

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2022-0003801**(43) 공개일자** 2022년01월11일**(51) 국제특허분류(Int. Cl.)****C12N 15/85** (2006.01) **C12N 15/86** (2006.01)**(52) CPC특허분류****C12N 15/85** (2013.01)**C12N 15/86** (2013.01)**(21) 출원번호** 10-2020-0081471**(22) 출원일자** 2020년07월02일

심사청구일자 2020년07월02일

**(71) 출원인****연세대학교 산학협력단**

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

**(72) 발명자****박현우**

서울특별시 서대문구 통일로25길 30, 107동 905호 (홍제동, 홍제한양아파트)

**지현영**

서울특별시 강남구 삼성로51길 37, 113동 702호(대치동, 래미안 대치 팰리스(1단지))

**허현빈**

인천광역시 계양구 형제봉길 50, 202동 603호(굴현동, 계양센트레빌2단지)

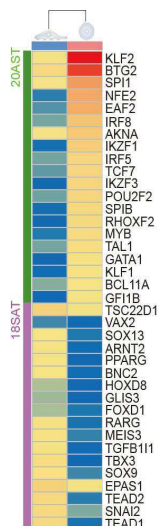
**(74) 대리인****특허법인 피씨알**

전체 청구항 수 : 총 15 항

**(54) 발명의 명칭 세포의 부착 의존성 조절용 조성물****(57) 요약**

본 발명은 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물 및 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 배양하고자 하는 목적 세포의 부착 의존성을 인위적으로 변경하고 필요에 따라 변형된 표현형을 간단하게 되돌릴 수 있다. 이에, 본 발명은 배양 목적 및 환경에 알맞게 세포 표현형을 최적의 상태로 변경하고 원하는 시점에 다시 되돌림으로써 재조합 단백질 생산용 숙주세포 뿐 아니라 치료용 면역세포 및 줄기세포를 비롯한 다양한 목적 세포의 배양 효율을 극대화할 수 있다.

**대표도** - 도1g

(52) CPC특허분류  
C12N 2740/15043 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711131444                          |
| 과제번호        | 2020M3F7A1094089                    |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                           |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                              |
| 연구사업명       | 과학난제도전융합연구개발(R&D)                   |
| 연구과제명       | AST 패러다임 개척을 통한 암전이 제어인자 발굴 및 기능 연구 |
| 기 여 율       | 1/1                                 |
| 과제수행기관명     | 연세대학교                               |
| 연구기간        | 2021.01.01 ~ 2021.12.31             |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

IKZF1, KLF1, IRF8, BTG2, SPIB, GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2, POU2F2, KLF2, SP11, NFE2, AKNA, IRF5, TCF7, RHOXF2, MYB, BCL11A 및 GFI1B로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 IKZF1 및 KLF1 유전자의 뉴클레오타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 조성물은 IRF8, BTG2 및 SPIB 유전자의 뉴클레오타이드를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 조성물은 GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2 및 POU2F2 유전자의 뉴클레오타이드를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 TSC22D1, VAX2, SOX13, ARNT2, PPARG, BNC2, HOXD8, GLIS3, FOXD8, RARG, MEIS3, TGFB111, TBX3, SOX9, EPAS1, TEAD2, SNA12 및 TEAD1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 억제제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드는 Tet 억제 단백질(Tet Repressor Protein, TetR)을 발현하는 유전자 전달체에 삽입되어 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 7

TSC22D1, VAX2, SOX13, ARNT2, PPARG, BNC2, HOXD8, GLIS3, FOXD8, RARG, MEIS3, TGFB111, TBX3, SOX9, EPAS1, TEAD2, SNA12 및 TEAD1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물.

#### 청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 조성물은 IKZF1, KLF1, IRF8, BTG2, SPIB, GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2, POU2F2, KLF2, SP11, NFE2, AKNA, IRF5, TCF7, RHOXF2, MYB, BCL11A 및 GFI1B로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유

전자의 발현 억제제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드는 Tet 억제 단백질(Tet Repressor Protein, TetR)을 발현하는 유전자 전달체에 삽입되어 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 조성물을 세포에 도입하는 단계를 포함하는 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진 방법.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 방법은 상기 세포에 테트라사이클린(tetracycline) 또는 이의 유도체를 처리하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 테트라사이클린(tetracycline)의 유도체는 독시사이클린(doxycycline)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 13

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 조성물을 세포에 도입하는 단계를 포함하는 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진 방법.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 방법은 상기 세포에 테트라사이클린(tetracycline) 또는 이의 유도체를 처리하는 단계를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 테트라사이클린(tetracycline)의 유도체는 독시사이클린(doxycycline)인 것을 특징으로 하는 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 세포의 부착 의존성을 변환하는 인자 및 이를 이용한 세포의 부착 의존성을 변환 또는 조절하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 1982년 대장균(*Escherichia coli*)를 이용하여 생산한 재조합 인슐린이 FDA 승인을 받으면서 재조합 단백질 의약

품의 시대가 열렸다. 초기 재조합 단백질 의약품은 목적 단백질을 코딩하는 유전자가 삽입된 *E. coli*를 통해 생산된 제품이 대부분이었으나, 단백질 의약품들은 활성화된 형태로 제조되어야 했기 때문에 단백질의 당수식화(Glycosylation)에 따른 적절한 단백질 폴딩(Folding)이 요구되었음에도 원핵생물인 *E. coli*에서는 이러한 과정이 진행될 수 없었다. 따라서, CHO (Chinese Hamster Ovary) 세포를 비롯한 여러 설치류 혹은 인간 유래 세포들을 숙주 세포로 사용함으로써 이러한 문제점을 극복하고자 하였고, 부착성 세포를 배양할 때 발생하는 공간적 한계를 극복하기 위해 부유 상태로 배양(Suspension culture)할 수 있도록 공학적으로 가공하는 기술이 개발되고 있다. 그러나, 동물세포를 재조합 단백질 생산용 숙주 세포로 사용하기 위해서는 당수식화 오류 및 아노이키스(Anoikis)에 따른 단백질 생산성 악화 문제를 개선하기 위한 추가 공정이 요구되었고, 이로 인해 단백질 생산 공정의 시간과 비용이 현저히 증가하였다. 또한, 목적 단백질의 재조합적 생산을 위해 부유 세포를 사용하는 것은 부착 세포를 사용하는 경우에 비해 까다로운 공정이 요구되는데, 이미 부유 상태로 가공된 세포주는 다시 부착 세포로 전환될 수 없기 때문에 단백질 의약품의 재조합적 생산 공정 전반의 비효율성을 초래하게 된다. 따라서, 특정 세포를 원래 표현형과 달리 부유 상태 또는 부착상태로 인위적으로 전환시키고, 이를 다시 원하는 시점에 가역적으로 복귀시키는 것이 가능하다면 세포 배양의 효율성이 혁신적으로 개선될 것으로 기대되고 있다.

[0005] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 대한민국 출원 제10-2011-0004016호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 부유 상태 또는 부착 상태에서만 생존 및 성장할 수 있는 세포 고유의 부착 의존성을 인위적으로 변경함으로써 배양 목적 및 환경에 최적화된 세포 표현형을 수득하고 필요에 따라 원하는 시점에 변형된 표현형을 가역적으로 간편하게 되돌림으로써 궁극적으로 세포의 배양 효율을 극대화하기 위한 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들이 발굴한 특정 유전자가 부유성 세포 또는 부착성 세포에서만 배타적으로 발현될 뿐 아니라 이들의 인위적인 도입 또는 발현 억제를 통해 부착성 세포가 부유 배양 하에서도 사멸하지 않거나 반대로 부유성 세포가 부착 배양 하에서 정상적으로 성장, 증식할 수 있음을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0009] 따라서 본 발명의 목적은 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물 및 이를 이용한 세포의 부유 배양 효율 증진 방법을 제공하는 데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물 및 이를 이용한 세포의 부착 배양 효율 증진 방법을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

### 과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 IKZF1, KLF1, IRF8, BTG2, SPIB, GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2, POU2F2, KLF2, SP11, NFE2, AKNA, IRF5, TCF7, RHOXF2, MYB, BCL11A 및 GF11B로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상

의 유전자의 뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물을 제공한다.

- [0015] 본 발명자들은 부유 상태 또는 부착 상태에서만 생존 및 성장할 수 있는 세포 고유의 부착 의존성을 인위적으로 변경함으로써 배양 목적 및 배양 환경에 최적화된 세포 표현형을 수득하고 필요에 따라 원하는 시점에 변형된 표현형을 가역적으로 간편하게 되돌림으로써 궁극적으로 세포의 배양 효율을 극대화하기 위한 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 상기 나열된 유전자가 부유성 세포에서만 배타적으로 발현될 뿐 아니라 이들의 인위적인 도입을 통해 부착성 세포가 부유 배양 하에서도 사멸하지 않고 정상적으로 성장, 증식할 수 있음을 발견하였다.
- [0016] 본 명세서에서 용어 “뉴클레오타이드”는 DNA(gDNA 및 cDNA) 그리고 RNA 분자를 포괄적으로 포함하는 의미를 가진다. 핵산 분자의 기본 구성단위인 뉴클레오타이드는 자연의 뉴클레오타이드 뿐만 아니라, 당 또는 염기 부위가 변형된 유사체 (analogue)도 포함한다. 본 발명에서 발현량을 측정하고자 하는 뉴클레오타이드 서열은 첨부한 서열목록에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 한정되지 않음은 당업자에게 명확하다. 뉴클레오타이드에서의 변이는 단백질에서 변화를 가져오지 않는 것도 있는데, 이러한 핵산은 기능적으로 균등한 코돈, 코돈의 축퇴성에 의해 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈, 또는 생물학적으로 균등한 아미노산을 코딩하는 코돈을 가지는 핵산분자를 모두 포괄한다.
- [0017] 상술한 생물학적 균등 활성을 갖는 변이를 고려한다면, 본 발명에서 발현량을 측정하고자 하는 뉴클레오타이드는 상기 나열된 유전자의 공지된 서열과 실질적인 동일성(substantial identity)을 나타내는 서열도 포함하는 것으로 해석된다. 상기의 실질적인 동일성은, 상기 공지된 유전자의 서열과 임의의 다른 서열을 최대한 대응되도록 얼라인하고, 당업계에서 통상적으로 이용되는 알고리즘을 이용하여 얼라인된 서열을 분석한 경우에, 최소 70%의 상동성, 구체적으로는 80%의 상동성, 보다 구체적으로는 90%의 상동성, 가장 구체적으로는 95%의 상동성을 나타내는 서열을 의미한다. 서열비교를 위한 얼라인먼트 방법은 당업계에 공지되어 있다. 얼라인먼트에 대한 다양한 방법 및 알고리즘은 Huang et al., *Comp. Appl. BioSci.* 8:155-65(1992) and Pearson et al., *Meth. Mol. Biol.* 24:307-31(1994)에 개시되어 있다. NCBI Basic Local Alignment Search Tool(BLAST)(Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-10(1990))은 NCBI(National Center for Biological Information) 등에서 접근 가능하며, 인터넷 상에서 blastp, blasm, blastx, tblastn 및 tblastx와 같은 서열 분석 프로그램과 연동되어 이용할 수 있다.
- [0018] 본 명세서에서 용어 “부유배양(suspension culture)”은 배양대상의 세포를 기질(substrate) 등에 고정시키지 않은 채로 배양액 내에서 부유(floating)하는 상태로 배양하는 것을 말한다. 부착(adhesion) 의존성인 세포는 부유배양 시에 세포 응집을 일으키며, 이러한 응집에 포함되지 못하고 홀로 부유하는 세포는 세포사(apoptosis)를 유발하여 사멸하게 되므로 세포는 그 부착 특성에 맞는 환경이 조성되어야 한다.
- [0019] 본 명세서에서 용어 “세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물”은 세포를 부유 상태로 배양할 경우 세포의 생존성, 분화, 성장, 증식, 기타 생물학적 기능이 정상적이거나, 보다 향상되거나, 혹은 적어도 감소하지 않도록 하는 조성물을 의미한다. 따라서 본 발명의 조성물을 처리하는 목적 세포에는 부유 배양 특성을 가지는 세포(부유성 세포, suspension cell), 부착 배양 특성을 가지는 세포(부착성 세포, adherent cell), 혹은 부착 의존성(anchorage-dependency)이 불분명한 세포가 모두 포함된다. 이중 부착성 세포를 대상으로 하는 본 발명의 조성물을 사용하는 경우 본 발명의 조성물은 “부착-부유 전이(adherent-suspension transition, AST)용 조성물” 또는 “부착 의존성 리프로그래밍용 조성물”로 표현될 수도 있다.
- [0020] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 IKZF1 및 KLF1 유전자의 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0021] 본 발명의 보다 구체적으로는 본 발명의 조성물은 IRF8, BTG2 및 SPIB 유전자의 뉴클레오타이드를 추가적으로 포함하며, 가장 구체적으로는 GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2 및 POU2F2 유전자의 뉴클레오타이드를 추가적으로 포함함으로써 총 10개의 유전자를 포함한다.
- [0023] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 TSC22D1, VAX2, SOX13, ARNT2, PPARG, BNC2, HOXD8, GLIS3, FOXD8, RARG, MEIS3, TGFB111, TBX3, SOX9, EPAS1, TEAD2, SNA12 및 TEAD1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 억제제를 추가적으로 포함한다.
- [0024] 본 발명자들은 부유성 세포에서 배타적으로 발현되는 유전자 뿐 아니라, 부착성 세포에서 배타적으로 발현되는

18개의 유전자를 발굴하고, 이들의 발현 억제를 통해 목적 세포의 부유 특성이 보다 강화될 수 있음을 발견하였다.

- [0025] 본 명세서에서 용어 “발현 억제제”는 타겟 유전자의 활성 또는 발현의 저하를 야기시키는 물질을 의미하며, 이에 의해 타겟 유전자의 활성 또는 발현이 탐지 불가능해지거나 무의미한 수준으로 존재하게 되는 경우 뿐 아니라, 타겟 유전자의 생물학적 기능이 유의하게 저하될 수 있을 정도로 활성 또는 발현을 저하시키는 물질을 의미한다.
- [0026] 타겟 유전자의 억제제는 예를 들어 당업계에 이미 그 서열이 공지된 상기 18개 유전자의 발현을 유전자 수준에서 억제하는 shRNA, siRNA, miRNA, 리보자임(ribozyme), PNA(peptide nucleic acids), 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 타겟 유전자를 인식하는 가이드 RNA를 포함하는 CRISPR 시스템과, 단백질 수준에서 억제하는 항체 또는 앵타머 뿐 아니라, 이들의 활성을 억제하는 화합물, 펩타이드 및 천연물을 포함하나, 이에 제한되지 않고 당업계에 공지된 모든 유전자 및 단백질 수준의 억제수단이 사용될 수 있다.
- [0027] 본 명세서에서 용어 “shRNA(small hairpin RNA)”는 *in vivo* 상에서 스템-루프(stem-loop) 구조를 이루는 단일 가닥으로 50-70개로 구성된 뉴클레오타이드로서, RNA 간섭을 통해 타겟 유전자의 발현을 억제하기 위한 타이트한 헤어핀 구조를 만드는 RNA 서열을 의미한다. 통상적으로 5-10개의 뉴클레오타이드의 루프 부위 양쪽으로 상보적으로 19-29개의 뉴클레오타이드의 긴 RNA가 염기쌍을 이루어 이중가닥의 스템을 형성하며, 언제나 발현되도록 하기 위하여 U6 프로모터를 포함하는 벡터를 통해 세포 내로 형질도입되며 대개 딸세포로 전달되어 타겟 유전자의 발현억제가 유전되도록 한다.
- [0028] 본 명세서에서 용어 “siRNA”는 특정 mRNA의 절단(cleavage)을 통하여 RNAi(RNA interference) 현상을 유도할 수 있는 짧은 이중사슬 RNA를 의미한다. 타겟 유전자의 mRNA와 상동인 서열을 가지는 센스 RNA 가닥과 이와 상보적인 서열을 가지는 안티센스 RNA 가닥으로 구성된다. 전체 길이는 10 내지 100 염기, 바람직하게는 15 내지 80 염기, 가장 바람직하게는 20 내지 70 염기이고, 타겟 유전자의 발현을 RNAi 효과에 의하여 억제할 수 있는 것이면 평활(blunt)말단 혹은 점착(cohesive) 말단 모두 가능하다. 점착 말단 구조는 3 말단 돌출한 구조와 5 말단 쪽이 돌출한 구조 모두 가능하다.
- [0029] 본 명세서에서 용어 “miRNA(microRNA)”는 세포내에서 발현되지 않는 올리고뉴클레오타이드로서 짧은 스템-루프 구조를 가지면서 타겟 유전자의 mRNA와 상보적인 결합을 통하여 타겟 유전자 발현을 억제하는 단일 가닥 RNA 분자를 의미한다.
- [0030] 본 명세서에서 용어 “리보자임(ribozyme)”은 RNA의 일종으로 특정한 RNA의 염기 서열을 인식하여 자체적으로 이를 절단하는 효소와 같은 기능을 가진 RNA 분자를 의미한다. 리보자임은 타겟 mRNA 가닥의 상보적인 염기서열로 특이성을 가지고 결합하는 영역과 타겟 RNA를 절단하는 영역으로 구성된다.
- [0031] 본 명세서에서 용어 “PNA(Peptide nucleic acid)”는 핵산과 단백질의 성질을 모두 가지면서 DNA 또는 RNA와 상보적으로 결합이 가능한 분자를 의미한다. PNA는 자연계에서는 발견되지 않고 인공적으로 화학적인 방법으로 합성되며, 상보적인 염기 서열의 천연 핵산과 혼성화(hybridization)를 통해 이중가닥을 형성하여 타겟 유전자의 발현을 조절한다.
- [0032] 본 명세서에서 용어 “안티센스 올리고뉴클레오타이드”는 특정 mRNA의 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열로서 타겟 mRNA 내의 상보적 서열에 결합하여 이의 단백질로의 번역, 세포질내로의 전위(translocation), 성숙(maturation) 또는 다른 모든 전체적인 생물학적 기능에 대한 필수적인 활성을 저해하는 핵산 분자를 의미한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 효능을 증진시키기 위하여 하나 이상의 염기, 당 또는 골격(backbone)의 위치에서 변형될 수 있다(De Mesmaeker et al., *Curr Opin Struct Biol.*, 5(3):343-55, 1995). 올리고뉴클레오타이드 골격은 포스포로티오에이트, 포스포트리에스테르, 메틸 포스포네이트, 단쇄 알킬, 시클로알킬, 단쇄 헤테로아토믹, 헤테로시클릭 당솔포네이 등으로 변형될 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따르면, 본 발명의 발현 억제제는 상기 유전자들이 코딩하는 단백질의 활성을 저해하는 특이적 항체일 수 있다. 목적 단백질을 특이적으로 인식하는 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체이며, 바람직하게는 모노클로날 항체이다.
- [0034] 본 발명의 항체는 당업계에서 통상적으로 실시되는 방법들, 예를 들어, 융합 방법(Kohler and Milstein, *European Journal of Immunology*, 6:511-519 (1976)), 재조합 DNA 방법(미국 특허 제4,816,567호) 또는 과아지 항체 라이브러리 방법(Clackson et al, *Nature*, 352:624-628(1991) 및 Marks et al, *J. Mol. Biol.*, 222:58, 1-597(1991))에 의해 제조될 수 있다. 항체 제조에 대한 일반적인 과정은 Harlow, E. and Lane, D., *Using*

*Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York, 1999; 및 Zola, H., *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1984에 상세하게 기재되어 있다.

- [0035] 본 발명은 항체 대신 목적 단백질에 특이적으로 결합하는 앵타머를 이용하여 이의 활성을 억제할 수도 있다. 본 명세서에서 용어 “앵타머”는 특정 표적물질에 높은 친화력과 특이성으로 결합하는 단일 줄기의(single-stranded) 핵산(RNA 또는 DNA) 분자 또는 펩타이드 분자를 의미한다. 앵타머의 일반적인 내용은 Hoppe-Seyler F, Butz K "Peptide aptamers: powerful new tools for molecular medicine". *J Mol Med.* 78(8):426-30(2000); Cohen BA, Colas P, Brent R. "An artificial cell-cycle inhibitor isolated from a combinatorial library". *Proc Natl Acad Sci USA.* 95(24):14272-7(1998)에 상세하게 개시되어 있다.
- [0037] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 뉴클레오타이드는 Tet 억제 단백질(Tet Repressor Protein, TetR)을 발현하는 유전자 전달체에 삽입되어 있다.
- [0038] 본 발명에 따르면, 본 발명의 뉴클레오타이드는 TetR을 발현하는 유전자 전달체에 삽입됨으로써 발현이 차단된 상태로 숙주세포 내에 존재하다가 테트라사이클린 또는 이의 유도체, 예를 들어 독시사이클린(doxycycline)의 존재 하에서만 선택적으로 발현될 수 있다. 따라서, 본 발명은 뉴클레오타이드의 도입 후 부유성 세포와 부착성 세포 간의 표현형을 원하는 시점에 독시사이클린 처리를 통해 가역적으로 신속하게 전환할 수 있다.
- [0039] 본 명세서에서 용어 “유전자 전달체”는 원하는 유전자를 대상 세포에 도입하여 발현시키기 위한 매개체를 의미한다. 이상적인 유전자 전달체는 전달 유전자 발현으로 인한 표현형 변화 이외의 부차적인 표현형 변화 기타 세포의 본래적 기능에 영향을 미치지 않으면서 대량생산에 용이하고 효율적으로 유전자를 전달할 수 있어야 한다.
- [0040] 본 명세서에서 용어 “유전자 전달”은 외래 유전자가 세포 내로 운반, 삽입되어 숙주 세포 내에서 발현될 수 있는 상태에 놓이는 것을 의미하며, 유전자의 세포내 침투(transduction)와 동일한 의미를 가진다. 조직 수준에서, 용어 “유전자 전달”은 유전자의 확산(spread)과 동일한 의미를 가진다. 따라서, 본 발명의 유전자 전달체는 유전자 침투 시스템 및 유전자 확산 시스템으로도 표현될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 유전자 전달체를 제조하기 위해, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 적합한 발현 컨스트럭트(expression construct) 내에 존재할 수 있다. 상기 발현 컨스트럭트에서, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 프로모터에 작동적으로 연결되는 것이 바람직하다. 본 명세서에서, 용어 “작동적으로 결합된”은 핵산 발현 조절 서열(예: 프로모터, 시그널 서열, 또는 전사조절인자 결합 위치의 어레이)과 다른 핵산 서열사이의 기능적인 결합을 의미하며, 이에 의해 상기 조절 서열은 상기 다른 핵산 서열의 전사 및/또는 해독을 조절하게 된다. 본 발명에 있어서, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열에 결합된 프로모터는, 구체적으로는 동물세포, 보다 구체적으로는 포유동물 세포에서 작동하여 타겟 유전자의 전사를 조절할 수 있는 것으로서, 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터 및 포유동물 세포의 지놈으로부터 유래된 프로모터를 포함하며, 예컨대 CMV(포유동물 사이토 메갈로 바이러스) 프로모터, 아데노바이러스 후기 프로모터, 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터, SV40 프로모터, HSV의 *tk* 프로모터, RSV 프로모터, EF1 알파 프로모터, 메탈로티오닌 프로모터, 베타-액틴 프로모터, 인간 IL-2 유전자의 프로모터, 인간 IFN 유전자의 프로모터, 인간 IL-4 유전자의 프로모터, 인간 림프톡신 유전자의 프로모터 및 인간 GM-CSF 유전자의 프로모터, U6 프로모터를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명의 유전자 전달체는 통상적인 유전자 전달에 이용되는 모든 유전자 전달 시스템에 적용될 수 있으며, 구체적으로는 플라스미드, 아데노바이러스(Lockett LJ, et al., *Clin. Cancer Res.* 3:2075-2080(1997)), 아데노-관련 바이러스(Adeno-associated viruses: AAV, Lashford LS., et al., *Gene Therapy Technologies, Applications and Regulations* Ed. A. Meager, 1999), 레트로바이러스(Gunzburg WH, et al., *Retroviral vectors. Gene Therapy Technologies, Applications and Regulations* Ed. A. Meager, 1999), 렌티바이러스(Wang G. et al., *J. Clin. Invest.* 104(11):R55-62(1999)), 헤르페스 심플렉스 바이러스(Chamber R., et al., *Proc. Natl. Act. Sci USA* 92:1411-1415(1995)), 배시니아 바이러스(Puhlmann M. et al., *Human Gene Therapy* 10:649-657(1999)), 리포좀(Methods in Molecular Biology, Vol 199, S.C. Basu and M. Basu (Eds.), Human Press 2002) 또는 니오솜에 적용될 수 있다. 가장 구체적으로는, 본 발명의 유전자 전달체는 본 발명의 뉴클레오타이드 분자를 렌티바이러스에 적용하여 제조된다.
- [0043] 본 발명에서, 유전자 전달체가 바이러스 벡터에 기초하여 제작된 경우에는, 상기 접촉시키는 단계는 당업계에

공지된 바이러스 감염 방법에 따라 실시된다. 바이러스 벡터를 이용한 숙주 세포의 감염은 상술한 인용문헌에 기재되어 있다.

- [0044] 본 발명에서 유전자 전달체가 내이키드(naked) 재조합 DNA 분자 또는 플라스미드인 경우에는, 미세 주입법(Capecci, M.R., *Cell*, 22:479(1980); 및 Harland와 Weintraub, *J. Cell Biol.* 101:1094-1099(1985)), 칼슘 포스페이트 침전법(Graham, F.L. et al., *Virology*, 52:456(1973); 및 Chen과 Okayama, *Mol. Cell. Biol.* 7:2745-2752(1987)), 전기 천공법(Neumann, E. et al., *EMBO J.*, 1:841(1982); 및 Tur-Kaspa et al., *Mol. Cell Biol.*, 6:716-718(1986)), 리포좀-매개 형질감염법(Wong, T.K. et al., *Gene*, 10:87(1980); Nicolau, etene, *Biochim. Biophys. Acta*, 721:185-190(1982); 및 Nicolau et al., *Methods Enzymol.*, 149:157-176(1987)), DEAE-텍스트란 처리법(Gopal, *Mol. Cell Biol.*, 5:1188-1190(1985)), 및 유전자 밤바드먼트(Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:9568-9572(1990)) 방법에 의해 유전자를 세포내로 이입시킬 수 있다.
- [0045] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 TSC22D1, VAX2, SOX13, ARNT2, PPARG, BNC2, HOXD8, GLIS3, FOXD8, RARG, MEIS3, TGFB111, TBX3, SOX9, EPAS1, TEAD2, SNA12 및 TEAD1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 뉴클레오타이드를 유효성분으로 포함하는 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물을 제공한다.
- [0046] 본 명세서에서 용어 “세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물”은 세포를 부착 상태로 배양할 경우 세포의 생존성, 분화, 성장, 증식, 기타 생물학적 기능이 정상적이거나, 보다 향상되거나, 혹은 적어도 감소하지 않도록 하는 조성물을 의미한다. 따라서 본 발명의 조성물을 처리하는 목적 세포에는 부유성 세포, 부착성 세포, 혹은 부착 의존성이 불분명한 세포가 모두 포함된다. 이중 부유성 세포를 대상으로 하는 경우 본 발명의 조성물은 “부유-부착 전이(suspension-adherent transition, SAT)용 조성물” 또는 “부착 의존성 리프로 그래밍용 조성물”로 표현될 수도 있다.
- [0047] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 IKZF1, KLF1, IRF8, BTG2, SPIB, GATA1, IKZF3, TAL1, EAF2, POU2F2, KLF2, SP11, NFE2, AKNA, IRF5, TCF7, RHOX2, MYB, BCL11A 및 GF11B로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 억제제를 추가적으로 포함한다.
- [0048] 본 발명에서 사용되는 발현 억제제의 의미에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물을 세포에 도입하는 단계를 포함하는 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진 방법을 제공한다.
- [0050] 본 발명에서 사용되는 세포의 부유배양 효율 증진용 조성물과, 유전자 전달체를 이용하여 이들을 목적 세포에 도입하는 일반적인 방법에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.
- [0051] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 상기 세포에 테트라사이클린(tetracycline) 또는 이의 유도체를 처리하는 단계를 추가적으로 포함한다. 보다 구체적으로는, 상기 테트라사이클린(tetracycline)의 유도체는 독시사이클린(doxycycline)이다.
- [0052] 상술한 바와 같이, 본 발명의 뉴클레오타이드가 TetR을 발현하는 유전자 전달체에 삽입되어 숙주세포에 형질도입될 경우, 발현이 차단된 상태로 존재하다가 테트라사이클린 또는 이의 유도체, 구체적으로는 독시사이클린을 투여함으로써 발현이 개시할 수 있다. 이와 같이 효율적인 배양을 결정하는 세포의 가장 중요한 표현형이 항생제의 투여만으로 간단하고 신속하게 스위치-온/오프가 될 수 있다는 점이 본 발명의 또 다른 이점이다.
- [0053] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상술한 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진용 조성물을 세포에 도입하는 단계를 포함하는 세포의 부착 배양(adhesion culture) 효율 증진 방법을 제공한다.
- [0054] 본 발명에서 사용되는 세포의 부착 배양 효율 증진용 조성물과, 유전자 전달체를 이용하여 이들을 목적 세포에 도입하는 일반적인 방법에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

## 발명의 효과

- [0056] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0057] (a) 본 발명은 세포의 부유 배양(suspension culture) 효율 증진용 조성물 및 세포의 부착 배양(adhesion

culture) 효율 증진용 조성물을 제공한다.

[0058] (b) 본 발명은 배양하고자 하는 목적 세포의 부착 의존성을 인위적으로 변경하고 필요에 따라 변형된 표현형을 간단하게 되돌릴 수 있다.

[0059] (c) 본 발명은 배양 목적 및 환경에 알맞게 세포 표현형을 최적의 상태로 변경하고 원하는 시점에 다시 되돌림으로써 재조합 단백질 생산용 숙주세포 뿐 아니라 치료용 면역세포 및 줄기세포를 비롯한 다양한 목적 세포의 배양 효율을 극대화할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 ENCODE 데이터베이스로부터 부착 세포 및 부유 세포 간 상호 배타적으로 발현되는 유전자를 AST 및 SAT 후보로 선정하는 과정을 보여주는 그림이다. 도 1a는 부착 세포 및 부유 세포의 131개의 ENCODE 데이터베이스의 분석 전략을 요약한 모식도이다. 도 1b는 부유 세포에서 고발현되거나 저발현되는 유전자의 볼케이노 플롯을 보여준다. 도 1c는 도 1b의 볼케이노 플롯에서 붉은 점 중 선정된 유전자들의 열지도를 나타낸다. 도 1d는 도 1b의 볼케이노 플롯의 112개 부착 세포 및 21개 부유 세포의 1491개 유전자에 대해 수행한 연관분석 결과를 보여준다. 도 1e는 ENCODE 및 ProteinAtlas.org 데이터베이스로부터 20개 AST 및 18개 SAT를 선정하는 전략을 요약한 모식도이다. 도 1f는 112개 부착 세포 및 21개 부유 세포에서 20개 AST 및 18개 SAT 후보인자들의 발현에 대한 열지도를 보여준다. 도 1g는 20개 AST 및 18개 SAT 후보인자들의 평균값에 대한 열지도를 나타낸다.

도 2는 규명된 AST 인자가 부착 의존성을 리프로그래밍함을 보여주는 그림이다. 도 2a는 렌티바이러스 감염을 통해 AST-SAT를 유도하는 전략을 요약한 모식도이다. 도 2b는 모크(mock) 또는 20개의 AST 인자를 안정적으로 발현하는 HEK293A의 형태를 보여준다. 도 2c는 HEK293A 세포에서 20개의 AST 후보 인자의 면역블롯팅 분석결과를 나타낸다. 도 2d는 푸로마이신(4mg/ml)을 처리한 모크- 및 20 AST-HEK293A 세포에서 채집한 배양배지를 이용한 LIVE/DEAD 어세이 결과를 보여주는 그림이다. 도 2e는 모크- 및 AST-리프로그래밍된 HEK293A 세포의 성장 곡선을 보여준다. 도 2f는 독시사이클린(5mg/ml) 처리 하에서 TetR 및 20개 AST 후보인자를 안정적으로 발현하는 HEK293A 세포의 형태를 보여준다. 도 2g는 독시사이클린 처리 하에서 tetR 발현-HEK293A 세포에서의 20개 AST 후보인자에 대한 면역블롯팅 결과를 나타낸다. 도 2h는 AST-유도된 세포에서 발현되는 AST 후보인자들의 벤-다이아그램을 나타낸다. 도 2i는 모크 또는 10개 AST 인자를 안정적으로 발현하는 HEK293A 세포의 형태를 보여준다. 도 2j는 20개의 AST 인자 중 개별적인 인자를 제거함에 따라 AST-유도 HEK293A 세포의 생성에 미치는 영향을 보여준다. 도 2k는 모크 또는 5개 AST 인자를 안정적으로 발현하는 HEK293A 세포의 형태를 보여준다. 도 2l는 20개의 AST 인자 중 개별적인 인자를 제거함에 따라 AST-유도 HEK293A 세포의 생성에 미치는 영향을 보여준다. 도 2m은 부유세포에서 고발현되거나 저발현되는 유전자들의 볼케이노 플롯 및 5개 AST 인자의 위치를 보여준다. 도 2n은 모크 및 5개 AST 인자를 발현하는 SUIT2, MDA-MB-231 및 HEK293T 세포의 형태를 보여준다. 데이터는 독립적인 세 번의 실험의 대푯값이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0064] 실시예

[0065] 실험방법

[0066] DNA 컨스트럭트

[0067] 후보 인간 AST 유전자를 V5 및 FLAG로 태깅하고 Gateway 삽입 벡터인 pENTR4 벡터(Addgene)에 서브클로닝하였다. 서브클로닝된 pENTR4 벡터를 LR 재조합 효소(Invitrogen, 1179019)를 이용하여 목적 벡터인 pLentiCMV 벡터와 재조합함으로써 렌티바이러스 발현벡터를 제작하였다. 모든 컨스트럭트는 시퀀싱을 통해 구조를 검증하였다.

- [0069] 세포 배양
- [0070] 모든 세포는 5% CO<sub>2</sub>, 37℃의 가습 인큐베이터에서 유지하였다. HEK293A, HEK293T, MCF7, MDA-MB-231, HS578T, HT-29, SW620, HCT116 및 A375 세포는 DMEM(Hyclone, SH30243)에서 배양하고, BT549, SUIT-2, ASPC-1, MiaPaCa, AGS 및 MKN28 세포는 10% FBS(Hyclone, 1)과 50 µg/ml 페니실린/스트렙토마이신(Invitrogen, 15140122)을 포함하는 RPMI(Hyclone, SH) 배지에서 배양하였다. MCF10A 세포는 5% 말혈청(Invitrogen, 26050088), 20 ng/ml EGF(Peprotech, AF-100-15), 0.5 µg/ml 하이드로코르티손(Sigma, H4001-25G), 100 ng/ml 콜레라톡신(Sigma, C8052-2MG) 및 10 µg/ml 인슐린(Sigma, I1882-100MG)이 보충된 DMEM-F12에서 배양하였다. 본 발명의 어떠한 세포주도 ICLAC 및 NCBI Biosample의 잘못 동정된 세포주 데이터베이스에서 발견되지 않았다. 각 세포주엔 마이코플라스마에 의한 오염이 없음을 확인하였다.
- [0072] 바이러스 감염
- [0073] HEK 293T 세포를 Polyplus 시약(Merck)을 이용하여 제조자의 설명서에 따라 pMD2G 및 psPAX2를 코딩하는 플라스미드와 컨스트럭트가 클로닝된 렌티바이러스 벡터로 형질감염시켰다. 바이러스 입자를 함유한 배지를 형질감염 48시간 뒤에 수집하고 0.45 µm 필터로 여과한 8 µg/ml 폴리브렌을 첨가하여 사용하였다. 감염 24시간 뒤에, 형질감염된 세포를 신선한 배지에서 24시간 동안 배양하고 퓨로마이신 및 블라스티시딘으로 선별하였다.
- [0075] 부착-부유 전환(*Adherent-to-Suspension Transition, AST*)의 유도
- [0076] HEK293A 세포(5x10<sup>5</sup>)를 6-웰 배양 플레이트에 씨딩하고 AST-후보 유전자를 코딩하는 바이러스 입자를 함유하는 배지를 첨가하였다. 감염 2일 후, 형질감염된 세포를 트립신화하고 새로운 플레이트에 다시 씨딩한 다음 퓨로마이신(4mg/ml)을 처리하여 선별하였다.
- [0078] 항체
- [0079] 웨스턴 블롯 분석을 위해 다음의 항체를 지정된 희석농도로 사용하였다: 항-FLAG(Sigma Aldrich), 항-V5(Cell Signaling), 항-E-카드헤린 (Abcam), 항-N-카드헤린(Abcam), 항-비멘틴(이하 Cell Signaling), 항-액틴, 항-IKZF1, 항-BTG2, 항-IRF8 항-NFE2, 항-TAL1 및 항-액틴.
- [0081] 정량적 실시간 PCR 분석
- [0082] RNeasy Plus mini kit (QIAGEN, 74136)을 이용하여 RNA를 추출하였다. iScript 역전사 효소(Bio-Rad, 1708891)를 이용하여 RNA 시료를 역전사함으로써 cDNA를 획득하였다. qRT-PCR은 KAPA SYBR FAST qPCR 키트(Kapa Biosystems, KK4605)과 7300 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)을 이용하여 수행하였다.
- [0084] 통계적 분석
- [0085] 모든 실험은 최소 3회 반복되었으며, 데이터는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 평균 간 통계적 차이는 양측 독립표본 스튜던트 *t*-검정으로 평가하였다. *P*<0.05인 경우 통계적 유의성을 가지는 것으로 간주하였다. 분석에서 제외된 시료는 없으며, 데이터는 정상적인 분포를 보였고, 비교된 그룹 간 유사한 분산을 가졌다. 표본 크기를 결정하기 위한 통계적 방법은 사용하지 않았으며, 표본 크기는 선행 연구에서 경험한 실험적 다양성에 기반하여 결정하였다.
- [0087] 실험결과
- [0088] ENCODE 데이터베이스로부터 AST 및 SAT 후보인자들의 선정
- [0089] 부착 세포와 부유 세포 간 상호 배타적으로 발현되는 유전자를 선별하기 위하여, ENCODE 데이터베이스로부터 112개의 부착 세포 데이터와 21개의 부유 세포 데이터를 선정하여 부유 세포의 모든 유전자의 RNA 발현 패턴을

부착 세포와 비교하면서 스크리닝하였다(도 1a). 특히, RNA-seq 스크리닝 결과에 대한 볼케이노 플롯은 654개 및 862개 유전자가 부착 및 부유 세포에서 각각 현저히 고발현됨을 보여준다(도 1b). 볼케이노 플롯에 기반하여 유의적인 차이를 보여주는 유전자 발현의 열지도 시각화를 통해 부착의존성에 따른 세포주의 군집화 패턴을 알 수 있었다(도 1c). 나아가, 부착 세포 및 부유 세포 간의 발현 양상의 차이를 보임으로써 선정된 유전자들은 피어슨 상관관계수>0.1로서 서로 연관되어 있었다(도 1d). 이들 유전자를 이용하여, 부착 네트워크 내의 세포 간 선형의 상관관계를 추론하였으며 몇몇 전사인자에 의해 세포의 ECM(extracellular matrix) 부착 여부가 결정될 것이라 예상하였다. 이러한 가설을 시험하기 위해 전사 인자를 인코딩하면서 Proteindatlas.org, 데이터베이스에서 부유 세포 또는 부착 세포에서 상호 배타적인 발현 패턴을 보이는 20개 및 19개의 유전자를 각각 부착-부유 전이(AST) 또는 부유-부착 전이(SAT)를 위한 후보 인자로 선정하였다(도 1e). 흥미롭게도, 열지도에서 AST 또는 SAT 유전자의 발현 분포는 부유 세포 또는 부착 세포에 주로 각각 치우쳐 있었다(도 1f 및 1g).

[0091] AST 인자의 특징을 통한 부착 의존성의 리프로그래밍

[0092] 20개의 AST 후보 유전자를 평가하기 위해, 렌티바이러스를 통해 이들 유전자를 안정적으로 발현하는 HEK293A 세포를 확립하였다. 형질도입된 세포는 다시 씨딩하여 형질도입 3일 후 푸로마이신(4mg/ml)으로 선별하였다 (도 2a). 놀랍게도, 20개 AST 후보 유전자를 부착성 HEK293A 세포에 도입하자 부유 세포로 전환되었다[이하, “유도-부유세포(induced-suspension cell, iS-cell)” 이라 칭함](도 2b 및 2c). LIVE/DEAD 및 경쟁적 증식 어세이를 통해, 푸로마이신-저항성 iS-HEK293A 세포가 생존이나 증식에 결함을 가지지 않음을 확인하였다(도 2d, 2e). 다음으로 AST가 가역적인 과정인지를 확인하기 위하여, Tet 억제 단백질인 TetR를 발현하는 플라스미드를 도입한 세포를 제작하여 AST 후보 인자의 발현을 차단하고 독시사이클린 처리 하에서만 발현되도록 하였다. 흥미롭게도, TetR이 몇몇 후보인자의 발현과 AST의 유도를 효과적으로 억제하는 반면, 독시사이클린을 처리할 경우 AST 후보 유전자의 발현이 유도되고 iS-HEK293A 세포가 발달하였다. 나아가, 독시사이클린을 제거함으로써 HEK293A 세포에서 AST, SAT가 가역적으로 변환됨을 관찰함으로써, AST가 가역적인 전이과정임을 확인하였다(도 2f- 2g).

[0093] 다음으로, 본 발명자들은 두 개의 독립적인 iS-HEK293A 세포에서 발현하는 일반적인 인자를 시험함으로써 AST를 유도할 수 있는 최소한의 조합을 탐색하고자 하였다. 이를 위해, 부착성 HEK293A 세포에 도입할 경우 AST-유도 세포를 생성하는 10개의 후보 인자(GATA1, IKZF1, IKZF3, SPIB, TAL1, IRF8, EAF2, POU2F2, BTG2, KLF1)를 동정하였다(도 2h, 2i). 다음으로, 부착성 HEK293A 세포에 도입된 10개의 AST 인자로부터 각각의 후보 유전자를 제거한 뒤 AST가 유도된 정도를 측정하였다. 10개의 후보 중 형질도입 대상에서 IRF8, BTG2, SPIB, IKZF1 및 KLF1를 하나씩 제외하자 AST 수준이 크게 감소하고, 이들 5개 인자의 조합이 AST-리프로그래밍된 iS-세포를 형성할 수 있었다(도 2j-2k). 5개 AST 인자 중 하나를 제거하자, 부유세포로 전환된 HEK293A 세포는 유의하게 감소하였다(도 2i). 이러한 결과는 5개의 AST 인자의 조합이 부착 의존성을 리프로그래밍함에 있어 핵심적인 역할을 함을 시사한다. 나아가, 2개의 필수적인 인자인 IKZF1 및 KLF1를 포함하는 5개 인자의 조합이 핵심 요소임을 보였다(도 2n).

## 표 1

[0095] AST 인자 및 SAT 인자의 서열목록

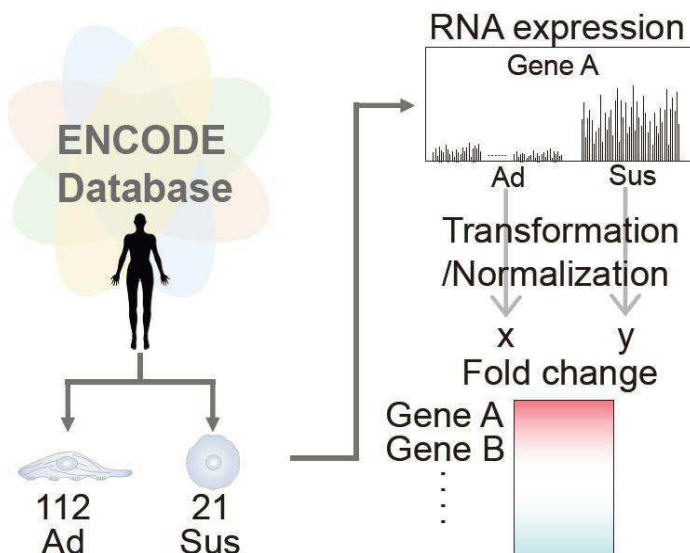
| 서열번호 | 유전자    | 서열번호 | 유전자     |
|------|--------|------|---------|
| 1    | NFE2   | 20   | SPI1    |
| 2    | BTG2   | 21   | TSC22D1 |
| 3    | SPIB   | 22   | VAX2    |
| 4    | IRF8   | 23   | SOX13   |
| 5    | RHOXF2 | 24   | ARNT2   |
| 6    | IKZF3  | 25   | PPARG   |
| 7    | KLF2   | 26   | BNC2    |
| 8    | TAL1   | 27   | HOXD8   |
| 9    | EAF2   | 29   | GLIS3   |
| 10   | GFI1B  | 30   | FOXD8   |
| 11   | GATA1  | 31   | RARG    |
| 12   | KLF1   | 32   | MEIS3   |

|    |        |    |         |
|----|--------|----|---------|
| 13 | MYB    | 33 | TGFB111 |
| 14 | POU2F2 | 34 | TBX3    |
| 15 | AKNA   | 35 | SOX9    |
| 16 | IKZF1  | 36 | EPAS1   |
| 17 | SPI1   | 37 | TEAD2   |
| 18 | IRF5   | 38 | SNA12   |
| 19 | TCF7   | 39 | TEAD1   |

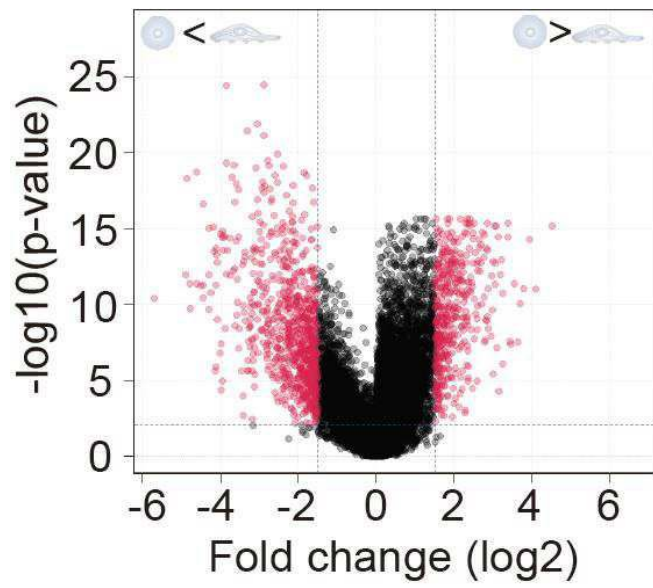
[0097] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

## 도면

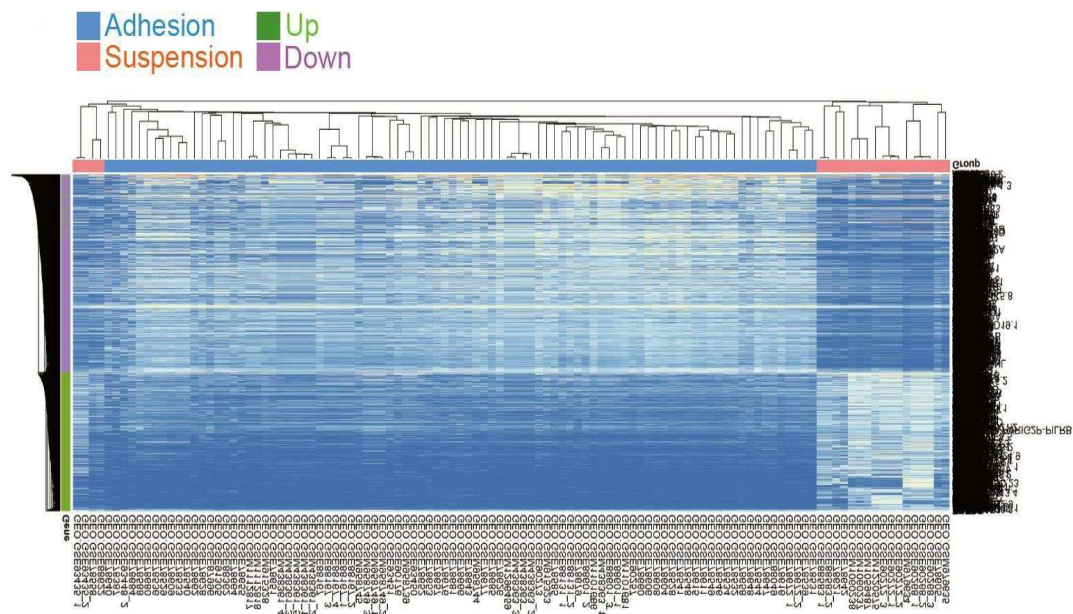
### 도면1a



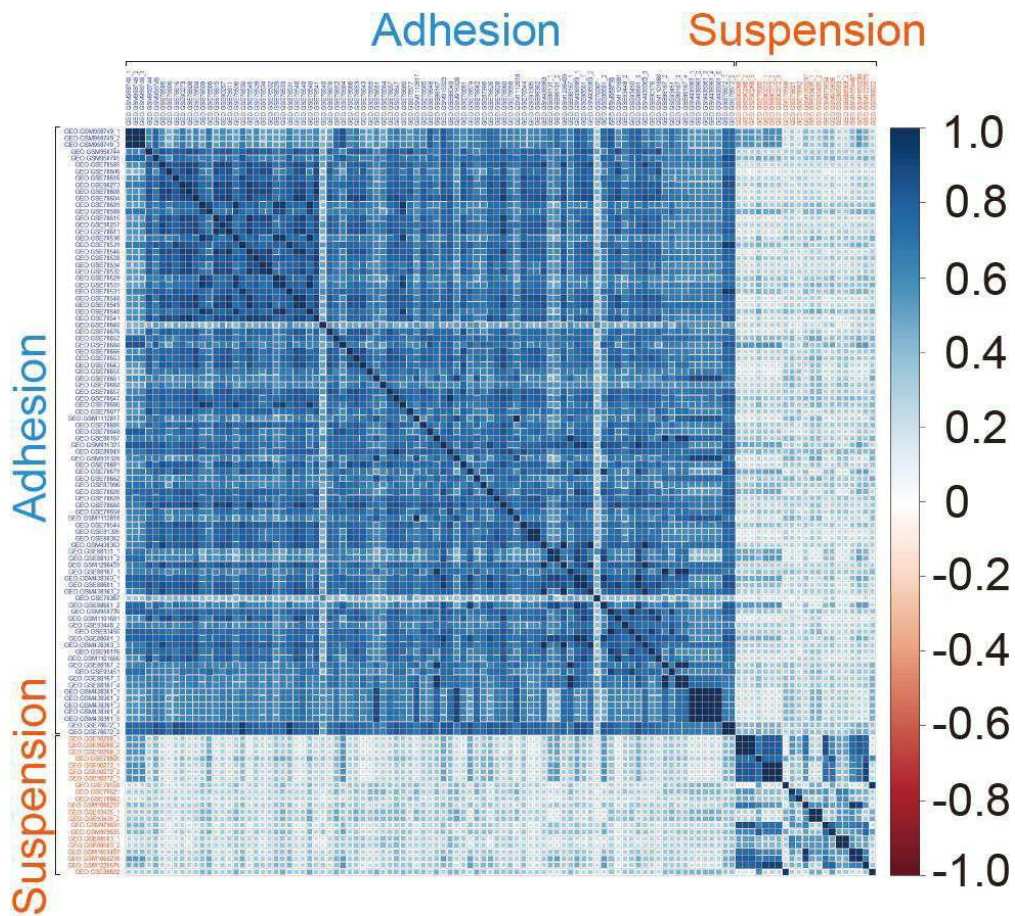
도면1b



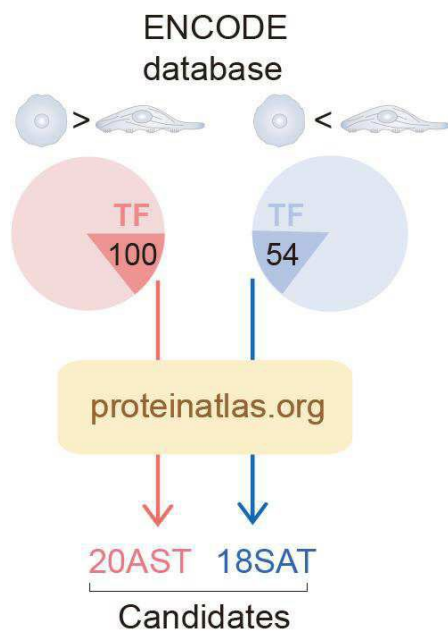
도면1c



도면1d

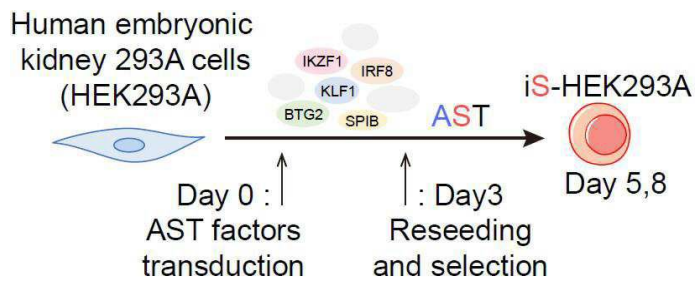


도면1e

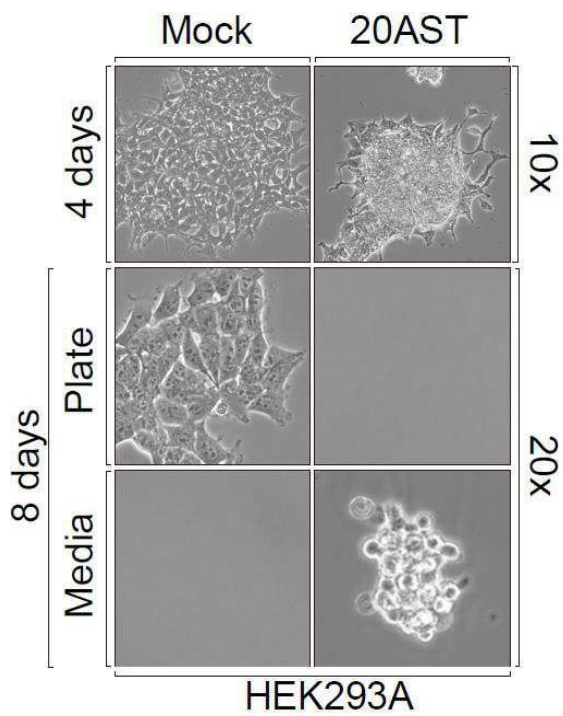




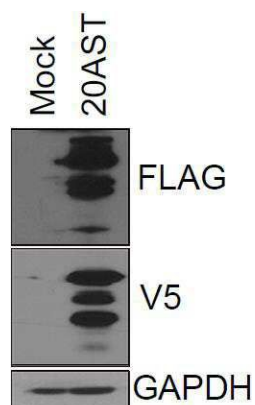
도면2a



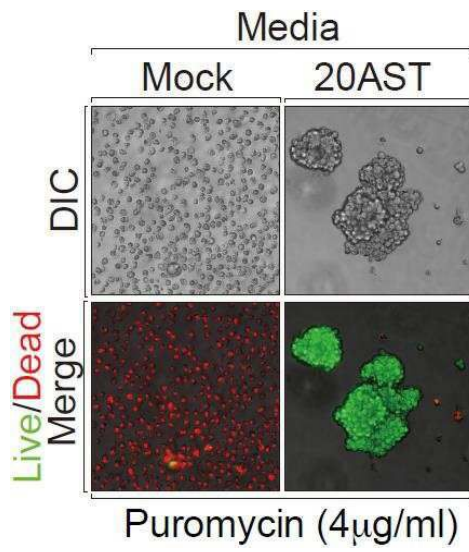
도면2b



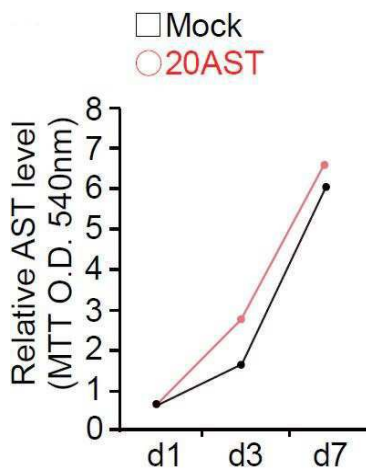
도면2c



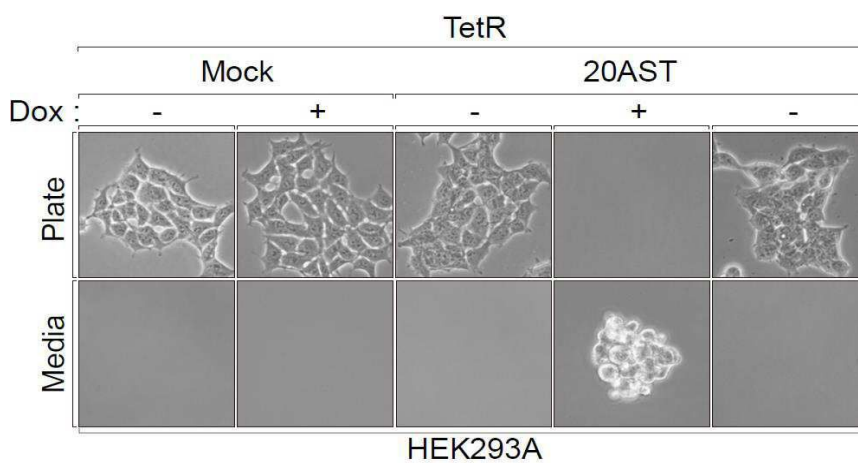
도면2d



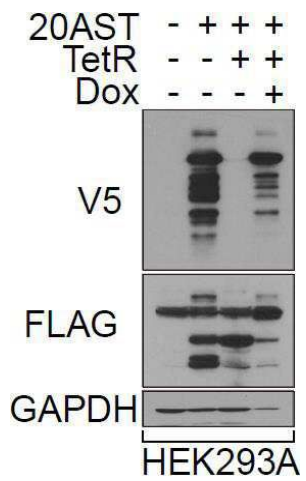
도면2e



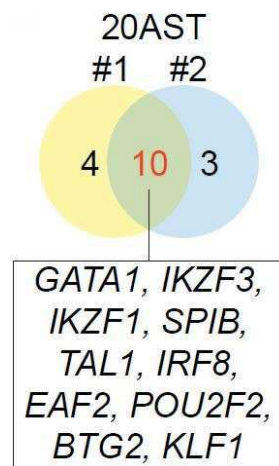
도면2f



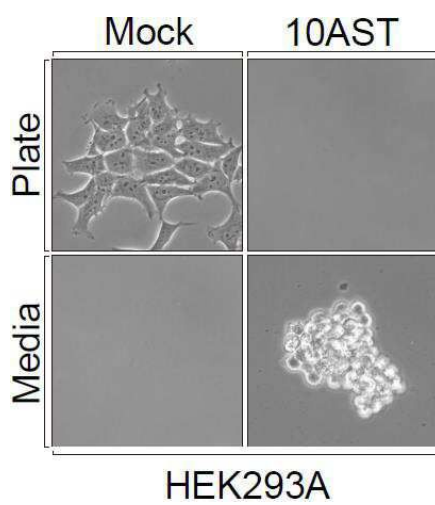
도면2g



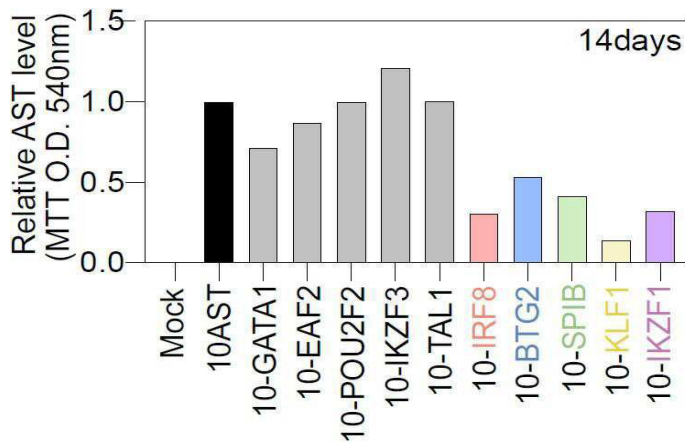
도면2h



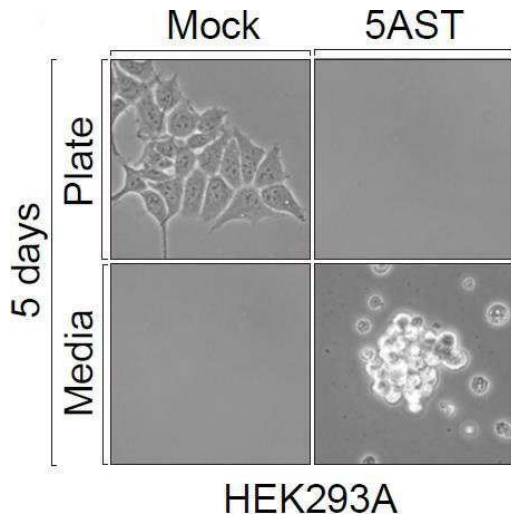
도면2i



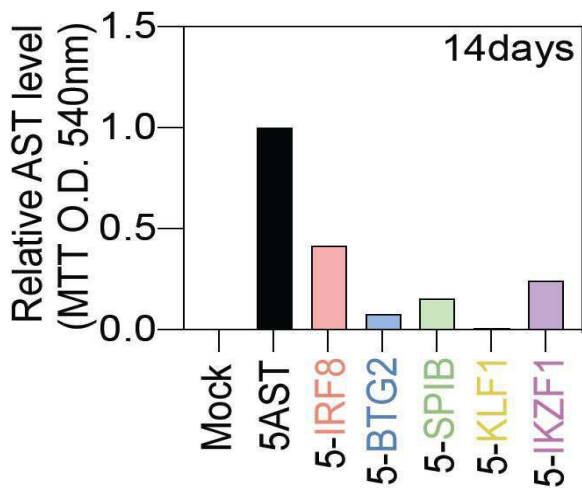
도면2j



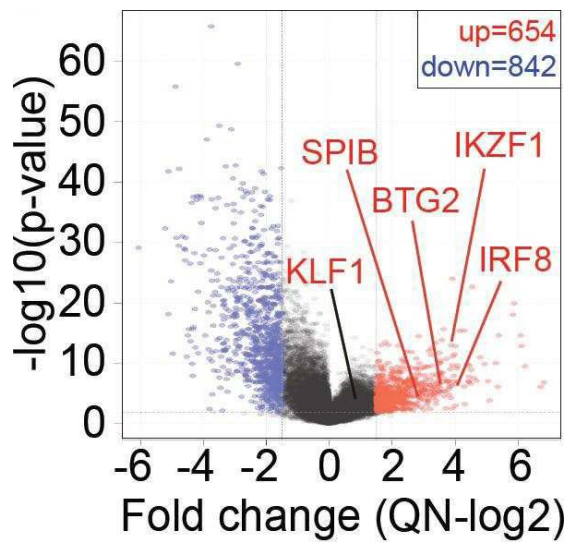
도면2k



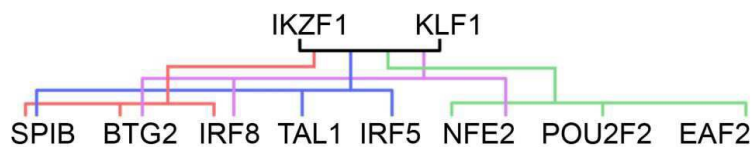
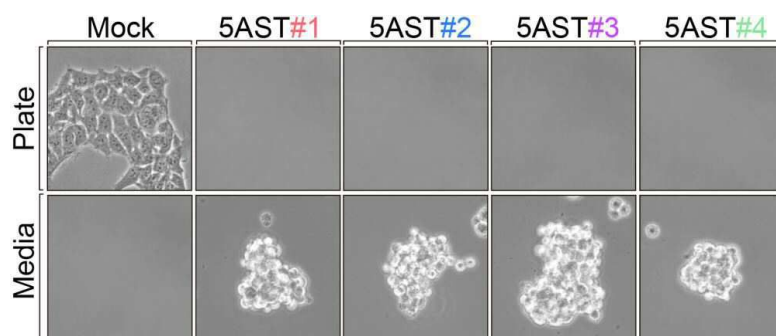
도면2l



도면2m



도면2n



서열목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation Yonsei University
- <120> A Composition for Modulating Anchorage-Dependency of a Cell
- <130> HPC-8839
- <160> 38
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 1122
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

atgtccccgt gtctcccca gcagagcagg aacagggtga tacagctgtc cacttcagag

60

|  |      |
|--|------|
| ctaggagaga tggaaactgac ttggcaggag atcatgtcca tcaccgagct gcagggtctg | 120  |
| aatgtctcaa gtgagccatc atttgagccc caagccccag ctccatacct tggacctcca  | 180  |
| ccaccacaaa cttactgccc ctgtcgaac caccagatt ctggcttccc acttcctcca    | 240  |
| ccaccttatg agctcccagc atccacatcc catgtcccag atccccata ctctatggc    | 300  |
| aacatggcca taccagtctc caagccactg agcctctcag gcctgtcag tgagccgctc   | 360  |
| caagaccctc tagccctcct ggacattggg ctgccagcag ggccacctaa gccccaagaa  | 420  |
| gaccagaat ccgactcagg attatccctc aactatagcg atgtgaatc tcttgagctg    | 480  |
| gaggggacag aggttggtcg gcggcgagc gaatatgtag agatgtacc agtggagtac    | 540  |
| ccctactcac tcatgcccc ctccttgccc cactccaact ataccttgcc agctgctgag   | 600  |
| accccttgg ccttagagcc ctctcaggc cctgtgcggg ctaagccac tgcacggggg     | 660  |
| gaggcaggga gtcgggatga acgtcgggcc ttggccatga agattccttt tcctacggac  | 720  |
| aagattgtca acttgccggg agatgacttt aatgagctat tggcaaggta cccgctgaca  | 780  |
| gagagccagc tagcgtagt ccgggacatc cgacgacggg gcaaaaacaa ggtggcagcc   | 840  |
| cagaactgcc gcaagaggaa gctggaaacc attgtgcagc tggagcggga gctggagcgg  | 900  |
| ctgaccaatg aacgggagcg gcttctcagg gcccgcgggg aggcagaccg gaccctggag  | 960  |
| gtcatgcgcc aacagctgac agagctgtac cgtgacattt tccagcacct tcgggatgaa  | 1020 |
| tcaggcaaca gctactctcc tgaagagtac gcgctgaac aggtgcccga tgggaccatc   | 1080 |
| ttctttgtgc cccgggggac caagatggag gccacagact ga                     | 1122 |
| <210> 2  |      |
| <211> 477  |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 2  |      |
| atgagccacg ggaagggaac cgacatgtc ccggagatcg ccgccgccgt gggcttctc    | 60   |
| tccagcctcc tgaggaccgg gggctgcgtg agcgagcaga ggcttaaggt cttcagcggg  | 120  |
| gcgtccagg aggcactcac agagcactac aaacaccact ggtttcccga aaagccgtcc   | 180  |
| aagggtccg gctaccgtg cattcgcac aaccacaaga tggacccat catcagcagg      | 240  |
| gtggccagcc agatcggact cagccagccc cagctgcacc agctgctgcc cagcgagctg  | 300  |
| acctgtggg tggacccta tgaggtgtcc taccgattg gggaggacgg ctccatctgc     | 360  |
| gtctgtacg aggaggcccc actggccgcc tctgtgggc tctcacctg caagaacaa      | 420  |
| gtgtgctgg gccggagcag cccctccaag aactacgtga tggcagtctc cagctag      | 477  |

<210> 3

<211> 789

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atgctcgccc tggaggtctg acagctcgac gggccacact tcagctgtct gtaccagat 60

ggcgtcttct atgacctgga cagctgcaag cattccagct accctgattc agagggggct 120

cttgactccc tgtgggactg gactgtggcc ccacctgtcc cagccacccc ctatgaagcc 180

ttcgaccggg cagcagccgc ttttagccac cccagggctg cccagctctg ctacgaaccc 240

cccacctaca gccctgcagg gaacctcgaa ctggcccccgc ccttggaggc cccggggcct 300

ggcctccccg catacccccac ggagaacttc gctagccaga ccttgggttc cccggcatat 360

gccccgtacc ccagccctgt gctatcagag gaggaagact taccgttga cagccctgcc 420

ctggaggtct cggacagcga gtcggatgag gcctctgtgg ctggccccga ggggaaggga 480

tccgaggcag ggactcgcaa gaagctgcgc ctgtaccagt tctgtctggg gctactgacg 540

cgcggggaca tgcgtgagtg cgtgtgggtg gtggagccag gcgccggcgt cttccagttc 600

tcctccaagc acaaggaact cctggcgcgc cgctggggcc agcagaaggg gaaccgcaag 660

cgcatgacct accagaagct ggcgcgcgcc ctccgaaact acgccaagac cggcgagatc 720

cgcaaggtca agcgcaagct cacctaccag ttgacagcg cgctgctgcc tgcagtccgc 780

cgggcctga 789

<210> 4

<211> 1281

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgtgtgacc ggaatggtgg tcggcggctt cgacagtggc tgatcgagca gattgacagt 60

agcatgtatc caggactgat ttgggagaat gaggagaaga gcatgttccg gatcccttgg 120

aaacacgctg gcaagcaaga ttataatcag gaagtggatg cctccatttt taaggcctgg 180

gcagttttta aagggaagtt taaagaaggg gacaaagctg aaccagccac ttggaagacg 240

aggttacgct gtgctttgaa taagagccca gatcttgagg aagtacgga ccggtcccaa 300

ctggacattt ccgagccata caaagtttac cgaattgttc ctgaggaaga gcaaaaatgc 360

aaactaggcg tggcaactgc tggctgcgtg aatgaagtta cagagatgga gtgcggtcgc 420

tctgaaatcg acgagctgat caaggagcct tctgtggacg attacatggg gatgatcaaa 480

aggagccctt ccccgccgga ggcctgtcgg agtcagctcc ttccagactg gtgggcgag 540

cagcccagca caggcgtgcc gctggtgacg gggtacacca cctacgacgc gcaccattca 600

gcattctccc agatggtgat cagcttctac tatgggggca agctggtggg ccaggccacc 660

accacctgcc ccgagggtcg ccgctgtcc ctgagccagc ctgggctgcc cggcaccaag 720

ctgtatgggc ccgagggcct ggagctggtg cgcttcccgc cggccgacgc catccccagc 780

gagcgacaga ggcaggtgac gcggaagctg ttcgggcacc tggagcgagg ggtgctgctg 840

cacagcagcc ggcagggcgt gtctgtcaag cggctgtgcc agggccgcgt gtctgcagc 900

ggcaacgccg tgggtgtcaa aggcaggccc aacaagctgg agcgtgatga ggtgggccag 960

gtcttcgaca ccagccagtt cttccgagag ctgcagcagt tctataacag ccagggccgg 1020

cttctgacg gcagggtggt gctgtgcttt ggggaagagt ttcggatat ggcccccttg 1080

cgctccaaac tcattctcgt gcagattgag cagctgtatg tccggcaact ggcagaagag 1140

gctgggaaga gctgtggagc cggctctgtg atgcaggccc ccgaggagcc gccgccagac 1200

caggtcttcc ggatgtttcc agatatgtt gcctcacacc agagatcatt tttagagaa 1260

aaccaacaga tcaccgtcta a 1281

<210> 5

<211> 867

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atggagcctc cggaccagtg tagccagtat atgaccagct tgctcagccc tgcagtcgac 60

gacgagaaag aactacagga tatgaatgct atggtgctgt cgcttactga agaggtaaa 120

gaggaggaag aggatgcaca gcctgagcct gagcaaggca cagcagcagg agaaaagtta 180

aagtcggcag gagcccaagg cggagaagaa aaagatggcg gcggagaaga aaaagatggc 240

ggcggcgccg gagtctctgg ccacctatgg gaaggagacc tcgagggcac cagcggcagc 300

gatggcaacg ttgaggacag cgaccagagc gagaaggaac ctgggcagca gtattcgcg 360

ccacagggcg ccgtcggggg gctggagcct ggcaacgcgc agcagcccaa cgtccacgcc 420

ttcaccccat tgcagctgca ggagctggag cgcatcttcc aacgcgagca gttcccagc 480

gagttcctgc gaaggaggct ggcaagaagc atgaatgtga ctgaactcgc agtcagatt 540

tggtttgaga atagaagagc caaatggagg agacatcaga gggcattaat ggcaagaaac 600

atgctgccct tcatggcagt gggccagcct gtcattgtaa ccgcagctga ggccataacg 660

|   |      |
|---|------|
| gcaccttgt tcatcagcgg gatgagagat gattacttct gggaccacag ccattccagc  | 720  |
| agcctgtgtt tccccatgcc acccttttct cctccgtcct tgccccttcc actcatgctt | 780  |
| cttccaccta tgccaccgcg tggccagget gaatttggcc cattcccttt tgttatcgtg | 840  |
| ccttctttca cattcccaa tgtctaa                                      | 867  |
| <210> 6   |      |
| <211> 1530  |      |
| <212> DNA   |      |
| <213> Homo sapiens  |      |
| <400> 6   |      |
| atggaagata tacaacaaa tgcggaactg aaaagcactc aggagcagtc tgtgcccgc   | 60   |
| gaaagtgcag cggttttgaa tgactacagt ttaaccaa ctcataaat ggaatgtg      | 120  |
| gacagtggag aaggccagc caatgaagat gaagacatag gagatgattc aatgaaagt   | 180  |
| aaagatgaat acagtgaag agatgagaat gttttaagt cagaacccat gggaaatgca   | 240  |
| gaagagcctg aaatccctta cagctattca agagaatata atgaatatga aaacattaag | 300  |
| ttggagagac atgttgtctc attcgatagt agcaggccaa ccagtggaat gatgaactgc | 360  |
| gatgtgtgtg gattatcctg catcagcttc aatgtcttaa tggttcataa gcgaagccat | 420  |
| actggtgaac gccattcca gtgtaatcag tgtggggcat cttttactca gaaagtaac   | 480  |
| ctcctccgcc acattaaact gcacacaggg gaaaaacctt ttaagtgtca cctctgcaac | 540  |
| tatgcatgcc aaagaagaga tgcgtcacg gggcatctta ggacacattc tgtggagaaa  | 600  |
| ccctacaaat gtgagttttg tggaaggagt tacaagcaga gaagttccct tgaggagcac | 660  |
| aaggagcgtt gccgtacatt tcttcagagc actgaccag gggacactgc aagtgcggag  | 720  |
| gcaagacaca tcaaagcaga gatgggaagt gaaagagctc tcgtactgga cagattagca | 780  |
| agcaatgtgg caaacgaaa aagctcaatg cctcagaaat tcattggtga gaagcgcac   | 840  |
| tgtttgatg tcaactataa ttcaagttac atgtatgaga aagagagtga gctcatacag  | 900  |
| acccgcatga tggaccaagc catcaataac gccatcagct atcttggcgc cgaagccctg | 960  |
| cggcccttgg tccagacacc gcctgtctcc acctcgga tggttccagt tatcagcagc   | 1020 |
| atgtatccca tagccctcac ccgggtgag atgtcaaacg gtgccctca agagctggaa   | 1080 |
| aagaaaagca tccaccttcc agagaagagc gtgccttctg agagaggcct ctctccaac  | 1140 |
| aatagtggcc acgactccac ggacactgac agcaaccatg aagaacgcca gaatcacatc | 1200 |
| tatcagcaaa atcacatggt cctgtctcgg gcccgcaatg ggatgccact tctgaaggag | 1260 |
| gttccccgct cttacgaact cctcaagccc ccgccatct gcccaagaga ctccgtcaaa  | 1320 |

gtgatcaaca aggaagggga ggtgatggat gtgtatcggg gtgaccactg ccgcgtcctc 1380  
 ttcctggact atgtgatgtt cacgattcac atgggctgcc acggcttccg tgaccctttc 1440  
 gagtgttaaca tgtgtggata tcgaagccat gatcggatg agttctcgtc tcacatagcc 1500

agaggagaac acagagccct gctgaagtga 1530

<210> 7

<211> 1068

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

atggcgctga gtgaacccat cctgccgtcc ttctccactt tcgccagccc gtgccgcgag 60  
 cgccggcctgc aggagcgctg gccgcgcgcc gaacccgagt ccggcggcac cgacgacgac 120  
 ctcaacagcg tgctggactt catcctgtcc atggggctgg atggcctggg cgccgaggcc 180  
 gccccggagc cgccgccgcc gccccgccg cctgcgttct attacccga acccggcgcg 240  
 cccccccct acagcgcgcc cgccgggtggc ctggtgtctg agctgctgag acccgagctg 300

gatgcgccgc cggggcccgcc actgcacggc cgctttctgc tggcgccgcc cggccgcctg 360  
 gtcaaggccg agccccctga agcggacggc ggccggcggt acggctgcgc ccccgggctg 420  
 acccgtggac cgccgggcct caagcgcgag ggccggcccg gcccgggcgc ttctgtcatg 480  
 cgagggtccc gggggccgcc cccgcgcgcc cccgacacac cgccgctcag ccccgacggc 540  
 cccgcgcgcc tgcccgccgc cggtcgcgc gcctccttcc cgccgccttt cgggtggccct 600  
 ggtttcggcg cgccggggcc cggcctgcat tacgcgccgc ctgcgcccc agccttcggt 660  
 ctcttcgagc acgcggccgc cgcccgcgca gccctgggcc tggcgcccc cgccggccgc 720

ggtctcctca cgccgcctgc gtccccctg gagctgctgg agccaagcc aaagcgcggc 780  
 cgccgctctt ggccccgcaa acgcaccgcc actcacact gcagctacgc gggtgcggc 840  
 aagacctaca ccaagagttc gcatctgaag gcgcatctgc gcacgcacac aggtgagaag 900  
 ccctaccact gcaactggga cggctgcggc tggaagtgtg cgcgctcaga cgagctcacg 960  
 cgccactacc gaaagcacac gggccaccgg ccattccagt gccatctgtg cgatcgtgcc 1020  
 ttctcgcgt ccgatacct ggcgctgcac atgaaacggc acatgtag 1068

<210> 8

<211> 996

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

|   |     |
|---|-----|
| atgaccgagc ggccgccgag cgaggcggct cgcagtgacc cccagctaga gggacgggac | 60  |
| gcggccgagg ccagcatggc cccccgcac ctggtcctgc tgaacggcgt cgccaaggag  | 120 |
| acgagccgcg cggccgcagc ggagccccc gtcacgaac tgggcgcgcg cggaggcccc   | 180 |
| gggggcggcc ctgccggtgg gggcggcgcc gcgagagact taaagggccg cgacgcggcg | 240 |
| acggccgaag cgcgccatcg ggtgcccacc accgagctgt gcagacctcc cgggcccccc | 300 |
| ccggcccccg cgccgcctc ggttacagcg gagctgcccg gcgacggccg catggtgcag  | 360 |
| ctgagtcctc ccgcgtggc tgccccgcc gccccggcc gcgcgtgct ctacagctc      | 420 |
|   |     |
| agccagccgc tggcctctct cggcagcggg ttctttgggg agccggatgc cttccctatg | 480 |
| ttcaccacca acaatcgagt gaagaggaga cttccccct atgagatgga gattactgat  | 540 |
| ggtccccaca ccaaagttgt gcggcgtatc ttaccaaca gccgggagcg atggcggcag  | 600 |
| cagaatgtga acggggcctt tgccgagctc cgcaagctga tccccacaca tccccggac  | 660 |
| aagaagctca gcaagaatga gatcctccgc ctggccatga agtatatcaa cttcttgcc  | 720 |
| aagctgctca atgaccagga ggaggagggc acccagcggg ccaagactgg caaggacct  | 780 |
| gtggtggggg ctggtggggg tggaggtggg ggagggggcg gcgcgcccc agatgacctc  | 840 |
|   |     |
| ctgcaagacg tgctttcccc caactccagc tgcggcagct ccctggatgg ggcagccagc | 900 |
| ccggacagct acacggagga gcccgcgcc aagcacacgg cccgcagcct ccatectgcc  | 960 |
| atgtgcctg ccgccgatgg agccggccct cggatga                           | 996 |

<210> 9

<211> 783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

|   |     |
|---|-----|
| atgaatagcg cagcgggatt ctcacaccta gaccgtcgcg agcgggttct caagttaggg | 60  |
| gagagtttcg agaagcagcc gcgctgcgcc ttccacactg tgcgtatga cttcaaacct  | 120 |
| gcttctattg acatttcttc tgaaggatac cttgaggttg gtgaaggtga acaggtgacc | 180 |
|   |     |
| ataactctgc caaatataga aggttcaact ccaccagtaa ctgttttcaa aggttcaaaa | 240 |
| aaaccttact taaaagaatg cattttgatt attaaccatg atactggaga atgtcggcta | 300 |
| gaaaaactca gcagcaacat cactgtaaaa aaaacaagag ttgaaggaag cagtaaaatt | 360 |
| cagtatcgta aagaacaaca gcaacaaca atgtggaatt cagccaggac tcccaatctt  | 420 |
| gtaaaacatt ctccatctga agataagatg tccccagcat ctccaataga tgatatcgaa | 480 |
| agagaactga aggcagaagc tagtctaag gaccagatga gtagttgtga tagttcatca  | 540 |

|  |     |
|--|-----|
| gattccaaaa gticcatcatc ttcaagtagt gaggatagtt ctagtgactc agaagatgaa | 600 |
| gattgcaaat cctctacttc tgatacaggg aattgtgtct caggacatcc taccatgaca  | 660 |
| cagtacagga ttcttgatat agatgccagt cataatagat ttcgagacaa cagtggcctt  | 720 |
| ctgatgaata cttaagaaa tgatttgag ctgagtgaat caggaagtga cagtgatgac    | 780 |
| tga  | 783 |
| <210> 10   |     |
| <211> 993  |     |
| <212> DNA  |     |
| <213> Homo sapiens   |     |
| <400> 10   |     |
| atgccacgct ccttctcgtt gaagagcaag aaggctcaca cctaccacca gccccgtgtg  | 60  |
| caggaagatg aaccgctctg gcctcctgcc cttaccccg tgcccagaga ccaggctcca   | 120 |
| agcaacagcc ctgtccttag cactctattc ccaaaccagt gcctggactg gaccaacctc  | 180 |
| aaacgagagc cggagctgga gcaggaccag aacttgcca ggatggcccc ggcaccagag   | 240 |
| ggccccattg tgctgtcccg accccaggat ggggactctc cactgtccga ctcaccccca  | 300 |
| ttctacaagc ctactttctc ctgggacacc ttggccacaa cctatggcca cagctaccgg  | 360 |
| caggccccct ccaccatgca gtcagccttc ctggagcact ccgtcagcct gtacggcagt  | 420 |
| cctcttgtgc ccagcactga gcccgccttg gacttcagcc tccgtactc cccaggcatg   | 480 |
| gatgcgtacc actgtgtgaa gtgcaacaag gtctttctcca cccctcacgg gctcgaagtg | 540 |
| catgtgcgac gctcccatag tgggacccgg cccttcgcct gtgacatctg cggcaaaacc  | 600 |
| ttcggccacg ctgtgagcct ggagcagcac acgcacgtcc actcccagga gcgcagcttc  | 660 |
| gagtgcgca tgtgcggcaa ggccttcaag cgtcgtcca cgtgtccac ccacctgctc     | 720 |
| atccactcag acacggggcc ctaccctgc cagtcttgcg gcaagcgitt ccaccagaag   | 780 |
| tccgacatga agaagcacac ctacatccac acaggtgaga agccgcacaa gtgccaggtg  | 840 |
| tgcggaaagg ccttcagcca gagctccaac ctcatcacc acagccgcaa gcacacaggc   | 900 |
| ttcaagccct tcagctgtga gctgtgcacc aaaggcttcc agcgcaaggt ggacctgcgg  | 960 |
| cggcaccgag agagccagca caatctcaag tga                               | 993 |
| <210> 11   |     |
| <211> 1242   |     |
| <212> DNA  |     |
| <213> Homo sapiens   |     |

<400> 11

|  |      |
|--|------|
| atggagttcc ctggcctggg gtccttgggg acctcagagc ccctcccca gtttgtggat   | 60   |
| cctgtctctgg tgtcctccac accagaatca ggggttttct tcccctctgg gcctgagggc | 120  |
| ttggatgcag cagcttcttc cactgccccg agcacagcca ccgtctcagc tgcggcactg  | 180  |
| gcctactaca gggacgctga ggcctacaga cactccccag tctttcaggt gtaccattg   | 240  |
| ctcaactgta tggaggggat cccagggggc tcacatatg ccggtgggc ctacggcaag    | 300  |
|  |      |
| acggggctct accctgcctc aactgtgtgt cccaccgcg aggactctcc tccccaggcc   | 360  |
| gtggaagatc tggatggaaa aggcagcacc agcttctctg agactttgaa gacagagcgg  | 420  |
| ctgagcccag acctcctgac cctgggacct gcactgcctt catcactccc tgtcccaat   | 480  |
| agtgcctatg ggggccctga cttttccagt accttctttt ctcccaccgg gagccccctc  | 540  |
| aattcagcag cctattcctc tcccaagctt cgtggaactc tccccctgcc tccctgtgag  | 600  |
| gccagggagt gtgtgaactg cggagcaaca gccactccac tgtggcggag ggacaggaca  | 660  |
| ggccactacc tatgcaacgc ctgcggcctc tatcacaaga tgaatgggca gaacaggccc  | 720  |
|  |      |
| ctcatccggc ccaagaagcg cctgattgtc agtaaacggg caggtactca gtgcaccaac  | 780  |
| tgccagacga ccaccacgac actgtggcgg agaaatgcca gtggggatcc cgtgtgcaat  | 840  |
| gcctgcggcc tctactaca gctacaccag gtgaaccggc cactgacat gcggaaggat    | 900  |
| ggtattcaga ctcgaaaccg caaggcatct ggaaaaggga aaaagaaacg gggctccagt  | 960  |
| ctgggaggca caggagcagc cgaaggacca gctggtggct ttatggtggt ggctgggggc  | 1020 |
| agcggtagcg ggaattgtgg ggaggtggct tcaggcctga cactgggccc cccaggtact  | 1080 |
| gcccattctt accaaggcct gggccctgtg gtgctgtcag ggctgttag ccacctcatg   | 1140 |
|  |      |
| cctttcctg gacctact gggctcacc acgggtcct tccccacagg ccccatgccc       | 1200 |
| cccaccacca gcactactgt ggtggctcgc ctacagctcat ga                    | 1242 |

<210> 12

<211> 1089

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

|  |     |
|--|-----|
| atggccacag ccgagaccgc cttgcctcc atcagcacac tgaccgcctt gggcccttc  | 60  |
| ccggacacac aggatgactt cctcaagtgg tggcgtccg aagaggcgca ggacatgggc | 120 |
| ccgggtcctc ctgacccac ggagccgccc ctccactga agtctgagga ccagccggg   | 180 |
| gaggaagagg acgatgagag gggcgcgga gccacctggg acctggatct cctcctcacc | 240 |

aactttctcg gcccggagcc cggtggcgcg cccagacct gcgctctggc gcccagcgag 300  
gccccgggg cgcaatatcc gccgccgcc gagactctgg gcgcatatgc tggcgggccg 360  
gggctggtgg ctgggctttt gggttcggag gatcactcgg gttgggtgcg ccctgccctg 420  
cgagccccgg ctcccagcgc ctctgtgggc ccagccctgg ctccagcccc gggccccgag 480  
cccaaggcgc tggcgctgca accggtgtac ccggggcccg gcgccggctc ctcggtggc 540  
tacttccgc ggaccgggt ttcagtgcct gcggcgctcg gcgcccccta cgggctactg 600  
tccgggtacc ccgcgatgta ccggcgccct cagtaccaag ggcacttcca gctcttccgc 660

gggctccagg gaccgcgcgc cggtccgcc acgtccccc ctttctgag ttgtttggga 720  
cccgggacgg tgggactgg actcggggg actgcagagg atccaggtgt gatagccgag 780  
accgcgcat ccaagcgagg ccgacgttcg tggcgcgca agaggcaggc agcgcacacg 840  
tgcgcgcacc cgggttgccg caagagctac accaagagct cccacctgaa ggcgcactg 900  
cgcacgcaca caggggagaa gccatacgcc tgcacgtggg aaggctgcgg ctggagattc 960  
gcgcgctcgg acgagctgac ccgccactac cggaaacaca cggggcagcg ccccttccgc 1020  
tgccagctct gccacgtgc tttttcgcg tctgaccacc tggccttgca catgaagcgc 1080

cacctttga 1089

<210> 13

<211> 2286

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

atggcccgaa gaccccgca cagcatatat agcagtgcg aggatgatga ggactttgag 60  
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtgaaca gaatggaaca 180  
gatgactgga aagtatttgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300

cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
gaagttaaga aaacctctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600  
gagtccttcaa aagccagcca gccagcagt gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660

|  |      |
|--|------|
| atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt   | 720  |
|  |      |
| aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca  | 780  |
| taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt  | 840  |
| cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg  | 900  |
| ctcctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac | 960  |
| acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga  | 1020 |
| gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat  | 1080 |
| cctggctccc tacctgaaga aagcgctcg ccagcaaggt gcatgacgt ccaccagggc    | 1140 |
|  |      |
| accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat  | 1200 |
| tctgattctt catcatggtg tgatctcagc agttttgaat tctttgaaga agcagatttt  | 1260 |
| tcacctagcc aacatcacac aggcaaagcc ctacagcttc agcaaagaga gggcaatggg  | 1320 |
| actaaacctg caggagaacc tagcccaagg gtgaacaaac gtatgttgag tgagagtcca  | 1380 |
| cttgaccac ccaaggtctt acctcctgca aggcacagca caattccact ggtcatcctt   | 1440 |
| cgaaaaaaac ggggccaggc cagccctta gccactggag actgtagctc cttcatattt   | 1500 |
| gctgacgtca gcagttcaac tccaagcgt tcccctgtca aaagcctacc cttctctccc   | 1560 |
|  |      |
| tcgcagtctt taaacacttc cagtaacat gaaaactcag acttgaaat gccttcttta    | 1620 |
| acttcaccc cctcattgg tcacaaattg actgttacaa caccatttca tagagaccag    | 1680 |
| actgtgaaaa ctcaaaagga aaatactgtt tttagaacct cagctatcaa aaggtcaatc  | 1740 |
| ttagaagct ctccaagaac tcctacacca ttcaaactg cacttcagc tcaagaaatt     | 1800 |
| aaatacggtc cctgaagat gctacctcag acacctctc atctagtaga agatctgcag    | 1860 |
| gatgtgatca aacaggaatc tgatgaatct ggaattgttg ctgagtttca agaaaatgga  | 1920 |
| ccaccttac tgaagaaaat caaacaagag gtggaatctc caactgataa atcaggaaac   | 1980 |
|  |      |
| ttcttctgct cacaccactg ggaaggggac agtctgaata cccaactgtt cagcagacc   | 2040 |
| tcgcctgtgg cagatgcacc gaatattctt acaagctccg ttttaatggc accagcatca  | 2100 |
| gaagatgaag acaatgttct caaagcattt acagtaccta aaaacaggtc cctggcgagc  | 2160 |
| cccttgacgc cttgtagcag tacctgggaa cctgcatcct gtggaaagat ggaggagcag  | 2220 |
| atgacatctt ccagtcaage tcgtaatac gtgaatgcat tctcagcccg gacgtggtc    | 2280 |
| atgtga   | 2286 |
| <210> 14   |      |
| <211> 1440   |      |

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

|   |     |
|---|-----|
| atggttcact ccagcatggg ggctccagaa ataagaatgt ctaagcccct ggaggccgag | 60  |
| aagcaaggtc tggactcccc atcagagcac acagacaccg aaagaaatgg accagacact | 120 |
| aatcatcaga acccccaaaa taagacctcc ccattctccg tgtccccaac tggccccagt | 180 |
| acaaagatca aggctgaaga cccagtggtc gattcagccc cagcagcacc cctgccccct | 240 |
| cagccggccc agcctcatct gccccaggcc caactcatgt tgacgggcag ccagctagct | 300 |
| ggggacatac agcagctcct ccagctccag cagctggtgc ttgtgccagg ccaccacctc | 360 |
| cagccacctg ctcagttcct gctaccgcag gccagcaga gccagccagg cctgctaccg  | 420 |

|   |     |
|---|-----|
| acaccaaate tattccagct acctcagcaa acccaggag ctcttctgac ctcccagccc  | 480 |
| cgggcccggc ttccacaca ggccgtgacc cgcctacgc tgcccagacc gcacctctcg   | 540 |
| caccgcagc ccccaaatg cttggagcca ccatccacc ccgaggagcc cagtgatctg    | 600 |
| gaggagctgg agcaattcgc ccgcaccttc aagcaacgcc gcatcaagct gggcttcacg | 660 |
| cagggatgat tgggcctggc catgggcaag ctctacggca acgacttcag ccagacgacc | 720 |
| atttcccgtc tcgaggccct caacctgagc ttcaagaaca tgtgcaaact caagcccctc | 780 |
| ctggagaagt ggctcaacga tgcagagact atgtctgtgg actcaagcct gccagcccc  | 840 |

|   |      |
|---|------|
| aaccagctga gcagccccag cctgggtttc gacggcctgc ccggccggag acgcaagaag | 900  |
| aggaccagca tcgagacaaa cgctccgttc gccttagaga agagttttct agcgaaccag | 960  |
| aagcctacct cagaggagat cctgctgac gccagcagc tgcacatgga gaaggaagtg   | 1020 |
| atccgcgtct gtttctgcaa ccggcgccag aaggagaaac gcatcaacce ctgcagtgcg | 1080 |
| gccccatgc tgcccagccc aggggaagccg gccagctaca gccccatat ggtcacaccc  | 1140 |
| caagggggcg cggggacctt accgttgtcc caagcttcca gcagctctag cacaacagtt | 1200 |
| actaccttat cctcagctgt ggggacgtc caccacagcc ggacagctgg aggggggtggg | 1260 |

|  |      |
|--|------|
| ggcgggggcg gggctgcgcc cccctcaat tccatccct ctgtcactcc cccacccccg    | 1320 |
| gccaccacca acagcacaaa cccagccct caaggcagcc actcggtat cggcttgta     | 1380 |
| ggcctgaacc ccagcacggg ccttggtcctc tgggtggaacc ctgcccccta ccagcctga | 1440 |

<210> 15

<211> 4320

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

|   |      |
|---|------|
| atggccagct cggagactga gatccgctgg gctgagcctg gcctggggaa gggccccag  | 60   |
| cggcggcgct gggcctgggc cgaggacaag agggatgtgg atagaagtag ttcacaaagc | 120  |
| tggaagaag agagactctt tccaatgcc accagccccg agtcctaga ggacttcgc     | 180  |
| ctggcccagc agcacctgcc gccctggag tgggaccac acccgagcc cgatgggcat    | 240  |
| caggattccg agtcaggaga gatttcggga gaagaggctg aagcagagga tgtggacagc | 300  |
| ccagcaagtt ccatgagcc tcttgctgg ctcgccagc agggccgtca gctggacatg    | 360  |
| actgaagagg agccagatgg gaccctcgga agtctggagg ttgaggaggc tggagagagc | 420  |
| tcctcaaggt tggggtatga ggctggcttc agcttggaag gccatggaaa caccagcccc | 480  |
| atggctcttg ggcatggtca ggccaggggc tgggtggctt ctggcgaaca agccagtggg | 540  |
| gacaaacttt ctgaacattc cgaggtcaac ccatccgttg aactcagccc ggcaaggtcc | 600  |
| tggagcagtg ggacagttag cctcgaccac cctagtaca gccttgattc tacctgggaa  | 660  |
| ggagagaccg atggccccca gccactgcc ctggcagaaa ccttgccaga gggccccagc  | 720  |
| caccacctcc taagcccaga tggcagaact ggaggcagtg ttgctcgggc aacccccatg | 780  |
| gaattccagg actcctcagc tccccagcc cagagtccgc agcatgccac agatagatgg  | 840  |
| aggagagaaa cgaccagatt ctctgcctc cagcccaagg aacacatctg gaagcagaca  | 900  |
| aagacgtcac ctaagccact ccctccccga ttcattggct ccatcagccc cctgaatccc | 960  |
| cagcccaggc caacgcggca gggcaggccg ctgccagac agggagccac tctggtggc   | 1020 |
| cgctcctctt ctaatgcccc caagtatggc cgggggcagt tgaactacc actcctgat   | 1080 |
| ttctccaagg tagggccccg ggtgagattc cccaaagatg agagctaccg tcccccaag  | 1140 |
| tccagaagcc acaacaggaa gcctcaggcc cctgccaggc cctcatctt caagtctcca  | 1200 |
| gctgagattg tgcaggaggt gctgttgagc agtggagaag cagccctggc aaaggacacg | 1260 |
| cctctgccc accctatcac cagggtaccc caagaattc agacgcctga gcaagccact   | 1320 |
| gagctggtcc atcagctcca ggaagactac cacaggtcc tcaccaagta cgctgaggcc  | 1380 |
| gagaacacca ttgaccagct acgcctcggg gccaaggtga acctgttctc tgaccaccc  | 1440 |
| cagcccaacc acagcatcca cagggaatg gtccccagg ggaccaaggt ctgttccttc   | 1500 |
| accatcccac agccccgctc tgcagagtgg tggccgggcc cggccgagga cccccaggcc | 1560 |
| tctgcggcct cagggtggcc atcagctcga ggagacttga gccctctctc gcttaccagc | 1620 |
| atgccaccc tggggtggct tccggagaac cgggacatct ctgaggacca gtctcagca   | 1680 |
| gagcagaccc aggcactggc ttctcaggcc agccagttcc tggccaaggt ggagtccttt | 1740 |

|  |      |
|--|------|
| gaaagactga tacaggcagg acgtctcatg ccccaggacc aagtcaaggg ctccagcgg   | 1800 |
| ctgaaggctg cccacgcggc cctagaggag gactacctga aggcttgtcg ggagcaacac  | 1860 |
| cctgcccagc cgttgcgg ctccaagggg acgctggaa gatttgatcc tcgaggagg      | 1920 |
| ctggaggcag agatataccg tctgggaagc tgcttgaag agctgaagga acacatagac   | 1980 |
| cagaccagc aagagcctga gccgcccggg tcagactcag ctctggacag caccagcc     | 2040 |
| ctgccctgcc tccatcagc aacgcacctg cctgtcctt ctggacaagc cccatgcca     | 2100 |
| gccatcaaga cctcctgcc tgagcctgct accaccactg ccgccccag cactggcccc    | 2160 |
| tgccattgc acgtaatgt ggaggtgagc tctggcaaca gtgaggtgga ggacaggcca    | 2220 |
| caggaccccc tggcccgact caggcacaag gagctgcaga tggagcaagt ttacatggc   | 2280 |
| ctcatggagc ggtacctcag tgtgaagtct ctcccagaag ccatgagaat ggaggaggag  | 2340 |
| gaagaaggag aggaggagga ggaggaagag gggggagggtg actccctgga agttgatggg | 2400 |
| gtggctgcaa ctccaggaa agcagaggcc accagggtcc tccaaggca gtgcccggtg    | 2460 |
| caggctgaga aaagtcatgg ggctcccctg gaggaggcca cggagaagat ggtatctatg  | 2520 |
| aagccaccag gttccagc atccctggct agagacgggc acatgtcagg cctgggcaag    | 2580 |
| gctgaggcag cccctccagg ccctggcgtg ccacccacc ctccaggcac caagtccga    | 2640 |
| gcacccacc aaagtagtat gaccagcctg gaggaagcg gcattctga gcgcctcca      | 2700 |
| cagaagcctt tgcaccgagg cgggtggccc cactggagg agacctggat ggctcccca    | 2760 |
| gagacagaca gtggctttgt gggctcagaa acaagcagag ttaccacct caccagact    | 2820 |
| ccagagcacc ggtctccca catcagcaca gcaggaacat tagcccagcc ctttctgca    | 2880 |
| tctgtgccc gggatggagc ttctacccc aaggccaggg gttctctgat tcccagaaga    | 2940 |
| gccacagagc ccagcacacc ccggagccaa gcacagaggt acctctccag cccaagtggg  | 3000 |
| cctctccggc agagggcacc caacttcagc ctggagcgga cactggcagc cgagatggcg  | 3060 |
| gttctggct cagagtttga ggggcacaaa cggatttctg aacagcccct tccaacaag    | 3120 |
| acaatcagc cacccccagc cccgcccct gccgtgcgc ctctacctg tggaccaaca      | 3180 |
| gagaccatcc ccagcttct gctcaccagg gcaggcgag accaggccat ctgtgagctg    | 3240 |
| caagaagagg tgtcccggt tcgtctgcgg ctggaagaca gcctgcacca gccactccag   | 3300 |
| ggcagcccga cagcccagc atctgcctt gaccgcccgc ccggaccgc cggccggcca     | 3360 |
| gcagactccc cagccacctg gggctcccat tatggcagta aatccacaga gagattgcct  | 3420 |
| ggtgagccta gaggtaaga gcagattgtc cctccaggaa ggcagcgagc caggtcttcc   | 3480 |

tcagtgcctc gggaggtgct ccgactgtcc ctgagttcag aatctgagct gccctcccta 3540  
ccactgttct ctgagaagag caagaccacc aaggacagtc cacaggcagc tcgggatgga 3600  
aagagagggg tgggcagtc tggatggcca gacagggtca ccttcgggg ccaatacaca 3660  
ggccacgaat accatgttct gtcccctaag gcggtcccaa aaggcaatgg cacagtctcc 3720  
tgtcccact gccggcccat taggaccag gatcggggtg gtgctgtcac aggggaccca 3780  
ctgggaccgc ctcccgtga tacccttcag tgtcccctgt gtggtcaagt tgggtctccc 3840  
ccagaggcag atggtccagg ctacgccacc tctggggcag agaaggccac cagaggaga 3900

aaagcacctt caactcccag cccaagcag aggagcaagc aggcggggtc gtcgccacgc 3960  
ccacccccg gactgtggta tctggcaaca gcgccccag caccageccc tccagccttt 4020  
gcctacatct cctcggttcc catcatgcct tatccactg ccgctgtgta ctatgcgct 4080  
gcaggaccta ctcagccca accagctgcc aagtggccgc ccacagctc tccccacca 4140  
gcccggagac accggcactc catccagctc gacctgggcg acctagagga gctcaacaag 4200  
gccctgagcc gggccgtgca ggctgccgag agcgtccgct ctaccaccag gcagatgaga 4260  
agctcgtgtg cagccgacct gcgccaggct cacagcctgc ggggtcctg cctcttctga 4320

4320

<210> 16  
<211> 1560  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 16

atggatgctg atgagggtca agacatgtcc caagtttcag ggaaggaaag cccccctgta 60  
agcgatactc cagatgaggg cgatgagccc atccgatcc ccgaggacct ctccaccacc 120  
tcgggaggac agcaaagctc caagagtac agagtcgtgg ccagtaatgt taaagtagag 180  
actcagatg atgaagagaa tgggcgtgcc tgtgaaatga atggggaaga atgtcggag 240  
gatttacgaa tgcttgatgc ctcgggagag aaaatgaatg gctcccacag ggaccaaggc 300

agctcggctt tgcgggagt tggaggcatt cgacttccta acgaaaact aaagtgtgat 360  
atctgtggga tcatttgcat cgggccaat gtgctcatgg ttcacaaaag aagccacact 420  
ggagaacggc ccttcagtg caatcagtgc ggggcctcat tcaccagaa gggcaacctg 480  
ctccggcaca tcaagctgca ttccggggag aagcccttca aatgccacct ctgcaactac 540  
gcctgccgcc ggaggacgc cctcactggc cacctgagga cgcactccgt tggtaaacct 600  
cacaatgtg gatattgtgg ccgaagctat aaacagcgaa gctctttaga ggaacataaa 660

gagcgctgcc acaactactt ggaaagcatg ggccttccgg gcacactgta cccagtcatt 720

aaagaagaaa ctaatcacag tgaaatggca gaagacctgt gcaagatagg atcagagaga 780

tctctcgtgc tggacagact agcaagtaac gtgcgcaaac gtaagagctc tatgcctcag 840

aaattttcttg gggacaaggg cctgtccgac acgccctacg acagcagcgc cagctacgag 900

aaggagaacg aaatgatgaa gtcccacgtg atggaccaag ccatcaacaa cgccatcaac 960

tacctggggg ccgagtcctt gcgcccgtg gtgcagacgc ccccgggcgg ttccgaggtg 1020

gtcccggtca tcagcccgat gtaccagctg cacaagccgc tcgaggaggg caccgccgc 1080

tccaaccact cggcccagga cagcgccgtg gagaacctgc tgctgctctc caaggccaag 1140

ttggtgccct cggagcgcgga ggcgtccccg agcaacagct gccaagactc cacggacacc 1200

gagagcaaca acgaggagca gcgcagcggg ctcatctacc tgaccaacca catcgccccg 1260

cacgcgcgca acgggctgtc gctcaaggag gagcacgcg cctacgacct gctgcgcgcc 1320

gcctccgaga actcgcagga cgcgtccgc gtggtcagca ccagcgggga gcagatgaag 1380

gtgtacaagt gcgaacactg ccgggtgctc ttcttgatc acgtcatgta caccatccac 1440

atgggctgcc acggcttccg tgatcctttt gattgcaaca tgtgcggcta ccacagccag 1500

gaccggtacg agttctcgtc gcacataacg cgaggggagc accgcttcca catgagctaa 1560

1560

<210> 17

<211> 798

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atggaagggt ttccctcgt ccccccacag ccatcagaag acctggtgcc ctatgacacg 60

gatctatacc aacgccaac gcacgagtat taccctatc tcagcagtga tggggagagc 120

catagcgacc attactggga cttccacccc caccacgtgc acagcgagtt cgagagcttc 180

gccgagaaca acttcacgga gctccagagc gtgcagcccc cgcagctgca gcagctctac 240

cgccacatgg agctggagca gatgcacgtc ctcgataccc ccatggtgcc accccatccc 300

agttctggcc accaggtctc ctacctgcc cgatgtgcc tccagtaccc atccctgtcc 360

ccagcccagc ccagctcaga tgaggaggag ggcgagcggc agagcccccc actggaggtg 420

tctgacggcg aggcggatgg cctggagccc gggcctgggc tcctgcctgg ggagacaggc 480

agcaagaaga agatccgcct gtaccagttc ctgttgagc tgctccgag cggcgacatg 540

aaggacagca tctgggtggg ggacaaggac aagggcacct tccagttctc gtccaagcac 600

|  |      |
|--|------|
| aaggaggcgc tggcgccaccg ctggggcctc cagaagggca accgcaagaa gatgacctac | 660  |
| cagaagatgg cgcgcgcgct gcgcaactac ggcaagacgg gcgaggtcaa gaaggtgaag  | 720  |
|  |      |
| aagaagctca cctaccagtt cagcggcgaa gtgctgggcc gcgggggcct ggccgagcgg  | 780  |
| cgccaccgc cccactga   | 798  |
| <210> 18   |      |
| <211> 1497   |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 18   |      |
| atgaaccagt ccatcccagt ggctcccacc ccaccccgcc gcgtgcggct gaagccctgg  | 60   |
| ctggtggccc aggtgaacag ctgccagtac ccagggttc aatgggtcaa cggggaaaag   | 120  |
| aaattattct gcatcccctg gaggcattgc acaaggcatg gtcccagcca ggacggagat  | 180  |
| aacaccatct tcaaggcctg ggccaaggag acagggaat acaccgaagg cgtggatgaa   | 240  |
|  |      |
| gccgatccgg ccaagtggaa ggccaacctg cgtgtgccc ttaacaagag cggggacttc   | 300  |
| cgcctcatct acgacgggcc ccgggacatg ccacctcagc cctacaagat ctacgaggtc  | 360  |
| tgtccaatg gccctgtcc cacagactcc cagccccctg aggattactc ttttggtgca    | 420  |
| ggagaggagg aggaagaaga ggaagagctg cagaggatgt tgccaagcct gaggctcaca  | 480  |
| gaggatgtca agtggccgcc cactctgcag ccgccactc tgcggccgcc tactctgcag   | 540  |
| ccgccactc tgcagccgcc cgtggtgtg ggtccccctg ctccagacc cagccccctg     | 600  |
| gtctctccc ctggcaacc tgctggcttc agggagcttc tctctgaggt cctggagcct    | 660  |
|  |      |
| gggcccctgc ctgccagcct gccccctgca ggccaacagc tctgccaga cctgtgatc    | 720  |
| agccccaca tgetgcctct gaccgacctg gagatcaagt ttcagtaccg ggggcggcca   | 780  |
| ccccgggcc tcaccatcag caacccccat ggctgccggc tcttctacag ccagctggag   | 840  |
| gcccccagg agcaggtgga actcttcggc ccataagcc tggagcaagt gcgttcccc     | 900  |
| agccctgagg acatcccag tgacaagcag cgttctaca cgaaccagct gctggatgtc    | 960  |
| ctggaccgcg ggctcatcct ccagctacag ggccaggacc tttatgcat ccgcctgtgt   | 1020 |
| cagtgaagg tgttctggag cgggccttgt gcctcagccc atgactcatg ccccaacccc   | 1080 |
|  |      |
| atccagcggg aggtcaagac caagcttttc agcctggagc attttctcaa tgagctcatc  | 1140 |
| ctgttccaaa agggccagac caacaccca ccaccttcg agatcttctt ctgctttggg    | 1200 |
| gaagaatggc ctgaccgcaa accccgagag aagaagctca ttactgtaca ggtgggtgcct | 1260 |
| glagcagctc gactgctgct ggagatgttc tcaggggagc tatcttggtc agctgatagt  | 1320 |

atccggctac agatctcaaa cccagacctc aaagaccgca tggaggagca attcaaggag 1380  
ctccatcaca tctggcagtc ccagcagcgg ttgcagcctg tggcccaggc cctcctgga 1440  
gcaggccttg gtgttgcca ggggccctgg cctatgcacc cagctggcat gcaataa 1497

<210> 19

<211> 1155

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

atgccgcagc tggactccgg cgggggcggc gggggcggc gcgacgacct cggcgcgccg 60  
gacgagctgc tggccttcca ggatgaaggc gaggagcagg acgacaagag ccgcgacagc 120  
gccgccggtc ccgagcgcca cctggccgag ctcaagtct cgctcgtgaa cgagtccgag 180  
ggcgcgccg gcggcgagg gatcccgagg gtcccgagg ccggcgccg gggcgcggc 240  
gaggccgagg ctctcgagg ggaacacgt gcgcagagac tcttccgga caaacttcca 300  
gagcccttg aggacggcct gaaggcccc gagtgcacca gcggcatgta caaagagacc 360

gtctactccg ccttcaatct gctcatgcat taccacccc cctcgggagc agggcagcac 420  
ccccagcgc agccccgct gcacaaggcc aatcagcccc cccacggtgt ccccaactc 480  
tctctctacg aacatttcaa cageccacat cccacccctg cacctgcgga catcagccag 540  
aagcaagtac acaggcctct gcagaccct gacctctctg gcttctact cctgacctca 600  
ggcagcatgg ggcagctccc ccacactgt agctggttca cccaccatc ctgtatgcta 660  
ggttctggtg tacttggtca cccagcagcc atccccacc cggccattgt gccccctca 720  
gggaagcagg agctgcagcc cttcgaccgc aacctgaaga cacaagcaga gtccaaggca 780

gagaaggagg ccaagaagcc aaccatcaag aagccccca atgccttcat gctgtacatg 840  
aaggagatga gagccaaggt cattgcagag tgcacactta aggagagcgc tgccatcaac 900  
cagatcctgg gccgcaggtg gcacgcgtg tcgcgagaag agcaggccaa gtactatgag 960  
ctggcccga aggagaggca gctgcacatg cagctatacc cagctggtc agcgcgggac 1020  
aactacggga agaagaagag gcggtcgagg gaaaagcacc aagaatccac cacaggagga 1080  
aaaagaaatg cattcggtac ttaccggag aaggccgtg cccagcccc gtctcttccg 1140  
atgacagtgc tctag 1155

<210> 20

<211> 798

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

atggaagggt ttccctcgt cccctcag ccatcagaag acctggtgcc ctatgacacg 60  
gatctatacc aacgccaac gcacagat taccctatc tcagcagtga tggggagagc 120  
catagcgacc attactggga cttccacccc caccacgtgc acagcgagtt cgagagcttc 180  
gccgagaaca acttcacgga gctccagagc gtgcagcccc cgcagctgca gcagctctac 240  
cgccacatgg agctggagca gatgcacgtc ctgcataccc ccatggtgcc accccatccc 300  
agtcttggcc accaggtctc ctacctgcc cggatgtgcc tccagtaccc atccctgtcc 360

ccagcccagc ccagctcaga tgaggaggag ggcgagcggc agagccccc actggaggtg 420  
tctgacggcg aggcggatgg cctggagccc gggcctgggc tcctgcctgg ggagacaggc 480  
agcaagaaga agatccgct gtaccagttc ctgttggacc tgctccgag cggcgacatg 540  
aaggacagca tctggtgggt ggacaaggac aagggcacct tccagttctc gtccaagcac 600  
aaggaggcgc tggcgaccg ctggggcatc cagaaggga accgaagaa gatgacctac 660  
cagaagatgg cgcgcgcgt gcgcaactac ggcaagacgg gcgaggtcaa gaaggtgaag 720  
aagaagctca cctaccagtt cagcggcgaa gtgctgggcc gcgggggcct ggccgagcgg 780

cgccaccgc cccactga 798

<210> 21

<211> 3222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

atgcaccagc cgcctgagtc caccgccgcg gccgccgcg ctgcagacat tagcgctagg 60  
aagatggcgc acccggcaat gttccctcga aggggcagcg gtagtggcag cgcctctgct 120  
ctcaatgcag caggtaccgg cgctcgtagt aatgccacat cttccgagga tttccgcct 180  
ccgtcgtgc ttcagccgcc gcccctgca gcatcttcta cgtcgggacc acagcctccg 240  
cctccacaaa gcctgaacct cctttcgag gctcagctgc aggcacagcc tcttgcgcca 300

ggcggaaactc aaatgaaaaa gaaaagtggc ttccagataa ctacggttac tctgtctcag 360  
atctccgcta gtatcagctc taacaacagt atagcagagg aactgagag ctatgatgat 420  
ctggatgaat ctacacgga agatctctct tcttcggaga tccttgatgt gtcactttcc 480  
agggctactg acttagggga gccgaacgc agtcctcag aagagaccct aaataacttc 540  
caggaagccg agacacctgg ggcagtctct cccaaccagc cccaccttcc tcagcctcat 600  
ttgcctcacc ttccacaaca gaatgtgtg atcaatggga atgctcatcc acaccacctc 660

|  |      |
|--|------|
| catcaccacc atcagattca tcatgggcac cacctccaac atggtcacca ccatccatct  | 720  |
|  |      |
| catgttgctg tggccagtc atccattact ggtgggccac cctcaagccc agtatctaga   | 780  |
| aaactctcta caactggaag ctctgacagt atcacaccag ttgcaccaac ttctgctgta  | 840  |
| tcatccagtg gticacctgc atctgtaatg actaatatgc gtgctccaag tactacaggt  | 900  |
| ggaataggta taaattctgt tactggcact agtacagtaa ataatgttaa cattactgct  | 960  |
| gtgggtagtt ttaatectaa tgtgacaagc agcatgcttg gtaatgttaa tataagtaca  | 1020 |
| agcaatattc ctagtgctgc tgggtgtgag gtgggcctg gagttaccag tgggtttaat   | 1080 |
| gtgaatatct tgagtggcat gggcaatggt actatttctt cctctgctgc tgttagcagt  | 1140 |
|  |      |
| gttcctaag cagctgcagg gatgactggg ggatcggttt caagtcagca gcaacaacca   | 1200 |
| acagttaaca cttcgaggtt cagagttgtg aagtttagatt ctagttctga gccctttaa  | 1260 |
| aaagtagat ggacttgac tgagttctat gaaaaagaaa atgctgtacc tgctacagaa    | 1320 |
| ggtgtgctga taaataaagt ggtggagact gtaaagcaaa atccgataga agtgacttct  | 1380 |
| gaaagggaga gactagtg gagttcagt agcagtagtg tcagcacact ggtcactat      | 1440 |
| acagagagtg tgggaagtgg agagatggga gccctactg tgggtgtgca gcagcagcag   | 1500 |
| cagcaacaac aacaacaaca gcaacaacca gctctccaag gtgtgaccct ccaacagatg  | 1560 |
|  |      |
| gattttggta gcaactggtec acagagtatt ccagcagtta gtataccaca gagtatttct | 1620 |
| cagtcacaga tctcacaagt acaattacag tctcaagaac tgagctatca gcaaaagcaa  | 1680 |
| ggtcttcage cagttacct gcaagccact atgagtctg caactggat ccagccatcg     | 1740 |
| cctgtaaatg tggttgggtg aacttcagct ttaggtcagc agccttccat ttccagtttg  | 1800 |
| gtcaacccc agctaccata ttctcaggcg gctctccag tgcaaactcc cttccaggg     | 1860 |
| gcaccaccac ccaacagtt acagtatgga caacagcaac caatggtttc tacacagatg   | 1920 |
| gccccaggcc atgtcaaatc agtgactcaa aatcctgctt cagagtatgt acaacagcag  | 1980 |
|  |      |
| ccaattcttc aaacagcaat gtcctccgga cagcccagtt ctgcaggagt aggagcagga  | 2040 |
| acaacagtga ttctgtggc tcagccacag ggtatccagc tgccagtga gccacagca     | 2100 |
| gtcccagcac aacctgcagg ggcatctgtc cagcctgttg gccaggctcc ggcagcagtg  | 2160 |
| tctgtgtac ctactggcag tcagattgca aatattggc agcaagcaaa catacctact    | 2220 |
| gcagtgcagc agccctctac ccaggttcca cttcagtta ttcagcaggg tgctctcca    | 2280 |
| tcttcgaag tggttccacc tgctcaaat gggattattc atcagggagt tcaaactagt    | 2340 |
| gtccaagcc ttctcaaca attggttatt gcatccaaa gttccttgtt aactgtgcct     | 2400 |

ccccagccac aaggagtaga accagtagct caaggaattg tttcacagca gttgcctgca 2460  
 gttagtcttt tgcctctgc tagtagtatt tctgttacia gtcaggtag ttcaactggt 2520  
 ccttctggaa tgccttctgc cccaacaaac ttggttccac cacaaaatat agcacaaacc 2580  
 cctgctaccc aaaaatggtaa ttggttcaa agtggttagtc aacctccctt gatagcaact 2640  
 aatacaaatt tgcctttggc acaacagata ccactaagtt ctaccagtt ctccgcacaa 2700  
 tcattagctc aggcaattgg aagccaaatt gaagatgcca ggctgtcagc ggagccctcc 2760  
 ttagttggct tacctcagac tatcagtggg gacagtgggg gaatgtcagc agtttcagat 2820

gggagtagca gcagcctagc agcctctgct tctcttttcc cgttgaaggt gctaccgctg 2880  
 acgacacccc tgggtggatgg cgaggatgag agctcctctg gtgcaagtg gtagctatt 2940  
 gacaacaaaa tcgagcaagc tatggatcta gtgaaaagcc atttgatgta tgcggtcaga 3000  
 gaagaagtgg aggtcctcaa agagcaaata aaagaactaa tagagaaaaa tccccagctg 3060  
 gagcaggaga acaatctgct gaagacactg gccagtctg agcagcttgc ccagtttcag 3120  
 gcccagctgc agactggctc cccccctgcc accaccagc cacagggcac cacacagccc 3180  
 cccgcccagc cagcatcgca gggctcagga ccaaccgat ag 3222

<210> 22  
 <211> 873  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 22

atgggcgatg ggggcgcga gcgcgaccgg gggcccgccg gccgggcgga gtctggtggc 60  
 ggcggtgggc gctgcggaga ccgagcgga ggggggact tgcgagctga tggcggtggc 120  
 cacagcccaa cggaggtggc cgggacctca gcctccagtc ccgaggtctc caggagagat 180  
 ggagccgaca gcgacgggca gcccggggcc ggcgaggcag accactgccg ccgcatactg 240  
 gtgcgagatg ccaaaggagc aattcgggaa attgtcctgc ctaaggccct ggacctggac 300  
 cggcccaagc ggacacgtac atccttcaat gccgagcagc tgtaccgctt ggagatggag 360

ttccagcgct gccagtatgt ggtgggcccg gagcgactg agctggcccg ccagctgaac 420  
 ctctccgaga cccaggtgaa ggtctggttc cagaaccgcc gcaccaagca gaagaaagac 480  
 cagagcagag acctggagaa gcgggcgtcc tctcagcct ccgaggcctt tgccacctcc 540  
 aacattctgc ggctgtgga gcagggccgg ctgctctctg tgcccagggc ccctagcctc 600  
 ctggcgctga cccctagcct gccaggccta cctgccagcc acaggggcac ctcttaggt 660  
 gaccccagga actcctcccc acgcctcaac ccgtgtcct cggcctcagc gtcccccca 720

|   |      |
|---|------|
| ctgccgcccc ctctgccagc tgtctgcttt tcctcggccc cgctcctgga tctgcctgcc | 780  |
| ggctacgaac tgggttcctc ggccttcgag ccatacagct ggctagaacg gaaagtgggc | 840  |
| agcgccagca gctgcaagaa agctaact taa                                | 873  |
| <210> 23  |      |
| <211> 1869  |      |
| <212> DNA   |      |
| <213> Homo sapiens  |      |
| <400> 23  |      |
| atgtccatga ggagccccat ctctgccag ctggccctgg atggcgttg caccatggtg   | 60   |
| aactgcacca tcaagtcaaa ggagaagaaa gacccctgcc acgaggcccc ccagggtca  | 120  |
| gccactgccg ctgaacctca gcctggagac ccagcccggg cctcccagga tagtctgac  | 180  |
| ccccaagctc cagcccaggg gaatttcagg ggctcctggg actgtagctc tccagagggt | 240  |
| aatgggtccc cagaacccaa gagaccagga gtgtcggagg ctgcctctgg aagccaggag | 300  |
| aagctggact tcaaccgaaa ttgaaagaa gtggtgccag ccatagagaa gctgtgtcc   | 360  |
| agtactgga aggagaggtt tctaggaagg aactctatgg aagccaaaga tgtcaaaggg  | 420  |
| acccaagaga gcctagcaga gaaggagctc cagcttctgg tcatgattca ccagctgtcc | 480  |
| acctgcggg accagctcct gacagccac tcggagcaga agaacatggc tgccatgctg   | 540  |
| tttgagaagc agcagcaga gatggagctt gcccggcagc agcaggagca gattgcaaag  | 600  |
| cagcagcagc agctgattca gcagcagcat aagatcaacc tccttcagca gcagatccag | 660  |
| caggttaaca tgccttatgt catgatccca gccttcccc caagccacca acctctgcct  | 720  |
| gtcacccctg actcccagct ggccttacc attcagccca ttcctgcaa accagtggag   | 780  |
| tatccgtgc agctgtgca cagccccct gccccagtgg tgaagaggcc tggggccatg    | 840  |
| gccaccacc accccctgca ggagccctcc cagccctga acctcacagc caagcccaag   | 900  |
| gccccgagc tgcccaacac ctccagctcc ccaagcctga agatgagcag ctgtgtgcc   | 960  |
| cgcccccca gccatggagg cccacgcgg gacctgcagt ccagcccc gagcctgcct     | 1020 |
| ctgggcttc ttggtgaagg ggacgtgtc accaaagcca tccaggatgc tcggcagctg   | 1080 |
| ctgcacagcc acagtggggc cttggatggc tcccccaaca ccccttccg taaggacctc  | 1140 |
| atcagcctgg atcatcccc agccaaggag cggctggagg acggtgtgt gcaccactg    | 1200 |
| gaggaagcca tctgagctg cgacatgat ggctccgcc acttccccga gtcccgaac     | 1260 |
| agcagccaca tcaaggaggc catgaacgcc ttcattgtgt gggccaagga tgagcggagg | 1320 |
| aagatcctgc aagccttccc agacatgcac aactccagca tcagcaagat ccttgatct  | 1380 |

cgctggaagt ccatgaccaa ccaggagaag cagccctact atgaggaaca ggcgcggtg 1440  
agccggcagc acctggagaa gtatcctgac tacaagtaca agccgcggcc caagcgacc 1500  
  
tgcatcgtgg agggcaagcg gctgcgcgtg ggagagtaca aggcctgat gaggacccgg 1560  
cgtcaggatg cccgccagag ctacgtgatc ccccgagg ctggccaggt gcagatgagc 1620  
tcctcagatg tcctgtacc tgggcagca ggcatgccg tggcacagcc actggtggag 1680  
cactatgtcc ctctagcct ggacccaac atgcctgtga tcgtcaacac ctgcagcctc 1740  
agagaggagg gtgaggcac agatgacagg cactcgttgg ctgatggcga gatgtaccgg 1800  
tacacgagg acgaggactc ggaggcgaa gagaagagcg atggggagt tgggtgtctc 1860  
acagactga 1869

<210> 24  
<211> 2154  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 24

atggcaacc cgcgccgggt caaccctccg gaaatggctt cagacatacc tggatctgtg 60  
acgttgcggc ttgccccat ggccggccacc ggacaggtga ggatggcggg ggccatgcct 120  
gcccgtggag gaaagcggcg ttccggaatg gacttcgatg atgaagatgg tgaagcccc 180  
agtaaatttt caagagagaa tcatagtga atcgaaaggc gcagacggaa caagatgact 240  
cagtacatca cggagctctc cgacatggtc cccacatgca gcgcactggc tcggaagcca 300  
gacaagctca ccacctccg catggccgtc tcgcacatga agtccatgag gggtacaggg 360

aacaagtcca ccgatggcgc gtacaagcct tccttcctca cagagcagga actgaagcat 420  
ctcatccttg aagcagctga tggatttctg tttgtgtgg ctgctgagac agggcgagtg 480  
atttatgtgt ctgactccgt caccctgtt ctgaaccagc ccagtcaga gtggtttggg 540  
agcacactgt atgaacaggt gcacctgat gacgtggaga agctgagaga gcaactgtgc 600  
acctcagaaa actcaatgac aggcgggatc ttggacctga agactgggac ggtcaagaaa 660  
gaagggcagc agtcatccat gaggatgtgc atgggctcgc ggcggtcttt catctgcagg 720  
atgaggtgtg gaaatgtcc tttggaccac ctctctctaa acagaataac caccatgagg 780

aaaaggttca ggaatggcct tggccctgtg aaagaaggag aagccaata tgctgtggtc 840  
cactgtacag gatacatcaa ggcctggcca ccagcaggaa tgaccatacc tgaagaagac 900  
gctgatgtgg gacaaggcag taaatattgc ctctggcga ttgggagact ccaggtgacc 960  
agctctcctg tatcatgga catgaatggg atgtcgtgtc ccacagagtt cttatccgg 1020

|  |      |
|--|------|
| cataactccg atggaatcat cacattttgt gatccaagat gtatcagtgt gattggctac  | 1080 |
| caacccagg atcttctggg aaaggacatt ttggaattct gccaccctga ggatcaaagc   | 1140 |
| catctgcgtg agagcttcca gcaggtggtt aagctgaaag gccaaagcct gtcggtcattg | 1200 |
| tatcgatttc gcaccaagaa ccgggagtggt atgttgatcc gcaccagcag cttcacattc | 1260 |
| cagaatccct attctgatga gattgagtac atcatctgca ccaacaccaa cgtcaagcaa  | 1320 |
| cttcagcaac agcaggcaga attggaagtg caccagagag atggattgtc atcgatgac   | 1380 |
| ttatcccagg tccccgtccc caacctacca gccggtgttc atgaggccgg gaagtccgtg  | 1440 |
| gaaaaggcgg atgcaatctt ctcccaggaa agagatcttc ggtttgctga aatgtttgca  | 1500 |
| ggaattagtg catcgagaaa gaagatgatg agctcagcct ctgcagcagg aaccagcag   | 1560 |
| atctactccc aaggaagccc atttcctctt ggacactccg ggaaggcctt cagctcttca  | 1620 |
| gtggttcattg tgcttgaggt gaatgatatt cagtctcttt cttccacggg ccagaacatg | 1680 |
| tcccaaatct cccggcagct aaaccagagt caggtggcat ggacaggagag tcgtccgccc | 1740 |
| tttccgggac agcaaatccc atctcagtcc agcaagactc agtcattctc ctttgggatt  | 1800 |
| ggaacgagcc acacctacce ggcagacccc tcttctaca gccccctctc cagcccagct   | 1860 |
| acctctctgc caagtgggaa tgcctactcc agtcttgcca acaggactcc agggttcgt   | 1920 |
| gaaagtggac aaagtagcgg gcagttccaa gggcggccct cggaagtctg gtcgcagtgg  | 1980 |
| caaagccagc accatggcca gcagagcggg gacgagcact cccaccagca gcccggtcag  | 2040 |
| actgaagtgt tccaggacat gctgcccatt ccaggagatc caaccagggt gactggcaac  | 2100 |
| tataacatcg aagactttgc cgacctgggc atgtttccac cgttttctga gtag        | 2154 |
| <210> 25   |      |
| <211> 1434   |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 25   |      |
| atgacatggt ttgacacaga gatgccattc tggcccacca actttgggat cagctccgtg  | 60   |
| gatctctccg taatggaaga ccactccac tcctttgata tcaagccctt cactactgtt   | 120  |
| gacttctcca gcattttctac tccacattac gaagacattc cattcacaag aacagatcca | 180  |
| gtggttgtag attacaagta tgacctgaaa cttcaagagt accaaagtgc aatcaaagtg  | 240  |
| gagcctgcat ctccacctta ttattctgag aagactcagc tctacaataa gcctcatgaa  | 300  |
| gagccttcca actccctcat ggcaattgaa tgcgtgtct gtggagataa agcttctgga   | 360  |
| tttactatg gatttcatgc ttgtgaagga tgcaagggtt tcttccggag aacaatcaga   | 420  |

|  |      |
|--|------|
| ttgaagctta tctatgacag atgtgatctt aactgtcggg tccacaaaaa aagtagaaat  | 480  |
| aaatgtcagt actgtcgggt tcagaaatgc ctgacagtgg ggatgtctca taatgccatc  | 540  |
| aggtttgggc ggatgccaca ggccgagaag gagaagctgt tggcggagat ctccagtgat  | 600  |
| atcgaccagc tgaatccaga gtccgctgac ctccggggccc tggcaaaaca tttgtatgac | 660  |
| tcatacataa agtccttccc gctgaccaa gcaaaggcga gggcgatctt gacaggaaag   | 720  |
| acaacagaca aatcaccatt cgttatctat gacatgaatt ccttaatgat gggagaagat  | 780  |
| aaaatcaagt tcaaacacat ccccccttg caggagcaga gcaaagaggt ggccatccgc   | 840  |
| atctttcagg gctgccagtt tcgctccgtg gaggtgtgac aggagatcac agagtatgcc  | 900  |
| aaaagcattc ctggttttgt aaatcttgac ttgaacgacc aagtaactct cctcaaatat  | 960  |
| ggagtccacg agatcattta cacaatgctg gcctccttga tgaataaaga tggggttctc  | 1020 |
| atatccgagg gccaaaggctt catgacaagg gattttctaa agagcctgcg aaagcctttt | 1080 |
| ggtgacttta tggagcccaa gtttgagttt gctgtgaagt tcaatgcact ggaattagat  | 1140 |
| gacagcgact tggcaatatt tattgctgtc attattctca gtggagaccg cccaggtttg  | 1200 |
| ctgaatgtga agcccatgga agacattcaa gacaacctgc tacaagccct ggagctccag  | 1260 |
| ctgaagctga accaccctga gtccctcacag ctgtttgcca agctgctcca gaaaatgaca | 1320 |
| gacctcagac agattgtcac ggaacacgtg cagctactgc aggtgatcaa gaagacggag  | 1380 |
| acagacatga gtcttcaccc gctcctgcag gagatctaca aggacttgta ctag        | 1434 |
| <210> 26   |      |
| <211> 3300   |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 26   |      |
| atggcacacc ttgggcccac cccacctcca catagcctta attacaaatc agaggacagg  | 60   |
| cttagtgagc aagactggcc agcatatttc aaggteccat gttgtggggg tgatacatct  | 120  |
| caaattgagt cagaagaggc agaagtggat gtgagagaaa gagagacaca gagagacaga  | 180  |
| gagccaaaga gggcaagaga cttgacttta agagactcct gtactgacaa ctccatgcag  | 240  |
| ttcggaacca gaacgactac ggctgaacca gggttcatgg ggacatggca aaacgtgat   | 300  |
| actaacctct taitcagaat gtcccaacag gccatccgtt gcacactggg aaactgcaca  | 360  |
| tgtgaatgtt ttcagccagg gaagattaac ctgaggactt gtgatcagtg taaacatggc  | 420  |
| tggttgccac atgccttggg taagctcagc acgcagcacc tgtaccaccc cacccaagtg  | 480  |
| gagattgtgc agtccaacgt cgtgtttgac atcagcagcc tgatgctcta tgggacacaa  | 540  |

|   |      |
|---|------|
| gcagtgcctg tgcggctaaa gatcctgctg gaccgtctct tcagcgtcct gaagcaagag | 600  |
| gaggtactgc acatactgca cggccttggc tggactctgc gggactatgt ccgaggatac | 660  |
| atccttcagg atgctgctgg caagtgctg gaccgtggg ccatcatgtc tcgagaagag   | 720  |
| gaaatcatca cccttcagca gtttctgcgg ttggagaaa ccaaatccat tgtggagctg  | 780  |
| atggcaattc aggagaaaga agggcaggcc gtggctgtac catcttcaa gacagactca  | 840  |
|   |      |
| gatataagga ctttcattga gagcaataat cgcaccagga gtccagcct ccttctcac   | 900  |
| ttagagaaca gcaatcctc cagcattcat cacttcgaaa acatcccaa cagccttgca   | 960  |
| tttctgcttc cattccagta cataaacct gtctcagcac cactgctagg gtgcctcca   | 1020 |
| aatgggctac tgtagagca accagggttg aggtgcggg aaccagcct ttcaactcag    | 1080 |
| aatgaatata atgagagcag cgaatccgaa gtttctcca caccttataa gaatgatcaa  | 1140 |
| acaccaata gaaatgccct gaccagcatt actaatgtgg agcccaaac cgagccagcc   | 1200 |
| tgtgtctctc ccattcagaa ttctgcccc gtcagtgtac taacaaaac tgaacacca    | 1260 |
|   |      |
| aaaagctcat tccgattca tcggatgaga aggatgggg cagcctctag gaaaggaaga   | 1320 |
| gtgttctgta atgcatgtgg gaagacattc tatgacaaag gtactctcaa aattcattac | 1380 |
| aatgtgttc acctgaagat caaacatcga tgcaccattg aaggttgcaa catggctttt  | 1440 |
| agctccctcc gaagtcgtaa tcgccacagt gcaaacccca atcctgcct tcacatgcct  | 1500 |
| atgctaagga ataaccgaga taaagattta attcgggcca cctcaggagc tgccaccct  | 1560 |
| gtcatagcaa gtacaaaac aaatctggca ctcaaaccc ctggccgacc cccaatgggt   | 1620 |
| tttaccactc cccctctaga cctgtcttg caaaatctc tcctagcca gctagtattt    | 1680 |
|   |      |
| tctgggctaa agactgtaca accagttcct ccattttata gaagtttact cactccaggg | 1740 |
| gaaatgggtga gtcctccaac ctccctcca accagtcca tcattccaac cagtggtaac  | 1800 |
| atagagcagc accccccgcc accctctgag ccagtagtgc cagcagtgat gatggccacc | 1860 |
| catgagccca gtgctgacct ggcacccaag aaaaagccca ggaagtcaag catgcctgtg | 1920 |
| aagattgaga aggaaattat tgataccgcc gatgagtttg atgatgaaga tgatgacccc | 1980 |
| aatgatgggt gagctgtggt caatgacatg agccatgaca atcattgtca ctccaagag  | 2040 |
| gagatgagcc caggcatgtc tgtgaaggac ttttctaagc ataacaggac ccggtgcatt | 2100 |
|   |      |
| tcaaggactg aaataaggag ggccgacagc atgacttctg aagaccaaga acctgagcgg | 2160 |
| gactatgaga acgagtctga gtcttcggag cccaaactgg gcgaggaatc catggaaggg | 2220 |
| gatgagcaca ttcacagcga agtgagtga aaagtcctga tgaatagtga gaggcctgat  | 2280 |
| gagaaccaca gtgagccctc tcaccaggac gtcatcaagg tgaaggaaga atttacagac | 2340 |
| cccacttacg acatgtttta catgagccag tatggactgt acaatgggtg gggtgccagc | 2400 |

atggccgcct tgcatgagag ctttacatcg tctctgaatt atggcagccc tcaaaagttc 2460  
tccccagaag gtgacctatg ttctagccca gacccccaaa tctgttatgt gtgcaagaag 2520

agtttcaaaa gtcctacag tgtgaaactt cactacagga acgttcactt gaaagagatg 2580  
cacgtctgca cagtggctgg ttgcaatgct gcattccctt ctgccgaag ccgagacaga 2640  
cacagtacca acataaacct acatcgtaaa ctgttgacca aagaactcga tgacatgggc 2700  
ctggactcgt cgcagccctc ccttagcaag gacctccgag atgaattttt ggtgaagata 2760  
tatggtgccc agcaccccat ggggctcgat gtcaggaag acgcctcctc tcccgcaggg 2820  
actgaagact cccacctgaa cgggtatggg agaggcatgg cagaggacta catggtcctt 2880  
gacttgagca ccacctccag cctccagtcc agcagcagta tccattcctc cagagaatcc 2940

gacgcaggca gcgatgaggg gattcttctc gatgacattg acggggcgag tgacagtggg 3000  
gagtcggcac acaaggccga ggccccctgc ctccctggca gcctaggggc tgaagtcca 3060  
ggatctctta tgttcagcag cttgtctggg agcaatggtg ggatcatgtg caacatttgc 3120  
cacaaaatgt acagcaacaa ggggacctg agagtgcact acaaaactgt gcatttgaga 3180  
gaaatgcaca agtgcaaagt cccaggttgc aatatgatgt tttcctctgt acgaagccga 3240  
aatcggcaca gtcagaacct taatctccac aaaaacattc ccttcacttc agtagattag 3300  
3300

<210> 27  
<211> 873  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 27

atgagttcgt acttcgtgaa cccgctgtac tccaagtaca aggcggcggc tgccggcggc 60  
gcggcgcggc gcgaggccat caatccact tactacgact gtcacttcgc gcccaggtc 120  
ggcgccgctc acgccgccgc cgcagcagcc ctgcagctct atggcaacag cgccgccggc 180  
ttcccgcacg cgccccgca ggccgcacgc caccgcacc cgtccccgc gccctccggg 240  
actgggtgcg gcggtaggga aggcgggggc caggagtact tccaccccg ggggggcagc 300  
ccggccgctg cctaccagge cgccccct cctcctccgc atcctccgc tccgccgcca 360

cctccccct gcggcgggat tgctgtcac ggggagccc cgaagtttta cggatacga 420  
aacttacaga gacagccgat ttttacgacc cagcaagagg ccgagctggt acaatatcct 480  
gactgtaaat cgtccagtgg taatatggc gaggaccag accacttaaa tcagagctcg 540  
tctccttctc aaatgtttcc gtggatgaga ccacaagcag ctcttggtag acgaagagga 600

|   |      |
|---|------|
| agacaaacct acagtcgctt ccaaactcta gatttggaaa aggaatttct ttttaacccc | 660  |
| tatctgacca ggaaagaag aatcgagggt tcccacgccc tagccctcac cgagagacag  | 720  |
| gtaaaaatct ggttccagaa caggagaatg aaatggaaaa aggaaaacaa caaggacaaa | 780  |
| tttcccgttt cccggcagga ggtgaaggac ggggaaacga aaaaggaagc ccaagagctg | 840  |
| gaggaagaca gagccgaagg cctgacaaat taa                              | 873  |
| <210> 28  |      |
| <211> 2793  |      |
| <212> DNA   |      |
| <213> Homo sapiens  |      |
| <400> 28  |      |
| atgaatggaa gatcatgcag catgagtctc caccggacat cggaacccc acaggggcct  | 60   |
| aggatggtca gtggtcatca cattcctgcc atccgagccc actccgggac tcctggcccc | 120  |
| tcgcctgtg gcagcacatc gattccact atggcaagcc ttgctaaca cctccatctc    | 180  |
| aagatgccct caggaggagg gatggctcct cagaacaacg tggctgagag ccgcatccat | 240  |
| ctgcctgcct taagccccag gagacaaatg ctaccaatg ggaagccgcg attccaggtc  | 300  |
| accaggtctg gaggcattgc agggtcacat actttaagc caaagcagca ggagtttga   | 360  |
| agcccttttc ctccaaatcc tgggaaagg gctcttggct ttgggcctca gtgcaagtec  | 420  |
| attggaaaag gcagctgcaa caatctagt gtcaccagca gtcccatgat ggttcagcga  | 480  |
| ctgggactca ttacacctcc agcaagccag gtctctacag catgcaacca gatcagtcct | 540  |
| agcttacaga gggcaatgaa tgcagccaac ctgaatatac ctcttcaga taccaggtcc  | 600  |
| cttatttcgc gtgagtcttt ggctccacg accttgagtc tgacggaaag tcagtcggcc  | 660  |
| tcaagcatga agcaggagt gtcacgggc tacagggccc tcccttcgct ctccaaccac   | 720  |
| ggctctcaga atggccttga tctaggggat ctcttagcc ttcctcccgg gacatccatg  | 780  |
| tccagcaata gtgtctctaa ctattacca tctaccttt ttggcacgga aagtagccac   | 840  |
| tctcttacc ctagtctcg gcaatcatc accaggtccc actcggcccg ctccaagaag    | 900  |
| agagcgctgt ccttgtcccc gctgtccgat ggcatcgga tagatttcaa taccatcatc  | 960  |
| cgcacgtcgc ccacgtcctt ggtggcctac atcaacgggt cgagggttc gccggccaac  | 1020 |
| ctgtccccgc agccggagg ctacgggcat ttcctgggcg tgcgcggcag ctgcattccc  | 1080 |
| cagccgcgcc cgggtgcccg cagccagaag ggcgtgctgg tggccctgg aggcctggcg  | 1140 |
| ctgccggcct acggcgagga cggggccctg gacacagagc gcatgcaaca gctggagcac | 1200 |
| ggcggcctgc agccaggcct ggtcaaccac atggtgtgtc agcatggcct gccgggcccc | 1260 |

gacagccagt cggccggcct gttcaagacc gaacgcctgg aggagttccc gggcagcacc 1320  
 gtagacctac cccccgcgc tccgtccct cctctgccgc cgcctccagg cccccaccc 1380  
 ccttaccatg cccatgcga cttcaccac ccggagctcg ggccccacgc ccagcagctg 1440  
 gccttgcccc aggccaccct ggacgacgac ggggagatgg acggcatcgg gggcaagcat 1500

tgctgccgt ggatcgactg cagcgccctg tacgaccagc aggaggagct cgtgcggcac 1560  
 atcgagaagg tcacatcga ccagcgcaaa ggggaggact tcacttgctt ctgggccggt 1620  
 tgccctcgaa gatacaagcc cttcaacgcc cgctataaac tgctgatcca catgagagtc 1680  
 cactctgggg agaagcccaa caagtgtacg ttgaagggt gcgagaaggc cttttcaagg 1740  
 ctgtaaaatc tcaagatcca cttgcggagc cacacaggcg agaagccgta tttgtgccag 1800  
 catccgggtt gtcagaaggc cttcagtaac tccagtacc gcgccaaca ccagcggacg 1860  
 catctggaca ccaaacctta tgcttgtcaa attccaggat gtaccaaagc ctacacagac 1920

ccaagttccc taagaaagca tgtgaaggca cattcttcca aagagcaaca agcaaggaaa 1980  
 aagttgcggt ccagcacaga gctccatcca gacctgtca cagattgcct caccgtgcag 2040  
 tccctgcagc cgccacttc ccctagagat gctgctgctg aagggaccgt gggacgtcc 2100  
 cctggaccgg ggctgacct ctattcagct cccattttct ccagcaatta ttcaagccga 2160  
 agtggaaacag ctgctggggc cgtaccaccc ccacatcctg tcagtcaccc ttctccagga 2220  
 cataatgtac aggggagccc tcacaacccc tctcccagt tacctccact cacagctgtg 2280  
 gacgcaggag ctgagaggtt tgcacattct gctccatctc ctaccacat cagcccccg 2340

agagttccag ctctttcttc aatactgcaa agaacacagc ctccctatac ccagcagcca 2400  
 tcaggttcac acctgaagtc ctatcagcca gaaacaaact cttcttttca accaaatggt 2460  
 atccatgtcc atggatttta tgggcagctg cagaagtctt gtccccaca ctacccgat 2520  
 tcccagagaa ttgtgccgc tgctagctcc tgcagtgtgg tgcttcgtt tgaggactgc 2580  
 ctagtccta catccatggg ccaggccagt ttgatgttt tccacagagc cttctcgact 2640  
 cactcgggca ttacagtgtg tgatttacct tcaagtctct cgagcctctt tggggagtct 2700  
 ctccgcagcg gggtgaaga tgctaccttc ttgcagatca gcaccgtgga ccgtgtctct 2760

agccagctct cctctgtcta caccgaaggc taa 2793

<210> 29  
 <211> 1398  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 29

|   |      |
|---|------|
| atgacctga gactgagat gtccgatgcc tctggcctcg ccgaggaaac agacatcgac   | 60   |
| gtggtggggg agggcgagga cgaagaagac gaggaagagg aggacgacga cgagggcggc | 120  |
| ggtggcgggc cccggctggc tgtccccgcg cagcggcggc ggcggcggcg ctctgacgcc | 180  |
| ggggaggacg agctggagga tctggaggag gaggaggacg acgatgacat cctgctggcc | 240  |
| ccgcctgctg ggggctcccc ggcgcccccg ggcccggccc cggcggcggg ggcaggagcc | 300  |
| ggtggggcg gggcgggcg cggcggggc ggcggcggga gcgcgggtag cggcgccaag    | 360  |
| aaccgcctgg tgaagccgc ctactcgtat atcgcgctca tctatggc catcctgcag    | 420  |
| agccccaaga agcggctgac gctgagcgag atctgtgagt tcatcagcg ccgcttcccc  | 480  |
| tactaccggg agaagtcccc cgcctggcag aacagcatcc gccacaacct ctgctcaac  | 540  |
| gactgcttcg tcaagatccc ccgcgagccc ggcaaccgg gcaagggcaa ctactggacg  | 600  |
| ctggaccgg agtcccgca catgttcgac aacggcagct tctcgccg gaggaagcgc     | 660  |
| ttcaagcggc agccgctgct cccaccaac gcccgggcg ccgagtctct gctgctgcgc   | 720  |
| ggcgcgggag ccgcagggg cgcgggcgac ccggcagccg ccgccgcgt ctccccccc    | 780  |
| gcgccccgc cgccccgca tgcctacggc tacggccct acggtgcgg ctacggcctg     | 840  |
| cagctgccgc ctacgcgc gccctcggc ctcttcgccc ccgcagcggc cgccgcgcgc    | 900  |
| gccgccgct tccaccgca ctgccccg ccgccccgc caccgcacgg cgcggccgc       | 960  |
| gagctggccc ggaccgcctt cggtaccgg ccgcaccgc tcggcgccgc cctaccggc    | 1020 |
| cccctgccg cctccgcggc caaggcggg ggcccggcg cctcagcgt ggcgcgctcg     | 1080 |
| cccttctca tcgagagcat catcggggg agcttgggc cgccgcgcgc tgccgccgc     | 1140 |
| gccgcgagg ccgccgcgc cgctcaggcc tcgccctgc cctcgccgt ggcggcgcgc     | 1200 |
| ccagctccc gatccagcg aggaggtgc gcggcgagg cgccgtggg cccggcggc       | 1260 |
| gcgtcacc gatccctgt ggccgccgc gcgccgcgc cctcctcagt ctctcgtec       | 1320 |
| gccgccttgg ggactctga ccaagggaact gcctgtcca gtgtcgagaa ctttactgt   | 1380 |
| aggatttcca attgttaa   | 1398 |
| <210> 30  |      |
| <211> 1365  |      |
| <212> DNA   |      |
| <213> Homo sapiens  |      |
| <400> 30  |      |
| atggccacca ataaggagcg actctttgcg gctggtgccc tggggcctgg atctggctac | 60   |
| ccaggggcag gtttcccctt cgccttcca ggggcactca gggggtctcc gcctttcgag  | 120  |

atgctgagcc ctagcttccg gggcctgggc cagcctgacc tccccaagga gatggcctct 180  
ctgtcggtgg agacacagag caccagctca gaggagatgg tgcccagctc gccctcgccc 240  
cctccgctc ctcgggtcta caagccatgc ttcgtgtgca atgacaagtc ctctggctac 300  
cactatgggg tcagctcttg tgaaggctgc aagggttct ttcgccgaag catccagaag 360  
aacatggtgt acacgtgtca ccgcgacaaa aactgtatca tcaacaaggt gaccaggaat 420  
cgctgccagt actgccggt acagaagtgc ttcgaagtgg gcatgtccaa ggaagctgtg 480

cgaaatgacc ggaacaagaa gaagaaagag gtgaaggaag aagggtcacc tgacagctat 540  
gagctgagcc ctcatgtaga agagctcatc accaaggtca gcaaagccca tcaggagact 600  
ttccctcgc tctgccagct gggcaagtat accacgaact ccagtgcaga ccaccgctg 660  
cagctggatc tggggctgtg ggacaagttc agtgagctgg ctaccaagt catcatcaag 720  
atcgtggagt ttccaagcg gttgcctggc ttacagggc tcagattgc tgaccagatc 780  
actctgctca aagctgcctg cctagatata ctgatgtgc gtatctgcac aaggtacacc 840  
ccagagcagg acaccatgac cttctccgac gggtgaccc tgaaccggac ccagatgcac 900

aatgccggtc tcgggccct cacagacctt gtctttgcct ttgctgggca gctcctgccc 960  
ctggagatgg atgacaccga gacagggtc ctcagcgcca tctgcctcat ctgcggagac 1020  
cgcatggacc tggaggagcc cgaaaaagt gacaagctgc aggagccact gctggaagcc 1080  
ctgaggctgt acgcccggcg ccggcgggcc agccagccct acatgttccc aaggatgcta 1140  
atgaaaatca ccgacctccg gggcatcagc actaaggag ctgaaaggc cattactctg 1200  
aagatggaga ttccaggccc gatgcctccc ttaatccgag agatgctgga gaacctgaa 1260  
atgtttgagg atgactctc gcagcctggt cccacccca atgcctctag cgaggatgag 1320

gttcctgggg gccagggcaa agggggcctg aagtcctccag cctga 1365

<210> 31

<211> 1266

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

atggccccga ggtatgatga gctgccgcac taccaggca tcgtggatgg cccgcagcc 60  
ctggctagct tcccagagac agtgcccgca gtaccaggc cctatggccc gcaccgcct 120  
ccccagccc tgccccagg cttggacagc gacggcctga agaggagaa ggatgagatc 180  
tatggacacc cgtcttccc cctcttgccc ctggtctttg agaaatgtga actggctaca 240  
tgctctccc gtgacggggc cggagctggg ctggggacac cccctggagg tgacgtctgc 300

|  |      |
|--|------|
| tcctctgatt ccttcaacga ggacatcgct gcctttgcc a gcaggttcg ctctgagagg  | 360  |
| ccccctttct cctccaaccc agaactggac aatctgatga tccaggccat ccaggtgctg  | 420  |
| cggttccacc tgctggagct ggagaaggtc cagcacctgt gcgacaactt ctgtcaccgc  | 480  |
| tacatcacct gcctcaaggg aaagatgccc atcgacctgg tcatcgagga tcgggacggc  | 540  |
| ggctgcaggg aggacttcga ggactacca gcctcctgcc ccagcctccc agaccagaat   | 600  |
| aatatgtgga ttcgagacca tgaggatagt gggtctgtac atttggggac cccaggtcca  | 660  |
| tccagtgggg gcctggcctc ccagagtggg gacaactcca gtgaccaagg agacgggctg  | 720  |
| gacaccagcg tggcctctcc cagttctggt ggagaagatg aggacttgga ccaggagcga  | 780  |
| cggcgaacaa agaagagggg gatcttcccc aagggtggcca ccaacatcat gcgagcctgg | 840  |
| ttgttccagc acctctcgag acgctcagaa gcgccggttc tcccagacgt ctgcctgggc  | 900  |
| ctgggctccc catccccgg accccgggtgg gccagacctt ggggttcaga ctgcggccgg  | 960  |
| ccaggcaggc agagtgactc ttgctgggtg ctgcagcacc cgtaccctc ggaggagcag   | 1020 |
| aagaaacagc tggcgcagga caggggctc accatcctgc aagtcaacaa ctggttcatt   | 1080 |
| aacgcccga gacgcatcgt gcaacctatg atcgatcaat ccaaccgcac agggcagggt   | 1140 |
| gcagccttca gcccagagg ccagcccatc gggggctata ccgagacgca gccacacgtg   | 1200 |
| gccgtccggc ctccgggatc agtggggatg agtttgaact tggaaggaga atggcattat  | 1260 |
| ctatag   | 1266 |
| <210> 32   |      |
| <211> 1386   |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 32   |      |
| atggaggacc tggatgcctt gctctctgac ctggagacta ccacctcgca catgccaagg  | 60   |
| tcaggggctc ccaaagagcg ccctgcggag cctctcacc ctccccatc ctatggccac    | 120  |
| cagccacaga cagggtctgg ggagtcttca ggagcctcgg gggacaagga ccacctgtac  | 180  |
| agcacggtat gcaagcctcg gtcccaaag cctgcagccc cggcggcccc tccattctcc   | 240  |
| tcttccagcg gtgtcttggg taccgggctc tgtgagctag atcggttgct tcaggaactt  | 300  |
| aatgccactc agttcaacat cacagatgaa atcatgtctc agttcccatc tagcaagggtg | 360  |
| gcttcaggag agcagaagga ggaccagtct gaagataaga aaagaccag cctcccttcc   | 420  |
| agcccgtctc ctggcctccc aaaggcttct gccacctcag ccactctgga gctggataga  | 480  |
| ctgatggcct cactctctga ctccgcgtt caaaaccatc ttccagctc tgggccaact    | 540  |

cagccaccgg tggtagctc cacaatgag ggctcccat cccaccaga gccgactggc 600

aagggcagcc tagacacat gctggggctg ctgcagtcg acctcagccg ccgggggtgtt 660

cccaccagg ccaaaggcct ctgtggctcc tgcaataaac ctattgctgg gcaagtgggtg 720

acggctctgg gccgcgctg gcaccccgag cacttcgttt gcggaggctg ttccaccgcc 780

ctgggaggca gcagtttct cgagaaggat ggagccccct tctgccccga gtgtacttt 840

gagcgttct cgccaagatg tggcttctgc aaccagccca tccgacaca gatggtgacc 900

gccttgggca ctactggca cccagagcat ttctgtgctg tcagttgcgg ggagcccttc 960

ggagatgagg gtttcacga gcgcgagggc cggccctact gccgccggga ctctctgcag 1020

ctgttcgccc cgcgctgcca gggctgccag ggccccatcc tggataacta catctcgcg 1080

ctcagcgcg tctggcacc ggactgtttc gtctgcaggg aatgcttcgc gcccttctcg 1140

ggaggcagct ttttcgagca cgaggcgccgc cgtttgtgag agaaccactt ccacgcacga 1200

cgcggctcgc tgtgcgccac gtgtggcctc cctgtgaccg gccgctgctg gtcggccctg 1260

ggtcgccgt tccaccgga ccaattcaca tgcaccttct gcctgcgcc gtcaccaag 1320

gggtccttc aggagcgcg cggaagccc tactgccagc cctgttctct gaagctcttc 1380

ggctga 1386

<210> 33

<211> 2172

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

atgagcctct ccatgagaga tccggtcatt cctgggacaa gcatggccta ccatccgttc 60

ctacctacc gggcgccgga cttcgccatg agcgcggtgc tgggtcacca gccgcggttc 120

ttccccgcgc tgacgtgcc tcccaacggc gcggcgcggc tctcgtgcc gggcgccctg 180

gccaagccga tcatggatca attggtgggg gcggccgaga ccggcatccc gttctcctcc 240

ctggggcccc aggcgcatt gaggcctttg aagaccatgg agcccgaaga agaggtggag 300

gacgacccca aggtgcacct ggaggctaaa gaactttggg atcagtttca caagcggggc 360

accgagatgg tcattaccaa gtcgggaagg cgaatgtttc ctccatttaa agtgagatgt 420

tctgggctgg ataaaaagc caaatacatt ttattgatgg acattatagc tgctgatgac 480

tgtcgttata aatttcacaa ttctcggtgg atggtggctg gtaaggccga ccccgaaatg 540

ccaaagagga tgtacattca cccggacagc cccgtactg gggaacagt gatgtccaaa 600

gtcgtcactt tccacaaact gaaactcacc aacaacattt cagacaaaca tggatttact 660

atattgaact ccatgcacaa ataccagccc cggttccaca ttgtaagagc caatgacatc 720  
 ttgaaactcc cttataglac atttcggaca tacttgttcc ccgaaactga attcatcgct 780

gtgactgcat accagaatga taagataacc cagttaaaaa tagacaacaa ccccttttga 840  
 aaaggtttcc gggacactgg aaatggccga agagaaaaaa gaaaacagct caccctgcag 900  
 tccatgaggg tgtttgatga aagacacaaa aaggagaatg ggacctctga tgagtctctc 960  
 agtgaacaag cagctttcaa ctgcttcgcc caggcttctt ctccagccgc ctccactgta 1020  
 gggacatcga acctcaaaga tttatgtccc agcagaggtg agagcgacgc cgaggccgag 1080  
 agcaaagagg agcatggccc cgaggcctgc gacgcggcca agatctccac caccacgtcg 1140  
 gagagaccct gccgtgacaa gggcagcccc gcggtcaagg ctacaccttt cgctgctgag 1200

cgcccccggg acagcgggcg gctggacaaa gcgtcgcccc actcacgcca tagccccgcc 1260  
 accatctcgt ccagcactcg cggcctgggc gcggaggagc gcaggagccc ggttcgcgag 1320  
 ggcacagcgc cggccaaggt ggaagaggcg cgcgcgtcc cgggcaagga ggccttcgcg 1380  
 ccgtcacagg tgcagacgga cgcggccgcc gcgcacctgg cccagggcc cctgcctggc 1440  
 ctcggttcg ccccgggcct ggccggccaa cagtcttca acgggcaccc gctcttctg 1500  
 caccacgcc agtttgccat gggggcgccc ttctccagca tggcggccgc tggcatgggt 1560  
 cccctcctgg ccacggttcc tggggcctcc accggtgtct cgggcctgga ttccacggcc 1620

atggcctctg ccgtcgcggc gcagggactg tccggggcgt ccgcggccac cctgcccttc 1680  
 cactccagc agcacgtctt ggcctctcag ggcttgcca tgtcccttt cggaagcctg 1740  
 ttcccttacc cctacacgta catggccgca gcggcgcccg cctcctctgc ggcagcctcc 1800  
 agctcggtag accgccacc cttctcaat ctgaacacca tgcgcccgc gctgcgtac 1860  
 agcccctact ccatcccggt gccgtcccg gacggcagca gtctgtcac caccgcctg 1920  
 cctccatgg cggcgccgc ggggccccctg gacggcaaag tcgcccctt gccgccagc 1980  
 ccggcctcgg tggcagtga ctcgggtct gaactcaaca gccgtcctc cagctctcc 2040

tccagctcca tgtccttgc gcccaaacctc tgcgcggaga aagaggcggc caccagcgaa 2100  
 ctgcagagca tccagcggtt ggtagcggc ttggaagcca agccggacag gtcccgcagc 2160  
 gcgtccccgt ag 2172

<210> 34  
 <211> 1530  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 34

|   |      |
|---|------|
| atgaatctcc tggacccctt catgaagatg accgacgagc aggagaaggg cctgtccggc | 60   |
| gccccagcc ccacatgtc cgaggactcc gcggtctcgc cctgcccgtc gggctccggc   | 120  |
| tcggacaccg agaacacgcg gccccaggag aacacgttcc ccaagggcga gccgatctg  | 180  |
| aagaaggaga gcgaggagga caagtcccc gtgtgcatcc gcgaggcggc cagccaggtg  | 240  |
| ctcaaaggct acgactggac gctgtgtccc atcccgtgc gcgtcaacgg ctccagcaag  | 300  |
| aacaagccgc acgtcaagcg gcccatgaac gccttcatgg tgtgggcgca ggcggcgcgc | 360  |
| aggaagctcg cggaccagta cccgcacttg cacaacgccg agctcagca gacgtgggc   | 420  |
| aagctctgga gacttctgaa cgagagcgag aagcggccct tcgtggagga ggcggagcgg | 480  |
| ctgcgcgtgc agcacaagaa ggaccacccg gattacaagt accagccgcg gcggaggaag | 540  |
| tcggtgaaga acgggcaggc ggaggcagag gaggccacgg agcagacgca catctcccc  | 600  |
| aagccatct tcaaggcgtc gcaggccgac tcgccacact cctcctccgg catgagcgag  | 660  |
| gtgactccc ccggcgagca ctcggggcaa tcccagggcc caccgacccc acccaccacc  | 720  |
| cccaaaaccg acgtgcagcc gggcaaggct gacctgaagc gagaggggcg ccccttgcca | 780  |
| gaggggggca gacagccccc tatcgacttc cgcgactgg acatcggcga gctgagcagc  | 840  |
| gacgtcatct ccaacatcga gacctcgat gtcaacagat ttgaccagta cctgccgccc  | 900  |
| aacggccacc cgggggtgcc ggccacgcac ggccaggtea cctacacggg cagctacggc | 960  |
| atcagcagca ccgcggccac cccggcgagc gcgggccacg tgtggatgtc caagcagcag | 1020 |
| gcgcgcgcgc ccccccgca gcagcccca caggcccgcc cgccccgca ggcgcccccg    | 1080 |
| cagccgcagg cggcgcccc acagcagccg gcggcacccc cgcagcagcc acaggcgcac  | 1140 |
| acgtgacca cgctgagcag cgagccgggc cagtcccagc gaacgcacat caagacggag  | 1200 |
| cagctgagcc ccagccacta cagcagcag cagcagcact cgcaccaaca gatcgctac   | 1260 |
| agcccttca acctcccaca ctacagcccc tctaccgcg ccatcacccg ctacagtac    | 1320 |
| gactacaccg accaccagaa ctccagctcc tactacagcc acgcggcagg ccagggcacc | 1380 |
| ggccttact ccacttcac ctacatgaac ccgctcagc gcccctgta ccccccatc      | 1440 |
| gccgacacct ctggggtccc ttccatcccg cagaccaca gccccagca ctgggaacaa   | 1500 |
| cccgtctaca cacagctcac tcgacctga                                   | 1530 |
| <210> 35  |      |
| <211> 2613  |      |
| <212> DNA   |      |
| <213> Homo sapiens  |      |
| <400> 35  |      |

|  |      |
|--|------|
| atgacagctg acaaggagaa gaaaaggagt agctcggaga ggaggaagga gaagtcccgg  | 60   |
| gatgtcgcg ggtgccgag gagcaaggag acggagggtgt tctatgagct ggcccatgag   | 120  |
| ctgcctctgc cccacagtgt gagctcccat ctggacaagg cctccatcat gcgactggca  | 180  |
| atcagcttcc tgcgaacaca caagctcctc tctcagttt gctctgaaaa cgagtccgaa   | 240  |
| gccgaagctg accagcagat ggacaacttg tacctgaaag ccttggaggg ttctattgcc  | 300  |
| gtggtgacct aagatggcga catgatcttt ctgtcagaaa acatcagcaa gttcatggga  | 360  |
| cttacacagg tggagctaac aggacatagt atctttgact tcaactcatcc ctgcgacct  | 420  |
| gaggagattc gtgagaacct gagtctcaaa aatggctctg gttttgggaa aaaaagcaaa  | 480  |
| gacatgtcca cagagcggga cttcttcatg aggatgaagt gcacgggtcac caacagaggc | 540  |
| cgtactgtca acctcaagtc agccacctgg aaggctctgc actgcacggg ccaggtgaaa  | 600  |
| gtctacaaca actgccctcc tcacaatagt ctgtgtggct acaaggagcc cctgctgtcc  | 660  |
| tgccctcatca tcatgtgtga accaatccag caccatccc acatggacat cccctggat   | 720  |
| agcaagacct tctgagccg ccacagcatg gacatgaagt tcacctactg tgatgacaga   | 780  |
| atcacagaac tgattggtta ccacctgag gagctgcttg gccgctcagc ctatgaattc   | 840  |
| taccatgcgc tagactccga gaacatgacc aagagtcacc agaacttgtg caccaagggt  | 900  |
| caggtagtaa gtggccagta ccggatgctc gcaaagcatg ggggctacgt gtggctggag  | 960  |
| accagggga cggctatcta caacctcgc aacctgcagc cccagtgcac catgtgtgtc    | 1020 |
| aactacgtcc tgagtgaagt tgagaagaat gacgtggtgt tctccatgga ccagactgaa  | 1080 |
| tccctgttca agccccacct gatggccatg aacagcatct ttgatagcag tggcaagggg  | 1140 |
| gctgtgtctg agaagagtaa ctctctattc accaagctaa aggaggagcc cgaggagctg  | 1200 |
| gcccagctgg ctccccccc aggagacgcc atcatctctc tggatttcgg gaatcagaac   | 1260 |
| ttcgaggagt cctcagccta tggcaaggcc atcctgcccc cgagccagcc atgggccacg  | 1320 |
| gagttgagga gccacagcac ccagagcgag gctgggagcc tgcctgcctt caccgtgccc  | 1380 |
| caggcagctg ccccgggcag caccacccc agtgccacca gcagcagcag cagctgtccc   | 1440 |
| acgcccaata gccctgaaga ctattacaca tctttggata acgacctgaa gattgaagtg  | 1500 |
| attgagaagc tcttcgcat ggacacagag gccaaggacc aatgcagtac ccagacggat   | 1560 |
| ttcaatgagc tggacttgga gacactggca cctatatcc ccatggacgg ggaagacttc   | 1620 |
| cagctaagcc ccatctgccc cgaggagcgg ctcttggcgg agaaccaca gtccacccc    | 1680 |
| cagcactgct tcagtgccat gacaaacatc ttccagccac tggccctgt agccccgcac   | 1740 |
| agtcccttcc tcttgacaa gtttcagcag cagctggaga gcaagaagac agagcccgag   | 1800 |
| caccggccca tgtcctccat cttctttgat gccggaagca aagcatcct gccaccgtgc   | 1860 |

tgtggccagg ccagcacccc tctctcttcc atggggggca gatccaatac ccagtggccc 1920  
  
 ccagatccac cattacattt tgggcccaca aagtgggccg tcggggatca gcgcacagag 1980  
 ttcttgggag cagcgccgtt ggggcccct gtctctccac cccatgtctc caccttcaag 2040  
 acaaggtctg caaagggttt tggggctcga ggcccagacg tgctgagtcc ggccatggta 2100  
 gccctctcca acaagctgaa gctgaagcga cagctggagt atgaagagca agccttccag 2160  
 gacctgagcg ggggggaccc acctggtggc agcacctcac atttgatgtg gaaacggatg 2220  
 aagaacctca ggggtgggag ctgccctttg atgccggaca agccactgag cgcaaatgta 2280  
 cccaatgata agttcaccca aaaccccatg aggggcctgg gccatcccct gagacatctg 2340  
  
 ccgctgccac agcctccatc tgccatcagt cccggggaga acagcaagag caggttcccc 2400  
 ccacagtgtc acgccacca gtaccaggac tacagcctgt cgtcagccca caaggtgtca 2460  
 ggcatggcaa gccggtgtc cgggccctca tttgagtcct acctgctgcc cgaactgacc 2520  
 agatatgact gtgaggtgaa cgtgcccgtg ctgggaagct ccacgtcctc gcaaggaggg 2580  
 gacctcctca gagccctgga ccaggccacc tga 2613  
  
 <210> 36  
 <211> 1353  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 36  
  
 atgggggaac cccgggctgg ggccgccctg gacgatggca gcggtggac gggcagttag 60  
  
 gaaggcagtg aggagggtac cggcggcagt gagggggctg ggggtgacgg gggcccggat 120  
 gcagaggggg tgtggagccc agacattgag cagagcttcc aggaggccct ggccatctat 180  
 ccacctgcg gccgcggaa aataattttg tctgatgaag gcaagatgta tggtcggaat 240  
 gaactgatcg cccgtacat caagctgaga acggggaaga cccgaactcg aaaacaggtt 300  
 tctagtcaca tccaggtttt ggcccgaagg aaatcaaggg aaatccagtc caagttgaag 360  
 gaccaggttt ccaaggacaa ggctttccag acaatggcaa ccatgtctc tgcccagctc 420  
 atctccgcgc ctctctgca ggccaaactg ggtccactg gtcctcaggt ggtccaggcc 480  
  
 tctgagcttt tccagttttg gtctggagga tctgggcccc cctggaatgt tccagatgtg 540  
 aagccattct cacagacacc gttcaccttg tcaactgact ccccatctac tgacctcca 600  
 gggtaggagc cccccaagc cctctcacc ctgccccac ctacccatc gccccagcc 660  
 tggcaggctc ggggcctggg caccgcccgg ttgcagctgg tagagttctc agccttcgtg 720  
 gaaccgccag atgcagtga ttcttaccag aggcacctgt tcgtgcacat cagccagcac 780

|  |      |
|--|------|
| tgccccagcc ccggagcgcc gccgctcgag agtgtggacg tccggcagat ctacgacaaa  | 840  |
| ttccctgaga aaaagggtgg cctccgagag ctatatgatc gtggccccc ccatgccttc   | 900  |
|  |      |
| ttcctggtea agttctgggc ggacctgaac tggggcccaa gtggtgagga ggcaggggcc  | 960  |
| ggtggcagca tcagcagtgg tggcttctac ggagttagca gccagtatga gacccctggaa | 1020 |
| cacatgacct tcacctgttc ctccaaggtc tgctcttttg gcaagcaggt ggtggagaag  | 1080 |
| gtggagacgg aacgggcccc gctggaggac ggcagatttg tgtaccgcct gctgcgctcg  | 1140 |
| cccatgtgcg agtacctggt gaatttcttg cacaagttgc ggcagctgcc tgagcgatac  | 1200 |
| atgatgaaca gcgtctgga aaacttcacc atcctccagg tggtagacaa cagagacacc   | 1260 |
| caggaactgc tgctctgcac cgcctatgtc ttcgaggtct ccaccagcga gcgtggggcc  | 1320 |
|  |      |
| cagcatcaca tttaccgcct ggtcaggac tga                                | 1353 |
| <210> 37   |      |
| <211> 807  |      |
| <212> DNA  |      |
| <213> Homo sapiens   |      |
| <400> 37   |      |
| atgccgcgct ctttctggt caagaagcat ttcaacgcct ccaaaaagcc aaactacagc   | 60   |
| gaactggaca cacatacagt gattatttcc ccgtatctct atgagagtta ctccatgcct  | 120  |
| gtcataccac aaccagagat ctcagctca ggagcataca gccccatcac tgtgtggact   | 180  |
| accgctgctc cattccacgc ccagctaccc aatggcctct ctctcttttc cggatactcc  | 240  |
| tcctcttttg ggcgagttag tccccctct ccatctgaca cctcctccaa ggaccacagt   | 300  |
|  |      |
| ggctcagaaa gcccattag tgatgaagag gaaagactac agtccaagct ttcagacccc   | 360  |
| catgccattg aagctgaaaa gtttcagtgc aatttatgca ataagaccta ttcaactttt  | 420  |
| tctgggctgg ccaacataa gcagctgcac tgcgatgccc agtctagaaa atctttcagc   | 480  |
| tgtaaatact gtgacaagga atatgtgagc ctgggcgccc tgaagatgca tattcggacc  | 540  |
| cacacattac cttgtgtttg caagatctgc ggcaaggcgt tttccagacc ctggttgctt  | 600  |
| caaggacaca ttagaactca cacgggggag aagccttttt cttgccctca ctgcaacaga  | 660  |
| gcatttgtag acaggtcaaa tctgagggt catctgcaga cccattctga tgtaaagaaa   | 720  |
|  |      |
| taccagtga aaaactgctc caaaaccttc tccagaatgt ctctcctgca caaacatgag   | 780  |
| gaatctggct gctgtgtagc aactga                                       | 807  |
| <210> 38   |      |
| <211> 1281   |      |

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

|   |      |
|---|------|
| attgagccca gcagctggag cggcagtgag agccctgccg aaaacatgga aaggatgagt | 60   |
| gactctgcag ataagccaat tgacaatgat gcagaagggg tctggagccc cgacatcgag | 120  |
| caaagctttc aggaggccct ggctatctat ccacatgtg ggaggaggaa aatcatctta  | 180  |
| tcagacgaag gcaaaatgta tggtaggaat gaattgatag ccagatacat caaactcagg | 240  |
| acaggcaaga cgaggaccag aaaacaggtg tctagtcaca ttcaggttct tgccagaagg | 300  |
| aaatctcgtg attttcattc caagctaaag gatcagactg caaaggataa ggccctgcag | 360  |
| cacatggcgg ccatgtcctc agcccagatc gtctcggcca ctgccattca taacaagctg | 420  |
| gggctgcctg ggattccacg cccgaccttc ccaggggcgc cggggttctg gccgggaatg | 480  |
| attcaaacag ggcagccagg atcctcaca gacgtcaagc cttttgtgca gcaggcctac  | 540  |
| cccatccagc cagcggtcac agccccatt ccagggtttg agcctgcac ggccccagct   | 600  |
| ccctcagtec ctgcctggca aggtcgtcc attggcaca ccaagcttcg cctggtggaa   | 660  |
| ttttcagctt ttctcgagca gcagcgagac ccagactcgt acaacaaaca cctcttcgtg | 720  |
| cacattgggc atgccaacca ttcttacagt gacccattgc ttgaatcagt ggacattcgt | 780  |
| cagatttatg acaaatttcc tgaaaagaaa ggtggcttaa aggaactgtt tggaaagggc | 840  |
| cctcaaatg ccttcttctc cgtaaaattc tgggctgatt taaactgcaa tattcaagat  | 900  |
| gatgctgggg ctttttatgg tgtaaccagt cagtacgaga gttctgaaaa tatgacagtc | 960  |
| acctgttcca ccaaagtttg ctcttttggg aagcaagtag tagaaaaagt agagacggag | 1020 |
| tatgcaaggt ttgagaatgg ccgatttgta taccgaataa accgctccc aatgtgtgaa  | 1080 |
| tatatgatca acttcatcca caagctcaaa cacttaccag agaaatatat gatgaacagt | 1140 |
| gttttggaat acttcacaat ttatttgggt gtaacaaaca gggatacaca agaaactcta | 1200 |
| ctctgcatgg cctgtgtgtt tgaagtttca aatagtgaac acggagcaca acatcatatt | 1260 |
| tacaggcttg taaaggactg a   | 1281 |