



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년07월05일
(11) 등록번호 10-1873249
(24) 등록일자 2018년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)

(73) 특허권자
대한민국

(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2018.05)
G01N 33/6896 (2013.01)

(72) 발명자
전재필

(21) 출원번호 10-2016-0148307

대구광역시 중구 대봉로 260, 106동 1201호(대봉동, 센트로펠리스아파트)

(22) 출원일자 2016년11월08일

심사청구일자 2016년11월08일

심성미

(65) 공개번호 10-2018-0051243

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명5로 201, 208동 104호(오송마을휴먼시아2단지)

(43) 공개일자 2018년05월16일

(56) 선행기술조사문헌

(74) 대리인

Journal of Clinical and Diagnostic Research,
10(7):KE01-LE06 (2016.07.)

최규환

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 9 항

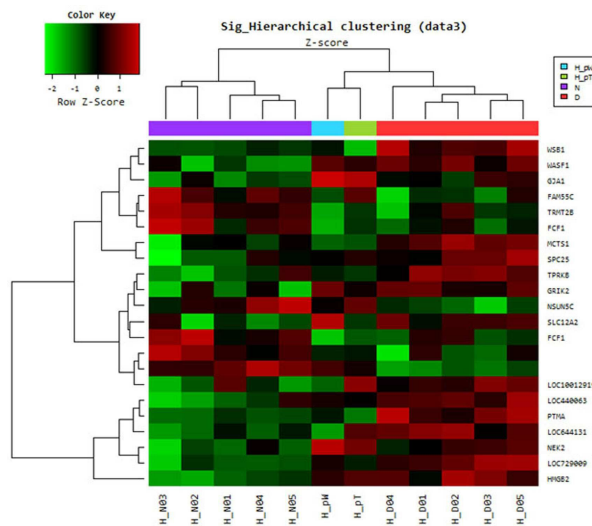
심사관 : 김승범

(54) 발명의 명칭 **혈액기반 유전자 발현패턴을 이용한 치매 진단 방법**

(57) 요약

본 발명은 혈액기반 유전자 발현패턴을 이용한 치매 진단 방법에 관한 것으로, 구체적으로는 치매 또는 경도인지장애 의심 환자로부터 채취한 소량의 혈액을 배양 세포에 처리한 다음, 배양 세포 내의 SPC25 유전자를 포함하는 특정 유전자들의 발현패턴을 측정함으로써 치매를 진단할 수 있는 혈액기반 치매진단용 유전자발현 검사법에 관한 것이다. 임상에 적용할 경우, 비교적 간편하고 적은 비용으로 치매를 진단할 수 있는 검사법의 기초원리 또는 원천기술로 활용될 수 있을 것이다. 또한 이러한 혈액기반 치매진단용 유전자발현검사법의 기초원리는 환자로부터 채취한 소량의 혈액을 이용하여 해당 질병의 유무 또는 건강상태를 검사할 수 있기 때문에, 신경퇴행성질환은 물론 암, 만성질환 등을 진단하는 데에도 활용될 수 있으므로, 다양한 임상증상의 진단에 응용이 가능할 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2800/28 (2013.01)
G01N 2800/2821 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Free Radical Biology and Medicine, 75:48-59
(2014)*
KR1020130043104 A
KR1020130056855 A
US20060216292 A1
Oncotarget, 6(19):17054-17064 (2015)
Scientific Reports, 7:16848 (2017.12.04.)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016-NG62003-00
부처명	보건복지부
연구관리전문기관	국립보건연구원
연구사업명	만성병관리기술개발연구(4800-4845-302-210)
연구과제명	치매 발생 및 이환 관련 혈액유래 생체지표 개발
기여율	1/1
주관기관	국립보건연구원
연구기간	2016.01.01 ~ 2016.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 검체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리하고 배양하는 단계;
- (b) 상기 (a) 단계의 배양한 신경 세포로부터 SPC25(NDC80 kinetochore complex component) 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및
- (c) 상기 측정된 유전자의 발현 수준을 정상 개체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리한 대조군의 상기 동일 유전자의 발현 수준과 비교하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 SPC25(NDC80 kinetochore complex component) 유전자의 발현 수준이 상기 대조군에 비해 증가하면 치매 또는 경도인지장애로 판단하는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 SPC25(NDC80 kinetochore complex component) 유전자는 서열번호 1의 염기서열로 이루어지는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 치매는 알츠하이머병인 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 혈액은 혈장 또는 혈청인 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 발현 수준을 측정하는 방법은 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA:RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting), DNA 마이크로어레이 칩, 웨스턴 블랏팅(Western Blotting), 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay), 방사능면역분석법(RIA), 방사면역확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역 전기영동, 면역조직화학, 면역침전법(immunoprecipitation), 보체 고정 분석법, 유세포 분석법(FACS) 및 단백질 칩 방법으로 이루어진 군에서 선택된 방법인 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법.

청구항 7

SPC25(NDC80 kinetochore complex component) 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 함유하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자와 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 상기 유전자의 발현 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 조성물.

청구항 9

SPC25(NDC80 kinetochore complex component) 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 함유하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 혈액기반 유전자 발현패턴을 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 우리나라의 경우, 65세 이상 노인 인구 중 약 9.5%인 29만명 정도가 노인성 치매로 고생하고 있으며, 이 중 73%인 18만명은 습관적으로 거리를 배회하는 등 중증 환자이다. 이는 앞으로 인구의 노령화가 가속화됨에 따라 지속적으로 증가하여, 2020년에는 치매 환자가 현재보다 2.4배까지 증가한 70만명에 달할 것으로 예상된다.

[0003] 치매는 아직까지 효과적인 치료제가 개발되어 있지 않으므로, 치매조기발견에 따른 예방관리가 무엇보다도 중요한 질환이다. 그러나 현재까지 치매진단은 주로 신경심리검사에 의존하고 있으며, 보조적 수단으로써 MRI(뇌위축 등 뇌변형 검사) 또는 PET(아밀로이드 침착수준 검사) 등이 사용되고 있으나 검사비용이 비싼 단점이 있으며, 뇌척수액 검사법(아밀로이드 혹은 타우 단백질의 양을 측정)은 침습적인 방법으로써 환자들이 꺼려하는 단점이 있다.

[0004] 미국 시애틀에 있는 시스템 생물학 연구소의 리로이 후드(Hood) 박사는 10년 내에, 연간 두세 차례 혈액 검사만으로 인체 각 기관의 건강 상태를 체크할 수 있게 될 것이라고 예상했으며, 이 기술은 신체 각 기관들이 지속적으로 수백 가지의 단백질을 혈액 속에 쏟아낸다는 사실을 이용하였다. 이 중 각 기관이 배출하는 기관 고유의 단백질은 50가지인데, 이를 일컬어 단백질 지문(protein fingerprint)이라고 한다. 뇌와 간, 신장 등 신체 기관에 이상이 생기면 이 단백질 지문이 변화를 일으키게 되고, 혈액 검사로 이 변화를 파악하면 질병을 조기에 발견할 수 있다는 것이다.

[0005] 위와 같이, 비교적 간단한 방법인 혈액 검사만으로도 조기 질병 진단이 가능하므로, 혈액을 이용한 정확한 결과를 얻기 위해 질병 특이적인 정확한 진단마커의 확보가 더 중요해지고 있다. 따라서 혈액 시료를 이용한 치매조기진단법 및 이를 위한 바이오마커가 개발된다면, 간편하고 저렴하게 치매를 조기진단할 수 있을 것이다.

[0006] 한편, 한국공개특허 제2009-0009579호에는 '알츠하이머병 진단용 마커 및 이를 이용한 진단키트'가 개시되어 있고, 한국등록특허 제1138343호에는 '알츠하이머 질병의 진단을 위한 신속한 시험법'이 개시되어 있으나, 본 발명의 혈액기반 유전자 발현패턴을 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단 방법에 대해서는 밝혀진 바가 전혀 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자는 혈액 시료(혈청, 혈장 등)를 배양 세포에 처리한 다음, 배양 세포 내의 SPC25 유전자를 포함하는 특정 유전자들의 발현패턴을 측정함으로써 정상인 유래 혈액 시료로부터 치매 환자 또는 경도인지장애 환자 유래 혈액 시료를 구분할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

[0009] (a) 검체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리하고 배양하는 단계;

[0010] (b) 상기 (a) 단계의 배양한 신경 세포로부터 SPC25(SPC25, NDC80 kinetochore complex component), FAM55C(family with sequence similarity 55, member C), WSB1(WD repeat and SOCS box containing 1), NSUN5C(NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 2), GJA1(gap junction protein alpha 1), MCTS1(malignant T cell amplified sequence 1), WASF1(WAS protein family member 1),

PTMA(prothymosin, alpha), TRMT2B(tRNA methyltransferase 2 homolog B), LOC644131, NEK2(NIMA(never in mitosis gene a)-related kinase 2), SLC12A2(solute carrier family 12 member 2), TPRKB(TP53RK binding protein), FCF1(FCF1 rRNA-processing protein), HMGB2(high-mobility group box 2), GRIK2(glutamate receptor, ionotropic, kainate 2), LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

[0011] (c) 상기 측정된 유전자의 발현 수준을 정상 개체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리한 대조군의 상기 동일 유전자의 발현 수준과 비교하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명은 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 체제를 유효성분으로 함유하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 조성물 및 키트를 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명은 치매 또는 경도인지장애 의심 환자로부터 채취한 소량의 혈액을 이용하여 치매를 진단할 수 있는 혈액기반 치매진단용 유전자발현 검사법에 관한 것으로서, 임상에 적용할 경우, 비교적 간편하고 적은 비용으로 치매를 진단할 수 있는 검사법의 기초원리 또는 원천기술로 활용될 수 있을 것이다. 또한 이러한 혈액기반 치매진단용 유전자발현검사법의 기초원리는 환자로부터 채취한 소량의 혈액을 이용하여 해당 질병의 유무 또는 건강상태를 검사할 수 있기 때문에, 신경퇴행성질환은 물론 암, 만성질환 등을 진단하는데에도 활용될 수 있으므로, 다양한 임상증상의 진단에 응용이 가능할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 치매군 혈청/혈장 반응 유전자 선정을 위한 간략 모식도이다.

도 2는 각각의 정상 인간(H_N02~H_N06), 치매에 걸린 인간(H_D01~H_D05), 정상 마우스(H_pW), APPPS1dE9 Tg 마우스(H_pT) 혈청을 처리한 SH-SY5Y 세포주에서 차별적으로 발현하는 유전자들을 찾기 위해 Illumina Human HT-12 v4.0 Beadchip microarray을 통해 유전자들의 발현 프로파일을 조사한 결과를 토대로 DEGs(differentially expressed genes)의 계층적 클러스터링을 나타낸 결과이다.

도 3은 SPC25 및 FAM55C 유전자의 정상군 및 치매군 혈청-처리 세포주에서의 상대적 발현 수준을 qRT-PCR을 통해 분석한 결과를 나타낸다. SPC25 및 FAM55C의 발현은 안산노인코호트 대상군에서 선정된 정상(Normal, n=5) 및 치매(Dementia, n=5) 혈청에서 유의차가 있었다(*: p < 0.05, **: p < 0.001). 데이터는 3 반복체로부터 평균±SD로 표시하였다.

도 4는 SPC25 유전자의 정상군 및 치매군 혈장-처리 세포주에서의 상대적 발현 수준을 qRT-PCR을 통해 분석한 결과를 나타낸다. SPC25의 발현은 안산노인코호트 대상군에서 선정된 정상(Normal, n=5) 및 치매(Dementia, n=5) 혈장에서 유의차가 있었다(p < 0.005).

도 5는 SPC25 유전자의 정상군 및 치매군 혈청-처리 세포주에서의 상대적 발현 수준을 qRT-PCR을 통해 분석한 결과를 나타낸다. SPC25의 발현은 안산노인코호트 대상군에서 연령 성별 매칭하여 선정된 정상(Normal, n=10) 및 치매(Dementia, n=10) 혈청에서 유의차가 있었다(p < 0.002).

도 6은 SPC25 유전자의 정상군 및 경도인지장애군 혈청-처리 세포주에서의 상대적 발현 수준을 qRT-PCR을 통해 분석한 결과를 나타낸다. SPC25의 발현은 안산노인코호트 대상군에서 연령 성별 매칭하여 선정된 정상(Normal, n=10) 및 경도인지장애(MCI, n=10) 혈청에서 유의차가 있었다(p=0.00002).

도 7은 Spc25 유전자의 마우스 대조군(wild type) 및 치매동물모델(APP/PS1 Tg) 혈청-처리 세포주에서의 상대적 발현 수준을 qRT-PCR을 통해 분석한 결과를 나타낸다. Spc25의 발현은 마우스 대조군(wild type, n=6) 및 치매동물모델(APP/PS1 Tg, n=6) 혈청에서 유의차가 있었다(p < 0.001).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은

- [0016] (a) 검체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리하고 배양하는 단계;
- [0017] (b) 상기 (a) 단계의 배양한 신경 세포로부터 SPC25(SPC25, NDC80 kinetochore complex component), FAM55C(family with sequence similarity 55, member C), WSB1(WD repeat and SOCS box containing 1), NSUN5C(NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 2), GJA1(gap junction protein alpha 1), MCTS1(malignant T cell amplified sequence 1), WASF1(WAS protein family member 1), PTMA(prothymosin, alpha), TRMT2B(trRNA methyltransferase 2 homolog B), LOC644131, NEK2(NIMA(never in mitosis gene a)-related kinase 2), SLC12A2(solute carrier family 12 member 2), TPRKB(TP53RK binding protein), FCF1(FCF1 rRNA-processing protein), HMGB2(high-mobility group box 2), GRIK2(glutamate receptor, ionotropic, kainate 2), LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계; 및
- [0018] (c) 상기 측정된 유전자의 발현 수준을 정상 개체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리한 대조군의 상기 동일 유전자의 발현 수준과 비교하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 혈액 시료를 이용하여 치매 또는 경도인지장애 진단에 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 일 구현 예에 따른 방법에서, 상기 SPC25(SPC25, NDC80 kinetochore complex component), WSB1(WD repeat and SOCS box containing 1), GJA1(gap junction protein alpha 1), MCTS1(malignant T cell amplified sequence 1), WASF1(WAS protein family member 1), PTMA(prothymosin, alpha), LOC644131, NEK2(NIMA(never in mitosis gene a)-related kinase 2), SLC12A2(solute carrier family 12 member 2), TPRKB(TP53RK binding protein), HMGB2(high-mobility group box 2), GRIK2(glutamate receptor, ionotropic, kainate 2), LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현 수준이 상기 대조군에 비해 증가하고, 상기 FAM55C(family with sequence similarity 55, member C), NSUN5C(NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 5 pseudogene 2), TRMT2B(trRNA methyltransferase 2 homolog B) 및 FCF1(FCF1 rRNA-processing protein) 유전자 중 하나 이상의 유전자의 발현 수준이 상기 대조군에 비해 감소하면 치매 또는 경도인지장애로 판단하는 것을 특징으로 한다.
- [0020] 본 발명의 일 구현 예에 따른 방법에서, 상기 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자는 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18 및 서열번호 19의 염기서열로 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0021] 바람직하게는, 본 발명의 상기 유전자는 서열번호 1 내지 19로 각각 표시되는 염기서열을 포함할 수 있으며 또한, 상기 염기 서열의 상동체가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 구체적으로, 상기 유전자는 서열번호 1 내지 19의 염기 서열과 각각 70% 이상, 더욱 바람직하게는 80% 이상, 더 더욱 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 가지는 염기 서열을 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드에 대한 "서열 상동성의 %"는 두 개의 최적으로 배열된 서열과 비교 영역을 비교함으로써 확인되며, 비교 영역에서의 폴리뉴클레오티드 서열의 일부는 두 서열의 최적 배열에 대한 참고 서열(추가 또는 삭제를 포함하지 않음)에 비해 추가 또는 삭제(즉, 갭)를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 "치매"는 기억, 언어, 판단력 등의 여러 영역에 걸쳐 후천적으로 인지 기능이 퇴화하는 신경퇴행성 뇌질환을 의미한다. 치매(dementia)는 다양한 원인에 의해 뇌기능이 손상되면서 기억력, 시공간 능력, 판단 및 사고력 등의 전박적인 지적 능력과 인지기능이 지속적으로 저하되어 사회생활 및 일상생활에 장애를 주는 상태를 나타낸다. 치매를 일으키는 대표적인 원인 질환은 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's disease)로 전체 치매의 약 70% 정도를 차지한다. 알츠하이머성 치매는 뇌조직에 베타 아밀로이드반(-amyloid plaque), 신경섬유다발 (neurofibrillary tangle), 신경염 (neuritis) 등의 병변 현상이 나타나지만, 아직까지 정확한 발병기전 및 원인에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다.
- [0023] 본 발명의 치매는 바람직하게는 알츠하이머병일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0024] 본 발명의 "경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)"는 정상 노인에 비해 인지기능은 저하되었으나 독립적인 일상생활을 수행하는 능력은 유지한 상태로, 정상에서 치매로 이행되는 중간단계를 말한다. 경도인지장애 노인환자 중 연간 5-20%가 치매로 진행되는 것으로 보고되고 있어, 경도인지장애는 치매로 이행될 가능성이 높은 위험군으로 인식되고 있다. 따라서 경도인지장애는 치매 발병의 예측 및 조기진단을 위하여 임상적으로 중요

한 단계이다.

- [0025] 본 발명의 일 구현 예에 따른 방법에서, 상기 신경 세포는 상기 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자를 발현하는 신경 세포일 수 있고, 바람직하게는 인간 신경모세포종(Human neuroblastoma) 또는 마우스 신경세포일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 SH-SY5Y 세포 또는 마우스 T4 세포일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 본 발명의 일 구현 예에 따른 방법에서, 상기 혈액 시료는 동물 유래의 혈액 시료일 수 있고, 바람직하게는 인간 혈액 시료일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 인간 혈액으로부터 분리한 혈장 또는 혈청일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 본 발명의 일 구현 예에 따른 방법에서, 상기 발현 수준을 측정하는 방법은 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA:RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting), DNA 마이크로어레이 칩, 웨스턴 블랏팅(Western Blotting), 효소면역분석법(enzyme-linked immunosorbent assay), 방사능면역분석법(RIA), 방사면역확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역 전기영동, 면역조작화학, 면역침전법(immunoprecipitation), 보체 고정 분석법, 유세포 분석법(FACS), 단백질 칩 방법 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0028] 또한, 본 발명은 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 함유하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 조성물을 제공한다.
- [0029] 본 발명의 일 구현 예에 따른 조성물에서, 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자와 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 상기 유전자의 발현 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0030] 본 발명에서, 용어 "유전자의 발현 수준을 측정하는 제제"란 상기와 같이 치매 의심 검체의 혈액 시료를 배양 세포주에 처리하였을 때, 배양 세포주에서 발현이 증가 또는 감소하는 마커인 상기 유전자의 mRNA 또는 단백질의 발현 수준을 확인함으로써 마커의 검출에 사용될 수 있는 분자를 의미하며, 바람직하게는 상기 유전자와 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 상기 유전자의 발현 단백질에 특이적으로 인식하는 항체를 말한다. 더 바람직하게는 상기 유전자의 mRNA를 증폭할 수 있는 프라이머일 수 있다.
- [0031] 본 명세서에서, 용어 "프라이머"는 적합한 온도에서 적합한 완충액 내에서 적합한 조건(즉, 4종의 다른 뉴클레오사이드 트리포스페이트 및 중합반응 효소)하에서 주형-지시 DNA 합성의 개시점으로 작용할 수 있는 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 프라이머의 적합한 길이는 다양한 인자, 예컨대, 온도와 프라이머의 용도에 따라 변이가 있지만 전형적으로 15-30 뉴클레오타이드이다. 짧은 프라이머 분자는 주형과 충분히 안정된 하이브리드 복합체를 형성하기 위하여 일반적으로 보다 낮은 온도를 요구한다.
- [0032] 프라이머의 서열은 주형의 일부 서열과 완전하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, 주형과 혼성화되어 프라이머 고유의 작용을 할 수 있는 범위 내에서의 충분한 상보성을 가지면 충분하다. 따라서 본 발명에서의 프라이머쌍은 주형인 표적 유전자 서열에 완벽하게 상보적인 서열을 가질 필요는 없으며, 이 서열에 혼성화되어 프라이머 작용을 할 수 있는 범위 내에서 충분한 상보성을 가지면 충분하다. 본 발명의 프라이머는 표적 유전자의 mRNA(즉, cDNA) 서열에 상보적인 서열로 제조될 수 있다. 이러한 프라이머의 디자인은 표적 유전자의 cDNA 서열을 참조하여 당업자에 의해 용이하게 실시할 수 있다.
- [0033] 용어 "프로브"란 mRNA 또는 cDNA와 특이적으로 결합을 이룰 수 있는 짧게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며 라벨링되어 있어서 특정 mRNA의 존재 유무, 발현 양을 확인할 수 있다. 프로브는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 프로브, 단쇄 DNA(single strand DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double strand DNA) 프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 프라이머 또는 프로브는 포스포아미다이트(phosphoramidite) 고체 지지체 합성법이나 기타 널리 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성할 수 있다. 이러한 핵산 서열은 또한 당해 기술분야에 공지된 다양한 방법을 통해 변형시킬 수 있다. 이러한 변형의 예로는 메틸화, 캡화, 천연 뉴클레오타이드 하나 이상의 동족체로의 치환, 및 뉴클레오타이드 간의 변형, 예를 들면 하전되지 않은 연결체(예: 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포로아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 연결체(예: 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)로

의 변형이 있다.

[0035] 용어 "항체"란 당해 기술분야에 공지된 용어로서 항원성 부위에 대하여 지시되는 특이적인 면역 글로불린을 의미한다. 본 발명에서의 항체는 본 발명의 검체로부터 채취한 혈액 시료를 신경 세포에 처리하고 배양한 신경 세포에서 발현이 증가 또는 감소하는 마커인 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자를 발현백터에 클로닝하여 상기 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 얻고, 얻어진 단백질로부터 당해 기술분야의 통상적인 방법에 따라 항체를 제조할 수 있다. 상기 항체의 형태는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체를 포함하며, 모든 면역글로불린 항체가 포함된다. 상기 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2 개의 전체 길이의 중쇄를 갖는 완전한 형태를 의미한다. 또한, 상기 항체는 인간화 항체 등의 특수 항체도 포함된다.

[0036] 또한, 본 발명은 SPC25, FAM55C, WSB1, NSUN5C, GJA1, MCTS1, WASF1, PTMA, TRMT2B, LOC644131, NEK2, SLC12A2, TPRKB, FCF1, HMGB2, GRIK2, LOC440063, LOC729009 및 LOC100129191 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 유효성분으로 함유하는 혈액 시료를 이용한 치매 또는 경도인지장애 진단용 키트를 제공한다.

[0037] 본 발명의 일 구현 예에 따른 키트에서, 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자와 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 상기 유전자의 발현 단백질을 특이적으로 인식하는 항체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 프라이머, 프로브 또는 항체는 전술한 바와 같다.

[0038] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0039] **재료 및 방법**

[0040] **1. 인간 혈청 및 혈장 샘플 준비**

[0041] 본 발명은 도시지역(경기도 안산) 대상으로 집단기반 노인 코호트 연구(population-based geriatric cohort study)를 위해 2009년부터 2010년 사이에 수집된 60세 이상의 정상인, 경도인지장애 및 치매 환자의 혈청과 혈장 샘플을 사용하였다. 샘플은 발굴용 샘플(discovery set)과 검증용 샘플(validation set)으로 구성하였으며, 발굴용 샘플은 인간 마이크로어레이(human microarray) 분석을 위하여 성별과 나이(±2)를 매칭한 정상군(NC)과 치매군(AD) 각각 5명을 포함하였다. 검증용 샘플은 유의적으로 차이나는 유전자들에 대한 검증(validation)을 위하여 성별과 나이(±2)를 매칭한 정상군(NC), 경도인지장애군(mild cognitive impairment, aMCI) 및 치매군(AD)으로 구성하여 각 그룹별로 10명씩 추가시켰다. 각 샘플 세트에 대한 demographic characteristics는 표 1과 같다. 본 발명에서 치매 진단은 Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition(DSM-IV) 제시한 기준을 따랐으며, 경도인지장애는 Petersen/Winblad criteria를 따랐다. 신경정신과적 검사로 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)를 실시하였고, 이는 MMSE-KC(Korean version of MMSE in the Korean version of CERAD Assessment Packet)로 시행되었다. 치매임상평가척도(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)는 최성혜 등(2001)에 의하여 번안된 한국판 expanded Clinical Dementia Rating 척도를 사용하였다.

표 1

	발굴용 샘플			검증용 샘플			
	NC	AD	p-value ^a	NC	aMCI	AD	p-value ^b
개체(여성), n	5	5	-	10	10	10	-
연령(년)	77.8±2.2	79.2±2.2	-	76.8±6.1	76.7±6.1	76.9±6.2	-
교육(년)	8.6±5.0	2.2±2.1	0.04	7.2±5.5	3.0±3.2	3.0±4.9	-
MMSE	28.4±2.5	15.4±2.4	<0.001	26.6±2.2	14.6±2.8	14.8±6.2	<0.001
CDR	0.0±0.0	0.9±0.2	0.001	0.1±0.2	0.3±0.3	1.2±1.0	0.001

데이터는 평균 ± 표준편차(SD)를 나타낸다.

^a그룹간 유의적 차이는 독립 t-검정(Independent t-test)으로 평가하였다.

^b그룹간 유의적 차이는 원웨이 ANOVA 검정(one-way ANOVA test)으로 평가하였다.

[0042]

[0043] **2. 형질전환 마우스(transgenic mouse) 혈청 샘플 준비**

[0044] 알츠하이머 치매 형질전환 마우스(AD(Alzheimer's disease) transgenic mice)는 Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME, 미국)에서 구입한 APP Swedish/PS1E9 마우스를 사용하였으며, C57BL/6J background strain의 대조군(wild type)과 교배하여 이중 반접합체(double hemizygoties)로 유지하였다. 마우스의 유전형(genotype)은 하기 표 2의 프라이머를 이용한 PCR로 확인하였다.

표 2

유전자	프라이머(5'→3')	서열번호
mouse prion protein(PrP)	정방향: CCTCTTTGTGACTATGTGGACTGATGTCGG	20
	역방향: GTGGATAACCCCTCCCCAGCCTAGACC	21
human APP	정방향: GACTGACCACTCGACCAGGTTCTG	22
	역방향: CTTGTAAGTTGGAT TCTCATATCCG	23

[0045]

[0046] 본 발명에서는 16개월령 대조군(n=5)과 APP 형질전환 마우스(n=5)의 꼬리에서 채취한 혈액으로부터 분리한 혈청을 사용하였다.

[0047] **3. 세포 배양**

[0048] 본 발명에서는 인간 신경모세포종 SH-SY5Y 세포(human neuroblastoma SH-SY5Y cell)와 마우스 신경성 T4 세포(mouse neuronal T4 cell)를 사용하였으며, 이 세포들은 10% FBS(fetal bovine serum)(Gibco, Grand Island, NY, USA)와 항생제(100U/ml 페니실린, 100µg/ml 스트렙토마이신)가 첨가된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)(Gibco, Grand Island, NY, USA)을 사용하여, SH-SY5Y 세포는 37℃, 5% CO₂ 조건에서, T4 세포는 33℃, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. SH-SY5Y 세포에는 인간 혈청 및 혈장을, T4 세포에는 마우스 혈청을 처리하였으며, 그 절차는 다음과 같다. 각 세포를 10ml PBS로 세척한 후 TrypLE Express(Gibco, Grand Island, NY, USA)로 해리시키고 10% FBS가 첨가된 DMEM을 첨가하여 트립신을 불활성화시켰다. 해리된 세포는 15ml 튜브로 옮기고 1000rpm에서 5분간 원심분리한 후, 상층액을 제거하고 FBS를 첨가하지 않은 DMEM으로 2회 세척하였다. 혈청 혹은 혈장은 DMEM 배지에 10%로 첨가하고 0.45µm 필터(Pall Corporation, Ann Arbor, MI, USA)로 여과하여 준비하였다. SH-SY5Y 세포는 인간 혈장/혈청 첨가 배지에 2×10⁶ 세포/ml로 부유시킨 후, 6-웰 플레이트에 웰 당 2×10⁶ 세포를 접종하여 37℃, 5% CO₂ 조건에서 24시간 동안 배양하였고, T4 세포는 마우스 혈청 첨가 배지에 1×10⁶ 세포/ml로 부유시킨 후, 12-웰 플레이트에 웰 당 5×10⁵ 세포를 접종하여 33℃, 5% CO₂ 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 위의 방법과 동일하게 각 세포에 10% FBS를 처리 후 배양한 세포를 레퍼런스(reference)로 사용하였다.

[0049] 4. 마이크로어레이 실험

[0050] 10% 인간 혈청을 처리하여 24시간 동안 배양한 세포는 PBS로 세척한 후, RNeasy plus kit(Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 총 RNA를 분리하였다. 총 RNA로부터 바이오틴(biotin)이 라벨된 cDNA를 합성한 후 Illumina Human HT-12 v4.0 Beadchip에 혼성화시켰다. Illumina Image BeadArray Reader로 스캔 후 Illumina BeadStudio 프로그램을 통하여 각 유전자의 원시 강도(intensity) 값을 추출하였다. 모든 전사체들의 발현 수준은 quantile normalization을 통해 보정하였다. DEGs(Differentially expressed genes)는 폴드 변화(fold change) ≥ 1.2이고 p < 0.05 기준으로 선별하였다.

[0051] 5. qRT-PCR(Quantitative real time RT-PCR)

[0052] 마이크로어레이 검증을 위해 4µg의 총 RNA로부터 RNA to cDNA EcoDry™ Premix(Oligo dT)(Clontech, Mountain View, CA, USA)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. qPCR 반응액은 50ng(총 RNA량 기준) cDNA, 10µl 2X SYBR Green mixture(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 및 1uM 프라이머를 첨가하여 총 20µl로 구성하였다. 사용한 프라이머 염기서열은 표 3과 같다. qPCR은 ABI HT 7900을 사용하여 95℃, 10분간 변성한 후 95℃, 15초, 60℃, 1분간 40회가 반응조건으로 시행하였다.

표 3

종	유전자	프라이머(5'→3')	서열번호
인간	GAPDH	정방향: CAGGGCTGCTTTAACTCTGGTAA	24
		역방향: GTGGAATCATATTGGAACATGTAAACC	25
	FAM55C	정방향: CCCCCGAGAGCGAAG	26
		역방향: CGTCTAACTTTCCTCCAGCA	27
	SPC25	정방향: GCAGAGAGGTTGAAAAGGCTG	28
		역방향: GGGCACTATCTGACACTCAT	29
마우스	Gapdh	정방향: GCAGTGGCAAAGTGGAGATTG	30
		역방향: AGATGGTGATGGGCTTCCCG	31
	Spc25	정방향: GAGTCGGAAGAGCTGACTGC	32
		역방향: CGCTGATTTCTGCAGTCCTT	33

[0054] 각 그룹별 유전자 발현정도는 각 유전자들의 발현정도를 GAPDH(마우스의 경우 Gapdh)로 보정(Ct)한 후, FBS-처리된세포에서의 유전자별 발현정도에 대한 폴드(fold) 값을 구하여 비교하였다.

[0055] 실시예 1. 치매 환자의 혈청을 처리한 SH-SY5Y 세포의 유전자 발현 프로파일

[0056] 치매환자의 혈청을 처리한 SH-SY5Y 세포주에서 차별적으로 발현하는 유전자들을 찾기 위해 Illumina Human HT-12 v4.0 Beadchip microarray을 통해 유전자들의 발현 프로파일을 조사하였다. 정상인지기능군의 혈청을 처리한 세포(NC)와 치매환자의 혈청을 처리한 세포(AD)사이에서 총 22개 프로브(probe)가 발현의 차이를 보였으며(fold change ≥ 1.2, p < 0.05), 이 중 15개의 프로브는 치매환자의 혈청을 처리하였을 때 발현이 증가하는 패턴을 보였고, 7개의 프로브는 감소하는 것으로 분석되었다(도 2, 표 4).

표 4

혈청-처리 세포 내의 상향 및 하향 조절 유전자

TargetID	Refseq_NM	GeneSymbol	Gene_ID	Fold change	raw.pval
ILMN_1664802	NM_134265.2	WSB1	26118	1.24	2.41E-03
ILMN_1681899	NM_032158.3	NSUN5C	260294	-1.20	1.07E-02
ILMN_1727087	NM_000165.3	GJA1	2697	1.21	4.13E-02
ILMN_1751816	NM_014060.1	MCTS1	28985	1.21	2.35E-02
ILMN_1756079	NM_001024936.1	WASF1	8936	1.20	4.42E-03
ILMN_1759954	NM_001099285.1	PTMA	5757	1.20	1.69E-03
ILMN_1779663	NM_024917.4	TRMT2B	79979	-1.24	4.29E-02
ILMN_1795474	XR_018325.1	LOC644131	644131	1.20	1.40E-03
ILMN_1814281	NM_020675.3	SPC25	57405	1.22	3.24E-02
ILMN_1814924	NM_145037.1	FAM55C	91775	-1.25	1.97E-02
ILMN_1876838	AI948563			-1.21	1.35E-04
ILMN_1893375	BX400393			-1.21	3.44E-02
ILMN_2051373	NM_002497.2	NEK2	4751	1.22	1.85E-02
ILMN_2059452	NM_001046.2	SLC12A2	6558	1.21	3.00E-02
ILMN_2118910	NM_016058.1	TPRKB	51002	1.25	1.17E-02
ILMN_2189869	NM_015962.4	FCF1	51077	-1.27	4.69E-02
ILMN_2189870	NM_015962.4	FCF1	51077	-1.32	3.12E-02
ILMN_2219712	NM_002129.2	HMGB2	3148	1.20	9.67E-04
ILMN_2396697	NM_021956.2	GRIK2	2898	1.23	2.75E-02
ILMN_3208715	XR_018394.2	LOC440063	440063	1.20	1.03E-02
ILMN_3227315	XR_042330.1	LOC729009	729009	1.24	4.34E-04
ILMN_3252359	XM_001725676.1	LOC100129191	100129191	1.20	3.85E-02

[0057]

[0058] **실시예 2. qRT-PCR 분석**

[0059] 마이크로어레이 결과에 대한 확인을 위해 15개 상향 조절된 유전자와 4개 하향 조절된 유전자를 선택하여 qRT-PCR을 통해 발현 패턴을 조사하였다. 그 결과, SPC25와 FAM55C 유전자의 발현 정도가 마이크로어레이 결과와 동일하게 정상군과 치매군 간에 유의적으로 차이가 나는 것을 확인하였다(도 3).

[0060] **실시예 3. 혈장-처리 신경세포에서의 혈청-반응 유전자의 검증**

[0061] 정상군과 치매군의 혈청(serum)을 처리하여 나타난 SPC25와 FAM55C 유전자의 발현 차이가 혈장(plasma)을 처리하였을 시에도 재현이 되는지를 확인하기 위해 마이크로어레이에서 사용된 동일 정상군(n=5)과 치매군(n=5)의 혈장을 SH-SY5Y에 처리하여 이들 유전자의 발현패턴을 조사하였다. 그 결과, SPC25 유전자 발현은 혈청처리 결과와 동일하게 혈장 처리 시에도 치매군에서 유의적으로 증가하는 것을 확인하였다(도 4). 따라서, SPC25 유전자는 치매군의 혈청과 혈장 모두에 특이적으로 반응하는 것을 알 수 있었다.

[0062] **실시예 4. 인간 치매군 및 경도인지장애군 혈청-처리 세포에서 SPC25 유전자의 발현 증가**

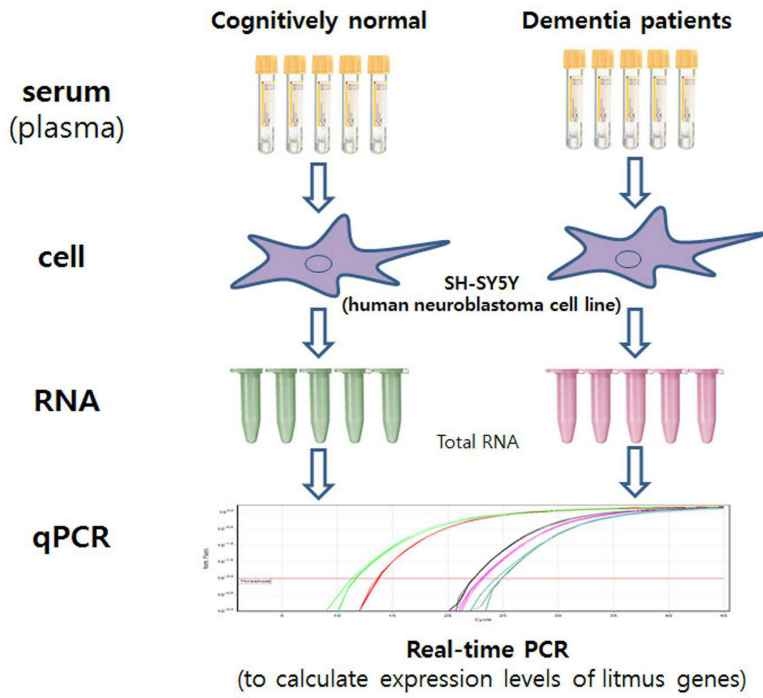
[0063] 치매군에서 SPC25 유전자의 발현이 증가되는 것을 재현하고, 이 유전자의 발현이 경도인지장애군에서도 차이가 나는지를 확인하기 위해 정상군, 경도인지군 및 치매군 각각 10명의 혈청을 SH-SY5Y 세포에 처리하여 이 유전자의 발현정도를 비교하였다. 그 결과, SPC25 유전자 발현은 정상군에 비해 치매군과 경도인지장애군에서 각각 1.23배, 1.31배씩 유의적으로 증가함을 확인하였다(도 5, 6). 따라서 SPC25 유전자는 치매와 경도인지장애의 혈액 시료에 모두 반응하는 것을 알 수 있었다.

[0064] 실시예 5. 치매동물모델 혈청-처리 세포에서 Spc25 유전자의 발현 증가

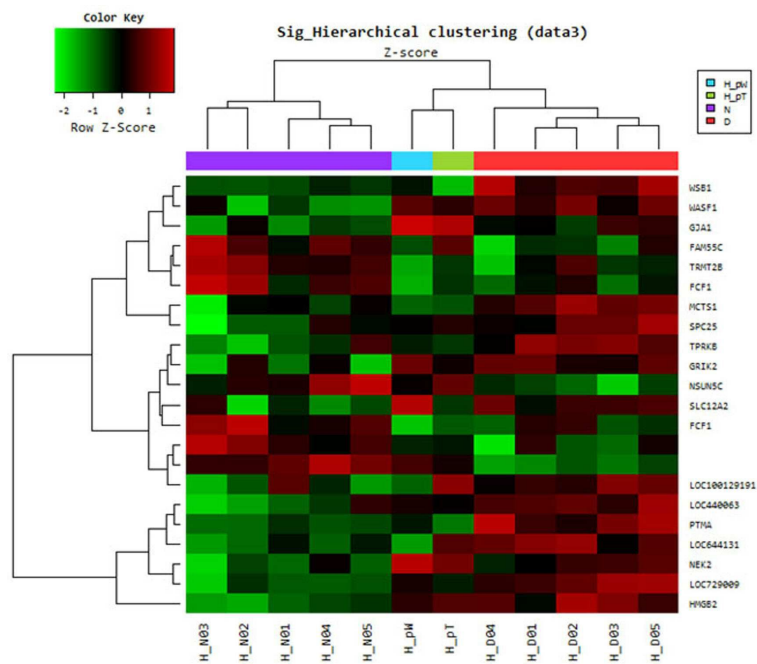
[0065] 인간 치매군의 혈액에 특이적으로 반응하는 SPC25 유전자의 발현패턴이 치매동물모델에서도 재현되는지를 확인하기 위해 치매동물모델(APP/PS1dE9 transgenic mouse)과 대조군(wild type)의 혈청을 마우스 T4 세포에 처리하여 마우스 Spc25 유전자의 발현정도를 조사하였다. 그 결과, 대조군에 비해 치매동물모델에서 Spc25 유전자가 유의적으로 높게 발현됨을 확인하였다(도 7).

도면

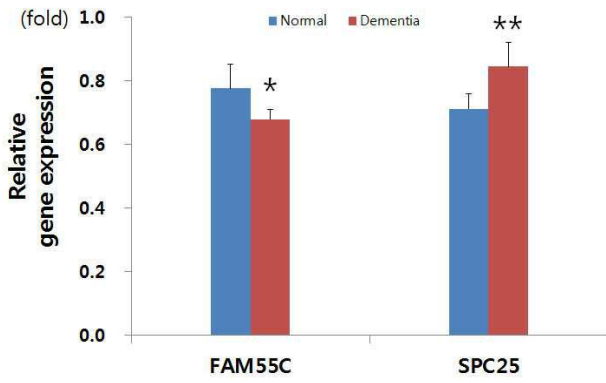
도면1



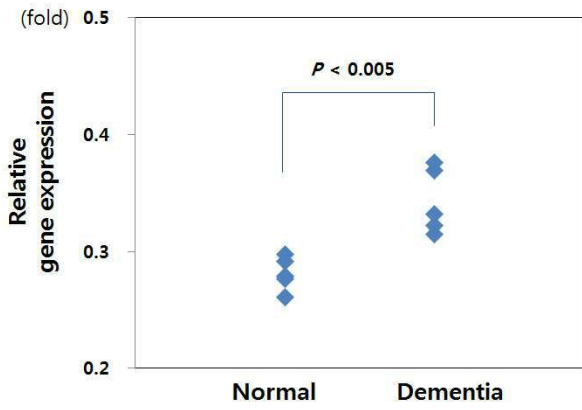
도면2



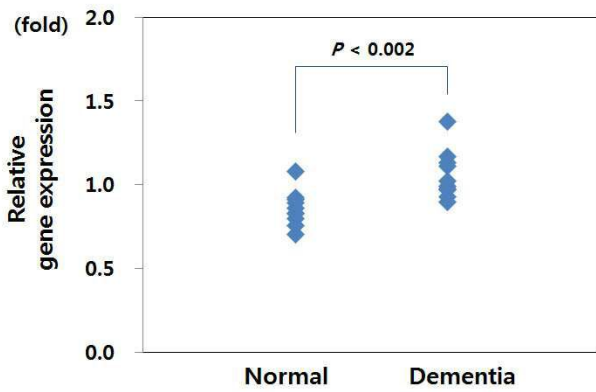
도면3



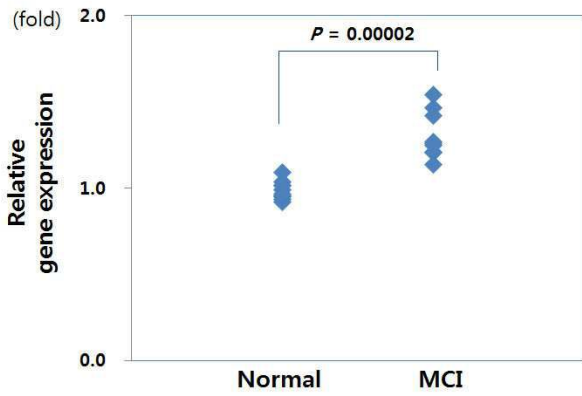
도면4



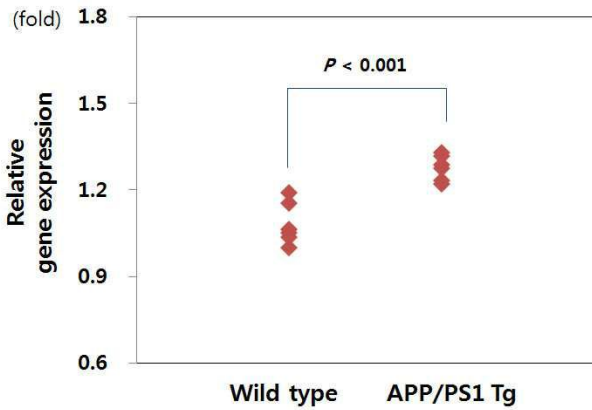
도면5



도면6



도면7



서열 목록

- <110> Korea Center for Disease Control and Prevention
 - <120> Method for diagnosing dementia using blood-derived cellular gene expression pattern
 - <130> PN16328
 - <160> 33
 - <170> KopatentIn 2.0
 - <210> 1
 - <211> 1375
 - <212> DNA
 - <213> Homo sapiens
 - <400> 1
- ```

gtttgaaatc gaaagttgg cggggctgcg ggagctgagc ctagagtccg gctgttgct 60
agagtgggcg cggatctggt gtggggaagg cggcgggact caggcctgcc tgccaagcat 120
tgtcctacat aatggtagag gacgaactgg cacttttcga taaaagcata aatgaat 180

```

ggaataaatt caaaagtacg gacacctcct gtcagatggc gggactaaga gatacctaca 240  
 aggattccat caaagcattt gcagaaaagc tgtctgtgaa attaaaggaa gaagaacgaa 300  
 tggttgagat gtttctggaa tatcaaaatc agatcagcag gcaaaataag ctcatccaag 360  
 aaaaaaagga taacttgta aaattgattg ctgaagtaaa aggcaaaaag caggaattgg 420  
 aagtactgac tgcaaatatc caggatctta aggaagaata ttctaggaag aaggaaacta 480  
 tttctactgc taataaagcg aatgcagaga ggttgaaaag gctgcagaaa tctgcagact 540  
 tgtataaaga tcgacttggc ctagaatc gaaaaattha tggtagaaaa ttgcagtta 600

ttttactaa tattgacct aagaatcctg agagccatt tatgtttcc ttacatctca 660  
 atgaagcaag ggactatgaa gtgtcagata gtccccca tcttgaggc ctagcagaat 720  
 ttcaagagaa tgtaaggaag accaacaatt tttcagcttt tcttgccaat gttcggaaag 780  
 cttttactgc cacggtttat aattaacata caaatagtgt atataaaaac ggtttatfff 840  
 tcttctctat tacatatctc ttttttctt gtttttatta ttattatact ttaagttta 900  
 gggtagatgt gcacaatgtg caggtttgtt acatatgtat acatgtcca tattggtgtg 960  
 ctgcacccat taactcgtca tttcattagg tatatctcct aatgctatcc ctccccctc 1020

ccccaacca caacagtccc cgttgtgtga tgttcccctt cctgtgtcca tgtgttctca 1080  
 ttgttcaatt cccacctagg agtgagaata tgggtgttt ggttttttgt cttttcgata 1140  
 gtttctgag aatgatggtt tccagcttca tccatgttcc tacaaggac atgaactcat 1200  
 cttttttat ggctgcatag tattccatgg tgtatatgtg ccacatttc ttaatccagt 1260  
 ctatcattgt tggacattg ggttggttcc aagtcttgc tattgtgaat agtgccgaaa 1320  
 taaacatacg tgtgcatgtg tctttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1375

<210> 2  
 <211> 3949  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

aggaagcggg gggctagcgg cctggcgtg cggcgaccga ccggggcgtc aggatccctg 60  
 gccccggag agcgaagggc gggcgggtcc cggagcaaga agaattgtat agaatgtaa 120  
 aaaacattta tgtgtgcttc acatgtggca tgaaaaaaat gaggacctct ggtcaaaatt 180  
 gcctgagttc agaatttcat gctggaagga aagttagacg taacttctaa tttctagtcc 240  
 cagtaagcat ctcttctgg aaaattcca aaaaagagtc ctgctctgtt gccaggctg 300  
 gagtacattg gtgtgatgat catggttcac tgcagcctcg acctcccagg ctcaagcaat 360

tctcctacct cagcctcctg agtaactggg actataggat ttctttgaag aaaaatgtgc 420

ttcttgaate aactgcagtc tctcctctgc ataagagctc ttaagggtac tagcaggata 480

gaagcaaatg aaactgaaag ctcatctgca gctcagaaaa gcaaagacat ggaattttaa 540

agagtgaagg tagcatggtg tctggccatgg gtgaacaaga cacagccaga caatgtggac 600

caattttctc aaactacggc ttttctgctg tctgcttgca gtgttgatgg tgggtgtgct 660

ggtcatcaat gttactcagg tagagtactt ggaccatgag actgtttcag ccactttcat 720

cgacagcagt ggacagtttg tttcctcca ggtgacagga attagccgaa atccctactg 780

tggtatgat cagcagaccc tgtccagcca ggagcgcgat gaggaggact ccttgctggc 840

tgccctgcac cggcaggttc ctgatgtggg cccagtcccc tttgtgaaga gcaactgaccc 900

ttcttccage tactttgca tcttgaactc tctgccttc ttaagggtg gaagccagct 960

tgaggtgctg gttcatgtgc aggattttca aagaaagccc aagaagtatg gtggagacta 1020

cctgcaggcc agaattcact ccctcaagct gcaggctggg gctgtgggca ggggtgtgga 1080

ttaccagaat gggttttaca aggttttctt tactttgcta tggccaggca aagttaaagt 1140

atccgtatct ctggtcacc ccagtgaagg gatcagagtt cttcagcgt tacaggaaga 1200

taaaccagac aggttctatt tcaagagtct cttccgttca ggaagaattt ctgaaactac 1260

tgagtgaac gtgtgtcttc ctgggaatct gcccctgtgt aactttacag acctctacac 1320

tggggagccc tggttctgct tcaaaccaaa gaagctccct tgcagcagca gaattaccca 1380

tttcaaaggt ggatactga aaggtctcct aaccgctgca gagagtgctt tcttccagag 1440

tgggtgcaat atcaaaatgc cagtcaactc cagtggacct gattgggtaa ctgtgatcc 1500

caggagaata aaagaaacta acagtctaga actatctcaa ggctcaggaa cttttccttc 1560

tgggtattat tataaagacc agtggaggcc cagaaagttt aagatgcgtc agtttaatga 1620

ccctgacaac attacagagt gcttacaaag aaaagtggg catttatttg gtgactcaac 1680

aatcaggcaa tggtttgaat accttactac atttgttcca gatttagtgg agtttaactt 1740

gggtagtccc aagaatgtgg gtcccttctt tgcagtggac cagaagcaca acatcctgct 1800

caaataccgc tgccatggtc cacccatccg cttcacgact gtctttagca atgagctcca 1860

ttatgtggcg aatgagctga atggcattgt gggaggggaag aacacagtgg ttgccatagc 1920

tgtatggtct cacttcagca ccttcctttt ggaagtgtac atccggcggc tcaggaacat 1980

ccgtcgagca gtggttcggc tctcgtatcg aagcccaaag accgtgggtg tcatccggac 2040

ggccaacgcc caagagctgg gacctgaggt gacccctttc aacagcgact ggtacaactt 2100



tcagctggac accatccttc ggaggatggt ctcaggggtt ggagtataac tcgtcgtatgc 2160  
ctgggagatg accctggccc attatctacc gcacaagctg catccagatg aagttattgt 2220  
gaagaaccag ctggacatgt tcttgtcctt tgtgtgcccc ttggaaacct agcctgtcctt 2280  
ggaagggact ggaggaatca tattcaatga ccttctcaat tgacctgagt tacagaaagt 2340  
ggccccagtg agagatgact gcccttaata agtataaaat ttcaaaaaga tctggactta 2400  
atatgatgac ttataaggag cttagaaaat gcaggttaca tttatatcta cctataggat 2460  
tttatccaat gttgacttag ccatggtaga actcttaact gcatctacac actatattgc 2520

tcttgaacc aaagatgcta atgagtgtat ttgaattagc ttctcctagg aggggtgact 2580  
actttgctaa agagtatgaa aaatgttttg atggaagga caagtttggg ttgtagtaga 2640  
gtgtttgtag cttatctggg aaaggaaat gagtgcatct gcatgcatag cacaagtaat 2700  
ccatcttctg gcggttaact agagaaagct tatagtcaga ggctcttggg aatgcactga 2760  
agactgctgt gtctcaggag tttctcttga tgatctacct tttctgaatt acttgaagag 2820  
gccaatgtgc ttggttcgag ttttttagtg aatatttaca atttctgct tttatctaga 2880  
aaagaagcaa aagggaataa tgaaagcagt atatataaaa tctgtgcttt ggaattgata 2940

tttgcatthg gtgattgttt tttatttgat tcagctaaat tttatgtgtt gaatacttac 3000  
tctagaataa ctacttttgg aactggaagg gggaaactctg taaatggaaa tttatthta 3060  
tgttctgaaa tttaggggtt taggaattga cttttgtgta aagaatgcta cggattata 3120  
aagctgtgga agthttttcc actagtttca ggtgtthttt ttttgttgt ttgtgtgtt 3180  
gttattttga actacttacc aaaattagaa gttaaaatct aattagaaat taataagata 3240  
ctaaaattca tgacagthtt ttgtttgttt gtttgttgt ttttggat tctttgatt 3300  
gggcataaaa ggcacacca ttctctcatg cttggaagaa gctgctattc ctactggcta 3360

tctaagaaga atggaattat taatthtatt tgacttatta atthtaaac agthtaattt 3420  
gggatcattt agtaagtact cthttctttt tgagctgtga tagattatag tctagthta 3480  
gttgcctcta agtagacaga tgaagaaact agggaggctt tagagaggaa gacagatgct 3540  
tgaagtatga acaatatata cccttagaag aatgggtcaa ataatttggg thtttaattt 3600  
aaaataggag ggccccagat cttactttcc tgccttgag gaacacctc aagthttta 3660  
agtatthtag ggggaaagaa gattthtaat tgtthctgag cctaatgagg taataaata 3720  
tattaaata gthtaattt aatggtcctt acgctthaca gtacctagg atcacttga 3780

gtatctgaca aaaatgcaga attaaagagt catggcaggg tgtgtagct caagcctgta 3840  
atcccagcac thtgggaggc caggcaggag gattgcttga ggccaggagt ttgagaccag 3900  
cctgggcaac atagtaagac ctcatctcca caaaaaaaaa aaaaaaaaa 3949

<210> 3  
 <211> 2411  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3

agatactctcc ggcgcgcgcc gccatcttga ctccagtgtc tcgtttgcag tcggcgcttt 60  
 aggggaactg tcttctccg caggcgcgag gctgggtaca gggctattg tctgtggttg 120  
 actccgtact ttgtctgag gccttcggga gctttcccga ggcagttagc agaagccgca 180

gcggccgcgcc ccgcccgtct cctctgtccc tgggcccggg agggaccaac ttggcgtcac 240  
 gccctcagc ggtcgccact ctcttctctg ttgttgggtc cgcatcgtat tcccggaatc 300  
 agacgggtcc ccatagatgg ccagctttcc cccgagggtc aacagaaaag agatcggaaa 360  
 actcctcctt aacttggtag atcactga agtggtcaga gatttaactt ttgctccaga 420  
 tggaaacttg atcctgggtg cagcttcaag agacaaaact ctcagagtat gggacctgaa 480  
 agatgatgga aacatgatga aagtattgag ggggcatcag aattgggtgt acagctgtgc 540  
 attctctcct gactcttcta tgctgtgttc agtcggagcc agtaaagcag ttttcctttg 600

gaatatggat aaatacacca tgatacggaa actagaagga catcaccatg atgtggtagc 660  
 ttgtgacttt tctctgatg gagcattact ggctactgca tcttatgata ctcgagtata 720  
 tatctgggat ccacataatg gagacattct gatggaattt gggcacctgt tccccacc 780  
 tactccaata tttgctggag gagcaaatga ccggtgggta cgatctgtat cttttagcca 840  
 tgatggactg catgttgcaa gccttgctga tgataaaatg gtgaggttct ggagaattga 900  
 tgaggattat ccagtgaag ttgcacctt gagcaatggt ctttctgtg ctttctctac 960  
 tgatggcagt gttttagctg ctgggacaca tgacggaagt gtgtatttt gggccactcc 1020

acggcaggtc cctagcctgc aacatttatg tcgcatgtca atccgaagag tgatgccac 1080  
 ccaagaagtt caggagctgc cgattccttc caagcttttg gagtttctct cgtatcgtat 1140  
 ttagaagatt ctgccttccc tagtagtagg gactgacaga atacacttaa cacaaacctc 1200  
 aagctttact gacttcaatt atctgtttt aaagacgtag aagatttatt taatttgata 1260  
 tgttcttgta ctgcattttg atcagttgag cttttaaat attatttata gacaatagaa 1320  
 gtatttctga acatatcaaa tataaatttt tttaaagatc taactgtgaa aacatacata 1380  
 cctgtacata ttagatata agctgctata tgttgaatgg acccttttgc ttttctgatt 1440

tttagttctg acatgtatat attgcttcag tagagccaca atatgtatct ttgctgtaaa 1500  
 gtgcaaggaa attttaatt ctgggacact gagtttagatg gtaaactg acttacgaaa 1560

gttgaattgg gtgaggcggg caaatcacct gaggtcagca gtttgagact agcctggcaa 1620  
 acatgatgaa accctgtctc tactaaaaat acaaaaaaaaa aaaaaattag ccaggcgtgg 1680  
 tgggtgcacac ctgtagtctt agctacttgg gaggtgagg caggagaatt gcttgaacct 1740  
 aggaggtgga ggttgcagta agccaagatc acaccactgc actccaacct ggacaacaga 1800  
 gcgagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaaa ttgtgttggc tcatacgaaa tgtatttgg 1860

tttgttggag agtgtcagac tgatctggaa gtgaaacaca gtttatgtac agggaaaagg 1920  
 attttattat ccttaggaat gtcaccaag acgtagagct tgaatgtgac gttatttaa 1980  
 aacaacaaca aagaaggcag agccaggata taactagaaa aaggatgtct ttttttttt 2040  
 ttttactccc ccctaaaca ctgctgctgc cttaatTTta gaaagcagct tactagtTTa 2100  
 cccttTgtgt ataaagtatt ataaattgt gtgaattTga agaatccgtc tactgtatta 2160  
 ttgctaaata ttttgtttat actaaggTgac aattatTTta agaccatTga tttaaaaaaa 2220  
 aaaaaaaaaa ctctgtttct gcaggTgatg atattTgtga gttgcaaag aagcaataca 2280

gcatactgc tttTgccttc tTgtttttat cttacctgca gatattaaga atgtatgcat 2340  
 tatgtaaaat gctcaattat atattttTgt tgagtttttt aattaagac ttgttaaaaa 2400  
 aaaaaaaaa a 2411

<210> 4  
 <211> 1784  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4

agagccgggt gcgctttgcg acagagccgt aaaggcgcgc gggaacatgg ggctgtacgc 60  
 tgcggtggca ggcgtgctgg ccggcgtgga gagccgccag ggctctatca aggggctggt 120  
 gtactccagc aacttcaga acgtgaagca gctgtacgcg ctggtgtgcg aaacgcagcg 180

ctactccgcc gtgctggatg ccgtgatctc cagcgcggc ctctcagtg cgaagaagct 240  
 gcagccgca cttggccaagg gtgctagtgt atgagttgtt gggaaaggc tttcagggg 300  
 gtgggggcca atggaaggct ctgttgggac ggcaccaggc gaggtgttga gttggctcgg 360  
 ctcaagttc ttcggggtgt gagctggcat gaggacctgt tggaaagtggg atccaggcct 420  
 ggtccagcct cccagctgcc tcgattttg cgtgtgaaca ctctcaagac ctgctccgtt 480  
 tatgtagtta tttcaagaga caaggtttct cctatcaggg tcgggcttcc aggctggatg 540  
 gagtgcctg gcgcgatctc ggctcaccgc aacctctgcc tcttgggttc aagcattct 600

cctgcttcag cttctgagc agctgggatt atgaagggtt ggcctgcccc tccacatctg 660

tgggatatct catcagcctc gatgacttac gagccctcaa ggggaagcat tttctcctgg 720  
 accccttgat gccggagctg ctggtgtttc cgccccagac agatctgcat gaacaccac 780  
 tgtaccgggc cggacacctc attctgcagg acagggccag ctgtctcca gccatgctgc 840  
 tggacccccg ccagctccc atgtcatgga tgctgtgcc accccaggca ataaagacca 900  
 gtcacttggc tgctctctg aagaaccaag ggaagatctt tgcccttgac ctggatgcca 960  
 ggcggctggc atccatggcc acgctgctgg cctgggctgg cgtctcctgc tgtgagctgg 1020

ctgaggagga ctctctggcg gtctccccct tagatcccg ctatcgtgag gtccactatg 1080  
 tcctgtgga tccttctgc agtggctcgg gtatgccgag cagacagctg gaggagcccc 1140  
 gggcagggac acctagcccc gtgcgtctgc atgccctggc agggttccag cagcgagccc 1200  
 tgtgccacgc gtcactttc ccttcctgc agcggctcgt ctactccatg tgctccctct 1260  
 gccaggagga gaatgaagac atggtacaag atgcgctgca gcagaaccg ggcgccttca 1320  
 ggctagctcc cgcctgect gcccggcccc accgaggcct gagcacgttc cggggtgccg 1380  
 agcactgctc cgggcttcc cccaagacca cgcttagcgg tgcttcttc gttgctgtaa 1440

ttgaacgggt cgagatgccg acctcagcct cacaggecaa agcatcagca ccagaacgca 1500  
 caccagccc agcccaaaag agaaagaaga gagcaaaaag ctgcagccgg tgcttgaca 1560  
 ccgccttgca catagcagag gtccegggct cactccttc tgggtggaaa ggaagatgcc 1620  
 tgctctctc gtggaagacc ctgggcccct accgcaggca gcagtttgcg ttttgaaagg 1680  
 ttattgggtc ccttctcgg gctgtgttct tgctgggtgag caaaagtgtt gctgcagaa 1740  
 ataaaatgca gaacgtactc tacgataaaa aaaaaaaaaa aaaa 1784

<210> 5  
 <211> 3130  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 5

gagtcagtgg cttgaaactt ttaaaagctc tgtgctccaa gttacaaaa agcttttacg 60  
 aggtatcagc acitttcttt cattaggggg aaggcgtgag gaaagtacca aacagcagcg 120  
 gagttttaa ctttaaagac acaggtctga gtgctgaac ttgcctttc attttacttc 180  
 atcctccaag gagttaate acttggcgtg acttactac ttttaagcaa aagagtgggtg 240  
 cccaggcaac atgggtgact ggagcgcctt aggcaaacct cttgacaagg ttcaagccta 300  
 ctcaactgct ggaggaaggg tgtggctgtc agtactttc atttccgaa tcctgctgct 360  
 ggggacagcg gttgagtcag cctggggaga tgagcagtct gccttctgtt gtaaacactca 420

gcaacctggt tggaaaaatg tctgctatga caagtctttc ccaatctctc atgtgcgctt 480  
ctgggtcctg cagatcatat ttgtgtctgt acccacactc ttgtacctgg ctcatgtgtt 540  
ctatgtgatg cgaaggaag agaaactgaa caagaaagag gaagaactca aggttgccca 600  
aactgatggt gtcaatgtgg acatgcactt gaagcagatt gagataaaga agttcaagta 660  
cggatttgaa gagcatgta aggtgaaaat gcgagggggg ttgctgcaa cctacatcat 720  
cagtatcctc ttcaagtcta tctttgaggt ggccttcttg ctgatccagt ggtacatcta 780  
tggattcagc ttgagtctg tttacacttg caaaagagat ccctgccac atcaggtgga 840  
  
ctgtttctc tctgcccc cggagaaaac catcttcac atcttcatgc tgggtgtgc 900  
cttgggtgct ctggcctga atatcattga actcttctat gttttctca agggcgttaa 960  
ggatcgggtt aagggaaga gcgaccctta ccatgcgacc agtgggtgctc tgagccctgc 1020  
caaagactgt gggctcctaaa aatagctta tttcaatggc tgctcctcac caaccctcc 1080  
cctctgcct atgtctctc ctgggtacaa gctggttact ggcgacagaa acaattcttc 1140  
ttgcccaat tacaacaagc aagcaagtga gcaaaactgg gctaattaca gtgcagaaca 1200  
aaatcgaatg gggcagggcg gaagcacat ctctaactcc catgcacagc cttttgattt 1260  
  
ccccgatgat aaccagaatt ctaaaaaact agctgctgga catgaattac agccactagc 1320  
cattgtggac cagcgacctt caagcagagc cagcagctgt gccagcagca gacctggcc 1380  
tgatgacctg gagatctaga tacaggcttg aaagcatcaa gattccactc aattgtggag 1440  
aagaaaaag gtgctgtaga aagtgcacca ggtgtaatt ttgatccgtt ggaggtggt 1500  
ctcaacagcc ttattcatga ggcttagaaa acacaaagac attagaatac ctaggttcac 1560  
tgggggtgta tgggtagat ggggtgagag ggaggggata agagaggtgc atgttggat 1620  
ttaaagtagt ggattcaaag aacttagatt ataaataaga gttccattag gtgatacata 1680  
  
gataagggtt ttttctccc gcaaacacc ctaagaatgg ttctgtgat gtgaatgagc 1740  
gggtggtaat tgggctaaa ttttttgtt ttaccaaga actgaaataa ttctggccag 1800  
gaataaatac ttctgaaca tcttaggtct tttcaacaag aaaaagacag aggattgtcc 1860  
ttaagtcctt gctaaaacat tccattgtta aaatttgac tttgaaggta agctttctag 1920  
gcctgacctt ccaggtgca atggacttgt gctactatat tttttattc ttggatcag 1980  
tttaaaatc agacaaggcc cacagaataa gattttccat gcatttgcaa atacgtatat 2040  
tctttttcca tccacttga caatatcatt accatcactt tttcatcatt cctcagctac 2100  
  
tactcacatt catttaatgg tttctgtaa catttttaag acagttggga tgtcacttaa 2160  
catttttttt ttgagctaaa gtcagggat caagccatgc ttaatattt acaatcactt 2220  
atatgtgtgt cgaagagttt gttttgtttg tcatgtattg gtacaagcag atacagtata 2280

aactcacaaa cacagatttg aaaataatgc acatatggtg ttcaaatttg aacctttctc 2340  
atggatTTTT gtgggtggg ccaatatggt gtttacatta tataattcct gctgtggcaa 2400  
gtaaagcaca cTTTTTTTT ctctaaaaat gTTTTTccct gtgtatccta ttatggatac 2460  
tggTTTTgtt aattatgatt ctttattttc tctcTTTT ttaggatata gcagtaatgc 2520  
  
tattactgaa atgaatttcc tttttctgaa atgtaatcat tgatgcttga atgatagaat 2580  
tttagtactg taaacaggct ttagtcatta atgtgagaga cttagaaaaa atgcttagag 2640  
tggactatta aatgtgccta aatgaatttt gcagtaactg gtattcttgg gttttcctac 2700  
ttaatacaca gtaattcaga acttgtattc tattatgagt ttagcagtct tttggagtga 2760  
ccagcaactt tgatgtttgc actaagattt ttttggaaat gcaagagagg ttgaaagagg 2820  
attcagtagt acacatacaa ctaatttatt tgaactatat gttgaagaca tctaccagtt 2880  
tctccaaatg cTTTTTTaa aactcatcac agaagattgg tgaaaatgct gagtatgaca 2940  
  
cttttcttct tgcatgcatg tcagctacat aacagtttt gtacaatgaa aattactaat 3000  
ttgtttgaca ttccatgtta aactacggtc atgttcagct tcattgcatg taatgtagac 3060  
ctagtccate agatcatgtg ttctggagag tgttctttat tcaataaagt tttaatntag 3120  
tataaacata 3130  
<210> 6  
<211> 943  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 6  
  
gctacctcca actgctgagg aaccggttgc ctaaaaggag ccggcaaaag cgcctacgtg 60  
gagtccagag gagcgggaagt agtcagattt gactgagagc cgtaaagcgc ggctggctct 120  
  
cgTTTTccgg ataacgacta cagctccgac tgcagtgcc ggccttctc gtgtgagggg 180  
atctgccgga cccctgcaaa ttcaatttct ttccatttcc gggcccttcc ctatcgtcgc 240  
ccccttccac ttggatcatg ttcaagaaat ttgatgaaaa agaaaatgtg tccaactgca 300  
tccagttgaa aacttcagtt attaagggta ttaagaatca attgatagag caatttccag 360  
gtattgaacc atggcttaat caaatcatgc ctaagaaaga tctgtcaaa atagtccgat 420  
gccatgaaca tatagaaatc cttacagtaa atggagaatt actctTTTT agacaaagag 480  
aagggccttt ttatccaacc ctaagattac ttcacaata tctTTTTatc ctgccacacc 540  
  
agcaggttga taaaggagcc atcaaatTTg tactcagtgg agcaaatatc atgtgtccag 600  
gcttaacttc tctggagct aagctttacc ctgctgcagt agataccatt gttgctatca 660

tggcagaagg aaaacagcat gctctatgtg ttggagtcac gaagatgtct gcagaagaca 720  
 ttgagaaagt caacaaagga attggcattg aaaatatcca ttatttaaat gatgggctgt 780  
 ggcatatgaa gacatataaa tgagcctcag aaggaatgca cttgggctaa atatggatat 840  
 tgtgctgtat ctgtgtttgt gtctgtgtgt gacagcatga agataatgcc tgtggttatg 900  
 ctgaataaat tcaccagatg ctaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 943

<210> 7  
 <211> 2987  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 7

agcagtgttc tcttcgtccc cctcccccaa actgaggatt gggcaatacc acagaacctc 60  
 aggaaagggg ggaagagcga gcttcggccc cactaatggg ggagtggcg gaggctggat 120  
 ttcccacctc ggctgcacct gggcactgga ggctgaagag gaaagtgaga atctgaagtt 180  
 ttgagacctc tgactggcca ggaatagctc ctggggcggg gggcaaggat gggaccatag 240  
 gcgaaaagag tctcgcggtc cccctgctt ctggcgcggg tccctgcgcc cggtttgga 300  
 gcgtctcgcg cggggagggg gcggggggaa cggcagctcg cgggtttgtt cactcgcgcg 360

tcgagcacac ggtgggtccg gcggcgggtt ggcgccccag gcggcgttcc ctgtggcctg 420  
 gcgcctgggc cgctgccttg agcgggttcc gccccagagc cggacctcc tgggggctct 480  
 aggcggagtc ccgcgagccg agggggaccg gcgaccctg ccgaagcatg aagaaggggt 540  
 aaggcgtgag ccccaagat ttacgggtga actggcacia aggttaatct caagatgccg 600  
 ctagtaaaa gaaacatcga tcttaggcac ttgtgccaca cagcactgcc tagaggcatt 660  
 aagaatgaac tggaatgtgt aaccaatatt tccttgcaaa atataattag acaactaagt 720  
 agcctaagta aatagctga agatatattt ggagaattat tcaatgaagc acatagtttt 780

tccttcagag tcaactcatt gcaagaacgt gtggaccgtt tatctgtag tgttacacag 840  
 ctgatccaa aggaagaaga attgtctttg caagatataa caatgaggaa agctttccga 900  
 agttctaaa ttcaagacca gcagcttttc gatcgcaaga ctttgctat tccattacag 960  
 gagacgtac atgttttga acagcctcca cctctcaata tactcactcc ttatagagat 1020  
 gatggtaaag aaggctcga gttttatacc aatccttctg atttcttga tctatggaaa 1080  
 gaaaaaatgt tgcaagatac agaggataag aggaaggaaa agaggaagca gaagcagaaa 1140  
 aatctagatc gtctcatga accagaaaaa gtccaagag cacctcatga caggcggcga 1200

gaatggcaga agctggccca aggtccagag ctggctgaag atgatgctaa tctcttacct 1260

aagcatattg aagttgctaa tggcccagcc tctcattttg aaacaagacc tcagacatac 1320  
 gtggatcata tggatggatc ttactcactt tctgccttgc catttagtca gatgagtgag 1380  
 cttctgacta gagctgagga aagggtatta gtcagaccac atgaaccacc tccacctcca 1440  
 ccaatgcatg gagcaggaga tgcaaaaccg ataccacact gtatcagttc tgctacaggt 1500  
 ttgatagaaa atgcccctca gtcaccagct acaggcagaa cacctgtgtt tgtgagcccc 1560  
 actcecccac ctctccacc acctcttcca tctgccttgt caacttctc attaagagct 1620

tcaatgactt caactcctcc ccctccagta cctcecccac ctccacctcc agccactgct 1680  
 ttgcaagctc cagcagtacc accacctcca gctcctcttc agattgcccc tggagtctct 1740  
 cacccagctc ctctccaat tgcaactcct ctagtacagc cctctccacc agtagctaga 1800  
 gctgccccag tatgtgagac tgtaccagt tcatccactcc cacaaggtga agttcagggg 1860  
 ctgcctccac ccccaccacc gctcctctg cctccacctg gcattcgacc atcatcacct 1920  
 gtcacagtta cagctcttgc tcatcctccc tctgggctac atccaactcc atctactgcc 1980  
 ccaggtcccc atgttcatt aatgcctcca tctcctccat cacaagttat acctgcttct 2040

gagccaaage gccatecate aacctacct gtaatcagtg atgccaggag tgtgctactg 2100  
 gaagcaatac gaaaaggtat tcagctacgc aaagtagaag agcagcgtga acaggaagct 2160  
 aagcatgaac gcattgaaaa cgatgttgcc accatcctgt ctgcccgtat tgctgttgaa 2220  
 tatagtgatt cggaagatga ttcagaattt gatgaagtag attggttgga gtaagaaaaa 2280  
 tgcattgata aatattaca aactgaatgc aaatgtcctt tgtggtgctt gttccttgaa 2340  
 aatgtttggt cattctagtg ttttgccttc ttttcttat aataaatgac ccttttctc 2400  
 cataactttt gatttctaag gaaaatatta gcatacattt caaactaat gttttacagt 2460

ggcttatctt tttttcccc ctgaaaagac taatttggtc aaataacca ctaagtatta 2520  
 agcatggaca gctgttgta gagtagcaga ttcagttttt tgatatact taattgtgta 2580  
 ctttgtgaat ttaatttaa agaaagcaac tgaattgaa atcttgaggg cagctgtgtc 2640  
 tactaatgag cttattcca tttctgatg ttttaaaaga agaaacctg ccttgattat 2700  
 acgaatacac tcagaaagta catttagctt gtagtggtga attctcttaa aggaatgctt 2760  
 gaatttttc attattgitt tattgtttt atatactgc cttatttgaa tgtttagcag 2820  
 tatccccttc cacttatat attgtgtgat atgatttgc ttgcctatag gagttaaaaa 2880

cttttccatg tgaataactc tgacttaaac atacatgtaa cttacataac tgtaagaat 2940  
 aacagtctga ttaataaat ggttcatttt aaaagttaaa aaaaaa 2987

<210> 8

<211> 1223



<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8

ccccactgg ctgctctgaa aagccatctt tgcattgttc ctcatccgcc tccttgctcg 60  
 ccgcagccgc ctccgccgcg cgcctcctcc gccgccgcgg actccggcag ctttatcgcc 120  
 agagtccctg aactctcgct ttctttttaa tcccctgcat cggatcacgc gcgtgcccga 180  
 ccatgtcaga cgcagccgta gacaccagct ccgaaatcac caccaaggac ttaaaggaga 240

agaaggaagt tgtggaagag gcagaaaatg gaagagacgc ccctgctaac gggaatgctg 300  
 agaatgagga aaatggggag caggaggctg acaatgaggt agacgaagaa gaggaagaag 360  
 gtggggagga agaggaggag gaagaagaag gtgatggtga ggaagaggat ggagatgaag 420  
 atgaggaagc tgagtcagct acgggcaagc gggcagctga agatgatgag gatgacgatg 480  
 tcgataccaa gaagcagaag accgacgagg atgactagac agcaaaaaag gaaaagttaa 540  
 actaaaaaa aaaaggccgc cgtgacctat tcacctcca cttccctctc cagaatctaa 600  
 acgtggtcac cttcgagtag agaggccgcg ccgccaccg tgggcagtgc caccgcgaga 660

tgacacgcgc tctccaccac ccaacccaaa ccatgagaat ttgcaacagg ggaggaaaaa 720  
 agaacaaaaa cttccaagc cctgcttttt ttcttaaaag tactttaaaa aggaaatttg 780  
 tttgtatfff ttatftacat tttatatttt tgtacatatt gttagggtca gccattttta 840  
 atgatctcgg atgaccaaac cagccttcgg agcgttctct gtcctacttc tgactttact 900  
 tgtggtgtga ccatgttcat tataatctca aaggagaaaa aaaaccttgt aaaaaagca 960  
 aaaatgacaa cagaaaaaca atcttattcc gagcattcca gtaacttttt tgtgtatgta 1020  
 cttagctgta ctataagtag ttggtttgta tgagatggtt aaaaaggcca aagataaaag 1080

gtttcttttt ttttcttttt ttgtctatga agttgctggt tatttttttt ggcctgtttg 1140  
 atgtatgtgt gaacaatgt tgtccaacaa taaacaggaa ttttattttg ctgagttggt 1200  
 ctaacaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1223

<210> 9  
 <211> 3325  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9

cgggtgtcag ggctatgagt gcttttaagg aaggtctcca tagaaggttc ccccagcaaa 60  
 gtagggaggg gtactccccg agaggagtgc aggtgccgga gcctgctgcc tcgccgacgc 120

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgggaggagc cccgtgtccc gccgcgcttg ccaagggttg gctgcgcgtg cggcgggagt  | 180  |
| agaggcgcct tgcgcaccag gaagtgactg tttccccgcc gcagcaaacc aggccatccg  | 240  |
| ctggcctttt agtttgccgc ctcaaaaaac tcctaactat gccaaactgt ccgcggggcg  | 300  |
| gggaatggag gaggcaggcg gggctggaga cgggaccga cggtgactgc gcaaggtcgt   | 360  |
| gtacggccca gcgtgggctt gtgccctaac tcctcccact cccttacttt ctgtccttcc  | 420  |
| cgggccctgc agaccggcca agtttagtgg tagcctttcc tagtgtctcc tctttgttaa  | 480  |
| cccttctac agacacagtg ggcagaactt gcctaaagaa gaagggaatg gaagggctag   | 540  |
| tggagtcttg ttggggagac aaggacctga ctgcctgtgg gctgcattcg ggacacgaca  | 600  |
| cagcagtcaa cccatttict tgtttggttt agcaaggaat agtgtctgga gccggiccag  | 660  |
| ctgaaggaag ggtgagcaga gagtcaagc aggacccttg tcggtgggtg aacattttgc   | 720  |
| tccaaaaggg atccttggcc ctgcgcaggt ggatttcagt gtgttctttg gatggcaggc  | 780  |
| cttaagagaa gactcccact gcacagcctc agatacttca tctccatggt gggctcttcc  | 840  |
| tccaaaccag gactgcttcc ctggtatgcc agaaatccac caggatggtc acagctcttt  | 900  |
| ctgggcacag tatgtaaggg agatttcacc cgtgtgatag ccacgaaatg tcagaaagga  | 960  |
| caaaaagtc agaagaaacc aagccatctt ggaccactag atggttctctg gcaggaaagg  | 1020 |
| ctggctgatg ttgtgacacc actctggagg ttgagctatg aagaacagct caaggtgaaa  | 1080 |
| tttgagctc agaagaaaaa tttacaaaga ctgagctctt acatccaaat gctcaatgga   | 1140 |
| gtcagtgtga caacggctgt acccaaatct gagaggctct cttgtcttct ccatcctatt  | 1200 |
| ataccctctc ctgtcatcaa tggttaccga aataagtcca ccttctctgt gaaccgaggt  | 1260 |
| ccagatggca atccaaagac tgtggggttc tacctgggaa cttggagaga tgggaacgtt  | 1320 |
| gtctgtgtgc agtctaatac tctgaaaaac atccctgaga aacacagtca agtggcgcag  | 1380 |
| tactatgaag tattccttgc acagtctcca ttggagccct gccttgtatt tcatgaaggt  | 1440 |
| ggatactggc gtgagctcac agtccgcacc aatagccaag ggcacacaaat ggctatcatc | 1500 |
| actttccatc ccagaaatt aagtcaggag gagctccatg ttcagaagga gattgtaaaag  | 1560 |
| gaatttttca tcagaggctc tggagcagcc tgtggcttga cctcacttta cttccaggaa  | 1620 |
| agtaccatga cccgttgcag ccatcagcag tctccctatc agcttctgtt tggggaacce  | 1680 |
| tacatctttg aagaacttct gagcttgaag atccgcatct ctccagatgc cttttccag   | 1740 |
| attaacacag ctggtgcaga gatgtgtat cggactgtgg gggagctgac tggagtgaac   | 1800 |
| tctgacacca tccttcttga catctgtgtt ggaactgggtg tgattggcct ctctctggct | 1860 |

cagcatacat ctcgggtcct tgggattgaa ttgttggagc aggcagtgga ggatgcaaga 1920  
 tggactgcag ccttcaatgg catcaccaac tctgaatttc atactggtca agcagagaag 1980  
 attttgccag ggctgctaaa gtcaaaggaa gatggacagt caattgttgc tgtggtgaac 2040  
 ccagcccgtg cgggactgca ttacaaggig attcaagcca ttcgaaactt cagggccatc 2100  
 cacacgctag tttttgttcc ctgcaagctc catggtgaat ccaactaggaa tgcattgag 2160  
 ctgtgctgtc ctccagacc tgctaagaag ctcttaggcg agccctttgt cctgcagcaa 2220  
 gctgtacctg tggatttgtt ccctcacacc ccacattgtg agctggtgct cctcttact 2280  
  
 cgataagcag ctcctagaa gactgcaggc tatttgttaa ggctgaagt tccagaaactt 2340  
 tcaggtttgg catattgcta cattgcagac cctgggagca ttacagtgga aaccaatctt 2400  
 tggtttgtga ataggaagaa tctattagc ctctggtctg aggcagattt ttttttgag 2460  
 atggggtctc actcttgccc aggtggagt gtcgtggcgt gatctcagct cgctgcaacc 2520  
 tccgcctccc gggttcagg tattctctg cctcagcttc cccagtagct aggattaaag 2580  
 gtgctgcca ccatgcccg ctaattttg tatttttgg agagacaggg tttcacatg 2640  
 ttggccaggc tggctcaaa ctctgacct caagtgatec accgcctcg gccttcaaa 2700  
  
 gtgctgggat tataggcgtg agccaccaca cccgcccgcg gctgacttaa ccttagattt 2760  
 cagattccct ttcaatcatg cccgtttgct tgggtttgac cactccccac tctggatct 2820  
 ggactgttcc ttctgttgc tgcagcctt ggttctagtt tatagtcttg tctctccgt 2880  
 ttctgcttat ggtgtggaca aatgacctt ttaagcagc tggtaataat ttacattga 2940  
 ctggagcctg tgcatttct cagagatgct acaattttta gatatttcta agacttctgg 3000  
 attcttgagg tagttaagga ttaaaccag aaacagtcga ggttttttaa aagcagggta 3060  
 agccatgaag tgaatacagg gtgactgagt gatcatcaga tgagattaat tcttttgggt 3120  
  
 tttcttgggt ttaaggcatc tcgaatgccc cttgaaaatg tagttttccc tgggtgtggg 3180  
 cacctgtaat cccagctgct cgggaggctg aggcaggata attgcttgag cctgggaggt 3240  
 ggaggttgca gtgagctgag attgtgccac tgcgctccag cctgggtgac agagtgggac 3300  
 accatctcaa aaaaaaaaaa aaaaa 3325  
  
 <210> 10  
 <211> 2217  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 10  
 agataaccatc aagtttctcc actataaaga tttttttccc cgttgaagt aatcagtggg 60

gtgacatttg gagactgtgt ttcctaaaaa cctttcacct aattatttta gcatgcatgt 120

ttttggtggt tgcaaaataa attgaggctt tgttgaataa taggagatag ccaaacaat 180

agagcaaggg tatagcattc taattataaa gacaaagtct tggaacagca aaaaatacat 240

tatgctccag gacttgcatt tagtctggta tggctggact atatagcaa gatggaagag 300

tgactgaatg tatctccagg ttcacaggc atgaaaacct ttggttctc cgcggtcttc 360

tgagcggtea cgtaacggc ttctgcagg ctggccatgg cgcttcaagt tcccaaggct 420

ccgggcttcg cccagatgct caaggaggga gcgaaacact tttcagaatt agaagaggct 480

gtgtatagaa acatacaagc ttgcaaggag ctgcccataa ccactcgtac agcatatgga 540

cgaaatgaa tgaaaaaat ggttatcaac tacttggaga agttgtttgt gacaaatgat 600

gcagcgacta ttttaagaga actagaagta cagcatcctg ctgcaaaaat gactgtaatg 660

gcttctcata tgcaagagca agaagttgga gatggcacia acattgttct ggtatttgc 720

ggagctctcc tggaaatagc tgaagaactt ctgaggattg gcctgtcagt ttcagaggtc 780

atagaaggtt atgaaatagc ttgcagaaaa gctcatgaga ttcttctaa tttggtacgt 840

tgttctgcaa aaaacctcg agatgtgat gaagtctcat ctctacttcg tacctctgta 900

atgtgtaaac aatatggtaa tgaagtattt ctggccaagc ttattgttca ggcattgcgta 960

tctattttc ctgattctgg ccatttcaaa gttgataaca tcagagttg taaaattctg 1020

ggctgtggta tcaactctc ttcagtattg catggcatgg ttttaagaa ggaacagaa 1080

ggtgatgtac atctgtcaaa gatgcaaaaa tagcagtga ctcttctct tttgatggca 1140

tgataacaga aactaagga acagtgtga taaagactga tgaagaatg atgaattaa 1200

gtaagggaga agaaaatctc atggatgcat aagtcaaagc tattgctgat actggtgcaa 1260

atgtttagt aacaggtggc aaagtggcag acatggctct tcattatgca aacaaatata 1320

atatgatgtt agtgaagcta aactcaaat gggatgtccg aagactctgt aaaacagttg 1380

gtgctacagc tcttctaga ttgacacctc ctgtccttga agaaatggga cactgagaca 1440

gtgtttacct ctcagaagt ggagatactc agtggtggt ttttaagcat gaaaaggaag 1500

atggcatcat ttctaccata gtacttcggg gctctacaga caatctgat gatgacatag 1560

aaaggcagt agatgatgtt gttactt tcaaagtct tacaaggat aaacgtctg 1620

taccagagg tggagcaaca gaaattgaat tagccaaaca gatcacatca tatggagaga 1680

catgtcctgg acttgaacag tacgtatta agaagtttgc tgaggcgttt gaagctattc 1740

cccgctcact ggcagaaata ctctggagaa aactctggag ttaaggccaa tgaagtaac 1800

tctaaacttt atgcagtacc tcaagaagga aataaaaatg ttggattaga tactgaggct 1860  
 gtagtccctg ctgtaacgga catgttgga gctgggtgttc tagatactta cctgggaaaa 1920  
 cactggtcta tcaaactcgc tgctaagtct gcagtcactg tacttagagt gggtcaggta 1980  
 atcatggcaa aaccagatgg tgggcccaag cctccaagtg ggaagaaaga ctgggatgat 2040  
 gacaaaatg attgaaattg gcttaatttt tactgtaggt gaaggctgta tttgtagtag 2100  
 tattctaaga atcgcgtgat gttttcttat tctccttaca ttaagaggta ttttgtgttt 2160  
 gtattcttgg ctggatgta taataaacat attgttactg tcaaaaaaaaa aaaaaaa 2217

<210> 11

<211> 2130

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ggttaaacgg ggccaaggc aggggtggcg ggtcagtct gctcgggggc ttctccatcc 60  
 aggtccctgg agttcttgg ccctggagct ccgcaattgg cggcgcaacc tgcgtgaggc 120  
 agcgcgactc tggcgactgg ccggccatgc cttcccgggc tgaggactat gaagtgttgt 180  
 acaccattgg cacaggctcc tacggccgct gccagaagat ccggaggaag agtgatggca 240  
 agatattagt ttggaaagaa cttgactatg gctccatgac agaagctgag aaacagatgc 300  
 ttgtttctga agtgaatttg cttctgtaac tgaaacatcc aaacatcgtt cgttactatg 360

atcggattat tgaccggacc aatacaacac tgtacattgt aatggaatat tgtgaaggag 420  
 gggatctggc tagtgtaatt acaaagggaa ccaaggaaag gcaatactta gatgaagagt 480  
 ttgttcttcg agtgatgact cagttgactc tggccctgaa ggaatgccac agacgaagtg 540  
 atggtggtea taccgtattg catcgggatc tgaaacaccg caatgttttc ctggatggca 600  
 agcaaacgt caagcttggg gactttgggc tagctagaat attaaacat gacacgagtt 660  
 ttgcaaaaac atttgttggc acaccttatt acatgtctcc tgaacaaatg aatcgcagt 720  
 cctacaatga gaaatcagat atctggatcat tgggctgctt gctgtatgag ttatgtgcat 780

taatgcctcc atttacagct tttagccaga aagaactcgc tgggaaaatc agagaaggca 840  
 aattcaggcg aattccatac cgttactctg atgaattgaa tgaattatt acgaggatgt 900  
 taaacttaaa ggattacat cgaccttctg ttgaagaaat tcttgagaac cctttaatag 960  
 cagatttggg tgcagacgag caaagaagaa atcttgagag aagagggcga caattaggag 1020  
 agccagaaaa atcgcaggat tccagccctg tattgagtga gctgaaactg aaggaaattc 1080  
 agttacagga gcgagagcga gctctcaaag caagagaaga aagattggag cagaaagaac 1140

aggagctttg tgttcgtgag agactagcag aggacaaact ggctagagca gaaaatctgt 1200

tgaagaacta cagcttgcta aaggaacgga agttcctgtc tctggcaagt aatccagaac 1260

ttcttaatct tccatcctca gtaattaaga agaaagtca tttcagtggg gaaagtaaag 1320

agaacatcat gaggagtgag aattctgaga gtcagctcac atctaagtcc aagtgcagg 1380

acctgaagaa aaggcttac gctgccagc tgcgggctca agccctgtca gatattgaga 1440

aaaattacca actgaaaagc agacagatcc tgggcatgcg ctagccaggt agagagacac 1500

agagctgtgt acaggatgta atattaccaa cctttaaaga ctgatattca aatgctgtag 1560

tgttgaatac ttggttccat gagccatgcc tttctgtata gtacacatga tatttcggaa 1620

ttggttttac tgttcttcag caactattgt acaaaatgtt cacatttaat ttttctttct 1680

tctttaaga acatattata aaaagaatac tttcttggtt gggcttttaa tctgtgtgt 1740

gattactagt aggaacatga gatgtgacat tctaaatctt gggagaaaaa ataatgttag 1800

gaaaaaata tttatgcagg aagagtagca ctactgaat agttttaat gactgagtgg 1860

tatgcttaca attgtcatgt ctagatttaa attttaagtc tgagatttta aatgttttg 1920

agcttagaaa acccagttag atgcaatttg gtcattaata ccatgacatc ttgcttataa 1980

atattccatt gcctgtagt tcaaatctgt tagctttgtg aaaattcatc actgtgatgt 2040

ttgtattctt ttttttttc tgtttaacag aatatgagct gtctgtcatt tacctacttc 2100

tttcccacta aataaaagaa ttcttcagtt 2130

<210> 12

<211> 6891

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

ggtggcctct gtggccgtcc aggctagcgg cggcccgcag gcgcgggga gaaagactct 60

ctcacctggt cttgcggctg tggccaccgc cggccagggg tgtggagggc gtgctgccgg 120

agacgtccgc cgggctctgc agttccgccg ggggtcgggc agctatggag ccgcgccca 180

cggcgcctc ctccggcgc cgggactgg cgggggtcgg ggagacgccg tcagccgctg 240

cgctggccgc agccagggtg gaaactgccg gcaaggctgt gccctcggtg cggaggatg 300

ctgcgccgc gagccgggac ggcggcgggg tccgcgatga gggccccgc gcggccgggg 360

acgggctggg cagacccttg gggcccacc cgagccagag ccgtttccag gtggacctgg 420

tttccgagaa cgccgggccc gccctgtctg cggcggcggc ggcggcggcg gcagcggcgg 480

cggctggtgc tggggcgggg gccaaagcaga ccccccgga cggggaagcc agcggcgaga 540

gcgagccggc taaaggcagc gaggaagcca agggccgctt ccgctgaac ttcgtggacc 600  
cagctgcctc ctcgctggct gaagacagcc tgtcagatgc tgccggggtc ggagtcgacg 660

ggcccaacgt gagcttccag aacggcgggg acacgggtgct gagcgagggc agcagcctgc 720  
actccggcgg cggcggcggc agtgggcacc accagcacta ctattatgat acccacacca 780  
acacactacta cctgcgcacc ttcggccaca acaccatgga cgtctgccc aggatcgatc 840  
actaccggca cacagccgcg cagctgggcg agaagctgct ccggcctagc ctggcggagc 900  
tccacgacga gctggaaaag gaaccttttg aggatggctt tgcaaatggg gaagaaagta 960  
ctccaaccag agatgctgtg gtcacgtata ctgcagaaag taaaggagtc gtgaagtttg 1020  
gctggatcaa ggggtgatta gtacgttgta tgttaaacad ttggggtgtg atgcttttca 1080

ttagattgtc atggattgtg ggtcaagctg gaataggtct atcagtcctt gtaataatga 1140  
tggccactgt tgtgacaact atcacaggat tgtctacttc agcaatagca actaatggat 1200  
ttgtaagagg agggaggaca tattatthaa tatctagaag tctagggcca gaatttgggtg 1260  
gtgcaattgg tctaacttcc gcctttgcca acgctgttgc agttgctatg tatgtggttg 1320  
gatttgcaga aaccgtgggt gagttgctta aggaacattc catacttatg atagatgaaa 1380  
tcaatgatat ccgaattatt ggagccatta cagtcgtgat tcttttaggt atctcagtag 1440  
ctggaatgga gtgggaagca aaagctcaga ttgttctttt ggtgaccta ctcttgcata 1500

ttggtgattt cgicatagga acatttatcc cactggagag caagaagcca aaagggtttt 1560  
ttggtataaa atctgaaata tttaatgaga actttgggcc cgatthtcga gaggaagaga 1620  
ctttcttttc tglatttggc atcttttttc ctgctgcaac tggatattctg gctggagcaa 1680  
atatctcagg tgatcttga gatcctcagt cagccatacc caaaggaaca ctctagcca 1740  
ttttaattac tacattgggt tacgtaggaa ttgcagatc ttaggttct tgtgtgttc 1800  
gagatgccac tggaaacgtt aatgacacta tcgtaacaga gctaacaac tgtacttctg 1860  
cagcctgcaa attaaacttt gatthttcat ctgtgaaag cagtccttgt tctatggcc 1920

taatgaacaa cttccaggta atgagtatgg tgcaggatt tacaccacta atthctgcag 1980  
gtataththc agccactctt tcttcagcat tagcatcct agtgagtgt cccaaaatat 2040  
ttcaggctct atgtaaggac aacatctacc cagctthcca gatgtttgct aaaggttatg 2100  
ggaaaaataa tgaacctctt cgtggctaca tcttaacatt cttaattgca ctggattca 2160  
tcttaattgc tgaactgaat gttattgcac caattatctc aaacttcttc ctgcatcat 2220  
atgattgat caaththca gtattccatg catcactgc aaaatctcca ggatggcgtc 2280

ctgcattcaa atactacaac atgtggatat cacttcttgg agcaattctt tgttgcatag 2340

taatgttcgt cattaactgg tgggctgcat tgctaacata tgtgatagtc cttgggctgt 2400

atatttatgt tacctacaaa aaaccagatg tgaattgggg atcctctaca caagccctga 2460

cttacctgaa tgcactgcag cattcaattc gtctttctgg agtggagac cacgtgaaaa 2520

actttaggcc acagtgtctt gttatgacag gtgctccaaa ctcacgtcca gctttacttc 2580

atcttgttca tgatttcaca aaaaatgttg gtttgatgat ctgtggccat gtacatatgg 2640

gtcctcgaag acaagccatg aaagagatgt ccatcgatca agccaaatat cagcgatggc 2700

ttattaagaa caaaatgaag gcattttatg ctccagtaca tgcagatgac ttgagagaag 2760

gtgcacagta ttgatgcag gctgctggtc ttggtcgtat gaagccaaac acacttgtcc 2820

ttggatttaa gaaagattgg ttgcaagcag atatgaggga tgtggatatg tatataaact 2880

tatttcata tgcctttgac atacaatatg gagtagtggg tattgccta aaagaaggtc 2940

tggatatac tcatcttcaa ggacaagaag aattattgtc atcacaagag aatctcctg 3000

gcaccaagga tgtgtagta agtgtggaat atagtaaaaa gtccgattta gatacttcca 3060

aaccactcag tgaaaaacca attacacaca aagttgagga agaggatggc aagactgcaa 3120

ctcaaccact gttgaaaaaa gaatccaaag gcctattgt gcctttaat gtagctgacc 3180

aaaagcttct tgaagctagt acacagtttc agaaaaaaca agaaagaat actattgatg 3240

tctggtggct tttgatgat ggaggtttga ccttattgat accttacctt ctgacgacca 3300

agaaaaaatg gaaagactgt aagatcagag tattcattgg tgaaagata aacagaatag 3360

accatgaccg gagagcgtg gctactttgc ttagcaagtt ccggatagac ttttctgata 3420

tcatggttct aggagatata aataccaaac caaagaaaga aaatattata gcttttgagg 3480

aaatcattga gccatacaga ctcatgaag atgataaaga gcaagatatt gcagataaaa 3540

tgaagaaga tgaacctagg cgaataacag ataatgagct tgaactttat aagaccaaga 3600

cataccggca gatcaggtta aatgagttat taaaggaaca ttcaagcaca gctaatatta 3660

ttgtcatgag tctcccagtt gcacgaaaag gtgctgtgtc tagtgcttc tacatggcat 3720

ggttagaagc tctatctaag gacctaccac caatcctcct agttcgtggg aatcatcaga 3780

gtgtccttac ctctattca taaatgttct atacagtga cagccctcca gaatgtact 3840

tcagtgccta gtgtagtaac tgaaatcttc aatgacacat taacatcaca atggcgaatg 3900

gtgacttttc ttcacgatt tcattaattt gaaagcacac agaaagtgt ctccattgat 3960

aacgtgatg gagacttcgg ttttagtcaa ttccatatct caatcttaat ggtgattctt 4020



ctctgttgaa ctgaagtttg tgagagtagt tttcctttgc tacttgaata gcaataaaag 4080  
 cgtgttaact ttttgattga tgaagaagt acaaaaagcc tttagccttg aggtgccttc 4140  
 tgaaattaac caaatttcat ccatatatcc tcttttataa acttatagaa tgtcaaactt 4200  
 tgccttcaac tgtttttatt tctagtctct tccactttaa aacaaaatga aactgcttg 4260  
 tcttcttcca ttgaccattt agtgttgagt actgtatgtg ttttgtaat tctataaagg 4320  
 tatctgttag atattaaagg tgagaattag ggcaggttaa tcaaaaatgg ggaaggggaa 4380  
 atggtaacca aaaagtaacc ccatggtaag gtttatatga gtatatgtga atatagagct 4440  
  
 aggaaaaaaa gccccccaa ataccttttt aaccctctg attggctatt attactatat 4500  
 ttattattat ttattgaaac cttaggaag attgaagatt catcccatc ttctatatac 4560  
 catgcttaaa aatcacgtca ttctttaac aaaaactc aagatcattt atatttattt 4620  
 ggagagaaaa ctgtcctaatt tagaatttc cctcaaatct gagggacttt taagaaatgc 4680  
 taacagattt ttctggagga aatttagaca aaacaatgtc atttagtaga atatttcagt 4740  
 atttaagtgg aatttcagta tactgtacta tcctttataa gtcattaaaa taatgtttca 4800  
 tcaaatggtt aaatggacca ctggtttctt agagaaatgt ttttaggctt aattcattca 4860  
  
 attgtcaagt acacttagtc ttaatacact caggtttgaa cagattatc tgaatattaa 4920  
 aatttaatec attcttaata ttttaaaact tttgttaaga aaaactgcca gtttgtgctt 4980  
 ttgaaatgct tgttttgaca tcatagtcta gtaaaatctt gacagtgcac atgtactgtt 5040  
 actaaaagct ttatatgaaa ttattaatgt gaagtttttc atttataatt caaggaagga 5100  
 tttcctgaaa acatttcaag ggatttatgt ctacatattt gtgtgtgtgt gtgtatatat 5160  
 atgtaatatg catacacaga tgcataatgt tatatataat gaaatttatg ttgctggtat 5220  
 tttgcatttt aaagtgatca agattcatta ggcaacttt ggtttaagta aacatatggt 5280  
  
 caaaatcaga ttaacagata caggtttcat agagaacaaa ggtgatcatt tgaagggcat 5340  
 gctgtaattt cacacaattt tccagttcaa aaatggagaa tacttcgcct aaaatactgt 5400  
 taagtgggtt aattgataca agtttctgtg gtggaaaatt tatgcaggtt ttcacgaatc 5460  
 cttttttttt tttttttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgttgcca cgctggaatg 5520  
 cagtaacgtg atcttggtc actgcgacct ccacctccc agttcaagcg attctcctgc 5580  
 ctacagctcc ctagtagctg ggactacggg tgcacgccac catgcccagc taatttttgt 5640  
 attttgagta gagacagggt ttcaccgtgt tggctaggat ggtgtctatc tcttgacctt 5700  
  
 gtagtccacc cgcctcagcc tcccagagtg ctgggattac aggtgcgagc cactgcgcct 5760  
 ggctggtttt catgaatctt gatagacatc tataacgtta ttattttcag tgggtgtcag 5820  
 catttttgct tcatgagatg gacctaggta tagagatctg ataacttgaa ttcagaatat 5880

taagaaaatg aagtaactga ttttctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatttc tacattataa 5940  
 ctcacagcat tgttccattg caggttttgc aatgtttggg ggtaaagaca gtagaaatat 6000  
 tattcagtaa acaataatgt gtgaactttt aagatggata atagggcatg gactgagtgc 6060  
 tgctatcttg aaatgtgcac aggtacactt accttttttt tttttttttt taagtttttc 6120  
  
 ccattcagga aaacaacatt gtgatctgta ctacaggaac caaatgtcat gcgtcataca 6180  
 tgtgggtata aagtacataa aatatatcta actattcata atgtggggtg ggtaatactg 6240  
 tctgtgaaat aatgtaagaa gcttttcact taaaaaaaaat gcattacttt cacttaacac 6300  
 tagacaccag gtcgaaaatt ttcaaggtta tagtacttat ttcaacaatt cttagagatg 6360  
 ctagctagtg ttgaagctaa aaatagcttt atttatgctg aattgtgatt tttttatgcc 6420  
 aaattttttt tagttctaata cattgatgat agcttggaaa taaataatta tgccatggca 6480  
 tttgacagtt cattattcct ataagaatta aattgagttt agagagaatg gtggtgttga 6540  
  
 gctgattatt aacagttact gaaatcaaat atttatttgt tacattatc catttgtatt 6600  
 ttaggtttcc ttttacattc tttttatatg cattctgaca ttacatattt ttaagacta 6660  
 tggaaataat ttaaagattt aagctctggt ggatgattat ctgctaagta agtctgaaaa 6720  
 tgtaatattt tgataaact gtaatatacc tgcacacaa atgcttttct aatgttttaa 6780  
 ccttgagtat tgcagttgct gctttgtaca gaggttactg caataaagga agtggattca 6840  
 ttaaacctat ttaatgtcca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 6891  
  
 <210> 13  
 <211> 703  
 <212> DNA  
  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 aagacgggga ttggccatcg cttccggaag ttgtgagctt tgtttcggag cgggacctcc 60  
 ccgagacgca ctgggggccg gatgtagaat cctgcttata tgtgaaatgc agttaaaca 120  
 tcagctggac ctatttcccg aatgcagggt aacccttctg ttatttaaag atgtaaaaaa 180  
 tgcgggagac ttgagaagaa aggccatgga aggcaccatc gatggatcac tgataaatcc 240  
 tacagtgatt gttgatccat ttcagatact tgtggcagca aacaagcag ttcacctcta 300  
 caaactggga aaaaatgaaga caagaactct atctactgaa attattttca acctttcccc 360  
 aaataacaat atttcagagg ctttgaaaaa atttggatc tcagcaaatg acacttcaat 420  
  
 tctaattggt tacattgaag agggagaaaa acaataaat caagaatacc taatatctca 480  
 agtagaaggt catcaggttt ctctgaaaaa tcttctgaa ataataata ttacagaagt 540

caaaaagata tataaactct cttcacaaga agaaagtatc gggacattat tggatgctat 600  
cattttaga atgtcaaca aagatgtttt atgaaatgtc agaaatatta acaaaaattc 660  
tcagcattaa agaaaacatt gattttcctt tcctgactat aaa 703  
<210> 14  
<211> 2409  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 14  
gaagtattgc gccgttggtg attacggaag aaccaggagt ttggcgtgac catggggaag 60  
  
caaaagaaaa caaggaagta tgcgaccatg aagcgaatgc ttagtctcag agatcagagg 120  
cttaaagaaa aggatagatt aaaacctaaa aagaaagaaa agaaggatcc cagcgcatta 180  
aaggaaagag aagtcccaca acacccttcc tgcttatttt tccaatataa tacacagctg 240  
ggcccacctt accacatcct cgttgatacc aactttatca acttttccat aaaagccaaa 300  
ctggacttag tgcagtcaat gatggactgt ctgtatgcca agtgtatccc atgtataacc 360  
gatttgttaa tggctgaaat tgagaaattg gggcagaagt atcgagtggc tctaaggatt 420  
gcccaaggatc caagatttga acgattacca tgtacacaca aaggaaccta tgcagatgac 480  
  
tgcttagtac agagagtaac tcagcataag tgttacattg tggccacagt tgaccgggac 540  
ctgaaaagaa gaatccgtaa gattcctgga gttcctatca tgtacatttc taacataga 600  
tacaacattg aacggatgcc agatgattat ggagcccctc gattctaatt cttacaagac 660  
acagttcctc tgcttttctt cgaccaactt tctcttgttg ccagttcatt acacaaaatg 720  
tagcgggatt ttaaggaat cagagagact gatggagttc agggagatat ttattattta 780  
ggtgcaccag cccagtcala ttaacatcca aaggactgaa cctgaacag agttaagtta 840  
ccttttaagc attttgtggg gccgcggggg ttgggggaa tctgtgcagg ggaagcata 900  
  
ttacagaagc aagaaagaca gttattcaat taactgagac atgcattaca tcatttctta 960  
cttttcaagg aaaatcatgt tttacgactt gagtttatct gtctagttac cttgcagctg 1020  
cacagctaga gaaacagggt atttacaatg cctgggaaag gaggagagat aaggctcact 1080  
agccacagaa aaacaggcag ttaattttta aaggactcca gctctttctc tttctcacgg 1140  
ggaattggat ttctttacat gcaactgaat ttctgcttac acatttttaa atttctttta 1200  
attgcttttc caatgcaata gcatgaatta ttattctgtt gacctatttg cttactatg 1260  
agctgagggg agttcaatat gctcactctt tttttttttt ttcttgagat gaagttttgc 1320  
  
tctgtcacca ggctggagtg cagtggcgtg atctgggctc actgcaaccc ctgcctccca 1380

tccttcaagt gattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gtacacacca 1440  
ccatgctcaa ctaattttc tttttgggc ggggggggtg gatattttta gtagagacaa 1500  
atacttttgt attttaata cagaaaagta tgcctcggcc tcccaaagtg ctggaattac 1560  
agacatgagc cactgtgcct ggccigtca ctttctgatg ctgctttttt gttgtttgtt 1620  
tgtttatttg tttgtttga gacggagtct cgtctgtca ccaggctgga gtgcagtggc 1680  
gcaatctcgg ctcatgcaa cctccgcctc ccaggttcaa gcatctctcc tgcctcagcc 1740

tgccgagtag ctgggactat aggtgcgtgc caccacgtcc agccactgat gctgttttgc 1800  
cactgatgct gttttgaaat tgatattttg tctcataaaa actagccag gcatggtggc 1860  
tcattcctgt aatcccagca ctttgggagg ccaaggtggg tggatcacct gaggtcagga 1920  
gttgagatg agcctggaca acatggcaaa accccacctc tactaaaaat acaaaaaaaaa 1980  
ttagctgggt atggtgtcac gtgcctgtaa tcccagccac tggggaggct gaggcaggag 2040  
aacctctga acccaggagg tggaggttgc agtgagctga gattgcgcca ctgcattcca 2100  
gcctgggtga cagagtgaga ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aattaatgat ggtcaaaggg 2160

tataaaatct cagacagtaa gaatatgttt tatgcttttt ttgagttctg ttgtacagtg 2220  
tggtgcctat acttaataat ggggtattat acatttcaaa attgatgttc tcatcacaga 2280  
aatgtatttg aagtattgca tatgttaact agcttgattt aactattcca tattgtatcc 2340  
acaatttatg atatcacttt gtaaccata cattataca attataaatt gtcaatttac 2400  
aataaaaaa 2409

<210> 15  
<211> 1277  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 15

gatgtggccc gtgcctagc tcgtcaagtt gccgtggcgc ggagaactct gcaaaacaag 60

aggctgagga ttgcgttaga gataaaccag ttcacgccgg agccccgtga gggaagcgtc 120  
tccgttgggt ccggccgctc tgcgggactc tgaggaaaag ctcgcaccag gtggacgcgg 180  
atctgtcaac atgggtaaag gagaccccaa caagccgagg ggcaaatgt cctcgtacgc 240  
cttcttcgtg cagacctgcc gggaagagca caagaagaaa caccggact cttccgtcaa 300  
tttcgcgaa ttctcaaga agtgttcgga gagatggaag accatgtctg caaaggagaa 360  
gtcgaagttt gaagatatgg caaaaagtga caaagctcgc tatgacaggg agatgaaaaa 420  
ttacgttctt cccaaagggtg ataagaaggg gaagaaaaag gacccaatg ctctaaaag 480

gccaccatct gccttcttcc tgttttgctc tgaacatcgc ccaaagatca aaagtgaaca 540  
 ccctggccta tccattgggg atactgcaaa gaaattgggt gaaatgtggt ctgagcagtc 600  
 agccaaagat aaacaacat atgaacagaa agcagctaag ctaaaggaga aatatgaaaa 660  
 ggatattgct gcatatcgtg ccaagggcaa aagtgaagca ggaaagaagg gccctggcag 720  
 gccaacaggc tcaagaaga agaacgaacc agaagatgag gaggaggagg aggaagaaga 780  
 agatgaagat gaggaggaag aggatgaaga tgaagaataa atggctatcc tttaatgatg 840  
 cgtgtggaat gtgtgtgtgt gctcaggcaa ttattttctt aagaatgtga attcaagtgc 900

agctcaatac tagcttcagt ataaaaactg tacagatfff tgtatagctg ataagattct 960  
 ctgtagagaa aafactttta aaaaatgcag gttgtagctt tttgatgggc tactcataca 1020  
 gttagatfff acagcttctg atgttgaatg ttcttaata tttaatggtt ttttaattt 1080  
 ctgtgtgtat ggtagcacag caaacttgta ggaattagta tcaatagtaa attttgggtt 1140  
 ttttaggatg ttgcatttcg tttttttaa aaaaattttg taataaaatt atgtatatta 1200  
 tttctattgt ctttgtctta atatgctaag ttaattttca ctttaaaaa gccatttgaa 1260  
 gaccaaaaa aaaaaa 1277

- <210> 16
- <211> 3322
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 16

ggttgttctt tggcgcagtg agtgaagaac atgcagcgat tgctaattggg tttgggaagc 60  
 ggagactcct tctctctct atgaccatgc cgtgatcgtg tctgcggtca cactcgacg 120  
 catcctcatt tctaccgaa cccaggagcc gaacgctaga tggggaagt ggggtgccgtg 180  
 cgtgtgggca cagaacacc atgaagatta ttttccgat tctaagtaat ccagtcttca 240  
 ggcgaccgt taaactcctg ctctgtttac tgtggattgg atattctcaa ggaaccacac 300  
 atgtattaag atttggtggt atttttgaat atgtggaatc tggccaatg ggagctgagg 360

aacttgcatc cagatttctg gtgaacacaa ttaacagaaa cagaacattg ctaccaata 420  
 ctacccttac ctatgatacc cagaagataa acctttatga tagttttgaa gcatccaaga 480  
 aagcctgtga tcagctgtct cttggggtgg ctgccatctt cgggccttca cacagctcat 540  
 cagcaaacgc agtgcagtcc atctgcaatg ctctgggagt tccccacata cagaccgct 600  
 ggaagcacca ggtgtcagac aacaaagatt ctttctatgt cagtctctac ccagacttct 660  
 cttcactcag ccgtgccatt ttagacctgg tgcagttttt caagtggaaa accgtcacgg 720

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttgtgatga tgacagcact ggtctcattc gtttgcaaga gctcatcaaa gctccatcaa   | 780  |
| ggtataatct tcgactcaaa attcgtcagt tacctgctga tacaaggat gcaaacct     | 840  |
| tactaaaaga aatgaaaaga ggcaaggagt ttcattgaat ctttgattgt agccatgaaa  | 900  |
| tggcagcagg cattttaaa caggcattag ctatgggaat gatgacagaa tactatcatt   | 960  |
| atatctttac cactctggac ctctttgctc ttgatgtga gccctaccga tacagtggtg   | 1020 |
| ttaacatgac agggttcaga atattaaata cagaaaatac ccaagtctcc tccatcattg  | 1080 |
| aaaagtggtc gatggaacga ttgcaggcac ctccgaacc cgattcaggt ttgctggatg   | 1140 |
| gatttatgac gactgatgct gctctaagt atgatgctgt gcatgtggtg tctgtggccg   | 1200 |
| ttcaacagtt tccccagatg acagtcagtt ccttgcagtg taatcgacat aaacctggc   | 1260 |
| gcttcgggac ccgctttatg agtctaatta aagaggcaca ttgggaaggc ctcacaggca  | 1320 |
| gaataacttt caacaaaacc aatggcttga gaacagattt tgatttggat gtgatcagtc  | 1380 |
| tgaaggaaga aggtctagaa aagattgga cgtgggatcc agccagtggc ctgaatatga   | 1440 |
| cagaaagtca aaagggaaag ccagcgaaca tcacagattc cttatccaat cgttctttga  | 1500 |
| ttgttaccac cattttggaa gagccttatg tcctttttaa gaagtctgac aaacctctct  | 1560 |
| atggtaatga tcgatttgaa ggctattgca ttgatctcct cagagagtta tctacaatcc  | 1620 |
| ttggctttac atatgaaatt agacttgtgg aagatgggaa atatggagcc caggatgatg  | 1680 |
| ccaatggaca atggaatgga atggttcgtg aactaattga tcaataagct gaccttgcag  | 1740 |
| ttgctccact ggctattacc tatgttcgag agaaggtcat cgacttttcc aagcccttta  | 1800 |
| tgacacttgg aataagtatt ttgtaccgca agcccaatgg tacaaccca ggcgtcttct   | 1860 |
| ccttctgaa tcctctctcc cctgatatct ggatgtatat tctgctggct tacttgggtg   | 1920 |
| tcagttgtgt gctctttgct atagccaggt ttagtcctta tgagtggat aatccacacc   | 1980 |
| cttgcaacce tgactcagac gtggtggaac acaattttac cttgctaaat agtttctggt  | 2040 |
| ttggagttgg agctctcatg cagcaagggt ctgagctcat gcccaaagca ctgtccacca  | 2100 |
| ggatagtggg aggcatttgg tggtttttca cacttatcat catttcttcg tatactgcta  | 2160 |
| acttagccgc ctttctgaca gtggaacgca tggaaatcccc tattgactct gctgatgatt | 2220 |
| tagctaaaca aaccaagata gaatatggag cagttagagga tgggtcaacc atgacttttt | 2280 |
| tcaagaaatc aaaaatctcc acgtatgaca aatgtgggc ctttatgagt agcagaaggc   | 2340 |
| agtcagtgct ggicaaaagt aatgaagaag gaatccagcg agtcctcacc tctgattatg  | 2400 |
| ctttccta at ggagtcaaca accatcgagt ttgttaccca gcggaactgt aacctgacac | 2460 |

agattggcgg ccttatagac tctaaagggt atggcgttgg cactcccatg ggttctccat 2520  
 atcgagacaa aattaccata gcaattcttc agctgcaaga ggaaggcaaa ctgcatatga 2580  
 tgaaggagaa atggtggagg ggcaatggtt gccagaaga ggagagcaaa gaggccagtg 2640  
 ccctgggggt tcagaatatt ggtggcatct tcattgttct ggcagccggc ttggtgcttt 2700  
 cagtttttgt ggcagtggga gaatttttat acaaatccaa aaaaaacgct caattggaaa 2760  
 agaggtcctt ctgtagtgcc atggtagaag aatgaggat gtcctgaag tgccagcgtc 2820  
 ggttaaaaca taagccacag gccccagtta ttgtgaaaac agaagaagtt atcaacatgc 2880

acacatttaa cgacagaagg ttgccaggta aagaaacat ggcataaagc tgggaggcca 2940  
 aacaccaag cacaaactgt cgtctttttc caaacaattt agccagaatg tttcctgtgg 3000  
 aaatatgcaa cctgtgcaaa ataaaatgag ttacctcatg ccgctgtgtc tatgaactag 3060  
 agactctgtg atctaagcag ttgcaatgat cagacttgat ttacaagcat catggatcaa 3120  
 ccaagttaca cggggttaca ctgttaatca tgggttcttc ctttcttctg agtgaatggt 3180  
 aacatgcgca tttgtggct gatttcaaat gcagtccagt gagaattac aggttccttt 3240  
 tgaagctcaa ctgtgccag gagatggaat atcaatgccc aacagggcaa ccaataaaag 3300

tgtcactaag aatataaata tt 3322

<210> 17

<211> 708

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atggtcaacc cactgtgtt cttegacatc gcctttgacg gctagccctt ggggtgcatc 60  
 tccttcaagc tgtttgaga caagtttcca aagacagaag aaaactttca tgctccgagc 120  
 actggagaga aaagatttgg ttataaggct tctgctttc acagaaatat tccagggttt 180  
 atgtgtcagg gtagtgactt cacacccat aatggcactg gtggcaagtc catctacggg 240  
 gagaaatttg aagatgagaa cttcatccta aagcatacag gtctggcgt ctigcccatg 300

gcaaatgctg gaccaacac aatggttcc cagtttttca tctgactgc caagactgag 360  
 tggttggatg gcaagcatgt ggtctttggc aaggtgaaag aaggcgtgaa tattgtggag 420  
 gccatggagc acittgggtc caggaatggc aagaccagca agaagatcat cagcattgct 480  
 gactgtggac aactctaata agtttgactt gtgttttata ttaaccacca gaccatttct 540  
 tctgtatctc aggagagcac tctccacc cgtttgctca cagtatccta tcatttttgt 600  
 gctctcgctg cagttccctt tgggttccat gttttccttg ttcccttcca tgcctagctg 660

gattggagag ttaagtttat gattatgaaa tcaaaactaa ataaaaat 708

<210> 18  
 <211> 833  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 18

agccctccgt cacctcttca cggcgccttg ggactgcccc aaggctcccg ccgctgctcc 60  
 agcgcggcgc agccactgcc gccgcgccg cctctctta gtcgccgcaa tgacgaccgc 120  
 gtccacctcg caggatgcc agaactacca ccagtactca gaggccgcca tcaaccgcca 180  
 gatcaacctg gagcactacg cctcctaagt ttacctgtcc ctgtcttact actttgaccg 240  
 cgatgatgtg gctttgaaga actttgccaa atactttctt caccaatctc atgaggagag 300  
 gggacatgct gagaaactga tgaagctgca gaaccaatga ggtggccgaa tcttccttca 360

ggatatcaag aaaccagact gtgatgactg ggagagcggg ctgaatgcga tggagtgtgc 420  
 attacatitg gaaaaaatg tgaatcagtc actactggaa ctgcacaaac tggccactga 480  
 caaaaatgac cccattitg gtgacttgag atacattacc tgaatgagca ggtgaaagcc 540  
 atcaaagaat tgggtgacca cgtgaccaac ttgcgcaaga tgggagcgc cgaatctggc 600  
 gtgggagaat atctcttga caagcacact ctgggagaca gtgataatga aagctaagcc 660  
 tcaggctaat ttcccatag ccatggggtg acttccctgg tcaccaaggc agtgcacgca 720  
 tgttggggtt tcctttacct tttctataag ttgtaccaa acatccactt aagttctttg 780

atitgtacca ttcttcaaa taaagaaat tggtagccaa aaaaaaaga gtc 833

<210> 19  
 <211> 546  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 19

cccttcgcc atgactgtaa gtttcttggg acctctccag ccatgctgaa ccgattcggg 60  
 agtgagaatg acgaggagac cccttcacga gaaggggtg aagacagagc ccctcaggag 120  
 gctectgccc aggaggggcc tccggacaaa tgcctggccc agttccatgg cggatgcccga 180  
 caccagagct cccgggggag gcagcaaggc cccgagggca cccagaacaa tccccaggg 240  
 taaggggagg tgagtgggtc cccaagcaa gccaaagacc ctaaagcctc ctttggctgc 300

ccaagatcc agccactacc tgtgccccga gggcggaaag agcttcccag ctccccacc 360



gcggtaacat cggagggcga gcggcccccac acctgcccga acctaaggcc acagcaccca 420  
tctggctcgc cactggcgcc cgaatgcatg ggaagggctt agggcagaac tcggaccaca 480  
tccagtgcct gaggccgcct tgctagaggc ctaggggagg ggtgcactgg gctgcctcgc 540  
ccacct 546

<210> 20  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> primer  
<400> 20  
cctctttgtg actatgtgga ctgatgtcgg 30

<210> 21  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> primer  
<400> 21  
gtggataacc cctccccag cctagacc 28

<210> 22  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> primer  
<400> 22  
gactgaccac tcgaccaggt tctg 24

<210> 23  
<211> 25  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> primer  
<400> 23  
cttgaagtt ggattctcat atccg 25

<210> 24

<211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 24  
 cagggtgct ttaactctg gtaa 24  
 <210> 25  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 25  
 gtggaatcat attggaacat gtaaacc 27  
 <210> 26  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 26  
 cccccggaga gcgaag 16  
  
 <210> 27  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 27  
 cgtctaactt tccttcagc a 21  
 <210> 28  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 28  
 gcagagaggt tgaaaaggct g 21

<210> 29  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 29  
 gggcactatc tgacacttca t 21

<210> 30  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 30  
 gcagtggcaa agtggagatt g 21

<210> 31  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 31  
 agatggtgat gggcttcccg 20

<210> 32  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer  
 <400> 32  
 gagtcggaag agctgactgc 20

<210> 33  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> primer

<400> 33

cgctgatttc tgcagtcctt

20