tgagcatac agtaaccccc ttaaatttaa	2760
taccagatac ctatcttac aatattgatt gggaaaacat ttgctgcat tacagaggta	2820
ttaaaactaa atttcactac tagattgact aactcaaata cacatttgct actgttgtaa	2880
gaattctgat tgatttgatt gggatgaatg ccatctatct agttctaaca gtgaagtttt	2940
actgtctatt aatattcagg gtaaatagga atcattcaga aatgttgagt ctgtactaaa	3000
cagtaagata tctcaatgaa ccataaatc aactttgtaa aaatctttt aagcatagat	3060
aatattgttt ggtaaatgtt tcttttgtt ggtaaatgtt tcytttaaag accctcctat	3120
tctataaac ctgcatgta gaggttgtt tacctttctc tctctaagg ttacaatagg	3180
agtggtgatt tgaataatat aaaattatga gattggtttt cctgtggcat aaatgcatc	3240
actgtatcat tttctttttt aaccggtaag agtttcagtt tgttggaag taactgtgag	3300
aaccagttt ccgctccatc tccttaggg actaccata gacatgaaag gtccccacag	3360

```

agcaagagat aagtccttca tggctgctgt tgcttaaacc acttaaacga agagttccct 3420
tgaaactttg ggaaaacatg ttaatgacaa tattccagat ctttcagaaa tataacacat 3480
ttttttgcat gcatgcaaat gagctctgaa atcttcccat gcattcttgt caagggctgt 3540
cattgcacat aagcttccat tttaatTTta aagtgcacaaa gggccagcgt ggctctaaaa 3600
ggtaatgtgt ggattgcctc tgaagagtgt gtatatattt tgtgtgaaat tgcatacttt 3660
gtattttgat tttttttttt ttcttcttgg gatagtggga tttccagaac cacacttgaa 3720
accttttttt atcgtttttg ttttttcattg aaaataccat ttagtaagaa taccacatca 3780
aataagaaat aatgctacaa ttttaagagg ggagggaagg gaaagtTTTT tttttatta 3840
tttttttaaa attttgtatg ttaaagagaa tgagtccctg atttcaaagt tttgttgtac 3900
ttaaatggta ataagcactg taaacttctg caacaagcat gcagctttgc aaaccatta 3960
aggggaagaa tgaagcgtgt tccttggtcc tagtaagaag acaaactgct tcccttactt 4020
tgctgagggg ttaataaac ctaggacttc cgagctatgt cagtactatt caggtaacac 4080
tagggccttg gaaatccctg tactgtgtct catggatttg gcactagcca aagcgaggca 4140
ccccctactg gcttacctcc tcatggcagc ctactctcct tgagtgtatg agtagccagg 4200
gtaaggggta aaaggatagt aagcatagaa accactagaa agtgggctta atggagtctt 4260
tgtggcctca gctcaatgca gttagctgaa gaattgaaaa gttttgttt ggagacgttt 4320
ataaacagaa atggaaagca gagttttcat taaatccttt tacctttttt tttcttgggt 4380
aatcccctaa aataacagta tgtgggatat tgaatgttaa aggatattt tttctatta 4440
tttttataat tgtacaaaat taagcaaatg ttaaaagttt tatatgcttt attaatgttt 4500
tcaaaaggta ttatacatgt gatacatTTt ttaagcttca gttgcttgtc ttctgttact 4560
ttctgttatg ggcttttggg gagccagaag ccaatctaca atctcttttt gtttgccagg 4620
acatgcaata aaatttaaaa aataaataaa aacta 4655

```

<210> 152

<211> 586

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 152

```

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

```

Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn
 145 150 155 160
 Glu Gly Gln Ile Ala Pro Ser Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn
 165 170 175
 Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val
 180 185 190
 Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val
 195 200 205
 Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg
 210 215 220
 Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val
 225 230 235 240
 Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg
 245 250 255
 Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp
 260 265 270
 Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr
 275 280 285
 His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp
 290 295 300
 Glu Leu Val Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu
 305 310 315 320
 Val Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Leu Gln His
 325 330 335
 Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu
 340 345 350
 Leu Gln Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser
 355 360 365
 Ser Pro Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser Met Asn Lys Leu Pro Ser Val
 370 375 380
 Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr
 385 390 395 400
 Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met
 405 410 415
 Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro
 420 425 430
 Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro
 435 440 445
 Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Ser Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys
 450 455 460
 Ser Ser Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr
 465 470 475 480
 Gln Ile Glu His Tyr Ser Met Asp Asp Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro
 485 490 495
 Glu Gln Phe Arg His Ala Ile Trp Lys Gly Ile Leu Asp His Arg Gln

500 505 510
 Leu His Glu Phe Ser Ser Pro Ser His Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser
 515 520 525
 Ala Ser Thr Val Ser Val Gly Ser Ser Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val
 530 535 540
 Ile Asp Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro
 545 550 555 560
 Arg Asp Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn
 565 570 575
 Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly Glu
 580 585

<210> 153

<211> 2007

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 153

```

gaattcgctcg ctgctccagg gaaagtcttg ttactccact gactctctct tttcctgata 60
acatggccag caagaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctcaa ggtggctctg 120
tggccagggc aatitttgag agcaaaaaat ttgcagtgag agcagtgacc agggatgtga 180
cttgaccaa tgccttgag ctccagcgcc ttggagctga ggtggtcaaa ggtgacctga 240
atgataaagc atcggctggac agtgccctaa aaggtgtcta tggggccttc ttggtgacca 300
acttctggga cctctcaac caagataagg aagtgtgtcg ggggaagctg gtgacagact 360
ccgccaagca cctgggtctg aagcacgtgg tgtacagcgg cctggagaac gtcaagcgac 420
tgacggatgg caagctggag gtgccgcact ttgacagcaa gggcgagggt gaggagtact 480
tctggtccat tggcatcccc atgaccagtg tccgcgtggc ggcctacttt gaaaactttc 540
tcgcgccgtg gcggcccgtg aaagcctctg atggagatta ctacaccttg gctgtaccga 600
tgggagatgt accaatggat ggtatctctg ttgctgatat tggagcagcc gtctctagca 660
ttttaattc tccagaggaa ttttaggca aggccgtggg gctcagtgca gaagcactaa 720
caatacagca atatgctgat gttttgtcca aggccttggg gaaagaagtc cgagatgcaa 780
agattacccc ggaagctttc gagaagctgg gattccctgc agcaaaggaa atagccaata 840
tgtgtcgttt ctatgaaatg aagccagacc gagatgtcaa tctcaccac caactaaatc 900
ccaaagtcaa aagcttcagc cagtttatct cagagaacca gggagccttc aagggcatgt 960
agaaaatcag ctgttcagat aggcctctgc accacacagc ctctttcctc tctgacctt 1020
ttcctcttta cggcacaaca ttcatgttga cagaacatgc tggaaatgcaa ttgtttgcaa 1080
caccgaagga tttcctgcgg tcgcctcttc agtaggaagc actgcattgg tgataggaca 1140
cggtaatttg attcacattt aacttgctag ttagtgataa ggggtgtaca actgtttggt 1200
aaaatgagaa gcctcggaac ttggagcttc tctctacca ctaatgggag ggcagattat 1260
actgggattt ctctgggtg agtaatttca agccctaag ctgaaattcc cctaggcagc 1320
tccagttttc tcaactgcat tgcaaaattc ccagtgaact ttaagtact ttaacttaa 1380
aaaaatgaac atctttgtag agaattttct ggggaacatg gtgttcaatg aacaagcaca 1440
agcattggaa atgctaaaat tcagttttgc ctcaagattg gaagtttatt tctgactca 1500
ttcatgaagt catctattga gccaccattc aattattcat ctattaattc cttgatcctt 1560
catttatcca ttctgcaaac ttttcttgag caccagcacg ggtggccatt tgtggacttc 1620
tcttcattcc tatgtgtttt cttatcaaag tgatccactc tcgaaaggct cctttccagt 1680
ctgtggttgg gttcaagtca tgccagggcc agggggccca tctcctcgtt tagctctagg 1740

```

caaaatccag gggatctgca gtggggagcg ggggcaggaa gctggagga aggcctgtga	1800
agggtaggga tgtggaaga caaggtgaca gaaggacca ataggacctt tctatatctc	1860
tggcttagca ttttctacat catattgtaa tcgtcttatt tgctagtttt ctctcttact	1920
gtgagtgact aacagtcac tttatcccag tgcctggtac ataataagtg atcaataaat	1980
gttgattgac taaaaaaaa aaaaaaa	2007

<210> 154

<211> 2148

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 154

gaattcgctg ctgctccagg gaaagtctg ttactccact gactctctct tttcctgata	60
acatggccag caagaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctcaa ggtggctctg	120
tggccagggc aattttggag agcaaaaaat ttgcagtgag agcagtgacc agggatgtga	180
cttgaccaa tgccttgag ctccagcgcc ttggagctga ggtggctcaa ggtgacctga	240
atgataaagc atcgggtggac agtgccttaa aaggggaagc tggggcaga ctccgccaaag	300
cacctgggtc tgaagcacgt ggtgtacagc ggcctggaga acgtcaagcg actgacggat	360
ggcaagctgg aggtgccga ctttgacagc aagggcgagg tggaggagta ctcttggtcc	420
attggcatcc ccatgaccag tgtccgcgtg gcggcctact ttgaaaactt tctcgcgcg	480
tggcgcccg tgaagcctc tgatggagat tactacacct tggctgtacc gatgggagat	540
gtaccaatgg atggtatctc tgttgctgat attggagcag ccgtctctag catttttaat	600
tctccagagg aatttttagg caaggccgtg gggctcagtg cagaagcact aacaatacag	660
caatatgctg atgttttgtc caaggctttg gggaaagaag tccgagatgc aaagactatc	720
tgtgctatag atgaccagaa aacagtggaa gaaggtttca tggaaagcgt gggcttgagt	780
tggctcttga ggaacatga ccatgtatag acagaggagg catcaagaag gctggcctgg	840
ctaattctgg aataaacacg acaaacacga ggcagtacgg gaaggaggca aattctggct	900
ctgcctctat ccttgattac cccggaagct ttcgagaagc tgggattccc tgcagcaaag	960
gaaatagcca atatgtgtcg tttctatgaa atgaagccag accgagatgt caatctcacc	1020
caccaactaa atcccaaagt caaaagcttc agccatttta tctcagagaa ccaggagacc	1080
ttcaagggca tgtagaaaat cagctgttca gataggcctc tgcaccacac agcctctttc	1140
ctctctgac cttttcctct ttacggcaca acattcatgt tgacagaaca tgctggaatg	1200
caattgtttg caacaccgaa ggatttctg cggctgcctc ttcagtagga agcactgcat	1260
tggtagatag acacggtaat ttgattcaca tttaacttgc tagttagtga taagggtggt	1320
acaactgttt ggtaaaatga gaagcctcgg aacttggagc ttctctccta ccaactaatg	1380
gagggcagat tatactggga tttctcctgg gtgagtaatt tcaagcccta atgctgaaat	1440
tcccctaggc agctccagtt ttctcaactg cattgcaaaa tcccagtgat acttttaagt	1500
acttttaact taaaaaaatg aacatctttg tagagaattt tctggggaac atggtgttca	1560
atgaacaagc acaagcattg gaaatgctaa aattcagttt tgcctcaaga ttggaagttt	1620
attttctgac tcattcatga agtcatctat tgagccacca ttcaattatt catctattaa	1680
ttccttgatc ctctatttat ccatcttgca aacttttctt gagcaccagc acgggtggcc	1740
atttggggac ttctcttcat tctatgtgt tttcttatca aagtgatcca ctctcgaaag	1800
gctcctttcc agtctgtggt tgggttcaag tcatgccagg gccagggggc ccatctcctc	1860
gtttagctct aggcaaaatc caggggatct gcagtgggga gcgggggcag gaagctggag	1920
ggaaggcctg tgaagggtag ggaagtggaa agacaagggt acagaaggac ccaataggac	1980
ctttctatat ctctggctta gcattttcta catcatattg taatcgtctt atttgctagt	2040
tttcttctt actgtgagtg actaacagtc atctttatcc cagtgcctgg tacataataa	2100

gtgatcaata aatgttgatt gactaaatga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

2148

<210> 155

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 155

Met Thr Ser Val Arg Val Ala Ala Tyr Phe Glu Asn Phe Leu Ala Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Met Gly Asp Val Pro Met Asp Gly Ile Ser Val Ala Asp Ile Gly

35 40 45

Ala Ala Val Ser Ser Ile Phe Asn Ser Pro Glu Glu Phe Leu Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Glu Ala Phe Glu Lys Leu Gly Phe Pro Ala Ala Lys Glu Ile Ala

100 105 110

Asn Met Cys Arg Phe Tyr Glu Met Lys Pro Asp Arg Asp Val Asn Leu

115 120 125

Thr His Gln Leu Asn Pro Lys Val Lys Ser Phe Ser Gln Phe Ile Ser

130 135 140

Glu Asn Gln Gly Ala Phe Lys Gly Met

145 150

<210> 156

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 156

Met Thr Ser Val Arg Val Ala Ala Tyr Phe Glu Asn Phe Leu Ala Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Met Gly Asp Val Pro Met Asp Gly Ile Ser Val Ala Asp Ile Gly

35 40 45

Ala Ala Val Ser Ser Ile Phe Asn Ser Pro Glu Glu Phe Leu Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ile Asp Asp Gln Lys Thr Val Glu Glu Gly Phe Met Glu Asp

100 105 110

Val Gly Leu Ser Trp Ser Leu Arg Glu His Asp His Val Ala Gly Ala

115

120

125

<210> 157

<211> 424

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(424)

<223> n = A,T,C or G

<400> 157

```
ctgcagcccg ggggatccac tagtccagtg tgggtggaatt catlgtgtctt tacaagactt    60
ggatacatta cagcagacat ggaatatataa ttttaaaaaa tttctctcca acctcttca    120
aattcagtc cactgttat attaccttct ccaggaaccc tccagtggg aaggctgcga    180
tattagattt ccttgtatgc aaagtttttg ttgaaagctg tgctcagagg aggtgagagg    240
agaggaagga gaaaactgca tcataacttt acagaattga atctagagtc ttccccgaaa    300
agcccagaaa ctctctctgcn gnatctggct tgtccatctg gtctaagggt gctgcttctt    360
ccccagccat cgagtcagtt tgtgcccatt aataatacac gacctgctat ttcccatgac    420
tgct                                           424
```

<210> 158

<211> 2099

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 158

```
ccgcggttaa aaggcgcagc aggtgggagc cggggccttc acccgaaacc cgacgagagc    60
ccgacagccg gcggcgcccg agcccagcct gcctgccag ccggagcgaa gggcgccgcc    120
ccgcgcagag cccgcgccag ggccgccggc cgcagagcag ttaaacgtg caggcaccag    180
aaggcacttc ctgtcgttga agaagacctg tctccggtgt cacgggcctc ctgtgttttg    240
caaacggggc tgacctccct tcctggggag caggaagggt caggggaagga aaagaagtac    300
agaagatctg gctaaacaat ttctgtatgg cgaaagaaaa attctaactt gtacgccctc    360
ttcatgcctc ttaattcaa ttgtaattt ccaggcgaca tcctcactga ccgagcaaag    420
attgacattc gtatcatcac tgtgcacat tggcttctag gcactccagt ggggtaggag    480
aaggaggctc gaaacctcg cagagggatc ttgccctcat tctttgggtc tgaacactg    540
gcagtcgttg gaaacaggac tcagggataa accagcgcaa tggattgggg gacgctgcac    600
actttcatcg ggggtgtcaa caaacactcc accagcatcg ggaagggtg gatcacagtc    660
atctttatit tccagtcct gatcctctg gtggctgccc aggaagtgtg ggggtgacgag    720
caagaggact tcgtctgcaa cactctgcaa cgggatgca aaaatgtgtg ctatgaccac    780
tttttccgg tgtccacat ccggctgtgg gccctccagc tgatcttctg ctccaccca    840
gcgtgcttg tggccatgca tgtggcctac tacaggcagc aaaccactcg caagttcagg    900
cgaggagaga agaggaatga ttcaaagac atagaggaca ttaaaaagca gaaggttcgg    960
atagaggggt cgctgtggtg gacgtacacc agcagcatct ttttccgaat catctttgaa    1020
gcagccttta tgtatgtgtt ttacttctt tacaatgggt accacctgcc ctgggtgttg    1080
aaatgtggga ttgacctcg cccaacctt gtgactgct ttatttctag gccaacagag    1140
aagaccgtgt ttaccatit tatgatitct gcgtctgtga ttgcatgct gcttaacgtg    1200
gcagagtgtg gctacctgct gctgaaagtg tgttttagga gatcaaagag agcacagacg    1260
```

```

caaaaaaacc accccaatca tgccttaag gagagtaagc agaatgaaat gaatgagctg 1320
atttcagata gtggtcaaaa tgcaatcaca ggttcccaag ctaaaccattt caaggtaaaa 1380
tgtagctgcg tcataaggag acttctgtct tctccagaag gcaataccaa cctgaaagtt 1440
ccttctgtag cctgaagagt ttgtaaatga ctttcataat aaatagacac ttgagttaac 1500
ttttttagg atacttgctc cattcataca caacgtaatc aaatatgtgg tccatctctg 1560
aaaacaagag actgcttgac aaaggagcat tgcagtcact ttgacaggtt ccttttaagt 1620
ggactctctg acaaaagtggt tactttctga aaatttatat aactgttgtt gataaggaac 1680
atttatccag gaattgatac gtttattagg aaaagatat tttataggct tggatgtttt 1740
tagttctgac ttgaattta tataaagtat tttataatg actggctctc cttacctgga 1800
aaaacatgcg atgttagttt tagaattaca ccacaagtat ctaaatttgg aacttacaaa 1860
gggtctatct tgtaaattt gttttgcatt gtctgttggc aaatttgta actgtcatga 1920
tacgcttaag gtggaagtgt ttcattgcac aatatatttt tactgctttc tgaatgtaga 1980
cggaacagtg tggaagcaga aggccttttt aactcatccg ttgccaatc attgcaaaca 2040
actgaaatgt ggaatgtatt gcctcaataa agctcgtccc cattgcttaa aaaaaaaaa 2099

```

<210> 159

<211> 291

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 159

```

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

```

Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Lys Val Cys Phe Arg Arg Ser Lys Arg
 210 215 220
 Ala Gln Thr Gln Lys Asn His Pro Asn His Ala Leu Lys Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile
 245 250 255
 Thr Gly Ser Gln Ala Lys His Phe Lys Val Lys Cys Ser Cys Val Ile
 260 265 270
 Arg Arg Leu Leu Ser Ser Pro Glu Gly Asn Thr Asn Leu Lys Val Pro
 275 280 285
 Ser Val Ala

290

<210> 160

<211> 3951

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 160

tctgcatcca tattgaaaac ctgacacaat gtatgcagca ggctcagtgt gagtgaactg	60
gaggcttctc tacaacatga cccaaaggag cattgcaggt cctatttgca acctgaagtt	120
tgtgactctc ctggttgcct taagttcaga actcccattc ctgggagctg gagtacagct	180
tcaagacaat gggatataatg gattgctcat tgcaattaat cctcaggtag ctgagaatca	240
gaacctcatc tcaaacatta aggaatgat aactgaagct tcattttacc tatttaatgc	300
taccaagaga agagtatttt tcagaaatat aaagatttta atacctgcca catggaaagc	360
taataataac agcaaaataa aacaagaatc atatgaaaag gcaaatgtca tagtgactga	420
ctgggatggg gcatatggag atgatccata caccctacaa tacagagggg gtggaaaaga	480
gggaaaatac attcattica cacctaattt cctactgaat gataacttaa cagctggcta	540
cggatcacga ggccgagtgt ttgtccatga atgggcccac ctccgttggg gtgtgttcga	600
tgagtataac aatgacaaac ctttctacat aaatgggcaa aatcaaatta aagtgacaag	660
gtgttcatct gacatcacag gcatttttgt gtgtgaaaaa ggtccttgcc cccaagaaaa	720
ctgtattatt agtaagcttt ttaaagaagg atgcaccttt atctacaata gcacccaaaa	780
tgcaactgca tcaataatgt tcatgcaaag tttatcttct gtggttgaat tttgtaatgc	840
aagtaccac aaccaagaag caccaaacct acagaaccag atgtgcagcc tcagaagtgc	900
atgggatgta atcacagact ctgctgactt tcaccacagc ttcccatga acgggactga	960
gcttccacct cctcccatc tctcgcttgt agaggctggt gacaaagtg tctgtttagt	1020
gctggatgtg tccagcaaga tggcagaggc tgacagactc ctcaactac aacaagccgc	1080
agaattttat ttgatgcaga ttgttgaat tcataccttc gtgggcattg ccagtttcga	1140
cagcaaagga gagatcagag ccagctaca ccaaattaac agcaatgatg atcgaaagtt	1200
gctggtttca tatctgcca cactgtatc agctaaaaca gacatcagca ttgttcagg	1260
gcttaagaaa ggatttgagg tggttgaaaa actgaatgga aaagcttatg gctctgtgat	1320
gatatttagt accagcggag atgataagct tcttggcaat tgcttaccca ctgtgctcag	1380
cagtggttca acaattcact ccattgccct gggttcatct gcagcccaa atctggagga	1440
attatcacgt ctacaggag gttaaaagtt ctttgttcca gatataatca actccaatag	1500
catgatgat gctttcagta gaatttcctc tggaactgga gacattttcc agcaacatat	1560
tcagcttgaa agtacagggtg aaaatgtcaa acctcaccat caattgaaaa acacagtgc	1620
tgtggataat actgtgggca acgacactat gtttctagtt acgtggcagg ccagtgtgcc	1680

```

tcctgagatt atattatttg atcctgatgg acgaaaatac tacacaaata atttatcac 1740
caatctaact tttcggacag ctagtctttg gattccagga acagctaagc ctgggcactg 1800
gacttacacc ctgaacaata cccatcattc tctgcaagcc ctgaaagtga cagtgcacctc 1860
tcgcgcctcc aactcagctg tgccccacgc cactgtggaa gcctttgtgg aaagagacag 1920
cctccatttt cctcatcctg tgatgattta tgccaatgtg aaacagggat tttatcccat 1980
tcttaatgcc actgtcactg ccacagtiga gccagagact ggagatcctg ttacgctgag 2040
actccttgat gatggagcag gtgctgatgt tataaaaaat gatggaattt actcgaggta 2100
ttttttctcc tttgctgcaa atggtagata tagcttgaaa gtgcatgtca atcactctcc 2160
cagcataagc accccagccc actctattcc agggagtcac gctatgtatg taccaggtta 2220
cacagcaaac ggtaatatcc agatgaatgc tccaaggaaa tcagtaggca gaaatgagga 2280
ggagcgaaag tggggcttta gccgagtcag ctcaggaggc tccttttcag tgctgggagt 2340
tccagctggc ccccccctg atgtgtttcc accatgcaaa attattgacc tggaagctgt 2400
aaaagtagaa gaggaattga ccctatcttg gacagcacct ggagaagact ttgatcaggg 2460
ccaggctaca agctatgaaa taagaatgag taaaagtcta cagaatatcc aagatgactt 2520
taacaatgct attttagtaa atacatcaaa gcgaaatcct cagcaagctg gcatcaggga 2580
gatatattacg ttctcaccac aaatttcac gaatggacct gaacatcagc caaatggaga 2640
aacacatgaa agccacagaa tttatgttgc aatacagca atggatagga actccttaca 2700
gtctgtctga tctaacattg cccaggcgcc tctgtttatt cccccaatt ctgatcctgt 2760
acctgccaga gattatctta tattgaaagg agttttaaca gcaatgggtt tgataggaat 2820
catttgcttt attatagttg tgacacatca tactttaagc agggaaaaga gagcagacaa 2880
gaaagagaat ggaacaaaat tattataaat aaatatcaa agtgtcttcc ttcttagata 2940
taagacccat ggctctgac taaaaaaca tactaacaaa gtcaaattaa catcaaaact 3000
gtattaaaat gcattgagtt tttgtacaat acagataaga tttttacatg gtagatcaac 3060
aaattctttt tgggggtaga ttagaaaacc cttacacttt ggctatgaac aaataataaa 3120
aattattctt taaagtaatg tctttaaagg caaagggaag ggtaaagtcg gaccagtgtc 3180
aaggaaagt tgttttattg aggtggaaaa atagcccaa gcagagaaaa ggagggtagg 3240
tctgcattat aactgtctgt gtgaagcaat catttagtta ctttgattaa ttttctttt 3300
ctccttatct gtgcagaaca ggttgcttgt ttacaactga agatcatgct atatttcata 3360
tatgaagccc ctaatgcaaa gctctttacc tcttgctatt ttgttatata tattacagat 3420
gaaatctcac tgctaagtct cagagatctt ttttactgt aagaggtaac cttaacaat 3480
atgggtatta cctttgtctc ttcataccgg ttttatgaca aaggtctatt gaatttattt 3540
gtttgtaagt ttctactccc atcaaagcag cttttaagt tattgccttg gttattatgg 3600
atgatagtta tagcccttat aatgccttaa ctaaggaaga aaagatgta ttctgagttt 3660
gttttaatac atatatgaac atatagtttt attcaattaa accaaagaag aggtcagcag 3720
ggagatacta acctttggaa atgattagct ggctctgttt ttgggttaaa taagagtctt 3780
taatcctttc tccatcaaga gttacttacc aagggcaggg gaagggggat atagagggcc 3840
caaggaaata aaaatcatct ttcatcttta attttactcc ttctcttat ttttttaaa 3900
gattatcgaa caataaaatc atttgccttt ttaattaaaa acataaaaaa a 3951

```

<210> 161

<211> 943

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 161

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

1

5

10

15

Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly
 20 25 30
 Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn
 35 40 45
 Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met
 50 55 60
 Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val
 65 70 75 80
 Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn
 85 90 95
 Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln
 115 120 125
 Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn
 130 135 140
 Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg
 145 150 155 160
 Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu
 165 170 175
 Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys
 180 185 190
 Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys
 195 200 205
 Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu
 210 215 220
 Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile
 225 230 235 240
 Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser
 245 250 255
 Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu
 260 265 270
 Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser
 275 280 285
 Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu
 290 295 300
 Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser
 305 310 315 320
 Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu
 325 330 335
 Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala
 340 345 350
 Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn
 355 360 365
 Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val

370	375	380	
Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe			
385	390	395	400
Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile			
	405	410	415
Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr			
	420	425	430
Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser			
	435	440	445
Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys			
	450	455	460
Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe			
465	470	475	480
Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln			
	485	490	495
Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn			
	500	505	510
Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val			
	515	520	525
Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp			
	530	535	540
Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg			
545	550	555	560
Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr			
	565	570	575
Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr			
	580	585	590
Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu			
	595	600	605
Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile			
	610	615	620
Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val			
625	630	635	640
Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu			
	645	650	655
Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr			
	660	665	670
Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys			
	675	680	685
Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile			
	690	695	700
Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn			
705	710	715	720
Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu			
	725	730	735

Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val
740 745 750
Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
755 760 765
Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Lys Val Glu Glu Glu Leu Thr Leu Ser
770 775 780
Trp Thr Ala Pro Gly Glu Asp Phe Asp Gln Gly Gln Ala Thr Ser Tyr
785 790 795 800
Glu Ile Arg Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn Ile Gln Asp Asp Phe Asn
805 810 815
Asn Ala Ile Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly
820 825 830
Ile Arg Glu Ile Phe Thr Phe Ser Pro Gln Ile Ser Thr Asn Gly Pro
835 840 845
Glu His Gln Pro Asn Gly Glu Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val
850 855 860
Ala Ile Arg Ala Met Asp Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn
865 870 875 880
Ile Ala Gln Ala Pro Leu Phe Ile Pro Pro Asn Ser Asp Pro Val Pro
885 890 895
Ala Arg Asp Tyr Leu Ile Leu Lys Gly Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
900 905 910
Ile Gly Ile Ile Cys Leu Ile Ile Val Val Thr His His Thr Leu Ser
915 920 925
Arg Lys Lys Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu
930 935 940

<210> 162
<211> 498
<212> DNA
<213> Homo sapien
<400> 162

tggagaacca cgtggacagc accatgaaca tgttgggcgg gggaggcagt gctggccgga 60
agccccitcaa gtccgggtatg aaggagctgg ccgtgttccg ggagaaggtc actgagcagc 120
accggcagat gggcaagggt ggcaagcatc acctggcct ggaggagccc aagaagctgc 180
gaccaccccc tgccaggact ccttgccaac aggaactgga ccaggctctg gacgcatct 240
ccaccatgcg ccttccggat gacgggggcc ctctggagca cctctactcc ctgcacatcc 300
ccaactgtga caagcatggc ctgtacaacc tcaaacagtg gcaagatgtc tctgaacggg 360
cagcgtgggg agtgctggtg tgtgaacccc aacaccggga agctgatcca gggagccccc 420
accatccggg gggaccccca gtgtcatctc ttctacaatg agcagcagga ggctcgcggg 480
gtgcacaccc cagcggat 498

<210> 163
<211> 1128
<212> DNA
<213> Homo sapien
<400> 163

gccacctggc cctcctgac gacgacacac gcacttgaaa ctgtttctca ggggtgtgtg 60
 aatcaacttt ccggaagcaa ccagcccacc agaggaggtc ccgagcgga gccgagacga 120
 tgcagcggag actggttcag cagtggagcg tcgcggtgtt cctgctgagc tacgcggtgc 180
 cctcctgctg gcgctcgtg gaggggtctca gccgcccct caaaagagct gtgtctgaac 240
 atcagctcct ccatgacaag ggaagtcca tccaagattt acggcgacga ttcttccttc 300
 accatctgat cgcagaaatc cacacagctg aaatcagagc tacctcggag gtgtccccta 360
 actccaagcc ctctccaac acaagaacc accccgtccg atttgggtct gatgatgagg 420
 gcagatacct aactcaggaa actaacaagg tggagacgta caaagagcag ccgctcaaga 480
 cacctgggaa gaaaaagaaa ggcaagcccg ggaaacgcaa ggagcaggaa aagaaaaaac 540
 gggaactcg ctctgcctgg ttagactctg gagtgactgg gagtgggcta gaaggggacc 600
 acctgtctga cacctccaca acgtcgtg agctcgattc acggaggcat tgaattttc 660
 agcagagacc ttccaaggac atattgcagg attctgtaat agtgaacata tggaaagtat 720
 tagaaatatt tattgtctgt aaatactgta aatgcattgg aataaaactg tctccccat 780
 tgctctatga aactgcacat tggtcattgt gaatatitit ttttttgcca aggctaattc 840
 aattattatt atcacattta ccataattta ttttgtccat tgatgtatit attttgtaaa 900
 tgtatcttgg tctgctgaa tttctatatt ttttgaaca taatgcactt tagatataca 960
 tatcaagtat gttgataaat gacacaatga agtgtctcta ttttgtggtt gattttaatg 1020
 aatgcctaaa tataattatc caaattgatt ttcctttgtg catgtaaaaa taacagtatt 1080
 ttaaatttgt aaagaatgtc taataaaata taatctaatt acatcatg 1128

<210> 164

<211> 1310

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 164

gggcctgggt cgcaaagaag ctgacttcag agggggaaac tttcttcttt taggaggcgg 60
 ttagccctgt tccacgaacc caggagaact gctggccaga ttaattagac attgctatgg 120
 gagacgtgta aacacactac ttatcattga tgcataata aaaccatttt attttcgcta 180
 ttatttcaga ggaagcgct ctgatttgtt tctttttcc ctttttgctc tttctggctg 240
 tgtggtttgg agaagcaca gttggagtag ccggttgcta aataagtcgc gagcgcgagc 300
 ggagacgatg cagcggagac tggttcagca gtggagcgtc gcggtgttcc tgcagagcta 360
 cgcggtgccc tctcgcgggc gctcgggtga gggctcagc cgcgcctca aaagagctgt 420
 gtctgaacat cagctcctcc atgacaaggg gaagtcctc caagatttac ggcgacgatt 480
 ctctcttcac catctgatcg cagaatcca cacagctgaa atcagagcta cctcggagg 540
 gtcccctaac tccaagcct ctcccaacac aaagaaccac cccgtccgat ttgggtctga 600
 tgatgagggc agatacctaa ctcaggaac taacaagggt gagacgtaca aagagcagcc 660
 gctcaagaca cctgggaaga aaaagaaagg caagcccgga aaacgcaagg agcaggaaaa 720
 gaaaaaacgg cgaactcgt ctgcctgggt agactctgga gtgactggga gtgggctaga 780
 aggggaccac ctgtctgaca cctccacaac gtcgctggag ctcgattcac ggaggcattg 840
 aaattttcag cagagacctt ccaaggacat attgcaggat tctgtaatag tgaacatatg 900
 gaaagtatta gaaatatita ttgtctgtaa atactgtaaa tgcattggaa taaaactgtc 960
 tccccattg ctctatgaaa ctgcacattg gtcattgtga atatttttt ttttgccaag 1020
 gctaattcaa ttattattat cacatttacc ataatttatt ttgtccattg atgtatttat 1080
 tttgtaaatg tatcttgggt ctgctgaatt tctatatttt ttgtaacata atgcacttta 1140
 gatatacata tcaagtatgt tgataaatga cacaatgaag tgtctctatt ttgtggttga 1200
 ttttaatgaa tgccataata taattatcca aattgatttt cctttgtgcc cgtaaaaata 1260

acagtatttt aaatttgtaa agaattgtcta ataaaatata atctaattac

1310

<210> 165

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 165

Met Gln Arg Arg Leu Val Gln Gln Trp Ser Val Ala Val Phe Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Leu Lys Arg Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly

35 40 45

Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile

50 55 60

Ala Glu Ile His Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser Glu Val Ser Pro

65 70 75 80

Asn Ser Lys Pro Ser Pro Asn Thr Lys Asn His Pro Val Arg Phe Gly

85 90 95

Ser Asp Asp Glu Gly Arg Tyr Leu Thr Gln Glu Thr Asn Lys Val Glu

100 105 110

Thr Tyr Lys Glu Gln Pro Leu Lys Thr Pro Gly Lys Lys Lys Lys Gly

115 120 125

Lys Pro Gly Lys Arg Lys Glu Gln Glu Lys Lys Lys Arg Arg Thr Arg

130 135 140

Ser Ala Trp Leu Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu Gly Asp

145 150 155 160

His Leu Ser Asp Thr Ser Thr Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser Arg Arg

165 170 175

His

<210> 166

<211> 177

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 166

Met Gln Arg Arg Leu Val Gln Gln Trp Ser Val Ala Val Phe Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Leu Lys Arg Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly

35 40 45

Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile

50 55 60

Ala Glu Ile His Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser Glu Val Ser Pro

65 70 75 80

Asn Ser Lys Pro Ser Pro Asn Thr Lys Asn His Pro Val Arg Phe Gly

	85		90		95										
Ser	Asp	Asp	Glu	Gly	Arg	Tyr	Leu	Thr	Gln	Glu	Thr	Asn	Lys	Val	Glu
	100						105						110		
Thr	Tyr	Lys	Glu	Gln	Pro	Leu	Lys	Thr	Pro	Gly	Lys	Lys	Lys	Lys	Gly
	115						120						125		
Lys	Pro	Gly	Lys	Arg	Lys	Glu	Gln	Glu	Lys	Lys	Lys	Arg	Arg	Thr	Arg
	130						135						140		
Ser	Ala	Trp	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Thr	Gly	Ser	Gly	Leu	Glu	Gly	Asp
145					150					155					160
His	Leu	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Leu	Glu	Leu	Asp	Ser	Arg	Arg
			165						170					175	

His

<210> 167

<211> 3362

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 167

cacaatgtat gcagcaggct cagtgtgagt gaactggagg cttctctaca acatgaccca	60
aaggagcatt gcaggtccta ttgtcaacct gaagtittgt actctcctgg ttgccttaag	120
ttcagaactc ccattcctgg gagctggagt acagcttcaa gacaatgggt ataattggatt	180
gctcattgca attaatcttc aggtacctga gaatcagaac ctcatctcaa acattaagga	240
aatgataact gaagcttcat ttacctaatt taatgctacc aagagaagag tatttttcag	300
aaatataaag attttaatac ctgccacatg gaaagctaataaataacagca aaataaaaca	360
agaatcataat gaaaaggcaa atgtcatagt gactgactgg tatggggcac atggagatga	420
tccatacacc ctacaataca gaggggtgtg aaaagaggga aaatacattc atttcacacc	480
taatttccta ctgaatgata acttaacagc tggctacgga tcacgaggcc gagtgtttgt	540
ccatgaatgg gccacactcc gttgggtgt gttcgtatgag tataacaatg acaaaccttt	600
ctacataaat gggcaaaatc aaattaaagt gacaagggtg tcatctgaca tcacaggcat	660
ttttgtgtgt gaaaaaggtc cttgccccca agaaaactgt attattagta agctttttaa	720
agaaggatgc acctttatct acaatagcac ccaaaatgca actgcatcaa taatgttcat	780
gcaaagttta tcttctgtgg ttgaattttg taatgcaagt acccacaacc aagaagcacc	840
aaacctacag aaccagatgt gcagcctcag aagtgcattg gatgtaatca cagactctgc	900
tgactttcac cacagcttcc ccatgaacgg gactgagctt ccacctcttc ccacattctc	960
gctttagtag gctgggtgaca aagtgggtctg tttagtgctg gatgtgtcca gcaagatggc	1020
agaggctgac agactccttc aactacaaca agccgcagaa ttttatttga tgcagattgt	1080
tgaaattcat accttcgtgg gcattgccag ttctgacagc aaaggagaga tcagagccca	1140
gctacaccaa attaacagca atgatgatg aaagttgctg gtttcataatg tgcaccacc	1200
tgtatcagct aaaacagaca tcagcatttg ttcagggctt aagaaaggat ttgaggtggt	1260
tgaaaaactg aatggaaaag cttatggctc tgtgatgata ttagtgacca gcggagatga	1320
taagcttctt ggcaattgct taccactgt gctcagcagt ggttcaacaa ttcactccat	1380
tgccctgggt tcatctgcag ccccaaatct ggaggaatta tcacgtctta caggaggttt	1440
aaagttcttt gtccagata tatcaaacct caatagcatg attgatgctt tcagtagaat	1500
ttcctctgga actggagaca ttttcagca acataatcag cttgaaagta caggtgaaaa	1560
tgtaaacct caccatcaat tgaaaaacac agtgactgtg gataaactg tgggcaacga	1620
cactatgttt ctagtacgt ggcaggccag tggctcctct gagattatat tatttgatcc	1680

tgatggacga aaatactaca caaataatTT tAtcaccaat ctaacttttc ggacagctag	1740
tctttggatt ccaggaacag ctaagcctgg gcactggact tacaccctga tgtgtttcca	1800
ccatgcaaaa ttattgacct ggaagctgta aaagtagaag aggaattgac cctatcttgg	1860
acagcacctg gagaagactt tgaTcagggc caggctacaa gctatgaaat aagaatgagt	1920
aaaagtctac agaataTcca agatgacttt aacaatgcta ttttagtaaa tacatcaaag	1980
cgaatcctc agcaagctgg catcagggag atatttacgt tctcacccca aatttcacg	2040
aatggacctg aacatcagcc aaatggagaa acacatgaaa gccacagaat ttaTgttgca	2100
atacgagcaa tggataggaa ctccTtacag tctgtgtat ctaacattgc ccaggcgct	2160
ctgtttattc cccccaattc tgaTcctgta cctgccagag attatcttat attgaaagga	2220
gttttaacag caatgggttt gataggaatc attTgcctta ttatagtTgt gacacatcat	2280
actttaagca ggaaaaagag agcagacaag aaagagaatg gaacaaaatt attataaata	2340
aataTccaaa gtgtcttctt tcttagatat aagacccatg gccttcgact acaaaaacat	2400
actaacaag tcaaattaac atcaaaactg tattaaaatg cattgagttt ttgtacaata	2460
cagataagat ttttacatgg tagatcaaca aattcttttt ggggtagat tagaaaacc	2520
ttacactttg gctatgaaca aataataaaa attattcttt aaagtaatgt ctttaaaggc	2580
aaagggagg gtaaagtgg accagtgtca aggaagttt gttttattga ggtggaaaaa	2640
tagccccaag cagagaaaag gagggtaggt ctgcattata actgtctgtg tgaagcaatc	2700
atttagttac ttgtattaat tttcttttc tccttatctg tgcagaacag gttgcttgtt	2760
tacaactgaa gatcatgcta tattcatat atgaagcccc taatgcaaag ctctttacct	2820
cttgctatTT tgttatatat attacagatg aaatctcact gctaatgctc agagatcttt	2880
tttactgta agaggtaacc ttaacaata tgggtattac ctttgtctct tcataccgtt	2940
tttatgacaa aggtctattg aatttatttg ttgtaaatt tctactocca tcaaagcagc	3000
tttctaagtt attgccttgg ttattatgga tgaTgttat agcccttata atgccttaac	3060
taaggaagaa aagatgttat tctgagtttg ttttaataca tatatgaaca tatagtttta	3120
ttcaattaaa ccaaagaaga ggtcagcagg gagatactaa cctttggaaa tgattagctg	3180
gctctgtttt ttggttaaat aagagtcttt aatctttct ccatcaagag ttacttacca	3240
agggcagggg aagggggata tagaggtcac aaggaaataa aaatcatctt tcatcttta	3300
ttttactcct tctcttatt ttttaaaag attatcgaa aataaaatca ttTgcctttt	3360
tt	3362

<210> 168

<211> 2784

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 168

tctgcatcca tattgaaaac ctgacacaat gtatgcagca ggctcagtgt gagtgaactg	60
gaggcttctc tacaacatga cccaaaggag cattgcaggt cctatttgca acctgaagtt	120
tgtgactctc ctggttgcct taagttcaga actcccatc ctgggagctg gagtacagct	180
tcaagacaat gggTataatg gattgctcat tgcaattaat cctcaggTac ctgagaatca	240
gaacctcatc tcaaacatta aggaatgat aactgaagct tcatTTTacc tatttaatgc	300
taccaagaga agagtatttt tcagaaatat aaagatttta atacctgcca catggaaagc	360
taataataac agcaaaataa aacaagaatc atatgaaaag gcaaatgtca tagtgactga	420
ctggTatggg gcacatggag atgatccata caccTtaca tacagagggT gtggaaaaga	480
gggaaaatac attcattTca cacctaattt cctactgaat gataactTaa cagctggcta	540
cggatcacga ggccgagtgt ttgtccatga atgggccac ctccgttggg gtgtgttcga	600
tgagtataac aatgacaaac cttTctacat aaatgggcaa aatcaaatta aagtgacaag	660

```

gtgttcatct gacatcacag gcatttttgt gtgtgaaaaa ggtccttgcc cccaagaaaa 720
ctgtattatt agtaagcttt ttaaagaagg atgcaccttt atctacaata gcacccaaaa 780
tgcaactgca tcaataatgt tcatgcaaag tttatcttct gtggttgaat ttgttaatgc 840
aagtaccacac aaccaagaag caccaaacct acagaaccag atgtgcagcc tcagaagtgc 900
atgggatgta atcacagact ctgctgactt tcaccacagc tttcccatga acgggactga 960
gcttccacct cctcccatat tctcgcttgt agaggctggt gacaaagtgg tctgtttagt 1020
gctggatgtg tccagcaaga tggcagaggc tgacagactc cttcaactac aacaagccgc 1080
agaattttat ttgatgcaga ttgttgaaat tcataccttc gtgggcattg ccagtttcga 1140
cagcaaagga gagatcagag ccagctaca ccaaattaac agcaatgatg atcgaaagtt 1200
gctggtttca tatctgcca cactgtatc agctaaaaca gacatcagca ttgttcagg 1260
gcttaagaaa ggatttgagg tggttgaaa actgaatgga aaagcttatg gctctgtgat 1320
gataattagt accagcgag atgataagct tcttggaat tgcttaccga ctgtgctcag 1380
cagtggttca acaattcact ccattgccct gggttcatct gcagcccaa atctggagga 1440
attatcacgt ctacaggag gtttaagtt cttgttcca gatatacaa actccaatag 1500
catgatgat gctttcagta gaatttcctc tggaactgga gacattttcc agcaacatat 1560
tcagcttgaa agtacagggtg aaaatgtcaa acctcaccat caattgaaaa acacagtgc 1620
tgtggataat actgtggga acgacactat gtttctagt acgtggcagg ccagtggctc 1680
tcttgagatt atattatttg atcctgatgg acgaaaatac tacacaaata atttatcac 1740
caatctaact tttcgacag ctagtctttg gattccagga acagctaagc ctgggcactg 1800
gacttacacc ctgaacaata cccatcttc tctgcaagcc ctgaaagtga cagtacctc 1860
tcgcgcctcc aactcagctg tgccccagc cactgtggaa gcctttgtgg aaagagacag 1920
cctccatttt cctcatctg tgatgattta tgccaatgtg aaacagggat tttatccat 1980
tcttaatgcc actgtcactg ccacagtga gccagagact ggagatcctg ttacgtgag 2040
actccttgat gatggagcag gtgctgatgt tataaaaaat gatggaattt actcgaggta 2100
tttttctcc tttgctgcaa atggtagata tagcttgaaa gtgcatgtca atcactctcc 2160
cagcataagc accccagccc actctattcc agggagtcac gctatgtatg taccaggtta 2220
cacagcaaac ggtaatatc agatgaatgc tccaaggaaa tcagtaggca gaaatgagga 2280
ggagcgaaag tggggcttta gccgagtcag ctgaggaggc tccttttcag tgctgggagt 2340
tccagctggc cccaccctg atgtgtttcc accatgcaaa attattgacc tggaaagctgt 2400
aaatagaaga ggaattgacc ctatcttggc cagcacctgg agaagacttt gatcagggcc 2460
aggctacaag ctatgaaata agaagtagta aaagtctaca gaatatcaa gatgacttta 2520
acaatgctat tttagtaaat acatcaaagc gaaatcctca gcaagctggc atcagggaga 2580
tatttacgtt ctaccccaa atttcacga atggacctga acatcagcca aatggagaaa 2640
cacatgaaag ccacagaatt tatgttgca tacgagcaat ggataggaac tccttacagt 2700
ctgctgtatc taacattgcc caggcgctc tgtttattcc cccaattct gatcctgtac 2760
ctgccagaga ttatcttata ttga 2784

```

<210> 169

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 169

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

1

5

10

15

Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly

20

25

30

Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn
 35 40 45
 Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met
 50 55 60
 Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val
 65 70 75 80
 Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn
 85 90 95
 Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln
 115 120 125
 Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn
 130 135 140
 Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg
 145 150 155 160
 Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu
 165 170 175
 Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys
 180 185 190
 Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys
 195 200 205
 Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu
 210 215 220
 Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile
 225 230 235 240
 Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser
 245 250 255
 Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu
 260 265 270
 Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser
 275 280 285
 Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu
 290 295 300
 Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser
 305 310 315 320
 Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu
 325 330 335
 Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala
 340 345 350
 Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn
 355 360 365
 Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val
 370 375 380
 Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe

385 390 395 400
 Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile
 405 410 415
 Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr
 420 425 430
 Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser
 435 440 445
 Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys
 450 455 460
 Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe
 465 470 475 480
 Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln
 485 490 495
 Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn
 500 505 510
 Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val
 515 520 525
 Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp
 530 535 540
 Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg
 545 550 555 560
 Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr
 565 570 575
 Tyr Thr Leu Met Cys Phe His His Ala Lys Leu Leu Thr Trp Lys Leu
 580 585 590
 <210> 170
 <211> 791
 <212> PRT
 <213> Homo sapien
 <400> 170
 Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly
 20 25 30
 Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn
 35 40 45
 Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met
 50 55 60
 Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val
 65 70 75 80
 Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn
 85 90 95
 Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln

115	120	125
Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn		
130	135	140
Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg		
145	150	155
Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu		
165	170	175
Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys		
180	185	190
Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys		
195	200	205
Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu		
210	215	220
Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile		
225	230	235
Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser		
245	250	255
Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu		
260	265	270
Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser		
275	280	285
Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu		
290	295	300
Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser		
305	310	315
Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu		
325	330	335
Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala		
340	345	350
Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn		
355	360	365
Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val		
370	375	380
Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe		
385	390	395
Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile		
405	410	415
Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr		
420	425	430
Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser		
435	440	445
Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys		
450	455	460
Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe		
465	470	475
		480

Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln
 485 490 495
 Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn
 500 505 510
 Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val
 515 520 525
 Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp
 530 535 540
 Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg
 545 550 555 560
 Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr
 565 570 575
 Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr
 580 585 590
 Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu
 595 600 605
 Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile
 610 615 620
 Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val
 625 630 635 640
 Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu
 645 650 655
 Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr
 660 665 670
 Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys
 675 680 685
 Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile
 690 695 700
 Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn
 705 710 715 720
 Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu
 725 730 735
 Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val
 740 745 750
 Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
 755 760 765
 Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Asn Arg Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu
 770 775 780
 Asp Ser Thr Trp Arg Arg Leu
 785 790

<210> 171

<211> 1491

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 171

```

cctcctgcc a gccaagt gaa gacatgctta cttcccttc accttccttc atgatgtggg 60
aagagtgtg caaccagcc ctagccaacg ccgcatgaga gggagtgtgc cgagggcttc 120
tgagaagggt tctctcatat ctgaaagaa gcgcttaaga tgtggcagcc cctcttcttc 180
aagtggctct tgtcctgttg ccttgggagt tctcaaatg ctgcagcagc ctccaccag 240
cctgaggatg acatcaatac acagaggaag aagagtcagg aaaagatgag agaagttaca 300
gactctcctg ggcgaccccg agagcttacc attcctcaga cttcttcaca tgggtgtaac 360
agatttgttc ctaaaagtaa agctctagag gccgtcaaat tggcaataga agccgggttc 420
caccatattg attctgcaca tgtttacaat aatgaggagc aggttggact ggccatccga 480
agcaagattg cagatggcag tgtgaagaga gaagacatat tctacacttc aaagctttgg 540
agcaattccc atcgaccaga gttggtccga ccagccttgg aaaggctact gaaaaatctt 600
caattggact atgttgacct ctatcttatt cttttccag tgtctgtaaa gccagggtgag 660
gaagtgatcc caaagatga aatggaaaa atactatttg acacagtggg tctctgtgcc 720
acatgggagg ccatggagaa gtgtaaagat gcaggattgg ccaagtccat cggggtgtcc 780
aacttcaacc acaggctgct ggagatgatc ctcaacaagc cagggtctca gtacaagcct 840
gtctgcaacc aggtggaatg tcatccttac ttcaaccaga gaaaactgct ggatttctgc 900
aagtcaaaag acattgttct ggttgcctat agtgctctgg gatcccatcg agaagaacca 960
tgggtggacc cgaactcccc ggtgctcttg gaggaccag tcctttgtgc cttggcaaaa 1020
aagcacaagc gaacccagc cctgattgcc ctgcgtacc agctgcagcg tggggtgtg 1080
gtcctggcca agagctacaa tgagcagcgc atcagacaga acgtgcaggt gttgaattc 1140
cagttgactt cagaggagat gaaagccata gatggcctaa acagaaatgt gcgatatttg 1200
acccttgata ttttgcctgg cccccctaat tatccatttt ctgatgaata ttaacatgga 1260
gggcattgca tgaggctgc cagaaggccc tgcgtgtgga tggtagacaca gaggatggct 1320
ctatgctggt gactggacac atgcctctg gttaaattct tcctgcttgg cgacttcagt 1380
aagctacagc taagcccatc ggccggaaaa gaaagacaat aattttgttt ttcattttga 1440
aaaaattaaa tgctctctcc taaagattct tcacctaaaa aaaaaaaaaa a 1491

```

<210> 172

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 172

```

Met Trp Gln Pro Leu Phe Phe Lys Trp Leu Leu Ser Cys Cys Pro Gly
 1           5           10          15
Ser Ser Gln Ile Ala Ala Ala Ala Ser Thr Gln Pro Glu Asp Asp Ile
          20          25          30
Asn Thr Gln Arg Lys Lys Ser Gln Glu Lys Met Arg Glu Val Thr Asp
          35          40          45
Ser Pro Gly Arg Pro Arg Glu Leu Thr Ile Pro Gln Thr Ser Ser His
          50          55          60
Gly Ala Asn Arg Phe Val Pro Lys Ser Lys Ala Leu Glu Ala Val Lys
65          70          75          80
Leu Ala Ile Glu Ala Gly Phe His His Ile Asp Ser Ala His Val Tyr
          85          90          95
Asn Asn Glu Glu Gln Val Gly Leu Ala Ile Arg Ser Lys Ile Ala Asp
          100         105         110
Gly Ser Val Lys Arg Glu Asp Ile Phe Tyr Thr Ser Lys Leu Trp Ser

```

115	120	125
Asn Ser His Arg Pro Glu Leu Val Arg Pro Ala Leu Glu Arg Ser Leu		
130	135	140
Lys Asn Leu Gln Leu Asp Tyr Val Asp Leu Tyr Leu Ile His Phe Pro		
145	150	155
Val Ser Val Lys Pro Gly Glu Glu Val Ile Pro Lys Asp Glu Asn Gly		
165	170	175
Lys Ile Leu Phe Asp Thr Val Asp Leu Cys Ala Thr Trp Glu Ala Met		
180	185	190
Glu Lys Cys Lys Asp Ala Gly Leu Ala Lys Ser Ile Gly Val Ser Asn		
195	200	205
Phe Asn His Arg Leu Leu Glu Met Ile Leu Asn Lys Pro Gly Leu Lys		
210	215	220
Tyr Lys Pro Val Cys Asn Gln Val Glu Cys His Pro Tyr Phe Asn Gln		
225	230	235
Arg Lys Leu Leu Asp Phe Cys Lys Ser Lys Asp Ile Val Leu Val Ala		
245	250	255
Tyr Ser Ala Leu Gly Ser His Arg Glu Glu Pro Trp Val Asp Pro Asn		
260	265	270
Ser Pro Val Leu Leu Glu Asp Pro Val Leu Cys Ala Leu Ala Lys Lys		
275	280	285
His Lys Arg Thr Pro Ala Leu Ile Ala Leu Arg Tyr Gln Leu Gln Arg		
290	295	300
Gly Val Val Val Leu Ala Lys Ser Tyr Asn Glu Gln Arg Ile Arg Gln		
305	310	315
Asn Val Gln Val Phe Glu Phe Gln Leu Thr Ser Glu Glu Met Lys Ala		
325	330	335
Ile Asp Gly Leu Asn Arg Asn Val Arg Tyr Leu Thr Leu Asp Ile Phe		
340	345	350
Ala Gly Pro Pro Asn Tyr Pro Phe Ser Asp Glu Tyr		
355	360	

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제공되는 서열;

(b) 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제공되는 서열의 상보적인 서열; 및

(c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오타이드 분자.

청구항 2

제1항에 따른 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산을 포함하는 펩타이드 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는, 분리된 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 따른 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드 분자.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 따른 분리된 폴리뉴클레오티드 분자를 포함하는 발현벡터.

청구항 5

제4항에 따른 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

청구항 6

제5항에 있어서, 이. 콜라이(E. coli), 효모, 포유류 세포주로 이루어진 그룹중에서 선택되는 숙주세포.

청구항 7

제2항에 따른 폴리펩티드 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제2항에 따른 폴리펩티드 및 비-특이적인 면역 반응 증강제를 포함하는 백신.

청구항 9

제8항에 있어서, 비-특이적인 면역 반응 증강제가 애췌번트인 백신.

청구항 10

제1항 또는 제3항에 따른 분리된 폴리뉴클레오티드 분자 및 비-특이적인 면역 반응 증강제를 포함하는 백신.

청구항 11

제10항에 있어서, 비-특이적인 면역 반응 증강제가 애췌번트인 백신.

청구항 12

(a) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164에 제시된 서열;

(b) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164의 서열에 상보적인 서열; 및

(c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 폐암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 13

(a) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164에 제시된 서열;

(b) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164의 서열에 상보적인 서열; 및

(c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드 및 비-특이적인 면역 반응 증강제를 포함하는, 폐암 치료용 백신.

청구항 14

(a) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164에 제시된 서열;

(b) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164의 서열에 상보적인 서열; 및

(c) 적당히 엄격한 조건하에서 (a) 또는 (b)의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 분자인 DNA 분자 및 비-특이적인 면역 반응 증강제를 포함하는, 폐암 치료용 백신.

청구항 15

제7항 또는 제12항에 따른 약제학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암의 진행을 억제하는 방법.

청구항 16

제8항, 제10항, 제13항 또는 제14항중 어느 한 항에 따른 백신의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암의 진행을 억제하는 방법.

청구항 17

제2항에 따른 폴리펩티드를 하나 이상 포함하는 융합 단백질.

청구항 18

제2항에 따른 폴리펩티드 및 공지된 폐 종양 항원을 포함하는 융합 단백질.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 따른 융합 단백질 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제17항 또는 제18항에 따른 융합 단백질 및 비-특이적인 면역 반응 증강제를 포함하는 백신.

청구항 21

제20항에 있어서, 비-특이적인 면역 반응 증강제가 애췌번트인 백신.

청구항 22

제19항에 따른 약제학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암의 진행을 억제하는 방법.

청구항 23

제20항에 따른 백신의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암의 진행을 억제하는 방법.

청구항 24

(a) 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171에 제시된 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 폐 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드에 결합할 수 있는 결합제와 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 샘플중에서 결합제에 결합하는 단백질 또는 폴리펩티드를 검출하여, 환자의 폐암을 검출하는 단계를 포함하는, 환자의 폐암 검출 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 결합제가 모노클로날 항체인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 결합제가 폴리클로날 항체인 방법.

청구항 27

(a) 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168, 171의 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 뉴클레오타이드 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 폐 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드에 결합할 수 있는 결합제와 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 샘플중에서 결합제에 결합하는 단백질 또는 폴리펩티드의 양을 측정하는 단계;

(c) (a) 및 (b)단계를 반복하는 단계; 및

(d) (b) 및 (c) 단계에서 검출된 폴리펩티드의 양을 비교하여, 환자의 폐암의 진행을 모니터링하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암의 진행을 모니터링하는 방법.

청구항 28

서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171에 제시된 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에 서열: 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 폐 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드에 결합하는 모노클로날 항체.

청구항 29

제28항에 따른 모노클로날 항체의 치료학적 유효량을 환자에 투여하는 것을 특징으로 하여, 환자의 폐암

의 진행을 억제하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 모노클로날 항체가 치료제에 접합된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

(a) 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;

(b) 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168, 171에 제시된 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 특이적인 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상 포함된 2개 이상의 올리고뉴클레오타이드 프라이머와 상기 샘플을 폴리머라제 연쇄 반응중에 접촉시키는 단계; 및

(c) 상기 샘플중에서 상기 올리고뉴클레오타이드 프라이머의 존재하에서 증폭되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 검출하여, 폐암을 검출하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 검출하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 10개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함하는 방법.

청구항 33

(a) 제28항에 따른 하나 이상의 모노클로날 항체; 및

(b) 검출 시약을 포함하는 진단 키트.

청구항 34

(a) 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164의 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 4, 5, 9, 14, 28, 31, 33, 50, 53, 56, 60, 70, 72, 75, 76, 79, 83, 85, 97-106, 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147 및 162-164와 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 폴리펩티드에 결합할 수 있는 하나 이상의 모노클로날 항체; 및

(b) 검출 시약을 포함하는 진단 키트.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 모노클로날 항체가 고정 지지체에 고정된 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 36

제35항에 있어서, 고정 지지체가 니트로셀룰로오즈, 라텍스 또는 플라스틱 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 37

제33항 또는 제34항에 있어서, 검출 시약이 결합제에 접합된 리포터 그룹을 포함하는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 38

제37항에 있어서, 결합제가 항-면역글로불린, 단백질 G, 단백질 A 및 렉틴으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 39

제37항에 있어서, 리포터 그룹이 방사능동위원소, 형광 그룹, 발광 그룹, 효소, 바이오틴, 염료 입자로 이루어진 그룹중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 40

서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산을 포함하는 펩타이드 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 하나 이상 포함된 2개 이상의 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 포함하는 진단 키트.

청구항 41

제40항에 있어서, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153,

154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 10개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 42

(a) 환자로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계;

(b) 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 펩 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브와 상기 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계; 및

(c) 상기 샘플중에서 상기 올리고뉴클레오타이드 프로브와 하이브리드를 형성할 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열을 검출하여, 환자의 폐암을 검출하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 검출하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 올리고뉴클레오타이드 프로브가 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 15개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 뉴클레오타이드 서열; 이의 상보적인 서열; 및 적당히 엄격한 조건하에서 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171의 서열과 하이브리드를 형성할 수 있는 서열로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 펩 단백질 또는 이의 변이체의 면역원성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 포함하는 진단 키트.

청구항 45

제44항에 있어서, 올리고뉴클레오타이드 프로브가 서열: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 및 171로 이루어진 그룹중에서 선택된 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 분자의 약 15개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 진단 키트.

청구항 46

(a) 환자로부터 말초 혈액 세포를 수득하는 단계;

(b) 제2항에 따른 하나 이상의 폴리펩티드의 존재하에서 세포를 배양하여, T 세포를 증식시키는 단계; 및

(c) 증식된 T 세포를 환자에 투여하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 치료하는 방법.

청구항 47

(a) 환자로부터 말초 혈액 세포를 수득하는 단계;

(b) 제1항에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드의 존재하에서 세포를 배양하여, T 세포를 증식시키는 단계; 및

(c) 증식된 T 세포를 환자에 투여하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 치료하는 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, T 세포를 배양하는 단계를 1회 이상 반복하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제46 또는 제47항에 있어서, (a) 단계에 말초 혈액 세포로부터 T 세포를 분리하는 단계가 추가로 포함되고, (b) 단계에서 배양된 세포가 T 세포인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제46항 또는 제47항에 있어서, (a) 단계에 말초 혈액 세포로부터 CD4+ 세포 또는 CD8+ 세포를 분리하는 단계가 추가로 포함되고, (b) 단계에서 증식된 세포가 CD4+ 또는 CD8+ T세포인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제46항 또는 제47항에 있어서, (b) 단계에 상기 폴리펩티드의 존재하에서 증식된 하나 이상의 T 세포를 클로닝하는 단계가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제2항에 따른 폴리펩티드의 존재하에서 증식된 T 세포와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 환자의 폐암 치료용 조성물.

청구항 53

제1항에 따른 폴리뉴클레오타이드의 존재하에서 증식된 T 세포와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함

하는, 환자의 폐암 치료용 조성물.

청구항 54

- (a) 제2항에 따른 하나 이상의 폴리펩티드의 존재하에서 항원-제공 세포를 배양하는 단계; 및
- (b) 배양된 항원-제공 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 치료하는 방법.

청구항 55

- (a) 제1항에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오티드의 존재하에서 항원-제공 세포를 배양하는 단계; 및
- (b) 배양된 항원-제공 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 환자의 폐암을 치료하는 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 항원-제공 세포가 수지상 세포 및 대식세포로 이루어진 그룹중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제2항에 따른 폴리펩티드의 존재하에서 배양된 항원-제공 세포와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 환자의 폐암 치료용 조성물.

청구항 58

제1항에 따른 폴리뉴클레오티드의 존재하에서 배양된 항원-제공 세포와 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 환자의 폐암 치료용 조성물.