

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 10-2005-0103314
C07K 16/30 (43) 공개일자 2005년10월28일

(21) 출원번호 10-2005-7018834(분할)
(22) 출원일자 2005년10월04일
(62) 원출원 특허10-2003-7016682
원출원일자 : 2003년12월19일 심사청구일자 2003년12월19일
번역문 제출일자 2005년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/019592 (87) 국제공개번호 WO 2003/000113
국제출원일자 2002년06월19일 국제공개일자 2003년01월03일

(30) 우선권주장

60/299,500	2001년06월20일	미국(US)
60/300,880	2001년06월25일	미국(US)
60/301,880	2001년06월29일	미국(US)
60/304,813	2001년07월11일	미국(US)
60/312,312	2001년08월13일	미국(US)
60/314,280	2001년08월22일	미국(US)
60/323,268	2001년09월18일	미국(US)
60/336,827	2001년11월07일	미국(US)
60/339,227	2001년10월19일	미국(US)
60/366,869	2002년03월20일	미국(US)
60/378,885	2002년05월08일	미국(US)

(71) 출원인 제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자 카이른스, 벨린다
미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 팔로마 애비뉴 1229
첸, 휘후안
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 폴리네시아 드라이브 1110#301
프란츠, 그레첸
미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 샌 베니토 웨이 135
힐란, 케네스, 제이.
미국 94114 캘리포니아주 샌프란시스코 시워드 스트리트 64
코에펜, 하트무트
미국 94709 캘리포니아주 버클리 밀비아 스트리트 1746
필립스, 하이다, 에스.
미국 94070 캘리포니아주 샌카를로스 파인 애비뉴 15
폴라키스, 폴
미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 코테즈 애비뉴 1449
스미스, 빅토리아
미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 드위트 로드 19
스펜서, 수잔, 디.
미국 94920 캘리포니아주 티뷰론 파라다이스 드라이브 2395
윌리엄스, 피., 미키
미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 알토 애비뉴 509

우, 토마스, 디.
미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 엘시 스트리트 113
장, 제민
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 타우루스 드라이브 876

(74) 대리인 장수길
 김영

심사청구 : 있음

(54) 종양의 진단 및 치료를 위한 방법 및 이를 위한 조성물

요약

본 발명은 포유동물에서 종양의 진단 및 치료에 유용한 물질의 조성물 및 이 조성물을 사용하여 상기 종양을 진단 및 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

종양, 종양-관련 항원성 표적 (TAT), 항체.

명세서

도면의 간단한 설명

- 도 1은 TAT161 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 1)이며, 서열 1은 본원에서 "DNA77507"로 지칭되는 클론이다.
- 도 2는 TAT101 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 2)이며, 서열 2는 본원에서 "DNA80894"로 지칭되는 클론이다.
- 도 3은 TAT157 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 3)이며, 서열 3은 본원에서 "DNA82343"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 4는 TAT160 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 4)이며, 서열 4는 본원에서 "DNA87994"로 지칭되는 클론이다.
- 도 5는 TAT158 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 5)이며, 서열 5는 본원에서 "DNA88131"로 지칭되는 클론이다.
- 도 6은 TAT110 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 6)이며, 서열 6은 본원에서 "DNA95930"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 7은 TAT210 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 7)이며, 서열 7은 본원에서 "DNA95930-1"로 지칭되는 클론이다.
- 도 8은 TAT159 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 8)이며, 서열 8은 본원에서 "DNA96917"로 지칭되는 클론이다.
- 도 9는 TAT112 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 9)이며, 서열 9는 본원에서 "DNA96930"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 10은 TAT147 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 10)이며, 서열 10은 본원에서 "DNA96936"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 11은 TAT145 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 11)이며, 서열 11은 본원에서 "DNA98565"로 지칭되는 클론이다.

- 도 12는 TAT152 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 12)이며, 서열 12는 본원에서 "DNA246435"로 지칭되는 클론이다.
- 도 13은 TAT162 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 13)이며, 서열 13은 본원에서 "DNA98591"로 지칭되는 클론이다.
- 도 14는 TAT114 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 14)이며, 서열 14는 본원에서 "DNA108809"로 지칭되는 클론이다.
- 도 15는 TAT119 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 15)이며, 서열 15는 본원에서 "DNA119488"로 지칭되는 클론이다.
- 도 16은 TAT103 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 16)이며, 서열 16은 본원에서 "DNA143493"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 17a-b는 TAT130 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 17)이며, 서열 17은 본원에서 "DNA167234"로 지칭되는 클론이다.
- 도 18은 TAT166 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 18)이며, 서열 18은 본원에서 "DNA235621"로 지칭되는 클론이다.
- 도 19는 TAT132 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 19)이며, 서열 19는 본원에서 "DNA176766"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 20은 TAT150 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 20)이며, 서열 20은 본원에서 "DNA236463"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 21은 TAT129 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 21)이며, 서열 21은 본원에서 "DNA181162"로 지칭되는 클론이다.
- 도 22는 TAT111 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 22)이며, 서열 22는 본원에서 "DNA188221"로 지칭되는 클론이다.
- 도 23은 TAT146 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 23)이며, 서열 23은 본원에서 "DNA233876"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 24는 TAT148 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 24)이며, 서열 24는 본원에서 "DNA193891"로 지칭되는 클론이다.
- 도 25는 TAT187 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 25)이며, 서열 25는 본원에서 "DNA248170"으로 지칭되는 클론이다.
- 도 26은 TAT118 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 26)이며, 서열 26은 본원에서 "DNA194628"로 지칭되는 클론이다.
- 도 27은 TAT167 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 27)이며, 서열 27은 본원에서 "DNA246415"로 지칭되는 클론이다.
- 도 28은 TAT123 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 28)이며, 서열 28은 본원에서 "DNA210499"로 지칭되는 클론이다.
- 도 29는 TAT211 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 29)이며, 서열 29는 본원에서 "DNA219894"로 지칭되는 클론이다.
- 도 30은 TAT113 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 30)이며, 서열 30은 본원에서 "DNA215609"로 지칭되는 클론이다.
- 도 31은 TAT128 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 31)이며, 서열 31은 본원에서 "DNA220432"로 지칭되는 클론이다.
- 도 32a-b는 TAT164 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 32)이며, 서열 32는 본원에서 "DNA226094"로 지칭되는 클론이다.
- 도 33은 TAT122 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 33)이며, 서열 33은 본원에서 "DNA226165"로 지칭되는 클론이다.
- 도 34는 TAT117 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 34)이며, 서열 34는 본원에서 "DNA226237"로 지칭되는 클론이다.

도 35는 TAT168 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 35)이며, 서열 35는 본원에서 "DNA246450"으로 지칭되는 클론이다.

도 36은 TAT144 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 36)이며, 서열 36은 본원에서 "DNA226456"으로 지칭되는 클론이다.

도 37은 TAT188 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 37)이며, 서열 37은 본원에서 "DNA237637"로 지칭되는 클론이다.

도 38은 TAT126 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 38)이며, 서열 38은 본원에서 "DNA226539"로 지칭되는 클론이다.

도 39는 TAT151 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 39)이며, 서열 39는 본원에서 "DNA236511"로 지칭되는 클론이다.

도 40은 TAT115 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 40)이며, 서열 40은 본원에서 "DNA226771"로 지칭되는 클론이다.

도 41은 TAT163 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 41)이며, 서열 41은 본원에서 "DNA227087"로 지칭되는 클론이다.

도 42는 TAT227 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 42)이며, 서열 42는 본원에서 "DNA266307"로 지칭되는 클론이다.

도 43은 TAT228 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 43)이며, 서열 43은 본원에서 "DNA266311"로 지칭되는 클론이다.

도 44는 TAT229 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 44)이며, 서열 44는 본원에서 "DNA266312"로 지칭되는 클론이다.

도 45는 TAT230 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 45)이며, 서열 45는 본원에서 "DNA266313"으로 지칭되는 클론이다.

도 46은 TAT121 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 46)이며, 서열 46은 본원에서 "DNA227224"로 지칭되는 클론이다.

도 47은 TAT183 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 47)이며, 서열 47은 본원에서 "DNA247486"으로 지칭되는 클론이다.

도 48은 TAT165 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 48)이며, 서열 48은 본원에서 "DNA227578"로 지칭되는 클론이다.

도 49는 TAT131 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 49)이며, 서열 49는 본원에서 "DNA227800"으로 지칭되는 클론이다.

도 50은 TAT140 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 50)이며, 서열 50은 본원에서 "DNA227904"로 지칭되는 클론이다.

도 51은 TAT127 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 51)이며, 서열 51은 본원에서 "DNA228199"로 지칭되는 클론이다.

도 52는 TAT116 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 52)이며, 서열 52는 본원에서 "DNA228201"로 지칭되는 클론이다.

도 53은 TAT189 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 53)이며, 서열 53은 본원에서 "DNA247488"로 지칭되는 클론이다.

도 54는 TAT190 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 54)이며, 서열 54는 본원에서 "DNA236538"로 지칭되는 클론이다.

도 55는 TAT191 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 55)이며, 서열 55는 본원에서 "DNA247489"로 지칭되는 클론이다.

도 56은 TAT133 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 56)이며, 서열 56은 본원에서 "DNA228211"로 지칭되는 클론이다.

도 57은 TAT186 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 57)이며, 서열 57은 본원에서 "DNA233937"로 지칭되는 클론이다.

도 58은 TAT120 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 58)이며, 서열 58은 본원에서 "DNA228993"으로 지칭되는 클론이다.

도 59는 TAT124 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 59)이며, 서열 59는 본원에서 "DNA228994"로 지칭되는 클론이다.

도 60은 TAT105 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 60)이며, 서열 60은 본원에서 "DNA229410"으로 지칭되는 클론이다.

도 61a-b는 TAT107 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 61)이며, 서열 61은 본원에서 "DNA229411"로 지칭되는 클론이다.

도 62a-b는 TAT108 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 62)이며, 서열 62는 본원에서 "DNA229413"으로 지칭되는 클론이다.

도 63a-b는 TAT139 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 63)이며, 서열 63은 본원에서 "DNA229700"으로 지칭되는 클론이다.

도 64는 TAT143 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 64)이며, 서열 64는 본원에서 "DNA231312"로 지칭되는 클론이다.

도 65는 TAT100 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 65)이며, 서열 65는 본원에서 "DNA231542"로 지칭되는 클론이다.

도 66은 TAT284 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 66)이며, 서열 66은 본원에서 "DNA231542-1"로 지칭되는 클론이다.

도 67은 TAT285 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 67)이며, 서열 67은 본원에서 "DNA231542-2"로 지칭되는 클론이다.

도 68은 TAT285-1 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 68)이며, 서열 68은 본원에서 "DNA297393"으로 지칭되는 클론이다.

도 69는 TAT125 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 69)이며, 서열 69는 본원에서 "DNA232754"로 지칭되는 클론이다.

도 70은 TAT149 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 70)이며, 서열 70은 본원에서 "DNA234833"으로 지칭되는 클론이다.

도 71은 TAT231 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 71)이며, 서열 71은 본원에서 "DNA268022"로 지칭되는 클론이다.

도 72는 TAT153 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 72)이며, 서열 72는 본원에서 "DNA236246"으로 지칭되는 클론이다.

도 73은 TAT104 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 73)이며, 서열 73은 본원에서 "DNA236343"으로 지칭되는 클론이다.

도 74는 TAT141 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 74)이며, 서열 74는 본원에서 "DNA236493"으로 지칭되는 클론이다.

도 75는 TAT102 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 75)이며, 서열 75는 본원에서 "DNA236534"로 지칭되는 클론이다.

도 76은 TAT109 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 76)이며, 서열 76은 본원에서 "DNA246430"으로 지칭되는 클론이다.

*도 77은 TAT142 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 77)이며, 서열 77은 본원에서 "DNA247480"으로 지칭되는 클론이다.

도 78a-b는 TAT106 cDNA의 뉴클레오티드 서열 (서열 78)이며, 서열 78은 본원에서 "DNA264454"로 지칭되는 클론이다.

도 79는 도 1에 나타낸 서열 1의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 79)을 나타낸다.
도 80은 도 2에 나타낸 서열 2의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 80)을 나타낸다.
도 81은 도 3에 나타낸 서열 3의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 81)을 나타낸다.
도 82는 도 4에 나타낸 서열 4의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 82)을 나타낸다.
도 83은 도 5에 나타낸 서열 5의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 83)을 나타낸다.
도 84는 도 6에 나타낸 서열 6의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 84)을 나타낸다.
도 85는 도 7에 나타낸 서열 7의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 85)을 나타낸다.
도 86은 도 8에 나타낸 서열 8의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 86)을 나타낸다.
도 87은 도 9에 나타낸 서열 9의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 87)을 나타낸다.
도 88은 도 10에 나타낸 서열 10의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 88)을 나타낸다.
도 89는 도 11에 나타낸 서열 11의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 89)을 나타낸다.
도 90은 도 12에 나타낸 서열 12의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 90)을 나타낸다.
도 91은 도 13에 나타낸 서열 13의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 91)을 나타낸다.
도 92는 도 14에 나타낸 서열 14의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 92)을 나타낸다.
도 93은 도 15에 나타낸 서열 15의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 93)을 나타낸다.
도 94는 도 16에 나타낸 서열 16의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 94)을 나타낸다.
도 95는 도 17a-b에 나타낸 서열 17의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 95)을 나타낸다.
도 96은 도 18에 나타낸 서열 18의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 96)을 나타낸다.
도 97은 도 19에 나타낸 서열 19의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 97)을 나타낸다.
도 98은 도 20에 나타낸 서열 20의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 98)을 나타낸다.
도 99는 도 21에 나타낸 서열 21의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 99)을 나타낸다.
도 100은 도 22에 나타낸 서열 22의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 100)을 나타낸다.
도 101은 도 23에 나타낸 서열 23의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 101)을 나타낸다.
도 102는 도 24에 나타낸 서열 24의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 102)을 나타낸다.
도 103은 도 25에 나타낸 서열 25의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 103)을 나타낸다.
도 104는 도 26에 나타낸 서열 26의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 104)을 나타낸다.
도 105는 도 27에 나타낸 서열 27의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 105)을 나타낸다.

도 106은 도 28에 나타낸 서열 28의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 106)을 나타낸다.
도 107은 도 29에 나타낸 서열 29의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 107)을 나타낸다.
도 108은 도 30에 나타낸 서열 30의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 108)을 나타낸다.
도 109는 도 31에 나타낸 서열 31의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 109)을 나타낸다.
도 110a-b는 도 32a-b에 나타낸 서열 32의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 110)을 나타낸다.
도 111은 도 33에 나타낸 서열 33의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 111)을 나타낸다.
도 112는 도 34에 나타낸 서열 34의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 112)을 나타낸다.
도 113은 도 35에 나타낸 서열 35의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 113)을 나타낸다.
도 114는 도 36에 나타낸 서열 36의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 114)을 나타낸다.
도 115는 도 37에 나타낸 서열 37의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 115)을 나타낸다.
도 116은 도 38에 나타낸 서열 38의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 116)을 나타낸다.
도 117은 도 39에 나타낸 서열 39의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 117)을 나타낸다.
도 118은 도 40에 나타낸 서열 40의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 118)을 나타낸다.
도 119는 도 41에 나타낸 서열 41의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 119)을 나타낸다.
도 120은 도 42에 나타낸 서열 42의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 120)을 나타낸다.
도 121은 도 43에 나타낸 서열 43의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 121)을 나타낸다.
도 122는 도 44에 나타낸 서열 44의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 122)을 나타낸다.
도 123은 도 45에 나타낸 서열 45의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 123)을 나타낸다.
도 124는 도 46에 나타낸 서열 46의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 124)을 나타낸다.
도 125는 도 47에 나타낸 서열 47의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 125)을 나타낸다.
도 126은 도 48에 나타낸 서열 48의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 126)을 나타낸다.
도 127은 도 49에 나타낸 서열 49의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 127)을 나타낸다.
도 128은 도 50에 나타낸 서열 50의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 128)을 나타낸다.
도 129는 도 51에 나타낸 서열 51의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 129)을 나타낸다.
도 130은 도 52에 나타낸 서열 52의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 130)을 나타낸다.
도 131은 도 53에 나타낸 서열 53의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 131)을 나타낸다.
도 132는 도 54에 나타낸 서열 54의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 132)을 나타낸다.

도 133은 도 55에 나타낸 서열 55의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 133)을 나타낸다.
 도 134는 도 56에 나타낸 서열 56의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 134)을 나타낸다.
 도 135는 도 57에 나타낸 서열 57의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 135)을 나타낸다.
 도 136은 도 58에 나타낸 서열 58의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 136)을 나타낸다.
 도 137은 도 59에 나타낸 서열 59의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 137)을 나타낸다.
 도 138은 도 60에 나타낸 서열 60의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 138)을 나타낸다.
 도 139는 도 61a-b에 나타낸 서열 61의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 139)을 나타낸다.
 도 140은 도 62a-b에 나타낸 서열 62의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 140)을 나타낸다.
 도 141은 도 63a-b에 나타낸 서열 63의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 141)을 나타낸다.
 도 142는 도 64에 나타낸 서열 64의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 142)을 나타낸다.
 도 143은 도 66에 나타낸 서열 66의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 143)을 나타낸다.
 도 144는 도 67에 나타낸 서열 67의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 144)을 나타낸다.
 도 145는 도 68에 나타낸 서열 68의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 145)을 나타낸다.
 도 146은 도 69에 나타낸 서열 69의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 146)을 나타낸다.
 도 147은 도 70에 나타낸 서열 70의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 147)을 나타낸다.
 도 148은 도 71에 나타낸 서열 71의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 148)을 나타낸다.
 도 149는 도 73에 나타낸 서열 73의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 149)을 나타낸다.
 도 150은 도 74에 나타낸 서열 74의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 150)을 나타낸다.
 도 151은 도 75에 나타낸 서열 75의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 151)을 나타낸다.
 도 152는 도 76에 나타낸 서열 76의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 152)을 나타낸다.
 도 153은 도 77에 나타낸 서열 77의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 153)을 나타낸다.
 도 154는 도 78a-b에 나타낸 서열 78의 코딩 서열로부터 유래한 아미노산 서열 (서열 154)을 나타낸다.

<바람직한 실시양태의 상세한 설명>

I. 정의

본원에 사용된 바와 같은 용어 "TAT 폴리펩티드" 및 "TAT"는 바로 뒤에 숫자가 붙어서 다양한 폴리펩티드를 의미하는 데, 완전한 명칭 (즉, TAT/숫자)은 본원에 기재된 바와 같은 특정 폴리펩티드 서열을 말한다. 용어 "TAT/숫자 폴리펩티드" 및 "TAT/숫자"에서 용어 "숫자"는 본원에 사용된 바와 같이 실제 수로 나타내며, 상기 폴리펩티드는 천연 서열 폴리펩티드, 폴리펩티드 변이체, 천연 서열 폴리펩티드의 단편 및 폴리펩티드 변이체 (본원에서 추가로 정의됨)를 포함한다. 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드는 인간 조직 유형 또는 다른 공급원과 같은 다양한 공급원에서 단리되거나 재조합 또는 합성 방

법으로 제조될 수 있다. 용어 "TAT 폴리펩티드"는 본원에 개시된 개개의 TAT/숫자 폴리펩티드 각각을 말한다. 본 명세서에서 "TAT 폴리펩티드"를 언급하는 모든 개시 내용은 상기 폴리펩티드 각각을 개별적으로 말하는 것일 뿐 아니라 통칭하여 말하는 것이다. 예를 들어, TAT 폴리펩티드의 제조, 그의 정제, 그의 유도, 그에 대한 항체 형성, 그에 대한 TAT 결합 올리고펩티드의 형성, 그에 대한 TAT 결합 유기 분자의 형성, 그의 투여, 그를 함유하는 조성물, 그를 사용한 질병 치료 등에 대한 기재는 본 발명의 개개의 폴리펩티드 각각에 해당한다. 용어 "TAT 폴리펩티드"는 본원에 개시된 TAT/숫자 폴리펩티드의 변이체도 포함한다.

"천연 서열 TAT 폴리펩티드"는 자연으로부터 유래된 상응하는 TAT 폴리펩티드와 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 천연 서열 TAT 폴리펩티드는 자연으로부터 단리될 수도 있고 또는 재조합 또는 합성 수단에 의해 제조될 수도 있다. 용어 "천연 서열 TAT 폴리펩티드"는 구체적으로는 특정 TAT 폴리펩티드의 자연 발생적인 말단절단 (truncated) 형태 또는 분비 형태 (예를 들어 세포의 도메인 서열), 상기 폴리펩티드의 자연 발생적인 변이체 형태 (예를 들면, 다르게 스플라이싱된 형태) 및 상기 폴리펩티드의 자연 발생적인 대립유전자 변이체를 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 천연 서열 TAT 폴리펩티드는 첨부된 도면에 나타난 전장 아미노산 서열을 포함하는 성숙 또는 전장 천연 서열 폴리펩티드이다. 출발 및 정지 코돈은 (표시되어 있는 경우에는) 도면에서 굵은 글씨와 밑줄로 표시된다. 첨부된 도면에서 "N"으로 나타낸 핵산 잔기는 임의의 핵산 잔기이다. 그러나, 첨부된 도면에 개시된 TAT 폴리펩티드는 도면에서 아미노산 위치 1로 지정된 메티오닌 잔기로 시작하는 것으로 나타나 있지만, 도면에서 아미노산 위치 1로부터 상류 또는 하류에 위치한 다른 메티오닌 잔기가 TAT 폴리펩티드의 출발 아미노산 잔기로 이용될 수 있음을 생각할 수 있으며 또한 가능하다.

TAT 폴리펩티드 "세포의 도메인" 또는 "ECD"는 본질적으로 막횡단 및 세포질 도메인이 없는 TAT 폴리펩티드 형태를 의미한다. 통상적으로, TAT 폴리펩티드 ECD는 이러한 막횡단 및(또는) 세포질 도메인을 1% 미만으로 보유할 것이며, 바람직하게는 상기 도메인들을 0.5% 미만으로 보유할 것이다. 본 발명의 TAT 폴리펩티드에 대해 확인된 임의의 막횡단 도메인은 당업계에서 소수성 도메인 유형을 밝히는데 통상적으로 사용되는 기준에 따라 확인된 것임을 이해할 것이다. 막횡단 도메인의 정확한 경계는 달라질 수 있지만 본원에서 처음 확인된 바와 같이 이 도메인의 각 말단에서 단지 아미노산 약 5개에 있을 가능성이 가장 크다. 따라서, 임의로 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인은 실시예 또는 명세서에서 확인된 막횡단 도메인/세포의 도메인 경계의 각 측면에서 아미노산을 약 5개 이하로 함유할 수 있고, 연결된 신호 펩티드가 있거나 없는 이러한 폴리펩티드 및 이들을 코딩하는 핵산은 본 발명에서 고려된다.

본원에 개시된 다양한 TAT 폴리펩티드의 "신호 펩티드"의 대략적인 위치는 본 명세서 및(또는) 첨부된 도면에 제시될 수 있다. 그러나, 신호 펩티드의 C-말단 경계가 달라질 수 있지만, 대부분은 본원에서 처음 확인된 신호 펩티드 C-말단 경계의 각 측면에서 단지 아미노산 약 5개에 있을 가능성이 가장 크며, 여기서 신호 펩티드의 C-말단 경계는 당업계에서 아미노산 서열 요소의 유형을 확인하는데 통상적으로 이용되는 기준에 따라 확인될 수 있음을 주목한다 (예를 들어, 문헌 [Nielsen et al., *Prot. Eng.* 10:1-6 (1997)] 및 [von Heinje et al., *Nucl. Acids. Res.* 14:4683-4690 (1986)] 참조). 게다가, 일부 경우에는 분비 폴리펩티드로부터의 신호 서열의 절단이 전체적으로 일정하지 않아 하나 이상의 분비된 폴리펩티드가 생성되는 것으로 인지된다. 본원에서 확인된 신호 펩티드의 C-말단 경계의 각 측면에서 단지 아미노산 약 5개 범위 내에서 신호 펩티드가 절단된 이들 성숙 폴리펩티드 및 이들을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 본 발명에서 고려된다.

"TAT 폴리펩티드 변이체"는 본원에 기재된 바와 같은 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드 서열의 임의의 다른 단편 (예를 들어, 전장 TAT 폴리펩티드의 완전한 코딩 서열의 일부만을 나타내는 핵산에 의해 코딩된 단편)과의 아미노산 서열 동일성이 약 80% 이상인, 본원에서 정의된 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 바람직하게는 활성 TAT 폴리펩티드를 의미한다. 이러한 TAT 폴리펩티드 변이체는, 예를 들어 전장 천연 아미노산 서열의 N-말단 또는 C-말단에 하나 이상의 아미노산 잔기가 부가되거나 결실된 TAT 폴리펩티드를 포함한다. 통상적으로, TAT 폴리펩티드 변이체는 본원에서 개시된 바와 같은 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에서 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같이 전장 TAT 폴리펩티드 서열의 특별하게 정의된 임의의 다른 단편과의 아미노산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상일 것이다. 통상적으로, TAT 변이체 폴리펩티드의 길이는 아미노산 약 10개 이상, 다르게는 약 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 260개, 270개, 280개, 290개, 300개, 310개, 320개, 330개, 340개, 350개, 360개, 370개, 380개, 390개, 400개, 410개, 420개, 430개, 440개, 450개, 460개, 470개, 480개, 490개, 500개, 510개, 520개, 530개, 540개, 550개, 560개, 570개, 580개,

590개, 600개 이상이다. 임의로, TAT 변이체 폴리펩티드는 천연 TAT 폴리펩티드 서열과 비교하여 단지 1개의 보존적인 아미노산 치환, 다르게는 천연 TAT 폴리펩티드 서열과 비교하여 단지 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 보존적인 아미노산 치환을 가질 것이다.

본원에서 확인된 TAT 폴리펩티드 서열과 관련하여 "아미노산 서열 동일성(%)"은 서열을 정렬하고, 필요하다면, 최대 서열 동일성(%)을 얻기 위해 갭 (gap)을 도입한 후 임의의 보존적인 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않은 상태에서 특정 TAT 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성(%)을 측정하기 위한 정렬은 당업계의 기술에 속하는 다양한 방법, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈린 (Megalign; DNASTAR) 소프트웨어와 같이 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 당업자는 비교될 전장 서열에 대한 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여 정렬 측정에 적합한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, 아미노산 서열 동일성(%) 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2을 이용하여 구하는데, ALIGN-2 프로그램의 완전 원시 코드는 하기 표 1에 기재되어 있다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제넨테크, 인크.에 의해 개발되었고, 하기 표 1에 나타난 원시 코드는 미국 저작권청 (미국 워싱턴 D.C. 20559에 소재)에 사용자 문서로 보관되어 있고, 미국 저작권 등록번호 TXU510087로 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제넨테크, 인크. (미국 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코에 소재)를 통해 공개적으로 이용가능하거나, 표 1에 기재된 원시 코드로부터 컴파일할 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 작업 시스템, 바람직하게는 디지털 UNIX V4.0D 상에서 컴파일되어 사용될 수 있다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변하지 않는다.

ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 경우, 주어진 아미노산 서열 B에, B와, 또는 B에 대한 주어진 아미노산 서열 A (또한, 주어진 아미노산 서열 B에, B와, 또는 B에 대한 특정 아미노산 서열 동일성(%)을 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A라는 어구로 달리 표현할 수 있음)의 아미노산 서열 동일성(%)은 하기와 같이 계산한다:

$$X/Y \times 100$$

여기서, X는 A와 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일하게 매치되는 것으로 기록되는 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B에 있는 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 같지 않는 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 동일성(%)은 A에 대한 B의 아미노산 서열 동일성(%)과 같지 않을 것임을 인지해야 할 것이다. 이 방법을 이용한 아미노산 서열 동일성(%) 계산의 예로서, 표 2 및 표 3은 "TAT"로 지칭되는 아미노산 서열에 대한 "비교 단백질"로 지칭되는 아미노산 서열의 아미노산 서열 동일성(%)을 계산하는 방법을 나타내며, 여기서 "TAT"는 가정의 대상 TAT 폴리펩티드의 아미노산 서열을 나타내고, "비교 단백질"은 대상 "TAT" 폴리펩티드와 비교될 폴리펩티드의 아미노산 서열을 나타내며, "X", "Y" 및 "Z"는 각각 상이한 가정의 아미노산 잔기를 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 아미노산 서열 동일성(%) 값은 바로 앞선 단락에 기재된 바와 같이 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 얻는다.

"TAT 변이체 폴리뉴클레오티드" 또는 "TAT 변이체 핵산 서열"은 본원에서 정의된 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 바람직하게는 활성 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자로서, 본원에 개시된 바와 같은 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 TAT 폴리펩티드의 세포외 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드 서열의 임의의 다른 단편 (예를 들어, 전장 TAT 폴리펩티드의 완전한 코딩 서열의 일부만을 코딩하는 핵산에 의해 코딩된 단편)을 코딩하는 핵산 서열과의 핵산 서열 동일성이 약 80% 이상이다. 통상적으로, TAT 변이체 폴리뉴클레오티드는 본원에 개시된 바와 같은 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 TAT 폴리펩티드의 세포외 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드 서열의 임의의 다른 단편을 코딩하는 핵산 서열과의 핵산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상일 것이다. 변이체는 천연 뉴클레오티드 서열을 포함하지 않는다.

통상적으로, TAT 변이체 폴리뉴클레오티드의 길이는 뉴클레오티드 약 5개 이상, 다르게는 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 105개, 110개, 115개, 120개, 125개, 130개, 135개, 140개, 145개, 150개, 155개, 160개, 165개, 170개, 175개, 180개, 185개, 190개, 195개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 260개, 270개, 280개, 290개, 300개, 310개, 320개, 330개, 340개, 350개, 360개, 370개, 380개, 390개, 400개, 410개, 420개, 430개, 440개, 450개, 460개, 470개, 480개, 490개, 500개, 510개, 520개, 530개, 540개, 550개, 560개, 570개, 580개, 590개, 600개, 610개, 620개, 630개, 640개, 650개, 660개, 670개,

680개, 690개, 700개, 710개, 720개, 730개, 740개, 750개, 760개, 770개, 780개, 790개, 800개, 810개, 820개, 830개, 840개, 850개, 860개, 870개, 880개, 890개, 900개, 910개, 920개, 930개, 940개, 950개, 960개, 970개, 980개, 990개 또는 1000개 이상이며, 이때 본 문맥에서 용어 "약"은 언급된 뉴클레오티드 서열 길이 \pm 길이 10%를 의미한다.

본원에서 확인된 TAT-코딩 핵산 서열과 관련하여 "핵산 서열 동일성(%)"은 서열을 정렬하고, 필요하다면, 최대 서열 동일성(%)을 얻기 위해 갭을 도입한 후 대상 TAT 핵산 서열의 뉴클레오티드와 동일한 후보 서열의 뉴클레오티드의 백분율로서 정의된다. 핵산 서열 동일성(%)을 측정하기 위한 정렬은 당업계에서 속하는 다양한 방법, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈린 (DNASTAR) 소프트웨어와 같이 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성할 수 있다. 그러나, 본원의 목적상, 핵산 서열 동일성(%) 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2을 이용하여 구하는데, ALIGN-2 프로그램의 완전 원시 코드는 하기 표 1에 기재되어 있다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제넨테크, 인크가 개발하였으며, 표 1에 나타난 원시 코드는 미국 저작권청 (미국 워싱턴 D.C. 20559에 소재)에 사용자 문서로 보관되어 있고, 미국 저작권 등록번호 TXU510087로 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제넨테크, 인크 (미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재)를 통해 공개적으로 이용가능하거나, 표 1에 기재된 원시 코드로부터 컴파일할 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 작업 시스템, 바람직하게는 디지털 UNIX V4.0D 상에서 컴파일되어 사용될 수 있다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변하지 않는다.

ALIGN-2가 핵산 서열 비교를 위해 사용되는 경우, 주어진 핵산 서열 D에, D와, 또는 D에 대한 주어진 핵산 서열 C (주어진 핵산 서열 D에, D와, 또는 D에 대한 일정한 핵산 서열 동일성(%)을 갖거나 포함하는 주어진 핵산 서열 C라는 어구로 달리 표현할 수 있음)의 핵산 서열 동일성(%)은 하기와 같이 계산한다:

$$W/Z \times 100$$

여기서, W는 C와 D의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일하게 매치되는 것으로 기록되는 뉴클레오티드의 수이고, Z는 D에 있는 뉴클레오티드의 총 수이다. 핵산 서열 C의 길이가 핵산 서열 D의 길이와 같지 않은 경우, D에 대한 C의 핵산 서열 동일성(%)은 C에 대한 D의 핵산 서열 동일성(%)과 같지 않음을 인지해야 할 것이다. 핵산 서열 동일성 계산의 예로서, 표 4 및 5는 "TAT-DNA"로 지칭되는 핵산 서열에 대한 "비교 DNA"로 지칭되는 핵산 서열의 핵산 서열 동일성(%)을 계산하는 방법을 나타내며, 여기서 "TAT-DNA"는 가정의 대상 TAT-코딩 핵산 서열을 나타내고, "비교 DNA"는 대상 "TAT-DNA" 핵산 분자와 비교될 핵산 분자의 뉴클레오티드 서열을 나타내며, "N", "L" 및 "V"는 각각 상이한 가정의 뉴클레오티드를 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 핵산 서열 동일성(%) 값은 바로 앞선 단락에 기재된 바와 같이 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 얻는다.

다른 실시양태에서, TAT 변이체 폴리뉴클레오티드는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 분자로서, 바람직하게는 엄격 혼성화 조건 및 세척 조건하에서 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화될 수 있다. TAT 변이체 폴리펩티드는 TAT 변이체 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩되는 것일 수도 있다.

용어 "전장 코딩 영역"은 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열과 관련하여 사용되는 경우에 (첨부되는 도면에서 종종 개시 및 종결 코돈 사이에 이를 포함하여 제시된) 본 발명의 전장 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드의 서열의 의미한다. 용어 "전장 코딩 영역"은 ATCC에 기탁된 핵산과 관련하여 사용되는 경우에 (첨부되는 도면에서 종종 개시 및 종결 코돈 사이에 이를 포함하여 제시된) ATCC에 기탁된 벡터에 삽입된 cDNA의 TAT 폴리펩티드-코딩 부분을 의미한다.

"단리"가 본원에 개시된 다양한 TAT 폴리펩티드를 기재하기 위해 사용되는 경우, 이는 천연 환경 성분으로부터 확인 및 분리 및(또는) 회수된 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 상기 폴리펩티드의 천연 환경의 오염 성분은 상기 폴리펩티드가 진단 또는 치료에 사용되는 것을 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 상기 폴리펩티드는 (1) 스피닝 컵 시퀀세이터 (spinning cup sequenator)의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 잔기를 15개 이상 얻기에 충분한 정도로, 또는 (2) 쿠마시에 블루 (Coomassie Blue) 또는 바람직하게는 은 염색을 이용하여 환원 또는 비-환원 조건하에 SDS-PAGE에 의해 하나의 밴드만 나타날 정도로 정제한다. 단리된 폴리펩티드는 재조합 세포내에 원위치 폴리펩티드를 포함하는데, 이는 TAT 폴리펩티드 천연 환경 성분이 1종 이상 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로 단리된 폴리펩티드는 하나 이상의 정제 단계를 통해 제조될 것이다.

"단리된" TAT 폴리펩티드-코딩 핵산 또는 기타 폴리펩티드-코딩 핵산은 상기 폴리펩티드-코딩 핵산의 천연 공급원 내에서 통상적으로 결합되는 하나 이상의 오염 핵산 분자로부터 확인 및 분리된 핵산 분자이다. 단리된 폴리펩티드-코딩 핵산 분자는 자연계에서 발견되는 형태 또는 환경과는 다르게 존재한다. 따라서, 단리된 폴리펩티드-코딩 핵산 분자는 천연

세포에 존재하는 특정 폴리펩티드-코딩 핵산 분자와 구별된다. 그러나, 단리된 폴리펩티드-코딩 핵산 분자는, 예를 들어 천연 세포의 경우와 상이한 염색체 위치에 존재하며 통상적으로 폴리펩티드를 발현하는 세포에 함유된 폴리펩티드-코딩 핵산 분자를 포함한다.

용어 "조절 서열"은 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 의미한다. 원핵 생물에 적합한 조절 서열은, 예를 들어 프로모터, 임의로 오퍼레이터 서열, 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵세포는 프로모터, 폴리아데닐화 신호 및 인헨서를 이용하는 것으로 공지되어 있다.

핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들면, 전서열 (presequence) 또는 분비 리더의 DNA는 해당 폴리펩티드가 그의 분비에 관여하는 전단백질 (preprotein)로서 발현되는 경우 상기 폴리펩티드의 DNA에 작동가능하게 연결되고, 프로모터 또는 인헨서는 해당 폴리펩티드의 코딩 서열의 전사에 영향을 미치는 경우 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연결되며, 리보솜 결합 부위는 코딩 서열의 번역을 촉진하도록 배치될 때 상기 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 통상적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결될 DNA 서열들이 인접하여 위치함을 의미하며, 분비 리더의 경우에는 인접하여 위치할 뿐만 아니라 동일한 리딩 프레임 내에 존재하는 것을 의미한다. 그러나, 인헨서는 인접하여 위치할 필요가 없다. 연결은 편리한 제한 효소 부위에서의 라이게이션을 통해 달성된다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우에는 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커를 통상적인 관행에 따라 사용한다.

혼성화 반응의 "엄격도"는 당업자가 용이하게 측정할 수 있으며, 일반적으로 프로브 길이, 세척 온도 및 염 농도에 따라 달라지는 실험적 계산값이다. 일반적으로, 프로브의 길이가 길수록, 적절한 어닐링에 요구되는 온도가 더 높고, 프로브의 길이가 짧을수록, 요구되는 온도가 더 낮다. 일반적으로, 혼성화는 상보적 가닥이 자신들의 용점보다 낮은 환경에 존재할 때 리어닐링되는 변성된 DNA의 능력에 따라 달라진다. 프로브와 혼성화가능한 서열 사이의 목적하는 상동성의 정도가 높을수록, 사용할 수 있는 상대적인 온도가 높아진다. 결과적으로, 상대적 온도가 높아질수록 반응 조건은 더욱 엄격해지는 반면, 상대적 온도가 낮을수록 반응 조건은 덜 엄격해진다. 혼성화 반응의 엄격도와 관련한 더 상세한 정보 및 설명은 문헌 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers (1995)]을 참조한다.

본원에서 정의된 바와 같은 "엄격 조건" 또는 "고엄격 조건"은 (1) 세척시 이온 농도가 낮고 온도가 높은 조건, 예를 들어 50°C에서 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 시트르산나트륨/0.1% 나트륨 도데실 술페이트를 사용하는 조건, (2) 혼성화시에 42°C에서 포름아미드, 예를 들어 0.1% 소혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/750 mM 염화나트륨, 75 mM 시트르산나트륨이 함유된 50 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.5)을 함유하는 50% (v/v) 포름아미드와 같은 변성제를 사용하는 조건 또는 (3) 42°C에서 50% 포름아미드, 5 ×SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M 시트르산나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 ×덴하르트 (Denhardt's) 용액, 조음파처리된 연어 정자 DNA (50 µg/ml), 0.1% SDS 및 10% 텍스트란 술페이트를 사용하고, 42°C에서 0.2 ×SSC (염화나트륨/시트르산나트륨)로 세척하고 55°C에서 50% 포름아미드로 세척한 후에, 55°C에서 EDTA가 함유된 0.1 ×SSC를 이용한 고엄격 세척을 수행하는 조건이다.

"중간 정도의 엄격 조건"은 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning:A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press 1989]에 기재된 바와 같이 확인할 수 있으며, 상기한 것보다 덜 엄격한 세척 용액 및 혼성화 조건 (예를 들어, 온도, 이온 농도 및 SDS의 비율(%))의 사용을 포함한다. 중간 정도의 엄격 조건의 예는 20% 포름아미드, 5 ×SSC (150 mM NaCl, 15 mM 시트르산나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 7.6), 5 ×덴하르트 용액, 10% 텍스트란 술페이트 및 20 mg/ml의 연어 정자의 절단된 변성 DNA를 포함하는 용액 중에서 37°C로 밤새 인큐베이션한 후 필터를 약 37 내지 50°C에서 1 ×SSC로 세척하는 조건이다. 당업자라면, 프로브 길이 등과 같은 인자에 맞춰 필요한 온도, 이온 농도 등을 조절하는 방법을 인지할 것이다.

본원에 사용된 용어 "에피토프 태그가 부착된"은 "태그 폴리펩티드"에 융합된 TAT 폴리펩티드 또는 항-TAT 항체를 포함하는 키메라 폴리펩티드를 의미한다. 태그 폴리펩티드는 항체가 만들어질 수 있을 정도의 에피토프를 제공하기에 충분한 잔기를 갖지만 융합될 TAT 폴리펩티드의 활성을 방해하지 않을 정도로 충분히 짧다. 또한, 태그 폴리펩티드는 자신에 대한 항체가 다른 에피토프와는 실질적으로 교차반응하지 않도록 아주 독특한 것이 바람직하다. 일반적으로, 적합한 태그 폴리펩티드의 아미노산 잔기는 6개 이상이며, 보통은 약 8 내지 50개 (바람직하게는 약 10 내지 20개)이다.

본원의 목적상, "활성의" 또는 "활성"은 천연 또는 자연 발생적인 TAT 폴리펩티드의 생물학적 및(또는) 면역학적 활성을 보유하는 TAT 폴리펩티드의 형태를 의미하는데, 여기서 "생물학적" 활성이란 천연 또는 자연 발생적인 TAT에 있는 항원성 에피토프에 대한 항체 생성을 유도하는 능력이 아니라, 천연 또는 자연 발생적인 TAT에 의한 생물학적 기능 (억제 기능 또는 자극 기능)을 말하며, "면역학적" 활성이란 천연 또는 자연 발생적인 TAT에 있는 항원성 에피토프에 대한 항체 생성을 유도하는 능력을 의미한다.

용어 "길항제"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 본원에 개시된 천연 TAT 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 억제 또는 중화시키는 임의의 분자를 포함한다. 이와 유사한 방식으로, 용어 "아고니스트"도 가장 넓은 의미로 사용되며, 본원에 개시된 천연 TAT 폴리펩티드의 생물학적 활성을 모방하는 임의의 분자를 통칭한다. 적합한 아고니스트 또는 길항제 분자로는 구체적으로 아고니스트 또는 길항제의 항체 또는 항체 단편, 천연 TAT 폴리펩티드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 유기 소분자가 있다. TAT 폴리펩티드의 아고니스트 또는 길항제를 확인하는 방법은 TAT 폴리펩티드를 후보 아고니스트 분자 또는 후보 길항제 분자와 접촉시키는 단계, 및 TAT 폴리펩티드와 정상적으로 관련된 하나 이상의 생물학적 활성에서 검출가능한 변화를 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

"치료하는", "치료" 또는 "완화"는 치료 처치와 예방 조치 또는 예방적 조치 모두를 의미하는데, 이는 표적화된 병리학적 증상 또는 질환을 예방하거나 경감(감소)시키는 것이 목적이다. 치료가 필요한 대상에는 이미 질환을 앓는 대상뿐만 아니라, 질환을 앓기 쉬운 대상 또는 질환이 예방되어야 하는 대상이 포함된다. 본 발명의 방법에 따라 치료 유효량의 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자가 투여된 후, 암세포 수의 감소 또는 암세포의 부재; 종양 크기의 감소; 연조직 및 뼈로 암이 퍼지는 것을 비롯하여 말초 기관으로의 암세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 느려지고 바람직하게는 멈추는 것); 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 느려지고 바람직하게는 멈추는 것); 종양 성장의 어느 정도까지의 억제; 및(또는) 특정 암과 관련된 1종 이상의 증상의 어느 정도까지의 경감; 이환률 및 사망률 감소 및 삶의 질 개선 중 1가지 이상이 환자에서 관찰가능하고(하거나) 측정가능한 정도로 감소되거나 나타나지 않는 경우, 상기 대상 또는 포유동물은 TAT 폴리펩티드-발현 암에 대해 성공적으로 "치료된" 것이다. 항-TAT 항체 또는 TAT 결합 올리고펩티드가 기존 암세포의 성장을 방해하고(하거나) 기존 암세포를 사멸시킬 수 있는 정도이면, 이는 세포정지 및(또는) 세포독성을 나타낼 수 있다. 이러한 징후 또는 증상의 감소는 환자도 느낄 수 있다.

성공적인 치료 및 질환의 호전을 평가하기 위한 상기 파라미터는 의사에게 공지된 통상의 방법으로 용이하게 측정할 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은, 예를 들어 질환 진행에 소요되는 시간 (TTP)을 평가하고(하거나) 반응율 (RR)을 결정함으로써 측정할 수 있다. 전이는 질병단계 결정 시험 및 갈습 수준 및 기타 효소에 대한 뼈 스캔과 시험에 의해 측정하여 암이 뼈로 퍼졌는지를 측정할 수 있다. CT 스캔을 수행하여 암이 골반 및 림프절에 퍼져있는지를 알아볼 수도 있다. 흉부 X-선 및 공지된 방법에 의한 간 효소 수준의 측정을 이용하여 폐 및 간 각각에 전이되었는지를 확인한다. 상기 질환을 모니터링하기 위한 다른 통상적인 방법은 경직장 초음파검사법 (TRUS) 및 경직장 침 생검법 (TRNB)을 포함한다.

보다 국한된 암인 방광암의 경우, 질환의 진행을 측정하는 방법은 방광경검사에 의한 비뇨기 세포 검사, 소변 중의 혈액의 존재에 대한 모니터링, 음파 홀로그래피 또는 정맥내 신우 촬영에 의한 요로상피관의 관찰, 컴퓨터 단층촬영 (CT) 및 자기공명 영상법 (MRI)을 포함한다. 원거리 전이의 존재는 복부 CT, 흉부 X-선 또는 골격의 방사성핵종 영상화로 조사할 수 있다.

"만성" 투여는 초기 치료 효과 (활성)가 연장된 기간 동안 유지되도록 급성 방식과 반대로 연속 방식으로 작용제를 투여하는 것을 의미한다. "간헐적" 투여는 중단하지 않고 연속해서 수행하는 것이라기 보다는 주기적으로 수행하는 것이 특징인 치료법이다.

암을 치료하거나 암의 증상을 완화시키기 위한 "포유동물"은 인간, 가축 및 축산용 동물, 동물원 동물, 경기용 동물 또는 애완용 동물, 예를 들어 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 토끼 등을 비롯한 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 의미한다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.

1종 이상의 추가의 치료제와 "병용" 투여는 동시 (함께) 투여하는 것 및 임의의 순서로 연속 투여하는 것을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이 "담체"에는 사용된 투여량 및 농도에서 그에 노출된 세포 또는 포유동물에 무독성인 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화가 포함된다. 종종 생리학적으로 허용가능한 담체는 pH 완충 수용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예로는 인산, 시트르산 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산을 비롯한 항산화제; 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이팅제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알콜; 나트륨과 같은 염-형성 반대이온; 및(또는) TWEEN (등록상표), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICS (등록상표)과 같은 비이온성 계면활성제가 포함된다.

"고상 (solid phase)" 또는 "고체 지지체"는 본 발명의 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자가 접촉 또는 부착될 수 있는 비수성 매트릭스를 의미한다. 본원에 포함되는 고상의 예로는 부분적으로 또는 완전하게 유리 (예를 들어, 조절된 세공 유리)로 형성된 고상, 다당류 (예를 들어, 아가로스), 폴리아크릴아미드, 폴리스티렌, 폴리비닐 알콜 및 실리코인이 포함된다. 특정 실시양태에서, 내용에 따라 고상은 분석용 플레이트의 웰을 포함할 수 있으며, 다른 실시양태에서 고상은 정제용 컬럼 (예를 들어, 친화성 크로마토그래피 컬럼)이다. 이 용어는 또한 미국 특허 제4,275,149호에 기재된 것과 같은 별개 입자의 비연속적 고상도 포함한다.

"리포솜"은 약물 (예를 들어, TAT 폴리펩티드 또는 그에 대한 항체 또는 TAT 결합 올리고펩티드)을 포유동물에게 전달 하는데 유용한 여러 유형의 지질, 인지질 및(또는) 계면활성제로 구성된 소형 소포이다. 통상적으로, 리포솜의 성분들은 생체막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열되어 있다.

"소"분자 또는 유기 "소"분자는 본원에서 분자량이 약 500 달톤 미만인 것으로 정의된다.

본원에 개시된 바와 같은 폴리펩티드, 항체, TAT 결합 올리고펩티드, TAT 결합 유기 분자 또는 그의 아고니스트 또는 길항제의 "유효량"은 구체적으로 언급한 목적 수행에 충분한 양이다. 언급한 목적과 관련하여, "유효량"은 경험적으로 및 통상적인 방식으로 결정할 수 있다.

용어 "치료 유효량"은 대상 또는 포유동물에서 질병 또는 질환의 "치료"에 효과적인 항체, 폴리펩티드, TAT 결합 올리고펩티드, TAT 결합 유기 분자 또는 다른 약물의 양을 의미한다. 암의 경우, 치료 유효량의 약물은 암세포 수의 감소; 종양 크기의 감소; 말초 기관으로의 암세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 느려지고 바람직하게는 멈추는 것); 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 느려지고 바람직하게는 멈추는 것); 종양 성장의 어느 정도까지의 억제; 및(또는) 상기 암과 관련된 1종 이상의 증상의 어느 정도까지의 경감을 가능하게 할 수 있다. 본원에서의 "치료"의 정의를 참조한다. 기존 암세포의 성장을 방해하고(하거나) 기존 암세포를 사멸시킬 수 있는 정도이면, 이는 세포정지 및(또는) 세포독성을 나타낼 수 있다.

항-TAT 항체, TAT 폴리펩티드, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자의 "성장억제량"은 시험관내 또는 생체내에서 세포, 특히 종양, 예를 들어 암세포의 성장을 억제할 수 있는 양이다. 신생물성 세포 성장을 억제하기 위한, 항-TAT 항체, TAT 폴리펩티드, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자의 "성장억제량"은 경험적으로 및 통상적인 방식으로 결정할 수 있다.

항-TAT 항체, TAT 폴리펩티드, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자의 "세포독성량"은 시험관내 또는 생체내에서 세포, 특히 종양, 예를 들어 암세포의 파괴를 유발할 수 있는 양이다. 신생물성 세포 성장을 억제하기 위한 항-TAT 항체, TAT 폴리펩티드, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자의 "세포독성량"은 경험적으로 및 통상적인 방식으로 결정할 수 있다.

용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로는, 예를 들어, 목적하는 생물학적 또는 면역학적 활성을 나타내는 한 단일 항-TAT 모노클로날 항체 (아고니스트, 길항제 및 중화 항체 포함), 폴리에피토프 특이성을 갖는 항-TAT 항체 조성물, 폴리클로날 항체, 단쇄 항-TAT 항체 및 항-TAT 항체의 단편 (하기 참조)을 포함한다. 용어 "이뮤노글로불린" (Ig) 은 본원에서 "항체"와 상호교환 가능하게 사용된다.

"단리된 항체"는 천연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리 및(또는) 회수된 항체이다. 천연 환경의 오염 성분은 항체가 진단 또는 치료에 사용되는 것을 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 (1) 로우리 (Lowry) 방법으로 측정시 항체의 95 중량%를 초과하는 정도, 가장 바람직하게는 99 중량%를 초과하는 정도로, (2) 스피닝 컵 시퀀네이터 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 잔기 15 개 이상을 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시에 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 이용하여 환원 또는 비-환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 하나의 밴드만 나타날 정도로 정제한다. 단리된 항체에는 재조합 세포내의 원위치 항체가 포함되는데, 이는 항체 천연 환경 성분이 1종 이상 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 1회 이상의 정제 단계를 통해 제조될 것이다.

기본적인 4-쇄 항체 단위는 두 개의 동일한 경쇄 (L)와 두 개의 동일한 중쇄 (H)로 구성되는 이종사량체 당단백질이다 (IgM 항체는 J쇄라 불리는 추가의 폴리펩티드와 함께 5개의 기본적인 이종사량체 단위로 구성되어 있으므로 10개의 항원 결합 부위를 함유하지만, 분비되는 IgA 항체는 중합되어 J쇄와 함께 기본적인 4-쇄 단위를 2 내지 5개 포함하는 다중 사량체를 형성할 수 있음). IgG의 경우, 4-쇄 단위는 대체적으로 약 150,000 달톤이다. 각 L쇄는 하나의 공유결합성 디설피드 결합에 의해 H쇄에 연결되어 있지만, 두 개의 H쇄는 H쇄 이소타입 (isotype)에 따라 하나 이상의 디설피드 결합에 의해 서

로와 연결되어 있다. 또한, 각 H쇄 및 L쇄에는 일정한 간격을 두고 떨어져 있는 쇠내 디술피드 가교도 존재한다. 각 H쇄의 N-말단에는 가변 도메인 (V_H)가 있고, 이 도메인 다음에는 α 및 γ 쇄 각각의 경우에는 3개의 불변 도메인 (C_H)이 있고, μ 및 ϵ 이소타입의 경우에는 4개의 C_H 도메인이 있다. 각 L쇄의 N-말단에는 가변 도메인 (V_L)이 있고, 반대쪽 말단에는 불변 도메인 (C_L)이 있다. V_L 은 V_H 와 정렬되어 있고, C_L 은 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1})과 정렬되어 있다. 특정 아미노산 잔기가 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이의 경계면을 형성하는 것으로 여겨진다. V_H 와 V_L 의 페어링 (pairing)은 함께 단일 항원-결합 부위를 형성한다. 여러 클래스에 속하는 항체의 구조 및 성질에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Basic and Clinical Immunology, 8th edition, Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6]을 참조한다.

임의의 척추동물 종의 L쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라 카파 및 람다로 불리는 명백히 다른 2가지 유형 중 하나일 수 있다. 이뮤노글로불린은 중쇄의 불변 도메인 (C_H)의 아미노산 서열에 따라 다양한 클래스 또는 이소타입으로 분류될 수 있다. 5가지 클래스의 이뮤노글로불린, 즉 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 지칭되는 중쇄가 있는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있다. γ 및 α 클래스는 C_H 서열 및 기능에 있어서의 상대적으로 작은 차이점을 기초로 하여 서브클래스로 더 분류되는데, 예를 들어 인간은 서브클래스 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2를 발현한다.

용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 단편들이 항체들 사이에서 광범위한 서열 상이성을 나타낸다는 사실을 의미한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 한정한다. 그러나, 이러한 가변성이 가변 도메인의 110개 아미노산 전반에 걸쳐 고르게 분포되어 있는 것은 아니다. 대신에, V 영역은 길이가 9 내지 12개 아미노산이며 가변성이 극도로 높아 "초가변 영역"으로 불리는 보다 짧은 영역에 의해 분리되어 있는, 15 내지 30개 아미노산으로 구성된 프레임워크 영역 (framework region, FR)으로 불리는 비교적 불변 스트레치로 구성된다. 천연 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 주로 β -쉬트 구조를 취하며 3개의 초가변 영역으로 연결되어 있는 4개의 FR을 포함하는데, 상기 FR은 β -쉬트 구조를 연결하고, 몇몇 경우에는 상기 β -쉬트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 쇠에서의 초가변 영역들은 FR에 의해 서로 근접하게 위치되어 있고, 다른 쇠로부터의 초가변 영역은 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다 (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)] 참조). 불변 도메인은 항체를 항원에 결합시키는데에는 직접 관여하지 않지만, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)에 항체가 참여하는 것과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

본원에 사용된 용어 "초가변 영역"은 항원-결합을 담당하는, 항체의 아미노산 잔기를 의미한다. 일반적으로, 이러한 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, V_L 내의 잔기 약 24 내지 34 (L1), 50 내지 56 (L2) 및 89 내지 97 (L3) 부근 및 V_H 내의 잔기 1 내지 35 (H1), 50 내지 65 (H2) 및 95 내지 102 (H3) 부근 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)] 및(또는) "초가변 루프"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, V_L 내의 잔기 26 내지 32 (L1), 50 내지 52 (L2) 및 91 내지 96 (L3) 및 V_H 내의 잔기 26 내지 32 (H1), 53 내지 55 (H2) 및 96 내지 101 (H3) [Chothia and Lesk J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)])를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 항체를 의미하는데, 즉 이러한 집단을 구성하는 개개의 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생적인 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 단일 항원성 부위에 대해 고도로 특이적이다. 추가로, 여러 결정인자 (에피토프)에 대해 유도된 여러 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 반대로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다. 이러한 특이성 이외에도, 모노클로날 항체는 이들이 다른 항체에 의해 오염되지 않은 채로 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어구 "모노클로날"은 임의의 특정한 방법을 통한 항체 생성이 필요하다는 의미로 해석되어서는 안된다. 예를 들면, 본 발명에 유용한 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 처음으로 기재되었던 하이브리도마 방법으로 제조할 수 있거나, 또는 박테리아, 진핵동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법 [예를 들어 미국 특허 제4,816,567호 참조]으로 제조할 수 있다. 또한, "모노클로날 항체"는, 예를 들어 문헌 [Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991)]에 기재된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리할 수도 있다.

본원에서의 모노클로날 항체에는 중쇄 및(또는) 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되었거나 특정한 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성이 있지만, 상기 쇠의 나머지 부분은 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 다른 종으로부터 유래되었거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체 뿐만 아니라,

상기 항체 단편의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성이 있는 "키메라" 항체가 포함된다 (미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)] 참조). 본원에서 대상 키메라 항체로는 비-인간 영장류 (예를 들어, 구세계 원숭이, 유인원 등)로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영장류화" 항체가 있다.

"원형" 항체는 항원 결합 부위뿐만 아니라 C_L 및 중쇄 불변 도메인 C_{H1} , C_{H2} 및 C_{H3} 중 하나 이상을 포함하는 항체이다. 이러한 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 원형 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 갖는 것이 바람직하다.

"항체 단편"은 원형 항체의 일부, 바람직하게는 원형 항체의 항원 결합 영역 또는 그의 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디 (diabody); 선형 항체 (미국 특허 제5,641,870호의 실시예 2, [Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)] 참조); 단쇄 항체 분자; 및 항체 단편들로부터 형성된 다중 특이적 항체가 있다.

항체를 파파인으로 절단하면 "Fab" 단편이라고 불리는 두 개의 동일한 항원-결합 단편 및 나머지 "Fc" 단편 (이러한 명칭은 용이하게 결정화되는 능력을 반영함)이 생성된다. Fab 단편은 H쇄의 가변 영역 도메인 (V_H) 및 한 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1})과 L쇄 전체로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합에 대해 1가, 즉 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리는 2가 항원-결합 활성을 나타내는, 2개의 디설피드 결합된 Fab 단편에 대충 상응하며, 항원을 여전히 가교결합할 수 있는 커다란 단일 F(ab')₂ 단편을 생성시킨다. 또한, Fab' 단편은 항체 힌지 (hinge) 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인이 존재하는 것을 비롯하여 C_{H1} 도메인의 카르복시-말단에 수개의 잔기가 추가로 부가되어 있다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. 본원에서, Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기에 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 본래, Fab' 단편들 사이에 힌지 시스테인이 있는, Fab' 단편들의 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 기타 화학적 커플링 또한 공지되어 있다.

Fc 단편은 디설피드 결합에 의해 함께 결합되어 있는 H쇄 두개 모두의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 이펙터 기능은 Fc 영역의 서열에 의해 결정되는데, 이 영역은 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식되는 부위이기도 하다.

"Fv"는 완전한 항원-인식 부위 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 1개의 중쇄 가변 영역 도메인과 1개의 경쇄 가변 영역 도메인이 비-공유 결합으로 서로 단단하게 연결되어 있는 이량체로 구성된다. 이들 두 도메인이 폴딩되어 6개의 초가변 루프 (H쇄 및 L쇄로부터 각각 3개의 루프)가 형성되는데, 상기 루프는 항원 결합을 위한 아미노산 잔기를 제공하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 1개의 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 CDR을 단지 3개만 포함하는 Fv의 절반)일지라도 전체 결합 부위보다 친화성이 낮은 하지만 항원을 인식하고 결합할 수 있는 능력을 갖고 있다.

"sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단쇄 Fv"는 단일 폴리펩티드 쇄로 연결되어 있는 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. sFv 폴리펩티드는 sFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있도록 해주는, V_H 도메인과 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하는 것이 바람직하다. sFv의 개관을 위해서는 문헌 [Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp.269-315 (1994)] 및 [Borrebaeck 1995, 하기 문헌]을 참조한다.

*용어 "디아바디"는 V_H 도메인과 V_L 도메인 사이에 짧은 링커 (약 5 내지 10개의 잔기)가 있는 sFv 단편 (상기 단락 참조)을 제작하여 V 도메인들의 쇄내 페어링이 아닌 쇄간 페어링을 형성시킴으로써 2가 단편, 즉 2개의 항원-결합 부위가 있는 단편을 생성시켜 제조한 작은 항체 단편을 의미한다. 이중특이적 디아바디는 2개 항체의 V_H 도메인 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 쇄에 존재하는 2개의 "교차" sFv 단편으로 구성된 이중이량체이다. 디아바디는 EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)]에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

비-인간 (예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 항체로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수용자의 초가변 영역의 잔기가 목적하는 항체 특이성, 친화성 및 능력을 보유하는 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류 등의 비-인간 종 (공여 항체)의 초가변 영역의 잔기로 대체된 인간 이뮤노글로불린

(수용 항체)이다. 몇몇 경우에는, 인간 이뮤노글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기를 상응하는 비-인간 잔기로 대체한다. 추가로, 인간화 항체는 수용 항체 또는 공여 항체에서는 발견되지 않는 잔기를 포함할 수도 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더 증진시킨다. 일반적으로, 인간화 항체는 1개 이상, 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것인데, 여기서 전체 또는 실질적으로 전체 추가변 루프는 비-인간 이뮤노글로불린의 추가변 루프에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 이뮤노글로불린 서열의 FR이다. 또한, 인간화 항체는 경우에 따라 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc) 중 적어도 일부, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 보다 상세한 내용은 문헌 [Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)], [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)] 및 [Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)]을 참조한다.

"중-의존성 항체", 예를 들어 포유동물 항-인간 IgE 항체는 제1 포유동물 종으로부터의 항원에 대한 결합 친화성이 제2 포유동물 종으로부터의 항원의 상동체에 대한 결합 친화성 보다 더 강한 항체이다. 통상적으로, 중-의존성 항체는 인간 항원에 "특이적으로 결합" (즉, 결합 친화성 (Kd) 값이 약 1×10^{-7} M 이하, 바람직하게는 약 1×10^{-8} M 이하, 가장 바람직하게는 약 1×10^{-9} M 이하임) 하지만, 제2의 비-인간 포유동물 종으로부터의 항원의 상동체에 대한 결합 친화성은 인간 항원에 대한 결합 친화성 보다 약 50배 이상 또는 약 500배 이상 또는 약 1000배 이상 더 약하다. 중-의존성 항체는 상기에서 정의된 바와 같은 다양한 유형의 항체 중 임의의 항체일 수 있으나, 바람직하게는 인간화 항체 또는 인간 항체이다.

"TAT 결합 올리고펩티드"는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는 올리고펩티드이다. TAT 결합 올리고펩티드는 공지된 올리고펩티드 합성법을 사용하여 화학적으로 합성할 수도 있고 또는 재조합 기술을 사용하여 제조 및 정제할 수도 있다. 통상적으로, TAT 결합 올리고펩티드의 길이는 아미노산 약 5개 이상, 다르게는 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 76개, 77개, 78개, 79개, 80개, 81개, 82개, 83개, 84개, 85개, 86개, 87개, 88개, 89개, 90개, 91개, 92개, 93개, 94개, 95개, 96개, 97개, 98개, 99개 또는 100개 이상이며, 이러한 올리고펩티드는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합할 수 있다. TAT 결합 올리고펩티드는 공지된 기술을 사용하여 과도한 실험 없이 확인할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고펩티드에 대한 올리고펩티드 라이브러리의 스크리닝 기술이 당업계에 공지되어 있음을 주지한다 (예를 들어, 미국 특허 제5,556,762호, 동 제5,750,373호, 동 제4,708,871호, 동 제4,833,092호, 동 제5,223,409호, 동 제5,403,484호, 동 제5,571,689호, 동 제5,663,143호, PCT 공개공보 WO 84/03506 및 WO 84/03564, [Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81:3998-4002 (1984)], [Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82:178-182 (1985)], [Geysen et al., in Synthetic Peptides as Antigens, 130-149 (1986)], [Geysen et al., J. Immunol. Meth., 102:259-274 (1987)], [Schoofs et al., J. Immunol., 140:611-616 (1988)], [Cwirla, S. E. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378], [Lowman, H. B. et al. (1991) Biochemistry, 30:10832], [Clackson, T. et al. (1991) Nature, 352:624], [Marks, J. D. et al. (1991), J. Mol. Biol., 222:581], [Kang, A. S. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363] 및 [Smith, G. P. (1991) Current Opin. Biotechnol., 2:668] 참조).

"TAT 결합 유기 분자"는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는, 본원에서 정의한 바와 같은 올리고펩티드 또는 항체가 아닌 유기 분자이다. TAT 결합 유기 분자는 공지된 방법을 사용하여 확인하고 화학적으로 합성할 수 있다 (예를 들어, PCT 공개공보 WO 00/00823 및 WO 00/39585 참조). 통상적으로, TAT 결합 유기 분자의 크기는 약 2000 달톤 미만, 다르게는 약 1500 달톤, 750 달톤, 500 달톤, 250 달톤 또는 200 달톤 미만이며, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합할 수 있는 이러한 유기 분자는 공지된 기술을 사용하여 과도한 시행착오 없이 확인할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드 표적에 결합할 수 있는 분자에 대한 유기 분자 라이브러리를 스크리닝하는 기술은 당업계에 공지되어 있음을 주지한다 (예를 들어, PCT 공개공보 WO 00/00823 및 WO 00/39585 참조).

대상 항원, 예를 들어 종양-관련 폴리펩티드 항원 표적에 "결합"하는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 상기 항원에 충분한 친화성으로 결합하여, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 상기 항원을 발현하는 세포의 표적화에 진단제 및(또는) 치료제로서 유용하고 다른 단백질과 유의한 교차반응하지 않는다. 이러한 실시양태에서, 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자와 "비-표적" 단백질과의 결합 정도는 형광 활성화 세포 분류법 (FACS) 분석 또는 방사성면역 침전법 (RIA)으로 측정된 상기 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자와 그의 특정 표적 단백질과의 결합의 약 10% 미만일 것이다. 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자의 표적 분자로의 결합과 관련하여, 용어 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의 에피토프에 대한 "특이적 결합," "그에 특이적으로 결합하는" 또는 "그에 특이적인"은 비-특이적 상호작용과 측정가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어 분자의 결합을 일반적으로 결합 활성을 보유하

지 않는 유사한 구조의 분자인 조절 분자의 결합과 비교하여 결정함으로써 측정할 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어, 과량의 비표지된 표적과 유사한 조절 분자와의 경쟁에 의해 측정할 수 있다. 이 경우에, 프로브에 대한 표지된 표적의 결합이 과량의 비표지된 표적에 의해 경쟁적으로 억제되는 경우에 특이적 결합이 나타난다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의 에피토프에 대한 "특이적 결합," "그에 특이적으로 결합하는" 또는 "그에 특이적인"은 예를 들어 표적에 대한 Kd가 약 10^{-4} M 이상, 다르게는 약 10^{-5} M 이상, 다르게는 약 10^{-6} M 이상, 다르게는 10^{-7} M 이상, 다르게는 약 10^{-8} M 이상, 다르게는 약 10^{-9} M 이상, 다르게는 약 10^{-10} M 이상, 다르게는 약 10^{-11} M 이상, 다르게는 약 10^{-12} M 이상, 또는 그 이상인 분자에 의해 나타낼 수 있다. 한 실시양태에 있어서, 용어 "특이적 결합"은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 대해 실질적으로 결합하지 않으면서 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 결합을 의미한다.

"TAT 폴리펩티드를 발현하는 종양 세포의 성장을 억제하는" 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자 또는 "성장억제" 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 적절한 TAT 폴리펩티드를 발현하거나 과발현하는 암세포에 결합하여 측정가능하게 성장을 억제하는 것이다. 바람직한 성장억제성 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 적절한 대조군에 비해 TAT-발현 종양 세포의 성장을 20% 초과, 바람직하게는 약 20% 내지 약 50%, 훨씬 더 바람직하게는 50% 초과 (예를 들어, 약 50% 내지 약 100%) 억제하며, 여기서 대조군은 전형적으로 시험될 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자를 처치하지 않은 종양 세포이다. 한 실시양태에서, 성장억제는 세포 배양물 중에서 약 0.1 내지 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 약 0.5 nM 내지 200 nM의 항체 농도에서 측정할 수 있는데, 이때 성장억제는 종양 세포를 항체에 노출시키고 1 내지 10일 후 측정한다. 생체내 종양 세포의 성장억제는 하기 실시예 단락에 기재된 바와 같은 다양한 방법으로 측정할 수 있다. 체중 1 kg 당 약 1 μg 내지 약 100 mg의 항-TAT 항체를 투여했을 때 항체의 1차 투여로부터 약 5일 내지 3개월, 바람직하게는 약 5일 내지 30일 이내에 종양 크기 또는 종양 세포의 증식이 감소되는 경우, 상기 항체는 생체내에서 성장억제 효과를 나타낸다고 한다.

"아포토시스 (apoptosis)를 유도하는" 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 아넥신 V의 결합, DNA의 단편형성 (fragmentation), 세포 수축, 소포체의 팽창, 세포 단편형성 및(또는) 막 소포 (아포토시스체로 불림)의 형성으로 측정되는 바와 같이 계획된 세포 사멸을 유도하는 것이다. 통상적으로, 이러한 세포는 TAT를 과발현하는 세포이다. 바람직하게는, 상기 세포는 종양 세포, 예를 들어 전립선 종양 세포, 유방 종양 세포, 난소 종양 세포, 위 종양 세포, 자궁내막 종양 세포, 폐 종양 세포, 신장 종양 세포, 결장 종양 세포, 방광 종양 세포이다. 다양한 방법을 이용하여 아포토시스와 연관된 세포 사멸을 조사할 수 있다. 예를 들면, 포스파티딜 세린 (PS) 전위는 아넥신 결합에 의해 측정할 수 있고, DNA 단편형성은 DNA 래더링 (laddering)을 통해 평가할 수 있으며, DNA 단편형성과 함께 일어나는 핵/염색질 응집은 하이포디플로이드 (hypodiploid) 세포의 임의의 증가에 의해서 확인할 수 있다. 바람직하게는, 아포토시스를 유도하는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 아넥신 결합 분석에서 미처치 세포에 비해 아넥신 결합을 약 2 내지 50배, 바람직하게는 약 5 내지 50배, 가장 바람직하게는 약 10 내지 50배만큼 유도하는 것이다.

항체의 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 말하고, 항체 이소타입에 따라 달라진다. 항체 이펙터 기능의 예로는 C1q 결합; 보체-의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 대식작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절 및 B 세포 활성화가 있다.

"항체-의존성 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정한 세포독성 세포 (예를 들어, 천연 킬러 (NK) 세포, 호중구 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcR)에 결합된 분비 Ig가 이들 세포독성 이펙터 세포가 항원을 보유하는 표적 세포에 특이적으로 결합한 후 상기 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있게 하는 세포독성 형태를 의미한다. 항체는 세포독성 세포의 "무기"이고 이러한 세포 사멸에 절대적으로 필요하다. ADCC를 매개하는 1차 세포인 NK 세포는 Fc γ RIII만을 발현하는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포 상의 FcR 발현은 문헌 [Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991)]의 464쪽의 표 3에 요약되어 있다. 대상 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위하여, 미국 특허 제5,500,362호 또는 동 제5,821,337호에 기재된 바와 같은 시험관내 ADCC 분석을 수행할 수 있다. 이러한 분석에 유용한 이펙터 세포에는 말초혈 단핵 세포 (PBMC) 및 천연 킬러 (NK) 세포가 포함된다. 별법으로 또는 추가로, 대상 분자의 ADCC 활성은 문헌 [Clynes et al., PNAS (USA) 95:652-656 (1998)] 등에 개시된 바와 같은 동물 모델 등에서 생체내 평가할 수 있다.

"Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역과 결합되는 수용체를 의미한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체와 결합하는 수용체 (감마 수용체)이고, 이것으로는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 서브클래스의 수용체가 포함되는데, 이는 이들 수용체의 대립유전자 변이체와 다르게 스플라이싱된 형태를 포함한다. Fc γ RII 수용체에는 주로 그의 세포질 도메인이 여러가지 유사한 아미노산 서열을 갖는, Fc γ RIIA ("활성화 수용체")와 Fc γ RIIB ("억제 수용

체")가 포함된다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기재의 활성화 모티프 (ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기재의 억제 모티프 (ITIM)를 함유한다 (개관을 위해서는 문헌 [M. Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)]을 참조). FcR에 대한 개관을 위해서는 문헌 ([Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991)], [Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994)] 및 [de Haas et al, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)]을 참조한다. 추후로 확인될 것을 포함하는 기타 FcR이 본원의 용어 "FcR"에 포함된다. 상기 용어에는 모체 IgG를 태아에게 전달시키는 신생아 수용체 FcRn도 포함된다 ([Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)] 및 [Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)]).

"인간 이펙터 세포"는 하나 이상의 FcR을 발현하고 이펙터 기능을 수행하는 백혈구이다. 바람직하게는, 이러한 세포는 적어도 RcγRIII를 발현하고 ADCC 이펙터 기능을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예로는 말초혈 단핵 세포 (PBMC), 천연 킬러 (NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 호중구가 있지만, PBMC와 NK 세포가 바람직하다. 이펙터 세포는 천연 공급원, 예를 들어 혈액으로부터 단리할 수 있다.

"보체-의존성 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재하에서의 표적 세포의 용해를 의미한다. 고전적인 보체 활성화 경로는 보체의 동종 항원과 결합한 (적절한 서브클래스의) 항체에 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)이 결합됨으로써 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위하여, 예를 들어 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996)]에 기재된 바와 같은 CDC 분석을 수행할 수 있다.

용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는, 포유동물의 생리학적 상태를 의미한다. 암의 예로는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프계 악성 종양이 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예로는 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 세포암종을 비롯한 폐암, 복막암, 간암, 위장암을 비롯한 위암, 췌장암, 신경교아종, 경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요도암, 간종, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 간암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 다발성 흑색종 및 B-세포 림프종, 뇌암 뿐만 아니라 두부경부암 및 관련 전이가 있다.

용어 "세포 증식성 질환" 및 "증식성 질환"은 특정한 정도의 비정상 세포 증식과 관련된 질환을 의미한다. 한 실시양태에 있어서, 세포 증식성 질환은 암이다.

본원에 사용된 바와 같이, "종양"은 악성이든 양성이든지 관계없이 모든 신생물성 세포 성장 및 증식 및 모든 전암성 세포 및 암성 세포와 암유발성 조직 및 암성 조직을 의미한다.

"세포 사멸을 유도하는" 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 살아있는 세포를 사멸시키는 것이다. 상기 세포는 TAT 폴리펩티드를 발현하는 세포이며, 바람직하게는 동일한 조직 유형의 정상 세포에 비해 TAT 폴리펩티드를 과발현하는 세포이다. 바람직하게는, 상기 세포는 암세포, 예를 들어 유방암 세포, 난소암 세포, 위암 세포, 자궁내막암 세포, 침샘암 세포, 폐암 세포, 신장암 세포, 결장암 세포, 갑상선암 세포, 췌장암 세포 또는 방광암 세포이다. 시험관내 세포 사멸은 보체 및 면역 이펙터 세포의 부재하에 측정하며, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 또는 보체-의존성 세포독성 (CDC)에 의한 세포 사멸이 구별될 수 있다. 따라서, 세포 사멸 분석은 열-불활성화된 혈청 (즉, 보체의 부재)을 사용하고 면역 이펙터 세포의 부재하에 수행할 수 있다. 세포 사멸을 유도할 수 있는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자를 결정하기 위해서, 요오드화 프로피듐 (PI), 트립판 블루 (문헌 [Moore et al. Cytotechnology 17:1-11 (1995)] 참조) 또는 7AAD 흡수에 의해 평가되는 막의 통합성 손상 정도를 미처치 세포와 비교하여 평가할 수 있다. 세포 사멸을 유도하는 바람직한 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자는 BT474 세포에서의 PI 흡수 분석시에 PI 흡수를 유도하는 것이다.

"TAT-발현 세포"는 세포 표면에 내생성 TAT 또는 형질감염된 TAT를 발현하는 세포이다. "TAT-발현 암"은 세포 표면에 TAT 폴리펩티드가 존재하는 세포를 포함하는 암이다. "TAT-발현 암"은 임의로 그의 세포 표면에 충분한 수준의 TAT를 발현하여 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자가 암세포의 표면 상의 TAT와 결합하여 암에 대한 치료 효과를 나타낸다. 다른 실시양태에 있어서, "TAT-발현 암"은 임의로 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자가 결합할 수 있도록 충분한 수준의 TAT 폴리펩티드를 생산하고 분비하고 암과 관련하여 치료 효과를 보유한다. 후자와 관련하여, 아고니스트는 종양 세포에 의한 분비된 TAT 폴리펩티드의 생산 및 분비를 감소, 저해 또는 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. TAT 폴리펩티드를 "과발현"하는 암은 동일한 조직 유형의 비-암성 세포에 비해 그의 세포 표면에서 상당히 보다 높은 수준의 TAT 폴리펩티드를 보유하거나, 생산 분비하는 것이다. 이러한 과발현은 유전자 증폭에 의해 야기될 수도 있거나, 또는 전사 또는 번역 증가에 의해 유발될 수도 있다. TAT 폴리펩티드 과발현은 세포 표면 상에 존재하는 TAT 단백질의 증가 수준을 평가 (예를 들어, 재조합 DNA 기술을 사용하여 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 핵산으로부터 제조할 수 있는 단리된 TAT 폴리펩티드에 대한 항-TAT 항체를 사용한 면역조직화학 분석; FACS 분석 등을 통한 평가)함으로써 진단 또는 예후 분석에서 확인할 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 예를 들어 TAT-코딩 핵산 또는

그의 상보체에 상응하는 핵산-기체의 프로브를 사용한 형광 원위치 혼성화 [FISH; WO 98/45479 (1998년 10월에 공개됨) 참조], 서던 블롯팅, 노던 블롯팅 또는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기술, 예를 들어 실시간 정량적 PCR (RT-PCR) 등을 통해 세포내에서 TAT 폴리펩티드-코딩 핵산 또는 mRNA의 수준을 측정할 수 있다. 또한, 예를 들어 항체-기체의 분석을 이용하여 혈청과 같은 생체액 중의 유리 항원을 측정함으로써 TAT 과발현을 연구할 수도 있다 (또한, 미국 특허 제 4,933,294호 (1990년 6월 12일자로 허여됨); WO 91/05264 (1991년 4월 18일자로 공개됨); 미국 특허 제 5,401,638호 (1995년 3월 28일자로 허여됨); 및 문헌 [Sias et al., *J. Immunol. Methods* 132:73-80 (1990)] 참조). 상기 분석법들과는 별도로, 당업자는 다양한 생체내 분석법을 이용할 수 있다. 예를 들면, 환자의 신체 내 세포를 경우에 따라 검출가능한 표지, 예를 들어 방사성 동위원소로 표지한 항체에 노출시킬 수 있는데, 이러한 항체가 환자의 세포에 결합되는지의 여부는, 예를 들어 방사능에 대해 외부 스캐닝하거나 항체에 노출시키기 이전에 환자로 부터 채취한 생검을 분석함으로써 확인할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "이뮤노어드헤신"은 이뮤노글로불린 불변 도메인의 이펙터 기능과 이종 단백질 ("어드헤신")의 결합 특이성을 겸비한 항체 유사 분자를 지칭한다. 구조적으로, 이뮤노어드헤신은 항체의 항원 인식 부위 및 항원 결합 부위가 아닌, 목적하는 결합 특이성을 갖는 아미노산 서열 (즉, "이종")과 이뮤노글로불린 불변 도메인 서열의 융합체를 포함한다. 이뮤노어드헤신 분자의 어드헤신 부분은 전형적으로 적어도 수용체 또는 리간드의 결합 부위를 포함하는 인접 아미노산 서열이다. 이뮤노어드헤신 중 이뮤노글로불린 불변 도메인 서열은 IgG-1, IgG-2, IgG-3 또는 IgG-4 서브타입, IgA (IgA-1 및 IgA-2 포함), IgE, IgD 또는 IgM과 같은 임의의 이뮤노글로불린으로부터 얻을 수 있다.

본원에 사용된 단어 "표지"는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자에 직접 또는 간접적으로 접합되어 "표지된" 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자를 생성시키는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 의미한다. 표지는 그 자체가 검출가능한 것 (예를 들어, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지)일 수 있거나 효소 표지의 경우 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변화를 촉매할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "세포독성제"는 세포의 기능을 억제 또는 방해하고(하거나) 세포의 파괴를 유발하는 물질을 의미한다. 이러한 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제, 예를 들어 메토티렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포사이드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 기타 인터칼레이팅제 (intercalating agent); 핵분해 효소와 같은 효소 및 그의 단편; 항생제; 및 독소, 예를 들어 박테리아, 진균, 식물 또는 동물에서 기원된 소분자 독소 또는 효소 활성 독소 (이들의 단편 및(또는) 변이체를 포함함); 및 하기에 개시한 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함한다. 다른 세포독성제는 하기에 기재되어 있다. 항종양제는 종양 세포를 파괴한다.

본원에서 사용된 "성장억제제"는 시험관내 또는 생체내에서 세포, 특히 TAT-발현 암세포의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 따라서, 성장억제제는 S기에서의 TAT-발현 세포의 비율(%)을 상당히 감소시키는 것일 수 있다. 성장억제제의 예로는 세포 주기 진행을 (S기 이외의 시기에서) 차단하는 작용제, 예를 들어 G1 정지 및 M기 정지를 유도하는 작용제가 있다. 종래의 M기 차단제로는 빈카스 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산 및 토포이소머라제 II 억제제, 예를 들어 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포사이드 및 블레오마이신이 있다. G1 정지 여파로 S기 정지를 초래하는 작용제의 예로는 DNA 알킬화제, 예를 들어 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로르에타민, 시스플라틴, 메토티렉세이트, 5-플루오로우라실 및 아라-C가 있다. 보다 자세한 정보는 문헌 [Murakami et al., *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn and Israel, eds., "Cell cycle regulation, oncogens, and antineoplastic drugs" (WB Saunders: Philadelphia, 1995), Chapter 1, 특히 13쪽]에서 찾을 수 있다. 탁산 (파클리탁셀 및 독세탁셀)은 둘다 주목으로부터 유래된 항암 약물이다. 유럽 주목으로부터 유래된 독세탁셀 (TAXOTERE (등록상표), 론-포울렌크 로러 (Rhone-Poulenc Rorer) 제품)은 파클리탁셀 (TAXOL (등록상표), 브리스톨-마이어스 스쿼브 (Bristol-Myers Squibb) 제품)의 반합성 유사체이다. 파클리탁셀 및 독세탁셀은 튜블린 이량체가 마이크로튜블로 조립되는 것을 촉진하고 탈중합을 방해함으로써 마이크로튜블을 안정시켜, 세포의 유사분열을 억제한다.

"독소루비신"은 안트라사이클린 항생제이다. 독소루비신의 전체 화학명은 (8S-시스)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-릭소-헥사피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-8-(히드록시아세틸)-1-메톡시-5,12-나프타세네디온이다.

용어 "사이토킨"은 하나의 세포 집단에 의해 방출되는 단백질에 대한 일반 용어로서 다른 세포 상에서 세포간 매개자로서 작용한다. 이러한 사이토킨의 예는 림포킨, 모노킨 및 전통적인 폴리펩티드 호르몬이다. 사이토킨으로는 성장 호르몬, 예를 들어 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬; 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 렐락신; 프로렐락신; 당단백질 호르몬, 예를 들어 여포 자극 호르몬 (FSH), 갑상선 자극 호르몬 (TSH) 및 황체형성 호

르몬 (LH); 간 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자; 프로락틴; 태반 락토젠; 종양 괴사 인자- α 및 $-\beta$; 필러-억제 물질; 마우스 생식선자극호르몬 관련 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴 (TPO); 신경 성장 인자, 예를 들어 NGF- β ; 혈소판-성장 인자; 형질전이 성장 인자 (TGF), 예를 들어 TGF- α 및 TGF- β ; 인슐린 유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴 (EPO); 골유도성 인자; 인터페론, 예를 들어 인터페론- α , $-\beta$ 및 $-\gamma$; 콜로니 자극 인자 (CSF), 예를 들어 대식세포-CSF (M-CSF); 과립구-대식세포-CSF (GM-CSF); 및 과립구-CSF (G-CSF); 인터루킨 (IL), 예를 들어 IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12; 종양 괴사 인자, 예를 들어 TNF- α 및 TNF- β ; 및 LIF 및 키트 리간드 (KL)를 비롯한 기타 폴리펩티드 인자가 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 사이토킨은 천연 공급원으로부터 또는 재조합 세포 배양물로부터의 단백질 및 천연 서열 사이토킨의 생물학적 활성 증가물을 포함한다.

용어 "포장 삽입물"은 치료용 제품의 시판되는 포장물 내에 통상적으로 포함되어 있으며 증상에 대한 정보, 사용법, 투여량, 투여 방법, 금기 사항 및(또는) 이러한 치료용 제품의 사용에 관한 경고를 포함하는 지침서를 의미하는데 사용된다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 포유동물에서 종양의 진단 및 치료에 유용한 물질의 조성물 및 이 조성물을 이용하여 상기 종양을 진단 및 치료하는 방법에 관한 것이다.

악성 종양 (암)은 미국에서 심장 질환에 이어 두 번째로 높은 사망 원인이다 [Boring et al., CA Cancer J. Clin., 43:7 (1993)]. 암은 정상 조직으로부터 유래된 비정상 세포 또는 신생물 세포 (증식하여 종양 덩어리를 형성함) 수의 증가, 이들 신생물성 종양 세포의 인접 조직으로의 침입, 및 전이라고 일컬어지는 과정에 의해 혈액 또는 림프계를 통해 결국 국부 림프절 및 원격 부위로 퍼지는 악성 세포의 발생을 특징으로 한다. 암 상태의 세포는 정상 세포라면 성장하지 않을 조건에서도 증식한다. 암 자체는 상이한 정도의 침입성 및 공격성을 특징으로 하는 매우 다양한 형태로 나타난다.

암의 진단 및 치료에 효과적인 세포 표적을 발견하기 위한 시도에서, 연구자들은 하나 이상의 특정 유형의 암세포의 표면에서 1종 이상의 정상적인 비-암성 세포에 비해 특이적으로 발현되는 막횡단 또는 막결합 폴리펩티드를 확인하고자 했다. 흔히, 이러한 막결합 폴리펩티드는 비-암성 세포의 표면에 비해 암세포의 표면에서 더 풍부하게 발현된다. 이러한 종양-관련 세포 표면 항원 폴리펩티드의 확인에 의해 암세포를 특이적으로 표적화하여 항체-기초의 요법을 통해 파괴할 수 있었다. 이와 관련하여, 항체-기초의 요법은 특정 암의 치료에 매우 효과적인 것으로 입증되었음을 유의한다. 예를 들어, HERCEPTIN (등록상표) 및 RITUXAN (등록상표) (제넨테크, 인크. (Genentech, Inc.) 제품, 미국 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 소재)은 각각 유방암 및 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 성공적으로 사용되어 온 항체이다. 더욱 구체적으로, HERCEPTIN (등록상표)은 인간 상피 성장 인자 수용체 2 (HER2) 원종양 유전자의 세포의 도메인에 선택적으로 결합하는 재조합 DNA 유래의 인간화 모노클로날 항체이다. HER2 단백질의 과발현은 원발성 유방암의 25 내지 30%에서 관찰된다. RITUXAN (등록상표)은 정상 B 림프구 및 악성 B 림프구의 표면에서 발견되는 CD20 항원에 대해 지시된, 유전적으로 조작된 키메라 쥐/인간 모노클로날 항체이다. 이들 두 항체는 모두 CHO 세포에서 재조합적으로 생산된다.

암의 진단 및 치료에 효과적인 세포 표적을 발견하기 위한 다른 시도에서, 연구자들은 (1) 1종 이상의 특정 유형의 비-암성 정상 세포에 비해 1종 이상의 특정 유형의 암세포에 의해 특이적으로 생산되는 비-막결합 폴리펩티드, (2) 1종 이상의 정상 비-암성 세포보다 상당히 더 높은 발현 수준으로 암세포에 의해 생산되는 폴리펩티드 또는 (3) 암 상태 및 비-암성 상태 둘 다에서 단일 (또는 매우 한정된 수의 여러) 조직 유형 (예, 정상 전립선 및 전립선 종양 조직)에서만 특이적으로 한정되어 발현되는 폴리펩티드를 확인하고자 했다. 이러한 폴리펩티드는 세포내에 위치하거나 암세포에 의해 분비될 수 있다. 또한, 상기 폴리펩티드는 암세포 자체에 의해 발현된다기 보다는 암세포에 대한 증가 또는 성장-증대 효과를 나타내는 폴리펩티드를 생산하고(하거나) 분비하는 세포에 의해 발현될 수 있다. 흔히 이러한 분비 인자들은 정상 세포에 비해 암세포를 많이 성장시키는 단백질로서, 예를 들어 혈관신생 인자, 세포 부착 인자 및 성장 인자 등을 들 수 있다. 이러한 비-막결합 폴리펩티드에 대한 길항제를 확인하는 것은 상기 암의 치료를 위한 효과적인 치료제를 제공하는 역할을 할 것으로 예상된다. 또한, 이러한 분비 폴리펩티드의 발현 패턴의 확인은 포유동물에서 특정 암의 진단에 유용할 것이다.

포유동물 암 요법에서의 상기 확인된 진전에도 불구하고, 포유동물에서 종양의 존재를 검출할 수 있는 추가의 진단제 및 신생물성 세포 성장을 효과적으로 억제하는 치료제 각각에 대한 요구가 높다. 따라서, 본 발명의 목적은 (1) 정상 세포 또는 기타 다른 암세포에 비해 1종 이상의 유형의 암세포에서 더 풍부하게 발현되는 세포막-결합 폴리펩티드, (2) 1종 이상

의 특정 유형의 비-암성 정상 세포에 비해 1종 이상의 특정 유형의 암세포 (또는 암세포의 성장에 대해 증가된 효과를 나타내는 폴리펩티드를 생산하는 다른 세포)에 의해 특이적으로 생산되는 비-막결합 폴리펩티드, (3) 암세포에 의해 1종 이상의 정상 비-암성 세포보다 상당히 더 높은 발현 수준으로 생산되는 비-막결합 폴리펩티드, 또는 (4) 암 상태 및 비-암성 상태 둘 다에서 단일 (또는 매우 제한된 수의 여러) 조직 유형 (예를 들어, 정상 전립선 및 전립선 종양 조직)에서만 특이적으로 한정되어 발현되는 폴리펩티드를 확인하고, 상기 폴리펩티드 및 그의 코딩 핵산을 사용하여 포유동물에서 암의 치료 처치 및 진단 검출에 유용한 물질의 조성물을 제조하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 단일 또는 매우 한정된 수의 조직에서 한정되어 발현되는 세포막-결합 폴리펩티드, 분비 폴리펩티드 또는 세포내 폴리펩티드를 확인하고, 이러한 폴리펩티드 및 그의 코딩 핵산을 사용하여 포유동물에서 암의 치료 처치 및 진단 검출에 유용한 물질의 조성물을 제조하는 것이다.

<발명의 개요>

A. 실시양태

본 명세서에서, 본 발명자들은 먼저 1종 이상의 유형의 암세포에 의해 또는 그의 표면에서 1종 이상의 유형의 정상적인 비-암세포에 비해 더 높은 정도로 발현되는 다양한 세포의 폴리펩티드 (및 그의 코딩 핵산 또는 그의 단편)의 확인에 관해 최초로 기술한다. 또는, 이러한 폴리펩티드는 암세포에 대한 증가 또는 성장-중대 효과를 나타내는 폴리펩티드를 생산하고(하거나) 분비하는 세포에 의해 발현된다. 또한 다르게는, 상기 폴리펩티드는 동일한 조직 유형의 정상 세포에 비해 종양 세포에 의해 과발현되는 것이 아니라, 오히려 단일 또는 매우 한정된 수의 조직 유형 (바람직하게는, 생명에 필수적이지 않은 조직, 예를 들어 전립선 등)의 종양 세포 및 정상 세포 둘 다에 의해 특이적으로 발현될 수 있다. 본원에서는 이러한 폴리펩티드를 종양-관련 항원성 표적 (Tumor-associated Antigenic Target) 폴리펩티드 ("TAT" 폴리펩티드)라 말하며, 이는 포유동물에서 암의 치료 및 진단에 효과적인 표적으로 기능하리라 기대된다.

따라서, 본 발명의 한 실시양태에서는 종양-관련 항원성 표적 폴리펩티드 또는 그의 단편 ("TAT" 폴리펩티드)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

특정 측면에서, 상기 단리된 핵산 분자는 (a) 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 전장 TAT 폴리펩티드, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 막횡단 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같이 전장 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열의 특별하게 정의된 임의의 다른 단편을 코딩하는 DNA 분자, 또는 (b) 상기 DNA 분자 (a)의 상보체와의 핵산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 또는 100%인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

다른 측면에서, 상기 단리된 핵산 분자는 (a) 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드 cDNA의 코딩 서열, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드의 코딩 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 막횡단 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인의 코딩 서열 또는 본원에 개시된 바와 같이 전장 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열의 특별하게 정의된 임의의 다른 단편의 코딩 서열을 포함하는 DNA 분자, 또는 (b) 상기 DNA 분자 (a)의 상보체와의 핵산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 또는 100%인 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

추가 측면에서, 본 발명은 (a) 본원에 개시된 바와 같이 ATCC에 기탁된 임의의 인간 단백질 cDNA의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 것과 동일한 성숙 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 분자, 또는 (b) 상기 DNA 분자 (a)의 상보체와의 핵산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 또는 100%인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 막횡단 도메인이 결실되거나 막횡단 도메인이 불활성화된 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 이러한 코딩 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자를 제공하며, 이러한 폴리펩티드의 막횡단 도메인을 본원에 개시한다. 따라서, 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드들의 가용성 세포의 도메인이 고려된다.

다른 측면에서, 본 발명은 (a) 본원에 개시된 바와 같은 전장 아미노산 서열을 갖는 TAT 폴리펩티드, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 막횡단 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인 또는 본원에 개시된 바와 같이 전장 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열의 특별하게 정의된 임의의 다른 단편을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 (b) 상기 뉴클레오티드 서열 (a)의 상보체와 혼성화되는 단리된 핵

산 분자에 관한 것이다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 실시양태는 예를 들어 진단용 프로브, 안티센스 올리고뉴클레오티드 프로브로 유용한 혼성화 프로브로 사용하거나, 또는 경우에 따라 항-TAT 폴리펩티드 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 폴리펩티드에 결합하는 다른 유기 소분자에 대한 결합 부위를 포함하는 폴리펩티드를 코딩할 수 있는 전장 TAT 폴리펩티드의 단편을 코딩하는 데 사용할 수 있는, 본원에 개시된 바와 같은 전장 TAT 폴리펩티드 코딩 서열의 단편 또는 그의 상보체에 관한 것이다. 통상적으로, 이러한 핵산 단편의 길이는 뉴클레오티드 약 5개 이상, 다르게는 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 105개, 110개, 115개, 120개, 125개, 130개, 135개, 140개, 145개, 150개, 155개, 160개, 165개, 170개, 175개, 180개, 185개, 190개, 195개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 260개, 270개, 280개, 290개, 300개, 310개, 320개, 330개, 340개, 350개, 360개, 370개, 380개, 390개, 400개, 410개, 420개, 430개, 440개, 450개, 460개, 470개, 480개, 490개, 500개, 510개, 520개, 530개, 540개, 550개, 560개, 570개, 580개, 590개, 600개, 610개, 620개, 630개, 640개, 650개, 660개, 670개, 680개, 690개, 700개, 710개, 720개, 730개, 740개, 750개, 760개, 770개, 780개, 790개, 800개, 810개, 820개, 830개, 840개, 850개, 860개, 870개, 880개, 890개, 900개, 910개, 920개, 930개, 940개, 950개, 960개, 970개, 980개, 990개 또는 1000개 이상이며, 이때 상기에서 용어 "약"은 언급한 뉴클레오티드 서열 길이 ±이 길이의 10%를 의미한다. TAT 폴리펩티드-코딩 뉴클레오티드 서열의 신규 단편은 잘 알려진 수많은 서열 정렬 프로그램 중 임의의 것을 사용하여 상기 TAT 폴리펩티드-코딩 뉴클레오티드 서열을 공지된 다른 뉴클레오티드 서열과 함께 정렬시키고, 어떤 TAT 폴리펩티드-코딩 뉴클레오티드 서열 단편이 신규한 것인지를 결정함으로써 통상적인 방식으로 결정할 수 있음을 유의한다. 본원에서는 TAT 폴리펩티드-코딩 뉴클레오티드 서열의 이러한 신규 단편 모두가 고려된다. 또한, 이들 뉴클레오티드 분자 단편에 의해 코딩되는 TAT 폴리펩티드 단편, 바람직하게는 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 폴리펩티드에 결합하는 다른 유기 소분자에 대한 결합 부위를 포함하는 TAT 폴리펩티드 단편도 고려된다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기에서 확인된 단리된 임의의 핵산 서열에 의해 코딩되는 단리된 TAT 폴리펩티드를 제공한다.

특정 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 전장 아미노산 서열을 갖는 TAT 폴리펩티드, 본원에 개시된 바와 같이 신호 펩티드가 없는 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열, 본원에 기재된 바와 같이 신호 펩티드가 있거나 없는 막횡단 TAT 폴리펩티드의 세포의 도메인, 본원에 개시된 임의의 핵산 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열 또는 본원에 개시된 바와 같이 전장 TAT 폴리펩티드 아미노산 서열의 특별하게 정의된 임의의 다른 단편과의 아미노산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 또는 100%인 아미노산 서열을 포함하는 단리된 TAT 폴리펩티드에 관한 것이다.

추가 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같이 ATCC에 기탁된 임의의 인간 단백질 cDNA에 의해 코딩되는 아미노산 서열과의 아미노산 서열 동일성이 약 80% 이상, 다르게는 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상인 아미노산 서열을 포함하는 단리된 TAT 폴리펩티드에 관한 것이다.

특별한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같이 N-말단 신호 펩티드 및(또는) 개시 메티오닌이 없으며 상기 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 단리된 TAT 폴리펩티드를 제공한다. 또한, 상기 단리된 TAT 폴리펩티드의 제조 방법도 본원에 기재하며, 이 방법은 적절한 코딩 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 TAT 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건하에 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 TAT 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 측면은 막횡단 도메인이 결실되거나 막횡단 도메인이 불활성화된 단리된 TAT 폴리펩티드를 제공한다. 또한, 상기 단리된 TAT 폴리펩티드의 제조 방법도 본원에 기재하며, 이 방법은 적절한 코딩 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 TAT 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건하에 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 TAT 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 벡터를 제공한다. 또한, 이러한 임의의 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 예를 들어 숙주 세포는 CHO 세포, 이. 콜라이 (*E. coli*) 또는 효모 세포일 수 있다. 본원에 기재한 임의의 폴리펩티드를 제조하는 방법으로 추가를 제공하며, 이 방법은 원하는 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건하에 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 원하는 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 이중 (비-TAT) 폴리펩티드에 융합된 본원에 기재된 임의의 TAT 폴리펩티드를 포함하는 단리된 키메라 폴리펩티드를 제공한다. 이러한 키메라 분자의 예로는 에피토프 태그 서열 또는 이뮤노글로불린의 Fc 영역 등과 같은 이중 폴리펩티드에 융합된 본원에 기재된 임의의 TAT 폴리펩티드를 포함한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 또는 하기에 기재된 임의의 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 경우에 따라, 상기 항체는 모노클로날 항체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체, 단쇄 항체, 또는 항-TAT 폴리펩티드 항체 또는 그의 각 항원성 에피토프를 경쟁적으로 억제하는 항체이다. 본 발명의 항체는 경우에 따라 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소, 핵분해 효소 등과 접합될 수 있다. 본 발명의 항체는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있으며, 바람직하게는 이들이 결합하는 세포의 사멸을 유도한다. 진단 목적을 위해서, 본 발명의 항체는 검출가능하게 표지되거나, 고체 지지체 등에 부착될 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 항체를 코딩하는 DNA를 포함하는 벡터를 제공한다. 또한, 이러한 임의의 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 예를 들어 숙주 세포는 CHO 세포, 이. 콜라이 또는 효모 세포일 수 있다. 본원에 기재한 임의의 항체를 제조하는 방법도 추가로 제공하며, 이 방법은 원하는 항체의 발현에 적합한 조건하에서 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 원하는 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 또는 하기에 기재된 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는 올리고펩티드 ("TAT 결합 올리고펩티드")를 제공한다. 경우에 따라, 본 발명의 TAT 결합 올리고펩티드는 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소, 핵분해 효소 등과 접합될 수 있다. 본 발명의 TAT 결합 올리고펩티드는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있으며, 바람직하게는 이들이 결합하는 세포의 사멸을 유도한다. 진단 목적을 위해서, 본 발명의 TAT 결합 올리고펩티드는 검출가능하게 표지되거나, 고체 지지체 등에 부착될 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 TAT 결합 올리고펩티드를 코딩하는 DNA를 포함하는 벡터를 제공한다. 또한, 이러한 임의의 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 예를 들어 숙주 세포는 CHO 세포, 이. 콜라이 또는 효모 세포일 수 있다. 본원에 기재한 임의의 TAT 결합 올리고펩티드를 제조하는 방법도 추가로 제공하며, 이 방법은 원하는 올리고펩티드의 발현에 적합한 조건하에서 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 원하는 올리고펩티드를 회수하는 단계를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 또는 하기에 기재된 임의의 TAT 폴리펩티드에 바람직하게는 특이적으로 결합하는 유기 소분자 ("TAT 결합 유기 분자")를 제공한다. 경우에 따라, 본 발명의 TAT 결합 유기 분자는 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소, 핵분해 효소 등과 접합될 수 있다. 본 발명의 TAT 결합 유기 분자는 바람직하게는 이들이 결합하는 세포의 사멸을 유도한다. 진단 목적을 위해서, 본 발명의 TAT 결합 유기 분자는 검출가능하게 표지되거나, 고체 지지체 등에 부착될 수 있다.

*또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 키메라 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 항-TAT 항체, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 올리고펩티드 또는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 유기 분자 및 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 경우에 따라, 상기 담체는 제약상 허용가능한 담체이다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 용기 및 용기 내에 들어있는 조성물을 포함하는 제품에 관한 것이며, 이때 상기 조성물은 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 키메라 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 항-TAT 항체, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 올리고펩티드 또는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 유기 분자를 포함할 수 있다. 추가로, 상기 제품은 경우에 따라 상기 조성물이 종양의 치료 처치 또는 진단 검출에 사용됨을 나타내는 라벨이 용기에 부착되어 있거나 포장 삽입물이 용기내에 포함되어 있을 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 키메라 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 항-TAT 항체, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 올리고펩티드 또는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 유기 분자에 반응하는 증상의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 키메라 TAT 폴리펩티드, 본원에 기재한 바와 같은 항-TAT 항체, 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 올리고펩티드 또는 본원에 기재한 바와 같은 TAT 결합 유기 분자의 용도에 관한 것이다.

B. 추가의 실시양태

본 발명의 다른 실시양태는 TAT 폴리펩티드를 발현하는 세포의 성장을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 상기 세포를 TAT 폴리펩티드에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 TAT 폴리펩티드에 결합하여 TAT 폴리펩티드를 발현시키는 세포의 성장을 억제한다. 바람직한 실시양태에서, 세포는 암세포이며, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 TAT 폴리펩티드에 결합하여 TAT 폴리펩티드를 발현하는 세포를 사멸시킨다. 경우에 따라, 상기 항체는 모노클로날 항체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 단쇄 항체이다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자는 경우에 따라 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소 또는 핵분해 효소 등과 접합될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체 및 TAT 결합 올리고펩티드는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태는 TAT 폴리펩티드-발현 세포를 포함하는 암성 종양을 보유하는 포유동물을 치료 처치하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 TAT 폴리펩티드에 결합하는 치료 유효량의 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자를 포유동물에게 투여함으로써 상기 종양을 효과적으로 치료하는 것을 포함한다. 경우에 따라, 상기 항체는 모노클로날 항체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 단쇄 항체이다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자는 경우에 따라 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소 또는 핵분해 효소 등과 접합될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체 및 올리고펩티드는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 TAT 폴리펩티드를 함유할 것으로 추정되는 샘플에서 TAT 폴리펩티드의 존재를 결정하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 상기 샘플을 TAT 폴리펩티드에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자에 노출시키는 단계 및 상기 샘플에서 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 TAT 폴리펩티드의 결합을 결정하는 단계를 포함하며, 이때 이러한 결합의 존재에 의해 샘플내 TAT 폴리펩티드가 존재함을 알 수 있다. 경우에 따라, 상기 샘플은 TAT 폴리펩티드를 발현할 것으로 추정되는 세포(암세포일 수 있음)를 함유할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자는 경우에 따라 검출가능하게 표지되거나, 고체 지지체 등에 부착될 수 있다.

본 발명의 추가의 실시양태는 포유동물에서 종양의 존재를 진단하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 유전자의 발현 수준을 (a) 상기 포유동물로부터 얻은 조직 세포의 시험 샘플, 및 (b) 상기와 동일한 조직 기원 또는 유형의 공지된 정상 비-암성 세포의 대조 샘플에서 검출하는 단계를 포함하며, 이때 시험 샘플에서 TAT 폴리펩티드의 발현 수준이 대조 샘플에 비해 더 높은 것에 의해 상기 시험 샘플을 얻은 포유동물에 종양이 존재함을 알 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태는 포유동물에서 종양의 존재를 진단하는 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 (a) 포유동물로부터 얻은 조직 세포를 포함하는 시험 샘플을 TAT 폴리펩티드에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자와 접촉시키는 단계 및 (b) 상기 시험 샘플에서 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자와 TAT 폴리펩티드 사이의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하며, 이때 복합체의 형성에 의해 상기 포유동물에 종양이 존재함을 알 수 있다. 경우에 따라, 사용된 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자는 검출가능하게 표지되고(되거나), 고체 지지체 등에 부착되고(되거나) 조직 세포의 시험 샘플은 암성 종양이 있을 것으로 추정되는 개체로부터 얻는다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 TAT 폴리펩티드의 발현 또는 활성의 변화, 바람직하게는 증가와 관련된 세포 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 상기 치료 또는 예방을 요하는 대상에게 유효량의 TAT 폴리펩티드 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 세포 증식성 질환은 암이며, TAT 폴리펩티드 길항제는 항-TAT 폴리펩티드 항체, TAT 결합 올리고펩티드, TAT 결합 유기 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 세포 증식성 질환의 효과적인 치료 또는 예방은 TAT 폴리펩티드 발현 세포의 직접적인 사멸 또는 성장억제의 결과이거나, TAT 폴리펩티드의 세포 성장 증가 활성을 길항한 결과일 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자를 TAT 폴리펩티드 발현 세포에 결합시키는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 TAT 폴리펩티드 발현 세포를 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자와, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자가 상기 TAT 폴리펩티드에 결합하기에 적합한 조건하에 접촉시켜 이들을 서로 결합시키는 것을 포함한다.

본 발명의 다른 실시양태는 (i) 암 또는 종양의 치료 처치 또는 진단 검출 또는 (ii) 세포 증식성 질환의 치료 처치 또는 예방에 유용한 약물의 제조에 있어서 (a) TAT 폴리펩티드, (b) TAT 폴리펩티드 코딩 핵산 또는 이 핵산을 포함하는 벡터 또는 숙주 세포, (c) 항-TAT 폴리펩티드 항체, (d) TAT-결합 올리고펩티드 또는 (e) TAT-결합 유기 소분자의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 다른 실시양태는 암세포의 성장이 적어도 부분적으로는 TAT 폴리펩티드의 성장 증대 효과에 의존하는 암세포의 성장을 억제하는 방법에 관한 것이며 (여기서, TAT 폴리펩티드는 암세포 자체 또는 암세포에 대해 성장 증대 효과를 나타내는 폴리펩티드를 생산하는 세포에 의해 발현될 수 있음), 상기 방법은 TAT 폴리펩티드를 이 TAT 폴리펩티드와 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자와 접촉시킴으로써 TAT 폴리펩티드의 성장 증대 활성을 길항하고, 따라서 암세포의 성장을 억제하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 암세포의 성장은 완전히 억제된다. 보다 더 바람직하게, 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자의 TAT 폴리펩티드로의 결합은 암세포의 사멸을 유도한다. 경우에 따라, 항체는 모노클로날 항체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 단쇄 항체이다. 경우에 따라서는 본 발명의 방법에서 사용되는 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자를 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소 또는 핵분해 효소 등에 접합 (conjugate)할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체 및 TAT 결합 올리고펩티드는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 포유동물에서 종양의 성장이 적어도 부분적으로는 TAT 폴리펩티드의 성장 증가 효과에 의존하는 종양을 치유적으로 치료하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 포유동물에게 TAT 폴리펩티드에 결합하는 치료 유효량의 항체, 올리고펩티드 또는 유기 소분자를 투여함으로써 상기 TAT 폴리펩티드의 성장 증대 활성을 길항하여 종양을 효과적으로 치료하는 것을 포함한다. 경우에 따라, 상기 항체는 모노클로날 항체, 항체 단편, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 단쇄 항체이다. 경우에 따라서는 본 발명의 방법에서 사용되는 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자를 성장억제제 또는 세포독성제, 예를 들어 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신 등의 독소, 항생제, 방사성 동위원소 또는 핵분해 효소 등에 접합할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 항체 및 올리고펩티드는 경우에 따라 CHO 세포 또는 박테리아 세포에서 생산될 수 있다.

C. 추가의 다른 실시양태

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 출원의 잠재적인 청구범위에 해당하는 하기 세트에 관한 것이다.

<제1양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 DNA 분자;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 도 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 DNA 분자;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 DNA 분자;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 DNA 분자;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열;

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역; 또는

(g) 상기 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 상보체

와의 핵산 서열 동일성이 80% 이상인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산.

<제2양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 도 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열;

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역; 또는

(g) 상기 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 상보체

를 포함하는 단리된 핵산.

<제3양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 핵산;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 도 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 코딩하는 핵산;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 핵산;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인을 코딩하는 핵산;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열;

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역; 또는

(g) 상기 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 상보체

와 혼성화하는 단리된 핵산.

<제4양태>

제3양태에 있어서, 혼성화가 엄격 조건하에서 일어나는 것인 핵산.

<제5양태>

제3양태에 있어서, 길이가 뉴클레오티드 약 5개 이상인 핵산.

<제6양태>

제1양태 내지 제3양태 중 어느 한 양태의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

<제7양태>

제6양태에 있어서, 상기 핵산이 상기 벡터로 형질전환된 숙주 세포에 의해 인식되는 조절 서열에 작동가능하게 연결된 것인 발현 벡터.

<제8양태>

제7양태의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

<제9양태>

제8양태에 있어서, CHO 세포, 이. 콜라이 세포 또는 효모 세포인 숙주 세포.

<제10양태>

제8양태의 숙주 세포를 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건하에 배양하는 단계 및 상기 세포 배양물로부터 상기 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함하는, 폴리펩티드의 제조 방법.

<제11양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단리된 폴리펩티드.

<제12양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 단리된 폴리펩티드.

<제13양태>

이중 폴리펩티드에 융합된 제11양태 또는 제12양태의 폴리펩티드를 포함하는 키메라 폴리펩티드.

<제14양태>

*제13양태에 있어서, 상기 이중 폴리펩티드가 에피토프 태그 서열 또는 이뮤노글로불린의 Fc 영역인 키메라 폴리펩티드.

<제15양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 폴리펩티드에 결합하는 단리된 항체.

<제16양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 갖는 폴리펩티드에 결합하는 단리된 항체.

<제17양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

<제18양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 항체 단편인 항체.

<제19양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 키메라 항체 또는 인간화 항체인 항체.

<제20양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 성장억제제에 접합된 것인 항체.

<제21양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 세포독성제에 접합된 것인 항체.

<제22양태>

제21양태에 있어서, 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 항체.

<제23양태>

제21양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 항체.

<제24양태>

제23양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 항체.

<제25양태>

제23양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 항체.

<제26양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 박테리아에서 생산되는 항체.

<제27양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, CHO 세포에서 생산되는 항체.

<제28양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 결합되는 세포의 사멸을 유도하는 항체.

<제29양태>

제15양태 또는 제16양태에 있어서, 검출가능하게 표지된 항체.

<제30양태>

제15양태 또는 제16양태의 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산.

<제31양태>

형질전환된 숙주 세포에 의해 인식되는 조절 서열에 작동가능하게 연결된 제30양태의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

<제32양태>

제31양태의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

<제33양태>

제32양태에 있어서, CHO 세포, 이. 콜라이 세포 또는 효모 세포인 숙주 세포.

<제34양태>

제32양태의 숙주 세포를 항체의 발현에 적합한 조건하에 배양하는 단계 및 상기 세포 배양물로부터 상기 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 항체의 제조 방법.

<제35양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 폴리펩티드에 결합하는 단리된 올리고펩티드.

<제36양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 갖는 폴리펩티드에 결합하는 단리된 올리고펩티드.

<제37양태>

제35양태 또는 제36양태에 있어서, 성장억제제에 접합된 올리고펩티드.

<제38양태>

제35양태 또는 제36양태에 있어서, 세포독성제에 접합된 올리고펩티드.

<제39양태>

제38양태에 있어서, 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 올리고펩티드.

<제40양태>

제38양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 올리고펩티드.

<제41양태>

제40양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 올리고펩티드.

<제42양태>

제40양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 올리고펩티드.

<제43양태>

제35양태 또는 제36양태에 있어서, 결합되는 세포의 사멸을 유도하는 올리고펩티드.

<제44양태>

제35양태 또는 제36양태에 있어서, 검출가능하게 표지된 올리고펩티드.

<제45양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 폴리펩티드에 결합하는 TAT 결합 유기 분자.

<제46양태>

제45양태에 있어서,

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는
(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 갖는 폴리펩티드에 결합하는 유기 분자.

<제47양태>

제45양태 또는 제46양태에 있어서, 성장억제제에 접합된 유기 분자.

<제48양태>

제45양태 또는 제46양태에 있어서, 세포독성제에 접합된 유기 분자.

<제49양태>

*제48양태에 있어서, 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 유기 분자.

<제50양태>

제48양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 유기 분자.

<제51양태>

제50양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 유기 분자.

<제52양태>

제50양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 유기 분자.

<제53양태>

제45양태 또는 제46양태에 있어서, 결합되는 세포의 사멸을 유도하는 유기 분자.

<제54양태>

제45양태 또는 제46양태에 있어서, 검출가능하게 표지된 유기 분자.

<제55양태>

(a) 제11양태의 폴리펩티드;

(b) 제12양태의 폴리펩티드;

(c) 제13양태의 키메라 폴리펩티드;

(d) 제15양태의 항체;

(e) 제16양태의 항체;

*(f) 제35양태의 올리고펩티드;

(g) 제36양태의 올리고펩티드;

*(h) 제45양태의 TAT 결합 유기 분자; 또는

(i) 제46양태의 TAT 결합 유기 분자

를 담체와 함께 포함하는 조성물.

<제56양태>

제55양태에 있어서, 상기 담체가 제약상 허용되는 담체인 조성물.

<제57양태>

(a) 용기; 및 (b) 상기 용기내에 포함된 제55양태의 조성물을 포함하는 제품.

<제58양태>

제57양태에 있어서, 상기 용기내에 부착된 표지 또는 상기 용기내에 포함된 포장 삽입물 (이는 상기 조성물이 암의 치료 처치 또는 진단 검출에 사용됨을 나타냄)을 추가로 포함하는 제품.

<제59양태>

*(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 발현하는 세포를 상기 단백질에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 접촉시켜 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 단백질에 결합되도록 함으로써 상기 세포의 성장을 억제하는 것을 포함하는, 세포의 성장을 억제하는 방법.

<제60양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 방법.

<제61양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체가 항체 단편인 방법.

<제62양태>

제59양태에 있어서, 키메라 항체 또는 인간화 항체인 방법.

<제63양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 성장억제제에 접합된 것인 방법.

<제64양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 세포독성제에 접합된 것인 방법.

<제65양태>

제64양태에 있어서, 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제66양태>

제64양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 방법.

<제67양태>

제66양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제68양태>

제66양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 방법.

<제69양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체가 박테리아에서 생산되는 것인 방법.

<제70양태>

제59양태에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 생산되는 것인 방법.

<제71양태>

제59양태에 있어서, 상기 세포가 암세포인 방법.

<제72양태>

제71양태에 있어서, 상기 암세포가 방사선 처치 또는 화학치료제에 추가로 노출되는 것인 방법.

<제73양태>

제71양태에 있어서, 상기 암세포가 유방암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 난소암 세포, 중추신경계암 세포, 간암 세포, 방광암 세포, 췌장암 세포, 경부(cervical)암 세포, 흑색종 세포 및 백혈병 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

<제74양태>

제71양태에 있어서, 상기 단백질이 동일한 조직 기원의 정상 세포에 비해 상기 암세포에 의해 더 풍부하게 발현되는 것인 방법.

<제75양태>

제59양태에 있어서, 상기 세포의 사멸을 유발하는 방법.

<제76양태>

제59양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

<제77양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 발현하는 세포를 포함하는 암성 종양이 있는 포유동물에게 상기 단백질에 결합하는 치료 유효량의 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 투여함으로써 상기 포유동물을 효과적으로 치료하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 치료 방법.

<제78양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 방법.

<제79양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체가 항체 단편인 방법.

<제80양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체가 키메라 항체 또는 인간화 항체인 방법.

<제81양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 성장억제제에 접합된 항체인 방법.

<제82양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 세포독성제에 접합된 항체인 방법.

<제83양태>

제82양태에 있어서, 상기 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제84양태>

제82양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 방법.

<제85양태>

제84양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제86양태>

제84양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 방법.

<제87양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체가 박테리아에서 생산되는 것인 방법.

<제88양태>

제77양태에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 생산되는 것인 방법.

<제89양태>

제77양태에 있어서, 상기 종양이 방사선 처치 또는 화학치료제에 추가로 노출되는 것인 방법.

<제90양태>

제77양태에 있어서, 상기 종양이 유방 종양, 결장직장 종양, 폐 종양, 난소 종양, 중추신경계 종양, 간 종양, 방광 종양, 췌장 종양 또는 경부 종양인 방법.

<제91양태>

제77양태에 있어서, 상기 단백질이 동일한 조직 기원의 정상 세포에 비해 상기 종양의 암성 세포에 의해 더 풍부하게 발현되는 것인 방법.

<제92양태>

제77양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

*(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

*<제93양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 이 단백질을 포함하는 것으로 추정되는 샘플을 상기 단백질에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자에 노출시키는 단계, 상기 샘플에서 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 단백질에 결합하는 것을 결정하는 단계를 포함하며, 이들 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 단백질에 결합하는 것에 의해 상기 샘플 중 상기 단백질이 존재함을 알 수 있는 것인, 상기 샘플에서 상기 단백질의 존재를 결정하는 방법.

<제94양태>

제93양태에 있어서, 상기 샘플이 상기 단백질을 발현하는 것으로 추정되는 세포를 포함하는 것인 방법.

<제95양태>

제94양태에 있어서, 상기 세포가 암세포인 방법.

<제96양태>

제93양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 검출가능하게 표지된 것인 방법.

<제97양태>

제93양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

<제98양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 코딩하는 유전자의 발현 수준을, 포유동물로부터 얻은 조직 세포의 시험 샘플 및 동일한 조직 기원의 공지된 정상 세포의 대조 샘플에서 결정하는 것을 포함하며, 시험 샘플에서 상기 단백질의 발현 수준이 대조 샘플에 비해 더 높은 것에 의해 시험 샘플이 얻어진 포유동물에 종양이 존재함을 알 수 있는 것인, 포유동물에서 종양의 존재를 진단하는 방법.

<제99양태>

제98양태에 있어서, 상기 단백질을 코딩하는 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계가 올리고뉴클레오티드를 계내 혼성화 또는 RT-PCR 분석에서 사용하는 것을 포함하는 것인 방법.

<제100양태>

제98양태에 있어서, 상기 단백질을 코딩하는 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계가 항체를 면역조직화학 분석 또는 웨스턴 블롯 분석에서 사용하는 것을 포함하는 것인 방법.

<제101양태>

제98양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

<제102양태>

포유동물로부터 얻은 조직 세포의 시험 샘플을,

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질과 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 접촉시키는 단계, 및 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 샘플 중의 상기 단백질 사이의 결합체 형성을 검출하는 단계

를 포함하며, 상기 결합체의 형성에 의해 상기 포유동물에 종양이 존재함을 알 수 있는 것인, 포유동물에서 종양의 존재를 진단하는 방법.

<제103양태>

제102양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 검출가능하게 표지된 것인 방법.

<제104양태>

제102양태에 있어서, 조직 세포로 구성된 상기 시험 샘플이 암성 종양에 걸린 것으로 추정되는 개체로부터 얻어진 것인 방법.

<제105양태>

제102양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

*(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

<제106양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질의 발현 또는 활성 증가와 관련된 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방을 요하는 대상에게 상기 단백질의 길항제를 유효량 투여함으로써 상기 세포 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하는, 상기 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법.

<제107양태>

제106양태에 있어서, 상기 세포 증식성 질환이 암인 방법.

<제108양태>

제106양태에 있어서, 상기 길항제가 항-TAT 폴리펩티드 항체, TAT 결합 올리고펩티드, TAT 결합 유기 분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드인 방법.

<제109양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 발현하는 세포를 상기 단백질과 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 접촉시키는 단계 및 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 단백질과 결합하도록 함으로써 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 상기 세포에 결합되도록 하는 단계

를 포함하는, 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 상기 세포에 결합시키는 방법.

<제110양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 방법.

<제111양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체가 항체 단편인 방법.

<제112양태>

제109양태에 있어서, 키메라 항체 또는 인간화 항체인 방법.

<제113양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 성장억제제에 접합된 것인 방법.

<제114양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 세포독성제에 접합된 것인 방법.

<제115양태>

제114양태에 있어서, 상기 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제116양태>

제114양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 방법.

<제117양태>

제116양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제118양태>

제116양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 방법.

<제119양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체가 박테리아에서 생산되는 것인 방법.

<제120양태>

제109양태에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 생산되는 것인 방법.

<제121양태>

제109양태에 있어서, 상기 세포가 암세포인 방법.

<제122양태>

제121양태에 있어서, 상기 암세포가 방사선 처치 또는 화학치료제에 추가로 노출되는 것인 방법.

<제123양태>

제121양태에 있어서, 상기 암세포가 유방암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 난소암 세포, 중추신경계암 세포, 간암 세포, 방광암 세포, 췌장암 세포, 경부암 세포, 흑색종 세포 및 백혈병 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

<제124양태>

제123양태에 있어서, 상기 단백질이 동일한 조직 기원의 정상 세포에 비해 상기 암세포에 의해 더 풍부하게 발현되는 것인 방법.

<제125양태>

제109양태에 있어서, 상기 세포의 사멸을 유발하는 방법.

<제126양태>

제1양태 내지 제5양태 및 제30양태 중 어느 한 양태의 핵산의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제127양태>

제1양태 내지 제5양태 및 제30양태 중 어느 한 양태의 핵산의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제128양태>

제1양태 내지 제5양태 및 제30양태 중 어느 한 양태의 핵산의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제129양태>

제6양태, 제7양태 및 제31양태 중 어느 한 양태의 발현 백터의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제130양태>

제6양태, 제7양태 및 제31양태 중 어느 한 양태의 발현 백터의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제131양태>

제6양태, 제7양태 및 제31양태 중 어느 한 양태의 발현 백터의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제132양태>

제8양태, 제9양태, 제32양태 및 제33양태 중 어느 한 양태의 숙주 세포의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제133양태>

제8양태, 제9양태, 제32양태 및 제33양태 중 어느 한 양태의 숙주 세포의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제134양태>

제8양태, 제9양태, 제32양태 및 제33양태 중 어느 한 양태의 숙주 세포의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제135양태>

제11양태 내지 제14양태 중 어느 한 양태의 폴리펩티드의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제136양태>

제11양태 내지 제14양태 중 어느 한 양태의 폴리펩티드의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제137양태>

제11양태 내지 제14양태 중 어느 한 양태의 폴리펩티드의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제138양태>

제15양태 내지 제29양태 중 어느 한 양태의 항체의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제139양태>

제15양태 내지 제29양태 중 어느 한 양태의 항체의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제140양태>

제15양태 내지 제29양태 중 어느 한 양태의 항체의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제141양태>

제35양태 내지 제44양태 중 어느 한 양태의 올리고펩티드의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제142양태>

제35양태 내지 제44양태 중 어느 한 양태의 올리고펩티드의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제143양태>

제35양태 내지 제44양태 중 어느 한 양태의 올리고펩티드의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제144양태>

제45양태 내지 제54양태 중 어느 한 양태의 TAT 결합 유기 분자의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제145양태>

제45양태 내지 제54양태 중 어느 한 양태의 TAT 결합 유기 분자의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제146양태>

제45양태 내지 제54양태 중 어느 한 양태의 TAT 결합 유기 분자의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제147양태>

제55양태 또는 제56양태의 조성물의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제148양태>

제55양태 또는 제56양태의 조성물의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제149양태>

제55양태 또는 제56양태의 조성물의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제150양태>

제57양태 또는 제58양태의 제품의 암의 치료 처치 또는 진단 검출용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제151양태>

제57양태 또는 제58양태의 제품의 종양 치료용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제152양태>

제57양태 또는 제58양태의 제품의 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도.

<제153양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 이 단백질과 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 접촉시킴으로써 세포의 성장을 억제하는 것을 포함하며, 상기 세포의 성장이 적어도 부분적으로는 상기 단백질의 성장 증대 효과에 의존하는 것인, 세포의 성장을 억제하는 방법.

<제154양태>

제153양태에 있어서, 상기 세포가 암세포인 방법.

<제155양태>

제153양태에 있어서, 상기 단백질이 상기 세포에 의해 발현되는 것인 방법.

<제156양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 상기 단백질의 결합이 상기 단백질의 세포 성장 증대 활성을 길항하는 것인 방법.

<제157양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 상기 단백질의 결합이 상기 세포의 사멸을 유도하는 것인 방법.

<제158양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 방법.

<제159양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체가 항체 단편인 방법.

<제160양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체가 키메라 항체 또는 인간화 항체인 방법.

<제161양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 성장억제제에 접합된 것인 방법.

<제162양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 세포독성제에 접합된 것인 방법.

<제163양태>

제162양태에 있어서, 상기 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제164양태>

제162양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 방법.

<제165양태>

제164양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제166양태>

제164양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 방법.

<제167양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체가 박테리아에서 생산되는 것인 방법.

<제168양태>

제153양태에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 생산되는 것인 방법.

<제169양태>

제153양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

<제170양태>

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드;

(c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 폴리펩티드의 세포외 도메인;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타낸 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드

와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 단백질을 이 단백질에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 접촉시킴으로써 종양을 효과적으로 치료하는 것을 포함하며, 상기 종양의 성장이 적어도 부분적으로는 상기 단백질의 성장 증대 효과에 의존하는 것인, 포유동물에서 종양을 치료하는 방법.

<제171양태>

제170양태에 있어서, 상기 단백질이 상기 종양 세포에 의해 발현되는 것인 방법.

<제172양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 상기 단백질의 결합이 상기 단백질의 세포 성장 증대 활성을 길항하는 것인 방법.

<제173양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인 방법.

<제174양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체가 항체 단편인 방법.

<제175양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체가 키메라 항체 또는 인간화 항체인 방법.

<제176양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 성장억제제에 접합된 것인 방법.

<제177양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자가 세포독성제에 접합된 것인 방법.

<제178양태>

제177양태에 있어서, 상기 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제179양태>

제177양태에 있어서, 세포독성제가 독소인 방법.

<제180양태>

제179양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법.

<제181양태>

제179양태에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 방법.

<제182양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체가 박테리아에서 생산되는 것인 방법.

<제183양태>

제170양태에 있어서, 상기 항체가 CHO 세포에서 생산되는 것인 방법.

<제184양태>

제170양태에 있어서, 상기 단백질이

(a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타낸 아미노산 서열;

(b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;

(c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포의 도메인의 아미노산 서열;

(e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는

(f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열

을 포함하는 것인 방법.

본 발명의 또 다른 실시양태들은 본 명세서를 이해하는 당업자에게 자명할 것이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 포유동물에서 종양의 진단 및 치료에 유용한 물질의 조성물 및 이 조성물을 사용하여 상기 종양을 진단 및 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

[표 1]

```

/*
 *
 * C-C increased from 12 to 15
 * Z is average of EQ
 * B is average of ND
 * match with stop is _M; stop-stop = 0; J (joker) match = 0
 */
#define _M -8 /* value of a match with a stop */

int
day[26][26] = {
/* A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z */
/* A */ { 2, 0, -2, 0, 0, -4, 1, -1, -1, 0, -1, -2, -1, 0, _M, 1, 0, -2, 1, 1, 0, 0, -6, 0, -3, 0},
/* B */ { 0, 3, -4, 3, 2, -5, 0, 1, -2, 0, 0, -3, -2, 2, _M, -1, 1, 0, 0, 0, 0, -2, -5, 0, -3, 1},
/* C */ {-2, -4, 15, -5, -5, -4, -3, -2, 0, -5, -6, -5, -4, _M, -3, -5, -4, 0, -2, 0, -2, -8, 0, 0, -5},
/* D */ { 0, 3, -5, 4, 3, -6, 1, 1, -2, 0, 0, -4, -3, 2, _M, -1, 2, -1, 0, 0, 0, -2, -7, 0, -4, 2},
/* E */ { 0, 2, -5, 3, 4, -5, 0, 1, -2, 0, 0, -3, -2, 1, _M, -1, 2, -1, 0, 0, 0, -2, -7, 0, -4, 3},
/* F */ {-4, -5, -4, -6, -5, 9, -5, -2, 1, 0, -5, 2, 0, -4, _M, -5, -5, -4, -3, -3, 0, -1, 0, 0, 7, -5},
/* G */ { 1, 0, -3, 1, 0, -5, 5, -2, -3, 0, -2, -4, -3, 0, _M, -1, -1, -3, 1, 0, 0, -1, -7, 0, -5, 0},
/* H */ {-1, 1, -3, 1, 1, -2, -2, 6, -2, 0, 0, -2, -2, 2, _M, 0, 3, 2, -1, -1, 0, -2, -3, 0, 0, 2},
/* I */ {-1, -2, -2, -2, 2, 1, -3, -2, 5, 0, -2, 2, 2, -2, _M, -2, -2, -2, -1, 0, 0, 4, -5, 0, -1, -2},
/* J */ { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* K */ {-1, 0, -5, 0, 0, -5, -2, 0, -2, 0, 5, -3, 0, 1, _M, -1, 1, 3, 0, 0, 0, -2, -3, 0, -4, 0},
/* L */ {-2, -3, -6, -4, -3, 2, -4, -2, 2, 0, -3, 6, 4, -3, _M, -3, -2, -3, -3, -1, 0, 2, -2, 0, -1, -2},
/* M */ {-1, -2, -5, -3, -2, 0, -3, -2, 2, 0, 0, 4, 6, -2, _M, -2, -1, 0, -2, -1, 0, 2, -4, 0, -2, -1},
/* N */ { 0, 2, -4, 2, 1, -4, 0, 2, -2, 0, 1, -3, -2, 2, _M, -1, 1, 0, 1, 0, 0, -2, -4, 0, -2, 1},
/* O */ { _M, _M},
/* P */ { 1, -1, -3, -1, -1, -5, -1, 0, -2, 0, -1, -3, -2, -1, _M, 6, 0, 0, 1, 0, 0, -1, -6, 0, -5, 0},
/* Q */ { 0, 1, -5, 2, 2, -5, -1, 3, -2, 0, 1, -2, -1, 1, _M, 0, 4, 1, -1, -1, 0, -2, -5, 0, -4, 3},
/* R */ {-2, 0, -4, -1, -1, -4, -3, 2, -2, 0, 3, -3, 0, 0, _M, 0, 1, 6, 0, -1, 0, -2, 2, 0, 4, 0},
/* S */ { 1, 0, 0, 0, 0, -3, 1, -1, -1, 0, 0, -3, -2, 1, _M, 1, -1, 0, 2, 1, 0, -1, -2, 0, -3, 0},
/* T */ { 1, 0, -2, 0, 0, -3, 0, -1, 0, 0, 0, -1, -1, 0, _M, 0, -1, -1, 1, 3, 0, 0, -5, 0, -3, 0},
/* U */ { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* V */ { 0, -2, -2, -2, -1, -1, -2, 4, 0, -2, 2, 2, -2, _M, -1, -2, -2, -1, 0, 0, 4, -6, 0, -2, -2},
/* W */ {-6, -5, -8, -7, -7, 0, -7, -3, -5, 0, -3, -2, -4, -4, _M, -6, -5, 2, -2, -5, 0, -6, 17, 0, 0, -6},
/* X */ { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* Y */ {-3, -3, 0, 4, -4, 7, -5, 0, -1, 0, 4, -1, -2, -2, _M, -5, -4, -4, -3, -3, 0, -2, 0, 0, 10, -4},
/* Z */ { 0, 1, -5, 2, 3, -5, 0, 2, -2, 0, 0, -2, -1, 1, _M, 0, 3, 0, 0, 0, 0, -2, -6, 0, -4, 4}
};
    
```

[표 1-1]

```

/*
*/
#include <stdio.h>
#include <ctype.h>

#define MAXJMP 16 /* max jumps in a diag */
#define MAXGAP 24 /* don't continue to penalize gaps larger than this */
#define JMPS 1024 /* max jmps in an path */
#define MX 4 /* save if there's at least MX-1 bases since last jmp */

#define DMAT 3 /* value of matching bases */
#define DMIS 0 /* penalty for mismatched bases */
#define DINSO 8 /* penalty for a gap */
#define DINSI 1 /* penalty per base */
#define PINSO 8 /* penalty for a gap */
#define PINSI 4 /* penalty per residue */

struct jmp {
    short n[MAXJMP]; /* size of jmp (neg for dely) */
    unsigned short x[MAXJMP]; /* base no. of jmp in seq x */
}; /* limits seq to 2^16 -1 */

struct diag {
    int score; /* score at last jmp */
    long offset; /* offset of prev block */
    short ijmp; /* current jmp index */
    struct jmp jp; /* list of jmps */
};

struct path {
    int spc; /* number of leading spaces */
    short n[JMPS]; /* size of jmp (gap) */
    int x[JMPS]; /* loc of jmp (last elem before gap) */
};

char *ofile; /* output file name */
char *namex[2]; /* seq names: getseqs() */
char *prog; /* prog name for err msgs */
char *seqx[2]; /* seqs: getseqs() */
int dmax; /* best diag: nw() */
int dmax0; /* final diag */
int dna; /* set if dna: main() */
int endgaps; /* set if penalizing end gaps */
int gapx, gapy; /* total gaps in seqs */
int len0, len1; /* seq lens */
int ngapx, ngapy; /* total size of gaps */
int smax; /* max score: nw() */
int *xbm; /* bitmap for matching */
long offset; /* current offset in jmp file */
struct diag *dx; /* holds diagonals */
struct path pp[2]; /* holds path for seqs */

char *calloc(), *malloc(), *index(), *strcpy();
char *getseq(), *g_calloc();

```

[圖 1-2]

```

/* Needleman-Wunsch alignment program
*
* usage: progs file1 file2
* where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.
* The sequences can be in upper- or lower-case and may contain ambiguity
* Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored
* Max file length is 65535 (limited by unsigned short x in the jmp struct)
* A sequence with 1/3 or more of its elements ACGTU is assumed to be DNA
* Output is in the file "align.out"
*
* The program may create a tmp file in /tmp to hold info about traceback.
* Original version developed under BSD 4.3 on a vax 8650
*/
#include "nw.h"
#include "day.h"

static _dbval[26] = {
    1,14,2,13,0,0,4,11,0,0,12,0,3,15,0,0,0,5,6,8,8,7,9,0,10,0
};

static _pbval[26] = {
    1, 2|(1<<('D'-'A'))|(1<<('N'-'A')), 4, 8, 16, 32, 64,
    128, 256, 0xFFFFFFFF, 1<<10, 1<<11, 1<<12, 1<<13, 1<<14,
    1<<15, 1<<16, 1<<17, 1<<18, 1<<19, 1<<20, 1<<21, 1<<22,
    1<<23, 1<<24, 1<<25|(1<<('E'-'A'))|(1<<('Q'-'A'))
};

main(ac, av)                                main
{
    int    ac;
    char   *av[];

    prog = av[0];
    if (ac != 3) {
        fprintf(stderr, "usage: %s file1 file2\n", prog);
        fprintf(stderr, "where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.\n");
        fprintf(stderr, "The sequences can be in upper- or lower-case\n");
        fprintf(stderr, "Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored\n");
        fprintf(stderr, "Output is in the file \"align.out\"\n");
        exit(1);
    }
    namex[0] = av[1];
    namex[1] = av[2];
    seqx[0] = getseq(namex[0], &len0);
    seqx[1] = getseq(namex[1], &len1);
    xbm = (dna)? _dbval : _pbval;

    endgaps = 0;                            /* 1 to penalize endgaps */
    ofile = "align.out";                    /* output file */

    nw();                                   /* fill in the matrix, get the possible jmps */
    readjmps();                             /* get the actual jmps */
    print();                                 /* print stats, alignment */

    cleanup(0);                             /* unlink any tmp files */
}

```

[卥 1-3]

```

/* do the alignment, return best score: main()
 * dna: values in Fitch and Smith, PNAS, 80, 1382-1386, 1983
 * pro: PAM 250 values
 * When scores are equal, we prefer mismatches to any gap, prefer
 * a new gap to extending an ongoing gap, and prefer a gap in seqx
 * to a gap in seq y.
 */
nw0
{
    char      *px, *py;          /* seqs and ptrs */
    int       *ndely, *dely;     /* keep track of dely */
    int       ndelx, delx;      /* keep track of delx */
    int       *tmp;             /* for swapping row0, row1 */
    int       mis;              /* score for each type */
    int       ins0, ins1;       /* insertion penalties */
    register  id;               /* diagonal index */
    register  ij;               /* jmp index */
    register  *col0, *col1;     /* score for curr, last row */
    register  xx, yy;           /* index into seqs */

    dx = (struct diag *)g_calloc("to get diags", len0+len1+1, sizeof(struct diag));

    ndely = (int *)g_calloc("to get ndely", len1+1, sizeof(int));
    dely = (int *)g_calloc("to get dely", len1+1, sizeof(int));
    col0 = (int *)g_calloc("to get col0", len1+1, sizeof(int));
    col1 = (int *)g_calloc("to get col1", len1+1, sizeof(int));
    ins0 = (dna)? DINS0 : PINS0;
    ins1 = (dna)? DINS1 : PINS1;

    smax = -10000;
    if (endgaps) {
        for (col0[0] = dely[0] = -ins0, yy = 1; yy <= len1; yy++) {
            col0[yy] = dely[yy] = col0[yy-1] - ins1;
            ndely[yy] = yy;
        }
        col0[0] = 0;          /* Waterman Bull Math Biol 84 */
    }
    else
        for (yy = 1; yy <= len1; yy++)
            dely[yy] = -ins0;

    /* fill in match matrix
    */
    for (px = seqx[0], xx = 1; xx <= len0; px++, xx++) {
        /* initialize first entry in col
        */
        if (endgaps) {
            if (xx == 1)
                col1[0] = delx = -(ins0+ins1);
            else
                col1[0] = delx = col0[0] - ins1;
            ndelx = xx;
        }
        else {
            col1[0] = 0;
            delx = -ins0;
            ndelx = 0;
        }
    }
}

```

[35 1-4]

...NW

```

for (py = seqx[1], yy = 1; yy <= len1; py++, yy++) {
  mis = col0[yy-1];
  if (dna)
    mis += (xbm[*px-'A']&xbm[*py-'A'])? DMAT : DMIS;
  else
    mis += _day[*px-'A'][*py-'A'];

  /* update penalty for del in x seq;
   * favor new del over ongong del
   * ignore MAXGAP if weighting endgaps
   */
  if (endgaps || ndely[yy] < MAXGAP) {
    if (col0[yy] - ins0 >= dely[yy]) {
      dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
      ndely[yy] = 1;
    } else {
      dely[yy] -= ins1;
      ndely[yy]++;
    }
  } else {
    if (col0[yy] - (ins0+ins1) >= dely[yy]) {
      dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
      ndely[yy] = 1;
    } else
      ndely[yy]++;
  }

  /* update penalty for del in y seq;
   * favor new del over ongong del
   */
  if (endgaps || ndelx < MAXGAP) {
    if (col1[yy-1] - ins0 >= delx) {
      delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
      ndelx = 1;
    } else {
      delx -= ins1;
      ndelx++;
    }
  } else {
    if (col1[yy-1] - (ins0+ins1) >= delx) {
      delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
      ndelx = 1;
    } else
      ndelx++;
  }

  /* pick the maximum score; we're favoring
   * mis over any del and delx over dely
   */
}

```

[丑 1-5]

...HW

```

id = xx - yy + len1 - 1;
if (mis >= delx && mis >= dely[yy])
    coll[yy] = mis;
else if (delx >= dely[yy]) {
    coll[yy] = delx;
    ij = dx[id].ijmp;
    if (dx[id].jp.n[0] && (ldna || (ndelx >= MAXJMP
    && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINSO)) {
        dx[id].ijmp++;
        if (++ij >= MAXJMP) {
            writejmps(id);
            ij = dx[id].ijmp = 0;
            dx[id].offset = offset;
            offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
        }
        dx[id].jp.n[ij] = ndelx;
        dx[id].jp.x[ij] = xx;
        dx[id].score = delx;
    }
} else {
    coll[yy] = dely[yy];
    ij = dx[id].ijmp;
    if (dx[id].jp.n[0] && (ldna || (ndely[yy] >= MAXJMP
    && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINSO)) {
        dx[id].ijmp++;
        if (++ij >= MAXJMP) {
            writejmps(id);
            ij = dx[id].ijmp = 0;
            dx[id].offset = offset;
            offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
        }
        dx[id].jp.n[ij] = -ndely[yy];
        dx[id].jp.x[ij] = xx;
        dx[id].score = dely[yy];
    }
}
if (xx == len0 && yy < len1) {
    /* last col
    */
    if (endgaps)
        coll[yy] -= ins0+ins1*(len1-yy);
    if (coll[yy] > smax) {
        smax = coll[yy];
        dmax = id;
    }
}
if (endgaps && xx < len0)
    coll[yy-1] -= ins0+ins1*(len0-xx);
if (coll[yy-1] > smax) {
    smax = coll[yy-1];
    dmax = id;
}
tmp = col0; col0 = coll; coll = tmp;
}
(void) free((char *)ndely);
(void) free((char *)dely);
(void) free((char *)col0);
(void) free((char *)coll);
}

```

[圖 1-6]

```

/*
 *
 * print() -- only routine visible outside this module
 *
 * static:
 * getmat() -- trace back best path, count matches: print()
 * pr_align() -- print alignment of described in array p[]: print()
 * dumpblock() -- dump a block of lines with numbers, stars: pr_align()
 * nums() -- put out a number line: dumpblock()
 * putline() -- put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 * stars() -- put a line of stars: dumpblock()
 * stripname() -- strip any path and prefix from a seqname
 */

#include "nw.h"

#define SPC 3
#define P_LINE 256 /* maximum output line */
#define P_SPC 3 /* space between name or num and seq */

extern _day[26][26];
int olen; /* set output line length */
FILE *fx; /* output file */

print() print
{
    int lx, ly, firstgap, lastgap; /* overlap */

    if ((fx = fopen(ofile, "w")) == 0) {
        fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, ofile);
        cleanup(1);
    }
    fprintf(fx, "<first sequence: %s (length = %d)\n", namex[0], len0);
    fprintf(fx, "<second sequence: %s (length = %d)\n", namex[1], len1);
    olen = 60;
    lx = len0;
    ly = len1;
    firstgap = lastgap = 0;
    if (dmax < len1 - 1) { /* leading gap in x */
        pp[0].spc = firstgap = len1 - dmax - 1;
        ly -= pp[0].spc;
    }
    else if (dmax > len1 - 1) { /* leading gap in y */
        pp[1].spc = firstgap = dmax - (len1 - 1);
        lx -= pp[1].spc;
    }
    if (dmax0 < len0 - 1) { /* trailing gap in x */
        lastgap = len0 - dmax0 - 1;
        lx -= lastgap;
    }
    else if (dmax0 > len0 - 1) { /* trailing gap in y */
        lastgap = dmax0 - (len0 - 1);
        ly -= lastgap;
    }
    getmat(lx, ly, firstgap, lastgap);
    pr_align();
}

```

[卍 1-7]

```

/*
 * trace back the best path, count matches
 */
static
getmat(lx, ly, firstgap, lastgap)                               getmat
int    lx, ly;          /* "core" (minus endgaps) */
int    firstgap, lastgap; /* leading trailing overlap */
{
    int    nm, i0, i1, siz0, siz1;
    char    outx[32];
    double    pct;
    register    n0, n1;
    register char    *p0, *p1;

    /* get total matches, score
     */
    i0 = i1 = siz0 = siz1 = 0;
    p0 = seqx[0] + pp[1].spc;
    p1 = seqx[1] + pp[0].spc;
    n0 = pp[1].spc + 1;
    n1 = pp[0].spc + 1;

    nm = 0;
    while ( *p0 && *p1 ) {
        if (siz0) {
            p1++;
            n1++;
            siz0--;
        }
        else if (siz1) {
            p0++;
            n0++;
            siz1--;
        }
        else {
            if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A'])
                nm++;
            if (n0++ == pp[0].x[i0])
                siz0 = pp[0].n[i0++];
            if (n1++ == pp[1].x[i1])
                siz1 = pp[1].n[i1++];
            p0++;
            p1++;
        }
    }

    /* pct homology:
     * if penalizing endgaps, base is the shorter seq
     * else, knock off overhangs and take shorter core
     */
    if (endgaps)
        lx = (len0 < len1)? len0 : len1;
    else
        lx = (lx < ly)? lx : ly;
    pct = 100.*(double)nm/(double)lx;
    fprintf(fx, "\n");
    fprintf(fx, "< %d match%s in an overlap of %d: %.2f percent similarity\n",
        nm, (nm == 1)? "" : "es", lx, pct);
}

```

[附 1-8]

```

fprintf(fx, "< gaps in first sequence: %d", gapx);
if (gapx) {
    (void) sprintf(outh, "(%d %s %s)",
        ngapx, (dna)? "base": "residue", (ngapx == 1)? "": "s");
    fprintf(fx, "%s", outh);
}

fprintf(fx, "\n", gaps in second sequence: %d", gapy);
if (gapy) {
    (void) sprintf(outh, "(%d %s %s)",
        ngapy, (dna)? "base": "residue", (ngapy == 1)? "": "s");
    fprintf(fx, "%s", outh);
}
}
if (dna)
    fprintf(fx,
        "\n< score: %d (match = %d, mismatch = %d, gap penalty = %d + %d per base)\n",
        smax, DMAT, DMIS, DINS0, DINS1);
else
    fprintf(fx,
        "\n< score: %d (Dayhoff PAM 250 matrix, gap penalty = %d + %d per residue)\n",
        smax, PINS0, PINS1);
if (endgaps)
    fprintf(fx,
        "\n< endgaps penalized. left endgap: %d %s %s, right endgap: %d %s %s\n",
        firstgap, (dna)? "base": "residue", (firstgap == 1)? "": "s",
        lastgap, (dna)? "base": "residue", (lastgap == 1)? "": "s");
else
    fprintf(fx, "\n< endgaps not penalized\n");
}

static nm; /* matches in core -- for checking */
static lmax; /* lengths of stripped file names */
static ij[2]; /* jmp index for a path */
static nc[2]; /* number at start of current line */
static ni[2]; /* current elem number -- for gapping */
static siz[2];
static char *ps[2]; /* ptr to current element */
static char *po[2]; /* ptr to next output char slot */
static char out[2][P_LINE]; /* output line */
static char star[P_LINE]; /* set by stars() */

/*
 * print alignment of described in struct path pp[]
 */
static
pr_align()
{
    int nn; /* char count */
    int more;
    register i;

    for (i = 0, lmax = 0; i < 2; i++) {
        nn = stripname(nameex[i]);
        if (nn > lmax)
            lmax = nn;

        nc[i] = 1;
        ni[i] = 1;
        siz[i] = ij[i] = 0;
        ps[i] = seqx[i];
        po[i] = outf[i];
    }
}

```

...getmat

pr_align

[圖 1-9]

```

for (nn = nm = 0, more = 1; more;) {
    for (i = more = 0; i < 2; i++) {
        /*
         * do we have more of this sequence?
         */
        if (!*ps[i])
            continue;

        more++;

        if (pp[i].spc) { /* leading space */
            *po[i]++ = ' ';
            pp[i].spc--;
        }
        else if (siz[i]) { /* in a gap */
            *po[i]++ = '-';
            siz[i]--;
        }
        else { /* we're putting a seq element
            */
            *po[i] = *ps[i];
            if (islower(*ps[i]))
                *ps[i] = toupper(*ps[i]);
            po[i]++;
            ps[i]++;

            /*
             * are we at next gap for this seq?
             */
            if (ni[i] == pp[i].x[ij[i]]) {
                /*
                 * we need to merge all gaps
                 * at this location
                 */
                siz[i] = pp[i].n[ij[i] + +];
                while (ni[i] == pp[i].x[ij[i]])
                    siz[i] += pp[i].n[ij[i] + +];
            }
            ni[i]++;
        }
    }
    if (++nn == olen || !more && nn) {
        dumpblock();
        for (i = 0; i < 2; i++)
            po[i] = out[i];
        nn = 0;
    }
}

/*
 * dump a block of lines, including numbers, stars: pr_align()
 */
static
dumpblock()
{
    register i;

    for (i = 0; i < 2; i++)
        *po[i]-- = '\0';
}

```

...pr_align

dumpblock

[丑 1-10]

...dumpblock

```

(void)putc('\n', fx);
for (i = 0; i < 2; i++) {
    if (*out[i] && (*out[i] != ' ' || *(po[i] != ' ')) {
        if (i == 0)
            nums(i);
        if (i == 0 && *out[1])
            stars();
        putline(i);
        if (i == 0 && *out[1])
            fprintf(fx, star);
        if (i == 1)
            nums(i);
    }
}

/*
 * put out a number line: dumpblock()
 */
static
nums(ix)
int ix; /* index in out[] holding seq line */
{
    char nline[P_LINE];
    register i, j;
    register char *pn, *px, *py;

    for (pn = nline, i = 0; i < lmax+P_SPC; i++, pn++)
        *pn = ' ';
    for (i = nc[ix], py = out[ix]; *py; py++, pn++) {
        if (*py == ' ' || *py == '-')
            *pn = ' ';
        else {
            if (i%10 == 0 || (i == 1 && nc[ix] != 1)) {
                j = (i < 0)? -i : i;
                for (px = pn; j; j /= 10, px--)
                    *px = j%10 + '0';
                if (i < 0)
                    *px = '-';
            }
            else
                *pn = ' ';
            i++;
        }
    }
    *pn = '\0';
    nc[ix] = i;
    for (pn = nline; *pn; pn++)
        (void)putc(*pn, fx);
    (void)putc('\n', fx);
}

/*
 * put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 */
static
putline(ix)
int ix;
{

```

nums

putline

[圖 1-11]

...putline

```

int          i;
register char *px;

for (px = namex[ix], i = 0; *px && *px != ':'; px++, i++)
    (void)putc(*px, fx);
for (; i < lmax+P_SPC; i++)
    (void)putc(' ', fx);

/* these count from 1;
 * ni[] is current element (from 1)
 * nc[] is number at start of current line
 */
for (px = out[ix]; *px; px++)
    (void)putc(*px&0x7F, fx);
(void)putc('\n', fx);
}

```

```

/*
 * put a line of stars (seqs always in out[0], out[1]): dumpblock()
 */

```

static

stars()

```

{
    int          i;
    register char *p0, *p1, cx, *px;

    if (!(*out[0] || (*out[0] == ' ' && *(po[0]) == ' ') ||
        !*out[1] || (*out[1] == ' ' && *(po[1]) == ' '))
        return;
    px = star;
    for (i = lmax+P_SPC; i; i--)
        *px++ = ' ';

    for (p0 = out[0], p1 = out[1]; *p0 && *p1; p0++, p1++) {
        if (isalpha(*p0) && isalpha(*p1)) {
            if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A']) {
                cx = 'x';
                nm++;
            }
            else if (!dna && _day[*p0-'A'][*p1-'A'] > 0)
                cx = '.';
            else
                cx = ' ';
        }
        else
            cx = ' ';
        *px++ = cx;
    }
    *px++ = '\n';
    *px = '\0';
}

```

stars

[㉞ 1-12]

```

/*
 * strip path or prefix from pn, return len: pr_align()
 */

```

static

stripname(pn)

```

{
    char *pn; /* file name (may be path) */

    register char *px, *py;

    py = 0;
    for (px = pn; *px; px++)
        if (*px == '/')
            py = px + 1;
    if (py)
        (void)strep(pn, py);
    return(strlen(pn));
}

```

stripname

[㉞ 1-13]

```

/*
 * cleanup() -- cleanup any tmp file
 * getseq() -- read in seq, set dna, len, maxlen
 * g_malloc() -- calloc() with error checkin
 * readjumps() -- get the good jumps, from tmp file if necessary
 * writejumps() -- write a filled array of jumps to a tmp file: nw()
 */
#include "nw.h"
#include <sys/file.h>

char *jname = "/tmp/homgXXXXXX"; /* tmp file for jumps */
FILE *fj;

int cleanup(); /* cleanup tmp file */
long lseek();

/*
 * remove any tmp file if we blow
 */
cleanup(i) cleanup
{
    int i;

    if (fj) (void) unlink(jname);
    exit(i);
}

/*
 * read, return ptr to seq, set dna, len, maxlen
 * skip lines starting with ';', '<', or '>'
 * seq in upper or lower case
 */
char * getseq(file, len) getseq
{
    char *file; /* file name */
    int *len; /* seq len */

    {
        char line[1024], *pseq;
        register char *px, *py;
        int natgc, tlen;
        FILE *fp;

        if ((fp = fopen(file, "r")) == 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't read %s\n", prog, file);
            exit(1);
        }
        tlen = natgc = 0;
        while (fgets(line, 1024, fp)) {
            if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                continue;
            for (px = line; *px != '\n'; px++)
                if (isupper(*px) || islower(*px))
                    tlen++;
        }
        if ((pseq = malloc((unsigned)(tlen+6))) == 0) {
            fprintf(stderr, "%s: malloc() failed to get %d bytes for %s\n", prog, tlen+6, file);
            exit(1);
        }
        pseq[0] = pseq[1] = pseq[2] = pseq[3] = '\0';
    }
}

```

[㉞ 1-14]

...getseq

```

py = pseq + 4;
*len = tlen;
rewind(fp);

while (fgets(line, 1024, fp)) {
    if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
        continue;
    for (px = line; *px != '\n'; px++) {
        if (isupper(*px))
            *py++ = *px;
        else if (islower(*px))
            *py++ = toupper(*px);
        if (index("ATGCU", *(py-1)))
            natgc++;
    }
    *py++ = '\0';
    *py = '\0';
    (void) fclose(fp);
    dna = natgc > (tlen/3);
    return(pseq+4);
}

```

g calloc

```

char *
g_calloc(msg, nx, sz)
char *msg; /* program, calling routine */
int nx, sz; /* number and size of elements */
{
    char *px, *calloc();

    if ((px = calloc((unsigned)nx, (unsigned)sz)) == 0) {
        if (*msg) {
            fprintf(stderr, "%s: g_calloc() failed %s (n=%d, sz=%d)\n", prog, msg, nx, sz);
            exit(1);
        }
    }
    return(px);
}

```

readjumps

```

/*
 * get final jumps from dx[] or tmp file, set pp[], reset dmax: main()
 */
readjumps()
{
    int fd = -1;
    int siz, i0, i1;
    register i, j, xx;

    if (!f) {
        (void) fclose(fj);
        if ((fd = open(jname, O_RDONLY, 0)) < 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't open() %s\n", prog, jname);
            cleanup(1);
        }
    }
    for (i = i0 = i1 = 0, dmax0 = dmax, xx = len0; i++) {
        while (1) {
            for (j = dx[dmax].ijmp; j >= 0 && dx[dmax].jp.x[j] >= xx; j--)
                ;
        }
    }
}

```

[卥 1-15]

...readjumps

```

    if (j < 0 && dx[dmax].offset && fj) {
        (void) lseek(fd, dx[dmax].offset, 0);
        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].jp, sizeof(struct jmp));
        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].offset, sizeof(dx[dmax].offset));
        dx[dmax].jimp = MAXJMP-1;
    }
    else
        break;
}
if (i >= JMPS) {
    fprintf(stderr, "%s: too many gaps in alignment\n", prog);
    cleanup(1);
}
if (j >= 0) {
    siz = dx[dmax].jp.nfj;
    xx = dx[dmax].jp.xfj;
    dmax += siz;
    if (siz < 0) { /* gap in second seq */
        pp[1].nfj1 = -siz;
        xx += siz;
        /* id = xx - yy + len1 - 1
        */
        pp[1].xfj1 = xx - dmax + len1 - 1;
        gapy++;
        ngapy -= siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
        siz = (-siz < MAXGAP || endgaps)? -siz : MAXGAP;
        i1++;
    }
    else if (siz > 0) { /* gap in first seq */
        pp[0].nfj0 = siz;
        pp[0].xfj0 = xx;
        gapx++;
        ngapx += siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
        siz = (siz < MAXGAP || endgaps)? siz : MAXGAP;
        i0++;
    }
}
else
    break;
}

/* reverse the order of jumps
*/
for (j = 0, i0--; j < i0; j++, i0--) {
    i = pp[0].nfj; pp[0].nfj = pp[0].nfj0; pp[0].nfj0 = i;
    i = pp[0].xfj; pp[0].xfj = pp[0].xfj0; pp[0].xfj0 = i;
}
for (j = 0, i1--; j < i1; j++, i1--) {
    i = pp[1].nfj; pp[1].nfj = pp[1].nfj1; pp[1].nfj1 = i;
    i = pp[1].xfj; pp[1].xfj = pp[1].xfj1; pp[1].xfj1 = i;
}
if (fd >= 0)
    (void) close(fd);
if (fj) {
    (void) unlink(jname);
    fj = 0;
    offset = 0;
}
}

```

[㉞ 1-16]

```

/*
 * write a filled jmp struct offset of the prev one (if any): nw()
*/
writejumps(ix)                                writejumps
{
    int    ix;
    char   *mktemp();

    if (!fj) {
        if (mktemp(jname) < 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't mktemp() %s\n", prog, jname);
            cleanup(1);
        }
        if ((fj = fopen(jname, "w")) == 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, jname);
            exit(1);
        }
    }
    (void) fwrite((char *)&dx[ix].jp, sizeof(struct jmp), 1, fj);
    (void) fwrite((char *)&dx[ix].offset, sizeof(dx[ix].offset), 1, fj);
}

```

[㉞ 2]

TAT XXXXXXXXXXXXXXXXX (아미노산 15개 길이)
 비교 단백질 XXXXXXXXYYYYYYY (아미노산 12개 길이)

아미노산 서열 동일성 (%)=

(ALIGN-2에 의해 두 폴리펩티드 서열 사이에서 동일하게 매치되는 것으로 결정된 아미노산 잔기의 수) ÷ (TAT 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 총 수)=

$5 \div 15 = 33.3\%$

[표 3]

TAT XXXXXXXXXX (아미노산 10개 길이)
 비교 단백질 XXXXXXXXYYYYZZYZ (아미노산 15개 길이)

아미노산 서열 동일성(%)=

(ALIGN-2에 의해 두 폴리펩티드 서열 사이에서 동일하게 매치되는 것으로 결정된 아미노산 잔기의 수) ÷ (TAT 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 총 수)=

$5 \div 10 = 50\%$

[표 4]

TAT-DNA NNNNNNNNNNNNNN (뉴클레오티드 14개 길이)
 비교 DNA NNNNNNLLLLLLLLLL (뉴클레오티드 16개 길이)

핵산 서열 동일성(%)=

(ALIGN-2에 의해 두 핵산 서열 사이에서 동일하게 매치되는 것으로 결정된 뉴클레오티드의 수) ÷ (TAT-DNA 핵산 서열의 뉴클레오티드의 총 수)=

$6 \div 14 = 42.9\%$

[표 5]

TAT-DNA NNNNNNNNNNNN (뉴클레오티드 12개 길이)
 비교 DNA NNNNLLVV (뉴클레오티드 9개 길이)

핵산 서열 동일성(%)=

(ALIGN-2에 의해 두 핵산 서열 사이에서 동일하게 매치되는 것으로 결정된 뉴클레오티드의 수) ÷ (TAT-DNA 핵산 서열의 뉴클레오티드의 총 수)=

$4 \div 12 = 33.3\%$

II. 본 발명의 조성물 및 방법

A. 항-TAT 항체

한 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 치료제 및(또는) 진단제로서 사용할 수 있는 항-TAT 항체를 제공한다. 항체의 예로는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체 및 이중접합체 항체 등이 있다.

1. 폴리클로날 항체

폴리클로날 항체는 관련 항원과 보조제를 피하(sc) 또는 복강내(ip)로 여러회 주사함으로써 동물에서 생성시키는 것이 바람직하다. 면역화될 중에서 면역원성을 나타내는 단백질에 관련 항원(특히, 합성 펩티드가 사용된 경우)을 접합시키는 것이 유용할 수 있다. 예를 들면, 이관능성 물질 또는 유도체화제, 예를 들어 말레이미도벤조일 술포숙신이미드 에스테르(시스테인 잔기를 통한 접합), N-히드록시숙신이미드(리신 잔기를 통한), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물, SOCl_2 또는 $\text{R}^1\text{N}=\text{C}=\text{NR}$ (여기서, R 및 R^1 은 상이한 알킬기임)을 사용하여, 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH), 혈청 알부민, 소의 티로글로불린 또는 대두 트립신 억제제에 관련 항원을 접합시킬 수 있다.

예를 들어, 상기 단백질 또는 접합체 100 μg 또는 5 μg (각각 토끼 또는 마우스에 대한 용량임)을 3 용적의 프로인트(Freund's) 완전 보조제와 혼합한 다음 이 용액을 여러 부위에 피내 주사함으로써, 동물을 상기 항원, 면역원성 접합체 또는 유도체에 대해 면역화시킨다. 1개월 후, 프로인트 완전 보조제에 포함된 펩티드 또는 접합체의 최초 양의 1/5 내지 1/10을 여러 부위에 피하 주사함으로써 상기 동물을 부스팅한다. 7일 내지 14일 후에, 상기 동물을 채혈하여 혈청의 항체 역가를 분석한다. 역가가 안정화될 때까지 동물을 부스팅한다. 접합체는 또한 재조합 세포 배양물에서 단백질 융합체로서 만들 수도 있다. 또한, 백반과 같은 응집제를 적합하게 사용하여 면역 반응을 증진시킨다.

2. 모노클로날 항체

모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법을 이용하여 제조하거나 재조합 DNA 방법(미국 특허 제4,816,567호 참조)으로 제조할 수 있다.

하이브리도마 방법에서는, 마우스 또는 기타 적절한 숙주 동물(예를 들어 햄스터)을 상기 기재된 바와 같이 면역화시켜, 면역화에 사용된 단백질에 특이적으로 결합될 항체를 생성시키거나 생성시킬 수 있는 림프구를 유도한다. 별법으로, 림프구를 시험관내 면역화시킬 수도 있다. 면역화 후, 림프구를 단리한 후에 적합한 융합화제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 림프구를 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)].

이로써 생성된 하이브리도마 세포를 융합되지 않은 모(母) 골수종 세포(융합 파트너로도 불림)의 성장이나 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 바람직하게 함유하는 적합한 배양 배지에 접종하여 성장시킨다. 예를 들어 모 골수종 세포에 효소 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT)가 없는 경우에는, 상기 하이브리도마용 선별 배양 배지는 전형적으로, HGPRT-결핍 세포의 성장을 억제하는 물질인 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘(HAT 배지)을 포함할 것이다.

바람직한 융합 파트너인 골수종 세포는 효율적으로 융합되고, 선별된 항체 생성 세포에 의한 항체의 안정한 고수준 생성을 지지하는 세포이며, 융합되지 않은 모 세포로부터 상기 골수종 세포를 선별하는 선별 배지에 민감하다. 바람직한 골수종 세포주는 쥐 골수종 세포주, 예를 들어 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유래된 것(미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재하는 쉐크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center)로부터 입수가능함) 및 SP-2 및 유도체인 X63-Ag8-653 세포(미국 버지니아주 마나사스에 소재하는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 입수 가능함)이다. 인간 모노클로날 항체를 생성하기 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주 또한 문헌([Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984)] 및 [Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)])에 기재되어 있다.

하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지를 대상으로 하여, 상기 항원에 대해 유도된 모노클로날 항체의 생성에 대해 분석한다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성은 면역침전법으로 측정하거나, 또는 시험관내 결합 분석법, 예를 들어 방사성면역분석법(RIA) 또는 효소 결합 면역 흡착 분석법(ELISA)으로 측정한다.

모노클로날 항체의 결합 친화도는 예를 들면 문헌 [Munson et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980)]에 기재된 스캐차드 분석법(Scatchard analysis)으로 측정할 수 있다.

일단 원하는 특이성, 친화성 및(또는) 활성의 항체를 생성하는 하이브리도마 세포를 확인하면, 클론을 제한 희석 방법으로 서브클로닝하고 표준 방법으로 성장시킬 수 있다 [Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.

59-103 (Academic Press, 1986)]. 이러한 목적에 적합한 배양 배지의 예로는 D-MEM 또는 RPMI-1640 배지 등이 있다. 또한, 예를 들어 하이브리도마 세포를 마우스에 복강내 주사함으로써 하이브리도마 세포를 동물에서 복수 종양으로서 생체내 성장시킬 수 있다.

상기 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는 종래의 항체 정제 방법, 예를 들어 친화성 크로마토그래피 (예를 들어 단백질 A-세파로스 또는 단백질 G-세파로스를 사용함), 이온 교환 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 등을 통해 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 분리시키는 것이 적합하다.

모노클로날 항체를 코딩하는 DNA는 종래 방법 (예를 들어 쥐 항체의 중쇄와 경쇄를 코딩하는 유전자와 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함)을 이용하여 쉽게 단리 및 서열결정한다. 상기 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터 내로 위치시킨 다음, 숙주 세포, 예를 들어 이. 콜라이 (*E. coli*) 세포, 원숭이 COS 세포, 중국산 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 달리 항체 단백질을 생성시키지 않는 골수종 세포내로 형질감염시켜, 재조합 숙주 세포에서 모노클로날 항체를 합성할 수 있다. 항체를 코딩하는 DNA를 박테리아에서 재조합 발현하는 것에 관해 살펴보기 위해서는 문헌 [Skerra et al., *Curr. Opinion in Immunol.*, 5:256-262 (1993)] 및 [Pluckthun, *Immunol. Revs.*, 130:151-188 (1992)]을 참조한다.

추가 실시양태에서, 문헌 [McCafferty et al., *Nature*, 348:552-554 (1990)]에 기재된 기술을 이용하여 생성시킨 항체 파지 라이브러리로부터 모노클로날 항체 또는 항체 단편을 단리시킬 수 있다. 문헌 ([Clackson et al., *Nature*, 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)])에는 파지 라이브러리를 사용하여 쥐 항체와 인간 항체를 각각 분리하는 방법이 기재되어 있다. 이후에 공개된 문헌에는 연쇄 셔플링 (shuffling)에 의한 고 친화성 (nM 범위) 인간 항체의 생성 [Marks et al., *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992)] 뿐만 아니라 매우 큰 파지 라이브러리를 제작하기 위한 전략으로서의 생체내 재조합과 조합 감염 방법이 기재되어 있다 [Waterhouse et al., *Nuc. Acids. Res.*, 21:2265-2266 (1993)]. 따라서, 이들 기술은 모노클로날 항체를 단리하기 위한 전통적인 모노클로날 항체 하이브리도마 기술에 대한 이용가능한 대안이다.

항체를 코딩하는 DNA는 예를 들어 상동성 쥐 서열 대신에 인간 중쇄와 경쇄 불변 도메인 (C_H 및 C_L) 서열로 대체하거나 (미국 특허 제4,816,567호 및 문헌 [Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984)]), 비-이뮤노글로불린 폴리펩티드 (이중 폴리펩티드)에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 이뮤노글로불린 코딩 서열에 융합함으로써 키메라 또는 융합 항체 폴리펩티드를 생산하도록 변형시킬 수 있다. 항체의 불변 도메인을 이러한 비-이뮤노글로불린 폴리펩티드 서열로 대체시키거나, 또는 항체의 한 항원-결합 부위의 가변 도메인을 이들 폴리펩티드로 대체시켜, 항원에 대한 특이성을 나타내는 한 항원-결합 부위, 및 상이한 항원에 대한 특이성을 나타내는 다른 항원-결합 부위를 보유하는 2가 키메라 항체를 생성시킬 수 있다.

3. 인간 및 인간화 항체

또한, 본 발명의 항-TAT 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체를 포함할 수 있다. 비-인간 (예를 들어 쥐) 항체의 인간화 형태는 키메라 이뮤노글로불린, 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 이뮤노글로불린쇄 또는 그의 단편 (예를 들어 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)이다. 인간화 항체는, 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)의 잔기를 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종 (공여 항체)의 CDR로부터 유래된 잔기로 치환시킨 인간 이뮤노글로불린 (수용 항체)을 포함한다. 몇몇 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 치환된다. 또한, 인간화 항체는 수용 항체에서도 발견되지 않고, 도입되는 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 통상적으로, 인간화 항체는 1개 이상, 통상적으로는 2개 이상의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 이뮤노글로불린의 영역에 상응하며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 컨센서스 (consensus) 서열의 영역에 해당한다. 또한, 인간화 항체는 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린 영역의 적어도 일부를 포함하는 것이 가장 적합할 것이다 ([Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332: 323-329 (1988)] 및 [Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)]).

비인간 항체를 인간화하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 통상적으로, 인간화 항체에는 비-인간 공급원으로부터 유래된 하나 이상의 아미노산 잔기가 도입되어 있다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 흔히 "임포트 (import)" 잔기로 언급되며, 전형적으로는 "임포트" 가변 도메인으로부터 얻는다. 인간화는 인간 항체의 상응하는 서열을 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 치환함으로써 본질적으로 윈터 (Winter) 등의 방법 ([Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332: 323-327 (1988)], [Verhoeyen et al., *Science*, 239: 1534-1536 (1988)])에 따라 수행할 수 있다. 따라

서, 이러한 "인간화" 항체는 원형 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적은 서열이 비-인간 종 유래의 상응하는 서열에 의해 치환된 키메라 항체 (미국 특허 제4,816,567호)이다. 원칙적으로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기를 설치류 항체의 유사한 부위로부터 유래된 잔기로 치환시킨 인간 항체이다.

경쇄 및 중쇄 가변 도메인 중에서 인간화 항체 제조에 사용하고자 하는 인간 가변 도메인을 선택하는 것은 항체가 인간 치료용으로 사용될 때 항원성 및 HAMA 반응 (인간 항-마우스 항체)을 감소시키는 데 매우 중요하다. 소위 "베스트-피트 (best-fit)" 방법에 따라, 공지된 인간 가변 도메인 서열의 전체 라이브러리를 대상으로 설치류 항체의 가변 도메인의 서열을 스크리닝한다. 설치류의 V 도메인 서열과 매우 유사한 인간 V 도메인 서열을 확인하고, 이 서열 내의 인간 프레임워크 영역 (FR)은 인간화 항체에 수용된다 ([Sims et al., *J. Immunol.* 151:2296 (1993)], [Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987)]). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위군에 속하는 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크 영역을 사용한다. 이와 동일한 프레임워크를 여러가지 상이한 인간화 항체를 만드는 데 사용할 수 있다 ([Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)], [Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993)]).

또한, 항원에 대한 높은 결합 친화성 및 다른 유리한 생물학적 성질을 보유하도록 항체를 인간화하는 것도 중요하다. 이 목적을 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따라, 모 서열 및 인간화 서열의 3차원적 모델을 이용하여 모 서열 및 다양한 이상적 인간화 생성물의 분석 방법으로 인간화 항체를 제조한다. 3차원적 이뮤노글로불린 모델은 통상적으로 당업자에게 이용되고 있고 공지되어 있다. 선택된 후보 이뮤노글로불린 서열의 가능한 3차원적 입체구조를 설명하고 보여주는 컴퓨터 프로그램을 이용할 수 있다. 이 디스플레이의 정밀검사는 후보 이뮤노글로불린 서열의 기능화에 있어서 잔기의 가능한 역할 분석, 즉 항원에 대한 후보 이뮤노글로불린의 결합력에 영향을 주는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방법을 통해, FR 잔기는 원하는 항체 특성이 얻어지도록, 예를 들어 표적 항원에 대한 친화성이 증가되도록 수용 서열과 임포트 서열로부터 선별 및 조합될 수 있다. 통상적으로, 초가변 영역 잔기는 항원 결합에 영향을 주는 데 있어서 직접적으로 및 대부분 실질적으로 관여한다.

인간화 항-TAT 항체의 다양한 형태도 고려된다. 예를 들어, 인간화 항체는 경우에 따라 1종 이상의 세포독성제과 접합되어 면역접합체 (immunoconjugate)를 생성시키는 항체 단편, 예를 들어 Fab일 수 있다. 별법으로, 인간화 항체는 원형 IgG₁ 항체와 같은 원형 항체일 수 있다.

인간화에 대한 대안으로서, 인간 항체를 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 면역화시킬 때, 내재 이뮤노글로불린 생산이 없는 환경 하에서 인간 항체의 전체 레파토리를 생산할 수 있는 형질전환 동물 (예를 들어, 마우스)를 생산하는 것이 현재 가능하다. 예를 들어, 키메라 및 생식세포주 (germ-line) 돌연변이 마우스에서 항체 중쇄 연결 영역 (J_H) 유전자를 모두 결실시키면 내재 항체 생산이 완전히 억제된다고 기재된 바 있다. 인간 생식세포주 이뮤노글로불린 유전자 배열을 이러한 생식세포주 돌연변이 마우스에 도입하면 항원이 들어왔을 때 인간 항체가 생산될 것이다. 문헌 [Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551 (1993)], [Jakobovits et al., *Nature*, 362:255-258 (1993)], [Bruggemann et al., *Year in Immuno.* 7:33 (1993)], 미국 특허 제5,545,806호, 동 제5,569,825호, 동 제5,591,669호 (모두 겐파름 (GenPharm)의 특허임), 동 제5,545,807호 및 WO 97/17852를 참조한다.

별법으로, 파지 디스플레이 기술 [McCafferty et al., *Nature* 348:552-553 (1990)]을 이용하여 면역화되지 않은 공여자의 이뮤노글로불린 가변 (V) 도메인 유전자 레파토리로부터 인간 항체 및 항체 단편을 시험관내 생산할 수 있다. 이 기술에 따라, 항체 V 도메인 유전자를 M13 또는 fd와 같은 섬유상 박테리오파지의 메이저 또는 마이너 코트 단백질 유전자 내로 인-프레임 (in-frame)으로 클로닝하여 파지 입자의 표면 상에 기능적 항체 단편으로서 디스플레이한다. 섬유상 입자가 파지 게놈의 단일 가닥 DNA 카피를 함유하기 때문에, 항체의 기능성을 기초로 한 선별도 이 기능성을 보이는 항체를 코딩하는 유전자를 선별할 수 있게 한다. 따라서, 파지는 B-세포의 성질 중 일부 성질을 모방한다. 파지 디스플레이는 문헌 [Johnson, Kevin S. and Chiswell, David J., *Current Opinion in Structural Biology* 3:564-571 (1993)]에 기재된 바와 같이 다양한 형식으로 수행할 수 있다. V-유전자 단편의 여러 공급원을 파지 디스플레이에 사용할 수 있다. 클락슨 (Clackson) 등은 면역화된 마우스의 비장으로부터 유래된 V 유전자의 작은 무작위 조합 라이브러리로부터 다양한 항-옥사졸론 항체 어레이를 단리하였다 [*Nature*, 352:624-628 (1991)]. 면역화되지 않은 인간 공여자로부터 유래된 V 유전자의 레파토리를 제작할 수 있고, 다양한 항원 어레이 (자가 항원을 포함함)에 대한 항체를 문헌 ([Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991)] 또는 [Griffith et al., *EMBO J.* 12:725-734 (1993)])에 기재된 기술에 따라 본질적으로 단리할 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,565,332호 및 동 제5,573,905호를 참조한다.

상술한 바와 같이, 인간 항체는 시험관내 활성화된 B 세포에 의해서도 생성될 수 있다 (미국 특허 제5,567,610호 및 동 제5,229,275호 참조).

4. 항체 단편

특정 환경에서는 온전한 항체보다는 항체 단편을 사용하는 것이 유리하다. 보다 작은 크기의 단편은 빠른 제거 (clearance)를 허용하고 충실성 증양에 대한 접근을 개선할 수 있다.

항체 단편을 생성하기 위한 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이들 단편은 원형 항체의 단백질을 통해 유도된 것이었다 (예를 들어, 문헌 [Morimoto et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)] 및 [Brennan et al., Science, 229:81 (1985)] 참조). 그러나, 이들 단편은 현재 재조합 숙주 세포에 의해 직접 생산될 수 있다. Fab, Fv 및 ScFv 항체 단편은 모두 이. 콜라이에서 발현되어 이. 콜라이로부터 분비될 수 있으므로, 이들 항체 단편을 쉽게 대량으로 생산할 수 있다. 항체 단편은 상기에서 논의한 항체 파지 라이브러리로부터 단리할 수 있다. 별법으로, Fab'-SH 단편은 이. 콜라이로부터 직접 회수할 수 있고, 화학적으로 커플링시켜 F(ab')₂ 단편을 형성할 수 있다 [Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)]. 다른 접근법에 따르면, F(ab')₂ 단편은 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접 단리할 수 있다. 셀비지 (salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하며 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 미국 특허 제5,869,046호에 기재되어 있다. 항체 단편을 생성하기 위한 기타 기술은 당업자에게는 명백할 것이다. 다른 실시양태에서, 선택된 항체는 단쇄 Fv 단편 (scFv)이다. WO 93/16185, 미국 특허 제5,571,894호 및 동 제5,587,458호를 참조한다. Fv 및 sFv는 불변 영역이 없고 원형 결합 부위가 있는 유일한 단편이므로, 생체내에서 사용되는 동안의 비특이적 결합을 감소시키는데 적합하다. sFv 용합 단백질은 sFv의 아미노-말단 또는 카르복시-말단에서 이펙터 단백질의 용합이 일어나도록 제작할 수 있다. 상기 문헌 [Antibody Engineering, ed. Borrebaeck]을 참조한다. 또한, 이러한 항체 단편은 예를 들어 미국 특허 제5,641,870호에 기재된 바와 같이 "선형 항체"일 수 있다. 이러한 선형 항체 단편은 단일특이적이거나 이중특이적일 수 있다.

5. 이중특이적 항체

이중특이적 항체는 2종 이상의 상이한 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 항체이다. 예시적 이중특이적 항체는 본 명세서에 기재된 TAT 단백질의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이러한 항체들 중 다른 것들에서는 TAT 결합 부위가 다른 단백질에 대한 결합 부위와 함께 조합될 수 있다. 별법으로, 항-TAT 아아암 (arm)은 T-세포 수용체 분자 (예를 들어, CD3)와 같은 백혈구 상의 유발 분자, 또는 FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) 및 FcγRIII (CD16)와 같은 IgG (FcγR)에 대한 Fc 수용체에 결합하는 아아암과 조합되어 세포의 방어 메커니즘을 TAT-발현 세포에 집중시키고 국한시킬 수 있다. 이중특이적 항체를 사용하여 TAT를 발현하는 세포에 세포독성제를 국한시킬 수도 있다. 이들 항체들은 TAT-결합 아아암, 및 세포독성제 (예를 들어 사포린, 항-인터페론-α, 빈카 알칼로이드, 리신 A쇄, 메토티렉세이트 또는 방사성 동위원소 핵탄)에 결합하는 아아암을 갖는다. 이중 특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, F(ab')₂ 이중특이적 항체)으로 제조할 수 있다.

WO 96/16673에는 이중특이적 항-ErbB2/항-FcγRIII 항체가 기재되어 있고, 미국 특허 제5,837,234호에는 이중특이적 항-ErbB2/항-FcγRI 항체가 개시되어 있다. 이중특이적 항-ErbB2/Fcα항체는 WO98/02463에 기재되어 있다. 미국 특허 제5,821,337호에는 이중특이적 항-ErbB2/항-CD3 항체가 개시되어 있다.

이중특이적 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 통상적으로, 전장 이중특이적 항체의 생산은 2개의 이뮤노글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시발현을 바탕으로 하며, 여기서 2개의 쇠는 상이한 특이성을 갖는다 [Millstein et al., Nature, 305: 537-539 (1983)]. 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 분류로 인해, 이들 하이브리도마 (퀴드로마)는 10가지 상이한 항체 분자의 잠재적 혼합물을 생산하며, 이중 하나만이 올바른 이중특이적 구조를 갖는다. 통상적으로 친화성 크로마토그래피 단계를 통해 올바른 분자의 정제는 다소 번거롭고, 생산 수율이 낮다. 유사한 방법이 WO 93/08829 및 문헌 [Traunecker et al., EMBO J., 10: 3655-3659 (1991)]에 개시되어 있다.

다른 접근법에 따라, 원하는 결합 특이성을 갖는 항체의 가변 도메인 (항체-항원 결합 부위)을 이뮤노글로불린 불변 도메인 서열에 융합시킨다. 이러한 융합은 힌지, C_H2 및 C_H3 영역의 적어도 일부를 포함하는 Ig 중쇄 불변 도메인과의 융합이 바람직하다. 융합체 중 적어도 하나에 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (C_H1)이 존재하는 것이 바람직하다. 이뮤노글로불린 중쇄 융합체를 코딩하는 DNA, 및 원한다면 이뮤노글로불린 경쇄를 코딩하는 DNA를 별도의 발현 벡터에 삽입하고, 적합한 숙주 유기체에 동시 형질감염시킨다. 이것은 제작에 사용되는 3종의 폴리펩티드 쇠의 동일하지 않은 비율이 원하는 이중특이적 항체의 최적 수율을 제공하는 실시양태에서 3종의 폴리펩티드 단편의 상호 비율을 조

절하는 데 있어서 보다 높은 유연성을 제공한다. 그러나, 비율이 같은 2종 이상의 폴리펩티드 쇠가 높은 수율로 발현되거나 상기 비율이 원하는 폴리펩티드 쇠 조합의 수율에 별로 영향을 주지 않는 경우, 2종 또는 3종의 폴리펩티드 쇠에 대한 코딩 서열을 단일 발현 벡터에 삽입할 수 있다.

이러한 접근법의 바람직한 실시양태에서, 이종특이적 항체는 한 아암에 있는, 제1 결합 특이성을 나타내는 하이브리드 이뮤노글로불린 중쇄, 및 다른 아암에 있는 (제2의 결합 특이성을 제공하는) 하이브리드 이뮤노글로불린 중쇄-경쇄 쌍으로 구성되어 있다. 이종특이적 분자의 절반에만 이뮤노글로불린 경쇄가 존재하면 쉽게 분리되기 때문에, 이러한 비대칭 구조는 원치않는 이뮤노글로불린 쇠 조합으로부터 원하는 이종특이적 화합물을 쉽게 분리할 수 있게 한다는 것이 밝혀졌다. 이 접근법은 WO 94/04690에 기재되어 있다. 이종특이적 항체를 생산하기 위한 보다 상세한 내용은 예를 들어 문헌 [Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 121: 210 (1986)]을 참조한다.

미국 특허 제5,731,168호에 개시된 다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자 사이의 경계면을 조작하여 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이종이량체의 비율(%)을 최대화할 수 있다. 바람직한 경계면은 C_H3 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 이 방법에서는 제1 항체 분자의 경계면으로부터 1개 이상의 작은 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체한다. 큰 아미노산 측쇄를 작은 아미노산 측쇄 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체함으로써 큰 측쇄에 대해 동일하거나 유사한 크기의 보충 "공동 (cavity)"을 제2 항체 분자의 경계면에 생성시킨다. 이는 이종이량체의 수율을 동종이량체와 같은 다른 원치 않는 최종-생성물의 수율 보다 증가시키는 메카니즘을 제공한다.

이종특이적 항체에는 가교결합된 항체 또는 "이종접합체" 항체가 포함된다. 예를 들어, 이종접합체 항체들 중 하나는 아비딘에 커플링시키고 다른 하나는 바이오틴에 커플링시킬 수 있다. 이러한 항체들은 예를 들어 면역계 세포를 원치않는 세포에 표적화시키는 데 사용하도록 제안된 바 있고 (미국 특허 제4,676,980호), HIV 감염의 치료용으로도 제안된 바 있다 (WO 91/00360, WO 92/200373 및 EP 03089). 이종접합체 항체는 임의의 편리한 가교결합 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 적합한 가교결합제는 당업계에 공지되어 있고, 다수의 가교결합 기술과 함께 미국 특허 제4,676,980에 기재되어 있다.

항체 단편으로부터 이종특이적 항체를 생성하는 기술은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 화학적 결합을 이용하여 이종특이적 항체를 제조할 수 있다. 문헌 [Brennan et al., *Science* 229:81 (1985)]에는 원형 항체를 단백질 가수분해시켜 F(ab')₂ 단편을 생성하는 방법이 기재되어 있다. 이러한 단편은 디티올 착화제인 소듐 아르세니트의 존재하에 환원되어 인접한 디티올을 안정화하고 분자간 디설피드 형성을 방해한다. 그 후에, 생성된 Fab' 단편을 티오니트로벤조에이트 (TNB) 유도체로 전환시켰다. 그 후에, Fab'-TNB 유도체 중 하나를 메르캅토에틸아민을 사용하여 환원시킴으로써 Fab'-티올로 재전환시키고 동몰량의 다른 Fab'-TNB 유도체와 혼합하여 이종특이적 항체를 형성시켰다. 생성된 이종특이적 항체는 효소의 선택적 고정화를 위한 물질로 사용할 수 있다.

과학기술의 발전으로 인해 이. 콜라이로부터 Fab'-SH 단편을 직접 회수하여 화학적으로 결합시킴으로써 이종특이적 항체를 형성시킬 수 있게 되었다. 문헌 [Shalaby et al., *J. Exp. Med.* 175:217-225 (1992)]에는 완전한 인간화 이종특이적 항체 F(ab')₂ 분자의 생산이 기재되어 있다. 각각의 Fab' 단편은 이. 콜라이로부터 별도 분리되었으며 시험관내 지정된 화학적 커플링 방법을 통해 연결하여 이종특이적 항체를 형성시켰다. 이와 같이 형성된 이종특이적 항체는 ErbB2 수용체를 과발현하는 세포 및 정상적인 인간 T 세포와 결합할 수 있을 뿐 아니라, 인간 유방 종양 표적에 대한 인간 세포독성 림프구의 용해 활성을 유발할 수도 있었다.

또한, 재조합 세포 배양물로부터 이종특이적 항체 단편을 직접 만들고 단리하는 다양한 기술이 기재된 바 있다. 예를 들어, 루이신 지퍼를 사용하여 이종 특이적 항체를 제조하였다 [Kostelny et al., *J. Immunol.* 148(5):1547-1553 (1992)]. 유전자 융합을 통해, Fos 및 Jun 단백질로부터의 루이신 지퍼 펩티드를 2종의 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결하였다. 항체 동종이량체의 힌지 영역을 환원시켜 단량체를 형성한 다음, 재산화시켜 항체 이종이량체를 형성시켰다. 또한, 이 방법은 항체 동종이량체를 생산하기 위한 방법으로 이용할 수도 있다. 문헌 [Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)]에 기재된 "디아바디 (diabody)" 기술은 이종특이적 항체 단편을 제조하는 별법의 메카니즘을 제공한다. 이 단편은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인 (V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함하는데, 이 링커는 너무 짧아서 동일한 쇠 상의 상기 두 도메인을 페어링시킬 수 없다. 따라서, 한 단편의 V_H 및 V_L 도메인은 또 다른 단편의 상보적인 V_H 및 V_L 도메인과 쌍을 이루어, 2개의 항원 결합 부위를 형성한다. 단쇄 Fv (sFv) 이량체를 사용하여 이종특이적 항체 단편을 만드는 다른 방법이 또한 보고되었다 (문헌 [Gruber et al., *J. Immunol.* 152:5368 (1994)] 참조).

항체가 2를 초과하는 항체도 고려된다. 예를 들어, 삼중특이적 항체도 제조할 수 있다 [Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991)].

6. 이중접합체 항체

이중접합체 항체도 본 발명의 범위에 포함된다. 이중접합체 항체는 2개의 공유결합된 항체로 구성된다. 이러한 항체는 예를 들어 면역계 세포를 원하지 않는 세포에 표적화시키기 위해 (미국 특허 제4,676,980호), HIV 감염의 치료를 위해 (WO 91/00360, WO 92/200373 및 EP 03089) 제안되었다. 이중접합체 항체는 가교결합제를 사용하는 방법을 포함하여 합성 단백질 화학에 공지된 방법을 이용하여 시험관내에서 제조할 수 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 면역독소는 디설피드 교환 반응을 이용하거나 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써 제조할 수 있다. 상기 목적에 적합한 시약의 예로는 이미노티올레이트 및 메틸-4-메르캅토부티르이미데이트, 및 미국 특허 제4,676,980호 등에 개시된 시약 등이 있다.

7. 다가 항체

다가 항체는 2가 항체보다 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 더 빠르게 내부화될 수 있고(있거나) 이화될 수 있다. 본 발명의 항체는 항원 결합 부위가 3개 이상인 다가 항체 (IgM 클래스 이외의 다른 클래스; 예를 들어 4가 항체)일 수 있는데, 이러한 다가 항체는 항체의 폴리펩티드 쇄를 코딩하는 핵산의 재조합 발현을 통해 쉽게 생산될 수 있다. 다가 항체는 이량체화 도메인 및 3개 이상의 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 바람직한 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 힌지 영역으로 구성되어 있거나 이를 포함한다. 이 시나리오에서, 항체는 Fc 영역, 및 이 영역의 아미노-말단에 있는 3개 이상의 항원 결합 부위를 포함할 것이다. 본원의 바람직한 다가 항체는 3개 내지 약 8개, 바람직하게는 4개의 항원 결합 부위로 구성되어 있거나 이를 포함한다. 상기 다가 항체는 1개 이상의 폴리펩티드 쇄 (바람직하게는 2개의 폴리펩티드 쇄)를 포함하는데, 여기서 상기 폴리펩티드 쇄는 2개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드 쇄는 VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc를 포함할 수 있는데, 여기서 VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 한 폴리펩티드 쇄이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩티드를 나타내고, n은 0 또는 1이다. 예를 들어, 폴리펩티드 쇄는 VH-CH1-가요성 링커-VH-CH1-Fc 영역 쇄; 또는 VH-CH1-VH-CH1-Fc 영역 쇄를 포함할 수 있다. 본원의 다가 항체는 바람직하게는 2개 이상 (및 바람직하게는 4개)의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 본원의 다가 항체는 예를 들어 약 2개 내지 약 8개의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본원에서 고려되는 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드는 경쇄 가변 도메인을 포함하고 경우에 따라서는 CL 도메인을 추가로 포함한다.

8. 이펙터 기능 조작

이펙터 기능에 대해 본 발명의 항체를 변형하여 예를 들어 항체의 항원-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 및(또는) 보체-의존성 세포독성 (CDC)를 강화시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는 항체의 Fc 영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 도입함으로써 달성할 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 시스템인 잔기를 Fc 영역에 도입하여 이 영역내 쇄간 디설피드 결합을 형성시킬 수 있다. 이와 같이 생성된 동종이량체 항체는 개선된 내부화 능력 및(또는) 증가된 보체-매개 세포 사멸 및 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 가질 수 있다. 문헌 ([Caron et al., J. Exp Med., 176:1191-1195 (1992)] 및 [Shopes, J. Immunol., 148:2918-2922 (1992)])을 참조한다. 또한, 문헌 [Wolff et al. Cancer Research, 53: 2560-2565 (1993)]에 기재된 이중이관능성 가교-링커를 사용하여 항종양 활성이 증대된 동종이량체 항체를 제조할 수 있다. 별법으로, 이중의 Fc 영역을 갖는 항체를 조작하여 보체에 의한 용해능 및 ADCC 능력을 증대시킬 수 있다. 문헌 [Stevenson et al., Anti-Cancer Drug Design, 3:219-230 (1989)]을 참조한다. 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 샬비지 수용체 결합 에피토프를 예를 들어 미국 특허 제5,739,277호에 기재된 바와 같이 항체 (특히, 항체 단편)에 혼입시킬 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "샬비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자 (예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 의미한다.

9. 면역접합체

또한, 본 발명은 세포독성제, 예를 들어 화학요법제, 성장억제제, 독소 (예를 들어 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소 또는 그의 단편) 또는 방사성 동위원소 (즉, 방사성접합체)와 결합된 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다.

상기 면역접합체의 생성에 유용한 화학요법제는 위에 기재되어 있다. 사용될 수 있는 효소적으로 활성인 독소 및 그의 단편에는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 쇄 (슈도모나스 애틀루기노사 (*Pseudomonas*

aeruginosa) 유래), 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디 (*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 파이톨라카 아메리카나 (*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아 (*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 (*Saponaaria officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테세네스가 포함된다. 여러 방사성핵종을 방사성접합된 항체의 제조에 이용할 수 있다. 예에는 ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y 및 ^{186}Re 가 포함된다. 다양한 이관능성 단백질-커플링제, 예를 들어 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올)프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체(예를 들어, 디메틸 아디프이미데이트 HCL), 활성 에스테르(예를 들어, 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드(예를 들어, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들어, 비스(p-아지도벤조일)헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들어, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들어, 톨루엔 2,6-다이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들어, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 항체와 세포독성제의 접합체를 만든다. 예를 들어, 문헌 (Vitetta et al., *Science*, 238:1098 (1987))에 기재된 바와 같이 리신 면역독소를 제조할 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 방사성핵종과 항체를 접합시키는 전형적인 킬레이팅제이다(WO 94/11026을 참조함).

항체 및 1종 이상의 소분자 독소 (예컨대, 칼리케아미신, 메이탄시노이드, 트리코텐 및 CC1065, 및 독성을 나타내는 이들 독소의 유도체)로 구성된 접합체도 본원에서 고려된다.

메이탄신 및 메이탄시노이드

한 실시양태에서, 본 발명의 항-TAT 항체 (전장 또는 단편)는 하나 이상의 메이탄시노이드 분자에 접합된다.

메이탄시노이드는 튜블린 중합을 억제하는 작용을 하는 유사분열 억제제이다. 메이탄신은 동아프리카산 관목 메이테누스 세라타 (*Maytenus serrata*)로부터 처음 분리되었다 [미국 특허 제3,896,111호]. 그 후, 특정 미생물도 메이탄시놀 및 C-3 메이탄시놀 에스테르와 같은 메이탄시노이드를 생산하는 것으로 밝혀졌다 [미국 특허 제4,151,042호]. 합성 메이탄시놀, 그의 유도체 및 동족체는 예를 들면, 미국 특허 제4,137,230호; 동 제4,248,870호; 동 제4,256,746호; 동 제4,260,608호; 동 제4,265,814호; 동 제4,294,757호; 동 제4,307,016호; 동 제4,308,268호; 동 제4,308,269호; 동 제4,309,428호; 동 제4,313,946호; 동 제4,315,929호; 동 제4,317,821호; 동 제4,322,348호; 동 제4,331,598호; 동 제4,361,650호; 동 제4,364,866호; 동 제4,424,219호; 동 제4,450,254호; 동 제4,362,663호; 및 동 제4,371,533호 (이들 특허의 내용은 본 명세서에 포함되는 것으로 함)에 기재되어 있다.

메이탄시노이드-항체 접합체

메이탄신 및 메이탄시노이드의 치료율을 향상시키기 위한 시도로서, 메이탄신 및 메이탄시노이드를 종양 세포 항원과 특이적으로 결합하는 항체에 접합시켰다. 메이탄시노이드를 함유하는 면역접합체 및 그의 치료 용도는, 예를 들면 미국 특허 제5,208,020호; 동 제5,416,064호; 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1에 기재되어 있고, 이들 특허의 내용은 본 명세서에 포함되는 것으로 한다. 문헌 [Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623 (1996)]에는 인간 결장직장암에 대한 모노클로날 항체 C242에 연결된 메이탄시노이드 (DM1로 명명됨)를 포함하는 면역접합체가 기재되어 있다. 이러한 접합체는 배양된 결장암 세포에 대해 강력한 세포독성을 나타내는 것으로 밝혀졌고, 생체내 종양 성장 분석에서 항종양 활성을 나타내었다. 문헌 [Chari et al., *Cancer Research* 52:127-131 (1992)]에는 메이탄시노이드가 디술피드 링커를 통하여, 인간 결장암 세포주 상의 항원과 결합하는 쥐 항체 A7과 접합되어 있거나, 또는 HER-2/*neu* 온코진과 결합하는 또 다른 쥐 모노클로날 항체 TA.1과 접합되어 있는 면역접합체가 기재되어 있다. 이러한 TA.1-메이탄시노이드 접합체의 세포독성은, 세포 당 3×10^5 개의 HER-2 표면 항원을 발현하는 인간 유방암 세포주 SK-BR-3 상에서 시험관내 시험하였다. 이러한 접합체 약물은 자유 메이탄시노이드 약물과 유사한 정도의 세포독성을 나타내었는데, 이때 세포독성은 항체 분자 당 메이탄시노이드 분자의 수를 증가시킴으로써 강화시킬 수 있었다. A7-메이탄시노이드 접합체는 마우스에서 낮은 전신 세포독성을 보였다.

항-TAT 폴리펩티드 항체-메이탄시노이드 접합체 (면역접합체)

항-TAT 항체-메이탄시노이드 접합체는 상기 항체나 메이탄시노이드 분자의 생물학적 활성을 그다지 저하시키지 않으면서 항-TAT 항체를 메이탄시노이드 분자에 화학적으로 결합시킴으로써 제조한다. 한 분자의 독소/항체조차도 메이탄시노이드가 결합되어 있지 않은 항체를 사용할 때보다 세포독성을 상승시킬 것으로 예상되었다 하더라도, 항체 당 결합되어 있는 평균 3-4개의 메이탄시노이드 분자는 항체의 기능 또는 용해성에 부정적인 영향을 주지 않으면서 표적 세포의 세포독성을 상승시키는 효과를 나타내었다. 메이탄시노이드는 당분야에 널리 공지되어 있고, 공지된 기술에 의해 합성되거나

천연 공급원으로부터 단리될 수 있다. 적합한 메이탄시노이드는 예를 들어, 미국 특허 제5,208,020호, 및 위에서 언급한 다른 특허 및 비특허 공보에 기재되어 있다. 바람직한 메이탄시노이드는 메이탄시놀, 및 방향족 환이 변형되거나 메이탄시놀 분자의 다른 위치에서 변형된 메이탄시놀 유사체, 예를 들면 각종 메이탄시놀 에스테르이다.

항체-메이탄시노이드 접합체를 제조하는 것으로 당분야에 공지된 많은 연결 기가 있으며, 이 연결기에는, 예를 들면 미국 특허 제5,208,020호 또는 EP 특허 제0 425 235 B1호 및 문헌 [Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992)] 에 기재된 것이 포함된다. 이러한 연결 기에는 상기 언급된 특허에 기재된 바와 같은, 디술폰드 기, 티오에테르 기, 산 불안정 기, 광불안정 기, 펩티다제 불안정 기 또는 에스테라제 불안정 기가 포함되는데, 디술폰드 및 티오에테르 기가 바람직하다.

상기 항체와 메이탄시노이드의 접합체는 각종 이관능성 단백질 커플링제, 예를 들면 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트, 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이관능성 유도체 (예: 디메틸 아디피메이트 HCL), 활성 에스테르 (예: 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예: 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예: 비스 (p-아지도벤조일)헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예: 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예: 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물 (예: 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 만들 수 있다. 특히 바람직한 커플링제에는 디술폰드 연결을 제공하는 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP) [Carlsson et al., Biochem. J. 173:723-737 (1978)] 및 N-숙신이미딜-4-(2-피리딜티오) 펜타노에이트 (SPP)가 포함된다.

링커는 연결 유형에 따라서, 각종 위치에서 메이탄시노이드 분자에 부착될 수 있다. 예를 들면, 에스테르 연결은 통상적인 커플링 기술을 이용하여, 히드록실기와 반응시켜 형성할 수 있다. 이 반응은 히드록실기가 있는 C-3 위치, 히드록시메틸로 변형된 C-14 위치, 히드록실기로 변형된 C-15 위치, 및 히드록실기가 있는 C-20 위치에서 일어날 수 있다. 바람직한 실시양태에서는, 이러한 연결은 메이탄시놀 또는 메이탄시놀 동족체의 C-3 위치에서 형성된다.

칼리케아미신

또 다른 대상 면역접합체는 하나 이상의 칼리케아미신 분자에 접합되어 있는 항-TAT 항체를 포함한다. 항생제 중 칼리케아미신 패밀리는 서브-피코몰 농도에서 이중 가닥 DNA를 절단할 수 있다. 칼리케아미신 패밀리의 접합체를 제조하는 것에 대해서는 미국 특허 제5,712,374호, 동 제5,714,586호, 동 제5,739,116호, 동 제5,767,285호, 동 제5,770,701호, 동 제5,770,710호, 동 제5,773,001호, 동 제5,877,296호 (모두 아메리칸 시아나미드사의 특허임)을 참조한다. 사용될 수 있는, 칼리케아미신의 구조적 동족체에는 γ_1^I , α_2^I , α_3^I , N-아세틸- γ_1^I , PSAG 및 Θ_1^I 이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다 (Hinman et al. Cancer Research 53: 3336-3342 (1993), Lode et al. Cancer Research 58: 2925-2928 (1998); 상기 미국 특허는 모두 아메리칸 시아나미드사의 특허임). 항체와 접합시킬 수 있는 또 다른 항-종양 약물은 안티플레이트인 QFA이다. 칼리케아미신과 QFA 둘 다에 세포내 작용 부위가 있고, 이들은 원형질막을 쉽게 통과하지 못한다. 그러므로, 항체에 의해 매개되는 내재화를 통해 이들 약물을 세포내로 흡수시키면 이들의 세포독성 효과가 크게 상승된다.

기타 세포독성제

본 발명의 항-TAT 항체에 접합시킬 수 있는 다른 항종양제에는 BCNU, 스트렙타조이신, 빈크리스틴 및 5-플루오로우라실, 미국 특허 제5,053,394호, 제5,770,710호에 기재된, 총체적으로 LL-E33288 결합체로 공지된 작용제 군뿐만 아니라 에스피라미신 (미국 특허 제5,877,296호)이 포함된다.

사용할 수 있는 효소 활성 독소 및 그의 단편에는 디프테리아 A쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A쇄 (슈도모나스 에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*)로부터 유래함), 리신 A쇄, 아브린 A쇄, 모데신 A쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이 (*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 파이토라카 아메리카나 단백질 (PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아 (*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 (*Saponaire officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센이 포함된다 (1993년 10월 28일 공개된 WO 93/21232 참조).

본 발명은 항체와, 핵분해 활성을 나타내는 화합물 (예를 들어, 리보뉴클레아제, 또는 데옥시리보뉴클레아제와 같은 DNA 엔도뉴클레아제; DNase) 사이에 형성된 면역접합체도 고려한다.

종양의 선별적 파괴를 위해, 항체는 방사성이 높은 원자를 포함할 수 있다. 각종 방사성 동위원소를 사용하여 방사성 동위원소와 결합된 항-TAT 항체를 생성할 수 있다. 방사성 동위원소의 예에는 At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소가 포함된다. 접합체를 진단에 사용하는 경우, 접합체는 신티그람 촬영 연구용 방사성 원자, 예를 들어 tc^{99m} 또는 I¹²³, 또는 핵자기 공명 (NMR) 조영술 (자기 공명 조영술 (MRI)로도 알려져 있음)용 스펙트럼 표지, 예컨대, 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

방사성 표지 또는 기타 표지는 공지된 방법으로 접합체에 도입시킬 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 생합성하거나, 예컨대 수소 대신에 불소-19를 수반하는 적당한 아미노산 전구체를 사용하는 화학적 아미노산 합성으로 합성할 수 있다. tc^{99m} 또는 I¹²³, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸ 및 In¹¹¹과 같은 표지는 시스테인 잔기를 통해 펩티드에 부착할 수 있다. 이트륨-90은 라이신 잔기를 통해 부착할 수 있다. IODOGEN 방법 (Fraker et al (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57)을 이용하여 요오드-123을 도입시킬 수 있다. 다른 방법은 문헌 ["Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989)]에 자세히 기재되어 있다.

항체와 세포독성제로 구성된 접합체는 각종 이관능성 단백질 커플링제, 예를 들면 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트, 이미노티올란 (IT), 이미도 에스테르의 이관능성 유도체 (예: 디메틸 아디피데이트 HCL), 활성 에스테르 (예: 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예: 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예: 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예: 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예: 툴루엔 2,6-디아소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물 (예: 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 만들 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 문헌 [Vitetta et al. Science 238:1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 탄소-14-표지 1-이소티오시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체와 방사성 뉴클레오티드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트제이다 (WO 94/11026 참조). 링커는 세포내에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산불안정 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광-불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디술피드 함유 링커가 사용될 수 있다 (Chari et al. Cancer Research 52:127-131 (1992); 미국 특허 제5,208,020호).

별법으로, 항-TAT 항체 및 세포독성제를 포함하는 융합 단백질은, 예를 들면 재조합 기술 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. DNA의 길이는 서로 인접해 있는 접합체의 두 부위, 또는 접합체의 원하는 성질을 파괴하지 못하는 링커 펩티드를 코딩하는 영역에 의해 분리되어 있는 접합체의 두 부위를 코딩하는 각 영역을 포함할 수 있다.

또 다른 실시양태에서는, 항체를 종양 예비표적화에 이용하기 위하여 "수용체" (예: 스트렙타비딘)에 결합시킬 수 있는데, 이러한 항체-수용체 접합체를 환자에게 투여한 다음, 킬레이팅제를 사용하여 순환계로부터 결합되어 있지 않은 접합체를 제거한 후, 세포독성제 (예: 방사성 뉴클레오티드)에 접합되는 "리간드" (예: 아비딘)를 투여한다.

10. 이뮤노리포솜

본 명세서에 개시된 항-TAT 항체를 이뮤노리포솜으로 제제화할 수도 있다. "리포솜"은 약물을 포유동물에게 전달하는데 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및(또는) 계면활성제로 구성된 작은 소포체이다. 리포솜의 구성성분은 통상적으로 생물막의 지질 배열과 유사한 이중층 형성 배열로 배열되어 있다. 이 항체를 포함하는 리포솜은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 문헌 [Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980); 및 미국 특허 제4,485,045호 및 동 제4,544,545호; 및 1997년 10월 23일 공개된 WO 97/38731]에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 순환 시간이 증가된 리포솜은 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다.

특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 함유하는 지질 조성물을 사용하여 역상 증발법에 의해 생성할 수 있다. 정해진 공극 크기의 필터를 통해 리포솜을 밀어내어 소정의 직경을 갖는 리포솜을 수득한다. 문헌 [Martin et al., J. Biol. Chem., 257:286-288 (1982)]에 기재된 바와 같이 디술피드-상호교환 반응을 통해 본 발명의 항체의 Fab' 단편을 리포솜에 접합시킬 수 있다. 임의로, 화학요법제를 리포솜내에 포함시킨다 (문헌 [Gabizon et al., J. National Cancer Inst., 81(19):1484 (1989)] 참조).

B. TAT 결합 올리고펩티드

본 발명의 TAT 결합 올리고펩티드는 바람직하게는 특히 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드에 결합하는 올리고펩티드이다. TAT 결합 올리고펩티드는 공지된 올리고펩티드 합성 방법을 이용하여 화학적으로 합성하거나 재조합 기술을 이용하여 제조 및 정제할 수 있다. TAT 결합 올리고펩티드는 일반적으로 아미노산 약 5개 이상의 길이, 또는 아미노산 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 76개, 77개, 78개, 79개, 80개, 81개, 82개, 83개, 84개, 85개, 86개, 87개, 88개, 89개, 90개, 91개, 92개, 93개, 94개, 95개, 96개, 97개, 98개, 99개 또는 100개 이상의 길이이며, 이 올리고펩티드는 바람직하게는 특히 본원에 기재된 바와 같은 TAT 폴리펩티드에 결합할 수 있다. TAT 결합 올리고펩티드는 잘 알려진 기술을 이용하여 과도한 실험 없이 확인할 수 있다. 이에 대하여, 당업계에 잘 알려진 폴리펩티드 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고펩티드에 대하여 올리고펩티드 라이브러리를 스크리닝하는 기술을 유의한다 (예를 들어, 미국 특허 제5,556,762호, 동 제5,750,373호, 동 제4,708,871호, 동 제4,833,092호, 동 제5,223,409호, 동 제5,403,484호, 동 제5,571,689호, 동 제5,663,143호; 및 문헌 [PCT Publication Nos. WO 84/03506 및 WO84/03564; Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81:3998-4002 (1984); Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82:178-182 (1985); Geysen et al., in Synthetic Peptides as Antigens, 130-149 (1986); Geysen et al., J. Immunol. Meth., 102:259-274 (1987); Schoofs et al., J. Immunol., 140:611-616 (1988), Cwirla, S. E. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378; Lowman, H.B. et al. (1991) Biochemistry, 30:10832; Clackson, T. et al. (1991) Nature, 352: 624; Marks, J. D. et al. (1991), J. Mol. Biol., 222:581; Kang, A.S. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363 및 Smith, G. P. (1991) Current Opin. Biotechnol., 2:668] 참조).

이에 대하여, 박테리오파지 (파지) 디스플레이는 잘 알려진 기술이며, 이 기술로 큰 규모의 올리고펩티드 라이브러리를 스크리닝하여 폴리펩티드 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 라이브러리의 구성원을 확인할 수 있다. 파지 디스플레이는 변이체 폴리펩티드가 박테리오파지 입자의 표면상의 코트 단백질에 대한 융합 단백질로서 나타나는 기술이다 (Scott, J.K. and Smith, G. P. (1990) Science 249: 386). 파지 디스플레이의 유용성은 선택적으로 랜덤화된 단백질 변이체 (또는 랜덤하게 클로닝된 cDNA)의 큰 라이브러리가 높은 친화성을 갖는 표적 분자에 결합하는 서열들에 대하여 빠르고 효과적으로 정렬될 수 있다는 사실에 있다. 파지상의 펩티드 (Cwirla, S. E. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378) 또는 단백질 (Lowman, H.B. et al. (1991) Biochemistry, 30:10832; Clackson, T. et al. (1991) Nature, 352: 624; Marks, J. D. et al. (1991), J. Mol. Biol., 222:581; Kang, A.S. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363) 라이브러리의 디스플레이는 특이적인 결합 특성을 갖는 것에 대하여 수백만의 폴리펩티드 또는 올리고펩티드를 스크리닝하기 위해 사용되어 왔다 (Smith, G. P. (1991) Current Opin. Biotechnol., 2:668). 랜덤 돌연변이의 파지 라이브러리를 정렬시키는 것은 다수의 변이체를 제조하여 증식시키는 전략, 표적 수용체를 사용하여 친화성 정제하는 방법, 및 결합 증가의 결과를 평가하는 수단을 필요로 한다 [미국 특허 제5,223,409호, 동 제5,403,484호, 동 제5,571,689호 및 동 제5,663,143호].

대부분의 파지 디스플레이 방법이 섬유상 파지를 이용하지만, 램다형 파지 디스플레이 시스템 (WO 95/34683; U.S. 5,627,024), T4 파지 디스플레이 시스템 (Ren, Z-J. et al. (1998) Gene 215:439; Zhu, Z. (1997) CAN 33:534; Jiang, J. et al. (1997) can 128:44380; Ren, Z-J. et al. (1997) CAN 127:215644; Ren, Z-J. (1996) Protein Sci. 5:1833; Efimov, V. P. et al. (1995) Virus Genes 10:173) 및 T7 파지 디스플레이 시스템 (Smith, G. P. and Scott, J.K. (1993) Methods in Enzymology, 217, 228-257; U.S. 5,766,905)이 또한 알려져 있다.

현재까지 기본적인 파지 디스플레이 개념에 대한 많은 다른 개선 및 변형이 개발되어 왔다. 이러한 개선은 선택된 표적 분자에 결합하는 펩티드 라이브러리를 스크리닝하는 디스플레이 시스템의 능력 및 목적하는 특성에 대하여 이러한 단백질을 스크리닝하는 능력으로 기능성 단백질을 나타내는 능력을 증대시켰다. 파지 디스플레이 반응에 대한 조합 반응 장치가 개발되었으며 (WO 98/14277), 파지 디스플레이 라이브러리를 이용하여 이분자 상호작용 (WO 98/20169; WO 98/20159) 및 억제된 나선 펩티드의 특성 (WO 98/20036)을 분석 및 조절하였다. WO 97/35196은 파지 디스플레이 라이브러리를, 리간드가 표적 분자에 결합하는 제1 용액과 친화성 리간드가 표적 분자에 결합하지 않는 제2 용액과 접촉시켜 친화성 리간드를 단리함으로써 결합 리간드를 선택적으로 단리하는 방법을 기재하고 있다. WO 97/46251은 친화성 정제된 항체를 사용하여 랜덤 파지 디스플레이 라이브러리를 바이오패닝 (biopanning)한 다음, 결합 파지를 단리하고, 이어서 마이크로플레이트 웰을 사용하는 마이크로패닝 방법에 의해 고 친화성 결합 파지를 단리하는 방법을 기재한다. 친화성 태그로서 스태필로코쿠스 아우레우스 단백질 A를 사용하는 것에 대하여 보고되었다 (Li et al. (1998) Mol Biotech., 9:187). WO 97/47314는 파지 디스플레이 라이브러리를 수 있는 조합 라이브러리를 이용하여 효소 특이성을 구별하는 기질 제외

라이브리의 이용을 기재하고 있다. 과지 디스플레이를 이용하여 디터전트 (detergent)로 사용하기에 적합한 효소를 선택하는 방법은 WO 97/09446에 기재되어 있다. 특이적 결합 단백질을 선택하는 다른 방법은 미국 특허 제5,498,538호, 동 제5,432,018호, 및 WO 98/15833에 기재되어 있다.

펩티드 라이브리를 생성하고 이러한 라이브리를 스크리닝하는 방법은 또한 미국 특허 제5,723,286호, 동 제5,432,018호, 동 제5,580,717호, 동 제5,427,908호, 동 제5,498,530호, 동 제5,770,434호, 동 제5,734,018호, 동 제5,698,426호, 동 제5,763,192호 및 동 제5,723,323호에 개시되어 있다.

C. TAT 결합 유기 분자

TAT 결합 유기 분자는 바람직하게는 특이적으로 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드에 결합하는, 본원에 정의된 올리고펩티드 또는 항체와는 다른 유기 분자이다. TAT 결합 유기 분자는 공지된 방법을 이용하여 확인하고, 화학적으로 합성할 수 있다 (예를 들어, PCT 공개 제WO 00/00823호 및 동 제WO 00/39585호를 참조한다). TAT 결합 유기 분자는 일반적으로 크기가 약 2000 달톤 미만이거나, 약 1500, 750, 500, 250 또는 200 달톤 미만이며, 잘 알려진 기술을 이용하여 불필요한 실험 없이도, 바람직하게는 특이적으로 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드에 결합할 수 있는 유기 분자를 확인할 수 있다. 이에 대하여, 폴리펩티드 표적에 결합할 수 있는 분자에 대하여 유기 분자 라이브리를 스크리닝하는 기술이 당업계에 잘 알려져 있음을 유의한다 (예를 들어, PCT 공개 제WO 00/00823호 및 동 제WO 00/39585호를 참조한다). TAT 결합 유기 분자는 예를 들어 알데히드, 케톤, 옥심, 히드라존, 세미카르바존, 카르바지드, 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민, N-치환된 히드라진, 히드라지드, 알콜, 에테르, 티올, 티오에테르, 디설피드, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 우레아, 카르바메이트, 카르보네이트, 케탈, 티오케탈, 아세탈, 티오아세탈, 아릴 할라이드, 아릴 술포네이트, 알킬 할라이드, 알킬 술포네이트, 방향족 화합물, 헤테로시클릭 화합물, 아닐린, 알켄, 알킨, 디올, 아미노 알콜, 옥사졸리딘, 옥사졸린, 티아졸리딘, 티아졸린, 엔아민, 술폰아미드, 에폭사이드, 아지리딘, 이소시아네이트, 술폰닐 클로라이드, 디아조 화합물 또는 산 클로라이드 등일 수 있다.

D. 원하는 특성을 갖는 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자의 스크리닝

TAT 폴리펩티드에 결합하는 항체, 올리고펩티드 및 유기 분자의 생성 기술은 상기에 기재되어 있다. 원한다면, 특정한 생물학적 특징을 나타내는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자를 추가로 선별할 수 있다.

본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자의 성장억제 효과는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, TAT를 내재적으로 발현하거나 TAT 유전자로 형질감염 후 TAT를 발현하는 세포를 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 적당한 종양 세포주 및 TAT-형질감염 세포를 다양한 농도의 본 발명의 항-TAT 모노클로날 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자로 수 일 (예컨대, 2-7일) 동안 처리하고 크리스탈 바이올렛 또는 MTT로 염색하거나 다른 몇몇 비색 측정 분석법으로 분석할 수 있다. 증식을 측정하는 또 다른 방법은 본 발명의 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자가 존재하거나 부재하는 조건 하에서 처리된 세포에 의한 ^3H -티미딘 흡수를 비교하는 것이다. 처리 후, 세포를 모으고 DNA로 혼입된 방사능의 양을 섬광계수기로 정량한다. 적당한 양성 대조구에는 선택된 세포주의 성장을 억제하는 것으로 알려진 성장억제 항체로 처리된 세포주가 포함된다. 생체내 종양 세포의 성장억제는 당분야에 알려진 다양한 방식으로 측정할 수 있다. 바람직하게는, 종양 세포는 TAT 폴리펩티드를 과발현하는 세포이다. 바람직하게는, 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자는 약 0.5 내지 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항체 농도에서 처리되지 않은 종양 세포와 비교할 때 약 25-100%, 보다 바람직하게는 약 30-100%, 훨씬 더 바람직하게는 약 50-100% 또는 70-100% 만큼 시험관내 또는 생체내에서 TAT-발현 종양 세포의 세포 증식을 억제할 것이다. 성장억제는 세포 배양물 중에서 약 0.5 내지 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 약 0.5 nM 내지 200 nM의 항체 농도에서 측정할 수 있는데, 이때 상기 성장억제는 종양 세포를 항체에 노출시키고 1-10일 후 측정한다. 체중 1 kg 당 약 1 μg 내지 약 100 mg의 항-TAT 항체가 투여될 때 항체의 1차 투여로부터 약 5일 내지 3개월, 바람직하게는 약 5일 내지 30일 이내에 종양 크기 또는 종양 세포의 증식이 감소되는 경우, 항체가 생체내에서 성장억제 효과를 나타낸다고 한다.

세포 사멸을 유도하는 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자를 선별하기 위해서, 예를 들어 프로피디움 요오다이드 (PI), 트립판 블루 또는 7AAD 흡수에 의해 나타나는 바와 같이, 막의 일체성이 손상된 정도를 대조구와 비교하여 평가할 수 있다. PI 흡수 분석은 보체 및 면역 이펙터 세포의 부재 하에 수행할 수 있다. TAT 폴리펩티드-발현 종양 세포는 배지 단독과 인큐베이션하거나 예컨대, 약 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 적당한 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자를 함유하는 배지와 인큐베이션한다. 상기 세포를 3일 동안 인큐베이션시킨다. 각 처리를 수행한 후, 세포를 수세하고 35mm 스트레이너-캡핑된 12 x 75 튜브 내로 등분하여 (튜브 당 1 ml, 처리 그룹 당 3 튜브) 세포 덩어리를 제거한다. 이어서, 튜브에 PI (10 g/ml)를 넣는다. FACSCAN (등록상표) 유동세포계수기와 FACSCONVERT (등록

상표) CellQuest 소프트웨어 (Becton Dickinson)를 사용하여 샘플을 분석할 수 있다. PI 흡수에 의해 측정된 바와 같이 통계학적 유의적 수준의 세포 사멸을 유도하는 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자를 세포 사멸 유도 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자로서 선별할 수 있다.

원하는 항체에 의해 결합된 TAT 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자를 스크리닝하기 위해, 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기재된 바와 같은 통상적인 교차-차단 분석을 수행할 수 있다. 이 분석은 시험 항체, 올리고펩티드 또는 다른 유기 분자가 공지된 항-TAT 항체와 동일한 부위 또는 에피토프에 결합하는 지를 알아보는 데 사용할 수 있다. 별법으로, 또는 추가적으로, 에피토프 맵핑은 당업계에서 공지된 방법으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 항체 서열은 알라닌 스캐닝과 같은 방법으로 돌연변이시켜 접촉 잔기를 확인할 수 있다. 돌연변이 항체는 먼저 폴리클로날 항체와의 결합에 대해 시험하여 적절하게 폴딩되는지를 확인한다. 다른 방법에서, TAT 폴리펩티드의 여러 영역에 상응하는 펩티드는 시험 항체와 함께, 또는 특성이 규명된 에피토프 또는 공지된 에피토프가 있는 항체 및 시험 항체와 함께 경쟁 분석에 사용할 수 있다.

E. 항체 의존적 효소에 의해 매개되는 전구약물 요법 (ADEPT)

본 발명의 항체는, 전구약물 (예: 펩티딜 화학요법제; WO 81/01145 참조)을 활성 항암제로 전환시키는 전구약물 활성화 효소에 항체를 접합시킴으로써, ADEPT에 사용할 수도 있다 [예를 들면, WO 88/07378 및 미국 특허 제4,975,278호 참조].

ADEPT에 유용한 면역접합체의 효소 성분에는, 전구약물보다 높은 활성의 세포독성 형태로 전환시키는 방식으로 전구약물에 작용할 수 있는 효소가 포함된다.

본 발명의 방법에 유용한 효소에는 포스페이트 함유 전구약물을 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 알칼리 포스파타제; 술페이트 함유 전구약물을 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 아릴술포타제; 무독성 5-플루오로시토신을 항암제인 5-플루오로우라실로 전환시키는 데 유용한 시토신 데아미나제; 펩티드 함유 전구약물을 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 프로테아제, 예를 들면, 세라티아 프로테아제, 썬모라이신, 서브틸리신, 카복시펩티다제 및 카텝신 (예: 카텝신 B 및 L); D-아미노산 치환체를 함유하는 전구약물을 전환시키는 데 유용한 D-알라닐카복시펩티다제; 글리코실화 전구약물을 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 탄수화물 절단 효소, 예를 들면, β -갈락토시다제 및 뉴라미니다제; β -락탐으로 유도체화된 약물을 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 β -락타마제; 및 아민 질소에서 페녹시아세틸 또는 페닐아세틸 기로 유도체화된 약물을 각각 자유 약물로 전환시키는 데 유용한 페니실린 아마이드제, 예를 들면, 페니실린 V 아마이드제 또는 페니실린 G 아마이드제가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 한편, 당분야에서 "아브자임 (abzyme)"으로도 공지되어 있는, 효소 활성을 나타내는 항체를 사용하여 본 발명의 전구약물을 자유 활성 약물로 전환시킬 수 있다 [Massey, Nature 328:457-458 (1987)]. 항체-아브자임 접합체를 본원에 기재된 바와 같이 제조하여 아브자임을 종양 세포 집단에 전달할 수 있다.

본 발명의 효소는 상기 논의된 헤테로-이관능성 가교결합체를 사용하는 것과 같이, 당분야에 널리 공지된 기술로 항-TAT 항체에 공유 결합시킬 수 있다. 또 다른 한편, 본 발명의 효소의 적어도 기능 활성 부위에 연결된 본 발명의 항체의 적어도 항원 결합 영역을 포함하는 융합 단백질은, 당분야에 널리 공지된 재조합 DNA 기술을 이용하여 제작할 수 있다 [Neuberger et al., Nature 312:604-608 (1984)].

F. 전장 TAT 폴리펩티드

본 발명은 본원에서 TAT 폴리펩티드로 불리는 폴리펩티드를 코딩하는 새로 확인 및 단리된 뉴클레오티드 서열도 제공한다. 구체적으로, 다양한 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 cDNA (부분 및 전장 cDNA)가 하기 실시예에 더 자세히 개시된 바와 같이 동정 및 단리되었다.

하기 실시예에 개시된 바와 같이 다양한 cDNA 클론을 ATCC에 기탁하였다. 이들 클론의 실제 뉴클레오티드 서열은 당분야의 통상적인 방법을 이용하여 기탁한 클론을 서열화함으로써 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예상 아미노산 서열은 당분야의 통상적인 기술을 이용하여 뉴클레오티드 서열로부터 결정될 수 있다. TAT 폴리펩티드 및 본 명세서에 기재된 코딩 핵산에 있어서, 몇몇 경우, 본 발명자들은 당시에 이용할 수 있는 서열 정보를 이용하여 확인할 수 있는 가장 좋은 리딩 프레임이 어떤 것인지를 찾았다.

G. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드 변이체

본 명세서에 기재되어 있는 항-TAT 항체 및 전장 천연 서열 TAT 폴리펩티드 외에, 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드 변이체를 제조할 수 있는 것으로 생각된다. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드 변이체는 적당한 뉴클레오티드 변화를 코딩 DNA에 도입하고(하거나) 원하는 항체 또는 폴리펩티드를 합성하여 제조할 수 있다. 당업자라면 글리코실화 부위의 수 또는 위치의 변화 또는 멤브레인 앵커링 특성의 변화와 같은 아미노산 변화가 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 번역후 프로세스를 변화시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다.

본 명세서에 기재되어 있는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 변이체는 예를 들어 미국 특허 제5,364,934호에 개시된 보존적 및 비보존적 돌연변이 기술 및 지침을 사용하여 제조할 수 있다. 변이는 천연 서열 항체 또는 폴리펩티드와 비교할 때 항체 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열이 변화된 항체 또는 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 임의로, 하나 이상의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 하나 이상의 도메인에서 하나 이상의 아미노산을 임의의 다른 아미노산으로 치환함으로써 변이시킨다. 어떤 아미노산 잔기가 원하는 활성에 유해한 효과를 주지 않으면서 삽입, 치환 또는 결실될 수 있는지는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 서열을 공지 상동 단백질 분자의 서열과 비교하고 상동성이 높은 영역에서 만들어진 아미노산 서열 변화의 수를 최소화함으로써 결정할 수 있다. 아미노산 치환은 하나의 아미노산을 유사한 구조 및(또는) 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 치환, 예를 들어 류신의 세린으로의 치환, 즉 아미노산의 보존적 치환의 결과일 수 있다. 삽입 또는 결실은 임의로 약 1 내지 5개의 아미노산에서 발생할 수 있다. 허용되는 변이는 서열 내에 아미노산을 체계적으로 삽입, 결실 또는 치환시키고, 전장 또는 성숙 천연 서열에 의해 나타나는 생성된 변이체의 활성을 시험함으로써 결정할 수 있다.

본원은 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 단편들을 제공한다. 예를 들어 전장 천연 항체 또는 단백질과 비교할 때, 이 단편들은 N-말단 또는 C-말단이 잘릴 수 있거나 내부 잔기가 결실될 수 있다. 몇몇 단편은 본 발명의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 원하는 생물학적 활성에 필수적이지 않은 아미노산 잔기를 갖지 않는다.

항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드 단편은 많은 통상의 기술 중 임의의 기술에 의해 제조할 수 있다. 원하는 펩티드 단편은 화학적으로 합성할 수 있다. 다른 방법은 효소적 분해 방법, 예를 들어 이 단백질을 특정 아미노산 잔기에 의해 정의되는 부위에서 단백질을 자르는 것으로 알려진 효소로 처리하거나 또는 이 DNA를 적합한 제한 효소로 잘라내고 원하는 단편을 단리함으로써 항체 또는 폴리펩티드 단편을 생성하는 것을 포함한다. 그러나, 또 다른 적합한 기술은 원하는 항체를 코딩하는 DNA 단편을 단리하고 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 증폭하는 것을 포함한다. DNA 단편의 원하는 말단부를 정의하는 올리고뉴클레오티드는 PCR에서 5' 및 3' 프라이머로 사용된다. 바람직하게는, 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 단편은 본 명세서에 개시된 천연 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드와 한가지 이상의 생물학적 및(또는) 면역학적 활성을 공유한다.

구체적인 실시양태에서, 목적물의 보존적 치환은 바람직한 치환이라는 표제로 표 6에 나타내었다. 이러한 치환에 의해 생물학적 활성이 변화하는 경우, 하기 표 6에서 치환예로서 명명되거나 아미노산 종류에 대해서 하기에서 보다 상세하게 설명된 보다 실질적인 변화를 도입하고 생성물을 스크리닝하였다.

[표 6]

원잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; lys; arg	gln
Asp (D)	glu	glu
Cys (C)	ser	ser
Gln (Q)	asn	asn
Glu (E)	asp	asp
Gly (G)	pro; ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucine	leu
Leu (L)	norleucine; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	leu
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucine	leu

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 기능 또는 면역학적 동일성의 실질적인 변형은 (a) 치환 영역에서의 폴리펩티드 주쇄의 구조를, 예를 들어 시이트 또는 나선 형태로서 유지하거나, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성을 유지하거나, 또는 (c) 측쇄의 용적을 유지하는 그의 효과를 상당히 변경시키는 치환을 선택함으로써 수행된다. 자연 발생적인 잔기는 공통적인 측쇄 특성에 따라 다음과 같은 군으로 구분된다:

- (1) 소수성: norleucine, met, ala, val, leu, ile;
- (2) 중성 친수성: cys, ser, thr;
- (3) 산성: asp, glu;
- (4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;
- (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및
- (6) 방향족: trp, tyr, phe.

비보존적 치환은 상기 한 종류의 구성 성분을 다른 종류의 것으로 교환시킬 것이다. 또한, 이렇게 치환되는 잔기는 보존적 치환 부위에 도입될 수 있거나 또는 보다 바람직하게는 나머지 (비보존) 부위에 도입될 수 있다.

변이는 올리고뉴클레오티드 매개 (부위 지정) 돌연변이유발법, 알라닌 스캐닝법 및 PCR 돌연변이유발법과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 위치 지정 돌연변이유발법 [Carter et al., Nucl. Acids Res., **13**:4331 (1986); Zoller et al., Nucl. Acids Res., **10**:6487 (1987)], 카세트 돌연변이유발법 [Wells et al., Gene, **34**:315 (1985)], 제한 선택 돌연변이유발법 [Wells et al., Philos. Trans. R. Soc. London SerA, **317**:415 (1986)] 또는 다른 공지의 기술을 클로닝된 DNA에 실시하여 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 변이체 DNA를 제조할 수 있다.

또한, 스캐닝 아미노산 분석법을 사용하여 인접 서열을 따라 하나 이상의 아미노산을 확인할 수 있다. 바람직한 스캐닝 아미노산은 비교적 작은 중성 아미노산이다. 이러한 아미노산은 알라닌, 글리신, 세린 및 시스테인을 포함한다. 통상적으로, 알라닌은 베타-탄소 밖의 측쇄를 제거하고 변이체의 주쇄 배열을 변경시킬 가능성이 적기 때문에 바람직한 스캐닝 아미노산이다 [Cunningham and Wells, Science, **244**: 1081-1085 (1989)]. 또한, 알라닌은 통상적으로 가장 흔한 아미노산이기 때문에 바람직하다. 또한, 알라닌은 과물된 위치 및 노출된 위치 모두에서 빈번하게 발견된다 [Creighton, The Proteins, (W.H. Freeman & Co., N.Y.); Chothia, J. Mol. Biol., **150**:1 (1976)]. 알라닌 치환이 적당한 양의 변이체를 생성시키지 않으면, 동배체 (isoteric) 아미노산을 사용할 수 있다.

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 적당한 구조를 유지하는 데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기를 일반적으로 세린으로 치환하여 상기 분자의 산화적 안정성을 향상시키고 잘못된 가교결합을 방지할 수 있다. 역으로 말하면, 시스테인 결함을 상기 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드에 가하여 그의 안정성을 향상시킬 수 있다 (특히, 상기 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우).

특히 바람직한 유형의 치환 변이체는 모항체 (예: 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 더 개발시키기 위해 선택한 생성 변이체는 이들을 생성시킨 모항체에 비해 개선된 생물학적 특성을 나타낼 것이다. 이러한 치환 변이체를 생성시키는 편리한 방법은 파지 디스플레이를 이용하는 친화 성숙화과정 (affinity maturation)을 포함한다. 간략하게 언급하면, 몇 개의 초가변 영역 부위 (예: 6 내지 7개 부위)를 각 부위에 가능한 모든 아미노산 치환부가 생성되도록 돌연변이시킨다. 이로써 생성된 항체 변이체는, 각 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 III 생성물과의 융합체로서 필라멘트상 파지 입자로부터 1가 방식으로 디스플레이된다. 이어서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 파지-디스플레이 변이체를 생물학적 활성 (예: 결합 친화도)으로 스크리닝한다. 변형에 적합한 후보 초가변 영역 부위를 동정하기 위해서는, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발을 수행하여, 항원 결합성에 상당히 기여하는 초가변 영역 잔기를 동정할 수 있다. 별법으로 또는 부가적으로, 항원-항체 결합체의 결정 구조를 분석하여 상기 항체와 인간 TAT 폴리펩티드 간의 접촉점을 동정하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 접촉 잔기와 이에 이웃하는 잔기가 본원에서 검출된 기술에 따라서 치환하기 위한 후보이다. 이러한 변이체가 일단 생성되면, 변이체 패널을 본 명세서에 기재된 바와 같이 스크리닝하고, 한가지 이상의 관련 분석법에서 우수한 성질을 나타내는 항체를 선별하여 더 개발할 수 있다.

항-TAT 항체의 아미노산 서열 변이체를 코딩하는 핵산 분자는 당업계에 공지된 각종 방법에 의해 제조된다. 이들 방법에는 천연 공급원으로부터의 단리 방법 (자연발생적 아미노산 서열 변이체의 경우) 또는 올리고뉴클레오티드-매개 (또는 위치 지정) 돌연변이유발, PCR 돌연변이유발, 및 항-TAT 항체의 앞서 제조된 변이체 또는 비-변이체의 카세트 돌연변이유발에 의한 제조 방법이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

F. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 변형

항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 공유결합 변형은 본 발명의 범위에 포함된다. 공유결합 변형의 한 형태는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 선택된 측쇄 또는 N 말단 또는 C 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 표적 아미노산 잔기를 반응시키는 것을 포함한다. 이관능성 작용제를 사용한 유도체화는 예를 들어 항-TAT 항체 정제 방법에 사용하기 위한 수불용성 지지체 매트릭스 또는 표면에 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 가교결합시키거나 그 반대로 가교결합시키는데 유용하다. 통상 사용되는 가교결합제는 예를 들어 1,1-비스(디아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 예를 들어 4-아지도살리실산과의 에스테르, 3,3'-디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)와 같은 디숙신이미딜 에스테르를 포함하는 동종이관능성 이미도에스테르, 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄과 같은 이관능성 말레이미드 및 메틸-3-[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트와 같은 물질을 포함한다.

다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 대응하는 글루타미 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 리신의 히드록실화, 세린 또는 트레오닌 잔기의 히드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화 [T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86(1983)], N-말단 아민의 아세틸화 및 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

본 발명의 범위 내에 포함되는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 공유결합 변형의 다른 유형은 항체 또는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴의 변화를 포함한다. 본원의 목적을 위한 "천연 글리코실화 패턴의 변화"는 천연 서열 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기의 결실(잠재적인 글리코실화 부위를 제거하거나 화학적 및(또는) 효소적 방법에 의해 글리코실화를 결실시킴으로써) 및(또는) 천연 서열 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 부가를 의미한다. 또한, 이 용어는 존재하는 다양한 탄수화물 잔기의 특성 및 비율의 변화를 비롯한 천연 단백질의 글리코실화에 있어 질적 변화를 포함한다.

항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된 것이다. N-연결된이란 탄수화물 잔기가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착된 것을 말한다. 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 효소를 사용하여 탄수화물 잔기를 아스파라긴 측쇄에 부착시키기 위한 인식 서열이다. 따라서, 이들 트리펩티드 서열 중 하나가 폴리펩티드에 존재함으로써, 잠재적인 글리코실화 부위가 생성된다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스 또는 크실로스 중 하나를 히드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 부착시키는 것을 의미하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시라이신을 사용할 수도 있다.

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드에 대한 글리코실화 부위의 부가는 상기 기재된 트리펩티드 서열들의 하나 이상을 포함하도록 아미노산 서열의 변화에 의해 편리하게 달성된다 (N-연결 글리코실화 부위의 경우). 변화는 본래의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가 또는 치환에 의해 이루어질 수 있다 (O-연결 글리코실화 부위의 경우). 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 아미노산 서열은 특히 목적 아미노산으로 번역되는 코돈을 생성시키도록 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 DNA를 미리 선택된 염기에서 돌연변이시킴으로써 DNA 수준에서의 변화를 통하여 임의로 변화시킬 수 있다.

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 수를 증가시키는 다른 수단은 글리코시드를 폴리펩티드에 화학적으로 또는 효소에 의해 커플링시키는 것이다. 이러한 방법은 예를 들어 1987년 9월 11일 공개된 국제 공개 제87/05330호 및 문헌 [Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)]에 기재되어 있다.

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드에 존재하는 탄수화물 잔기의 제거는 화학적으로 또는 효소에 의해 또는 글리코실화 표적으로 기능하는 아미노산 잔기를 코딩하는 코돈의 돌연변이에 의한 치환에 의해 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화 기술은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Hakimuddin, et al., Arch. Biochem. Biophys., 259:52(1987) 및 Edge et al., Anal. Biochem., 118:131(1981)]에 기재되어 있다. 폴리펩티드 상의 탄수화물 잔기의 효소에 의한 절단은 다양한 엔도글리코시다제 및 엑소글리코시다제를 사용하여 달성할 수 있다 [Thotakura et al., Meth. Enzymol., 138:350(1987)].

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 공유결합 변형의 다른 종류는 미국 특허 제4,640,835호, 동 제4,496,689호, 동 제4,301,144호, 동 제4,670,417호, 동 제4,791,192호 또는 동 제4,179,337호에 기재된 방식으로 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌 중의 하나에 상기 항체 또는 폴리펩티드를 연결시키는 것을 포함한다. 항체 또는 폴리펩티드는 또한 예를 들면, 코아세르베이션 (coacervation) 기술 또는 계면 중합 반응 (예를 들면, 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미소캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 미소캡슐)에 의해 제조된 미소캡슐 내에 넣어 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노-캡슐) 또는 마크로에멀전의 형태로 만들 수 있다. 이러한 기술이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980)]에 기재되어 있다.

또한, 본 발명의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드는 다른 이종 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 융합된 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 포함하는 키메라 분자를 형성하는 방식으로 변형될 수 있다.

본 발명의 한 실시태양에서, 이러한 키메라 분자는 항-태그 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 에피토프를 제공하는 태그 폴리펩티드와 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 융합체를 포함한다. 에피토프 태그는 일반적으로 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 아미노 또는 카복실 말단에 위치한다. 상기 에피토프 태그를 갖는 형태의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 존재는 태그 폴리펩티드에 대한 항체를 사용하여 검출할 수 있다. 또한, 에피토프 태그를 도입하면 항-태그 항체 또는 에피토프 태그에 결합하는 다른 종류의 친화성 매트릭스를 사용한 친화성 정제에 의해 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 용이하게 정제할 수 있다. 다양한 태그 폴리펩티드 및 이들 각각의 항체는 당업계에 공지되어 있다. 그 예로는 폴리-히스티딘(poly-his) 또는 폴리-히스티딘-글리신 (poly-his-gly) 태그, flu HA 태그 폴리펩티드 및 그의 항체 12CA5 [Field et al., Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)], c-myc 태그 및 그에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체 [Evan et al., Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3636 (1985)], 및 단순포진 바이러스 당단백질 D (gD) 태그 및 그의 항체 [Paborsky et al., Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]를 들 수 있다. 다른 태그 폴리펩티드는 Flag-펩티드 [Hopp et al., BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)], KT3 에피토프 펩티드 [Martin et al., Science, 255:192-194 (1992)], 알파-튜불린 에피토프 펩티드 [Skinner et al., J. Biol. Chem., 266:15163-15166 (1991)] 및 T7 유전자 10 단백질 펩티드 태그 [Lutz-Freyermuth et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)]를 포함한다.

다른 한 실시태양에서, 키메라 분자는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드와 이뮤노글로불린 또는 이뮤노글로불린의 특정 영역의 융합체를 포함할 수 있다. 키메라 분자의 2가 형태("면역어드헤신"으로 언급하기도 함)의 경우, 융합체는 IgG 분자의 Fc 영역일 수 있다. 이 Ig 융합체는 바람직하게는 Ig 분자내 1개 이상의 가변성 영역의 부위를 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 가용성(결실 또는 실활화된 막형단 도메인) 형태로 치환한 것을 포함한다. 특히 바람직한 한 실시태양에서, 이뮤노글로불린 융합체는 IgG1 분자의 힌지, CH₂ 및 CH₃, 또는 힌지, CH₁, CH₂ 및 CH₃ 영역을 포함한다. 이뮤노글로불린 융합체를 생산하는 방법으로는, 1995년 6월 27일 간행된 미국 특허 제5,428,130호를 참조한다.

I. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 제조

하기 설명은 주로 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드 코딩 핵산을 함유하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 세포를 배양함으로써 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드를 제조하는 것에 관한 것이다. 물론, 당업계에 공지된 다른 방법을 고려하여 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드를 제조할 수 있다. 예를 들어, 적절한 아미노산 서열 또는 그의 단편은 고체상 기술을 사용하는 직접적인 펩티드 합성법에 의해 제조할 수 있다 (문헌 [Stewart et al., Solid -Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, CA (1969); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85:2149-2154 (1963)] 참조). 시험관 내 단백질 합성은 수동 방법 또는 자동 방법에 의해 수행될 수 있다. 자동 합성법은 예를 들어 어플라이드 바이오시스템즈 펩티드 합성기 (Applied Biosystems Peptide Synthesizer)(미국 캘리포니아주 포스터시티 소재)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 수행할 수 있다. 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 다양한 단편을 별도로 화학적으로 합성하고 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 조합함으로써 원하는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 제조할 수 있다.

1. 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 단리

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 DNA는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 mRNA를 보유하여 그를 검출가능한 수준으로 발현할 것으로 생각되는 조직으로부터 제조된 cDNA 라이브러리로부터 수득할 수 있다. 따라서, 인간 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 DNA는 인체 조직으로부터 제조된 cDNA 라이브러리로부터 편리하게 수득할 수 있다. 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 유전자는 또한 게놈 라이브러리로부터 수득하거나 또는 공지된 합성 방법(예를 들어, 자동 핵산 합성 방법)에 의해 수득할 수 있다.

라이브러리는 목적 유전자 또는 이 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 확인하기 위해 설계된 프로브(예를 들어, 약 20 내지 80개 이상의 염기로 구성된 올리고뉴클레오티드)를 사용하여 스크리닝할 수 있다. 선택된 프로브를 사용한 cDNA 또는 게놈 라이브러리의 스크리닝은 예를 들어 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (New York: Cold Spring Haror Laboratory Press, 1989)]에 기재된 바와 같은 표준 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 유전자를 단리하는 다른 수단은 PCR 방법을 사용하는 것이다 [Sambrook et al., 상기 문헌; Dieffenbach et al., PCR Primer: A Laboratory Manual (Cold Spring Haror Laboratory Press, 1995)].

*cDNA 라이브러리를 스크리닝하는 기술은 당업계에 잘 공지되어 있다. 프로브로서 선택된 올리고뉴클레오티드 서열은 가양성 결과를 최소화하기 위해서 충분한 길이를 갖고 충분히 분명한 서열이어야 한다. 올리고뉴클레오티드는 스크리닝되는 라이브러리에서 DNA에 혼성화시에 검출될 수 있도록 표지되는 것이 바람직하다. 표지 방법은 당업계에 공지되어 있고, ³²P-표지 ATP와 같은 방사성 표지, 비오틴화 또는 효소 표지의 사용을 포함한다. 중간정도 엄격성 및 높은 엄격성을 포함하는 혼성화 조건은 문헌 [Sambrook et al., 상기 문헌]에서 제공된다.

상기 라이브러리 스크리닝 방법에서 확인된 서열은 GenBank와 같은 공용 데이터베이스 또는 개인 소유의 다른 서열 데이터베이스에 기탁되고 이들 데이터베이스로부터 입수될 수 있는 다른 공지의 서열과 비교하여 정렬시킬 수 있다. 분자의 한정된 영역 내 또는 전장 서열에 걸친 서열 동일성(아미노산 또는 뉴클레오티드 수준에서)은 선행 기술 공지된 방법 및 본원에서 설명된 방법을 이용하여 결정할 수 있다.

단백질 코딩 서열을 갖는 핵산은 먼저 본원에 개시된 추정 아미노산 서열을 사용하고 필요하다면 전구체를 검출하기 위해 문헌 [Sambrook et al., 상기 문헌]에 기재된 통상의 프라이머 신장 방법을 사용하여, 선택된 cDNA 또는 게놈 라이브러리를 스크리닝하고, cDNA로 역전사되지 않은 mRNA의 중간체를 프로세싱함으로써 수득할 수 있다.

2. 숙주세포의 선택 및 형질전환

숙주세포는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 생성을 위해 본원에서 설명한 발현 또는 클로닝 벡터로 형질감염 또는 형질전환되고, 프로모터 유도, 형질전환체 선별 또는 목적 서열의 코딩 유전자 증폭에 적합하게끔 개질된 통상의 영양 배지 중에서 배양된다. 당업자라면 불필요한 실험을 수행하지 않고서도 배지, 온도, pH 등과 같은 배양 조건을 선택할 수 있다. 일반적으로, 세포 배양물의 생산성을 최대화하기 위한 원칙, 프로토콜 및 실시되는 기술은 문헌 [Mammalian Cell Biotechnology: a Practical Approach, M. Butler, ed. (IRL Press, 1991) 및 Sambrook et al., 상기 문헌]에서 찾을 수 있다.

진핵세포 형질감염 방법 및 원핵세포 형질전환 방법, 예를 들어 CaCl_2 , CaPO_4 , 리포솜-매개 방법 및 전기천공법은 당업자에게 공지되어 있다. 사용되는 숙주세포에 따라, 형질전환은 상기 세포에 적합한 표준 기술을 사용하여 수행된다. 문헌 [상기 Sambrook et al.]에 기재된 염화칼슘을 이용하는 칼슘 처리, 또는 전기천공법은 일반적으로 원핵세포에 대해 사용된다. 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*)를 사용한 감염은 문헌 [Shaw et al., *Gene*, 23:315(1983)] 및 1989년 6월 29일 공개된 국제 공개 제89/05859호에 기재된 바와 같이 특정 식물 세포의 형질전환에 사용된다. 세포벽이 없는 포유동물 세포의 경우, 문헌 [Graham and van der Eb, *Virology*, 52:456-457 (1978)]의 인산칼슘 침전법을 사용할 수 있다. 포유동물 세포 숙주 시스템 형질감염의 일반적인 특징은 미국 특허 제4,399,216호에 기재되어 있다. 효모 내로의 형질전환은 일반적으로 문헌 [Van Solingen et al., *J. Bact.*, 130:949(1977) 및 Hsiao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.(USA)*, 76:3829(1979)]의 방법에 따라 수행된다. 그러나, 세포내로 DNA를 도입하는 다른 방법, 예를 들어 핵내 미세주입, 전기천공법, 원형 세포와 세균 원형질체 융합, 또는 다가양이온, 예를 들어 폴리브렌, 폴리오르니틴도 사용할 수 있다. 포유동물 세포의 형질전환을 위한 여러 기술에 대해서는 문헌 [Keown et al., *Methods in Enzymology*, 185:527-537 (1990) 및 Mansour et al., *Nature*, 336:348-352 (1988)]을 참조한다.

본원에서 벡터 내의 DNA를 클로닝 또는 발현하기에 적합한 숙주세포에는 원핵세포, 효모 또는 고등 진핵세포가 포함된다. 적합한 원핵세포는 진정세균, 예를 들어 그람 음성 또는 그람 양성 생물, 예를 들어 장내세균과(*Enterobacteriaceae*), 예를 들어 이. 콜라이(*E. coli*)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 이. 콜라이 균주, 예를 들어 이. 콜라이 K12 균주 MM294 (ATCC 31,446), 이. 콜라이 X1776(ATCC 31,537), 이. 콜라이 균주 W3110(ATCC 27,325) 및 이. 콜라이 균주 K5 772(ATCC 53,635)는 공공연하게 입수할 수 있다. 다른 적합한 원핵생물 숙주세포는 에셔리키아(*Eshcherichia*), 예를 들어 이. 콜라이, 엔테로박터 (*Enterobacter*), 에르위니아 (*Erwinia*), 클렙시엘라 (*Klebsiella*), 프로테우스 (*Proteus*), 살모넬라 (*Salmonella*), 예를 들어 살모넬라 티피무리움 (*Salmonella typhimurium*), 세라티아 (*Serratia*), 예를 들어 세라티아 마르세스칸스 (*Serratia marcescans*) 및 시겔라 (*Shigella*) 등의 장내세균과(*Enterobacteriaceae*), 및 바실러스 (*Bacillus*), 예를 들어 비. 서브틸리스 (*B. subtilis*) 및 비. 리체니포르미스 (*B. licheniformis*) (예를 들어, 1989년 4월 12일자로 공개된 DD 266,710호에 기재된 비. 리체니포르미스 (*B. licheniformis*) 41P), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 예를 들어 피. 아에루기노사 (*P. aeruginosa*) 및 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*)를 포함한다. 이러한 예는 단지 예시적인 것으로서 이에 제한되는 것은 아니다. 균주 W3110은 재조합 DNA 산물 발효에 공통적인 숙주 균주이기 때문에 특히 바람직한 숙주 또는 모 숙주이다. 바람직하게는, 숙주세포는 최소량의 단백질 분해 효소를 분비한다. 예를 들어, 균주 W3110은 숙주의 내생 단백질을 코딩하는 유전자의 돌연변이를 초래하도록 변형될 수 있고, 이러한 숙주의 예는 완전한 유전자형 *tonA*를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 1A2, 완전한 유전자형 *tonA ptr3*을 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 9E4, 완전한 유전자형 *tonA ptr3 phoA E15(argF-lac)169 degP ompT kan'*를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 27C7(ATCC 55,244), 완전한 유전자형 *tonA ptr3 phoA E15 (argF-lac)169 degP ompT rbs7 ilvG kan'*를 갖는 이. 콜라이 W3110 균주 37D6, 비-카나마이신 내성 *degP* 결실 돌연변이를 갖는 균주 37D6인 이. 콜라이 W3110 균주 40B4 및 1990년 8월 7일자로 허여된 미국 특허 제4,946,783호에 개시된 페리플라즈م 프로테아제 변이체를 갖는 이. 콜라이 균주를 포함한다. 별법으로, 시험관내 클로닝 방법, 예를 들어 PCR 또는 다른 핵산 중합효소 반응이 적합하다.

전장 항체, 항체 단편, 및 항체 융합 단백질은 특히, 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않은 경우, 예를 들어, 치료 항체가 세포독성제 (예를 들어, 독소)에 결합되어 있고 면역접합체 자체가 종양 세포의 파괴에 효과적인 경우 박테리아에서 생산할 수 있다. 순환하는 전장 항체의 반감기는 더 높다. 이. 콜라이에서 생산하는 것은 보다 빠르고 보다 저렴한 효율적인 방법이다. 항체 단편 및 폴리펩티드를 박테리아에서 발현하는 것은 예를 들어, 최적의 번역 및 분비를 위한 번역 개시 영역 (TIR) 및 신호 서열을 개시하고 있는 미국 특허 제5,648,237호 (Carter et al.), 동 제5,789,199호 (Joly et al.) 및 동 제5,840,523호 (Simmons et al.)를 참조한다 (이들 특허의 내용은 본 명세서에 포함되는 것으로 함). 발현 후, 항체는 가용성 분획 형태로 이. 콜라이 세포 페이스트로부터 단리하고, 예를 들어, 이소타입에 따라 단백질 A 또는 G 컬럼을 통해 정제할 수 있다. 최종 정제는 예를 들어, CHO 세포에서 발현된 항체를 정제하기 위한 방법과 유사하게 수행할 수 있다.

원핵세포 외에, 섬유상 진균 또는 효모와 같은 진핵 미생물이 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 벡터의 클로닝 또는 발현 숙주로서 적합하다. 사카로마이세스 세레비지에 (*Saccharomyces cerevisiae*)가 일반적으로 사용되는 하등 진핵 숙주 미생물이다. 다른 미생물에는 시조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*) [Beach and Nurse, *Nature*, 290: 140 [1981]; 1985년 5월 2일 공개된 유럽 특허 제139,383호]; 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*) 숙주 [미국 특허 제4,943,529호; Fleer et al., *Bio/Technology*, 9:968-975 (1991)], 예를 들어 케이. 락티스(*K. lactis*) [MW98-8C, CBS683, CBS4574; Louvencourt et al., *J. Bacteriol.*, 154(2): 737-742 [1983]], 케이. 프라길리스(*K. fragilis*) (ATCC 12,424), 케이. 불가리쿠스(*K. bulgaricus*) (ATCC 16,045), 케이. 위케라미(*K. wickerhamii*) (ATCC 24,178), 케이. 왈티(*K. waltii*) (ATCC 56,500), 케이. 드로소필라룸(*K. drosophilaram*) [ATCC 36,906; Van den Berg et al., *Bio/Technology*, 8:135(1990)], 케이. 써모톨레란스(*K. thermotolerans*) 및 케이. 막시아누스(*K.*

marxianus); 야로위아 (*yarrowia*)[유럽 특허 제402,226호]; 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)[유럽 특허 제183,070호; Sreerikshna et al., J. Basic Microbiol., 28:265-278 [1988]]; 칸디다 (*Candida*); 트리코테르마 레에시아 (*Trichoderma reesia*)[유럽 특허 제244,234호]; 뉴로스포라 크라사 [*Neurospora crassa*; Case et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76:5259-5263 [1979]]; 시와니오마이세스 (*Schwanniomyces*), 예를 들어 시와니오마이세스 옥시덴탈리스 (*Schwanniomyces occidentalis*)[1990년 10월 31일 공개된 유럽 특허 제394,538호]; 및 섬유상 진균, 예를 들어 뉴로스포라 (*Neurospora*), 페니실리움 (*Penicillium*), 톨리포클라디움 (*Tolypocladium*) [1991년 1월 10일 공개된 국제 공개 제91/00357호] 및 아스퍼길러스 (*Aspergillus*) 숙주, 예를 들어 에이. 니둘란스 (*A. nidulans*)[Ballance et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 112:284-289 [1983]; Tilburn et al., Gene, 26:205-221 [1983]; Yelton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 1470-1474 [1984]] 및 에이. 니게르 (*A. niger*) [Kelly and Hynes, EMBO J., 4: 475-479 [1985]]가 포함된다. 메틸 영양 요구성 효모가 적합하고, 한센울라 (*Hansenula*), 칸디다 (*Candida*), 클로엑케라 (*Kloeckera*), 피치아 (*Pichia*), 사카로마이세스 (*Saccharomyces*), 토롤롭시스(*Torulopsis*) 및 로도토룰라 (*Rhodotorula*)로 이루어지는 속으로부터 선택된, 메탄올 상에서 성장할 수 있는 효모를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 종류의 효모의 예인 구체적인 종의 목록은 문헌[C. Anthony, The Biochemistry of Methylotrophs, 269 (1982)]에 기재되어 있다.

글리코실화 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 발현에 적합한 숙주 세포는 다세포 유기체로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예에는 곤충 세포, 예를 들어 드로소필라 S2 및 스포도프테라 Sf9, 및 식물 세포, 예를 들어 면화, 옥수수, 감자, 대두, 페투니아, 토마토 및 담배의 세포가 포함된다. 수 많은 바콜로바이러스 균주 및 변이체, 및 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) (모충), 아에테스 애기프티 (*Aedes aegypti*) (모기), 아에테스 알보픽투스 (*Aedes albopictus*) (모기), 드로소필라 멜라노가스터 (*Drosophila melanogaster*) (과실파리) 및 bombyx 모리 (*Bombyx mori*) 숙주로부터 유래된 상응하는 허용가능한 곤충 숙주 세포가 동정되었다. 형질감염을 위한 각종 바이러스 균주, 예를 들면 오토그라파 칼리포니카 (*Autographa californica*) NPV의 L-1 변이체 및 bombyx 모리 NPV의 Bm-5 균주가 입수 가능하며, 이러한 바이러스는 특히 스포도프테라 프루기페르다 세포의 형질감염을 위해 본 발명에 따른 바이러스로서 사용될 수 있다.

그러나, 가장 큰 흥미는 척추동물 세포에 있으며, 척추동물 세포를 배양물 (조직 배양물)에서 증식시키는 것은 통상적인 과정이 되었다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 SV40으로 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주 [293 세포, 또는 현탁 배양물에서 성장시키기 위해 서브클로닝된 293 세포; Graham et al., J. Gen Virol., 36:59, 1977]; 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 중국산 햄스터 난소 세포/-DHFR [CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)]; 마우스 세르톨리 세포 [TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251 (1980)]; 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카산 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유선 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 [Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci., 383:44-68 (1982)]; MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암종 세포주 (Hep G2)이다.

숙주 세포를 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 생산을 위한 상기 발현 또는 클로닝 벡터로 형질전환시킨 다음, 프로모터 유도하거나, 형질전환체를 선별하거나 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자를 증폭시키기 위해 경우에 따라 변형된 통상적인 영양 배지 내에서 배양한다.

3. 복제가능 벡터의 선택 및 사용

항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 핵산(예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA)은 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위한 복제가능 벡터에 삽입할 수 있다. 다양한 벡터를 용이하게 구할 수 있다. 예를 들어, 벡터는 플라스미드, 코스미드, 바이러스 입자 또는 파지의 형태일 수 있다. 적합한 핵산 서열은 다양한 방법에 의해 벡터 내에 삽입될 수 있다. 일반적으로, 당업계에 공지된 기술을 사용하여 DNA를 적합한 제한효소 부위내에 삽입한다. 벡터 성분은 일반적으로 하나 이상의 신호 서열, 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 성분, 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 성분을 하나 이상 포함하는 적합한 벡터의 제조는 당업자에게 공지된 표준 라이게이션 기술을 이용한다.

TAT는 직접 재조합 방법에 의해 생산될 수 있을 뿐만 아니라 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N-말단에서 특이적 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩티드 또는 신호 서열일 수 있는 이중 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나 또는 벡터 내로 삽입된 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 DNA의 일부일 수 있다. 신호 서열은 예를 들어 알칼리 포스파타제, 페니실리나제, lpp 또는 열안정성 엔테로톡신 II 리더의 군으로부터 선택된 원핵생물 신호 서열일 수 있다. 효모에서의 분비를 위해, 신호 서열은 예를 들어 효모 인버타제 리더, α 인자

리더(사카로마이세스 (*Saccharomyces*) 및 클루이베로마이세스 (*Kluyveromyces*) α -인자 리더(미국 특허 제5,010,182호)를 포함함) 또는 산 포스파타제 리더, 씨. 알비칸스 (*C. albicans*) 글루코아밀라제 리더 [1990년 4월 4일 공개된 유럽 특허 제362,179호] 또는 1990년 11월 15일 공개된 국제 공개 제90/13646호에 기재된 신호 서열일 수 있다. 포유동물 세포 발현에서, 포유동물 신호 서열, 예를 들어 동일하거나 관련된 종의 분비 폴리펩티드로부터의 신호 서열 및 바이러스 분비 리더를 사용하여 단백질의 분비를 유도할 수 있다.

발현 및 클로닝 벡터 모두는 벡터가 선택된 1 종 이상의 숙주세포에서 복제할 수 있도록 만드는 핵산 서열을 함유한다. 이러한 서열은 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 공지되어 있다. 플라스미드 pBR322로부터의 복제 기점은 대부분의 그람 음성 세균에 적합하고, 2 μ 플라스미드 복제 기점은 효모에 적합하고, 다양한 바이러스 복제 기점 (SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 또는 BPV)은 포유동물 세포에서 벡터를 클로닝하는 데 유용하다.

발현 및 클로닝 벡터는 통상적으로 선별가능한 마커로도 불리우는 선별 유전자를 함유할 것이다. 대표적인 선별 유전자, 예를 들어 바실러스의 경우 D-알라닌 라세마제를 코딩하는 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어 앰피실린, 네오마이신, 메토틱세이트 또는 테트라사이클린에 대한 내성을 부여하는 단백질, (b) 영양요구성 결함을 보완하는 단백질 또는 (c) 복합 배지로부터 이용할 수 없는 중요한 영양물질을 공급하는 단백질을 코딩한다.

포유동물 세포에 적합한 선별가능한 마커의 예에는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 핵산을 수용할 수 있는 세포를 확인할 수 있게 하는 것, 예를 들어 DHFR 또는 티미딘 키나아제가 있다. 야생형 DHFR이 이용될 경우, 적합한 숙주세포는 DHFR 활성이 결여된 CHO 세포주이고, 문헌 [Urlaub et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216(1980)]에 기재된 바와 같이 제조 및 증식된다. 효모에 사용하기에 적합한 선별 유전자는 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 *trp1* 유전자이다 [Stinchcomb et al., Nature, 282:39(1979); Kingsman et al., Gene, 7:141(1979); Tschemper et al., Gene, 10:157(1980)]. *trp1* 유전자는 트립토판으로의 성장능이 결여된 효모의 변이주(예를 들어, ATCC 44076 또는 PEP4-1)에 대한 선별 마커를 제공한다 [Jones, Genetics, 85: 12 (1977)].

발현 및 클로닝 벡터는 일반적으로 mRNA 합성을 유도하는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터를 함유한다. 다양한 잠재적 숙주세포에 의해 인식되는 프로모터는 공지되어 있다. 원핵생물 숙주에 사용하기에 적합한 프로모터에는 β -락타마제 및 락토스 프로모터 시스템 [Chang et al., Nature, 275:615 (1978); Goeddel et al., Nature, 281:544 (1979)], 알칼리 포스파타제, 트립토판 (*trp*) 프로모터 시스템 [Goeddel, Nucleic acid Res., 8:4057 (1980); 유럽 특허 제36,776호], 및 하이브리드 프로모터, 예를 들어 tac 프로모터 [deBoer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80:21-25 (1983)]를 포함한다. 또한, 세균 시스템에서 사용되는 프로모터는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 샤인-달가노 (S.D.) 서열을 함유할 것이다.

효모 숙주에 사용하기 적합한 프로모터 서열의 예에는 3-포스포글리세레이트 키나아제 [Hitzeman et al., J. Biol. Chem., 255:2073 (1980)] 또는 다른 당분해 효소 [Hess et al., J. Adv. Enzyme Reg., 7:149(1968); Holland, Biochemistry, 17:4900 (1978)], 예를 들어 예놀라제, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제, 헥소키나아제, 피루베이트 데카복실라제, 포스포프럭토키나아제, 글루코스-6-포스페이트 이소머라제, 3-포스포글리세레이트 뮤타아제, 피루베이트 키나아제, 트리오세포스페이트 이소머라제, 포스포글루코스 이소머라제 및 글루코키나아제에 대한 프로모터가 포함된다.

성장 조건에 의해 조절되는 전사의 추가의 이점을 갖는 유도가능한 프로모터인 다른 효모 프로모터로는 알콜 데히드로게나제 2, 이소시토크롬 C, 산 포스파타제, 질소 대사에 관련된 분해 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제, 및 말토스 및 갈락토스 이용에 작용하는 효소에 대한 프로모터 영역이 있다. 효모 발현에 사용하기에 적합한 벡터 및 프로모터는 추가로 유럽 특허 제73,657호에 기재되어 있다.

포유동물 숙주세포내의 벡터로부터의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 전사는 바이러스, 예를 들어 폴리오마 바이러스, 포울폭스 바이러스 (1989년 7월 5일 공개된 UK 제2,211,504호), 아데노바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 2), 소파필로마 바이러스, 조류 육종 바이러스, 싸이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 원숭이 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터 얻어진 프로모터, 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어 액틴 프로모터 또는 이뮤노글로불린 프로모터 및 열-충격 프로모터로부터 얻어진, 숙주세포 시스템에 적합한 프로모터에 의해 조절된다.

고등 진핵세포에 의한 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 DNA의 전사는 인헨서 서열을 벡터에 삽입함으로써 증가될 수 있다. 인헨서는 일반적으로 전사를 증가시키기 위해 프로모터에 대해 작용하는, 약 10 내지 300 bp의 DNA의 시스-액팅 성분이다. 많은 인헨서 서열은 포유동물 유전자(글로빈, 엘라스타제, 알부민, α -페토단백질 및 인슐린)로부터 유래하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 통상적으로 진핵세포 바이러스로부터 유래한 인헨서를 사용할 것이다. 그

예에는 복제 기점의 뒷부분 상의 SV40 인핸서(bp 100-270), 싸이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 뒷부분 상의 폴리오마 인핸서, 및 아데노바이러스 인핸서가 포함된다. 인핸서는 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드 코딩 서열의 5' 또는 3' 위치에서 벡터에 스플라이싱될 수 있지만, 프로모터로부터 5' 부위에 위치하는 것이 바람직하다.

또한, 진핵생물 숙주세포(효모, 진균, 곤충, 식물, 동물, 인간 또는 다른 다세포 생물로부터 유래한 다핵 세포)에 사용되는 발현 벡터는 전사 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 포함할 것이다. 그러한 서열은 통상적으로 진핵세포 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때로는 3' 비번역 영역으로부터 입수한다. 이들 영역은 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA의 비번역 부분에서 폴리아데닐화 단편으로서 전사되는 뉴클레오티드 단편을 포함한다.

제조합 척추동물 세포 배양에서 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 합성에 적용하는 데 적합한 다른 방법, 벡터 및 숙주세포는 문헌[Gething et al., Nature, 293:620-625 (1981); Mantei et al., Nature, 281:40-46 (1979); 유럽 특허 제 117,060호 및 동 제117,058호]에 기재되어 있다.

4. 숙주 세포의 배양

본 발명의 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드를 제조하기 위해 사용되는 숙주 세포는 각종 배지에서 배양될 수 있다. 합스 (Ham's) F10 (Sigma), 최소 필수 배지 ((MEM), Sigma), RPMI-1640 (Sigma) 및 둘베코 변형 이글즈 배지 ((DMEM), Sigma)와 같은 시판되는 배지가 상기 숙주 세포를 배양하는 데 적합하다. 또한, 문헌 [Ham et al., Meth. Enz., 58: 44 (1979), Barnes et al., Anal. Biochem., 102:255 (1980), 미국 특허 제4,767,704호; 동 제4,657,866호; 동 제 4,927,762호; 동 제4,560,655호; 또는 동 제5,122,469호; 국제 공개 제90/03430호; 동 제87/00195호; 또는 미국 특허 등록 제30,985호]에 기재된 배지 중의 어떠한 것도 상기 숙주 세포용 배양 배지로서 사용될 수 있다. 이들 배지 중 임의의 배지는 필요에 따라, 호르몬 및(또는) 기타 성장인자 (예를 들면, 인슐린, 트랜스페린 또는 상피 성장인자), 염 (예를 들면, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 인산염), 완충제 (예를 들면, HEPES), 뉴클레오티드 (예를 들면, 아데노신 및 티미딘), 항생제 (예를 들면, 젠타마이신 (등록상표) 약물), 미량 원소 (통상, 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 이와 동등한 에너지 공급원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필수 보충물도, 당업계에 공지되어 있는 적당한 농도로 포함시킬 수 있다. 온도, pH 등의 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이미 이용되고 있는 조건이며, 이는 당분야의 숙련인에게는 자명할 것이다.

5. 유전자 증폭/발현의 검출

유전자 증폭 및(또는) 발현은 본원에서 제공된 서열을 기초로 하여 적절하게 표지된 프로브를 사용하는, 예를 들어 통상의 서던 블롯팅, mRNA의 전사를 정량하기 위한 노던 블롯팅 [Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)], 도트 블롯팅(DNA 분석) 또는 계내 혼성화에 의해 샘플에서 직접 측정할 수 있다. 별법으로, DNA 듀플렉스 (duplex), RNA 듀플렉스 및 DNA-RNA 하이브리드 듀플렉스 또는 DNA-단백질 듀플렉스를 비롯한 특정 듀플렉스를 인식할 수 있는 항체를 사용할 수 있다. 바꾸어 말하면, 항체를 표지하고, 상기 듀플렉스를 표면에 결합시켜, 표면 상에 듀플렉스가 형성될 때 듀플렉스에 결합한 항체의 존재를 검출할 수 있는 분석을 수행할 수 있다.

별법으로, 유전자 발현은 세포 또는 조직 절편의 면역조직화학적 염색과 같은 면역학적 방법 및 유전자 생성물의 발현을 직접 정량하기 위한 세포 배양액 또는 체액의 분석을 통해 측정할 수 있다. 면역조직화학적 염색 및(또는) 샘플 유체의 분석에 유용한 항체는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체일 수 있고, 이들은 임의의 포유동물에서 제조될 수 있다. 편리하게는, 천연 서열 TAT 폴리펩티드, 본원에서 제공되는 DNA 서열 기재의 합성 펩티드 또는 TAT-DNA에 융합되어 있으며 특정 항체 에피토프를 코딩하는 외생성 서열에 대한 항체를 제조할 수 있다.

6. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 정제

항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 형태는 배양 배지 또는 숙주 세포 용해물로부터 회수될 수 있다. 막에 결합하는 경우, 적합한 디터전트 용액 (예를 들어 Triton-X 100)을 사용하거나 효소적 절단을 통해 상기 막으로부터 방출시킬 수 있다. 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드의 발현에 사용된 세포는 동결-해동 주기, 조음과 처리, 기계적 파괴 또는 세포 용해제 등과 같은 다양한 물리적 또는 화학적 수단을 통해 파괴할 수 있다.

제조합 세포 단백질 또는 폴리펩티드로부터 항-TAT 항체 및 TAT 폴리펩티드를 정제하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 정제 방법의 예로는 이온 교환 컬럼 상에서의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 또는 양이온 교환 수지, 예를 들어 DEAE 상에서의 크로마토그래피, 크로마토포커싱 (chromatofocusing), SDS-PAGE, 황산암모늄 침전, 세파덱스 (Sephadex) G-75 등을 사용한 겔 여과, IgG와 같은 오염물질을 제거하기 위한 단백질 A 세파로스 컬럼, 및 항-TAT 항체

및 TAT 폴리펩티드의 에피토프 태그가 부착된 형태를 결합시키기 위한 금속 킬레이팅 컬럼 등이 있다. 다양한 단백질 정제 방법을 이용할 수 있고, 이러한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 ([Deutscher, Methods in Enzymology, 182 (1990)], [Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, Springer-Verlag, New York (1982)])에 기재되어 있다. 정제 단계의 선택은 예를 들어 사용되는 생산 방법 및 생산되는 특정 항-TAT 항체 또는 TAT 폴리펩티드의 성질에 따라 달라질 것이다.

제조합 기술을 이용할 경우, 항체는 세포내의 주변세포질에서 생산되거나 또는 배지로 직접 분비될 수 있다. 항체가 세포 내에서 생산되는 경우, 첫번째 단계로서 원심분리 또는 한외여과 등을 수행하여 숙주 세포 또는 그의 용해된 단편인 미립자 잔해 (debris)를 제거한다. 대장균의 주변세포질 공간으로 분비되는 항체를 단리하기 위한 방법은 문헌 [Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)]에 기재되어 있다. 간단하게 설명하면, 세포 페이스트를 아세트산나트륨 (pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸술폰플루오라이드 (PMSF)의 존재하에 약 30분에 걸쳐 해동시킨다. 세포 잔해는 원심분리하여 제거할 수 있다. 항체가 배지로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터 얻은 상등액은 우선 아미콘 (Amicon) 또는 밀리포어 펠리콘 (Millipore Pellicon) 한외여과 장치와 같은 시판되는 단백질 농축 여과기를 사용하여 농축시킨다. PMSF 등과 같은 프로테아제 억제제를 임의의 상기 단계에 포함시켜 단백질분해를 억제할 수 있고 항생제를 포함시켜 외래 오염물의 성장을 방지할 수 있다.

세포로부터 제조된 항체 조성물은 예를 들어 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 및 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제할 수 있으며, 친화성 크로마토그래피가 바람직한 정제 기술이다. 친화성 리간드로서 단백질 A가 적합한지는 항체에 존재하는 임의의 이뮤노글로불린 Fc 도메인의 중 및 이소타입에 따라 달라진다. 단백질 A를 사용하여 인간 $\gamma 1$, $\gamma 2$ 또는 $\gamma 4$ 중쇄-기재의 항체를 정제할 수 있다 [Lindmark et al., J. Immunol. Meth. 62:1-13 (1983)]. 단백질 G는 모든 마우스 이소타입 및 인간 $\gamma 3$ 에 대해 권장된다 [Guss et al., EMBO J 5:1567-1575 (1986)]. 친화성 리간드가 부착된 매트릭스는 대개의 경우에 아가로스이지만, 다른 매트릭스도 이용가능하다. 세공 조절된 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠과 같이 기계적으로 안정한 매트릭스로 인해, 아가로스의 경우보다 유속이 더 빠르고 프로세싱 시간이 더 단축될 수 있다. 항체가 C_H3 도메인을 포함하는 경우, 베이커본드 (Bakerbond) ABX (등록상표) 수지 (미국 뉴저지주 필립스버그에 소재하는 제이.티. 베이커 (J.T. Baker) 제품)가 정제에 유용하다. 회수될 항체에 따라, 이온 교환 컬럼 상에서의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카상 크로마토그래피, 헤파린 세파로스 (등록상표)상 크로마토그래피 또는 음이온 또는 양이온 교환 수지 (예를 들어 폴리아스파르트산 컬럼) 상 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE 및 황산암모늄 침전과 같은 다른 단백질 정제 기술도 이용할 수 있다.

임의의 예비 정제 단계 이후에, 대상 항체 및 오염물질을 함유하는 혼합물에 대해 약 2.5 내지 4.5의 pH 및 바람직하게는 낮은 염농도 (예를 들어 약 0 내지 0.25 M 염)의 용출 완충액을 사용하는, 낮은 pH의 소수성 상호작용 크로마토그래피를 수행할 수 있다.

J. 제약 제제

본 발명에 따라 사용되는 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드, TAT 결합 유기 분자 및(또는) TAT 폴리펩티드의 치료 제제는, 원하는 순도의 항체, 폴리펩티드, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 임의의 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]와 혼합함으로써, 동결건조된 제제 또는 수용액의 형태로 저장되도록 제조한다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량과 농도에서 수용자에게 무독성이고, 아세트산, 트리스, 인산, 시트르산 및 기타 유기 산 등의 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌 등의 항산화제; 보존제 (예를 들어 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 알콜 또는 벤질 알콜; 메틸 파라벤 또는 프로필 파라벤 등의 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 폴리비닐피롤리돈 등의 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신 등의 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린 등의 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA 등의 킬레이팅제; 트레할로스 및 염화나트륨 등과 같은 등장화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨 등의 당; 폴리소르베이트 등의 계면활성제; 나트륨 등의 염 형성 카운터이온; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물) 및(또는) TWEEN (등록상표), PLURONICS (등록상표) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 등의 비이온성 계면활성제 등이 있다. 바람직하게는, 상기 제제는 5 내지 200 mg/ml의 농도, 바람직하게는 10 내지 100 mg/ml의 농도의 항체를 포함한다.

필요한 경우, 본원의 제제는 치료될 특정 증상을 위한 1종 초과 의 활성 화합물, 바람직하게는 서로에 대해 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 나타내는 화합물을 함유할 수도 있다. 예를 들어, 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 또는 TAT 결합 유기 분자 이외에도 추가의 항체, 예를 들어 TAT 폴리펩티드 상의 다른 에피토프에 결합하는 제2 항-TAT 항

체 또는 특정 암의 성장에 영향을 주는 성장 인자와 같은 몇몇 다른 표적에 대한 항체를 제제에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 별법으로 또는 추가로, 조성물은 화학요법제, 세포독성제, 사이토킨, 성장억제제, 항-호르몬제 및(또는) 심보호제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 분자들은 의도한 목적에 효과적인 양으로 배합되는 것이 적합하다.

또한, 활성 성분은 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합 (예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미소캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 미소캡슐)에 의해 제조된 미소캡슐에 넣어 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노-캡슐) 또는 마크로에멀전의 형태로 만들 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재되어 있다.

서방형 제제를 제조할 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예로는 상기 항체를 함유하는 고흥 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스 등이 있는데, 이러한 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 미소캡슐 형태이다. 서방형 매트릭스의 예로는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 제 3,773,919호), L-글루탐산과 γ -에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예를 들어 LUPRON DEPOT (등록상표) (락트산-글리콜산 공중합체와 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미소구) 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산 등이 있다.

생체내 투여에 사용될 제제는 멸균되어야만 한다. 이는 멸균 여과막을 통해 여과시킴으로써 쉽게 수행된다.

K. 항-TAT 항체, TAT 결합 올리고펩티드 및 TAT 결합 유기 분자를 사용한 진단 및 치료

암에서의 TAT 발현을 측정하기 위해서, 다양한 진단 분석법이 이용가능하다. 한 실시양태에서, TAT 폴리펩티드의 과발현은 면역조직화학법 (IHC)으로 분석할 수 있다. 종양 생검으로부터의 파라핀 매입 조직 절편을 IHC로 분석하고, 다음과 같은 TAT 단백질 염색 강도 기준을 적용할 수 있다:

스코어 0: 어떠한 염색도 관찰되지 않거나 10% 미만의 종양 세포에서 막 염색이 관찰된다.

스코어 1+: 10% 초과와 종양 세포에서 희미하게 가까스로 인지 가능한 막 염색이 검출된다. 이러한 세포는 이들의 막 일부에서만 염색된다.

스코어 2+: 10% 초과와 종양 세포에서 약한 수준 내지 중간 수준의 완전한 막 염색이 관찰된다.

스코어 3+: 10% 초과와 종양 세포에서 중간 내지 강한 수준의 완전한 막 염색이 관찰된다.

TAT 폴리펩티드 발현에 대하여 0 또는 1+ 의 스코어를 나타내는 종양은 TAT를 과발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있는 반면, 2+ 또는 3+ 의 스코어를 나타내는 종양은 TAT의 과발현을 특징으로 할 수 있다.

별법으로 또는 추가로, 포르말린으로 고정시키고 파라핀에 매입시킨 종양 조직에 대해 FISH 분석, 예를 들어 INFORM (등록상표) (미국 아리조나주에 소재하는 벤타나 (Ventana) 제품) 또는 PATHVISION (등록상표) (미국 일리노이주에 소재하는 비시스 (Vysis) 제품)을 수행하여 종양에서 TAT가 과발현되는 정도 (있을 경우)를 측정할 수 있다.

TAT 과발현 또는 증폭은, 예를 들어 검출할 분자에 결합하고 검출가능한 표지 (예를 들어 방사성 동위원소 또는 형광 표지)로 태그가 부착된 분자 (예를 들어 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자)를 투여하고 상기 표지가 집중되어 있는 위치에 대해 환자를 외부 스캐닝하는 생체내 진단 분석법을 이용하여 평가할 수 있다.

상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 다양한 비-치료 분야에 사용할 수도 있다. 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 및 유기 분자는 TAT 폴리펩티드-발현 암의 진단 및 질병단계 분류 (예를 들어 방사선영상화)에 유용할 수 있다. 본 발명의 항체, 올리고펩티드 및 유기 분자는 세포로부터 TAT 폴리펩티드를 정제하거나 면역침전시킬 경우, TAT 폴리펩티드를 ELISA 또는 웨스턴 블롯 등을 통해 시험관내에서 검출하고 정량할 경우 또는 예를 들어 다른 세포의 정제를 위한 한 단계로서 혼합된 세포 집단으로부터 TAT-발현 세포를 사멸시키고 제거할 경우에도 유용하다.

현재, 암 치료법은 암의 단계에 따라 암성 조직을 제거하기 위한 수술, 방사선 요법 및 화학요법 중 하나 또는 상기 요법의 병행을 포함한다. 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 요법은 화학요법의 독성 및 부작용을 잘 견디지 못하는 나이든 환자의 경우 및 방사선 요법의 사용이 제한된 전이성 질환의 경우에 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 종양 표적화

항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 TAT-발현 암을 상기 질환의 초기 진단 후 또는 재발하는 동안 완화시키는 데 유용하다. 치료에 이용하는 경우, 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 단독으로 사용하거나, 또는 예를 들어 호르몬, 항-혈관신생제 또는 방사성 표지된 화합물과의 병행 요법 또는 수술, 냉동요법 및(또는) 방사선 요법과의 병행 요법으로 사용할 수 있다. 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 치료제는 다른 형태의 통상적인 요법을 병행하면서 통상적인 치료 요법 전후에 연속 투여할 수 있다. TAXOTERE (독세탁셀), TAXOL (파클리탁셀), 에스트라무스틴 및 미톡산트론 등과 같은 화학요법 약물은 암의 치료, 특히 매우 위험한 환자의 치료에 사용된다. 암을 치료하거나 완화시키기 위한 본 발명의 방법에서, 암 환자에게 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 투여하면서 1종 이상의 상기 화학요법제의 처치를 병행할 수 있다. 특히, 파클리탁셀 및 변형된 유도체 (예를 들어 EP 0600517 참조)를 사용한 병행 요법도 고려된다. 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 치료 유효 투여량의 화학요법제와 함께 투여될 것이다. 다른 실시양태에서, 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 화학요법제, 예를 들어 파클리탁셀의 활성 및 효능을 증대시키기 위한 화학요법을 병행하면서 투여한다. 의사용 탁상 편람 (PDR)에는 다양한 암의 치료에 사용되어 온 이들 화학요법제의 투여량이 개시되어 있다. 치료 효과적인 상기 화학요법제의 투약법 및 투여량은 치료받을 특정 암, 상기 질환의 정도 및 당업계의 담당 의사에게 공지된 기타 인자에 따라 달라질 것이며 의사가 결정할 수 있다.

특정의 한 실시양태에서, 세포독성제와 접합된 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 포함하는 접합체를 환자에게 투여한다. TAT 단백질에 결합된 면역접합체가 세포내로 도입될 경우에, 상기 면역접합체가 결합하는 암세포의 사멸에 대한 면역접합체의 치료 효능이 높아지는 것이 바람직하다. 바람직한 실시양태에서, 세포독성제는 암세포의 핵산을 표적으로 하거나 이를 방해한다. 이러한 세포독성제의 예는 앞서 기재하였고, 메이탄시노이드, 칼리케아미신, 리보뉴클레아제 및 DNA 엔도뉴클레아제 등이 있다.

항-TAT 항체, 그의 올리고펩티드 또는 유기 분자 또는 이들의 독소 접합체는 인간 환자에게 공지된 방법, 예를 들어 볼루스로서 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의한 정맥내, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활액낭내, 초내, 경구, 국소 투여되거나 흡입 경로에 의해 투여된다. 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자의 정맥내 또는 피하 투여가 바람직하다.

기타 치료 방법을 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자의 투여와 병행할 수 있다. 병행 투여 방법에는 별개의 제제 또는 단일 제약 제제를 사용하여 공동 투여하는 방법 및 임의의 순서로 연속해서 투여하는 방법이 포함되는데, 이때 두 (또는 모든) 활성 작용제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시기가 있는 것이 바람직하다. 바람직하게는 이러한 병행 투여 요법으로 상승작용적인 치료 효과가 나타난다.

항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자의 투여는 특정 암과 관련된 다른 종양 관련 항원에 대해 유도된 항체의 투여와 병행하는 것이 바람직할 수도 있다.

한 실시양태에서, 본 발명의 치료 처치는 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자와 1종 이상의 화학요법제 또는 성장억제제의 병행 투여를 포함하는데, 여기에는 다양한 화학요법제로 구성된 혼합물의 공동 투여가 포함된다. 화학요법제로는 에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 멜팔란, 시클로포스프아미드, 히드록시우레아 및 히드록시우레아탁산 (예를 들어 파클리탁셀 및 독세탁셀) 및(또는) 안트라사이클린 항생제 등이 있다. 이러한 화학요법제의 제조법 및 투여 스케줄은 제조사의 지시에 따르거나 당업자에 의해 실험적으로 결정된 바에 따라서 이용될 수 있다. 이러한 화학요법용 제제 및 투여 스케줄은 문헌 [Chemotherapy Service Ed., M.C.Perry, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1992)]에 기재되어 있다.

항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 항-호르몬 화합물, 예를 들어 타목시펜 등의 항-에스트로겐 화합물; 오나프리스톤 등의 항-프로게스테론 (EP 616 812 참조) 또는 플루타미드 등의 항-안드로겐 화합물과 배합될 수 있다 (상기 분자들은 이들에 대해 공지된 투여량으로 사용됨). 치료될 암이 안드로겐 비의존성 암인 경우, 환자는 미리 항-안드로겐 요법으로 치료받을 수 있고, 암이 안드로겐 비의존성이 된 후에 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 (및 임의로는 본원에 기재된 기타 작용제)를 상기 환자에게 투여할 수 있다.

종종, 심보호제 (본 치료법과 관련된 심근부전증을 예방하거나 경감시키기 위함) 또는 1종 이상의 사이토킨을 환자에게 공동 투여하는 것이 유익할 수도 있다. 또한, 상기 치료법 이외에, 환자를 수술하여 암세포를 제거하고(하거나) 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 요법 전에, 이 요법과 동시에, 또는 이 요법 후에 방사선 요법을 수행할 수 있다. 공동 투여되는 상기 임의의 작용제에 적합한 투여량은 현행 사용되는 투여량이며, 이는 상기 작용제와 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자의 작용 조합 (상승작용)으로 인해 낮아질 수 있다.

질환을 예방하거나 치료하기 위해서, 의사는 공지된 기준에 따라 투여량 및 투여 방식을 선택할 것이다. 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자의 적당한 투여량은 상기 정의된 바와 같은 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도와 경과 상태, 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 예방 목적으로 투여하는지 또는 치료 목적으로 투여하는지의 여부, 선행 요법, 환자의 임상 병력 및 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자에 대한 환자의 반응도 및 담당의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 환자에게 1회 투여하거나 일련의 치료 전반에 걸쳐 투여하는 것이 적합하다. 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 정맥내 주입 또는 피하 주사로 투여하는 것이 바람직하다. 질환의 유형과 중증도에 따라서, 환자에게 예를 들어 1회 이상의 개별 투여 또는 연속 주입으로 투여하기 위한 초기 후보 투여량은 체중 1 kg 당 항체 약 1 μ g 내지 약 50 mg (예를 들어 약 0.1 내지 15 mg/kg/1회 투여)일 수 있다. 투약법은 항-TAT 항체 약 4 mg/kg의 초기 로딩 투여량을 투여한 후 항-TAT 항체 약 2 mg/kg의 유지 투여량을 매주 투여하는 것을 포함할 수 있다. 그러나, 다른 투약법이 유용할 수 있다. 전형적인 1일 투여량은 상기 언급한 인자들에 따라서 약 1 μ g/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 것이다. 상태에 따라서 수 일 또는 그 이상에 걸쳐 반복하여 투여하는 경우에는, 질환의 증상이 원하는 만큼 억제될 때까지 지속적으로 처치한다. 이러한 치료법의 진행 과정은 의사 또는 당업자에게 공지되어 있는 기준을 바탕으로 한 통상적인 방법 및 분석법으로 쉽게 모니터링할 수 있다.

항체 단백질을 환자에게 투여하는 것과는 별개로, 본원은 항체를 유전자 요법을 통해 투여하는 것을 고려한다. 이처럼 항체를 코딩하는 핵산을 투여하는 것은 "치료 유효량의 항체 투여"라는 표현에 포함된다. 예를 들면, 세포내 항체를 생성시키는 유전자 요법의 사용에 관한 WO 96/07321 (1996년 3월 14일자로 공개됨)을 참조한다.

환자의 세포내로 핵산(임의로는 벡터에 함유되어 있음)을 주입하기 위한 두 가지 주요 방법이 있다 (생체내 및 생체외). 생체내 전달의 경우에는, 통상적으로 환자에서 항체가 요구되는 부위에 핵산을 직접 주사한다. 생체외 처치인 경우에는, 환자의 세포를 꺼낸 후에 이들 단리된 세포내로 핵산을 도입하고 이와 같이 변형된 세포를 환자에게 직접 투여하거나, 예를 들어 다공성 막 안에 캡슐화시켜 환자에게 이식한다 (예를 들어 미국 특허 제4,892,538호 및 동 제5,283,187호 참조). 핵산을 살아있는 세포에 도입하는데 이용가능한 다양한 기술이 있다. 이러한 기술은 상기 핵산이 배양된 세포내로 시험관내 전달되는지, 아니면 의도된 숙주의 세포내로 생체내 전달되는지에 따라 달라진다. 핵산을 포유동물 세포에 시험관내 전달하는데 적합한 기술로는 리포솜 사용법, 전기천공법, 미세주입법, 세포 융합법, DEAE-텍스트란 사용법, 인산칼슘 침전법 등이 있다. 유전자의 생체외 전달에 통상적으로 사용되는 벡터는 레트로바이러스 벡터이다.

현재 바람직한 생체내 핵산 전달 기술로는 바이러스 벡터 (예를 들어 아데노바이러스, 단순 포진 I 바이러스 또는 아데노-관련 바이러스) 및 지질-기재 시스템 (유전자의 지질-매개 전달에 유용한 지질은 예를 들어 DOTMA, DOPE 및 DC-Chol임)을 사용한 형질감염 등이 있다. 현재 공지된 유전자 마킹 및 유전자 요법 프로토콜에 대해 검토하기 위해서는 문헌 ([Anderson et al., Science 256:808-813 (1992)], WO 93/25673)을 참조한다. 또한, 이러한 특허 문헌에서 인용된 참고문헌도 참조한다.

본 발명의 항-TAT 항체는 본원의 "항체"의 정의에 포함되는 다양한 형태일 수 있다. 따라서, 항체에는 전장 또는 원형 항체, 항체 단편, 천연 서열 항체 또는 아미노산 변이체, 인간화 항체, 키메라 항체 또는 융합 항체, 면역접합체 및 이들의 기능적 단편이 포함된다. 융합 항체에서, 항체 서열은 이중 폴리펩티드 서열에 융합된다. 항체는 원하는 이펙터 기능을 제공하도록 Fc 영역에서 변형될 수 있다. 하기 단락에서 보다 상세히 논의되어 있는 바와 같이, 세포 표면에 결합되어 있으며 적당한 Fc 영역을 포함하는 네이키드 (naked) 항체는 예를 들어 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 통해 또는 보체-의존성 세포독성에 의한 보체의 동원 또는 기타 다른 메커니즘을 통해 세포독성을 유도할 수 있다. 별법으로, 이펙터 기능을 제거하거나 감소시켜 부작용 또는 치료 합병증을 최소화시키는 것이 바람직한 경우에는 특정한 다른 Fc 영역을 사용할 수 있다.

한 실시양태에서, 항체는 본 발명의 항체와 동일한 에피토프와의 결합 또는 실질적인 결합에 대해 경쟁한다. 구체적으로 생체내 중앙 표적화 특성 및 임의의 세포 증식 억제 특성 또는 세포 독성 특성 등을 포함하는 본 발명의 항-TAT 항체의 생물학적 특성을 보유하는 항체도 고려된다.

상기 항체를 생산하는 방법을 이하에 상세하게 기재한다.

본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 및 유기 분자는 포유동물의 TAT-발현 암을 치료하거나 상기 암의 하나 이상의 증상을 완화시키는데 유용하다. 이러한 암으로는 전립선암, 요도관의 암, 폐암, 유방암, 결장암 및 난소암, 더욱 구체적으로는 전립선 선암, 신장 세포 암종, 결장직장 선암, 폐 선암, 폐 편평 세포 암종 및 흉막 중피종 등이 있다. 암에는 상기 임의의 암의 전이성 암도 포함된다. 항체, 올리고펩티드 및 유기 분자는 포유동물에서 TAT 폴리펩티드를 발현하는 암세포의 적어도 일부와 결합할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 시험관내 또는 생체내에서

세포 상의 TAT 폴리펩티드와 결합시에 TAT-발현 종양 세포를 파괴 또는 사멸시키거나, 상기 종양 세포의 성장을 억제하는데 효과적이다. 이러한 항체에는 네이키드 항-TAT 항체 (어떠한 작용제도 접합되어 있지 않음)가 포함된다. 네이키드 항체가 보유한 세포독성 또는 세포 성장억제 성질은 종양 세포 파괴에 대해 이들 항체를 훨씬 더 강력하게 하는 세포독성제의 사용으로 더욱 강화될 수 있다. 예를 들면, 하기한 바와 같이 항체를 세포독성제와 접합시켜 면역접합체를 형성함으로써 항-TAT 항체에 세포독성을 부여할 수 있다. 세포독성제 또는 세포 성장억제제는 소분자인 것이 바람직하다. 칼리케아미신 또는 메이탄시노이드와 같은 독소 및 그의 상동체나 유사체가 바람직하다.

본 발명은 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 암을 치료하기 위한 목적상, 상기 조성물을 암의 치료가 필요한 환자에게 투여할 수 있는데, 이때 상기 조성물은 면역접합체로서 또는 네이키드 항체로서 존재하는 1종 이상의 항-TAT 항체를 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이들 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 화학요법제를 비롯한 세포독성제 또는 성장억제제와 같은 다른 치료제와 배합하여 포함할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 및 담체를 포함하는 제제도 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 제제는 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 치료 제제이다.

본 발명의 다른 측면은 항-TAT 항체를 코딩하는 단리된 핵산이다. H 및 L쇄 모두 및 특히 초가변 영역 잔기를 코딩하는 핵산, 천연 서열 항체를 코딩하는 쇠 및 상기 항체의 변이체, 변형체 및 인간화 형태를 코딩하는 핵산도 포함된다.

본 발명은 치료 유효량의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 TAT 폴리펩티드-발현 암을 치료하거나 상기 암의 하나 이상의 증상을 완화시키는데 유용한 방법도 제공한다. 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 치료 조성물은 의사의 지시에 따라 단기 (단시간) 또는 장기 투여하거나 간헐적으로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명은 TAT 폴리펩티드-발현 세포의 성장을 억제하고 상기 세포를 사멸시키는 방법도 제공한다.

또한, 본 발명은 1종 이상의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 포함하는 키트 및 제품을 제공한다. 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 함유하는 키트는 예를 들어 TAT 세포의 사멸 분석, 세포로부터 TAT 폴리펩티드의 정제 또는 면역침전에 사용한다. 예를 들어 TAT의 단리 및 정제를 위해서는, 상기 키트는 비드 (예를 들어 세파로스 비드)에 커플링된 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 함유할 수 있다. ELISA 또는 웨스턴 블롯으로 TAT를 시험관내 검출 및 정량하기 위한 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 함유하는 키트를 제공할 수 있다. 검출에 유용한 이러한 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자는 형광 또는 방사성 표지 등과 같은 표지와 함께 제공할 수 있다.

L. 제품 및 키트

본 발명의 다른 실시양태는 항-TAT 발현 암의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제품이다. 이러한 제품은 용기 및 이러한 용기 상에 부착되어 있거나 용기에 들어 있는 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기의 예로는 병, 바이알, 주사기 등이 있다. 이러한 용기는 유리 또는 플라스틱 등과 같은 다양한 재료로부터 제조될 수 있다. 상기 용기에는 암의 상태 치료에 효과적인 조성물이 들어 있으며, 멸균성 입구를 가질 수 있다 (예를 들어 이러한 용기는 피하 주사 바늘로 꿰뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액제 백 또는 바이알일 수 있음). 이러한 조성물 중의 1종 이상의 활성 작용제는 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자이다. 라벨 또는 포장 삽입물에는 조성물이 암의 치료에 사용된다는 것이 표시되어 있다. 상기 라벨 또는 포장 삽입물은 암 환자에게 상기 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자 조성물을 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함할 것이다. 또한, 상기 제품은 제약상 허용가능한 완충액, 예를 들어 세균증식 억제성 주사용수 (BFS), 인산염 완충 염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제품은 상업적인 관점 및 사용자 관점에서 바람직한 기타 물질 (기타 완충액, 희석제, 여과제, 바늘 및 주사기를 포함함)을 추가로 포함할 수 있다.

다양한 목적, 예를 들어 TAT 발현 세포 사멸의 분석, 세포로부터 TAT 폴리펩티드의 정제 또는 면역침전에 유용한 키트도 제공한다. TAT 폴리펩티드의 단리 및 정제를 위해, 상기 키트는 비드 (예를 들어 세파로스 비드)에 커플링된 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 함유할 수 있다. 예를 들어 ELISA 또는 웨스턴 블롯으로 TAT 폴리펩티드를 시험관내 검출 및 정량하기 위한 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 함유하는 키트를 제공할 수 있다. 제품의 경우와 마찬가지로, 키트는 용기 및 상기 용기 상에 부착되어 있거나 용기에 들어 있는 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 상기 용기에는 1종 이상의 본 발명의 항-TAT 항체, 올리고펩티드 또는 유기 분자를 포함하는 조성물이 들어 있다. 예를 들어 희석제 및 완충액, 대조구 항체를 함유하는 용기를 추가로 포함시킬 수 있다. 라벨 또는 포장 삽입물은 조성물에 대한 설명서 뿐만 아니라 의도된 시험관내 또는 진단 용도로 사용하기 위한 지침서를 제공할 수 있다.

M. TAT 폴리펩티드 및 TAT 폴리펩티드 코딩 핵산의 용도

TAT 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 (또는 그의 상보체)은 분자생물학 분야에서 혼성화 프로브로서의 용도를 비롯하여 염색체 및 유전자 맵핑 및 안티센스 RNA 및 DNA 프로브의 제조에 있어서 다양한 용도를 갖는다. 또한, TAT 코딩 핵산은 본원에 기재된 재조합 기술에 의한 TAT 폴리펩티드의 제조에도 유용할 것이며, 여기서 TAT 폴리펩티드는 예를 들어 본원에 기재된 항-TAT 항체의 제조에 사용될 수 있다.

전장 천연 서열 TAT 유전자 또는 그의 일부는 본원에 개시된 천연 TAT 서열에 대해 원하는 서열 동일성을 갖는 전장 TAT cDNA 또는 다른 cDNA (예를 들어 TAT의 자연 발생적인 변이체 또는 다른 종으로부터의 TAT를 코딩하는 유전자)를 단리하기 위한 cDNA 라이브러리에 대한 혼성화 프로브로서 사용될 수 있다. 임의로, 프로브는 염기 약 20개 내지 약 50개의 길이일 것이다. 혼성화 프로브는 전장 천연 뉴클레오티드 서열의 적어도 부분적으로는 신규한 영역 (여기서, 이 영역은 과도한 시행착오 없이 결정할 수 있음) 또는 천연 서열 TAT의 프로모터, 인핸서 요소 및 인트론을 포함하는 게놈 서열로부터 유래될 수 있다. 예를 들면, 스크리닝 방법은 공지된 DNA 서열을 사용하여 TAT 유전자의 코딩 영역을 단리하여 약 40개 염기의 선택된 프로브를 합성하는 단계를 포함할 것이다. 혼성화 프로브는 ^{32}P 또는 ^{35}S 와 같은 방사성 뉴클레오티드 또는 아비딘/바이오틴 커플링 시스템을 통해 상기 프로브에 커플링된 알칼리성 포스파타제 등과 같은 효소 표지를 비롯한 다양한 표지로 표지할 수 있다. 본 발명의 TAT 유전자의 서열에 상보적인 서열을 갖는 표지된 프로브를 사용하여 인간 cDNA, 게놈 DNA 또는 mRNA의 라이브러리를 스크리닝함으로써 상기 라이브러리 중에서 프로브가 혼성화되는 구성원을 결정할 수 있다. 혼성화 기술은 하기의 실시예에 보다 상세하게 기재되어 있다. 본원에 개시된 방법을 사용하여, 본원에 개시된 임의의 EST 서열을 프로브로서 유사하게 사용할 수 있다.

TAT-코딩 핵산의 다른 유용한 단편에는 표적 TAT mRNA (센스) 또는 TAT-DNA (안티센스) 서열에 결합할 수 있는 단일-가닥 핵산 서열 (RNA 또는 DNA)을 포함하는 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 본 발명에 따른 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드는 TAT-DNA의 코딩 영역의 단편을 포함한다. 이러한 단편은 일반적으로 약 14개 이상의 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 14개 내지 30개의 뉴클레오티드를 포함한다. 주어진 단백질을 코딩하는 cDNA 서열에 기초하여 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드를 유도하는 능력은 예를 들어 문헌 ([Stein and Cohen (Cancer Res. 48:2659, 1988)] 및 [van der Krol et al. (BioTechniques 6:958, 1988)])에 기재되어 있다.

안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 서열의 결합은 이중나선의 분해 증대, 전사 또는 번역의 조기 종결 등을 비롯한 여러가지 수단 중 하나 또는 다른 수단에 의해 표적 서열의 전사 또는 번역을 차단하는 이중나선을 형성시킨다. 이러한 방법은 본 발명에 포함된다. 따라서, 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하여 TAT 단백질의 발현을 차단할 수 있으며, 여기서 TAT 단백질은 포유동물에서 암을 유도하는 역할을 수행할 수 있다. 추가로, 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드는 변형된 당-포스포디에스테르 주쇄 (또는 다른 당 연결부, 예를 들어 WO 91/06629에 개시된 당 연결부)을 갖는 올리고뉴클레오티드를 추가로 포함하며, 여기서 이러한 당 연결부는 내생성 뉴클레아제에 대한 내성이 있다. 내성이 있는 당 연결부를 갖는 이러한 올리고뉴클레오티드는 생체내에서 안정 (즉, 효소 분해에 대해 내성이 있음)하지만, 표적 뉴클레오티드 서열과 결합할 수 있는 서열 특이성을 유지한다.

안티센스 결합에 바람직한 유전자내 부위는 유전자의 오픈 리딩 프레임 (ORF)의 번역 개시/출발 코돈 (5'-AUG/5'-ATG) 또는 종결/정지 코돈 (5'-UAA, 5'-UAG 및 5'-UGA/5'-TAA, 5'-TAG 및 5'-TGA)이 혼입된 영역을 포함한다. 이들 영역은 mRNA 또는 유전자에서 번역 개시 또는 종결 코돈으로부터 어느 방향 (즉, 5' 또는 3')으로든 약 25개 내지 약 50개의 연속적인 뉴클레오티드를 포함하는 부위를 말한다. 안티센스 결합에 바람직한 다른 영역으로는 인트론; 엑손; 인트론-엑손 접합부; 오픈 리딩 프레임 (ORF) 또는 번역 개시 코돈과 번역 종결 코돈 사이의 영역인 "코딩 영역"; mRNA에서 5'-5' 트리포스페이트 연결부를 통해 mRNA의 가장 5'쪽 잔기에 연결된 N7-메틸화 구아노신 잔기를 포함하고 5' 캡 구조 그 자체 뿐 아니라 상기 캡에 인접한 처음 50개 뉴클레오티드를 포함하는 5' 캡; mRNA에서 번역 개시 코돈으로부터 5' 방향의 부위여서 mRNA의 5' 캡 부위와 번역 개시 코돈 사이의 뉴클레오티드 또는 유전자에서 그에 상응하는 뉴클레오티드를 포함하는 5' 비번역 영역 (5' UTR) 및 mRNA에서 번역 종결 코돈으로부터 3' 방향의 부위여서 mRNA의 번역 종결 코돈과 3' 말단 사이의 뉴클레오티드 또는 유전자에서 그에 상응하는 뉴클레오티드를 포함하는 3' 비번역 영역 (3' UTR) 등이 있다.

TAT 단백질의 발현 억제에 유용한 바람직한 안티센스 화합물의 구체적인 예로는 변형된 주쇄 또는 비-천연 뉴클레오시드간 연결부를 함유하는 올리고뉴클레오티드 등이 있다. 변형된 주쇄를 보유하는 올리고뉴클레오티드로는 주쇄에 인 원자를 보유하는 올리고뉴클레오티드 및 주쇄에 인 원자를 보유하지 않는 올리고뉴클레오티드 등이 있다. 본원 명세서의 목적상 그리고 당업계에서 이따금 언급되는 바와 같이, 뉴클레오시드간 주쇄에 인 원자를 보유하지 않는 변형된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오시드로 간주될 수도 있다. 바람직한 변형된 올리고뉴클레오티드 주쇄의 예로는 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 기

타 알킬 포스포네이트, 예를 들어 3'-알킬렌 포스포네이트, 5'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포르아미데이트, 예를 들어 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 정상적인 3'-5' 연결부, 이들의 2'-5' 연결 유사체를 보유하는 셀레노포스포네이트 및 보라노포스포네이트 및 1개 이상의 뉴클레오티드간 연결부가 3'-3', 5'-5' 또는 2'-2' 연결부인 역전된 극성을 보유하는 것들 등이 있다. 역전된 극성을 보유하는 바람직한 올리고뉴클레오티드는 가장 3'쪽의 뉴클레오티드간 연결부에 1개의 3'-3' 연결부, 즉 염기가 결실된 1개의 역전된 뉴클레오시드 잔기(뉴클레오염기(nucleobase)가 결실되어 있거나 그 대신에 히드록실기를 보유함)를 포함한다. 각종 염, 혼합 염 및 유리 산 형태도 포함된다. 인-함유 연결부의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제3,687,808호, 동 제4,469,863호, 동 제4,476,301호, 동 제5,023,243호, 동 제5,177,196호, 동 제5,188,897호, 동 제5,264,423호, 동 제5,276,019호, 동 제5,278,302호, 동 제5,286,717호, 동 제5,321,131호, 동 제5,399,676호, 동 제5,405,939호, 동 제5,453,496호, 동 제5,455,233호, 동 제5,466,677호, 동 제5,476,925호, 동 제5,519,126호, 동 제5,536,821호, 동 제5,541,306호, 동 제5,550,111호, 동 제5,563,253호, 동 제5,571,799호, 동 제5,587,361호, 동 제5,194,599호, 동 제5,565,555호, 동 제5,527,899호, 동 제5,721,218호, 동 제5,672,697호 및 동 제5,625,050호(이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

인 원자를 내부에 포함하지 않는 바람직한 변형된 올리고뉴클레오티드 주쇄는 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드간 연결부, 혼합된 이중원자 및 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드간 연결부 또는 1종 이상의 단쇄 이중원자 또는 헤테로시클릭 뉴클레오시드간 연결부로 형성된 주쇄를 보유한다. 이들은 모르폴리노 연결부(부분적으로는 뉴클레오시드의 당 부분으로부터 형성됨)를 갖는 주쇄; 실록산 주쇄; 술피드, 술폭시드 및 술포논 주쇄; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 주쇄; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 주쇄; 리보아세틸 주쇄; 알켄 함유 주쇄; 술포메이트 주쇄; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 주쇄; 술포네이트 및 술포아미드 주쇄; 아미드 주쇄 및 혼합된 N, O, S 및 CH₂ 성분 부분을 보유하는 기타 주쇄 등이 있다. 이러한 올리고뉴클레오시드의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제5,034,506호, 동 제5,166,315호, 동 제5,185,444호, 동 제5,214,134호, 동 제5,216,141호, 동 제5,235,033호, 동 제5,264,562호, 동 제5,264,564호, 동 제5,405,938호, 동 제5,434,257호, 동 제5,466,677호, 동 제5,470,967호, 동 제5,489,677호, 동 제5,541,307호, 동 제5,561,225호, 동 제5,596,086호, 동 제5,602,240호, 동 제5,610,289호, 동 제5,602,240호, 동 제5,608,046호, 동 제5,610,289호, 동 제5,618,704호, 동 제5,623,070호, 동 제5,663,312호, 동 제5,633,360호, 동 제5,677,437호, 동 제5,792,608호, 동 제5,646,269호 및 동 제5,677,439호(이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

다른 바람직한 안티센스 올리고뉴클레오티드에서는, 뉴클레오티드 단위의 당 및 뉴클레오시드 사이의 연결부(즉, 주쇄)가 둘 다 새로운 기로 대체된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 이러한 올리고머 화합물 중에서 우수한 혼성화 성질을 보유하는 것으로 밝혀진 바 있는 올리고뉴클레오티드 모방체를 펩티드 핵산(PNA)이라 지칭한다. PNA 화합물에서, 올리고뉴클레오티드의 당-주쇄는 아미드 함유 주쇄, 특히 아미노에틸글리신 주쇄로 대체된다. 뉴클레오염기는 보유되어 주쇄의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제5,539,082호, 동 제5,714,331호 및 동 제5,719,262호(이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. PNA 화합물에 관한 추가의 교시는 문헌 [Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500]에서 찾을 수 있다.

바람직한 안티센스 올리고뉴클레오티드에는 포스포로티오에이트 주쇄 및(또는) 이중원자 주쇄, 및 특히 상기 언급한 미국 특허 제5,489,677호에 기재된 $-CH_2-NH-O-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$ [메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 주쇄로 공지되어 있음], $-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$ 및 $-O-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ [여기서, 천연 포스포디에스테르 주쇄는 $-O-P-O-CH_2-$ 로 나타냄] 및 상기 언급한 미국 특허 제5,602,240호의 아미드 주쇄가 혼입되어 있다. 또한, 상기 언급한 미국 특허 제5,034,506호의 모르폴리노 주쇄 구조를 보유하는 안티센스 올리고뉴클레오티드도 바람직하다.

변형된 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 치환된 당 부분을 함유할 수도 있다. 바람직한 올리고뉴클레오티드는 2' 위치에 하기 중 하나를 포함한다: OH; F; O-알킬, S-알킬 또는 N-알킬; O-알케닐, S-알케닐 또는 N-알케닐; O-알키닐, S-알키닐 또는 N-알키닐 또는 O-알킬-O-알킬(여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알케닐 및 알키닐일 수 있음). 특히 바람직한 것은 O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂ 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂(여기서, n 및 m은 1 내지 약 10임)이다. 다른 바람직한 안티센스 올리고뉴클레오티드는 2' 위치에 하기 중 하나를 포함한다: C₁ 내지 C₁₀ 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알케닐, 알키

닐, 알크아릴, 아르알킬, 0-알크아릴 또는 0-아르알킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단기, 리포터 (reporter)기, 인터칼레이터 (intercalator), 올리고뉴클레오티드의 약력학적 성질 개선을 위한 기 또는 올리고뉴클레오티드의 약동학적 성질 개선을 위한 기 및 유사한 성질의 다른 치환체. 바람직한 변형체는 2'-O-CH₂CH₂OCH₃, 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로도 공지되어 있는 2'-메톡시에톡시 [Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504], 즉, 알콕시알콕시기를 포함한다. 추가의 바람직한 변형체는 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 하기 실시예에 기재된 바와 같은 O(CH₂)₂ON(CH₃)₂기 (2'-DMAOE라고도 공지되어 있음) 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시 (당업계에 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE라고도 공지되어 있음), 즉, 2'-O-CH₂-O-CH₂-N(CH₃)를 포함한다.

추가의 바람직한 변형체는 2'-히드록실기가 당 고리의 3' 또는 4' 탄소 원자에 연결되어 있어서 비시클릭 (bicyclic) 당 부분을 형성하는 잠긴 핵산 (Locked Nucleic Acid (LNA))을 포함한다. 연결부는 바람직하게는 2' 산소 원자 및 4' 탄소 원자를 연결하는 메틸렌 (-CH₂-)_n기 (여기서, n은 1 또는 2임)이다. LNA 및 그의 제조법은 WO 98/39352 및 WO 99/14226에 기재되어 있다.

다른 바람직한 변형체는 2'-메톡시 (2'-O-CH₃), 2'-아미노프로폭시 (2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2'-알릴 (2'-CH₂-CH=CH₂), 2'-O-알릴 (2'-O-CH₂-CH=CH₂) 및 2'-플루오로 (2'-F)를 포함한다. 2'-변형은 아라비노 (상향) 위치 또는 리보 (하향) 위치일 수 있다. 바람직한 2'-아라비노 변형은 2'-F이다. 또한, 올리고뉴클레오티드의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오티드 또는 2'-5' 연결된 올리고뉴클레오티드 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서도 유사한 변형이 이루어질 수 있다. 또한, 올리고뉴클레오티드는 펜토피라노실 당 대신에 시클로부틸 부분과 같은 당 모방체를 보유할 수도 있다. 이러한 변형된 당 구조물의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제4,981,957호, 동 제 5,118,800호, 동 제5,319,080호, 동 제5,359,044호, 동 제5,393,878호, 동 제5,446,137호, 동 제5,466,786호, 동 제 5,514,785호, 동 제5,519,134호, 동 제5,567,811호, 동 제5,576,427호, 동 제5,591,722호, 동 제5,597,909호, 동 제 5,610,300호, 동 제5,627,053호, 동 제5,639,873호, 동 제5,646,265호, 동 제5,658,873호, 동 제5,670,633호, 동 제 5,792,747호 및 동 제5,700,920호 (이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

올리고뉴클레오티드는 뉴클레오염기 (당업계에서는 종종 간단하게 "염기"로 언급되기도 함) 변형 또는 치환을 포함할 수도 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "변형되지 않은" 또는 "천연" 뉴클레오염기는 퓨린 염기인 아데닌 (A) 및 구아닌 (G) 및 피리미딘 염기인 티민 (T), 시토신 (C) 및 우라실 (U)을 포함한다. 변형된 뉴클레오염기는 다른 합성 및 천연 뉴클레오염기, 예를 들어 5-메틸시토신 (5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 크산틴, 히포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 기타 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 (-C≡C-CH₃ 또는 -CH₂-C≡CH) 우라실 및 시토신 및 피리미딘 염기의 다른 알킬닐 유도체, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노-아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가의 변형된 뉴클레오염기는 트리시클릭 피리미딘, 예를 들어 폐녹사진 시티딘 (1H-피리미도[5,4-b][1,4]벤조사진-2(3H)-온), 페노티아진 시티딘 (1H-피리미도[5,4-b][1,4]벤조사진-2(3H)-온), G-클램프 (clamp), 예를 들어 치환된 폐녹사진 시티딘 (예를 들어 9-(2-아미노에톡시)-H-피리미도[5,4-b][1,4]벤조사진-2(3H)-온), 카르바졸 시티딘 (2H-피리미도[4,5-b]인돌-2-온), 피리도인돌 시티딘 (H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-온)을 포함한다. 또한, 변형된 뉴클레오염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클로 대체되어 있는 뉴클레오염기, 예를 들어 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈을 포함할 수도 있다. 추가의 뉴클레오염기는 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 뉴클레오염기, 문헌 [The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. I., ed. John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 뉴클레오염기 및 문헌 [Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 뉴클레오염기를 포함한다. 이들 뉴클레오염기 중 몇가지가 본 발명의 올리고머 화합물의 결합 친화성 증가에 특히 유용하다. 이들에는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신 등이 포함된다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 이중나선 안정성을 0.6 내지 1.2°C 만큼 증가시키는 것으로 밝혀진 바 있고 [Sanghvi et al, Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278], 이것이 바람직한 염기 치환이며, 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 함께일 경우에는 훨씬 더 특히 바람직한 염기 치환이다. 변형된 뉴클레오염기의 제조법을 교시하는 데

표적인 미국 특허로는 미국 특허 제3,687,808호 뿐 아니라 미국 특허 제4,845,205호, 동 제5,130,302호, 동 제5,134,066호, 동 제5,175,273호, 동 제5,367,066호, 동 제5,432,272호, 동 제5,457,187호, 동 제5,459,255호, 동 제5,484,908호, 동 제5,502,177호, 동 제5,525,711호, 동 제5,552,540호, 동 제5,587,469호, 동 제5,594,121호, 동 제5,596,091호, 동 제5,614,617호, 동 제5,645,985호, 동 제5,830,653호, 동 제5,763,588호, 동 제6,005,096호, 동 제5,681,941호 및 동 제5,750,692호 (이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

안티센스 올리고뉴클레오티드의 또 다른 변형은 올리고뉴클레오티드에 올리고뉴클레오티드의 활성, 세포내 분포 또는 세포에 의한 흡수를 증대시키는 1개 이상의 부분 또는 접합체를 화학적으로 연결시키는 것이다. 본 발명의 화합물은 관능기, 예를 들어 1차 또는 2차 히드록실기에 공유 결합된 접합체를 포함할 수 있다. 본 발명의 접합체기로는 인터칼레이터, 리포터 분자, 폴리아민, 폴리아미드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에테르, 올리고머의 약동학적 성질을 증대시키는 기 및 올리고머의 약력학적 성질을 증대시키는 기 등이 있다. 전형적인 접합체기로는 콜레스테롤, 지질, 양이온 지질, 인지질, 양이온성 인지질, 바이오틴, 페나진, 플레이트, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아크리딘, 플루오레신, 로다민, 쿠마린 및 염료 등이 있다. 본 발명과 관련하여 약동학적 성질을 증대시키는 기로는 올리고머의 흡수를 개선시키는 기, 분해에 대한 올리고머의 내성을 증대시키는 기 및(또는) RNA와의 서열-특이적 혼성화를 강화시키는 기 등이 있다. 본 발명과 관련하여 약력학적 성질을 증대시키는 기로는 올리고머 흡수, 분포, 대사 또는 배출을 개선시키는 기 등이 있다. 접합체 부분으로는 지질 부분, 예를 들어 콜레스테롤 부분 [Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556], 콜산 [Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060], 티오에테르, 예를 들어 핵실-S-트리틸을올 ([Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309], [Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770]), 티오콜레스테롤 [Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538], 지방족 쇠, 예를 들어 도데칸디올 또는 운데실 잔기 ([Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118], [Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330], [Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54]), 인지질, 예를 들어 디-핵사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-핵사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트 ([Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654], [Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 쇠 [Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973] 또는 아다만탄 아세트산 [Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654], 팔미틸 부분 [Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237] 또는 옥타데실아민 또는 핵실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 부분 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 활성 약물 물질, 예를 들어 아스피린, 와르파린, 페닐부타존, 이부프로펜, 수프로펜, 펜부펜, 케토프로펜, (S)-(+)-프라노프로펜, 카르프로펜, 단실사르코신, 2,3,5-트리요오도벤조산, 플루페남산, 폴린산, 벤조티아디아지드, 클로로티아지드, 디아제핀, 인도메티신, 바르비투레이트, 세팔로스포린, 술과 약물, 항-당뇨병제, 항-박테리아제 또는 항생제 등에 접합될 수도 있다. 올리고뉴클레오티드-약물 접합체 및 이들의 제조법은 미국 특허 출원 제09/334,130호 (1999년 6월 15일자 출원) 및 미국 특허 제4,828,979호, 동 제4,948,882호, 동 제5,218,105호, 동 제5,525,465호, 동 제5,541,313호, 동 제5,545,730호, 동 제5,552,538호, 동 제5,578,717호, 동 제5,580,731호, 동 제5,580,731호, 동 제5,591,584호, 동 제5,109,124호, 동 제5,118,802호, 동 제5,138,045호, 동 제5,414,077호, 동 제5,486,603호, 동 제5,512,439호, 동 제5,578,718호, 동 제5,608,046호, 동 제4,587,044호, 동 제4,605,735호, 동 제4,667,025호, 동 제4,762,779호, 동 제4,789,737호, 동 제4,824,941호, 동 제4,835,263호, 동 제4,876,335호, 동 제4,904,582호, 동 제4,958,013호, 동 제5,082,830호, 동 제5,112,963호, 동 제5,214,136호, 동 제5,082,830호, 동 제5,112,963호, 동 제5,214,136호, 동 제5,245,022호, 동 제5,254,469호, 동 제5,258,506호, 동 제5,262,536호, 동 제5,272,250호, 동 제5,292,873호, 동 제5,317,098호, 동 제5,371,241호, 동 제5,391,723호, 동 제5,416,203호, 동 제5,451,463호, 동 제5,510,475호, 동 제5,512,667호, 동 제5,514,785호, 동 제5,565,552호, 동 제5,567,810호, 동 제5,574,142호, 동 제5,585,481호, 동 제5,587,371호, 동 제5,595,726호, 동 제5,597,696호, 동 제5,599,923호, 동 제5,599,928호 및 동 제5,688,941호 (이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨)에 기재되어 있다.

주어진 화합물의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며, 사실상 상술한 변형 중 하나 초과가 단일 화합물에 혼입될 수도 있고, 또는 심지어 올리고뉴클레오티드내의 단일 뉴클레오티드에 혼입될 수도 있다. 또한, 본 발명은 키메라 화합물인 안티센스 화합물도 포함한다. 본 발명과 관련하여 "키메라" 안티센스 화합물 또는 "키메라"는 각각이 1종 이상의 단량체 단위 (즉, 올리고뉴클레오티드 화합물인 경우에는 1종 이상의 뉴클레오티드)로 제조된, 화학적으로 별개인 영역을 2개 이상 함유하는 안티센스 화합물, 특히 올리고뉴클레오티드이다. 전형적으로, 이들 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드가 변형되어 상기 올리고뉴클레오티드에 뉴클레아제 분해에 대한 내성 증가, 세포에 의한 흡수 증가 및(또는) 표적 핵산에 대한 결합 친화성 증가를 부여하는 영역을 1 군데 이상 함유한다. 올리고뉴클레오티드의 추가의 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 하이브리드를 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로서 기능할 수 있다. 예를 들면, RNase H는 RNA:DNA 이중 나선의 RNA 가닥을 절단하는 세포내 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화로 인해 RNA 표적이 절단되기 때문에, 유전자 발현의 올리고뉴클레오티드 억제 효율이 크게 증대된다. 결과적으로, 키메라 올리고뉴클레오티드를 사용할 경우에는, 더 짧은 올리고뉴클레오티드를 사용하여 동일한 표적 영역에 혼성화하는 포스포로티오에이트 데옥시올리고뉴클레오티드에 필적하는 결과를 종종 얻을 수 있다. 본 발명의 키메라 안티센스 화합물은 2종 이상의 올리고뉴클레오티드, 변

형된 올리고뉴클레오티드, 올리고뉴클레오시드 및(또는) 상기한 바와 같은 올리고뉴클레오티드 모방체의 복합 구조물로서 형성될 수 있다. 바람직한 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에는 3' 말단에 1종 이상의 2' 변형된 당 (바람직하게는 2'-O-(CH₂)₂-O-CH₃)이 혼입되어 뉴클레아제 내성을 부여하고, 4개 이상의 연속적인 2'-H 당을 갖는 영역이 혼입되어 RNase H 활성을 부여한다. 이러한 화합물들은 당연계에서 하이브리드 또는 갭머 (gapmer)라고 지칭되어 왔다. 바람직한 갭머는 3'-말단 및 5'-말단에 4개 이상의 연속적인 2'-H 당을 갖는 1개 이상의 영역으로 분리된 2' 변형된 당 (바람직하게는 2'-O-(CH₂)₂-O-CH₃) 영역이 있고, 바람직하게는 포스포로티오에이트 주쇄 연결부가 혼입되어 있다. 이러한 하이브리드 구조물의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제5,013,830호, 동 제5,149,797호, 동 제5,220,007호, 동 제5,256,775호, 동 제5,366,878호, 동 제5,403,711호, 동 제5,491,133호, 동 제5,565,350호, 동 제5,623,065호, 동 제5,652,355호, 동 제5,652,356호 및 동 제5,700,922호 (이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명에 따라 사용되는 안티센스 화합물은 공지된 고상 합성 기술을 통해 편리하고 일상적으로 제조될 수 있다. 이러한 합성을 위한 장치는 여러 회사, 예를 들어 어플라이드 바이오시스템스 (Applied Biosystems) (미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 등이 판매하고 있다. 이러한 합성을 위해 당연계에 공지된 임의의 다른 수단을 추가로 또는 별법으로 이용할 수 있다. 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 포스포로티오에이트 및 알킬화 유도체의 제조시에 유사한 기술을 사용한다는 것은 공지되어 있다. 본 발명의 화합물은 흡수, 분포 및(또는) 흡착을 보조하기 위해 다른 분자, 분자 구조물 또는 화합물들의 혼합물, 예를 들어 리포솜, 수용체 표적화된 분자, 경구용 제제, 직장용 제제, 국소 도포용 제제 또는 기타 제제와 혼합되거나 캡슐화되거나 접합되거나 또는 달리 결합될 수도 있다. 이와 같이 흡수, 분포 및(또는) 흡착을 보조하기 위한 제제의 제조법을 교시하는 대표적인 미국 특허로는 미국 특허 제5,108,921호, 동 제5,354,844호, 동 제5,416,016호, 동 제5,459,127호, 동 제5,521,291호, 동 제5,543,158호, 동 제5,547,932호, 동 제5,583,020호, 동 제5,591,721호, 동 제4,426,330호, 동 제4,534,899호, 동 제5,013,556호, 동 제5,108,921호, 동 제5,213,804호, 동 제5,227,170호, 동 제5,264,221호, 동 제5,356,633호, 동 제5,395,619호, 동 제5,416,016호, 동 제5,417,978호, 동 제5,462,854호, 동 제5,469,854호, 동 제5,512,295호, 동 제5,527,528호, 동 제5,534,259호, 동 제5,543,152호, 동 제5,556,948호, 동 제5,580,575호 및 동 제5,595,756호 (이들 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 다른 예로는 유기 부분, 예를 들어 WO 90/10048에 기재된 부분 및 표적 핵산 서열에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화성을 증가시키는 다른 부분, 예를 들어 폴리-(L-라이신)과 공유결합으로 연결된 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드 등이 있다. 또한, 엘립티신과 같은 인터칼레이팅제 및 알킬화제 또는 금속 착물을 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 부착하여 표적 뉴클레오티드 서열에 대한 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드의 결합 특이성을 변형시킬 수 있다.

예를 들어, CaPO₄-매개 DNA 형질감염법, 전기천공법 등을 비롯한 임의의 유전자 전달 방법을 이용하거나 엡스타인-바 (Epstein-Barr) 바이러스와 같은 유전자 전달 벡터를 사용함으로써 표적 핵산 서열을 함유하는 세포에 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드를 도입할 수 있다. 바람직한 한 방법에서, 안티센스 또는 센스 올리고뉴클레오티드를 적합한 레트로바이러스 벡터에 삽입한다. 표적 핵산 서열을 함유하는 세포를 생체내 또는 생체외에서 재조합 레트로바이러스 벡터와 접촉시킨다. 적합한 레트로바이러스 벡터로는 쥐 레트로바이러스 M-MuLV, N2 (M-MuLV로부터 유래된 레트로바이러스) 또는 DCT5A, DCT5B 및 DCT5C (WO 90/13641 참조)로 지칭되는 이종 카피 벡터로부터 유래된 레트로바이러스 벡터 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

또한, WO 91/04753에 개시된 바와 같이, 리간드 결합 분자와 접합체를 형성함으로써 표적 뉴클레오티드 서열을 함유하는 세포에 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 도입할 수도 있다. 적합한 리간드 결합 분자로는 세포 표면 수용체, 성장 인자, 다른 사이토킨 또는 세포 표면 수용체에 결합하는 다른 리간드 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 리간드 결합 분자의 접합은, 리간드 결합 분자가 그의 상응하는 분자 또는 수용체에 결합하는 능력을 실질적으로 방해하지 않거나, 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 그의 접합된 형태의 세포내 진입을 실질적으로 차단하지 않는다.

별법으로, WO 90/10448에 기재된 바와 같이, 올리고뉴클레오티드-지질 복합체를 형성함으로써 표적 핵산 서열을 함유하는 세포에 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 도입할 수 있다. 이러한 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드-지질 복합체는 세포내에서 내생성 리파제에 의해 바람직하게 분리된다.

통상적으로, 안티센스 또는 센스 RNA 또는 DNA 분자의 길이는 뉴클레오티드 약 5개 이상, 별법으로는 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 105개, 110

개, 115개, 120개, 125개, 130개, 135개, 140개, 145개, 150개, 155개, 160개, 165개, 170개, 175개, 180개, 185개, 190개, 195개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 260개, 270개, 280개, 290개, 300개, 310개, 320개, 330개, 340개, 350개, 360개, 370개, 380개, 390개, 400개, 410개, 420개, 430개, 440개, 450개, 460개, 470개, 480개, 490개, 500개, 510개, 520개, 530개, 540개, 550개, 560개, 570개, 580개, 590개, 600개, 610개, 620개, 630개, 640개, 650개, 660개, 670개, 680개, 690개, 700개, 710개, 720개, 730개, 740개, 750개, 760개, 770개, 780개, 790개, 800개, 810개, 820개, 830개, 840개, 850개, 860개, 870개, 880개, 890개, 900개, 910개, 920개, 930개, 940개, 950개, 960개, 970개, 980개, 990개 또는 1000개 이상이며, 이때 본 문맥에서 용어 "약"은 언급한 뉴클레오티드 서열 길이 ±이 길이의 10%를 의미한다.

또한, 상기 프로브를 PCR 기술에서 사용하여 밀접하게 관련된 TAT 코딩 서열의 확인을 위한 서열군을 생성시킬 수도 있다.

또한, TAT를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 사용하여 TAT를 코딩하는 유전자의 맵핑 및 유전적 질환이 있는 개체의 유전자 분석을 위한 혼성화 프로브를 구축할 수도 있다. 본원에서 제공되는 뉴클레오티드 서열은 계내 혼성화, 공지된 염색체 마커에 대한 연관 분석 및 라이브러리를 사용한 혼성화 스크리닝 등과 같은 공지된 기술로 염색체 및 염색체의 특정 영역에 맵핑시킬 수 있다.

TAT에 대한 코딩 서열이 또 다른 단백질에 결합하는 단백질을 코딩하는 경우 (예를 들어 TAT가 수용체인 경우), TAT는 이러한 결합 상호작용에 관여하는 다른 단백질 또는 분자를 확인하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 이러한 방법에 의해, 수용체/리간드 결합 상호작용의 억제제도 확인할 수 있다. 또한, 상기 결합 상호작용에 관여하는 단백질을 사용하여 상기 결합 상호작용의 펩티드 또는 소분자 억제제 또는 아고니스트를 스크리닝할 수도 있다. 또한, 수용체 TAT를 사용하여 상관 관계가 있는 리간드를 단리할 수도 있다. 스크리닝 분석을 설계하여 천연 TAT 또는 TAT에 대한 수용체의 생물학적 활성을 모방하는 리드 화합물을 밝혀낼 수 있다. 이러한 스크리닝 분석은 화학물질 라이브러리에 대한 고처리 스크리닝 분석을 포함하며, 특히 소분자의 약물 후보 확인에 적합할 것이다. 고려되는 소분자는 합성 유기 또는 무기 화합물을 포함한다. 상기 분석은 당업계에 특성화된 단백질-단백질 결합 분석, 생화학적 스크리닝 분석, 면역분석 및 세포 기재 분석 등을 비롯한 다양한 포맷으로 수행될 수 있다.

또한, TAT 또는 그의 변형된 형태를 코딩하는 핵산을 사용하여 치료학적으로 유용한 시약의 개발 및 스크리닝에 유용한 트랜스제닉 동물 또는 "넉 아웃 (knock out)" 동물을 생성시킬 수 있다. 트랜스제닉 동물 (예를 들어 마우스 또는 래트)은 트랜스진 (transgene)을 함유하는 세포를 보유하는 동물인데, 트랜스진은 태아기, 예를 들어 배아 단계에서 상기 동물 또는 상기 동물의 조상에 도입된다. 트랜스진은 세포의 게놈내로 통합되는 DNA이며, 이 세포로부터 형질전환 동물이 발생한다. 한 실시양태에서, TAT를 코딩하는 cDNA를 사용하여 확립된 기술에 따라 TAT를 코딩하는 게놈 DNA를 클로닝할 수 있고, 이 게놈 서열을 사용하여 TAT를 코딩하는 DNA를 발현하는 세포를 함유하는 트랜스제닉 동물을 생성시킬 수 있다. 특히, 마우스 또는 래트 등과 같은 트랜스제닉 동물을 생성시키는 방법은 당업계에 통상적인 것이 되었으며, 예를 들어 미국 특허 제4,736,866호 및 동 제4,870,009호에 기재되어 있다. 전형적으로, 조직 특이적 인핸서를 갖춘 TAT 트랜스진의 혼입에는 특정 세포가 표적이 된다. 배아 단계에서 동물의 배선에 도입된 TAT를 코딩하는 한 카피의 트랜스진을 포함하는 트랜스제닉 동물을 사용하여 TAT를 코딩하는 DNA의 발현 증가 효과를 조사할 수 있다. 이러한 동물은, 예를 들어 TAT의 과발현과 관련된 병리학적 상태로부터 보호할 것으로 여겨지는 시약에 대한 시험 동물로서 사용할 수 있다. 본 발명의 이러한 측면에 따라, 동물에 상기 시약을 처치하면, 트랜스진을 보유하는 미처치 동물에 비해 병리학적 상태의 발생은 저하되며, 이는 상기 병리학적 상태에 대한 잠재적인 치료학적 개입을 지시한다.

별법으로, TAT의 비-인간 상동체를 사용하여 TAT를 코딩하는 내생성 유전자와 이 동물의 배아 간세포에 도입된, TAT를 코딩하는 변형된 게놈 DNA 사이의 상동성 재조합의 결과로서 TAT를 코딩하는 결합 또는 변형 유전자를 갖는 TAT "넉 아웃" 동물을 구축할 수 있다. 예를 들어, TAT를 코딩하는 cDNA를 사용하여 확립된 기술에 따라 TAT를 코딩하는 게놈 DNA를 클로닝할 수 있다. TAT를 코딩하는 게놈 DNA의 일부는 결실되거나, 통합을 모니터링하는데 사용될 수 있는 선별가능한 마커를 코딩하는 유전자와 같은 또 다른 유전자로 대체될 수 있다. 전형적으로, 벡터내에는 수천개의 염기의 비-변형된 플랭킹 DNA (5' 및 3' 말단 모두에서)가 포함된다 (예를 들어 상동성 재조합 벡터에 대한 문헌 [Thomas and Capecchi, Cell, 51:503 (1987)] 참조). 상기 벡터는 (예를 들어 전기천공법에 의해) 배아 간세포주에 도입되고, 도입된 DNA와 내생성 DNA가 상동성 재조합된 세포를 선별한다 (예를 들어 문헌 [Li et al., Cell, 69:915 (1992)] 참조). 그 후에, 선별된 세포를 동물 (예를 들어 마우스 또는 래트)의 배반포에 주사하여 군집 (aggregation) 키메라를 형성시킨다 (예를 들어 문헌 [Bradley, Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E.J. Robertson, ed. (IRL, Oxford, 1987), pp. 113-152] 참조). 그 후에, 키메라 배를 적합한 가임신 대리모 동물에게 이식하여 "넉 아웃" 동

물을 생성시킬 수 있다. 생식 세포내에 상동성 재조합된 DNA를 보유하는 자손을 표준 기술로 확인하고 그를 사용하여 모든 세포가 상동성 재조합된 DNA를 함유하는 동물을 육종할 수 있다. 너 아웃 동물은 예를 들어 특정 병리학적 상태에 대한 방어 능력 및 TAT 폴리펩티드의 부재로 인한 병리학적 상태의 발생을 특징으로 할 수 있다.

TAT 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 유전자 요법에도 사용될 수 있다. 유전자 요법의 적용시에, 유전자는 세포내로 도입되어 치료 효과적인 유전자 생성물의 생체내 합성을 달성하며, 예를 들어 결합있는 유전자를 대체한다. "유전자 요법"은 1회 처치에 의해 효과가 지속되는 통상적인 유전자 요법 및 치료 효과적인 DNA 또는 mRNA의 1회 또는 반복 투여를 포함하는 유전자 치료제의 투여를 모두 포함한다. 안티센스 RNA 및 DNA는 생체내에서 특정 유전자의 발현을 차단하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다. 세포막을 통한 짧은 안티센스 올리고뉴클레오티드의 흡수는 한계가 있어서 이러한 올리고뉴클레오티드의 세포내 농도가 낮음에도 불구하고, 이들이 세포내로 도입되어 억제제로 작용할 수 있음이 이미 밝혀져 있다 [Zamecnik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 4143-4146 (1986)]. 이러한 올리고뉴클레오티드를 변형시킴으로써, 예를 들어 이들의 음으로 대전된 포스포디에스테르기를 비대전 기로 치환함으로써 이들의 흡수를 증대시킬 수 있다.

핵산을 살아있는 세포로 도입하는데 사용될 수 있는 다양한 기술이 있다. 이 기술은 핵산이 배양된 세포로 시험관내 전달되는가 또는 의도된 숙주의 세포로 생체내 전달되는가에 따라 달라진다. 핵산을 포유동물 세포로 시험관내 전달하는데 적합한 기술은 리포솜, 전기천공, 미세주입, 세포 융합, DEAE-텍스트란, 인산칼슘 침전 등의 사용을 포함한다. 현재 바람직한 생체내 유전자 전달 기술로는 바이러스 (전형적으로는 레트로바이러스) 벡터를 사용한 형질감염 및 바이러스 코트 단백질-리포솜 매개 형질감염 등이 있다 [Dzau et al., Trends in Biotechnology 11, 205-210 (1993)]. 어떤 경우에는, 표적 세포를 표적화하는 작용제, 예를 들어 세포 표면 막 단백질 또는 표적 세포에 특이적인 항체, 표적 세포 상의 수용체에 대한 리간드 등을 핵산 공급원에 제공하는 것이 바람직하다. 리포솜이 사용되는 경우에는, 세포내이입 (endocytosis)에 관련된 세포 표면 막 단백질에 결합하는 단백질을 사용하여 표적화하고(하거나) 흡수를 용이하게 할 수 있으며, 이러한 단백질의 예로는 특정 세포 유형에 대한 친화성을 나타내는 캡시드 단백질 또는 그의 단편, 순환시 내부화가 일어나는 단백질에 대한 항체, 세포내 국소화를 표적으로 하고 세포내 반감기를 증대시키는 단백질 등이 있다. 수용체-매개 세포내이입 기술은 예를 들어 문헌 ([Wu et al., J. Biol. Chem. 262, 4429-4432 (1987)] 및 [Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 3410-3414 (1990)])에 기재되어 있다. 유전자 마킹 및 유전자 요법 프로토콜에 관해 검토하기 위해서는 문헌 [Anderson et al., Science 256, 808-813 (1992)]을 참조한다.

본원에 기재된 TAT 폴리펩티드 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산 분자는 염색체의 확인에 유용하다. 이와 관련하여, 계속해서 새로운 염색체 마커를 확인할 필요가 있는데, 이는 실제 서열 데이터를 바탕으로 하는 사용가능한 염색체 마킹 시약이 현재로서는 비교적 적기 때문이다. 본 발명의 TAT 핵산 분자 각각은 염색체 마커로 사용될 수 있다.

본 발명의 TAT 폴리펩티드 및 핵산 분자는 조직 타이핑 (tissue typing)에 진단용으로 사용할 수도 있으며, 이때 본 발명의 TAT 폴리펩티드는 다른 조직에 비해 한 조직에서, 바람직하게는 동일한 조직 유형의 정상 세포에 비해 질환에 걸린 조직에서 차별적으로 발현될 수 있다. TAT 핵산 분자는 PCR, 노던 분석, 서던 분석 및 웨스턴 분석용 프로브를 생성하는데 사용될 것이다.

본 발명은 TAT 폴리펩티드를 모방하는 화합물 (아고니스트)을 확인하거나 TAT 폴리펩티드의 효과를 방해하기 위한 화합물 (길항제)을 스크리닝하는 방법을 포함한다. 길항제 약물 후보에 관한 스크리닝 분석법을 설계하여 본원에서 확인된 유전자에 의해 코딩되는 TAT 폴리펩티드에 결합하거나 복합체를 형성하거나, 또는 코딩된 폴리펩티드와 다른 세포내 단백질의 상호작용을 달리 방해하는, 예를 들어 세포에서의 TAT 폴리펩티드 발현을 억제하는 화합물을 확인한다. 이러한 스크리닝 분석법은 화학물질 라이브러리에 대해 고처리량 스크리닝할 수 있는 분석법을 포함하며, 이는 소분자 약물 후보의 확인에 특히 적합할 것이다.

상기 분석법은 당업계에서 특성화된 단백질-단백질 결합 분석법, 생화학적 스크리닝 분석법, 면역분석법 및 세포-기초 분석법을 비롯한 다양한 포맷으로 수행될 수 있다.

길항제에 관한 모든 분석법의 공통점은 약물 후보와 본원에서 확인된 핵산에 의해 코딩되는 TAT 폴리펩티드의 2가지 성분이 상호작용하기에 충분한 조건 및 시간 동안 이들의 접촉을 요구한다는 점이다.

결합 분석법에서, 상호작용은 결합하는 것이며, 형성된 복합체는 반응 혼합물에서 분리하거나 검출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 확인된 유전자에 의해 코딩되는 TAT 폴리펩티드 또는 약물 후보는 공유결합 부착 또는 비공유결합 부착을 통해 고정, 예를 들어 미량역가 플레이트에 고정된다. 비공유결합 부착은 일반적으로 고체 표면을 TAT 폴리펩티드 용액으로 코팅하고 건조시켜 달성된다. 별법으로, 고정된 TAT 폴리펩티드에 특이적인 고정된 항체, 예를 들어 모노클로날 항체를 사용하여 그를 고체 표면에 앵커링 (anchoring)할 수 있다. 상기 분석은 검출가능한 표지로 표지되어 있을 수

있는 고정되지 않은 성분을 고정된 성분, 예를 들어 앵커링된 성분을 함유하는 코딩된 표면에 첨가함으로써 수행된다. 반응이 종결되었을 때, 미반응 성분은 예를 들어 세척을 통해 제거하고, 고체 표면에 앵커링된 복합체를 검출한다. 고정되지 않은 성분이 검출가능한 표지를 원래 보유하는 경우, 표면에 고정된 표지의 검출은 복합체 형성이 일어났음을 지시한다. 고정되지 않은 성분이 표지를 원래 보유하지 않는 경우, 예를 들어 고정된 복합체에 특이적으로 결합하는 표지된 항체를 사용하여 복합체 형성을 검출할 수 있다.

후보 화합물이 본원에서 확인된 유전자에 의해 코딩되는 특정 TAT 폴리펩티드와 상호작용하지만 결합하지는 않는 경우, 후보 화합물과 이 폴리펩티드의 상호작용은 단백질-단백질 상호작용을 검출하는 공지된 방법으로 분석할 수 있다. 이러한 분석법에는 통상의 접근법, 예를 들어 가교결합법, 공동면역침전법 및 구배 또는 크로마토그래피 컬럼을 통한 공동정제법이 포함된다. 또한, 단백질-단백질 상호작용은 문헌 ([Fields and Song, *Nature* (London), 340:245-246 (1989)], [Chien et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:9578-9582 (1991)], [Chevray and Nathans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5789-5793 (1991)])에 기재된 효모-기재 유전자 시스템을 사용하여 모니터링할 수 있다. 많은 전사 활성자, 예를 들어 효모 GAL4는 물리적으로 구별되는 2개의 모듈형 도메인으로 구성되어 있는데, 한 도메인은 DNA-결합 도메인으로 작용하고, 나머지 한 도메인은 전사-활성화 도메인으로 기능한다. 상기 간행물에 기재된 효모 발현 시스템 (통상적으로, "2-하이브리드 시스템"이라고 지칭함)은 이러한 성질의 이점을 이용하며, 2종의 하이브리드 단백질을 사용하는데, 이 중 하나는 표적 단백질이 GAL4의 DNA-결합 도메인과 융합된 것이며, 다른 하나는 후보 활성화 단백질이 활성화 도메인과 융합된 것이다. GAL4-활성화된 프로모터의 제어하에서의 GAL1-lacZ 리포터 유전자 발현은 단백질-단백질 상호작용을 통한 GAL4 활성의 재구성에 따라 달라진다. 상호작용하는 폴리펩티드들을 함유하는 콜로니는 β -갈락토시다제에 대한 발색 기질을 사용하여 검출한다. 2-하이브리드 기술을 사용하여 2종의 특정 단백질들 사이의 단백질-단백질 상호작용을 확인하는 완성형 키트 (MATCHMAKER (등록상표))는 클론테크 (Clontech)에서 구입할 수 있다. 또한, 이 시스템을 확대 적용하여 특정 단백질 상호작용에 관여하는 단백질 도메인을 맵핑할 수 있을 뿐 아니라, 이러한 상호작용에 중대한 아미노산 잔기를 정확하게 알아낼 수 있다.

본원에서 확인된 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 유전자와 다른 세포내 또는 세포외 성분과의 상호작용을 방해하는 화합물은 다음과 같이 시험할 수 있다: 일반적으로, 상기 유전자 생성물과 세포내 또는 세포외 성분을 함유하는 반응 혼합물을 이들 두 생성물의 상호작용 및 결합을 허용하는 조건 및 시간하에 제조한다. 결합을 억제하는 후보 화합물의 능력을 시험하기 위해, 시험 화합물의 존재 및 부재하에 반응을 수행한다. 또한, 제3의 반응 혼합물에 양성 대조구로서 기능하는 위약을 첨가할 수 있다. 혼합물에 존재하는 시험 화합물과 세포내 또는 세포외 성분 사이의 결합 (복합체 형성)을 상기 기재된 바와 같이 모니터링한다. 대조 반응물에서는 복합체가 형성되었으나 시험 화합물을 포함하는 반응 혼합물에서는 복합체가 형성되지 않은 것은 시험 화합물이 시험 화합물과 그의 반응 파트너와의 상호작용을 방해함을 지시한다.

길항제를 분석하기 위해, TAT 폴리펩티드를 특정 활성화에 대해 스크리닝할 화합물과 함께 세포에 첨가할 수 있으며, TAT 폴리펩티드의 존재하에 대상 활성을 억제하는 화합물의 능력은 이 화합물이 TAT 폴리펩티드에 대한 길항제임을 지시한다. 별법으로, 경쟁 억제 분석에 적절한 조건하에 TAT 폴리펩티드 및 잠재적인 길항제를 막-결합 TAT 폴리펩티드 수용체 또는 재조합 수용체와 혼합함으로써 길항제를 검출할 수 있다. TAT 폴리펩티드를 예를 들어 방사성 표지하여, 수용체에 결합하는 TAT 폴리펩티드 분자의 수를 이용하여 잠재적인 길항제의 효과를 측정할 수 있다. 당업자에게 공지된 여러 방법, 예를 들어 리간드 패닝법 및 FACS 분류법 [Coligan et al., *Current Protocols in Immun.*, 1(2): Chapter 5 (1991)]을 통해 수용체를 코딩하는 유전자를 확인할 수 있다. 바람직하게는 발현 클로닝법이 사용되는데, 여기서 폴리아데닐화 RNA는 TAT 폴리펩티드에 대해 반응성을 나타내는 세포로부터 제조되며, 이 RNA로부터 생성된 cDNA 라이브러리를 풀 (pool)로 나누고, 이를 사용하여 TAT 폴리펩티드에 대한 반응성을 나타내지 않는 COS 세포 또는 다른 세포를 형질감염시킨다. 유리 슬라이드에서 성장시킨 형질감염된 세포를 표지된 TAT 폴리펩티드에 노출시킨다. 요오드화 또는 부위-특이적 단백질 키나제에 관한 인식 부위의 도입을 비롯한 여러 방법을 통해 TAT 폴리펩티드를 표지할 수 있다. 슬라이드를 고정시키고 인큐베이션한 후에 자기방사법으로 분석한다. 양성 풀을 확인하여 서브-풀을 제조하고, 상호작용성 서브-풀 및 재스크리닝 방법을 이용하여 다시 형질감염시킴으로써, 결국 추정 수용체를 코딩하는 단일 클론을 얻는다.

수용체를 확인하는 다른 접근법으로, 표지된 TAT 폴리펩티드를 수용체 분자를 발현하는 세포막 또는 추출물 제제와 함께 광친화성 연결할 수 있다. PAGE를 통해 가교결합된 물질을 분석하고 X-선 필름에 노출시킨다. 수용체를 함유하는 표지된 복합체를 절단하고 펩티드 단편으로 분해하여 단백질 마이크로-시퀀싱 (microsequencing)을 수행할 수 있다. 마이크로-시퀀싱으로부터 얻은 아미노산 서열을 사용하여 동의성 (degenerate) 올리고뉴클레오타이드 프로브 한 세트를 설계함으로써 cDNA 라이브러리를 스크리닝하여 추정 수용체를 코딩하는 유전자를 확인한다.

다른 길항제 분석법에서, 후보 화합물의 존재하에 수용체를 발현하는 포유동물의 세포 또는 막 제제를 표지된 TAT 폴리펩티드와 함께 인큐베이션한다. 그 후에, 상기 상호작용을 증대시키거나 차단하는 화합물의 능력을 측정할 수 있다.

잠재적인 길항제의 더욱 구체적인 예로는 이뮤노글로불린과 TAT 폴리펩티드의 융합체에 결합하는 올리고뉴클레오티드 및 특히 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 및 항체 단편, 단쇄 항체, 항-이디오타입 (idiotypic) 항체 및 이러한 항체 또는 그의 단편의 키메라 형태 또는 인간화 형태 뿐 아니라 인간 항체 및 항체 단편을 비롯한 항체 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 별법으로, 잠재적인 길항제는 밀접하게 관련된 단백질, 예를 들어 수용체를 인식하지만 영향을 미치지 않아서 TAT 폴리펩티드의 작용을 경쟁적으로 억제하는 TAT 폴리펩티드의 돌연변이된 형태일 수 있다.

또 다른 잠재적인 TAT 폴리펩티드 길항제는 안티센스 기술을 사용하여 제조한 안티센스 RNA 또는 DNA 구조물인데, 예를 들어 여기서의 안티센스 RNA 또는 DNA 분자는 표적화된 mRNA와 혼성화하여 단백질 번역을 방해함으로써 mRNA의 번역을 직접 차단하는 작용을 한다. 안티센스 기술을 사용하여 삼중나선 형성 또는 안티센스 DNA 또는 RNA를 통한 유전자 발현을 제어할 수 있는데, 이 방법들 모두가 폴리뉴클레오티드와 DNA 또는 RNA의 결합을 바탕으로 한다. 예를 들어, 본원에서 성숙 TAT 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열의 5' 코딩 부분을 사용하여 염기쌍 약 10 내지 40 개 염기쌍 길이의 안티센스 RNA 올리고뉴클레오티드를 설계한다. DNA 올리고뉴클레오티드는 전사에 관여하는 유전자 영역에 대해 상보적이도록 설계하여 (삼중나선 - 문헌 ([Lee et al., Nucl. Acids Res., 6:3073 (1979)], [Cooney et al., Science, 241:456 (1988)], [Dervan et al., Science, 251:1360 (1991)] 참조), 전사 및 TAT 폴리펩티드의 생산을 방지한다. 안티센스 RNA 올리고뉴클레오티드는 생체내에서 mRNA와 혼성화하여 mRNA 분자의 TAT 폴리펩티드로의 번역을 차단한다 (안티센스 - 문헌 [Okano, Neurochem., 56:560 (1991)], [Oligodeoxynucleotides as Antisense Inhibitors of Gene Expression (CRC Press: Boca Raton, FL, 1988)] 참조). 또한, 상기 기재된 올리고뉴클레오티드를 세포에 전달하여 안티센스 RNA 또는 DNA가 생체내에서 발현될 수 있도록 함으로써 TAT 폴리펩티드의 생산을 억제할 수 있다. 안티센스 DNA를 사용하는 경우, 전사-개시 부위, 예를 들어 표적 유전자 뉴클레오티드 서열의 약 -10 위치와 +10 위치 사이로부터 유래된 올리고데옥시리보뉴클레오티드가 바람직하였다.

잠재적인 길항제에는 활성 부위, 수용체 결합 부위 또는 TAT 폴리펩티드의 성장 인자 결합 부위 또는 다른 관련 결합 부위와 결합하여 TAT 폴리펩티드의 정상적인 생물학적 활성을 차단하는 소분자가 포함된다. 소분자의 예로는 작은 펩티드 또는 펩티드-유사 분자, 바람직하게는 가용성 펩티드 및 합성 비-펩티드 유기 또는 무기 화합물 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

리보자임은 RNA의 특이적 절단을 촉매할 수 있는 효소 RNA 분자이다. 리보자임은 상보적인 표적 RNA와 서열-특이적 혼성화한 후에 이를 엔도뉴클레아제형 절단시켜 작용한다. 공지된 기술로 잠재적인 RNA 표적내의 특이적인 리보자임 절단 부위를 확인할 수 있다. 보다 상세한 내용은 예를 들어 문헌 [Rossi, Current Biology, 4:469-471 (1994)] 및 PCT 공개 WO 97/33551 (1997년 9월 18일자로 공개됨)을 참조한다.

전사 억제에 사용되는 삼중나선 형태의 핵산 분자는 단일-가닥이어야 하며, 데옥시뉴클레오티드로 구성되어야 한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 염기 조성은 그가 후그스틴 (Hoogsteen) 염기쌍 형성 규칙을 통해 삼중나선 형성을 촉진하도록 설계되어 있는데, 이때 통상적으로 이중나선 중 한쪽 가닥에 상당한 크기의 퓨린 또는 피리미딘 스트레치가 필요하다. 보다 상세한 내용은 예를 들어 상기한 PCT 공개 WO 97/33551을 참조한다.

이들 소분자들은 상기에서 논의한 임의의 한가지 이상의 스크리닝 분석법 및(또는) 당업자에게 공지된 임의의 다른 스크리닝 기술을 통해 확인할 수 있다.

본원에서는 단리된 TAT 폴리펩티드 코딩 핵산을 사용하여 당업계에 공지되어 있으며 본원에 기재된 기술로 TAT 폴리펩티드를 재조합적으로 생산할 수 있다. 즉, 생성된 TAT 폴리펩티드는 당업계에 공지되어 있으며 본원에 기재된 기술을 통한 항-TAT 항체 생산에 사용될 수 있다.

암을 비롯한 다양한 질환을 치료하기 위해, 본원에서 확인된 TAT 폴리펩티드와 특이적으로 결합하는 항체 뿐 아니라 상기 개시된 스크리닝 분석을 통해 확인된 다른 분자를 제약 조성물 형태로 투여할 수 있다.

TAT 폴리펩티드가 세포내에 있고 온전한 항체가 억제제로 사용되는 경우에는 내부화 항체가 바람직하다. 그러나, 리포펙션 (lipofection) 또는 리포솜을 사용하여 항체 또는 항체 단편을 세포내에 전달할 수도 있다. 항체 단편이 사용되는 경우, 표적 단백질의 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 최소의 억제 단편이 바람직하다. 예를 들어, 항체의 가변-영역 서열을 기초로, 표적 단백질 서열과 결합하는 능력을 지닌 펩티드 분자를 설계할 수 있다. 이러한 펩티드는 화학적으로 합성하고(하거나) 재조합 DNA 기술을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어 문헌 [Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:7889-7893 (1993)]을 참조한다.

또한, 본원의 제제는 치료할 특정 증상에 따라 필요한 경우에 1종 초과 of 활성 화합물, 바람직하게는 서로에게 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 지닌 화합물들을 함유할 수도 있다. 별법으로 또는 추가로, 상기 조성물은 그의 기능을 증대시키는 작용제, 예를 들어 세포독성제, 사이토킨, 화학요법제 또는 성장억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 적합하게는 의도된 목적에 효과적인 양으로 배합되어 존재한다.

하기의 실시예는 단지 예시 목적일 뿐이며, 본 발명의 범위를 어떤 방식으로든 제한하고자 함이 아니다.

본 명세서에 인용된 모든 특허 및 참고 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

발명의 효과

실시예에서 언급한 시판 시약들은 달리 명시하지 않는 한 제조사의 지시에 따라 사용하였다. 하기 실시예와 명세서 전반에서 ATCC 기탁번호로 확인되는 세포들의 입수원은 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (미국 버지니아주 마나사스 소재)이다.

실시예 1: GeneExpress (등록상표)를 이용한 조직 발현 프로파일

다른 종양 및(또는) 정상 조직에 비해 특정의 대상 종양에서의 발현이 유의하게 상향조절되는 폴리펩티드 (및 그의 코딩 핵산)를 확인하기 위한 시도로서 유전자 발현 정보를 함유하는 독점 데이터베이스 (GeneExpress (등록상표), 미국 메릴랜드주 가이터스버그에 소재하는 진 로직 인크. (Gene Logic Inc.) 제품)를 분석하였다. 구체적으로, 미국 메릴랜드주 가이터스버그에 소재하는 진 로직 인크.에서 입수한 소프트웨어를 GeneExpress (등록상표) 데이터베이스와 함께 또는 제넨테크, 인크. (Genentech, Inc.)에서 개발한 독점 소프트웨어를 GeneExpress (등록상표) 데이터베이스와 함께 이용하여 GeneExpress (등록상표) 데이터베이스의 분석을 수행하였다. 이 분석에서 포지티브 히트 (positive hit)의 평가는, 예를 들어 정상적인 필수 및(또는) 정상적인 증식 조직에서의 조직 특이성, 종양 특이성 및 발현 수준 등을 비롯한 여러 기준을 기초로 한다. 다음은 GeneExpress (등록상표) 데이터베이스의 분석을 통해 측정된 조직 발현 프로파일의 다른 종양 및(또는) 정상 조직에 비해 특정 종양에서의 높은 조직 발현 및 발현의 유의한 상향조절을 나타내고, 임의로 정상적인 필수 및(또는) 정상적인 증식 조직에서의 비교적 낮은 발현을 나타내는 분자들의 목록이다. 따라서, 하기에 열거한 분자는 포유동물에서의 암 진단 및 치료를 위한 우수한 폴리펩티드 표적이다:

분자 발현이 상향조절되는 종양 비교 대상

DNA77507 (TAT161) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA77507 (TAT161) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA77507 (TAT161) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA77507 (TAT161) 신장 종양 정상적인 신장 조직

DNA77507 (TAT161) 간 종양 정상적인 간 조직

DNA77507 (TAT161) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA77507 (TAT161) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA77507 (TAT161) 직장 종양 정상적인 직장 조직

DNA77507 (TAT161) 피부 종양 정상적인 피부 조직

DNA77507 (TAT161) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직

DNA77507 (TAT161) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직

DNA77507 (TAT161) 연부 조직 종양 정상적인 연부 조직

DNA77507 (TAT161) 골 종양 정상적인 골 조직
DNA80894 (TAT101) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA82343 (TAT157) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA82343 (TAT157) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA82343 (TAT157) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA82343 (TAT157) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA82343 (TAT157) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA82343 (TAT157) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA82343 (TAT157) 식도 종양 정상적인 식도 조직
DNA82343 (TAT157) 고환 종양 정상적인 고환 조직
DNA82343 (TAT157) 흉선 종양 정상적인 흉선 조직
DNA87994 (TAT160) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA87994 (TAT160) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA87994 (TAT160) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA87994 (TAT160) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA87994 (TAT160) 식도 종양 정상적인 식도 조직
DNA87994 (TAT160) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA87994 (TAT160) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA87994 (TAT160) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA88131 (TAT158) 골 종양 정상적인 골 조직
DNA88131 (TAT158) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA88131 (TAT158) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA88131 (TAT158) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA88131 (TAT158) 식도 종양 정상적인 식도 조직
DNA88131 (TAT158) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA88131 (TAT158) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA88131 (TAT158) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA88131 (TAT158) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA88131 (TAT158) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA88131 (TAT158) 연부 조직 종양 정상적인 연부 조직
DNA88131 (TAT158) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA88131 (TAT158) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA88131 (TAT158) 신경내분비 종양 정상적인 신경내분비 조직
DNA88131 (TAT158) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA95930 (TAT110) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930 (TAT110) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA95930 (TAT110) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930 (TAT110) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA95930 (TAT110) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930 (TAT110) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA95930 (TAT110) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930 (TAT110) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930-1 (TAT210) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930-1 (TAT210) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA95930-1 (TAT210) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930-1 (TAT210) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA95930-1 (TAT210) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930-1 (TAT210) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA95930-1 (TAT210) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930-1 (TAT210) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA96917 (TAT159) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA96917 (TAT159) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA96917 (TAT159) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA96930 (TAT112) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA96930 (TAT112) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA96930 (TAT112) 직장 종양 정상적인 직장 조직

DNA96930 (TAT112) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직

DNA96930 (TAT112) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA96930 (TAT112) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA96930 (TAT112) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA96930 (TAT112) 위 종양 정상적인 위 조직

DNA96936 (TAT147) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA96936 (TAT147) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA96936 (TAT147) 고환 종양 정상적인 고환 조직

DNA96936 (TAT147) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA98565 (TAT145) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직

DNA98565 (TAT145) 신경교종 정상적인 신경교종 조직

DNA246435 (TAT152) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직

DNA246435 (TAT152) 신경교종 정상적인 신경교종 조직

DNA98591 (TAT162) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA98591 (TAT162) 직장 종양 정상적인 직장 조직

DNA98591 (TAT162) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA98591 (TAT162) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA98591 (TAT162) 위 종양 정상적인 위 조직

DNA108809 (TAT114) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA108809 (TAT114) 신장 종양 정상적인 신장 조직

DNA119488 (TAT119) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA119488 (TAT119) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA119488 (TAT119) 직장 종양 정상적인 직장 조직

DNA143493 (TAT103) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA167234 (TAT130) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA235621 (TAT166) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA235621 (TAT166) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA176766 (TAT132) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA176766 (TAT132) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA176766 (TAT132) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA236463 (TAT150) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA236463 (TAT150) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236463 (TAT150) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA181162 (TAT129) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA188221 (TAT111) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA188221 (TAT111) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA188221 (TAT111) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA233876 (TAT146) 결장 종양 정상적인 결장 조직
*DNA233876 (TAT146) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA233876 (TAT146) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA193891 (TAT148) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA248170 (TAT187) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA248170 (TAT187) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA194628 (TAT118) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246415 (TAT167) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA215609 (TAT113) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA215609 (TAT113) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA220432 (TAT128) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA226094 (TAT164) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226094 (TAT164) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA226094 (TAT164) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226094 (TAT164) 피부 종양 정상적인 피부 조직

DNA226165 (TAT122) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226165 (TAT122) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226165 (TAT122) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA226165 (TAT122) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226165 (TAT122) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226165 (TAT122) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226165 (TAT122) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA226165 (TAT122) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA226165 (TAT122) 연부 조직 종양 정상적인 연부 조직 조직
DNA226165 (TAT122) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA226237 (TAT117) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246450 (TAT168) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA226456 (TAT144) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226456 (TAT144) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226456 (TAT144) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA226456 (TAT144) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226456 (TAT144) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA226456 (TAT144) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226456 (TAT144) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226456 (TAT144) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA237637 (TAT188) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA237637 (TAT188) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA237637 (TAT188) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA237637 (TAT188) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA237637 (TAT188) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA237637 (TAT188) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA237637 (TAT188) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA237637 (TAT188) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA237637 (TAT188) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA237637 (TAT188) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226539 (TAT126) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226539 (TAT126) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226539 (TAT126) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA226539 (TAT126) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226539 (TAT126) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226539 (TAT126) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226539 (TAT126) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA236511 (TAT151) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236511 (TAT151) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236511 (TAT151) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA236511 (TAT151) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA236511 (TAT151) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236511 (TAT151) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236511 (TAT151) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA226771 (TAT115) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226771 (TAT 115) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227087 (TAT163) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA227087 (TAT163) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227087 (TAT163) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA227087 (TAT163) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227087 (TAT163) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA227087 (TAT163) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA227087 (TAT163) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA227087 (TAT163) 신장 종양 정상적인 신장 조직

DNA227087 (TAT163) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA227087 (TAT163) 신경계 종양 정상적인 신경계 조직
DNA227087 (TAT163) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA227087 (TAT163) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA227087 (TAT163) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA227087 (TAT163) 림프양 종양 정상적인 림프양 조직
DNA266307 (TAT227) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266307 (TAT227) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266307 (TAT227) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA266307 (TAT227) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266307 (TAT227) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA266307 (TAT227) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266307 (TAT227) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266307 (TAT227) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266307 (TAT227) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266307 (TAT227) 신경계 종양 정상적인 신경계 조직
DNA266307 (TAT227) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266307 (TAT227) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266307 (TAT227) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA266307 (TAT227) 림프양 종양 정상적인 림프양 조직
DNA266311 (TAT228) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266311 (TAT228) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266311 (TAT228) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA266311 (TAT228) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266311 (TAT228) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA266311 (TAT228) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266311 (TAT228) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직

DNA266311 (TAT228) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266311 (TAT228) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266311 (TAT228) 신경계 종양 정상적인 신경계 조직
DNA266311 (TAT228) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266311 (TAT228) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266311 (TAT228) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA266311 (TAT228) 림프양 종양 정상적인 림프양 조직
DNA266312 (TAT229) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266312 (TAT229) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266312 (TAT229) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA266312 (TAT229) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266312 (TAT229) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA266312 (TAT229) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266312 (TAT229) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266312 (TAT229) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266312 (TAT229) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266312 (TAT229) 신경계 종양 정상적인 신경계 조직
DNA266312 (TAT229) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266312 (TAT229) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266312 (TAT229) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA266312 (TAT229) 림프양 종양 정상적인 림프양 조직
DNA266313 (TAT230) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266313 (TAT230) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266313 (TAT230) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA266313 (TAT230) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266313 (TAT230) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA266313 (TAT230) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA266313 (TAT230) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266313 (TAT230) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266313 (TAT230) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266313 (TAT230) 신경계 종양 정상적인 신경계 조직
DNA266313 (TAT230) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266313 (TAT230) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266313 (TAT230) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA266313 (TAT230) 림프양 종양 정상적인 림프양 조직
DNA227224 (TAT121) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA227224 (TAT121) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227224 (TAT121) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA227224 (TAT121) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA227224 (TAT121) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA227224 (TAT121) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227224 (TAT121) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA227224 (TAT121) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA227224 (TAT121) 고환 종양 정상적인 고환 조직
DNA227224 (TAT121) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA247486 (TAT183) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA247486 (TAT183) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247486 (TAT183) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA247486 (TAT183) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA247486 (TAT183) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA247486 (TAT183) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA247486 (TAT183) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA247486 (TAT183) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA247486 (TAT183) 고환 종양 정상적인 고환 조직

DNA247486 (TAT183) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA227800 (TAT131) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA228199 (TAT127) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA228199 (TAT127) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA228199 (TAT127) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228199 (TAT127) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA228199 (TAT127) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228201 (TAT116) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA228201 (TAT116) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA247488 (TAT189) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247488 (TAT189) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA236538 (TAT190) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236538 (TAT190) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA247489 (TAT191) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247489 (TAT191) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA228211 (TAT133) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA233937 (TAT186) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA233937 (TAT186) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228994 (TAT124) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228994 (TAT124) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228994 (TAT124) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA228994 (TAT124) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA229410 (TAT105) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA229411 (TAT107) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA229413 (TAT108) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA229700 (TAT139) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA231312 (TAT143) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA231312 (TAT143) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA231542 (TAT100) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542 (TAT100) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-1 (TAT284) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-1 (TAT284) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-2 (TAT285) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-2 (TAT285) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA297393 (TAT285-1) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA297393 (TAT285-1) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA234833 (TAT149) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA268022 (TAT231) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA268022 (TAT231) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA268022 (TAT231) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236246 (TAT153) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236343 (TAT104) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236493 (TAT141) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236493 (TAT141) 교아세포종 종양 정상적인 신경교종 조직
DNA236534 (TAT102) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236534 (TAT102) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236534 (TAT102) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA236534 (TAT102) 자궁경부 종양 정상적인 자궁경부 조직
DNA236534 (TAT102) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA236534 (TAT102) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236534 (TAT102) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236534 (TAT102) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA236534 (TAT102) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA236534 (TAT102) 위 종양 정상적인 위 조직

DNA236534 (TAT102) 방광 종양 정상적인 방광 조직

DNA246430 (TAT109) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA246430 (TAT109) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA247480 (TAT142) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA247480 (TAT142) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA264454 (TAT106) 유방 종양 정상적인 유방 조직

실시예 2: 암성 종양에서 TAT 폴리펩티드의 상향조절을 검출하기 위한 마이크로어레이 (microarray) 분석

종종 수천가지 유전자 서열을 함유하는 핵산 마이크로어레이는 질환에 의해 영향을 받은 조직에서 그의 상응하는 정상 조직에 비해 차등적으로 발현되는 유전자를 확인하는 데 유용하다. 핵산 마이크로어레이를 사용하여, 시험군 및 대조군 조직 샘플로부터의 시험군 및 대조군 mRNA 샘플을 역전사시키고 표지하여 cDNA 프로브를 생성했다. 이어서, 상기 cDNA 프로브를 고체 지지체 상에 고정시킨 핵산 어레이에 혼성화시켰다. 상기 어레이는 어레이의 각 구성원의 서열 및 위치가 공지되도록 형성하였다. 예를 들어, 특정 질환 상태에서 발현되는 것으로 알려진 유전자를 선택하여 고체 지지체 상에 배열할 수 있다. 표지된 프로브와 특정 어레이 구성원과의 혼성화는 프로브가 유래된 샘플이 상기 유전자를 발현한다는 것을 의미하는 것이다. 시험 샘플 (질환에 의해 영향을 받은 조직)로부터 얻은 프로브의 혼성화 신호가 대조 샘플 (정상 조직)로부터 얻은 프로브의 혼성화 신호보다 강한 경우, 상기한 질환 조직에서 과발현된 유전자를 확인하였다. 상기의 결과는 질환에 의해 영향을 받은 조직에서 과발현된 단백질이 질환 증상의 존재에 대한 진단용 마커로서 뿐 아니라 질환 증상의 치료를 위한 치료학적 표적으로서도 유용하다는 것을 의미했다.

핵산의 혼성화 방법 및 마이크로어레이 기술은 당업계에 공지되어 있다. 한 예를 들어 혼성화용 핵산 및 프로브, 슬라이드 및 혼성화 조건의 구체적인 내용은 모두 2001년 3월 30일자로 출원된 PCT 특허 출원 PCT/US01/10482에 상세하게 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본원에 참고로 도입된다.

이 실시예에서는 특정 암성 종양에서 과발현된 이들 폴리펩티드를 확인하는 시도로서, 다양한 인간 조직으로부터 유래한 암성 종양에서의 유전자 발현이 상이한 조직 유형으로부터의 암성 종양 및(또는) 비-암성 인간 조직으로부터의 암성 종양에 비해 상향조절된 유전자에 관해 연구했다. 특정 실험에서, 동일한 조직 유형의 암성 인간 종양 조직 및 비-암성 인간 종양 조직을 입수 (흔히 동일 환자로부터 얻음)하고 TAT 폴리펩티드 발현에 관해 분석했다. 추가로, 다양한 임의의 인간 종양으로부터의 암성 인간 종양 조직을 수득하고, 간, 신장 및 폐 등의 상피로부터 유래된 비-암성 인간 조직을 수집하여 제조한 "보편적인 (universal)" 상피 대조 샘플과 비교했다. 수집한 조직으로부터 단리한 mRNA는 이들 다양한 조직으로부터 발현된 유전자 생성물들의 혼합물이었다. 상기에서 수집한 대조 샘플을 사용한 마이크로어레이 혼성화 실험은 2-색 분석에서 선형 그래프를 생성했다. 이어서, 2-색 분석에서 생성된 직선의 기울기를 사용하여 각 실험에서의 (시험군 : 대조군 검출량) 비율을 표준화했다. 이어서, 다양한 실험으로부터의 표준화된 비율을 비교하고, 이를 이용하여 유전자 발현의 밀집을 확인하였다. 따라서, 상기 수집된 "보편적인 대조군" 샘플은 간단한 2개 샘플의 비교에서 비교적 효과적인 유전자 발현 측정 수단일뿐 아니라, 여러회의 실험을 통해 여러 샘플을 비교할 수도 있다.

본 실험에서는, 본원에 기재된 TAT 폴리펩티드-코딩 핵산 서열로부터 유래된 핵산 프로브를 사용하여 마이크로어레이를 제작하였고, 다양한 종양 조직으로부터의 RNA를 사용하여 이것과 혼성화시켰다. 하기에 이들 실험 결과를 나타냈으며, 이는 본 발명의 다양한 TAT 폴리펩티드들이 다양한 인간 종양 조직에서 다른 인간 종양 조직 및(또는) 비-암성 인간 조직에 비해 상당히 과발현됨을 입증한다. 상기에서 기재한 바와 같이, 이들 데이터는 본 발명의 TAT 폴리펩티드들이 1종 이상의 암성 종양의 존재에 대한 진단용 마커로서 뿐 아니라 이들 종양의 치료를 위한 치료학적 표적으로서도 작용한다는 것을 입증한다.

분자 발현의 상향조절 비교 대상

DNA95930 (TAT110) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA95930 (TAT110) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA95930 (TAT110) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930 (TAT110) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930 (TAT110) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930-1 (TAT210) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930-1 (TAT210) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930-1 (TAT210) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930-1 (TAT210) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930-1 (TAT210) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA96930 (TAT112) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA96930 (TAT112) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA96930 (TAT112) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA96936 (TAT147) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA96936 (TAT147) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA96936 (TAT147) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA96936 (TAT147) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA108809 (TAT114) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA119488 (TAT119) 결장 종양 정상적인 결장 조직
*DNA119488 (TAT119) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA143493 (TAT103) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA181162 (TAT129) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA188221 (TAT111) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA188221 (TAT111) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA188221 (TAT111) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA233876 (TAT146) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA233876 (TAT146) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA233876 (TAT146) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA210499 (TAT123) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA210499 (TAT123) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA219894 (TAT211) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA219894 (TAT211) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA215609 (TAT113) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA220432 (TAT128) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA226165 (TAT122) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226165 (TAT122) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226165 (TAT122) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA226165 (TAT122) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226165 (TAT122) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226165 (TAT122) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA226456 (TAT144) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226456 (TAT144) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA237637 (TAT188) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA237637 (TAT188) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226539 (TAT126) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA226539 (TAT126) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226539 (TAT126) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226539 (TAT126) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236511 (TAT151) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA236511 (TAT151) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236511 (TAT151) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236511 (TAT151) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226771 (TAT115) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227224 (TAT121) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA227224 (TAT121) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA227224 (TAT121) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA227224 (TAT121) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227224 (TAT121) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA227224 (TAT121) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA247486 (TAT183) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA247486 (TAT183) 직장 종양 정상적인 직장 조직
DNA247486 (TAT183) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247486 (TAT183) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA247486 (TAT183) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA247486 (TAT183) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA228199 (TAT127) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228199 (TAT127) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228201 (TAT116) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247488 (TAT189) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236538 (TAT190) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247489 (TAT191) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA228994 (TAT124) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228994 (TAT124) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA228994 (TAT124) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA231312 (TAT143) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA231542 (TAT100) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542 (TAT100) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-1 (TAT284) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-1 (TAT284) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-2 (TAT285) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-2 (TAT285) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA297393 (TAT285-1) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA297393 (TAT285-1) 신경교종 정상적인 신경교종 조직

DNA236246 (TAT153) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA236343 (TAT104) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA236534 (TAT102) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA236534 (TAT102) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA246430 (TAT109) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA264454 (TAT106) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA98565 (TAT145) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA246435 (TAT152) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA226094 (TAT164) 신경교종 정상적인 뇌 조직

실시예 3: TAT mRNA 발현의 정량 분석

이 분석에서는, 5' 뉴클레아제 분석 (예를 들어, TaqMan (등록상표)) 및 실시간 정량 PCR (예를 들어, ABI 프리즘 7700 시퀀스 검출 시스템 (등록상표) (Perkin Elmer, Applied Biosystems Division, Foster City, CA))을 이용하여 다른 암성 종양 또는 비-암성 정상 조직과 비교할 때 암성 종양 또는 종양들에서 훨씬 더 많이 과발현된 유전자를 찾았다. 5' 뉴클레아제 분석 반응은 Taq DNA 중합효소의 5' 엑소뉴클레아제 활성을 이용하여 유전자 발현을 실시간으로 모니터링하는 형광 PCR-기초 기술이다. 2개의 올리고뉴클레오티드 프라이머 (이 프라이머의 서열은 대상 유전자 또는 EST 서열을 기초로 한 것임)를 사용하여 PCR 반응의 전형적인 앰플리콘을 생성하였다. 제3 올리고뉴클레오티드 또는 프로브는 2개의 PCR 프라이머 사이에 위치한 뉴클레오티드 서열을 검출하도록 설계되었다. 프로브는 Taq DNA 중합효소에 의해 신장될 수 없으며 리포터 형광 염료 및 켄처 (quencher) 형광 염료로 표지되었다. 리포터 염료로부터의 레이저 유도 방출은 2개의 염료가 프로브 상에 함께 가까이 위치할 때 켄칭 염료에 의해 켄칭되었다. PCR 증폭 반응 동안, Taq DNA 중합효소는 주형 의존성 방식으로 프로브를 절단하였다. 이렇게 생성된 프로브 단편을 용액 중에서 해리시키고, 방출된 리포터 염료의 신호가 2차 형광단의 켄칭 영향을 받지 않게 하였다. 합성된 새로운 분자 각각에 대해 1개의 리포터 염료 분자가 방출되며, 켄칭되지 않은 리포터 염료의 검출은 데이터의 정량적 해석의 기초를 제공하였다.

5' 뉴클레아제 방법은 실시간 정량 PCR 장치, 예를 들어 ABI 프리즘 7700 (상표명) 시퀀스 검출 시스템 (등록상표)에서 실시하였다. 이 시스템은 써모사이클러 (thermocycler), 레이저, 전하 커플링 장치 (CCD), 카메라 및 컴퓨터로 구성되었다. 본 시스템은 써모사이클러에서 96 웰 포맷 내의 샘플을 증폭시켰다. 증폭시키는 동안 레이저로 유도된 형광 신호는 광섬유 케이블을 통해 모든 96 웰에 실시간으로 모아져 CCD에서 검출되었다. 본 시스템은 장치를 작동하고 데이터를 분석하기 위한 소프트웨어를 포함하였다.

스크리닝하기 위한 출발 물질은 매우 다양한 암 조직으로부터 단리한 mRNA이었다. mRNA는 정확하게, 예를 들어, 형광 측정기로 정량하였다. 음성 대조구로서의 RNA를 시험할 암 조직과 동일한 유형의 다양한 정상 조직으로부터 단리하였다.

5' 뉴클레아제 분석 데이터는 초기에 Ct 또는 한계 사이클 (threshold cycle)로 표현하였다. 이는 리포터 신호가 기본 형광도 이상으로 축적될 때의 사이클로 정의된다. ΔCt 값은 암세포의 mRNA 양을 정상적인 인간의 mRNA의 양과 비교할 때 핵산 샘플 중에 포함된 특정 표적 서열의 상대적인 출발 카피수의 정량적 측정치로서 사용된다. 1 Ct 단위는 정상과 비교할 때 1 PCR 사이클 또는 대략 2배의 상대적 증가에 상응하고, 2 단위는 4배의 상대적 증가에 상응하고, 3 단위는 8배의 상대적 증가에 상응하기 때문에, 2종 이상의 다른 조직 간에 mRNA 발현의 상대적인 배수 증가를 정량적으로 측정할 수 있다. 상기 기술을 이용하여, 하기에 기재된 분자가 다른 암 조직 및(또는) 정상 비-암 조직에 비해 특정한 종양에서 상당히 과발현되는 것으로 밝혀졌고, 따라서 이들 분자는 포유동물에서 암의 진단 및 치료에 사용될 수 있는 우수한 폴리펩티드 표적임을 나타낸다.

분자 발현의 상향조절 비교 대상

DNA77507 (TAT161) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA82343 (TAT157) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA88131 (TAT158) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA88131 (TAT158) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930 (TAT110) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930 (TAT110) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930 (TAT110) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930 (TAT110) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930 (TAT110) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930-1 (TAT210) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930-1 (TAT210) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930-1 (TAT210) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930-1 (TAT210) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930-1 (TAT210) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA96930 (TAT112) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA96936 (TAT147) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA98591 (TAT162) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA108809 (TAT114) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA119488 (TAT119) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA188221 (TAT111) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA233876 (TAT146) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA193891 (TAT148) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA248170 (TAT187) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA194628 (TAT118) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246415 (TAT167) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA210499 (TAT123) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA219894 (TAT211) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA215609 (TAT113) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA220432 (TAT128) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA226165 (TAT122) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226237 (TAT117) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246450 (TAT168) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA226456 (TAT144) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA237637 (TAT188) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226539 (TAT126) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236511 (TAT151) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA227224 (TAT121) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA247486 (TAT183) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227800 (TAT131) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA228199 (TAT127) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228199 (TAT127) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228201 (TAT116) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247488 (TAT189) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236538 (TAT190) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247489 (TAT191) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA228993 (TAT120) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA228994 (TAT124) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236343 (TAT104) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236534 (TAT102) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA246430 (TAT109) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA247480 (TAT142) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA98565 (TAT145) 신경교종 정상적인 뇌 조직
DNA246435 (TAT152) 신경교종 정상적인 뇌 조직
DNA226094 (TAT164) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA227578 (TAT165) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA231542 (TAT100) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA231542-1 (TAT284) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA231542-2 (TAT285) 신경교종 정상적인 뇌 조직

DNA297393 (TAT285-1) 신경교종 정상적인 뇌 조직

실시예 4: 계내 혼성화

계내 혼성화는 세포 및 조직 표본 내의 핵산 서열을 검출하고 위치를 파악하게 하는 강력한 다용도 기술이다. 예를 들어, 유전자 발현 부위의 확인, 전사체의 조직 분포 분석, 바이러스 감염의 확인 및 감염 위치의 파악, 특정 mRNA 합성에 있어서의 변화, 및 염색체 맵핑의 보조에 유용할 수 있다.

PCR로 얻은 ³³P-표지된 리보프로브를 사용하여 문헌 [Lu and Gillett, 세포 Vision 1:169-176 (1994)]의 프로토콜의 최적화된 버전에 따라 계내 혼성화를 수행하였다. 요컨대, 포르말린에 의해 고정되어 파라핀에 매입된 인간 조직을 절단하고, 파라핀을 제거한 후, 37°C에서 15분 동안 단백질 분해효소 K (20 g/ml)로 단백질을 제거하고, 계내 혼성화를 위해 상기 문헌 [Lu and Gillett]에 기재된 바와 같이 더 처리하였다. PCR 산물로부터 [³³P]-UTP로 표지된 안티센스 리보프로브를 얻고 55°C에서 밤새 혼성화하였다. 상기 슬라이드를 코닥 (Kodak) NTB2 (상표명) 핵 트랙 에멀전 (nuclear track emulsion)에 담그고 4주 동안 노출시켰다.

<³³P-리보프로브 합성>

³³P-UTP (Amersham BF 1002, SA < 2000 Ci/mmol) 6.0 μl (125 mCi)를 가속 진공기 (speed vacuum)에서 건조시켰다. 하기 성분을 건조된 ³³P-UTP가 함유된 각 튜브에 첨가하였다:

2.0 μl 5x 전사 완충액

1.0 μl DTT (100 mM)

2.0 μl NTP 혼합물 (2.5 mM: 각각 10 mM인 GTP, CTP 및 ATP 10 μl + 10 μl H₂O)

1.0 μl UTP (50 μM)

1.0 μl Rnasin

1.0 μl DNA 주형 (1 μg)

1.0 μl H₂O

1.0 μl RNA 중합효소 (PCR 산물의 경우에는 통상 T3 = AS, T7 = S)

상기 튜브를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 1.0 μl의 RQ1 DNase를 첨가한 후, 37°C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 90 μl의 TE (10 mM Tris (pH 7.6) 및 1 mM EDTA (pH 8.0))를 첨가하고, 상기 혼합물을 피펫으로 DE81 페이지퍼 위에 떨어뜨렸다. 나머지 용액을 마이크로콘 (Microcon)-50 한외여과 유니트에 로딩하고, 프로그램 10을 사용하여 6분 동안 회전시켰다. 이 여과 유니트를 제2 튜브 위에 거꾸로 올려놓고, 프로그램 2를 사용하여 3분 동안 회전시켰다. 마지막 회수 회전에서, 100 μl의 TE를 첨가하였다. 최종 생성물 1 μl를 피펫으로 DE81 페이지퍼 상에 떨어뜨리고, 6 ml의 바이오플라워 (Bioflour) II에서 카운팅하였다.

프로브를 TBE/우레아 겔 상에서 러닝(run)시켰다. 1 내지 3 μl 의 프로브 또는 5 μl 의 RNA Mrk III을 3 μl 의 로딩 완충액에 첨가하였다. 95°C 가열 블록(heat block)에서 3분 동안 가열한 후, 즉시 프로브를 얼음 위에 놓았다. 겔의 웰을 세척한 후, 샘플을 로딩하고 180 내지 250 볼트에서 45분 동안 러닝시켰다. 겔을 사란(saran) 랩으로 싸고, -70°C 냉동기에서 1시간 내지 밤새 동안 신호증강 스크린의 XAR 필름에 겔을 노출시켰다.

<³³P-후성화>

A. 동결된 절편의 예비처리

냉동기로부터 슬라이드를 꺼내 알루미늄 트레이 위에 놓고 실온에서 5분 동안 해동시켰다. 응축을 감소시키기 위해, 상기 트레이를 55°C의 인큐베이터에 5분 동안 놓아 두었다. 슬라이드를 발연 후드(fume hood)에서 얼음 상의 4% 파라포름 알데히드로 10분 동안 고정시키고, 실온에서 0.5 x SSC (25 ml 20 x SSC + 975 ml SQ H₂O)로 5분 동안 세척하였다. 37°C에서 10분 동안 단백질 분해효소 K 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 단백질을 제거한 후 (예열된, RNase가 없는 RNase 완충액 250 ml 중 10 mg/ml 원액 12.5 μl), 상기 절편을 실온에서 10분 동안 0.5 x SSC로 세척하였다. 이 단편을 70%, 95%, 100% 에탄올 중에서 각각 2분 동안 탈수하였다.

B. 파라핀-매입 절편의 예비처리

상기 슬라이드로부터 파라핀을 제거하고, SQ H₂O에 넣고 실온에서 2 x SSC로 각각 5분씩 2회 세척하였다. 인간 배아의 경우에는 단백질 분해효소 K (RNase가 없는 RNase 완충액 250 ml 중 10 mg/ml 용액 500 μl , 37°C, 15분) 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 사용하여 절편으로부터 단백질을 제거하거나, 포르말린 조직의 경우에는 8 x 단백질 분해효소 K (RNase 완충액 250 ml 중의 100 μl , 37°C, 30분)를 사용하여 절편으로부터 단백질을 제거하였다. 그 후, 상기 기재된 바와 같이 0.5 x SSC로 헹구고 탈수를 수행하였다.

C. 예비혼성화

상기 슬라이드를 박스(Box) 완충액(4 x SSC, 50% 포름아미드)으로 포화된 여과지가 안에 붙은 플라스틱 상자에 넣었다.

D. 혼성화

슬라이드 당 1.0 x 10⁶ cpm의 프로브 및 tRNA (50 mg/ml 원액) 1.0 μl 를 95°C에서 3분 동안 가열하였다. 상기 슬라이드를 얼음 위에서 냉각시키고, 슬라이드 당 혼성화 완충액 48 μl 를 첨가하였다. 볼텍싱(vortex)한 후, ³³P 혼합물 50 μl 를 슬라이드 상의 예비혼성화 샘플 50 μl 에 첨가하였다. 이 슬라이드를 55°C에서 밤새 인큐베이션하였다.

E. 세척

실온에서 2 x SSC, EDTA로 10분씩 2회 세척한 후 (20 x SSC 400 ml + 0.25 M EDTA 16 ml, 최종 부피(V_f) = 4 L), 37°C에서 30분 동안 RNaseA로 처리하였다 (RNase 완충액 250 ml 중 10 mg/ml RNaseA 500 μl = 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$). 슬라이드를 실온에서 2 x SSC, EDTA로 10분씩 2회 세척하였다. 엄격한 세척 조건은 하기와 같다: 55°C, 0.1 x SSC, EDTA (20 x SSC 20 ml + EDTA 16 ml, V_f = 4 L)에서 2시간.

F. 올리고뉴클레오티드

본원에 개시된 다양한 DNA 서열들에 대해 계내 분석을 수행하였다. 상기 분석에 사용된 올리고뉴클레오티드는 도면에 기재된 바와 같은 핵산 (또는 그의 상보체)와 상보적이도록 제작하였다.

G. 결과

본원에 개시된 다양한 DNA 서열들에 대해 계내 분석을 수행하였다. 상기 분석의 결과는 다음과 같다.

(1) DNA95930 (TAT110)

한 분석에서, 폐 종양 3개 중 3개, 결장직장 선암 3개 중 3개, 전립선 암 1개 중 1개, 이행 세포 암종 3개 중 3개 및 자궁 내막 선암 3개 중 3개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

제2 독립 분석에서, 자궁내막 7개 중 7개 및 난소 선암 15개 중 12개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

제3 독립 분석에서, 결장직장 종양 샘플 26개 중 24개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

마지막으로 제4 독립 분석에서, 비-악성 전립선 조직 샘플 26개 중 8개, 원발성 전립선 암 샘플 82개 중 55개 및 전이성 전립선 암 샘플 23개 중 5개에서 발현이 관찰되었다.

(2) DNA95930-1 (TAT210)

*한 분석에서, 폐 종양 3개 중 3개, 결장직장 선암 3개 중 3개, 전립선 암 1개 중 1개, 이행 세포 암종 3개 중 3개 및 자궁 내막 선암 3개 중 3개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

제2 독립 분석에서, 자궁내막 7개 중 7개 및 난소 선암 15개 중 12개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

제3 독립 분석에서, 결장직장 종양 샘플 26개 중 24개에서 유의한 발현이 관찰되었고, 대조물인 정상 조직에서의 발현 수준은 상당히 적었다.

마지막으로 제4 독립 분석에서, 비-악성 전립선 조직 샘플 26개 중 8개, 원발성 전립선 암 샘플 82개 중 52개 및 전이성 전립선 암 샘플 23개 중 5개에서 발현이 관찰되었다.

(3) DNA96930 (TAT112)

결장직장 암에서 강한 발현이 관찰되었다. 악성 상피에서의 발현은 인접한 양성 상피에서보다 강한 것으로 유의하게 나타났다. 또한, 시험한 췌장 선암 샘플 23개 중 23개 모두에서 강한 발현이 관찰되었고, 정상적인 췌장 조직에서의 발현은 검출되지 않았다.

(4) DNA96936 (TAT147)

한 분석에서, 유방 종양 6개 중 6개에서 강한 양성 신호가 관찰되었다. 다른 독립 분석에서는 비-소세포 폐 암종 4개 중 4개에서 양성 신호가 관찰되었고, 종양은 정상적인 폐에 비해 더욱 강한 발현을 나타내었다. 자궁내막 선암 1개 중 1개가 강한 발현을 나타내었고, 결장직장 선암 3개 중 3개가 가변성 발현을 나타내었다.

(5) DNA108809 (TAT114)

모든 신장 세포 암종 (n=3)에서 양성 신호가 관찰된 반면, 정상적인 신장 조직에서는 발현이 관찰되지 않았다. 또한, 위 종양 12개 중 5개, 결장직장 종양 24개 중 5개, 췌장 종양 8개 중 3개 및 폐 종양 3개 중 1개에서 양성 발현이 관찰되었다. 정상적인 비-암성 조직 발현은 위 및 소장 에 제한되었다.

(6) DNA176766 (TAT132)

시험한 모든 자궁내막 선암 (n=3)에서 양성 신호가 관찰된 반면, 정상적인 자궁내막 조직에서는 발현이 관찰되지 않았다.

(7) DNA236463 (TAT150)

시험한 모든 자궁내막 선암 (n=3)에서 양성 신호가 관찰된 반면, 정상적인 자궁내막 조직에서는 발현이 관찰되지 않았다.

(8) DNA181162 (TAT129)

종양성 전립선 상피는 일반적으로 양성이고, 신호 강도는 약한 것에서부터 강한 것까지 다양했다. 비-전립선 조직은 음성이었다.

(9) DNA188221 (TAT111)

결장 다중-종양 어레이에서 악성 상피 전반에 강한 신호가 나타났다. 정상 조직에서, 특정 프로브는 결장 음와 (crypt) 3개 중 낮은 2개의 상피 세포 내층 전반에 특이적 신호를 제공하였고, 신호 강도는 결장 암종에서보다 유의하게 낮게 나타났다. 결장직장 선암 18개 중 12개, 전이성 선암 8개 중 6개 및 위 선암 9개 중 2개에서 양성 발현이 관찰되었다.

(10) DNA233876 (TAT146)

결장 다중-종양 어레이에서 악성 상피 전반에 강한 신호가 나타났다. 정상 조직에서, 특정 프로브는 결장 음와 3개 중 낮은 2개의 상피 세포 내층 전반에 특이적 신호를 제공하였고, 신호 강도는 결장 암종에서보다 유의하게 낮게 나타났다. 결장직장 선암 18개 중 12개, 전이성 선암 8개 중 6개 및 위 선암 9개 중 2개에서 양성 발현이 관찰되었다.

(11) DNA210499 (TAT123)

한 분석에서, 난소 선암 14개 중 12개가 양성이었고 자궁내막 선암 9개 중 8개가 양성이었다. 정상적인 난소 기질은 자궁 근층과 같이 음성이었다. 다른 정상적인 난소 및 자궁 조직은 음성이었다.

독립 분석에서, 비-소세포 폐 암종 27개 중 16개는 양성이었고, 신호는 보통이거나 강하였다.

(12) DNA219894 (TAT211)

한 분석에서, 난소 선암 14개 중 12개가 양성이었고 자궁내막 선암 9개 중 8개가 양성이었다. 정상적인 난소 기질은 자궁 근층과 같이 음성이었다. 다른 정상적인 난소 및 자궁 조직은 음성이었다.

독립 분석에서, 비-소세포 폐 암종 27개 중 16개가 양성이었고, 신호는 보통이거나 강하였다.

(13) DNA215609 (TAT113)

결장 암종에서는 강한 신호가 나타났고, 정상적인 결장에서는 매우 낮은 수준의 신호만이 나타났다. 폐 및 유방 암종은 음성이었다.

(14) DNA220432 (TAT128)

상기 유전자를 발현하는 유일한 정상적인 성인 조직은 전립선 상피였다. 발현은 보통 내지 강한 강도이며 국소적이었고, 과형성 상피에서 더욱 우세하였다.

검토를 위해 원발성 전립선 암 50개의 사례를 이용하는 한 분석에서, 29개의 사례 (58%)는 양성이고, 18개의 사례 (36%)는 음성이며, 3개의 사례 (6%)는 분명치 않았다. 검토를 위해 원발성 전립선 암 37개의 사례를 이용하는 다른 분석에서, 33개의 사례 (89%)는 양성이고, 4개의 사례 (11%)는 음성이었다. 마지막으로, 검토를 위해 전이성 전립선 암 27개의 사례를 이용하는 다른 독립 분석에서, 14개의 사례 (52%)는 양성이고, 11개의 사례 (41%)는 음성이며, 2개의 사례 (7%)는 분명치 않았다.

(15) DNA226237 (TAT117)

한 분석에서, 신장 세포 암종 3개 중 2개가 양성이었고, 정상적인 신장 발현은 음성이었다.

(16) DNA246450 (TAT168)

한 분석에서, 신장 세포 암종 3개 중 2개가 양성이었고, 정상적인 신장 발현은 음성이었다.

(17) DNA227087 (TAT163)

상기 분자에 대한 프로브는 폐, 유방, 결장, 췌장 및 자궁내막 암종의 시험된 모든 사례에서 종양-관련 기질 세포의 하위 집단에서 양성 신호를 나타내었다. 흔히 표지 강도는 매우 강하였다. 인접한 양성 (benign) 결장을 보유하는 결장 선암의 사례에서, 표지는 종양-관련 기질에 제한되었고, 정상적인 양성 (benign) 조직은 음성 (negative)이었다. 또한, 유방 섬유선종은 상피밀 기질 세포의 표지화를 나타냈다.

(18) DNA266307 (TAT227)

상기 분자에 대한 프로브는 폐, 유방, 결장, 췌장 및 자궁내막 암종의 시험된 모든 사례에서 종양-관련 기질 세포의 하위 집단에서 양성 신호를 나타내었다. 흔히 표지 강도는 매우 강하였다. 인접한 양성 결장을 보유하는 결장 선암의 사례에서, 표지는 종양-관련 기질에 제한되었고, 정상적인 양성 조직은 음성이었다. 또한, 유방 섬유선종은 상피밀 기질 세포의 표지화를 나타냈다.

(19) DNA266311 (TAT228)

상기 분자에 대한 프로브는 폐, 유방, 결장, 췌장 및 자궁내막 암종의 시험된 모든 사례에서 종양-관련 기질 세포의 하위 집단에서 양성 신호를 나타내었다. 흔히 표지 강도는 매우 강하였다. 인접한 양성 결장을 보유하는 결장 선암의 사례에서, 표지는 종양-관련 기질에 제한되었고, 정상적인 양성 조직은 음성이었다. 또한, 유방 섬유선종은 상피밀 기질 세포의 표지화를 나타냈다.

(20) DNA266312 (TAT229)

상기 분자에 대한 프로브는 폐, 유방, 결장, 췌장 및 자궁내막 암종의 시험된 모든 사례에서 종양-관련 기질 세포의 하위 집단에서 양성 신호를 나타내었다. 흔히 표지 강도는 매우 강하였다. 인접한 양성 결장을 보유하는 결장 선암의 사례에서, 표지는 종양-관련 기질에 제한되었고, 정상적인 양성 조직은 음성이었다. 또한, 유방 섬유선종은 상피밀 기질 세포의 표지화를 나타냈다.

(21) DNA266313 (TAT230)

상기 분자에 대한 프로브는 폐, 유방, 결장, 췌장 및 자궁내막 암종의 시험된 모든 사례에서 종양-관련 기질 세포의 하위 집단에서 양성 신호를 나타내었다. 흔히 표지 강도는 매우 강하였다. 인접한 양성 결장을 보유하는 결장 선암의 사례에서, 표지는 종양-관련 기질에 제한되었고, 정상적인 양성 조직은 음성이었다. 또한, 유방 섬유선종은 상피밀 기질 세포의 표지화를 나타냈다.

(22) DNA227224 (TAT121)

자궁내막 선암 3개 중 2개에서 발현이 관찰되었다.

(23) DNA247486 (TAT183)

자궁내막 선암 3개 중 2개에서 발현이 관찰되었다.

(24) DNA227800 (TAT131)

한 분석에서, 원발성 전립선 암 64개 중 46개가 양성이었고, 전이성 전립선 암 14개 중 6개가 양성이었다. 전립선 상피에서 약한 발현 내지 보통의 발현이 관찰되었다.

(25) DNA228199 (TAT127)

난소 종양 (선암 및 상피 표면 종양) 15개 중 13개에서 발현이 관찰되었다. 양성 (benign) 난소 상피 표면도 또한 양성 (positive)이었다. 대부분의 양성 종양의 발현 수준은 강하거나 보통이었고, 상당히 균일하였다. 또한, 자궁 선암 9개 중 8개에서 발현이 관찰되었다. 비-소세포 폐 암종 23개 중 7개가 양성이었다.

(26) DNA228201 (TAT116)

결장직장 선암 16개 중 13개의 악성 세포가 TAT116 발현에 대해 양성이었다. 또한, 전이성 선암 10개 중 9개가 발현에 대해 양성이었다. 정상적인 결장 음와의 기저부에서도 발현이 관찰되었다.

(27) DNA247488 (TAT189)

결장직장 선암 16개 중 13개의 악성 세포가 TAT189 발현에 대해 양성이었다. 또한, 전이성 선암 10개 중 9개가 발현에 대해 양성이었다. 정상적인 결장 음와의 기저부에서도 발현이 관찰되었다.

(28) DNA236538 (TAT190)

결장직장 선암 16개 중 13개의 악성 세포가 TAT190 발현에 대해 양성이었다. 또한, 전이성 선암 10개 중 9개가 발현에 대해 양성이었다. 정상적인 결장 음와의 기저부에서도 발현이 관찰되었다.

(29) DNA247489 (TAT191)

결장직장 선암 16개 중 13개의 악성 세포가 TAT191 발현에 대해 양성이었다. 또한, 전이성 선암 10개 중 9개가 발현에 대해 양성이었다. 정상적인 결장 음와의 기저부에서도 발현이 관찰되었다.

(30) DNA228994 (TAT124)

비-소세포 폐 암종 61개 사례 중 13개가 TAT124 발현에 대해 양성이었다. 상기 양성 종양 샘플에서의 발현 수준은 정상적인 성인 조직에서보다 유의하게 더 높았다.

(31) DNA231542 (TAT100)

상기 기재한 바와 같이 수행한 계내 분석으로 정상적인 뇌 (및 다른) 조직과 비교하여 유의하게 상향조절된 인간 신경교종 및 교아세포종 조직에서의 발현이 증명되었다.

(32) DNA231542-1 (TAT284)

상기 기재한 바와 같이 수행한 계내 분석으로 정상적인 뇌 (및 다른) 조직과 비교하여 유의하게 상향조절된 인간 신경교종 및 교아세포종 조직에서의 발현이 증명되었다.

(33) DNA231542-2 (TAT285)

상기 기재한 바와 같이 수행한 계내 분석으로 정상적인 뇌 (및 다른) 조직과 비교하여 유의하게 상향조절된 인간 신경교종 및 교아세포종 조직에서의 발현이 증명되었다.

(34) DNA297393 (TAT285-1)

상기 기재한 바와 같이 수행한 계내 분석으로 정상적인 뇌 (및 다른) 조직과 비교하여 유의하게 상향조절된 인간 신경교종 및 교아세포종 조직에서의 발현이 증명되었다.

(35) DNA236534 (TAT102)

난소 상피 암 (선암, 상피 표면 종양, 자궁내막유사 암종) 15개 중 14개에서 TAT102의 발현이 관찰되었다. 또한, 자궁내막 선암 9개 중 8개가 TAT102를 발현하였다. 또한, 비-소세포 폐 암 27개 중 24개에서 TAT102의 발현이 관찰되었으며, 양성인 경우에는 편평 및 선암이 포함되었다. 상기 종양 조직에서의 발현은 그의 정상 조직 대응물에서의 발현보다 유의하게 더 높았다.

(36) DNA246430 (TAT109)

유방 종양 샘플 92개 중 14개가 TAT109 발현에 대하여 양성이었다. 모든 정상 조직에서 발현은 검출되지 않았다.

(37) DNA264454 (TAT106)

유방 종양 88개 중 38개에서 TAT106의 발현이 관찰되었다. 정상적인 유방 조직에서 발현은 약하거나 검출되지 않았다.

(38) DNA98565 (TAT145)

대부분의 신경교종, 교아세포종, 일부 흑색종 및 정상적인 뇌 (주로 정상세포로 배치됨)에서 TAT145에 대한 양성 신호가 관찰되었다. 교아세포종에서의 신호 강도는 정상적인 정상세포에서의 신호 강도보다 더 큰 것으로 관찰되었다. 시험한 신경교종 및 교아세포종 샘플의 대부분이 TAT145 발현에 대해 양성이었던 반면, 시험한 정상적인 뇌 샘플의 대부분은 TAT145 발현에 대해 음성이었다.

(39) DNA246435 (TAT152)

대부분의 신경교종, 교아세포종, 일부 흑색종 및 정상적인 뇌 (주로 정상세포로 배치됨)에서 TAT152에 대한 양성 신호가 관찰되었다. 교아세포종에서의 신호 강도는 정상적인 정상세포에서의 신호 강도보다 더 큰 것으로 관찰되었다. 시험한 신경교종 및 교아세포종 샘플의 대부분이 TAT152 발현에 대해 양성이었던 반면, 시험한 정상적인 뇌 샘플의 대부분은 TAT152 발현에 대해 음성이었다.

(40) DNA167234 (TAT130)

원발성 전립선 선암 70개의 사례가 검토를 위해 이용가능하였다. 상기 70개의 사례 중 56개의 사례 (80%)는 TAT130 발현에 대해 양성이었다. 비-전립선 조직에서의 TAT130 발현은 약하거나 검출되지 않았다.

(41) DNA235621 (TAT166)

원발성 전립선 선암 70개의 사례가 검토를 위해 이용하였다. 상기 70개의 사례 중 56개의 사례 (80%)는 TAT166 발현에 대해 양성이었다. 비-전립선 조직에서의 TAT166 발현은 약하거나 검출되지 않았다.

(42) DNA236493 (TAT141)

유방 암종 148개 중 70개, 결장직장 선암 63개 중 2개, 난소 종양 42개 중 4개, 비-소세포 폐 암종 69개 중 9개, 전립선 선암 67개 중 9개 및 신경교종 25개 중 5개에서 양성 발현이 관찰되었다. 정상적인 비-암성 조직에서의 발현은 전립선 및 유방 상피에 제한되는 것으로 관찰되었다.

(43) DNA226094 (TAT164)

교아세포종 샘플 37개 중 20개 및 신경교종 샘플 8 또는 8개는 TAT164 발현에 대해 양성인 반면, 검사한 모든 다른 종양 및 정상 조직 (정상적인 뇌 조직을 포함함)은 음성이었다.

(44) DNA227578 (TAT165)

시험한 교아세포종 샘플 25개 중 15개는 발현에 대해 양성인 반면, 시험한 정상적인 뇌 샘플에서는 유의하게 약한 발현이 관찰되었다.

실시예 5: 면역조직화학 분석

본원에 개시된 특정 TAT 폴리펩티드에 대한 항체를 제조하고, 면역조직화학 분석을 하기와 같이 수행하였다. 먼저, 조직 절편을 5분 동안 아세톤/에탄올 (동결되거나 과라핀-매입됨)에서 고정시켰다. 이어서, 절편을 PBS 중에서 세척한 후, 각각 10분 동안 아비딘 및 비오틴 (벡터 (Vector) 키트)으로 차단한 후, PBS 중에서 세척하였다. 이어서, 절편을 20분 동안 10% 혈청으로 차단한 후에 블롯팅하여 잉여분을 제거하였다. 이어서, 일차 항체를 10 µg/ml 농도로 절편에 1시간 동안 첨가한 후, 절편을 PBS로 세척하였다. 이어서, 바이오티닐화된 이차 항체 (항-일차 항체)를 30분 동안 절편에 첨가한 후, 절편을 PBS로 세척하였다. 이어서, 절편을 벡터 ABC 키트의 시약에 30분 동안 노출시킨 후, 절편을 PBS 중에서 세척하였다. 이어서, 절편을 5분 동안 디아미노벤지딘 (Diaminobenzidine) (Pierce)에 노출시킨 후에 PBS 중에서 세척하였다. 이어서, 절편을 메이어스 (Mayers) 헤마톡실린으로 대비염색하고, 커버슬립으로 덮고 시각화하였다. 또한, [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989] 및 [Ausubel et al., Current Protocols of Molecular Biology, Unit 3.16, John Wiley and Sons (1997)]에 기재된 바와 같이 면역조직화학 분석을 수행할 수 있었다. 상기 분석으로부터의 결과를 하기에 나타내었다.

(1) DNA96930 (TAT112)

정상적인 결장 음와의 첨단(尖端) 표면에서보다 결장 종양의 결장 음와의 첨단 표면에서 유의하게 더 높은 발현이 검출되었다. 또한, 정상적인 췌장 세포에 비해 췌장 선암 세포에서 TAT112가 유의하게 과발현된 것을 발견하였다. 최종적으로, 상기 기재된 바와 같이 수행한 IHC 분석으로 TAT112가 정상적인 폐 조직에 비해 폐 암종에서, 정상적인 폐 조직에 비해 비-소세포 폐 암종에서 및 정상적인 위 조직에 비해 위 암종에서 유의하게 과발현됨이 증명되었다.

(2) DNA226539 (TAT126)

자궁 선암 10개 중 2개, 난소 선암 17개 중 9개 및 비-소세포 폐 암종 20개 중 2개에서 양성 발현이 관찰되었다. 상기 방법을 이용한 경우 TAT126의 발현은 어떤 정상 조직에서도 검출되지 않았다.

(3) DNA236511 (TAT151)

자궁 선암 10개 중 2개, 난소 선암 17개 중 9개 및 비-소세포 폐 암종 20개 중 2개에서 양성 발현이 관찰되었다. 상기 방법을 이용한 경우 TAT151의 발현은 임의의 정상 조직에서 검출되지 않았다.

실시예 6: GEPIS에 의한 차별적인 TAT 폴리펩티드 발현의 확인 및 분석

상기 하나 이상의 실시예에서 기재된 바와 같이 종양 항원으로서 확인될 수 있는 TAT 폴리펩티드를 하기와 같이 분석하고 확인하였다. 발현된 서열 태그 (EST) DNA 데이터베이스 (LIFESEQ (등록상표), Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)를 찾고, 대상 EST 서열을 GEPIS로 확인하였다. 컴퓨터내 유전자 발현 프로파일 (GEPIS)은 제넨테크, 인크.가 개발하였고, 새로운 암 치료적 표적에 대해 대상 유전자를 특성화하는 생체정보학 도구이다. GEPIS는 대량의 EST 서열 및 라이브러리 정보를 이용하여 유전자 발현 프로파일을 결정한다. GEPIS는 EST 데이터베이스에서의 유전자 발생 수를 이용하여 유전자의 비례적 상관성을 기준으로 유전자의 발현 프로파일을 결정할 수 있고, 설득력 있고 통계학적으로 유의한 방법으로 LIFESEQ (등록상표) EST와 관계있는 데이터베이스와 제넨테크 소유의 정보를 통합하여 작동한다. GEPIS를 작동하여 매우 특이적인 분석 또는 광범위한 스크리닝 작업을 수행할 수 있지만, 상기 예에서 GEPIS는 신규 종양 항원을 확인하고 교차-입증하기 위해 사용된다. 초기 스크리닝에서, GEPIS는 특정 조직 또는 대상 조직 (종종 대상 종양 조직)에서의 발현과 관련된 LIFESEQ (등록상표) 데이터베이스로부터의 EST 서열을 확인하기 위해 사용된다. 그 후, 상기 초기 스크리닝 (또는 관련된 여러 서열을 정렬시키고, 초기 스크리닝으로부터 수득한 EST 서열을 오버랩하여 수득한 컨센서스 서열)에서 확인된 EST 서열은 코딩된 단백질에 1개 이상의 막횡단 도메인이 존재함을 확인하기 위해 스크리닝처리를 한다. 최종적으로, GEPIS를 사용하여 다양한 대상 서열에 대한 완전한 조직 발현 프로파일을 생성하였다. 상기 유형의 스크리닝 생체정보학을 이용하여, 다양한 TAT 폴리펩티드 (및 그의 코딩 핵산 분자)가 다른 암 및(또는) 정상적인 비-암성 조직에 비해 특정 유형의 암 또는 특정 암에서 유의하게 과발현되는 경우 이를 확인하였다. GEPIS 히트 (hit)의 평가는 예를 들어 정상적 본질적 조직 및(또는) 정상적 증식 조직에서의 조직 특이성, 종양 특이성 및 발현 수준을 비롯한 몇몇 기준을 토대로 한다. 하기의 목록은 GEPIS로 측정된 바와 같은 조직 발현 프로파일은 다른 종양 및(또는) 정상 조직에 비해 특이적 종양에서의 높은 조직 발현 및 발현의 유의한 상향조절을 입증하고, 임의로는 정상의 본래 조직 및(또는) 정상의 증식 조직에서의 상대적으로 낮은 발현을 입증하는 분자들이다. 이와 같이, 하기 나열한 분자들은 포유동물에서 암을 진단하고 치료하기에 우수한 폴리펩티드 표적이다.

분자 발현의 상향조절 비교 대상

DNA77507 (TAT161) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA77507 (TAT161) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA77507 (TAT161) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA77507 (TAT161) 신장 종양 정상적인 신장 조직

DNA77507 (TAT161) 간 종양 정상적인 간 조직

DNA77507 (TAT161) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA77507 (TAT161) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA77507 (TAT161) 직장 종양 정상적인 직장 조직

DNA77507 (TAT161) 피부 종양 정상적인 피부 조직

DNA77507 (TAT161) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직

DNA77507 (TAT161) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직

DNA77507 (TAT161) 연부 조직 종양 정상적인 연부 조직

DNA77507 (TAT161) 골 종양 정상적인 골 조직

DNA82343 (TAT157) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA82343 (TAT157) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA82343 (TAT157) 위 종양 정상적인 위 조직

DNA82343 (TAT157) 흉선 종양 정상적인 흉선 조직

DNA82343 (TAT157) 소장 종양 정상적인 소장 조직

DNA87994 (TAT160) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA87994 (TAT160) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA87994 (TAT160) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA87994 (TAT160) 식도 종양 정상적인 식도 조직

DNA87994 (TAT160) 난소 종양 정상적인 난소 조직

DNA87994 (TAT160) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA88131 (TAT158) 유방 종양 정상적인 유방 조직

DNA88131 (TAT158) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA88131 (TAT158) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA88131 (TAT158) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA88131 (TAT158) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA88131 (TAT158) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA88131 (TAT158) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA88131 (TAT158) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA95930 (TAT110) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930 (TAT110) 폐 종양 정상적인 폐 조직
*DNA95930 (TAT110) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930 (TAT110) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930 (TAT110) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930 (TAT110) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA95930-1 (TAT210) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA95930-1 (TAT210) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA95930-1 (TAT210) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA95930-1 (TAT210) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA95930-1 (TAT210) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA95930-1 (TAT210) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA96917 (TAT159) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA96917 (TAT159) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA96917 (TAT159) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA96917 (TAT159) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA96930 (TAT112) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA96930 (TAT112) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA96930 (TAT112) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA96930 (TAT112) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA96930 (TAT112) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직

DNA96930 (TAT112) 위 종양 정상적인 위 조직
DNA96936 (TAT147) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA96936 (TAT147) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA96936 (TAT147) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA96936 (TAT147) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA98565 (TAT145) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA98565 (TAT145) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA246435 (TAT152) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA246435 (TAT152) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA98591 (TAT162) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA98591 (TAT162) 소장 종양 정상적인 소장 조직
DNA98591 (TAT162) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA98591 (TAT162) 식도 종양 정상적인 식도 조직
DNA108809 (TAT114) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA108809 (TAT114) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA108809 (TAT114) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA108809 (TAT114) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA143493 (TAT103) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA167234 (TAT130) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA235621 (TAT166) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA176766 (TAT132) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA176766 (TAT132) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA236463 (TAT150) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA236463 (TAT150) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA181162 (TAT129) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA188221 (TAT111) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA188221 (TAT111) 간 종양 정상적인 간 조직

DNA188221 (TAT111) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA233876 (TAT146) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA233876 (TAT146) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA233876 (TAT146) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA193891 (TAT148) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA193891 (TAT148) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA248170 (TAT187) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA248170 (TAT187) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA194628 (TAT118) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246415 (TAT167) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA215609 (TAT113) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA220432 (TAT128) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA226094 (TAT164) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226094 (TAT164) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA226094 (TAT164) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226094 (TAT164) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226165 (TAT122) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226165 (TAT122) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226165 (TAT122) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226165 (TAT122) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226237 (TAT117) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246450 (TAT168) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA246450 (TAT168) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA226456 (TAT144) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA226456 (TAT144) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA226456 (TAT144) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226456 (TAT144) 신장 종양 정상적인 신장 조직

DNA226456 (TAT144) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA237637 (TAT188) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA237637 (TAT188) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA237637 (TAT188) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA237637 (TAT188) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA237637 (TAT188) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA226539 (TAT126) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA226539 (TAT126) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA226539 (TAT126) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA226539 (TAT126) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA236511 (TAT151) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236511 (TAT151) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA236511 (TAT151) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA236511 (TAT151) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA226771 (TAT115) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227087 (TAT163) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA227087 (TAT163) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA227087 (TAT163) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA227087 (TAT163) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA227087 (TAT163) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA227087 (TAT163) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227087 (TAT163) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA227087 (TAT163) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA227087 (TAT163) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA227087 (TAT163) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA266307 (TAT227) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266307 (TAT227) 결장 종양 정상적인 결장 조직

DNA266307 (TAT227) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266307 (TAT227) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266307 (TAT227) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266307 (TAT227) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266307 (TAT227) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266307 (TAT227) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266307 (TAT227) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266307 (TAT227) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA266311 (TAT228) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266311 (TAT228) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266311 (TAT228) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266311 (TAT228) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266311 (TAT228) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266311 (TAT228) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266311 (TAT228) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266311 (TAT228) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266311 (TAT228) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266311 (TAT228) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA266312 (TAT229) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266312 (TAT229) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266312 (TAT229) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266312 (TAT229) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266312 (TAT229) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266312 (TAT229) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266312 (TAT229) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266312 (TAT229) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266312 (TAT229) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직

DNA266312 (TAT229) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA266313 (TAT230) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA266313 (TAT230) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA266313 (TAT230) 내분비 종양 정상적인 내분비 조직
DNA266313 (TAT230) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA266313 (TAT230) 간 종양 정상적인 간 조직
DNA266313 (TAT230) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA266313 (TAT230) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA266313 (TAT230) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA266313 (TAT230) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA266313 (TAT230) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA227224 (TAT121) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA227224 (TAT121) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA227224 (TAT121) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA227224 (TAT121) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA247486 (TAT183) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA247486 (TAT183) 자궁내막 종양 정상적인 자궁내막 조직
DNA247486 (TAT183) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA247486 (TAT183) 피부 종양 정상적인 피부 조직
DNA227578 (TAT165) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA227800 (TAT131) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA227800 (TAT131) 신장 종양 정상적인 신장 조직
DNA227904 (TAT140) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA228199 (TAT127) 자궁 종양 정상적인 자궁 조직
DNA228199 (TAT127) 나팔관 종양 정상적인 나팔관 조직
DNA228199 (TAT127) 난소 종양 정상적인 난소 조직
DNA228199 (TAT127) 폐 종양 정상적인 폐 조직

DNA228201 (TAT116) 결장 종양 정상적인 결장 조직
*DNA247488 (TAT189) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA236538 (TAT190) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA247489 (TAT191) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA231312 (TAT143) 결장 종양 정상적인 결장 조직
DNA231542 (TAT100) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542 (TAT100) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-1 (TAT284) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-1 (TAT284) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA231542-2 (TAT285) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA231542-2 (TAT285) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA297393 (TAT285-1) 뇌 종양 정상적인 뇌 조직
DNA297393 (TAT285-1) 신경교종 정상적인 신경교종 조직
DNA232754 (TAT125) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236246 (TAT153) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236343 (TAT104) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236493 (TAT141) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236493 (TAT141) 교아세포종 종양 정상적인 신경교종 조직
DNA236534 (TAT102) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA236534 (TAT102) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA236534 (TAT102) 췌장 종양 정상적인 췌장 조직
DNA236534 (TAT102) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA236534 (TAT102) 방광 종양 정상적인 방광 조직
DNA247480 (TAT142) 폐 종양 정상적인 폐 조직
DNA264454 (TAT106) 유방 종양 정상적인 유방 조직
DNA264454 (TAT106) 전립선 종양 정상적인 전립선 조직
DNA264454 (TAT106) 난소 종양 정상적인 난소 조직

실시예 7: 혼성화 프로브로서 TAT의 용도

하기 방법은 TAT를 코딩하는 뉴클레오티드 서열의 포유동물에서 종양의 존재를 진단하기 위한 혼성화 프로브로서의 용도를 기재하였다.

본 명세서에 개시된 전장 또는 성숙 TAT의 코딩 서열을 포함하는 DNA는 인간 조직 cDNA 라이브러리 또는 인간 조직 게놈 라이브러리에서 상동성 DNA (예를 들면, TAT의 자연 발생적인 변이체를 코딩하는 것)를 스크리닝하기 위한 프로브로서도 사용할 수 있다.

이들 라이브러리 DNA를 포함하는 필터의 혼성화 및 세척을 다음 고염격 조건 하에 수행하였다. 방사선 표지된 TAT 유래 프로브와 필터의 혼성화를 50% 포름아미드, 5 × SSC, 0.1% SDS, 0.1% 피로인산나트륨, 50 mM 인산나트륨, pH 6.8, 2 × 덴하르트 (Denhardt's) 용액 및 10% 텍스트란 황산염으로 구성된 용액 중에서 42°C에서 20 시간 동안 수행하였다. 필터를 42°C의 0.1 × SSC 및 0.1% SDS의 수용액 중에서 세척하였다.

이어서, 전장 천연 서열 TAT를 코딩하는 DNA와의 원하는 서열 동일성을 갖는 DNA를 당업계에 공지된 표준 방법으로 확인할 수 있다.

실시예 8: 이. 콜라이에서 TAT의 발현

이 실시예는 이. 콜라이 내의 재조합 발현으로 TAT의 비글리코실화 형태를 제조하는 방법을 설명한다.

먼저, TAT를 코딩하는 DNA 서열을 선택된 PCR 프라이머를 이용하여 증폭하였다. 프라이머는 선택된 발현 벡터 상의 제한효소 부위에 상응하는 제한효소 부위를 포함해야만 한다. 다양한 발현 벡터를 사용할 수 있다. 적합한 벡터의 예로는 앵피실린 및 테트라사이클린 내성 유전자를 포함하는 pBR322 [이. 콜라이에서 유래; Bolivar et al., *Gene*, 2:95 (1977)]가 있다. 벡터를 제한효소로 절단하고 탈인산화시켰다. 이어서, PCR 증폭된 서열을 벡터에 라이게이션하였다. 벡터는 바람직하게는 항생제 내성 유전자, trp 프로모터, 폴리-His 리더 (처음 6 개의 STII 코돈, 폴리-His 서열 및 엔테로키나제 절단 부위를 포함), TAT 코딩 영역, 람다 전사 터미네이터 및 argU 유전자를 코딩하는 서열을 포함할 것이다.

이어서, 상기 문헌 [Sambrook et al.]에 기재된 방법에 의해 라이게이션 혼합물을 사용하여 선택된 이. 콜라이 균주를 형질전환시켰다. LB 플레이트에서 성장할 수 있는 형질전환체를 확인한 후에 항생제 내성을 갖는 콜로니를 선별하였다. 플라스미드 DNA를 제한 분석법 및 DNA 시퀀싱을 이용하여 단리 및 확인하였다.

선별된 클론을 항생제가 보충된 LB 브로스과 같은 액체 배양 배지에서 밤새 성장시킬 수 있었다. 그 후, 철야 배양액은 더 큰 규모의 배양물을 접종시키는 데 사용할 수 있었다. 이어서, 세포를 발현 프로모터가 작동되는 동안 원하는 광학 밀도까지 성장시켰다.

수시간 이상 동안 세포를 배양한 후에 원심분리로 세포를 회수할 수 있었다. 원심분리로 얻어진 세포 펠렛을 당업계에 공지된 여러가지 시약을 이용하여 용해시킨 후에, 단백질이 강하게 결합하는 조건 하에서 금속 킬레이팅 컬럼을 이용하여 용해된 TAT 단백질을 정제할 수 있었다.

하기 방법을 이용하여 이. 콜라이에서 폴리-His 태그가 부착된 형태로 TAT를 발현시킬 수 있었다. 우선, TAT를 코딩하는 DNA는 선택된 PCR 프라이머를 이용하여 증폭시켰다. 프라이머는 선택된 발현 벡터 상의 제한효소 부위에 상응하는 제한효소 부위, 및 효율적이고 신뢰할 만한 번역 개시, 금속 킬레이트 컬럼에서의 신속한 정제, 엔테로키나제를 사용한 단백질 분해 제거를 제공하는 다른 유용한 서열들을 포함하였다. 이어서 PCR 증폭된, 폴리-His 태그가 부착된 서열을 발현 벡터에 라이게이션시켜 이. 콜라이 숙주 [균주 52 (W3110fuhA (tonA) lon galE rpoHts (htpRts) clpP (lacIq)를 기재로 한 숙주)]를 형질전환시키는 데 사용하였다. 우선 형질전환체를, 50 mg/mL의 카르베니실린을 포함하는 LB 배지에서 O.D₆₀₀이 3 내지 5에 도달할 때까지 30°C에서 진탕 배양하였다. 이어서, 배양액을 CRAP 배지 (물 500 mL 중에서 3.57 g (NH₄)₂SO₄, 0.71 g 시트르산나트륨·2H₂O, 1.07 g KCl, 5.36 g Difco 효모 추출물, 5.36 g 셰필드 하이카제 (Sheffield hycase) SF, 또한 110 mM MPOS, pH 7.3, 0.55% (w/v) 글루코스 및 7 mM MgSO₄를 혼합하여 제조함)로 50 내지 100 배 희석하고 약 20 내지 30 시간 동안 30°C에서 진탕 배양시켰다. 샘플을 취해 SDS-PAGE 분석법으로 발현을 확인하고 대량 배양액을 원심분리하여 세포를 펠렛 형태로 얻었다. 세포 펠렛을 정제 및 리폴딩시킬 때까지 동결시켰다.

0.5 내지 1 L 발효액으로부터 얻은 이. 콜라이 페이스트 (6 내지 10 g 펠렛)를 10배 부피 (w/v)의 7 M 구아니딘, 20 mM 트리스 (pH 8) 완충액에 재현탁시켰다. 고체 아황산나트륨 및 사티온산나트륨을 각각 최종 농도 0.1 M과 0.02 M이 되도록 첨가하고 용액을 4°C에서 밤새 교반하였다. 이 단계에서, 아황산염화에 의해 모든 시스테인 잔기가 차단된 변성 단백질이 생성되었다. 이 용액을 벡크만 (Beckman) 초원심분리기에서 40,000 rpm으로 30 분간 원심분리하였다. 상등액을 3배 내지 5배 부피의 금속 킬레이트 컬럼 완충액 (6 M 구아니딘, 20 mM 트리스, pH 7.4)으로 희석하고 0.22 마이크론 필터로 여과시켜 정화하였다. 정화된 추출물을 금속 킬레이트 컬럼 완충액으로 평형화된 5 ml 쿼이젠 (Qiagen) Ni-NTA 금속 킬레이트 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을, 50 mM 이미다졸 (Calbiochem, Utrol grade)을 포함하는 추가의 완충액 (pH 7.4)으로 세척하였다. 250 mM 이미다졸을 포함하는 완충액으로 단백질을 용출시켰다. 원하는 단백질을 포함하는 분획을 모아 4°C에 보관하였다. 아미노산 서열을 기준으로 계산된 흡광 계수를 이용하여 280 nm에서 흡광도를 측정하여 단백질 농도를 측정하였다.

20 mM 트리스, pH 8.6, 0.3 M NaCl, 2.5 M 우레아, 5 mM 시스테인, 20 mM 글리신 및 1 mM EDTA로 구성된 새롭게 준비한 리폴딩 완충액으로 샘플을 천천히 희석하여 단백질을 리폴딩시켰다. 리폴딩 부피는 최종 단백질 농도가 50 내지 100 µg/ml가 되도록 선택하였다. 리폴딩 용액을 4°C에서 12 내지 36 시간 가량 약하게 교반하였다. 최종 농도가 0.4% (약 pH 3)가 되도록 TFA를 첨가하여 리폴딩 반응을 쉐킷하였다. 추가로 단백질을 정제하기 전에, 용액을 0.22 마이크론 필터로 여과시키고 아세트니트릴을 최종 농도 2 내지 10%가 되도록 첨가하였다. 리폴딩된 단백질을 10 내지 80%의 아세트니트릴 농도 구배로 용출시키면서 0.1% TFA의 이동 완충액을 이용하는 포로스 (Poros) R1/H 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피하였다. A280 흡광도를 보이는 분획의 분취액을 SDS 폴리아크릴아미드 겔에서 분석하여 균질하게 리폴딩된 단백질을 포함하는 분획을 회수하였다. 일반적으로, 리폴딩된 단백질이 역상 수지와 상호작용으로부터 보호되는 소수성 내부가 있는 가장 조밀한 형태의 단백질이기 때문에, 단백질들 중에서 적절하게 리폴딩된 대부분의 단백질은 아세트니트릴의 가장 낮은 농도에서 용출된다. 응집된 단백질은 통상 보다 높은 아세트니트릴 농도에서 용출된다. 역상 단계는 바람직한 형태의 단백질로부터 잘못 폴딩된 형태의 단백질을 분리할 뿐 아니라, 샘플로부터 내독소를 제거한다.

원하는 폴딩된 TAT 폴리펩티드를 포함하는 분획을 모으고, 질소 스트림을 용액에 가하여 아세트니트릴을 제거하였다. 제제화 완충액으로 평형화되고 멸균 여과된 G25 수퍼파인 (Superfine) (Pharmacia) 수지를 이용한 겔 여과법 또는 투석법을 이용하여 단백질을 0.14 M 염화나트륨 및 4% 만니톨을 포함하는 20 mM 헤르페스 (pH 6.8)로 제제화하였다.

상기 기술을 이용하여 본 명세서에 개시된 여러 TAT 폴리펩티드들을 성공적으로 발현시키고 정제하였다.

실시예 9: 포유동물 세포에서 TAT의 발현

이 실시예는 포유동물 세포내의 재조합 발현으로 TAT의 잠재적인 글리코실화 형태를 제조하는 방법을 예시한다.

벡터 pRK5 (1989년 3월 15일자로 공개된 EP 307,247 참조)를 발현 벡터로 사용하였다. 임의로, 상기 문헌 [Sambrook et al.]에 기재된 라이게이션 방법을 이용하여 TAT DNA를 선택된 제한효소를 사용하여 pRK5에 라이게이션시켜, TAT DNA를 삽입하였다. 생성 벡터를 각각 pRK5-TAT로 지칭하였다.

한 실시양태에서, 선택된 숙주 세포는 293 세포일 수 있었다. 조직 배양 플레이트에서 소태아 혈청 및 임의로 영양소 및 (또는) 항생제가 보충된 DMEM와 같은 배지 중에 인간 293 세포 (ATCC CCL 1573)를 전면 배양하였다. 약 10 µg pRK5-TAT DNA를 VA RNA 유전자를 코딩하는 DNA [Thimmappaya et al., *Cell*, 31: 543 (1982)] 약 1 µg과 혼합하고, 500 µl의 1 mM 트리스-HCl, 0.1 mM EDTA 및 0.227 M CaCl₂에 용해시켰다. 이 혼합물에 500 µl의 50 mM 헤르페스 (pH 7.35), 280 mM NaCl, 1.5 mM NaPO₄를 적가하여 25°C에서 10 분간 침전물을 형성시켰다. 침전물을 현탁시키고 293 세포에 첨가하여 37°C에서 약 4 시간 동안 정치시켰다. 배양 배지를 흡인 제거하고 PBS 중의 20% 글리세롤 2 mL를 30 초 동안 첨가하였다. 이어서, 293 세포를 혈청 무함유 배지로 세척하고 새로운 배지를 첨가하고 약 5 일 동안 세포를 인큐베이션하였다.

형질감염으로부터 약 24 시간 후, 배양 배지를 제거하고, 배양 배지(단독) 또는 200 µCi/ml의 ³⁵S-시스테인 및 200 µCi/ml의 ³⁵S-메티오닌을 포함하는 배지로 교체하였다. 12 시간 인큐베이션한 후, 조정 배지를 모아 회전 필터에서 농축시키고 15% SDS 겔에 로딩하였다. 처리된 겔을 건조시키고 선택된 기간동안 필름에 노출시켜 TAT 폴리펩티드의 존재를 확인할 수 있었다. 형질감염된 세포를 포함하는 배양액을 추가로 인큐베이션시키고 (혈청 무함유 배지에서), 배지를 선택된 생물분석법으로 시험하였다.

다른 기술로서 문헌 [Somparyrac et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 12:7575 (1981)]에 기재된 텍스트란 술페이트 방법을 이용하여 TAT를 293 세포에 일시적으로 도입시킬 수 있었다. 293 세포는 스피너 플라스크에서 최고 밀도가 되도록 성장시키고 700 μg 의 pRK5-TAT DNA를 첨가하였다. 세포를 우선 원심분리하여 스피너 플라스크로부터 농축하고 PBS로 세척하였다. DNA-텍스트란 침전물을 4 시간 동안 세포 펠렛 상에서 인큐베이션하였다. 세포를 20% 글리세롤로 90 초간 처리하고 조직 배양 배지로 세척한 후, 조직 배양 배지, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 소 인슐린 및 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 소 트랜스페린을 포함하는 스피너 플라스크에 다시 넣었다. 약 4 일 후에 조정 배지를 원심분리하고 여과시켜 세포와 과쇄물을 제거하였다. 이어서, 발현된 TAT를 함유하는 샘플을 농축시키고 선택된 임의의 방법, 예를 들어 투석 및(또는) 컬럼 크로마토그래피로 정제할 수 있었다.

다른 실시양태에서, TAT를 CHO 세포에서 발현시킬 수 있다. pRK5-TAT를 공지된 시약, 예를 들어 CaPO_4 또는 DEAE 텍스트란을 이용하여 CHO 세포내로 형질감염시킬 수 있다. 상기에서 언급한 바와 같이, 세포 배양물을 인큐베이션하고, 기존 배지를 배양 배지(단독) 또는 ^{35}S -메티오닌과 같은 방사선 표지를 포함하는 배지로 교체할 수 있다. TAT 폴리펩티드의 존재를 확인하고 나서, 배양 배지를 혈청 무함유 배지로 교체할 수 있다. 바람직하게는, 약 6 일 동안 배양물을 인큐베이션하고, 조정 배지를 회수했다. 이어서, 발현된 TAT를 함유하는 배지를 임의의 선택된 방법으로 농축하고 정제할 수 있었다.

또한, 에피토프 태그가 부착된 TAT는 CHO 숙주세포에서 발현시킬 수 있다. TAT는 pRK5 벡터로부터 서브클로닝될 수 있다. 서브클론 인서트는 PCR을 통해 바쿨로바이러스 발현 벡터 내의 폴리-His 태그와 같은 선택된 에피토프 태그와 인프레임으로 융합시킬 수 있다. 폴리-His 태그가 부착된 TAT 삽입체는 안정한 클론을 선택하기 위해 DHFR과 같은 선별 마커를 포함하는 SV40 유래 벡터내에 서브클로닝할 수 있다. 최종적으로, CHO 세포는 (상술한 바와 같이) SV40 유래 벡터로 형질감염시킬 수 있다. 발현을 확인하기 위해서 상기와 같은 방법으로 표지시킬 수 있다. 이어서, 폴리-His 태그가 부착되어 있는 발현된 TAT를 포함하는 배양 배지를 농축하고 Ni^{2+} -킬레이트 친화성 크로마토그래피와 같은 임의의 선택된 방법으로 정제할 수 있었다.

TAT는 또한 일시 발현 방법에 의해 CHO 및(또는) COS 세포에서 발현시킬 수 있거나, 다른 안정 발현 방법에 의해 CHO 세포에서 발현시킬 수 있었다.

하기 방법을 이용하여 CHO 세포에서의 안정한 발현을 수행하였다. 단백질은 각 단백질의 가용성 형태 (예를 들면, 세포 외 도메인)의 코딩 서열이 힌지, CH2 및 CH2 도메인을 포함하는 IgG1 불변 영역 서열에 융합된 IgG 제작물 (이뮤노어드레신)로서 발현되고(되거나) 폴리-His 태그가 부착된 형태이다.

PCR 증폭에 이어 문헌 [Ausubel et al., *Current Protocols of Molecular Biology*, Unit 3.16, John Wiley and Sons (1997)]에 기재된 표준 방법을 이용하여 각 DNA를 CHO 발현 벡터에 서브클로닝하였다. CHO 발현 벡터는 대상 DNA의 5' 및 3'에 적합한 제한 부위를 갖도록 제작되어 cDNA가 편리하게 서틀링될 수 있게 된다. CHO 세포에서 발현에 사용되는 벡터는 문헌 [Lucas et al., *Nucl. Acids Res.* 24:9 (1774-1779 (1996))]에 의해 기재된 바와 같으며, 대상 cDNA와 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR)를 발현시키기 위해 SV40 초기 프로모터/인핸서를 사용하였다. DHFR 발현은 형질감염 후 플라스미드의 안정적 유지를 선별할 수 있게 한다.

원하는 플라스미드 DNA 12 μg 을 시판되는 형질감염 시약 Superfect (등록상표) (Qiagen), Dosper (등록상표) 또는 Fugene (등록상표) (Boehringer Mannheim)을 이용하여 약 1000만 개의 CHO 세포에 도입하였다. 상기 문헌 (Lucas et al.)에 기재된 방법에 따라 세포를 성장시켰다. 약 3×10^7 세포를 추후의 배양 및 생산을 위해 하기에 기재된 생산을 위해 앰플에 동결시켰다.

플라스미드 DNA를 포함하는 앰플을 수조에 넣어 녹인 후 볼텍싱하여 혼합하였다. 내용물을 배지 10 ml가 함유된 원심분리 튜브에 피펫으로 넣고 1000 rpm에서 5 분간 원심분리하였다. 상등액을 흡입해내고, 세포를 10 ml의 선별 배지 (0.2 μm 투석 여과된 5% 소태아 혈청을 포함하는 0.2 μm 여과된 PS20)에 재현탁시켰다. 세포를 90 ml의 선별 배지를 포함하는 100 mL 스피너에 분주하였다. 1 내지 2 일 후, 세포를 150 mL 선별 배지로 채워진 250 mL 스피너로 옮겨 37°C에서 인큐베이션하였다. 2 내지 3 일 후에 250 mL, 500 mL 및 2000 mL 스피너에 3×10^5 세포/mL를 시딩 (seeding)하였다. 세포 배지를 원심 분리하고 생산 배지에 재현탁하여 신선한 배지로 교체하였다. 임의의 적합한 CHO 배지를 사용할 수 있으나, 미국 특허 제5,122,469호 (1992년 6월 16일자로 허여됨)에 기재된 생산 배지를 실제로 사용할 수 있다. 3 L 생산 스피너에 1.2×10^6 세포/mL가 되도록 시딩하였다. 시딩 당일, 세포 수와 pH를 측정하였다. 제1 일, 스피너로부터 샘플을 취하고

여과된 공기의 살포를 시작하였다. 제2 일, 스피너로부터 샘플을 취하고 온도를 33°C로 바꾸고 500 g/L-글루코스 30 ml 및 10% 소포제 0.6 ml (예를 들면, 35% 폴리디메틸 실록산 유액, Dow Corning 365 의약 등급 유액)를 첨가하였다. 전체 생산기 동안, 필요한 경우 pH를 약 7.2로 조정하였다. 10 일 후 또는 생존률이 70% 미만으로 떨어질 때, 세포 배양액을 원심분리하여 모으고 0.22 μ m 필터를 통해 여과시켰다. 여액을 4°C에 저장하거나, 즉시 컬럼 상에 로딩하여 정제할 수 있었다.

폴리-His 태그가 부착된 제작물의 경우, Ni-NTA 컬럼 (Qiagen)을 이용하여 단백질을 정제하였다. 정제하기 전에 이미다졸을 5 mM 농도로 조정 배지에 첨가하였다. 0.3 M NaCl 및 5 mM 이미다졸을 포함하는 20 mM 헤르페스 (pH 7.4) 완충액으로 평형화된 6 mL Ni-NTA 컬럼 상에 4°C에서 4 내지 5 mL/분의 유속으로 조정 배지를 주입하였다. 로딩 후, 컬럼을 추가의 평형 완충액으로 세척하고, 0.25 M 이미다졸을 포함하는 평형 완충액으로 단백질을 용출하였다. 이어서, 고도로 정제된 단백질을 25 mL의 G25 수퍼파인 (Pharmacia) 컬럼으로 10 mM 헤르페스, 0.14 M NaCl 및 4% 만니톨을 함유하는 저장 완충액 (pH 6.8)에서 염을 제거하고 -80°C에서 보관하였다.

이뮤노어드헤신 (Fc를 포함함) 제작물은 다음과 같이 조정 배지로부터 정제하였다. 조정 배지를 20 mM 인산나트륨 완충액 (pH 6.8)으로 평형화된 5 mL 단백질 A 컬럼 (Pharmacia)에 주입하였다. 로딩 후, 컬럼을 평형화 완충액으로 철저히 세척한 후, 100 mM 시트르산 (pH 3.5)으로 용출하였다. 1 ml의 분획을 275 μ l의 1 M 트리스 완충액 (pH 9)이 함유된 튜브에 모음으로써 용출된 단백질을 즉시 중화시켰다. 이어서, 폴리-His 태그가 부착된 단백질에 대해 상술한 바와 같이 저장 완충액 중에서 고도로 정제된 단백질로부터 염을 제거하였다. SDS-폴리아크릴 아미드 겔 및 에드만 분해법에 의한 N-말단 아미노산 시퀀싱으로 균질도를 측정하였다. 이러한 기술을 이용하여 본원에 개시된 여러 TAT 폴리펩티드를 성공적으로 발현시키고 정제하였다.

실시예 10: 효모에서의 TAT의 발현

하기 방법은 효모에서의 TAT의 재조합 발현을 설명한다.

우선, ADH2/GAPDH 프로모터로부터의 TAT의 세포내 생산 또는 분비를 위한 효모 발현 벡터를 제작하였다. TAT 및 프로모터를 코딩하는 DNA를 TAT의 세포내 발현을 위해 선택된 플라스미드의 적합한 제한효소 부위에 삽입하였다. TAT를 분비시키기 위해서는, ADH2/GAPDH 프로모터, 천연 TAT 신호 펩티드 또는 다른 포유동물의 신호 펩티드 또는 예를 들어 효모 알파-인자 또는 인버타제 분비 신호/리더 서열 및 링커 서열 (필요한 경우)을 코딩하는 DNA와 함께 TAT를 코딩하는 DNA를 선택된 플라스미드에 클로닝하여 TAT를 발현시켰다.

이어서, 효모 세포, 예를 들어 효모 균주 AB110을 상기 발현 플라스미드로 형질전환시키고, 선택된 발효 배지에서 배양할 수 있었다. 형질전환된 효모 상등액을 10% 트리클로로아세트산으로 침전시키고, SDS-PAGE로 분리한 후, 겔을 쿠마시에 블루로 염색하여 분석할 수 있다.

이어서, 원심분리에 의해 발효 배지로부터 효모 세포를 제거하고 선택된 카트리지 필터를 사용하여 배지를 농축시켜 재조합 TAT를 단리하고 정제할 수 있었다. TAT를 포함하는 농축액을 선택된 컬럼 크로마토그래피 수지를 사용해서 더 정제할 수 있다.

상기 기술을 이용하여 본 명세서에 개시된 여러 TAT 폴리펩티드들 성공적으로 발현시키고 정제하였다.

실시예 11: 바쿨로바이러스-감염 곤충 세포내에서의 TAT의 발현

하기 방법은 바쿨로바이러스-감염 곤충 세포내에서의 TAT의 재조합 발현에 대하여 설명한다.

TAT의 코딩 서열을 바쿨로바이러스 발현 벡터에 포함된 에피토프 태그의 상류에 융합시켰다. 상기 에피토프 태그는 폴리-His 태그 및 이뮤노글로블린 태그 (IgG의 Fc 영역과 유사한 것)를 포함하였었다. 시판되는 플라스미드, 예를 들어 pVL1393 (Novagen)으로부터 유도된 플라스미드를 비롯한 다양한 플라스미드를 사용할 수 있다. 요컨대, TAT 코딩 서열 또는 TAT 코딩 서열의 원하는 부분, 예를 들어 TAT 단백질이 세포외에 존재하는 경우, 막횡단 단백질의 세포외 도메인을 코딩하는 서열 또는 성숙 단백질 코딩하는 서열을 5' 및 3' 영역에 상보적인 프라이머를 이용하여 PCR로 증폭하였다. 5' 프라이머는 플랭킹 (선택된) 제한효소 부위를 포함할 수 있다. 이어서, 생성물을 선택된 제한효소로 절단하여 발현 벡터에 서브클로닝하였다.

재조합 바콜로바이러스는 리포펙틴 (GIBCO-BRL로부터 구입)을 이용하여 상기 플라스미드 및 BaculoGold (등록상표) 바이러스 DNA (Pharmingen)를 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) ("Sf9") 세포 (ATCC CRL 1711)에 동시에 형질감염시킴으로써 만들었다. 28°C에서 4 내지 5 일 동안 배양한 후, 방출된 바이러스를 모아 추후 증폭에 사용하였다. 바이러스 감염 및 단백질 발현은 문헌 [O'Reilley et al., Baculovirus expresstion vectors: A laboratory Manual, Oxford: Oxford University Press (1994)]에 기재된 바와 같이 수행하였다.

이어서, 폴리-His 태그가 부착되어 있는 발현된 TAT는 예를 들어 Ni²⁺-킬레이트 친화성 크로마토그래피로 다음과 같이 정제할 수 있었다. 추출물을 문헌 [Rupert et al., Nature, 362: 175-179 (1993)]에 기재된 바와 같이 재조합 바이러스-감염 Sf9 세포로부터 얻었다. 요컨대, Sf9 세포를 세척하여 초음파 처리 완충액 (25 mL 헤르페스, pH 7.9; 12.5 mM MgCl₂; 0.1 mM EDTA; 10% 글리세롤; 0.1% NP-40; 0.4 M KCl)에 재현탁시키고 빙상에서 20 초간 2 회 초음파 처리하였다. 초음파 처리물을 원심분리하여 정화시키고 상등액을 로딩 완충액 (50 mM 인산, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, pH 7.8)에 50 배 희석하고 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 총부피가 5 ml인 Ni²⁺-NTA 아가로스 컬럼 (Quiagen으로부터 구입)을 준비하여 물 25 mL로 세척하고 로딩 완충액 25 ml로 평형화시켰다. 여과시킨 세포 추출물을 분 당 0.5 ml씩 컬럼에 로딩하였다. 컬럼을 로딩 완충액으로 A₂₈₀ 기준값까지 세척하고, 이 시점에서 분획을 모으기 시작하였다. 다음으로, 2차 세척 완충액 (50 mM 인산; 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, pH 6.0)으로 컬럼을 세척하여 비특이적으로 결합된 단백질을 용출시켰다. A₂₈₀이 기준값에 다시 도달하면, 컬럼을 2차 세척 완충액 중의 0 내지 500 mM 이미다졸로 구배로 전개시켰다. 1 ml의 분획을 모으고, SDS-PAGE 및 은 염색 또는 알칼리 포스파타제에 결합된 Ni²⁺-NTA (Qiagen)를 사용한 웨스턴 블롯을 통해 분석하였다. His₁₀ 태그가 부착되어 있는 용출된 TAT를 함유하는 분획을 모아 로딩 완충액에 대해 투석하였다.

별법으로, IgG 태그가 부착된 (또는 Fc 태그가 부착된) TAT의 정제는 공지된 크로마토그래피 기술, 예를 들어 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 수행할 수 있었다.

상기 기술을 이용하여 본 명세서에 기재된 여러 TAT 폴리펩티드를 성공적으로 발현시키고 정제하였다.

실시예 12: TAT에 결합하는 항체의 제조

이 실시예는 TAT에 특이적으로 결합할 수 있는 모노클로날 항체의 제조 방법을 설명한다.

모노클로날 항체를 생산하는 기술은 당업계에 공지되어 있으며 예를 들어 상기 문헌 (Goding)에 기재되어 있다. 사용될 수 있는 면역원에는 정제된 TAT, TAT를 포함하는 융합 단백질 및 세포 표면 상에 재조합 TAT를 발현하는 세포가 포함된다. 당업자는 과도한 실험 없이 면역원을 선택할 수 있다.

프로인트 완전 보조제 중에 유화된 TAT 면역원 1 내지 100 μg을 피하 또는 복강내 주사하여 마우스, 예를 들어 Balb/c를 면역화시켰다. 별법으로, 면역원을 MPL-TDM 보조제 (Ribi Immunochemical Research, Hamilton, MT) 중에 유화시켜 동물의 뒷발바닥에 주사하였다. 이어서, 면역화된 마우스를 10 내지 12 일 후에 선택된 보조제 중에 유화된 추가 면역원으로 부스팅하였다. 그 이후, 수주 동안 마우스를 추가 면역화 주사로 부스팅할 수도 있다. 안와 후방 채혈법으로 마우스로부터 혈청 샘플을 주기적으로 채취하여 ELISA 분석에서 시험함으로써 항-TAT 항체를 검출하였다.

적합한 항체 역가가 검출되면, 항체에 대해 "양성"인 동물에게 TAT를 최종 정맥주사할 수 있었다. 3 내지 4 일 후에 마우스를 희생시키고 비장 세포를 모았다. 이어서, 비장 세포를 선택된 쥐 골수종 세포주, 예를 들어 ATCC 기탁번호 CRL 1597로부터 입수가 가능한 P3X63AgU.1와 융합시켰다 (35% 폴리에틸렌 글리콜 이용). 융합은 비-융합 세포, 골수종 하이브리드 및 비장세포 하이브리드의 증식을 억제하는 HAT (하이포탄딘, 아미노프테린 및 티미딘) 배지를 함유하는 96 웰 조직 배양 플레이트에 플레이팅될 수 있는 하이브리도마 세포를 생성시켰다.

하이브리도마 세포를 TAT와의 반응성에 대해 ELISA로 스크리닝하였다. TAT에 대한 원하는 모노클로날 항체를 분비하는 "양성" 하이브리도마 세포를 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

유전적으로 같은 계통의 Balb/c 마우스가 항-TAT 모노클로날 항체를 포함하는 복수를 생산하도록 양성 하이브리도마 세포를 복강내 주사할 수 있다. 별법으로, 하이브리도마 세포는 조직 배양 플라스크 또는 롤러병에서 성장시킬 수 있다. 복수 내에서 생성된 모노클로날 항체는 황산암모늄 침전에 이어 수행된 겔 배제 크로마토그래피를 통해 정제할 수 있다. 별법으로, 항체의 단백질 A 또는 단백질 G의 결합을 기초로 하는 친화성 크로마토그래피를 이용할 수도 있다.

본원에 개시된 TAT 폴리펩티드의 일부에 대항하는 항체는 상기 기술을 이용하여 성공적으로 생산하였다. 더욱 구체적으로는, TAT 단백질을 인식하고 그에 결합할 수 있는 기능적 모노클로날 항체 (표준 ELISA, FACS 분류 분석 및(또는) 면역조직화학 분석으로 측정된 바와 같음)은 본원에 개시한 바와 같이 하기 TAT 단백질에 대항하도록 성공적으로 생산하였다: TAT110 (DNA95930), TAT210 (DNA95930-1), TAT113 (DNA215609), TAT126 (DNA226539), TAT151 (DNA236511), TAT111 (DNA188221), TAT146 (DNA233876), TAT112 (DNA96930), TAT145 (DNA98565), TAT152 (DNA246435), TAT141 (DNA236493), TAT114 (DNA108809), TAT104 (DNA236343), TAT100 (DNA231542), TAT284 (DNA231542-1), TAT285 (DNA231542-2), TAT285-1 (DNA297393), TAT144 (DNA226456), TAT188 (DNA237637), TAT123 (DNA210499), TAT211 (DNA219894), TAT102 (DNA236534), TAT127 (DNA228199) 및 TAT128 (DNA220432). 흥미있게도, 본 발명자들은 TAT111 (DNA188221) 및 TAT146 (DNA233876)에 대해 제조한 모노클로날 항체가 그의 관련 리간드 폴리펩티드에 의해 DNA188221 및 DNA233876 분자로 코딩된 EphB2R 수용체의 활성을 차단할 수 있음을 확인하였다. 이와 같이, 항체 및 그의 관련 리간드에 의해 EphB2R 수용체 (즉, TAT111 및 TAT146 폴리펩티드)의 활성을 차단하기 위해 상기 항체를 이용하는 방법은 본 발명의 범위에 포함된다. 더우기, 본 발명자들은 TAT110 (DNA95930) 및 TAT210 (DNA95930-1) 폴리펩티드 (즉, IL-20 수용체 알파 폴리펩티드)에 대한 모노클로날 항체가 IL-19 단백질에 의해 IL20 수용체 알파의 활성을 억제할 수 있음을 확인하였다. 이와 같이, 항체 및 IL-19에 의해 IL-20 수용체 알파 (즉, TAT110 및 TAT210 폴리펩티드)의 활성을 억제하기 위해 상기 항체를 이용하는 방법은 본 발명의 범위에 포함된다.

본원에 기재된 바와 같이 TAT 폴리펩티드에 대항하는 모노클로날 항체를 성공적으로 생산하는 것 이외에도, (시험관내 및 생체내 모두) 대상 TAT 폴리펩티드를 발현하는 세포 (또는 조직)에 세포의 독소를 운송하기 위해 사용하는 세포 독소에 다수의 상기 모노클로날 항체를 성공적으로 접합시켰다. 예를 들어, 독소 (예를 들어, DM1)로 유도된 모노클로날 항체는 본원에 기재된 바와 같이 하기의 TAT 폴리펩티드를 성공적으로 생산하였다: TAT110 (DNA95930), TAT210 (DNA95930-1), TAT112 (DNA96930), TAT113 (DNA215609), TAT111 (DNA188221) 및 TAT146 (DNA233876).

실시예 13: 특이적 항체를 사용한 TAT 폴리펩티드의 정제

천연 또는 재조합 TAT 폴리펩티드를 단백질 정제 분야의 다양한 표준 기술을 통해 정제할 수 있다. 예를 들면, 프로 (pro)-TAT 폴리펩티드, 성숙 TAT 폴리펩티드 또는 프리 (pre)-TAT 폴리펩티드를, 대상 TAT 폴리펩티드에 특이적인 항체를 이용하는 면역친화성 크로마토그래피로 정제하였다. 일반적으로, 면역친화성 컬럼은 항-TAT 또는 항-TAT 폴리펩티드 항체를 활성화된 크로마토그래피 수지에 공유결합적으로 커플링시킴으로써 제작하였다.

폴리클로날 이뮤노글로불린은 면역 혈청으로부터 황산암모늄 침전법 또는 고정화 단백질 A (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, NJ) 상에서의 정제법을 통해 면역 혈청으로부터 얻었다. 유사하게, 모노클로날 항체는 황산암모늄 침전법 또는 고정화 단백질 A 상의 크로마토그래피에 의해 마우스 복수액으로부터 얻었다. 부분 정제된 이뮤노글로불린을 CnBr-활성화 세파로스 (SEPHAROSE) (등록상표) (Pharmacia LKB Biotechnology)와 같은 크로마토그래피 수지에 공유결합적으로 부착시켰다. 항체를 수지에 커플링시키고, 수지를 차단하고, 유도체 수지를 제조업자의 지시에 따라 세척하였다.

이러한 면역친화성 컬럼은 TAT 폴리펩티드를 가용성 형태로 함유하는 세포로부터 분획을 얻어 TAT 폴리펩티드를 정제하는 데 사용하였다. 상기 분획은 디터전트의 첨가 또는 당업계에 공지되어 있는 다른 방법에 의해 온전한 세포를 용해시키거나 차등 원심분리를 통해 수득된 세포내 물질을 용해시켜 얻는다. 별법으로, 신호 서열을 포함하는 가용성 TAT 폴리펩티드는 세포가 성장하는 배지내로 유용한 양으로 분비될 수 있다.

가용성 TAT 폴리펩티드 함유 제제를 면역친화성 컬럼에 통과시키고, 컬럼을 TAT 폴리펩티드의 선택적인 흡수를 허용하는 조건 (예를 들면, 디터전트의 존재 하의 고이온 농도 완충액) 하에 세척하였다. 이어서, 컬럼을 항체/TAT 폴리펩티드 결합을 방해하는 조건 (예를 들면, 약 pH 2 내지 3과 같은 저 pH 완충액 또는 고농도의 카오트로프 (chaotrope), 예를 들어 요소 또는 티오시아네이트 이온) 하에 용출시키고, TAT 폴리펩티드를 회수하였다.

실시예 14: 시험관내 종양 세포 사멸 분석

대상 TAT 폴리펩티드를 발현하는 포유동물 세포는 표준 발현 벡터 및 클로닝 기술을 이용하여 획득할 수 있었다. 별법으로, 대상 TAT 폴리펩티드를 발현하는 다수의 종양 세포주는 ATCC 등을 통해 공개적으로 이용가능하며, 표준 ELISA 또는 FACS 분석을 이용하여 일상적으로 확인할 수 있었다. 이어서, 항-TAT 폴리펩티드 모노클로날 항체 (및 독소 접합된 그의 유도체)를 시험관내 TAT 폴리펩티드 발현 세포를 사멸시키는 항체의 능력을 측정하는 분석에 사용할 수 있었다.

예를 들어, 대상 TAT 폴리펩티드를 발현하는 세포를 상기 기재한 바와 같이 획득하고, 96 웰 디쉬 (dish)에 놓았다. 한 분석에서, 항체/독소 접합체 (또는 네이키드 항체)를 4일의 기간 동안 세포 인큐베이션에 포함시켰다. 제2 독립 분석에서, 상기 세포를 1시간 동안 항체/독소 접합체 (또는 네이키드 항체)와 인큐베이션한 후 세척하고, 항체/독소 접합체 없이 4일의 기간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 프로메가 (Promega) (Cat#; G7571)의 셀타이터-글로 (CellTiter-Glo) 발광 세포 생존력 분석을 이용하여 세포 생존력을 측정하였다. 비처리 세포를 음성 대조군으로 하였다.

한 구체적인 분석에서, TAT112 (DNA96930)에 대항하는 모노클로날 항체의 능력을 상기 폴리펩티드를 발현하는 세포를 사멸시키는 능력에 대해 분석하였다. 한 분석에서, gD.NCA로 지칭되는 발현 벡터를 제조하였다. 상기 벡터에 삽입된 TAT112 폴리펩티드 코딩 서열은 SV40 프로모터에 의해 유도되었고, 상기 벡터는 또한 SV40 초기 폴리 A 신호를 함유하였다. gD.NCA 벡터는 PC3 세포에서 Neo 내성을 발현하는 SV40 벡터와 함께 PC3 세포로 공동-형질감염되었고, 양성 형질감염체는 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 G418에서 선별되었다. 양성 클론을 96 웰 플레이트에서 단리하고, 상기 기재한 바와 같이 제조한 항-TAT112 모노클로날 항체를 사용하여 유동 세포분석으로 분석하고 3E6이라 칭하였다. 분석을 위해 클론 3을 선별하고, 그의 표면에서 고 수준의 TAT112 폴리펩티드가 발현됨을 밝혀내었다. 제2 독립 분석에서, 체장암 세포주인 HpaF II를 ATCC로부터 입수하여 분석에 사용하였다.

상기 기재한 분석으로 얻은 결과는 DMI-접합된 항-TAT112 모노클로날 항체가 비처리 음성 대조군에 비해 TAT112 발현 PC3 세포주 및 체장암 세포주 HpaF II 모두를 높은 효능으로 사멸시킴을 입증한다.

실시예 15: 생체내 종양 세포 사멸 분석

비접합된 항-TAT112 모노클로날 항체의 효능을 시험하기 위하여, 항-TAT112 항체를 누드 마우스에 24시간 동안 복막내 주사한 후, PC3.gD.NCA 클론 3 세포 (상기 실시예 14에 기재한 바와 같이 획득함)를 옆구리에 피하 주사하였다. 추후 연구를 위해 항체 주사를 1주 당 2회 계속하였다. 종양 부피를 1주 당 2회 측정하였다.

DMI-접합된 항-TAT112 항체의 효능을 시험하기 위하여, PC3.gD.NCA 클론 3 세포 (상기 실시예 14에 기재한 바와 같이 획득함)를 누드 마우스의 옆구리에 접종하였다. 종양이 평균 부피인 약 100 mm^3 에 도달했을 때, 마우스를 DMI-접합된 항-TAT112 항체로 1주 당 1회 또는 2회 정맥내 처리하였다.

상기 분석으로 얻은 결과는 비접합된 항-TAT112 및 DMI-접합된 항-TAT112 항체가 상기 생체내 모델에서 종양 부피를 감소시키는 데 높은 효능이 있음을 증명한다. 상기 분석은 항-TAT 폴리펩티드 모노클로날 항체가 대상 TAT 폴리펩티드를 발현하는 종양 세포를 사멸시키는 데 효능이 있음을 입증한다.

실시예 16: 노던 블롯 분석

노던 블롯 분석을 본질적으로 상기 문헌 [Sambrook et al.]에 기재된 바와 같이 수행하였다. DNA231542, DNA231542-1, DNA231542-2 및 DNA297393로부터 유도된 프로브를 이용하는 노던 블롯 분석으로, 정상적인 인간 뇌 조직에 비해 인간 신경교종 조직에서 발현이 유의하게 상향조절됨을 입증하였다.

앞서 기술한 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기 위해 충분한 것으로 생각된다. 기탁된 실시양태는 본 발명의 특정 측면의 한 예시로서 의도되는 것이므로 본 발명은 기탁된 제작물의 범위에 제한되지 않고, 기능적으로 동등한 임의의 제작물은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에서 물질의 기탁은 본원에 포함된 기재 내용이 본 발명의 최선의 양식을 포함하는 임의의 측면을 실시하기에 부적절하다는 것을 의미하지는 않으며, 특히 청구 범위의 범위를 명세서에서 나타내는 구체적인 설명에 제한하려는 것으로 해석되어서는 안된다. 실제로, 앞서의 상세한 설명으로부터 본원에 나타내고 기술된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 당업자에게는 명백하며, 이는 첨부된 특허 청구의 범위 내에 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;
 - (b) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 도 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드;
 - (c) 연결된 신호 펩티드가 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;
 - (d) 연결된 신호 펩티드가 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인;
 - (e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드; 또는
 - (f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 폴리펩티드
- 와의 아미노산 서열 동일성이 80% 이상인 폴리펩티드에 결합하는 단리된 항체.

청구항 2.

- (a) 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;
 - (b) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 도 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열;
 - (c) 연결된 신호 펩티드 서열이 있는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;
 - (d) 연결된 신호 펩티드 서열이 없는, 도 79 내지 154 (서열 79 내지 154) 중 어느 하나에 나타난 폴리펩티드의 세포외 도메인의 아미노산 서열;
 - (e) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열; 또는
 - (f) 도 1 내지 78a-b (서열 1 내지 78) 중 어느 하나에 나타난 뉴클레오티드 서열의 전장 코딩 영역에 의해 코딩되는 아미노산 서열
- 을 갖는 폴리펩티드에 결합하는 단리된 항체.

청구항 3.

제1항에 있어서, 모노클로날 항체인 항체.

청구항 4.

제1항에 있어서, 항체 단편인 항체.

청구항 5.

제1항에 있어서, 키메라 항체 또는 인간화 항체인 항체.

청구항 6.

제1항에 있어서, 성장억제제에 접합된 (conjugated) 것인 항체.

청구항 7.

제1항에 있어서, 세포독성제에 접합된 것인 항체.

청구항 8.

제7항에 있어서, 세포독성제가 독소, 항생제, 방사성 동위원소 및 핵분해 효소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항체.

청구항 9.

제7항에 있어서, 세포독성제가 독소인 항체.

청구항 10.

제9항에 있어서, 독소가 메이탄시노이드 및 칼리케아미신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항체.

청구항 11.

제9항에 있어서, 독소가 메이탄시노이드인 항체.

청구항 12.

제1항에 있어서, 박테리아에서 생산되는 항체.

청구항 13.

제1항에 있어서, CHO 세포에서 생산되는 항체.

청구항 14.

제1항에 있어서, 결합되는 세포의 사멸을 유도하는 항체.

청구항 15.

제1항에 있어서, 검출가능하게 표지된 항체.

도면

도면1

CCAAGAATTCGGCACGAGGGTGACCCGGACAGCTGTCTCTCTGACACCACCCGGCCTGCCTCTTTGTTGCCATG
AGAGCTGCCCTACCTCTTCCTTGCTATTCCTGCCTGCAGGCTTGCTGGCTCAGGGCCAGTATGACCTGGACCCGCTGC
CGCCGTTCCCTGACCACGTCCAGTACACCCACTATAGCGACCAGATCGACAACCCAGACTACTATGATTATCAAGA
GGTGA CTCTCGGCCCTCCGAGGAACAGTTCCAGTTCCAGTCCCAGCAGCAAGTCCAACAGGAAGTCATCCCAGCC
CCAACCCAGAACCAGGAAATGCAGAGCTGGAGCCACAGAGCCTGGGCCCTTTGACTGCCGTGAGGAACAGTACC
CGTGCACCCGCCTCTACTCCATACACAGGCCTTGCAAACAGTGTCTCAACGAGGTCTGCTTCTACAGCCTCCGCCG
TGTGTACGTCAATTAACAAGGAGATCTGTGTTCCGTACAGTGTGTGCCACAGGAGCTCCTCCGAGCTGACCTCTGT
CGGGACAAGTTCTCAAATGTGGCGTGATGGCCAGCAGCGGCCTGTGCAATCCGTGGCGGCCTCCTGTGCCAGGA
GCTGTGGGAGCTGCTAGGGTGGTGCTGGCATCCTGAGTCTGGCCCTCCTGGGATCTGGGGCCCTCGGGCCCTGCC
TGACCTGGTGCTTTTTTCCCCATCCCCAIGTTCCTTTTATTCTGTAAAAAGTTAGTGGACTGCAGCCCTGGGGTT
GCAGGCTGCGGTGCCTCAGGCCCTCCTTCAGCCTGTGGCCACCTCTGGGGCACGATGGGGCTCCCCACTGCCCA
GTCTGCCCTCGGGTTGGGGGAGTATCCAGGCCTCTCTGTGGGACCTGGGCCCTGACGGGCCTTCTCAGCCGT
TTTGAGGACAGACAGTCCCCGAGGTAGGCTACATCCCCCACCCAGCTGGTCTGCTTGGATTTCTACAGCCCC
CGTGGGCATGGACCACCTTTATTTTATACAAAATTA AAAACAAGTTTTTAC

도면2a

CACTAACGCTCTTCTAGTCCCCGGGCCAACTCGGACAGTTTGCTCATTTATTGCAACGGTCAAGGCTGGCTTGTG
 CCAGAACGGCGCGCGCGACGCACACACCGGGGGAACTTTTTTAAAAATGAAAGGCTAGAAGAGCTCA
 GCGGCGCGCGGGCCGTGCGCGAGGGCTCCGGAGCTGACTCGCCGAGGCAGGAAATCCCTCCGGTCCGACGCCCG
 GCCCCGCTCGGGCCCGCGTGGGATGGTGCAGCGCTCGCCGCCGGGCCGAGAGCTGCTGCACTGAAGCCGGCGA
 CGATGGCAGCGCCCGCTGCCCGTGTCCCCCGCCGCGCCCTCTGCTCGCCCTGGCCGGTGTCTGCTCGCGCC
 CTGCGAGGCCGAGGGGTGAGCTTATGGAACGAAGGAAGAGCTGATGAAGTTGTCAAGTCTGTTCGGAGTGGG
 GACCTCTGGATCCAGTGAAGAGCTTCGACTCCAAGAATCATCCAGAAGTGTGAATATTCGACTACAACGGGAAA
 GCAAAGAACTGATCATAAATCTGGAAAGAAATGAAGTCTCATTTGCCAGCAGTTTACGAAACCCACTATCTGCA
 AGACGGTACTGATGTCTCCCTCGCTCGAAATTACACGGTAATTTGGGTCACTGTTACTACCATGGACATGTACGG
 GGATATTTGATTCAGCAGTCACTCTCAGCACGTGTTCTGGTCTCAGGGGACTTATTGTGTTTGAATGAAAGCT
 ATGTCTTAGAACCAATGAAAAGTGAACCAACAGATACAACTTTCCAGCGAAGAAGCTGAAAAGCGTCCGGGG
 ATCATGTGGATCAGATCACAACACACCAACCTCGCTGCAAAGAATGTGTTTCCACCACCTCTCAGACATGGGCA
 AGAAGGCATAAAAGAGAGACCCCTCAAGGCAACTAAGTATGTGGAGCTGGTGTGATCGTGGCAGACAACCGAGAGTTT
 AGAGGCAAGGAAAAGATCTGGAAAAGTTAAGCAGCGATTAATAGAGATTGCTAATCACGTTGACAAGTTTACAG
 ACCACTGAACATTCGGATCGTGTGGTAGGCGTGAAGTGTGGAATGACATGGACAAATGCTCTGTAAGTCAAGGAC
 CCATTACCAGCCTCCATGAATTTCTGGACTGGAGGAAGATGAAGCTTCTACCTCGCAATCCCATGACAAATGCGC
 AGCTTGTCAAGGGTTTATTTCCAAGGACCACCATCGGCATGGCCCAATCATGAGCATGTGCACGGCAGACCA
 GTCTGGGGAAATGTGATGACACTTCAAGCAATCCCTTGGTGCAGCCGTGACCCTGGCACATGAGCTGGGCCAC
 AATTTCCGGATGAATCATGACACACTGGACAGGGGCTGTAGCTGTCAAATGGCGGTTGAGAAAGGAGGCTGCATCA
 TGAACGCTTCCACCGGATCCCATTTCCCATGGTGTTCAGCAGTTGCAGCAGGAAGGACTTGGAGACCAGCCTGGA
 GAAAGGAATGGGGTGTGCTGTTAACCTGCCGGAAGTCAAGGAGTCTTTCGGGGCCAGAAGTGTGGGAACAGA
 TTTGTGGAAGAAGGAGAGGAGTGTGACTGTGGGAGCCAGAGGAATGTATGAATCGCTGCTGCAATGCCACCACCT
 GTACCCTGAAGCCGACGCTGTGTGCGCACATGGGCTGTGCTGTGAAGACTGCCAGCTGAAGCTGCAGGAACAGC
 GTGCAGGACTCCAGCAACTCCTGTGACCTCCAGAGTTCTGCACAGGGGCCAGCCCTCACTGCCAGCCAACGCTG
 TACCTGCACGATGGGCACTCATGTGAGGATGTGGACGGCTACTGCTACAATGGCATCTGCCAGACTCACAGCAGC
 AGTGTGTCAACTCTGGGACCAGGTGTAAACCTGCCCTGGGATCTGCTTTGAGAGAGTCAATCTGCAGGTGA
 TCCTTATGGCAACTGTGGCAAAGTCTCGAAGAGTTCTTTGCCAAATGCGAGATGAGAGATGCTAAATGTGAAAA
 ATCCAGTGTCAAGGAGGTGCCAGCCGCCAGTCAATGGTACCAATGCCGTTTCCATAGAAAACAAACATCCCCCTGC
 AGCAAGGAGGCCGGATTCTGTGCCGGGGACCCACGTGTACTTGGGCGATGACATGCCGAGCCAGGGCTTGTGCT
 TGCAGGCACAAAGTGTGCAGATGGAATACTGCCTGAATCGTCAATGTCAAATATTAGTGTCTTTGGGGTTAC
 GAGTGTGCAATGCAGTGCACGGCAGAGGGGTGTGCAACAACAGGAAGAACTGCCACTGCCAGGCCCACTGGGCAC
 CTCCCTTCTGTGACAAGTTGGCTTTGGAGGAAGCACAGACAGCGGCCCATCCGGCAAGCAGATAACCAAGGTTT
 AACCATAGGAATCTGGTGACCATCCTGTGTCTTCTGTGCTGCCGATTTGTGGTTTATCTCAAAGGAAGACCTTG
 ATACGACTGCTGTTTACAAATAAGAAGACCACCATTTGAAAACAAAGGTGTGTGCGCCCTTCCCGGCCACCCCGTG
 GCTTCCAACCTGTCAGGCTCACCTCGGCCACCTTGAAAAGGCTGATGAGGAAGCCGCCAGATTCTTACCCACC
 GAAGGACAAATCCAGGAGATTGCTGCAGTGTGAGAATGTTGACATCAGCAGACCCCTCAACGGCTGAATGTCCCT
 CAGCCCCAGTCAACTCAGCGAGTGTCTTCTCCCTCCACCGGGCCACGTCACCTAGCGTCCCTGCCAGACCCC
 TGCCAGCCAAGCCTGCACTTAGGCAGGCCAGGGACCTGTAAGCCAACCCCTCAGAAGCCTTGCCTGCAGAGA
 TCCTCTGGCCAGAACAACTCGGCTCACTCATGCCTTGGCCAGGACCCAGGACAAATGGGAGACTGGGCTCCG

도면2b

CCTGGCACCCCTCAGACCTGCTCCACAATATCCACACCAAGTGCCAGATCCACCCACACCGCCTATATTAAGTGA
 GAAGCCGACACCTTTTTTCAACAGTGAAGACAGAAGTTTGCACATCTTTTCCAGCTCCAGTTGGAGTTTTTTGTACC
 AACTTTTAGGATTTTTTTAATGTTTTAAACATCATTACTATAAGAAGTTTGGAGCTACTGCCGTGCTGCTGTGCT
 GTGCTATGGTGTCTGTCTACTTGCACAGGTACTTGTAAATTATTAATTTATGCAGAATGTTGATTACAGTGCAGT
 GCGCTGTAGTAGGCATTTTTACCATCACTGAGTTTTCCATGGCAGGAAGGCTTGTGTGCTTTTAGTATTTTAGTG
 AACTTGAAATATCCTGCTTGATGGGATTTGACAGGATGTGTTTGGCTTTCTGATCAAGGCCTTATTGGAAAGCAG
 TCCCCAACTACCCCCAGCTGTGCTTATGGTACCAGATGCAGCTCAAGAGATCCCAAGTAGAATCTCAGTTGATTT
 TCTGGATTTCCCATCTCAGCCAGAGCCCAAGGGCTTCCAGGTCCAGGCTGTGTTTGGCTTTTCCAGGGAGGCCCTGTG
 CCCCTTGACAACCTGGCAGGAGGCTCCAGGGACACCTGGGAGAAATCTGGCTTCTGGCCAGGAAGCTTTGGTGAG
 AACCTGGGTTGCAGACAGGAATCTTAAGGTGTAGCCACACCAGGATAGAGACTGGAACTAGACAAGCCAGAAGT
 TGACCCCTGAGCTGACCAGCCGTGAGCATGTTTGAAGGGTCTGTAGTGTCACTCAAGGCGGTGCTTGATAGAAAT
 GCCAAGCACTTCTTTTCTCGCTGTCTTTCTAGAGCACTGCCACCAGTAGGTTATTTAGCTTGGGAAAGGTGGTG
 TTTCTGTAAGAACTACTGCCCAGGCACTGCAAACCGCCACCTCCCTATACTGCTTGGAGCTGAGCAAATCACC
 CAAACTGTAATACAATGATCCTGTATTCCAGACAGATGAGGACTTTCCATGGGACCACAACATATTTTCAGATGTGAA
 CCATTAACCAGATCTAGTCAATCAAGTCTGTTTACTGCAAGGTTCAACTTATTAACAATTAGGCAGACTCTTTATG
 CTTGCAAAAACCTACAACCAATGGAATGTGATGTTTATGAGTATAGTTTCACTGTCTGCTATCATTATTCGTAGATATT
 GGACAAAGAACCTTCTCTATGGGCATCTCTTTTCCAACTTGGCTGCAGGAATCTTTAAAGATGCTTTTAAACA
 GAGTCTGAACCTATTTCTTAAACACTTGCAACCTACCTGTTGAGCATCACAGAATGTGATAAGGAAATCAACTGTC
 TTATCAACTTCTTAAATATTATGAGATGTGGCTTGGGCAGCATCCCTTGAACCTTCACTCTTCAATGCTGAC
 TAGGGAGCCATGTTTACAAGGTCTTTAAAGTGACTAATGGCATGAGAAATACAAAATACTCAGATAAGGTAAAA
 TGCCATGATGCCCTGTCTTCTGGACTGGTTTTTACATTAGAAGACAATTGACAACAGTTACATAATTCACTCTGA
 GTGTTTTATGAGAAAGCCTTCTTTTGGGTTCAACAGTTTTTCTATGCTTTGAAACAGAAAAATATGTACCAAGAAT
 CTGTTTGGCTTCCAGAAAACAAAACCTGCAATTTCACTTTCCCGTGTTCCTCCACTGTATCTAGGCAACATAGTAT
 TCATGACTATGGATAAACTAAACACGTGACACAAACACACAAAAGGGAACCCAGCTCTAATACATTTCAACTCG
 TATAGCATGCATCTGTTTATTTATAGTTATTAAGTTCTTTAAATGTAAGCCATGCTGGAAAATAACTGCTG
 AGATAACATACAGAATTACTGTAACCTGATTACACTTGGTAATTGTACTAAAGCCAAACATATATACTATTAAAA
 GGTTTACAGAATTTTATGGTGCATTACGTGGGCATTGTCTTTTATGATGCCCAAATCCTTAGATCTGGCATGTTAG
 CCTTCTCCTCAAATTATAAGAGGATATGAACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면3

GGAGTTTCAAAGAAGCGCTAGTAAGGTCTCTGAGATCCTTGCACACTAGCTACATCCTCAGGGTAGGAGGAAGATGGC
 TTCCAGAAGCATGCGGCTGCTCCTATTGCTGAGCTGCCTGGCCAAAACAGGAGTCTTGGGTGATATCATCATGAGA
 CCCAGCTGTGCTCCTGGATGGTTTTACCACAAGTCCAATTGCTATGGTTACTTCAGGAAGCTGAGGAACCTGGTCTG
 ATGCCGAGCTCGAGTGTGAGTCTTACGGAAACGGAGCCACCTGGCATCTATCCTGAGTTTAAAGGAAGCCAGCAC
 CATAGCAGAGTACATAAGTGGCTATCAGAGAAGCCAGCCGATATGGATTGGCTGCACGACCCACAGAAGAGGCAG
 CAGTGGCAGTGGATTGATGGGGCCATGTATCTGTACAGATCCTGGTCTGGCAAGTCCATGGGTGGGAACCAAGCACT
 GTGCTGAGATTAGCTCCAATAACAACCTTTTAACTTGGAGCAGCAACGAATGCAACAAGCGCCAAACACTTCTGTG
 CAAGTACCGACCATAGAGCAAGAATCAAGATTCTGCTAACCTCTGCACAGCCCGTCTCTCTTCTTCTGCTAGCC
 TGGCTAAATCTGCTCATTATTTTACAGAGGGAAACCTAGCAAACCTAAGAGTGATAAGGGCCCTACTACACTGGCTTT
 TTTAGGCTTAGAGACAGAACTTTAGCATTTGGCCAGTAGTGGCTTCTAGCTCTAAATGTTTGGCCCGCCATCCCT
 TTCCACAGTATCCTTCTTCCCTCCTCCCTGTCTCTGGCTGTCTCGAGCAGTCTAGAAGAGTGATCTCCAGCCCTA
 TGAACAGCTGGGTCTTTGGCCATAAGAAGTAAAGATTTGAAGACAGAAGGAAGAACTCAGGAGTAAGCTTCTAG
 ACCCTTACAGCTTCTACACCTTCTGCCCTCTCTCCATTGCTGCACCCACCCAGCCACTCAACTCTGCTTGT
 TTTTCTTTGGCCATAGGAAGGTTTACCAGTAGAATCCTTGGCTAGGTTGATGTGGGCCATACATTCTTTAATAAA
 CCATTGTGTACATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAA

도면4

GGGGAGCAGAGAGGAGGCAATGGCCACCATGGAGAACAAGGTGATCTGCGCCCTGGTCTGGTGTCCATGCTGGCC
 CTCGGCACCTGGCCGAGGCCAGACAGAGAGTGTACAGTGGCCCCCGTAAAGACAGAATTGTGGTTTTCTCTG
 GTGTACAGCCCTCCAGTGTGCAATAAGGGCTGTGTTTCCAGCAGACCCGTCGTGGGGTCCCTGGTGCTTCTA
 TCCTAATACCATCGACCTCCCTCCAGAAGAGGAGTGTGAATTTTAGACACTTCTGCAGGGATCTGCCTGCATCCTG
 ACGCGGTGCCATCCCAGCACGGGTATTAGTCCAGAGCTCGGCTGCCACTCCACCGGACACTCAGACACGCTT
 CTGCAGCTGTGCTCGGCTCACAAACAGATTGACTGCTCTGACTTTGACTACTCAAATGGCCATAAAATTA
 AGAGCTCGATATTA

도면5

AATCCATCTGAGAATAtgCTGCCACAAATACCCTTTTTGCTGCTAGTATCCTTGAACCTGGTTCATGGAGTGTTTTACGCTGAA
 CGATACCAAAACGCCACAGGCATAAAAGGCCACTACCCAACACCAAGACACAGTTCTTCATTCCCTACACCATAAAGAGTAAA
 GGTATAGCAGTAAGAGGAGAGCAAGGTACTCCTGGTCCACCAGGCCCTGCTGGACCTCGAGGGCACCCAGGTCTTCTGGACCA
 CCAGGAAAACAGGCTACGGAACTCCTGGACTCCAAGGAGAGCCAGGGTTGCCAGGACCACCGGACCATCAGCTGTAGGGAAA
 CCAGTGTGCCAGGACTCCCAGGAAAACAGGAGAGAGAGACCATATGGACCAAAAGGAGATGTTGGACCAGCTGGCCTACCA
 GGACCCCGGGCCACCAGGACCACCTGGAATCCCTGGACCGGCTGGAATTTCTGTGCCAGGAAAACCTGGACAACAGGGACCC
 ACAGGAGCCCAGGACCAGGGCTTTCTGGAGAAAAGGTGCACCAGGAGTCCCTGGTATGAATGGACAGAAAGGGAAATG
 GGATATGGTCTCCTGGTCCAGGTGAGAGGGTCTTCCAGGCCCTCAGGGTCCACAGGACCATCTGGCCCTCCTGGAGTG
 GGAAAAGAGGTGAAAATGGGGTCCAGGACAGCCAGGCATCAAAGGTGATAGAGTTTTCCGGGAGAAATGGGACCAATTGGC
 CCACCAGTCCCCAAGGCCCTCCTGGGAAACAGGGCCAGAAGGCATTGGAAAGCCAGGAGCTGCTGGAGCCCAGGCCAGCCA
 GGGATTCCAGGAACAAAAGTCTCCTGGGGCTCCAGGAATAGCTGGGCCCCAGGGCTCCTGGCTTTGGGAAACAGGCTTG
 CCAGGCTGAAGGGAGAAAGAGGACTGCTGGCCTCCTGGGGTCCAGGTGCCAAAGGGGAAACAGGGCCAGCAGTCTCCT
 GGGAAAGCCAGGTCTGACTGGACCCCTGGGAATATGGGACCCCAAGGACCAAAAGGCATCCCGGTAGCCATGGTCTCCAGGC
 CCTAAAGGTGAGACAGGGCCAGCTGGCCTGCAGGATACCCTGGGCTAAGGGTGAAGGGGTTCCCTGGGTGAGATGAAAA
 CCAGGTACCCAGGAAAACAGTCTCGATGGTCTAAGGGTAACCCAGGTTACCAGGTCCAAAAGGTGATCCTGGAGTTGGA
 GGACTCCTGGTCTCCAGGCCCTGTGGGCCAGCAGGAGCAAAGGGAATGCCCGACACAATGGAGAGGCTGGCCCAAGAGGT
 GCCCCGGAATACCAGTACTAGAGCCCTATTGGGCCACCAGGCATTCCAGGATCCCTGGTCTAAAGGGATCCAGGAAGT
 CCCGTCTCCTGGCCAGCTGGCATAGCAACTAAGGGCTCAATGGACCCACCGGCCACCAGGGCTCCAGGTCCAAGAGGC
 CCTCTGGAGAGCCTGGTCTTCCAGGGCCCCCTGGGCTCCAGGCCACCAGGTCAAGCAGTCAAGCCTGAGGGTTTTATAAAG
 GCAGGCCAAAGGCCAGTCTTTCTGGACCCCTCTTGTAGTGCCAACCAGGGGTAACAGGAATGCCTGTGTCTGCTTTACT
 GTTATTCTCTCAAAGCTTACCCAGCAATAGGAACCTCCATACCATTTGATAAAAATTTTGTATAACAGGCAACAGCATTATGAC
 CCAAGGACTGGAATCTTTACTTGTGAGATACCAGGAATATACTATTTTCATACCAGTGCATGTGAAGGGGACTCATGTTGG
 GTAGGCTGTATAAAGATGGCACCCCTGTAATGTACCTATGATGAATACACCAAAGGCTACCTGGATCAGGCTCAGGGAGT
 GCCATCATCGATCTCACAGAAAATGACCAGGTGTGGCTCCAGCTCCCAATGCCGAGTCAAATGGCCTATACTCCTCTGAGTAT
 GTCCACTCCTCTTTCTCAGGATTCCTAGTGGCTCCAATGTGAGTACACCCACAGAGCTAATCTAAATCTTGTGCTAGAAAAAG
 CATTCTCTAACTCTACCCACCCCTACAAAATGCATATGGAGGTAGGCTGAAAAGAATGTAATTTTATTTCTGAAATACAGAT
 TTGAGCTATCAGACCAACAAACCTTCCCCCTGAAAAGTGAGCAGCAACGTAAAACGTATGTGAAGCCTCTCTGAAATTTCTAG
 TTAGCAATCTTAAGGCTCTTTAAGGTTTTCTCCAATATTAATAAATATACCAAAGAAGTCTGCTATGTTAAAAACAAACAAC
 AAAAAACAAAGCAACAAAAAATAAATAAATAAAGCAAAATAGAGCTCTAAGTTATGTGAAATTTGATTTGAGAACTC
 GGCATTTCTTTTTAAAAAGCCTGTTTCTAATATGAATATGAGAACTTCTAGGAAACATCCAGGAGGTATCATATAACTTTG
 TAGAACTTAAATACTTGAATATTCAAATTTAAAAGACACTGTATCCCCTAAAATATTTCTGATGGTGCCTACTCTGAGGCTG
 TATGGCCCTTTCATCAATATCTATTCAAATATACAGGTGCATATATACTTGTAAAGCTCTTATATAAAAAAGCCCCAAAATA
 TTGAAGTTTCACTGAAATGCAAGGTGCTTTCATCAATGAACCTTTTCAAACTTTTCTATGATTGCAGAGAAGCTTTTTATATA
 CCCAGCATAAAGTGGAAACAGGTATCTGACCTATTCTTATTAGTTAACACAAGTGTGATTAATTTGATTTCTTTAATTCCTTA
 TTGAATCTTATGTGATATGATTTTCTGGATTTACAGAACATTAGCACATGTACCTTGTGCCTCCATTCAAGTGAAGTTATAAT
 TTACTACTGAGGGTTTCAAATTCGACTAGAAGTGGAGATATATTATTTATTTATGCACTGTACTGTATTTTATATTTGCTGTTT
 AAAACTTTAAGCTGTGCCTCACTTATTAAGCACAAAATGTTTTACTACTCCTTATTTACGACACAATAAATAACATCAAT
 AGATTTTAGGCTGAATTAATTTGAAAGCAGCAATTTGCTGTTCTCAACCATTCTTTCAAGGCTTTTCATTCGACACAATAAAA
 TAACATCAATAGATTTTTAGGGATGGGTGGCTTT

도면6

CATGCCGCTGCCCGCTGCTGCTGTTGCTCCTGGCGGCGCCTTGGGGACGGGCAGTTCCTGTGTCTCTGGTGGT
 TTGCCATAACCTGCAACATCACCTTCTTATCCATCAACATGAAGAATGTCTACAATGGACTCCACCAGAGGGTC
 TTCAAGGAGTTAAAGTTACTTACACTGTGCAGTATTTTCATATATGGGCAAAAAGAAATGGCTGAATAAATCAGAATG
 CAGAAATATCAATAGAACCTACTGTGATCTTTCTGCTGAAACTTCTGACTACGAACACCAGTATTATGCCAAAGTT
 AAGGCCATTTGGGGAAACAAAGTGTTCAAATGGGCTGAAAGTGGACGGTCTATCCTTTTTTAGAAACACAAATG
 GCCCACCAGAGGTGGCACTGACTACAGATGAGAAGTCCATTTCTGTTGCTGACAGCTCCAGAGAAGTGAAGAG
 AAATCCAGAAGACCTTCTGTTTCCATGCAACAAATATACTCCAATCTGAAGTATAACGTGTCTGTGTTGAATACT
 AAATCAAACAGAACGTGGTCCCAGTGTGTGACCAACCACACGCTGGTGTCTCACCTGGCTGGAGCCGAACACTCTTT
 ACTGCGTACACGTGGAGTCTTTCGTCCCAGGGCCCCCTCGCGTGTCTCAGCCTTCTGAGAAGCAGTGTGCCAGGAC
 TTTGAAAGATCAATCATCAGAGTCAAGGCTAAAATCATCTTCTGGTATGTTTTGCCCATATCTATTACCGTGT
 CTTTTTCTGTGATGGGCTATTCCATCTACCGATATATCCACGTTGGCAAAGAGAAACACCAGCAAATTTGATTT
 TGATTTATGAAATGAATTTGACAAAAGATTCTTTGTGCTGTGAAAAATCGTGATTAACCTTATCACCCCTCAA
 TATCTCGGATGATTCTAAAATTTCTCATCAGGATATGAGTTTACTGGGAAAAAGCAGTGATGTATCCAGCCTTAAT
 GATCCTCAGCCAGCGGAACCTGAGGCCCTCAGGAGGAAGAGGAGGTGAAACATTTAGGGTATGCTTCGCATT
 TGATGAAATTTTTGTGACTCTGAAGAAAACACGGAAGTACTTCTCTCACCCAGCAAGAGTCCCTCAGCAGAAC
 AATACCCCGGATAAAACAGTCAATGAATATGAATATGATGTGCAACCACTGACATTTGTGCGGGCCCTGAAGAG
 CAGGAGCTCAGTTTGCAGGAGGAGGTGTCCACACAAGGAACATTATGGAGTGCAGGCGAGCGTTGGCAGTCTTGG
 GCCGCAAACGTTACAGTACTCATAACCCCTCAGCTCCAAGACTTAGACCCCTGGCGCAGGAGCACACAGACTC
 GGAGGAGGGCCGAGGAAGAGCCATCGACGACCTGGTCTGACTGGGATCCCCAAACTGGCAGGCTGTGTTACTCT
 TCGTGTCCAGCTTCGACCAGGATTCAGAGGGCTGCGAGCCTTCTGAGGGGGATGGGCTCGGAGAGGAGGGTCTTC
 TATCTAGACTCTATGAGGAGCCGGCTCCAGACAGGCCACCAGGAGAAAATGAAACCTATCTCATGCAATTCATGGA
 GGAATGGGGTTATATGTGCAGATGGAATACTTGATGCCAACACTTCTTTTGCCTTTTGTTCCTGTGCAAACAAG
 TGAGTCAACCCCTTGATCCAGCCATAAAGTACCTGGGATGAAAGAAGTTTTTTCCAGTTTGTCAAGTGTCTGTGAG
 AA

도면7

AGCGGGCGTGGGACTGAGCAGTCTGCTGCCCCGACATGTGACCCAGCCCCCGCCATGCGGGCTCCCGGCCG
 CCCGGCCCTGCCGGCCGCTGCCGCTGCCGCGCTGCTGCTGTTGCTCCTGGCGGCGCCTTGGGGACGGGCAGTTCCT
 TGTGCTCTGGTGGTTTGGCTAAACCTGCAACATCACCTTCTTATCCATCAACATGAAGAATGTCTACAATGGA
 CTCCACCAGAGGGTCTTCAAGGAGTTAAAGTTACTTACACTGTGCAGTATTTTCATATATGGGCAAAAAGAAATGGCT
 GAATAAATCAGAATGCAGAAATATCAATAGAACCTACTGTGATCTTTCTGCTGAAACTTCTGACTACGAACACCAG
 TATTATGCCAAAGTTAAGGCCATTTGGGGAAACAAAGTGTTCAAATGGGCTGAAAGTGGACGGTCTATCCTTTTT
 TAGAAACACAAATTTGGCCACCAGAGGTGGCACTGACTACAGATGAGAAGTCCATTTCTGTTGTCTGACAGCTCC
 AGAGAAGTGAAGAGAAATCCAGAAGACCTTCTGTTTCCATGCAACAAATATACTCCAATCTGAAGTATAACGTG
 TCTGTGTTGAATACTAAATCAAACAGAACGTGGTCCAGTGTGTGACCAACCACACGCTGGTGTCTCACCTGGCTGG
 AGCCGAACACTCTTTACTGCGTACACGTGAGTCTTTCGTCCCAGGGCCCCCTCGCGTGTCTCAGCCTTCTGAGAA
 GCAGTGTGCCAGGACTTTGAAAGATCAATCATCAGAGTTCAAGGCTAAAATCATCTTCTGGTATGTTTTGCCATA
 TCTATTACCGTGTTTCTTTTTTCTGTGATGGGCTATTCCATCTACCGATATATCCACGTTGGCAAAGAGAAACACC
 CAGCAAATTTGATTTTGATTTATGAAAATGAATTTGACAAAAGATTCTTTTGTGCTGCTGAAAAAATCGTGATTA
 CTTTATCACCCCTCAATATCTCGGATGATTCTAAAATTTCTCATCAGGATATGAGTTTACTGGGAAAAAGCAGTGAT
 GTATCCAGCCTTAATGATCCTCAGCCAGCGGGAACCTGAGGCCCTCAGGAGGAAGAGGAGGTGAAACATTTAG
 GGTATGCTTCGCATTTGATGGAATTTTTTGTGACTCTGAAGAAAACACGGAAGGTACTTCTCTCACCCAGCAAGA
 GTCCCTCAGCAGAACAAATACCCCGGATAAAAACAGTCAATGAATATGAATATGATGTGCAACCACTGACATTTGT
 GCGGGCCCTGAAGAGCAGGAGCTCAGTTTGCAGGAGGAGGTGTCCACACAAGGAACATTATGGAGTGCAGGCGAG
 CGTTGGCAGTCTTGGGCCCGCAAACGTTACAGTACTCATAACCCCTCAGCTCCAAGACTTAGACCCCTGGCGCA
 GGAGCACACAGACTCGGAGGAGGGCCGAGGAAGGCCATCGACGACCTGGTCTGACTGGGATCCCCAAACTGGC
 AGGCTGTGTTATTCCTTCGCTGTCCAGCTTCGACCAGGATTCAGAGGGCTGCGAGCCTTCTGAGGGGATGGGCTCG
 GAGAGGAGGGTCTTCTATCTAGACTCTATGAGGAGCCGGCTCCAGACAGGCCACCAGGAGAAAATGAAACCTATCT
 CATGCAATTCATGGAGGAATGGGGTTATATGTGCAGATGGAATACTTGATGCCAACACTTCTTTTGCCTTTTTGTT
 TCTGTGCAAACAAGTGAATCACCCCTTTGATCCAGCCATAAAGTACCTGGGATGAAAGAAGTTTTTTCCAGTTT
 GTCAGTGTCTGTGAGAA

도면8

GCTTGGTCTAGTGCCCATTTACTCTGGACTCCGGATGGGCTGCCGACGCTCTGCCTCTCCCTGCTGCTCCTGTCC
 ACCTGCGTGGCTCTGTTACTACAGCCACTGCTGGGTGCCAGGGAGCCCCACTGGAGCCAGTGTACCCAGGGGACA
 ATGCCACACCAGAGCAGATGGCCAGTATGCAGCTGATCTCCGTAGATACATCAACATGCTGACAGGCGCTAGGTA
 TGGGAAAAGACACAAAGAGGACACGCTGGCCTTCTCGGAGTGGGGTCCCGCATGCTGTGCTGCCAGGGAGCTC
 AGCCCGCTGGACTTATAATGCCACCTTCTGTCTCCTACGACTCCATGAGCAGCGCCAGCCAGCTCTCCCTCTGC
 ACCCTTGGCTCTGGCCAAAGCTTGTCTCCTGTCTCCACACAGGCTCAATAAAGCAAGTCAAAGCCAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAA

도면9

GAAGGACAGCAGGGCCAACAGTCACAGCAGCCCTGACCAGAGCATTCTGGAGCTCAAGCTCCTCTACAAAGAGGT
GGACAGAGAAGACAGCAGAGACC**ATg**GGACCCCCCTCAGCCCTCCCTGCAGATTGCATGTCCCTGGAAGGAGGT
CCTGCTCACAGCCTCACTTCTAACCTTCTGGAACCCACCCACCCTGCCAAGCTCACTATTGAATCCACGCCGTTT
AATGTGCGCAGAGGGGAAGGAGGTTCTTCTACTCGCCACAACCTGCCCCAGAATCGTATTGGTTACAGCTGGTACA
AAGGCGAAAGAGTGGATGGCAACAGTCTAATTGTAGGATATGTAATAGGAACTCAACAAGCTACCCAGGGCCCCG
ATACAGTGGTCGAGAGACAATATACCCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAACGTCACCCAGAATGACACAGGATTC
TATACCCCTACAAGTCATAAAGTCAGATCTTGTGAATGAAGAAGCAACCCGACAGTCCCATGTATACCCGGAGCTGC
CCAAGCCCTCCATCTCCAGCAACAACCTCCAACCCCGTGGAGGACAAGGATGCTGTGGCCCTCACCTGTGAACCTGA
GGTTTCAGAACACAACCTACCTGTGGTGGGTAAATGGTCAGAGCCTCCCGGTCACTCCAGGCTGCAGCTGTCCAAT
GGCAACATGACCCTCACTTACTCAGCGTCAAAGGAACGATGCAGGATCCTATGAATGTGAAATACAGAACCCAG
CGAGTGCCAACCCGAGTGACCCAGTCACCCCTGAATGTCTCTATGGCCAGATGGCCCCACCATTCCCCCTCAA
GGCAATTACCGTCCAGGGGAAAACTGAACCTCTCTGCCACGCAGCCTCTAACCCACCTGCACAGTACTCTTGG
TTTATCAATGGGACGTTCCAGCAATCCACACAAGAGCTTTTATCCCAACATCACTGTGAATAATAGCGGATCCT
ATATGTGCCAAGCCATAACTCAGCCACTGGCCTCAATAGGACCACAGTCACGATGATCACAGTCTCTGGAAAGTGC
TCCTGTCTCTCAGCTGTGGCCACCGTCGGCATCACGATTGGAGTGTGGCCAGGGTGGCTCTGATA**TA**GCAGCCC
TGGTGTATTTTCGATATTTTCAGGAAGACTGGCAGATTGGACCAGACCCTGAATCTTCTAGCTCCTCCAATCCCAT
TTTATCCCATGGAACCACTAAAAACAAGGTCTGCTCTGCTCTGAAGCCCTATATGCTGGAGATGGACAACCTCAAT
GAAAATTTAAAGGGAAAACCCCTCAGGCCTGAGGTGTGTGCCACTCAGAGACTTCACCTAACTAGAGACAGGCAAC
TGCAAAACCATGGTGAGAAATTGACGACTTCACACTATGGACAGCTTTTCCCAAGATGTCAAAACAAGACTCCTCAT
CATGATAAGGCTCTTACCCCTTTTAAATTTGTCTTGGCTTATGCCTGCCTCTTTCGCTTGGCAGGATGATGCTGTC
ATTAGTATTTTACAAGAAGTAGCTTCAGAGGGTAACTTAACAGAGTATCAGATCTATCTTGTCAATCCCAACGTTT
TACATAAAATAAGAGATCCTTTAGTGCACCCAGTACTGACATTAGCAGCATCTTTAACACAGCCGTGTGTTCAAA
TGTACAGTGGTCTTTTTCAGAGTTGGACTTCTAGACTCACCTGTTCTCACTCCCTGTTTAAATCAACCCAGCCAT
GCAATGCCAAATAATAGAATTGCTCCCTACCAGCTGAACAGGGAGGAGTCTGTGCAGTTTCTGACACTTGTGTTG
AACATGGCTAAATACAATGGGTATCGCTGAGACTAAGTTGTAGAAATTAACAAATGTGTGCTGGTTAAATGGC
TACACTCATCTGACTCATCTTTTATTCTATTTTAGTTGGNTTGTATCTTGCCTAAGGTGCGTAGTCCAACCTTGG
TATTACCCTCCTAATAGTCATACTAGTAGTCATACTCCCTGGTGTAGTGTATTCTCTAAAAGCTTTAAATGTCTGC
ATGCAGCCAGCCATCAAAATAGTGAATGGTCTCTCTTTGGCTGGAATTACAAAACCTCAGAGAAATGTGTATCAGGA
GAACATCATAACCCATGAAGGATAAAAGCCCCAAATGGTGGTAACTGATAAATAGCACTAATGTCTTAAAGATTTGGT
CACACTCTCACCTAGGTGAGCGCATTGAGCCAGTGGTGATAAATGCTACATACTCCAACCTGAAATGTTAAGGAAG
AAGATAGATCCAATTTAAAAAAATTTAAAACCAATTTAAAAAAAAGAACACAGGAGATTCAGTCTACTTGGAGT
TAGCATAATACAGAAGTCCCTCTACTTTAACTTTTACAAAAAAGTAACCTGAACATAATCTGATGTTAACCAATGT
ATTTATTTCTGTGGTTCGTCTTCCCTGTTCCAATTTGACAAAACCCACTGTTCTTGTATTGTATTGCCAGGGGGA
GCTATCACTGTACTTGTAGAGTGGTGTCTTTAATTCATAAATCACAATAAAAGCCAATTAGCTCTAAAAAAA
AAAA

도면10

GACCTGGGGGGCGAGGGCCCCCAAACCTCAGTTCCGGATCCTACCCGAGTGAGGCGCGCCATGGAGCTCCGGGTG
CTGCTCTGCTGGGCTTCGTTGGCCGACGCTTTGGAAAGAGACCCTGCTGAACACAAAATTGGAAACTGCTGATCTGA
AGTGGGTGACATTCCCTCAGGTGGACGGGCAGTGGGAGAACTGAGCGGCTGGATGAGGAACAGCACAGCGTGCG
CACCTACGAAGTGTGTGACGTGCAGCGTCCCGGGCCAGGCCACTGGCTTCGCACAGGTTGGTCCCACGGCGG
GGCGCCGTCCACGTGTACGCCACGTGCGCTTACCATGCTCGAGTGCCTGCTCCCTGCTCGGGTGGGCGTCTCT
GCAAGGAGACCTTACCCGCTTCTACTATGAGAGCGATGCGGACACGGCCACGGCCCTCACGCCAGCTGGATGGA
GAACCCCTACATCAAGGTGGACACGGTGGCCGCGGAGCATCTCACCCGGAAGCGCCCTGGGGCCGAGGCCACCGGG
AAGGTGAATGTCAAGACGTGCGTCTGGGACCGCTCAGCAAGGCTGGCTTCTACCTGGCCTTCCAGGACCAGGGTG
CTGCCATGGCCCTGCTATCCCTGCACCTTCTCTACAAAAGTGCGCCACGTGACTGTGAACCTGACTCGATTCCC
GGAGACTGTGCTCGGGAGCTGGTTGTGCCGTGGCCGCTAGCTGCGTGGTGGATGCCGTCCCGCCCTGGCCCC
AGCCCCAGCTTACTGCGGTGAGGATGGCCAGTGGCCGAACAGCCGCTCACGGGCTGCAGCTGTGCTCCGGGGT
TCGAGGCAGCTGAGGGGAACCAAGTGCAGGCTGTGCCAGGGCACCTTCAAGCCCTGTGAGGAGAAGGGTTC
CTGCCAGCCATGCCAGCCATAGCCACTCTAACACCATGGATCAGCCCTGCGCAGTCCGCGTCCGGTACTTC
CGGGCACGCACAGACCCCGGGTGCACCTGCACCACCCCTCTTCGGCTCCGCGGAGCGTGGTTTCCCGCTGA
ACGGCTCTCCCTGCACCTGGAATGGAGTGCACCCCTGGAGTCTGGTGGCCGAGAGGACCTCACCTACGCCCTCCG
CTGCCATGGCCCTGCTATCCCTGCACCTTCTGTGCGCCCTGCGGGGAGACTGACTTTGACCCCGCCCGGGAC
CTGGTGGAGCCCTGGGTGGTGGTTGAGGGGCTACGTCTGACTTACCTTATACCTTTGAGGTCAGTGAACG
GGGTATCCCTTAGCCACGGGGCCCTCCCATTTGAGCCTGTCAATGTCAACACTGACCGAGAGGTACCTCTGC
AGTGTCTGACATCCGGGTGACGCGGTCTCACCCAGCAGCTTGAGCCTGGCTGGGCTGTTCCCGGGCACCCAGT
GGGGCTGTGCTGAGCTACGAGGTCAAATACCATGAGAAGGGCGCCGAGGGTCCACGACGCTGCGGTTCTGAAGA
CGTCAGAAAACCGGGCAGAGCTGCGGGGGTGAAGCGGGGAGCCAGCTACCTGGTGCAGGTACGGGCGCGCTCTGA
GGCCGGCTACGGGCCCTTCGGCCAGGAACATCACAGCCAGACCAACTGGATGAGAGCGAGGGCTGGCGGGAGCAG
TGCCCTGATTTGGGGCACGGCAGTCTGGGTGTGGTCTGGTCTGGTGGTCAATGTGTCGAGTCTCTCTGCTG
TCAGGAAGCAGAGCAATGGGAGAGAAGCAGAATATTCCGACAAACAGGACAGTATCTCATCGACATGGTACTAA
GGTCTACATCGACCCCTTCACTTATGAAGACCTAATGAGGCTGTGAGGGAATTTGAAAAGAGATCGATGTCTCC
TACGTCAAGATTGAAGAGGTGATTTGGTGCAGTGTGTTGGCGAGTGTGTCGGGGCGGCTCAAGGCCCCAGGGA
AGAAGGAGAGCTGTGTGGCAATCAAGACCTGAAGGGTGGCTACAGGAGCGCAGCGCGTGTGTTTCTGAGCGA
GGCCTCCATCATGGGCCAGTTCGAGCACCCCAATATCATCCGCTGGAGGGCGTGGTACCAACAGCATGCCCCGTC
ATGATTTCTCACAGATTCATGGAGAACGGCCCTGGACTCCTTCTGCGGCTAAACGACGGACAGTTCACAGTCA
TCCAGCTCGTGGGATGCTGCGGGGATCGCCTCGGCATGCGGTACCTTCCGAGATGAGCTACGCTCCACCGAGA
CCTGCTGCTCGAACATCTAGTCAACAGCAACTCGTCTGCAAAAGTGTCTGACTTTGGCCTTTCCCGATTCTTG
GAGGAGAACTCTTCCGATCCACCTACACGAGCTCCCTGGGAGGAAAGATTCCCATCCGATGGACTGCCCCGAGG
CCATTGCCCTCCGGAAGTTCACTTCCGCCAGTGTGCTGGAGTTACGGGATTGTGATGTGGGAGGTGATGTCATT
TGGGGAGAGGCGTACTGGGACATGAGCAATCAGGACGTGATCAATGCCATTGAACAGGACTACCGGCTGCCCGG
CCCCAGACTGTCCACCTCCCTCCACAGCTCATGCTGGACTGTGGCAGAAAAGACCGGAATGCCCGGCCCGCT
TCCCCAGGTGGTACGCGCCCTGGACAAGATGATCCGGAACCCCGCAGCCTCAAATCGTGGCCCGGGAGAAATGG
CGGGCCCTCACACCTCTCTGGACCAGCGGACGCTCACTACTAGCTTTTGGCTCTGTGGGCGAGTGGCTTCGG
GCCATCAAAATGGGAAGATACGAAGAAGTTTCGACGCGCTGGCTTTGGCTCCTTCGAGCTGTCAGCCAGATCT
CTGCTGAGGACCTGCTCCGAATCGGAGTCACTCTGGCGGGACACCAGAAGAAAATCTTGCCAGTGTCCAGCACAT
GAAGTCCAGGCAAGCCGGGAACCCCGGTGGGACAGGAGACCGGCCCGCAGTACTTACCTGCAGAACTCCC
CACCCAGGACACCGCTCCCATTTTCCGGGCAGAGTGGGACTCACAGAGGCCCCAGCCCTGTGCCCGCT
GGATTGCACTTTGAGCCCGTGGGTGAGGAGTTGGCAATTTGGAGAGACAGGATTTGGGGTCTGCCATAATAGG
AGGGGAAAATCACCCCCAGCCACTCGGGAACTCCAGACCAAGGTGAGGGCGCCTTCCCTCAGGACTGGGTG
TGACCAGAGGAAAAGGAGTGCCCAACATCTCCAGCCTCCAGGTGCCCCCTCACCTTGATGGGTGCGTTCCC
GCAGACCAAGAGAGTGTGACTCCCTTGCCAGCTCCAGAGTGGGGGGCTGTCAGGGGGCAAGAAGGGTGTCA
GGCCCCAGTGACAAAATCATTGGGGTTGTAGTCCCAACTGTGCTGTCAACCAAACTCAATCATTTTTTTTCC
CTTGTAATGCCCCCTCCCCAGCTGCTGCCCTCATATTGAAGGTTTTTGGATTTTGTTTTTTGGTCTTAATTTTTCT
CCCCGTCCCTTTTTGTTCTTCTGTTTTTTTCTACCGTCTTGTCTATAACTTTGTGTTGGAGGGAACCTGTTT
CACTATGGCCTCCTTTGCCAAGTTGAAACAGGGGCCATCATCATGTCTGTTCCAGAACAGTGCCTTGGTCATC
CCACATCCCGGACCCCGCTGGGACCCCAAGCTGTCTATGAAGGGGTGTGGGTGAGGTAGTGAAGGGC

도면10a

GGTAGTTGGTGGTGGAAACCAGAAACGACGCCGCTTGGAGGGTTCTTAAATTAATTTAAAAAGTAACTT
TTTGTATAAATAAAAGAAAATGGGACGTGTCCAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAGA

도면11

GCTCTATGCCCGCTACCTTGTCTCGCCGCTGCTGCCGGAGCCGAAGCAGAGAAGGCAGCGGGTCCCGTGACCCGTC
 CCGAGAGCCCCGCGCTCCCGACCCAGGGGCGGGGCGGCCCGGGGAGGGCGGGCAGGGGCGGGGGAAGAAAGG
 GGGTTTTGTGCTGCGCCGGGAGGGCCGGCCCTCTTCCGAATGTCTGCGGCCCCAGCCTCTCCTCACGCTCGCG
 CAGTCTCCGCCGAGTCTCAGTGCAGTGCAGGACTGAGCCGTGCACCCGGAGGAGACCCCGGAGGAGGCGACA
 AACTTCGAGTGCAGCGACCCAAACCCAGCCTGGGTAGCCTGCAGCATGGCCAGCTGTTCTGCCCTGCTGGC
 AGCCCTGGTCTGGCCAGGCTCCTGCAGCTTTAGCAGATGTTCTGGAAGGAGACAGCTCAGAGGACCCGCTTTT
 CGCGTGCCATCGCGGGGACCGCCACTGCAGGGCGTGTCCGGCGGCCCTCACCATCCCTTGCCACGTCCACT
 ACCTGCGGCCACCGCCGAGCCCGGGCTGTGCTGGGCTCTCCGGGTCAAGTGACTTTCTGTCCCGGGGCCG
 GGAGGCAGAGGTGCTGTTGGCGGGGAGTGCCTCAAGGTGAACGAGCCCTACCGTTCCCGTGGCACTGCCT
 GCGTACCCAGCGTGTCTCACCGACGTCTCCCTGGCGTGCAGGAGCTGCCCCCAACGACTCAGGTATCTATCGCT
 GTGAGGTCCAGCACGCATCGATGCAGCAGCGAGCTGTGGAGGTCAAGGTCAAAGGGTCTGTTTCTCTACCG
 AGAGGGCTCTGCCCGTATGCTTTCTCTTTCTGGGGCCAGGAGGCTGTGCCCGCATGGAGCCACATCGCC
 ACCCGGAGCAGCTCTATGCCGCTACCTTGGGGCTATGAGCAATGTGATGTGGTGGTGTGGATCAGACCG
 TGAGGTATCCATCCAGACCCACGAGAGGCTGTACGGAGACATGGATGGCTTCCCGGGTCCGGAATATGG
 TGTGGTGGACCCGGATGACCTCTATGATGTACTGTTATGCTGAAGACCTAAATGGAGAAGTTCCTGGGTGAC
 CCTCCAGAGAAGCTGACATTTGGAGGAAGCACGGGCTACTGCCAGGAGCGGGTGCAGAGATGCCACCACGGGCC
 AACTGTATGCAGCCTGGATGTGGCTGGACACTGCAGCCAGGGTGGCTAGCTGATGGCAGTGTGCGCTACCC
 CATGTCACACCAGCCAGCGCTGTGGTGGGGCTGCCTGGTGTCAAGACTCTCTCTCTTCCCAACCCAGACT
 GGCTTCCCAATAAGCACAGCCGCTTCAACGCTACTGCTTCCGAGACTCGGCCAGCCTTCTGCCATCCCTGAGG
 CCTCCAACCCAGCCTCAACCCAGCCTGTATGACTAGAGGCTATCGTCACAGTGACAGAGACCCCTGGAGAACT
 GCAGCTGCCTCAGGAAGCCACAGAGAGTGAATCCGTGGGGCCTACTCCATCCCAATCATGGAGGACGGAGGA
 GGTGGAAGTCCACTCCAGAAGACCCAGCAGAGGCCCTAGGACGCTCTAGAAATTTGAAACACAATCCATGGTAC
 CGCCACCGGGTTCTCAGAAGAGGAAGGTAAGGCATTTGGAGGAAGAAGAGAAATATGAAGATGAAGAAGAGAAAG
 GGAGGAAGAAGAAGAGGAGGAGGTGGAGGATGAGGCTCTGTGGCATGGCCAGCGAGCTCAGCAGCCGGGCCCT
 GAGGCCTCTCTCCCACTGAGCCAGCAGCCAGGAGAAGTCACTCTCCAGGCGCCAGCAAGGGCAGTCTGCAGC
 CTGGTGCATCACCACTTCTGATGGAGAGTCAAGGCTTCCAGGCTTCAAGGGTCCATGGACCACCTACTGAGAC
 TCTGCCACTCCAGGGAGAGAACTAGCATCCCCATCACCTTCCACTCTGGTTGAGGCAAGAGAGTGGGGGAG
 GCAACTGTTGGTCTGAGCTATCTGGGGTCCCTCGAGGAGAGAGCCAGGAGACAGGAAGCTCCGAGGGTGGCCCTT
 CCCTGCTTCCAGCCACAGGGCCCTGAGGGTACCAGGGAGCTGGAGGCCCCCTCTGAAGATAATTTGGAAGAAC
 TGCCCCAGCAGGACCTCAGTGCAGGCCAGCCAGTGTGCCACTGACAGCGCCAGCCGAGGTGGAGTGGCCGTG
 GTCCCGCATCAGGTGACTGTGTCCCCAGCCCTGCCACAATGGTGGACATGCTTGGAGGAGGAGGAAGGGTCC
 GCTGCCTATGTCTGCTGCTATGGGGGGACCTGTGCGATGTTGGCCTCCGCTTCTGCAACCCCGGCTGGGACGC
 CTTCCAGGGCGCTGCTACAAGCACTTTTCCACACGAAGGAGCTGGGAGGAGCAGAGACCCAGTGCCGGATGTAC
 GGCGCGCATCTGGCCAGCATCAGCACACCCGAGGAACAGGACTTCATCAACAACCGGTACCCGGAGTACCAGTGG
 TCGGACTCAACGACAGGACCATCGAAGGCGACTTCTTGTGGTGGATGGCGTCCCGCTCTATGAGAAGTGGAA
 CCTGGGCAGCCTGACAGTACTTCTGTCTGGAGAACTGCGTGGTCAATGGTGTGGCATGATCAGGGACAATGG
 AGTGACGTGCCCTGCAACTACCACCTGTCTACACCTGCAAGATGGGGTGGTGTCTGTGGGCCGCCACCCGAGC
 TGCCCCGGCTCAAGTGTTCGGCCGCCACCGCTGCGCTATGAGGTGGACACTGTGCTTCCGCTACCGGTGCCGGA
 AGGACTGGCCAGCGCAATCTGCCGCTGATCCGATGCCAAGAGAAGCGTCTGGGAGGCCCCCAGATCTCTGT
 GTGCCCAGAAGACCTGCCCCGAGCTCTGCACCCAGAGGAGACCAGAAGGACGTCAGGGGAGGCTACTGGGAGCT
 GGAAGGGCGCTGTGATCCCGCTTCCAGCCCATGCCAGGTCCCTAGGGGGCAAGGCCCTTGAACACTGCCGGCCAC
 AGCACTGCCCTGTACCCAAATTTCCCTCACACCTTGGCTCCCGCCACACAGGAAGTGACAACATGACGAGGG
 GTGGTGTGGAGTCCAGGTGACAGTTCCTGAAGGGCTTCTGGGAAATACCTAGGAGGCTCCAGCCAGCCAGGC
 CCTCTCCCGCTACCCCTGGCACAGATCTCCATCAGGGCCGAGTAAATCCCTAAGTGCCTCAACTGCCCTCTCC
 CTGGCAGCCATCTGTCCCTTATCTCTAGGGAGCACTGTGCCACTCTTTCTGGGTTTTCCAAGGGAATGG
 CTTGCAAGATGGAGTGTCTGTAATAACAGGAAATAAACTGTGTATGAGCCCA

도면12

TGTGGCACTGCCTGCGTACCCAACCCAGCCCTGGGTAGCCTGCAGCATGGCCAGCTGTTCTGCCCTGCTGGC
 AGCCCTGGTCTGGCCAGGCTCCTGCAGCTTTAGCAGATGTTCTGGAAGGAGACAGCTCAGAGGACCGCGCTTTT
 CGCGTGCATCCGCGGCGACGCGCCACTGCAGGCGTGCCTCGGCGGCGCCCTCACCATCCCTTGCCACGTCCACT
 ACCTGCGGCCACCGCCGAGCCGCGGGCTGTGCTGGGCTCTCCGCGGGTCAAGTGGACTTTCTGTCCCGGGGCGC
 GGAGGCAGAGGTGCTGGTGGCGGGGAGTGCCTGCAAGTGAACGAGGCCCTACCGTTCGCGTGGCACTGCCT
 GCGTACCAGCGTCGCTACCCGACGTCTCCCTGGCGCTGAGCGAGCTGCGCCCAACGACTCAGGTATCTATCGCT
 GTGAGGTCCAGCACGGCATCGATGACAGCAGCGACGCTGTGGAGGTCAAGGTCAAAGGGTTCGCTTTCTCTACCG
 AGAGGGTCTGCCCGCTATGCTTTCTCTTTCTGGGGCCAGGAGGCTGTGCCCGCATTGGAGCCACATCGCC
 ACCCCGAGCAGCTCTATGCCCTACCTTGGGGCTATGAGCAATGTGATGCTGGCTGGCTGCGGATCAGACCG
 TGAGGTATCCCATCCAGACCCACGAGAGGCTGTACGGAGACATGGATGGCTTCCCGGGTCCGGAATATGG
 TGTGGTGGACCCGGATGACCTCTATGATGTACTGTTATGCTGAAGACCTAAATGGAGAATTGTTCTGGGTGAC
 CCTCCAGAGAAGCTGACATTGGAGGAAGCACGGGGTACTGCCAGGAGCGGGGTGCAGAGATTGCCACCACGGGCC
 AACTGTATGCAGCCTGGGATGGTGGCCTGGACACTGCAGCCAGGGTGGCTAGCTGATGGCAGTGTGCGCTACCC
 CATCGTACACCCAGCCAGCGCTGTGGTGGGGCTTGCCCTGGTGTCAAGACTCTCTTCTCTTCCCAACAGACT
 GGCTTCCCAATAGCACAGCCGCTTCAACGTCTACTGCTTCCGAGACTCGGCCAGCCTTCTGCCATCCCTGAGG
 CCTCAACCCAGCCTCAACCCAGCCTCTGATGGACTAGAGGCTATCGTCACAGTGACAGAGACCCCTGGAGGA
 GCAGCTGCCTCAGGAAGCCACAGAGAGTGAATCCCGTGGGGCCATCTACTCCATCCCATCAGGAGGAGGAGGA
 GGTGGAAGCTCCACTCCAGAAGACCCAGCAGAGGCCCTAGGACGCTCCTAGAATTGAAACACAATCCATGGTAC
 CGCCACGGGGTCTCAGAAGAGGAAGGTAAGGCATTGGAGGAAGAAGAGAAATATGAAGATGAAGAAGAGAAAGA
 GGAGGAAGAAGAAGAGGAGGAGGTGGAGGATGAGGCTCTGTGGGCATGGCCAGCGAGCTCAGCAGCCCGGGCCT
 GAGGCCTCTCTCCCACTGAGCCAGCAGCCAGGAGGAGTCACTCTCCAGCGCCAGCAAGGGCAGTCTGCGAGC
 CTGGTGCATCACCACTTCTGATGGAGAGTCAGAAGCTTCCAGGCTCCAAGGGTCCATGGACCACCTACTGAGAC
 TCTGCCACTCCAGGGAGAGGAACCTAGCATCCCATCACCTTCCACTCTGGTTGAGGCAAGAGAGGTGGGGGAG
 GCAACTGGTGGTCTGAGCTATCTGGGGTCCCTCGAGGAGAGAGCGAGGAGACAGGAAGCTCCGAGGGTGCCTTT
 CCCTGCTTCCAGCCACACGGGCCCTGAGGGTACCAGGGAGCTGGAGGCCCTCTGAAGATAATTCTGGAAGAAC
 TGCCCCAGCAGGACCTCAGTGCAGGCCAGCCAGTGTGCCACTGACAGCGCCAGCCGAGGTGGAGTGGCCGTG
 GTCCCGCATCAGGTAATTCTGCCAAGGCTCAACTGCCCTCTCTATCCTACTCTTTCTTCCCCCTGCAGCTCT
 GGGTCACTTGACCTGTAGTCTTTAACCCACCATCATCCAAACTCTCCTGTCTTTGCCTTATTCTCTTACCCA
 CCTCTACCTATGGGTCTCCAATCTCGGATATCCACCTTGTGGGTATCTCAGCTCTCCGCGTCTTACCTGTGATC
 CCAGCCCGCCACTGACCATCTGTGACCTTCCCTGCCATTGGGCCCTCCACTGTGGCTCACATCTCGCCAGCCC
 CACAGAGCATCCTCAGGCTCTCCAAGGGTCTCATCACCTATTGCAGCCTCAGGGCTCGGCTATTTTCCACTA
 CTCCCTTCATCCGCTGTGTGCCGTCCCTTTAGCTGCCTCCTATGATCTCAGGGAAGCCTGGGAGTCCCTTCTC
 ACCCTCAACCTCCGGAGTCCAGGAGAACCCTACCCACAGAGCCTTAAGCAACTACTTCTGTGAAGTATTTTT
 TGACTGTTTCATGGAAAACAAGCCTTGAAATAAATCTCTATTAACCCG

도면13

AGCCAGCTCAGGCTACACTATCCAGGATCAGCATGGCCGTCCGCCAGTGGGTAATCGCCCTGGCCTTGGCTGCC
 TCCTTGTGTGGACAGGGAAGTGCCAGTGGCAGCAGGAAAGCTCCCTTTCTCAAGAATGCCCATCTGTGAACACAT
 GGTAGATCTCCAACCTGTTCCAGATGTCCAACCTGGTCTGCGGCACTGATGGGCTCACATATACGAATGAATGC
 CAGCTCTGCTTGGCCCGGATAAAAACCAAACAGGACATCCAGATCATGAAAGATGGCAAATGCTTGATCCACAGGA
 GCACCTCAAGCCATGAAGTGTGAGCTGGAGAACAGTGGTGGGCATGGAGAGGATATGACATGAAATAAAAGATCCA
 GCCCAAAAAAAAAAGAAAAA

도면14

CGTTTCCAATGCACGTACAGCCCGTACACACCGTGTGCTGGGACACCCACAGTCAGCCGC**ATG**GCTCCCTGTGC
 CCCAGCCCTGGCTCCCTCTGTTGATCCCGGCCCTGCTCCAGGCCTACTGTGCAACTGTGCTGACTGTGC
 TTCTGGTGCCTGTCCATCCCCAGAGGTTGCCCGGATGCAGGAGGATTCCCCCCTGGGAGGAGGCTTCTGGGGA
 AGATGACCCACTGGGCGAGGAGGATCTGCCAGTGAAGAGGATTCACCCAGAGAGGAGGATCCACCCGGAGAGGAG
 GATCTACCTGGAGAGGAGGATCTACCTGGAGAGGAGGATCTACCTGAAGTTAAGCCTAAATCAGAAGAAGAGGGCT
 CCCTGAAGTTAGAGGATCTACCTACTGTTGAGGCTCCTGGAGATCCTCAAGAACCCAGATAATGCCACAGGGA
 CAAAGAAGGGGATGACCAGAGTCAATGGCGCTATGGAGGCGACCCGCCCTGGCCCCGGGTGTCCCCAGCCTGCGCG
 GGCCGCTTCCAGTCCCGGTGGATATCCGCCCCAGCTCGCGCCTTCTGCCCGCCCTGCGCCCTGGAACCTCC
 TGGGCTTCCAGCTCCCGCCCTCCAGAACTGCGCCTGCGCAACAATGGCCACAGTGTGCAACTGACCCCTGCCCTC
 TGGGCTAGAGATGGCTCTGGTCCCGGGCGGAGTACCGGGCTCTGCAGCTGCATCTGCAGTGGGGGCTGCAGGT
 CGTCCGGCTCGGAGCACACTGTGGAAGGCCACCGTTTCCCTGCCGAGATCCAGTGGTTCACTCAGCACCGCCT
 TTGCCAGAGTTGACGAGGCTTGGGGCGCCGGGAGGCTGGCCGTGTGGCCGCTTTCTGGAGAGGGCCCGGA
 AGAAAACAGTGCCTATGAGCAGTTGTGTCTCGCTTGAAGAAATCGCTGAGGAAGGCTCAGAGACTCAGTCCCA
 GGACTGGACATATCTGCCTCTGCTGCTGACTTCCAGCGCTACTTCCGATATGAGGGTCTCTGACTACACCGC
 CCTGTGCCCAGGTTGCTCTGGACTGTGTTAACCAGACAGTGTGATGCTGAGTCTAAGCAGCTCCACACCCCTCTC
 TGACACCCCTGTGGGACCTGGTACTCTCGGCTACAGTGAACCTCCGAGCGACCGAGCCTTTGAATGGGCGAGTG
 ATTGAGGCTCCTTCCCTGCTGGAGTGGACAGCAGTCCCTGGGCTGCTGAGCCAGTCCAGCTGAATTCCTGCCTGG
 CTGCTGGTGACATCCTAGCCCTGGTTTTTGGCCTCCTTTTTGCTGTACCAGCGTCGCGTTCTTGTGCAGATGAG
 AAGGCAGCACAGAAGGGGAACCAAAGGGGTGTGAGCTACCGCCAGCAGAGGTAGCCGAGACTGGAGCCT**AG**AGG
 CTGGATCTTGGAGAATGTGAGAAGCCAGCCAGAGGCATCTGAGGGGAGCCGGTAACTGTCTCTGCTCATTAA
 TGCCACTTCCCTTAACTGCCAAGAAATTTTTAAATAAAATTTTATAATA

도면15

TCCACATCCAGTCTTTGTGCTCCTCGCTGCTGCTTCCCTTTCCACGCATTTTCCAGGATAACTGTGACTCCAGG
 CCCGCA**ATG**GATGCCCTGCAACTAGCAAAATTCGGCTTTTGGCGTTGATCTGTTCAAACAACATATGTGAAAAGGAGC
 CACTGGGCAATGTCTCTTCTCTCCAATCTGTCTCTCCACCTCTCTGTCACTTGTCAAGTGGGTGTAAAGGTGA
 CACTGCAAAATGAAATTGGACAGGTTCTTCAATTTTGAAGATGCAAAGATGTAACCCTTTGGATTTCAAACAGTAACA
 TCGGATGTAACAACAACTTAGTTCTTTTACTCAGTAACTAATCAAGCGGCTCTACGTAGACAAATCTCTGAATC
 TTTCTACAGAGTTATCAGCTCTACGAAGAGACCGTATGCAAAGGAATTGGAACTGTTGACTTCAAAGATAAAT
 GGAAGAAACGAAAGGTGATCAACAACCAATTAAGGATCTCACAGATGGCCACTTTGAGAACATTTTAGCTGAC
 AACAGTGTGAACGACAGACCAAAATCCTTGTGGTTAATGTGCTTACTTTGTTGGCAAGTGGATGAAGAAATTTT
 CTGAATCAGAACAAGAAATGTCCTTTTCAAGTCAACAAGACAGACCAAAACAGTGCAGATGATGAACATGGA
 GGCCAGTCTGTATGGGAAACATGACAGTATCAATTGTAAGATCATAGAGCTTCCCTTTCAAATAAGCATCTC
 AGCATGTTTCTACTACTCCCAAGGATGTGGAGGATGAGTCCACAGGCTTGGAGAAGATTGAAAAACAACCTCACT
 CAGAGTCACTGTACAGTGGACTAATCCAGCACCATGGCCAAATGCCAAGGTCAAACCTCTCCATTTCAAATTTAA
 GGTGGAAAAGATGATGATCCCAAGGCTTGTCTGAAAATCTAGGGCTGAAACATATCTTCAAGTGAAGACACATCT
 GATTTCTCTGGAATGTGAGAGCAAGGGAGTGGCCCTATCAAATGTTATCCACAAAGTGTGCTTAGAAAATAACTG
 AAGATGGTGGGATTCATAGAGGTGCCAGGAGCACGGATCCTGCAGCACAAAGGATGAATGAATGCTGACCATCC
 CTTTATTTACATCATCAGGCACAACAACCTCGAAACATCATTTTCTTTGGCAAATTCGTTCTCCT**TAAG**TGGCA
 TAGCCCATGTTAAGTCTCCCTGACTTTTCTGTGGATGCCGATTTCTGTAACCTCTGCATCCAGAGATTCATTTTC
 TAGATACAATAAATGCTAATGTTGCTGGATCAGGAAGCCGCCAGTACTTGTATATGTAGCCTTCCACAGATAG
 ACCTTTTTTTTTTTTCCAATTCATCTTTTGTTCCTTTTTTCCCATAAGACAATGACATACGCTTTTAAAGAAAA
 GGAATCACGTTAGAGGAAAAATATTTATTCATTATTTGTCAAATGTTCCGGGTTAGTTGGCAGAAATACAGTCTTC
 CACAAGAAAATTCCTATAAGGAAGATTTGGAAGCTCTTCTTCCAGCACTATGCTTTCTTCTTTGGGATAGAGA
 ATGTTCCAGACATTCCTGCTTCCCTGAAAGACTGAAGAAAGTGTAGTGCATGGGACCCAGAACTGCCCTGGCTC
 CAGTGAACCTTGGGCACATGCTCAGGCTACTATAGGTCAGAAAGTCCCTTATGTTAAGCCCTGGCAGGCGGTTT
 ATTAATAATCTGAATTTTGGGATTTTCAAAGATAAATTTTACATACACTGTATGTTATAGAACTTCAATGATC
 AGATCTGGGCGAGCACCTATAAATCAACACCTTAATATGCTGCAACAATAATGTAAGATATTCAGACAAAATGGAT
 ACATAAAGACTAAGTAGCCATAAGGGGTCAAATTTGCTGCCAAATGCGTATGCCACCAACTTACAAAAACACTT
 CGTTCGAGAGCTTTTCAAGATTGTTGAATGTTGGATAAGGAATATAGACCTCTAGTAGCTGAAATGCAAGACCCC
 AAGAGGAAGTTCAGATCTAATAATAAATTCATTTTCAATTTTGGATAGCTGTCCATCTGGTCAATTTGGTTGGCACT
 AGACTGGTGGCAGGGGCTTCTAGCTGACTTGCACAGGGATCTCACAATAGCCGATATCAGAAATTTGTGTTGAAGG
 AACTGTCTCTTCACTAATAATGATAGCGGAAAAGGAGAGGAACTACTGCCTTTAGAAAATATAAGTAAAGTGA
 TTAAGTGTCTCAGTTACCTTGGACACATAGTTTTTCACTATGTTAGTTTACTTTAGATGGCAAGCATGTAAC
 TTATATAATAGTAATTTGTAAGTTGGTTGGATAAGCTATCCGTGTGCAGGTTCAATGGATTACTTCTTATAAAA
 AAATATGTAATTTACAAAAATTTTGTGACATTCCTTCTCCATCTCTTCTGACCTGCATTTGAAATAGGTTCTT
 CTGTTCTGAGATTCATATTTGAATTTTTCTATGCTATTTGACAATAAATAATTTGAACTACA

도면16

GCCGAGCCGGGGCTCCGGAAGCCGGCGGGGGCGCCGGCCGTGCGGGGCGTCAATGGATCGCCACTCCAGCTACA
TCTTCATCTGGCTGCAGCTGGAGCTCTGCGCCATGGCCGTGCTGCTCACCAAAGGTGAAATTCGATGCTACTGTGA
TGCTGCCCACTGTGTAGCCACTGGTTATATGTGTAATCTGAGCTCAGCGCCTGCTTCTCTAGACTTCTTGATCCT
CAGAACTCAAATTCCCCCTCACCCTGGCTGCCTGGACTCTCTTGCAAGCACGACAGACATCTGCCAAGCCAAAC
AGGCCCGAAACCCTCTGGCACCACCATACCACATTTGGAATGCTGTCATGAAGACATGTGCAATTACAGAGGGCT
GCACGATGTTCTCTCTCCTCCAGGGGTGAGGCCTCAGGACAAGGAAACAGGTATCAGCATGATGGTAGCAGAAAC
CTTATACCAAGGTGCAGGAGCTGACTTCTTCCAAAGATTGTGGTTCCGGGCAGCGGTCATTGCCGTGCCATTG
CTGGAGGGCTGATTTTAGTGTGCTTATTATGTTGGCCCTGAGGATGCTTCGAAGTGAAAATAAGAGGCTGCAGGA
TCAGCGGCAACAGATGCTCTCCCGTTTGCACTACAGCTTTCACGGACACCATTCCAAAAGGGGCAGGTTGCAAAG
TTAGACTTGGAATGCATGGTGCCGGTCAGTGGGCACGAGAACTGCTGTCTGACCTGTGATAAAATGAGACAAGCAG
ACCTCAGCAACGATAAGATCCTCTCGCTTGTTCACTGGGGCATGTACAGTGGGCACGGGAAGCTGGAATTCGTATG
ACGGAGTCTTATCTGAACCTACTTACTGAACAGCTTGAAGGCCTTTTGAGTTCTGCTGGACAGGAGCACTTTATC
TGAAGACAAACTCATTTAATCATCTTTGACAGACAAAATGACCTCTGCAAACAGAATCTTGATATTTCTTCTGAA
GGATTATTTGCACAGACTTAAATACAGTTAAATGTGTTATTTGCTTTTAAAAATATAAAAAGCAAAGAGAAGACTT
TGACACACTGTCACCAGGTTATTTGCATCCAAGGGAGCTGGAATTGAGTACCTAAATAAACAAAAATGTGCCCT
AAAA

도면17a

GTCACCTAGGAAAAGGTGTCCTTTTCGGGCAGCCGGGCTCAGC**ATG**AGGAACAGAAGGAATGACACTCTGGACAGCA
 CCCGGACCCGTACTCCAGCGCTCTCGGAGCACAGACTTGTCTTACAGTGAAAGCGACTTGGTGAATTTTATTCA
 AGCAAATTTAAGAAACGAGAATGTGTCTTCTTTACCAAAGATTCCAAGGCCACGGAGAATGTGTGCAAGTGTGGC
 TATGCCCAGAGCCAGCACATGGAAGGCACCCAGATCAACCAAAGTGAGAAATGGAAC**TACA**AGAAACACACCAAGG
 AATTTCTACCGACGCCCTTTGGGGATATTCA**GT**TTGAGACACTGGGGAAAGAAAGGAAGTATATACGTCTGTCTG
 CGACACGGACCGGAAATCCTTTACGAGCTGTGACCCAGCACTGGCACCTGAAAACACCCAACCTGGTCATTTCT
 GTGACCGGGGGCGCCAAGAACTTCGCCCTGAAGCCGCGCATGCGCAAGATCTTCAGCCGGCTCATCTACATCGCGC
 AGTCCAAAGGTGCTTGGATTCTCAGGGAGGCACCCATTATGGCCTGACGAAGTACATCGGGGAGGTGGTGAGAGA
 TAACACCATCAGCAGGAGTT**CAG**AGGAGAATATTGTGGCCATTGGCATAGCAGCTTGGGGCATGGTCTCCAACCGG
 GACACCCTCATCAGGAATTGCGATGCTGAGGGCTATTTTTAGCCAGTACCTTATGGATGACTTCA**CA**AGGGATC
 CACTGTATATCTGGACAACAACCACACACATTTGCTGCTCGTGGACAATGGCTGTATGACATCCCACTGTTCGA
 AGCAAAGCTCCGGAATCAGCTAGAGAAGCATATCTTGAGCGCACTATTCAAGATTCCA**ACT**ATGGTGGCAAGATC
 CCCATTGTGTGTTTTGCCAAAGGAGGTGGAAAAGAGACTTTGAAAGCCATCAATACCTCCATCAAAAATAAAATTC
 CTTGTGTGGTGGTGGAAAGGCTCGGGCCGGATCGCTGATGTGATCGCTAGCCTGGTGGAGGTGGAGGATGCCCCGAC
 ATCTTCTGCCGTCAAGGAGAAGCTGGTGCCTTTTTACCCCGCACGGTGTCCCGGCTGTCTGAGGAGGAGACTGAG
 AGTTGGATCAAAATGGCTCAAAGAAATTCTCGAATGTTCTCACCTATTAACAGTTATTTAAATGGAAAGACTGGGG
 ATGAAATTTGTGAGCAATGCCATCTCCTACGCTCTATACAAAGCCTTCAGCACCAGTGAGCAAGACAAGGATAACTG
 GAATGGGCAGCTGAAGCTTCTGCTGGAGTGAACCAAGCTGGACTTAGCCAATGATGAGATTTTCA**CA**ATGACCGC
 CGATGGGAGTCTGCTGACCTTCAAGAAGTCATGTTTACGGCTCTCATAAAGGACAGACCCAAGTTTGTCCGCTCT
 TTCTGGAGAAATGGCTTGAACCTACGGAAGTTTCTCACCCATGATGTCTCTACTGA**ACT**CTTCTCAACC**ACT**TCAG
 CACGCTTGTGTACCGGAATCTGCAGATCGCCAAGAATTCCTATAATGATGCCCTCCTCACGTTTTGCTGGAACTG
 GTTGGCAACTCCGAAGAGGCTTCCGGAAGGACAGAAATGGCCGGACGAGATGGACATAGA**ACT**CCACGACG
 TGCTCCTATTACTCGGCACCCCTGCAAGCTCTCTT**CAT**CTGGCCATTCCTCAGAA**TA**AGAAGGA**ACT**CTCCAA
 AGTCAATTTGGGAGCAGACCAGGGGCTGCACTCTGGCAGCCCTGGGAGCCAGCAAGCTTCTGAAGACTCTGGCCAAA
 GTGAAGAACGACATCAATGCTGCTGGGAGTCCGAGGAGCTGGCTAATGAGTACGAGACCCGGGCTGTTGAGCTGT
 TCACTGAGTGTACAGCAGCGATGAAGACTTGGCAGAACAGCTGCTGGTCTATTCTGTGAAGCTTGGGGTGAAG
 CA**ACT**GTCTGGAGCTGGCGGTGGAGGCCACAGACCAGCATTTCACCGCCAGCCTGGGGTCCAGAA**TTTT**CTTTCT
 AAGCAATGGTATGGAGAGATTTCCCGAGACACCAAGAACTGGAAGATTATCCTGTGCTGTTTAT**TAT**ACCC**TT**GG
 TGGGCTGTGGCTTTGTATCATTTAGGAAGAA**CC**TGTCGACAAGCACAAGAAGCTGCTTTGGTACTATGTGGCGTT
 CTTACCTCC**CC**CTTCTGCTTCTCTCGAATGTGGTCTTCTACATCGCCTTCTCTCTGCTGTTTGC**TAC**GTG
 CTGCTCATGGATTTCCATT**CG**GTGCCACACCC**CC**CGAGCTGGTCTGTACTCGCTGGTCTTTGCTCTTCTGTG
 ATGAAGTGAGACAGTGGTACGTA**AA**TGGGGTGAATATTTTACTGACCTGTGGAATGTGATGGACACGCTGGGGCT
 TTTTACTT**CAT**AGCAGGAATTTGATTTTCGGCTCCACTTCTTAATAAAAGCTCTTTG**TAT**CTGGACGAGT**CAT**
 TTCTGTCTGGACTACAT**TT**TTCACTCTAAGATTGATCCACATTTTACTGTAAGCAGAA**ACT**TAGGAC**CC**CAAG
 TTATAATGCTGCAGAGGATGCTGATCGATGTGTTCTTCTCCTGTCTCTTTGCGGTGGATGGTGGCTTTGG
 CGTGGCCAGGCAAGGGATCCTTAGGCAGAA**TG**AGCAGCGCTGGAGGTGGATATTCGGTTCGGT**CAT**CTACGAGCC
 TACCTGGCCATGTT**CG**CCAGGTGCCAGTGACGTGGATGGTACCACGTATGACTTTGCC**CA**CTGCACCTTCACTG
 GGAATGAGTCCAAGCCACTGTGTG**GG**AGCTGGATGAGCACAACCTGCCCGGTTCCCGAGTGGATCACCATCC
 CCTGGTGTGCATCTACATGTTATCCACCAACATCCTGCTGGTCAACCTGCTGGTGC**CA**TGTTTGGCTACACGGTG
 GGCACCGTCCAGGAGA**CA**ATGACCAGTCTGGAAGTCCAGAGG**TACT**CTCTGGTGCAGGAGTACTGCA

도면17b

GCCGCCCTCAATATCCCCTTCCCCTTCATCGTCTTCGCTTACTTCTACATGGTGGTGAAGAAGTGCTTCAAGTGTG
 CTGCAAGGAGAAAAACATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTCAAAAATGAAGACAATGAGACTCTGGCATGGGAGGGT
 GTCATGAAGGAAAACTACCTTGTCAAGATCAACACAAAAGCCAACGACACCTCAGAGGAAATGAGGCATCGATTTA
 GACAACTGGATACAAAGCTTAATGATCTCAAGGGTCTTCTGAAAGAGATTGCTAATAAAAATCAAAATAAACTGTAT
 GAACTCTAATGGAGAAAAATCTAATTATAGCAAGATCATATTAAGGAATGCTGATGAACAATTTTGCTATCGACT
 ACTAAATGAGAGATTTTCAGACCCCTGGGTACATGGTGGATGATTTTAAATCACCCCTAGTGTGCTGAGACCTGAG
 AATAAAGTGTGTGATTGGTTTCATACTTGAAGACGGATATAAAGGAAGAATATTTCCCTTATGTGTTTCTCCAGAA
 TGGTGCCCTGTTTCTCTCTGTCTCAATGCCTGGGACTGGAGGTTGATAGTTTAAAGTGTGTTTACCGCCTCCTT
 TTTCCCTTAATCTTATTTTGTGATGAACACATATATAGGAGAACATCTATCCTATGAATAAGAACCCTGGTCATGCTT
 TACTCCTGATTTGTTATTTTGTTCATTTCCAATTGATCTCTACTTTTCCCTTTTGTATTATGTGACTAATTAG
 TTGGCATATTTGTTAAAAGTCTCTCAAATTAGGCCAGATTCTAAAACATGCTGCAGCAAGAGGACCCCGCTCTCTTC
 AGGAAAAGTGTTTTCAATTTCTCAGGATGCTTCTTACCTGTGAGAGGAGGTGACAAGGCAGTCTCTTGCTCTCTTGG
 ACTCACAGGCTCCTATGAAGGAACCACCCCATTCCTAAATATGTGAAAAGTCGCCAAAATGCAACCTTGAAA
 GGCACACTGACTTTGTTCTTATTTGGATACTCCTCTTATTTTATTATTTTCCATTAATAAATAATAGCTGGCTATTA
 TAGAAAATTTAGACCATACAGAGATGTAGAAAGAACATAAAATTTGCCCATTTACCTTAAGGTAATACCGCTAACA
 ATTTCTGGATGGTTTTTCAAGTCTATTTTCTATGTATGTCTCAATTTCTTTTCAAAATTTTACAGAATGTTA
 TCATACTACATATATACTTTTATGTAAGCTTTTTCACTTAGTATTTTATCAAATATGTTTTTATTATATTCATAG
 CCTTCTTAAACATATATACTAATAATTGCATAATAGGCAACCTCTAGCGATTACCATAAATTTTGTCTCATTGAAGGCT
 ATCTCCAGTTGATCATTGGGATGAGCATCTTTGTGCATGAATCCTATTTGCTGTATTTGGGAAAATTTTCCAAGGTT
 AGATTTCAATAAATACTATTTTATTTAAATATTTAAATATCGATTTATTATTAACCATTATAAAGGCTTTTT
 CATAAATGTATAGCAAAATAGGAATTTAATACTTGAGCATAAGATATGAGATACATGAACCTGAACTATTTAAATAA
 AATATTATATTTAACCTTAGTTTTAAGAAGAGTCAATATGCTTATTTAAATATTATGGATGGTGGGCAGATCACTT
 GAGGTCAGGAGTTGAGACCAGCTGGCCAACATGGCAAAACCACATCTCTACTAAAAATAAAAAAATTAGCTGGG
 TGTGGTGGTGCCTCCTGTAATCCAGCTACTCAGAAGGCTGAGGTACAAGAATTGCTGGAACCTGGGAGGCGGAG
 GTTGCAAGTGAACCAAGATTGCACCACTGCACTCCAGCCGGGTGACAGAGTGAAGACTCCGACTGAAAATAAATAAA
 TAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
 CTGAACCTGTAGTCCAGCTTCTCTGGAAGTGGTGGTATTTGAGCAGGATGTGCACAAGGCAATTGAAATGCC
 CATAATTAGTTTCTCAGCTTTGAATACACTATAAACTCAGTGGCTGAAGGAGGAAATTTAGAAGGAAGCTACTAA
 AAGATCTAATTTGAAAACTACAAAAGCATTAACATAAAAAGTTTATTTTCCCTTTTGTCTGGGCGTAGTGAATAA
 AACTACTCACAACATTCATCTATGTTTGCAGGAATTAACACAAATAAAAGATGCCTTTTACTTAAACGCCAAGAC
 AGAAAATTTGCCAATACTGAGAAGCAACTTGCAATTAGAGAGGGAAGTGTAAATGTTTTCAACCCAGTTTCATCTG
 GTGGATGTTTTTGCAGGTTACTCTGAGAATTTTGCTTATGAAAAATCATTATTTTGTAGTGTTCACAATAATGT
 ATTTGAACATACTTCTAATCAAAGGTGCTATGTCCTTGTGTATGGTACTAAATGTGTCTGTGTACTTTTGCACAAC
 TGAGAATCCTGCGGCTTGGTTTTAATGAGTGTGTTTCAATGAAATAAATAAATGGAGGAATGTCAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면18

GAATTCCGCCCTTGCTCAGCATGAGGAACAGAAGGAATGACACTCTGGACAGCACCCGGACCCTGTACTCCAGCGC
GTCTCGGAGCACAGACTTGTCTTACAGTGAAAGCGACTTGGTGAATTTTATTCAAGCAAATTTAAGAAACGAGAA
TGTGCTTTCTTTACCAAAGATTCCAAGGCCACGGAGAATGTGTGCAAGTGTGGCTATGCCAGAGCCAGCACATGG
AAGGCACCCAGATCAACCAAAGTGAGAAATGGAACACCAAGAAACACCAAGGAATTTCCCTACCAGCGCCTTTGG
GGATATTCAAGTTTGAGACACTGGGGGAGAAAGGAAGTATATACGCTCTGCTCGCACACGGACCGGAAATCCCTT
TACGAGCTGTGACCCAGCACTGGCACCTGAAAACACCCCAACCTGGTCAATTTCTGTGACCGGGGGCGCAAGAACT
TCGCCCTGAAGCCGCGCATGCGCAAGATCTTCAGCCGGCTCATCTACATCGCGCAGTCCAAAGGTGCTTGGATTCT
CACGGGAGGCACCCATTATGGCCTGATGAAGTACATCGGGGAGGTGGTGAGAGATAACACCATCAGCAGGAGTTCA
GAGGAGAATATTGTGGCCATTGGCATTAGCAGCTTGGGGCATGGTCTCCAACCGGGACACCCTCATCAGGAATTGCG
ATGCTGAGGGCTATTTTTAGCCCACTTATGGATGACTTCAAAAGAGATCCACTGTATATCCTGGACAACAA
CCACACACATTTGCTGCTCGTGGACAATGGCTGTCAATGGACATCCCACTGTGCAAGCAAAGCTCCGGAATCAGCTA
GAGAAGTATATCTGTGACGCACTATTCAAGATTCCAATATGGTGGCAAGATCCCAATTTGTGTGTTTGGCCAAAG
GAGGTGGAAAAGAGACTTTGAAAGCCATCAATACCTCCATCAAAAATAAAATTTCTTGTGTGGTGGGAGGCTC
GGCCAGATCGCTGATGTGATCGCTAGCCTGGTGGAGGTGGAGGATGCCCTGACATCTTCTGCCGTCAAGGAGAAG
CTGGTGCCTTTTTACCCCGCACGGTGTCCCGCTGCCTGAGGAGGAGACTGAGAGTTGGATCAAATGGCTCAAAG
AAATTTCTCGAATTTCTCACCTATTAACAGTTATTAATAAGGAAGCTGGGGATGAAATTTGTGAGCAATGCCAT
CTCTACGCTCTATACAAGCCTTCAGCACAGTGAGCAAGACAAGGATAACTGGAATGGGCAGCTGAAGCTTCTG
CTGGAGTGAACAGCTGGACTTAGCCAATGATGAGATTTTCCAAATGACCGCCGATGGGAGTCTGTGACCTTC
AAGAAGTCAATGTTTACGGCTTCTATAAAGGACAGACCCAAAGTTTGTCCGCTCTTTCTGGAGAATGGCTTGAACCT
ACGGAAGTTTCTCACCCATGATGTCCTCACTGAACTCTTCTCCAACCCTTCAGCACGCTTGTGTACCGGAATCTG
CAGATCGCCAAGAATTCCTATAATGATGCCCTCCTCACGTTTGTCTGAAAAGTGGTTGCGAATTCGGAAGGGCT
TCCGGAAGGAGACAGAAATGGCCGGGACGAGATGGACATAGAATCCACGACGCTGTCTCTATTACTCGGCACCC
CCTGCAAGCTCTCTTACTCTGGCCATTCTCAGAATAAGAAGAACTTCCAAAGTCAATTTGGGAGCAGACCAGG
GGCTGCACCTCTGGCAGCCCTGGGAGCCAGCAAGCTTCTGAAGACTCTGGCCAAAGTGAAGAACGACATCAATGCTG
CTGGGGAGTCCGAGGAGCTGGCTAATGAGTACGAGACCCCGGCTGTTGAGCTGTTCACTGAGTGTACAGCAGCGA
TGAAGACTTGGCAGAACAGCTGCTGGTCTATTCTGTGAAGCTTGGGGTGAAGCAACTGTCTGGAGCTGGCGTG
GAGGCCACAGACCAGCATTTCATCGCCAGCCTGGGGTCCAGAATTTCTTTCTAAGCAATGGTATGGAGAGATTT
CCCAGACACCAAGAAGCTGGAAGATTATCCTGTGTCTGTTTATTATACCTTGGTGGGCTGTGGCTTTGTATCATT
TAGGAAGAAACCTGTCGACAAGCACAAGAAGCTGCTTTGGTACTATGTGGCGTTCTTCACTCCCCCTTCGTGGTC
TTCTCTTGAATGTGGTCTTCTACATCGCCTTCTCCTGCTGTTTGCCTACGTGCTGCTCATGGATTTCCATTCCG
TGCCACACCCCGAGCTGGTCTGTACTCGCTGGTCTTTGTCTCTTCTGTGATGAAGTGAAGCAAGTGGTACGT
AAATGGGGTGAATTTTACTGACCTGTGGAATGTGATGGACACGCTGGGGCTTTTTTACTTCATAGCAGGAATT
GTATTTCCGGCTCCACTTCTAATAAAAGCTCTTTGTATTCTGGACGAGTCAATTTCTGTCTGGACTACATTATTT
TCACTCTAAGATGATCCACATTTTACTGTAAGCAGAAACTTAGGACCCAAAGATTATAATGCTGCAGAGGATGCT
GATCGATGTGTTCTTCTTCTGTTCTCTTTGGCGTGGATGGTGGCCTTTGGCGTGGCCAGGCAAGGGATCCTT
AGGCAGAATGAGCAGCGCTGGAGGTGGAATTCCTGTTCCGTCATCTACGAGCCCTACCTGGCCATGTTCCGCCAGG
TGCCCACTGACGTGGATGGTACCAGTATGACTTTGCCCACTGCACCTTCACTGGGAATGAGTCCAAGCCACTGTG
TGTGGAGCTGGATGAGCACAACCTGCCCGGTTCCCGAGTGGATCACCATCCCCCTGGTGTGCTACATGTTA
TCCACCAACATCTGTCTGGTCAACCTGTGGTCCGATGTTTGGCTACACGGTGGGCACCGTCCAGGAGAACATG
ACCAGGTCTGGAAGTTCCAGAGGTAATCTCTGTTGCGAGGACTGACAGCCGCTCAATATCCCTTCCCTTCAT
TGTCTTCCGCTTACTTCTACATGGTGGTGAAGAAGTGTCTCAAGTGTGTGCAAGGAGAAAAACATGGAGTCTTCT
GTCTGCTGTTTCAAAAATGAAGACAATGAGACTCTGGCATGGGAGGGTGTATGAAGGAAAACTACCTTGTCAAGA
TCAACACAAAAGCCAACGACACCTCAGAGGAAATGAGGCATCGATTTAGACAACCTGGATACAAAGCTTAATGATCT
CAAGGGTCTTCTGAAAGAGATTGCTAATAAAAATCAAATAAACTGTATGAACTTAATGGAGAAAAATCTAATTAT
AGCAAGATCATATTAAGGAATGCTGATGAACAATTTGCTATCGACTACTAAATGAGAGATTTTCAGACCCCTGGG
TACATGGTGGATGATTTAAATCACCTAGTGTGCTGAGACCTTGAATAAAGTGTGTGATGGTTTCATCTTG
AAGACGGATATAAAGGAAGAATATTTCCCTTATGTGTTTCTCCAGAATGGTGCCTGTTTCTCTGTGTCTCAATG
CCTGGGACTGGAGGTGATAGTTAAGTGTGTTCTTACCGCTCCTTTTCCCTTAACTTTATTTTGTGAACAC
ATATATAGGAGAACATCTATGAAATAAGAACCTGGTCAATGTTTAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면19

GCGCGGGGGCGAGGTGAGGTGTTGGCAGTGAAAGGGGTTCCGGCTCGGGGGCGGGGGACGCGGAGCGGATGG
 CCCGCGCCCGCGCAGGGGCGGATAAAAAGCCGTCGCGCTGCGGGAGTGGGCGGGAGGAGAGGGGGTGTCCGAGG
 GCCACAAGAGTATGACGGGGCTGTACGAGCTGGTGTGGCGGGTGTGCACGCGCTGCTGTCTGCACCGCACGCT
 CACCTCCTGGCTCCGCGTTTCGGTTCGGCACCTGGAACCTGGATCTGGCGGCGTGTGCCGCGCCGCTCTGCCGG
 GTCTTAGCGCCGCTCGGCTTACGCTCCGCAAGCCCCGGCAGTCGGCAGGAAACCGCCGTCACCACCGGCACCCGC
 GCGGGGGTCTGCTGGCAGCCGCACACCACCGGATGCGCTGGCGCGGGACGGTCTGCTTCCCTGGAGAAGCTGCC
 TGTGCATATGGGCCTGGTGTATCACCGAGGTGGAGCAGGAACCCAGCTTCTCGGACATCGCGAGCCTCGTGGTGTGG
 TGTATGGCCGTGGGCATCTCCTACATTAGCGTCTACGACCACCAAGGTATTTTCAAAGAAAATAATCCAGATTGA
 TGGATGAAATTTTAAAACAACAGCAAGAACTTCTGGCCCTAGATTGTTCAAATACTCACCAGAATTTGCAATAG
 TAATGACAAAGATGATCAAGTTTTAAATGGCCATTTGGCAGTGAAGGTGCTGTCTCCGGAAGATGGAAGCAGAT
 ATTGTAAGAGCTGCTCAGGACTTTTCCAGTTAGTAGCCAGAAGCAAAGGAGACCCACAGATTTGGATGTAGATA
 CGTTAGCCAGTTTACTTAGTTCAAATGGTGTGCTCCTGATCCTGATTAGTATTGAAGTTGCGTCTGTGGACAGCAC
 ATTAGGCTTTCTCCCTGGCACATCAGATTGACTGAGATTGTCTCTTTGCTTCCACCTAAACATCAGTTATGAG
 GACTTTTTCTCTGCCCTTCGTCAATATGCAGCTGTGAACAGCGTCTGGAAAGTAGGGTTCATTGGTTGCATAAT
 TTGATTTGAGGCTTGTGGAGAAAGGAACCAAGTACTCTGATGTTTCAAAGCACCTATGAAACCTGTACACAC
 CTATGAAACCTGTACACACCTAGTTTATAATCCTCATAATTTATCAACAAACAAAAGAGTGTCTTACTTGAGA
 GTGAGTGTGTGCGTGTGCGTGCACACATGTGCAGCTTTGTATGTGGAAATAAACATAAATGGGGACGTGTTG
 GAGAAGGAATACATAGACCTACAACCTTGAGCATATAGCAGTGTATGTTTAGGAACTGAAATGTCACACTAATA
 AAGTCTTACGCCAGCTACTTCCCTGTTTTGTTGGGAGAAAGGGGCTGATTAGAACTGTTCTGGTTGTGTTTGG
 CGGGAGGGGAATAAATTTGTTCACTCCCTTCTTAGTGACCAAACCTTAAATTTTAGGAATAACATATTGACTTACT
 GAACTGAAGCATTCTGAGTTGAAAGGAGCCAGAGGAAAGGAGTTCTGTGTTGCTCAGATGTTAAAGCTTGCTC
 ACCTCAGAGCAGAGGAATACCTATCTCAGATATCCGCCATTTTCATCTCTTATTATAGTCAAAACAGTGTGA
 CCTGAGATTTTACTCAGTAAACCTGATGGTTACCGTGTGTAATAATCTTTAAAGAACTCTTACTCATTGAAAT
 GCAGACTTTTAAAATTTAAATATTGGATTAGGCAGTCAAAAAACAAACAAGCATAAAAGGTCAGTAAGTTGTAA
 TCTTAAAAGTAAAGGTGAAAACCTCATTATAAATGGAAGAAAAGTTTGTATTCCTTTTTGTTTGTGGGCGTA
 TGCCATATTATATCCAAAGTTGGTTTAAAAAATACTTCCATCAACTATTTTTATTAAAATAAACATTTGAGGGAA
 GTTACCAAGGCAGCTTTTTCTCAAAGTAACTGTTCCCTCTTTGGAACAGCACATTTAGGGGCATGGTTAATA
 CCTGAGATTTTACTCAGTAAACCTGATGGTTACCGTGTGTAATAATCTTTAAAGTAGGATTGAAGGCTCTGTGG
 GGAATAATAATGTTACCAAGCCTATAAAAAATAAATTTACATGTTCTTTTTTATGACAGAGAGCAGCACTGTTCT
 GTTATTTTTTAAAATGAATAACTGATTTCTTGACAGGTGTTTAGTATTTCTTCCCTACTGCTGATTTCTGGATAG
 AAACCATTTCTTATATTGATAGACTGTTTTAGAAAACCTTATCAACAAGGTGACAAATAGTTATCTAAAACCTGT
 ACATTTAGAATGGAGCAGTTAATACTAGATCTCAGAAATTTGAAAATAGCAAAGAAGACTGGATTTGGAAGCA
 TGGTCTACAATTGCTTGTCAATCTGAAGCTATGAAGAATAAATGTTTTCAGCTTTGATTAAGAACCCCGTTTAT
 GATTTTTTAAAACACACTGAAATAAAAAATGATTGAACTAAATTTGGTCCGGTGACATCATTGTCATGCATAGC
 CCATTATACATTGTAAGTCTTTTTGTTTTAATTTATTACTGAGAGTTTTCTGTGAAGCTACAGCATACTAATCAG
 AGAATTTCTGATTTGTTTCCCTTATACTGTGATTATGTTATTAAGGCATTGTAGTGCAGCTTAAGACTGAAATTT
 ATGCTTTTTGTAACATGATCGGTGTAATGTCTTATAAACATTTCTGGAGTATGTATAACTTTAATGAATGAAAT
 TAATGGACCTGATTAAAATAAAGGGATTTAATCTTTGTTAAAGTGAAGTTAGTGAATAAATTAACCTACTGGAATA
 TAGTCCAAAGTCACTAAAGGTTAATATTGCAATTTTGTGCTTTTATTTCTCCCTCCATTCAATAATATATACTT
 GAAAGTACATCTGTAGCCTATGACTTGAGTCTCTTGAACCTTAGGAAGAGGCAAACTACAACTACTAGGATTTCT
 GATTTAGATATAGGCATTCCAGAACTTCTCTTTACGAGTTTACCTGCTAGTATAATCTCCACAACCTGGAATGGC
 CTTGGTGTGTTCTGTAATGTGTCGCAAAATCATCACAGCTGTACGTCATCAAGGCTCCCTTTGCACTCCCAAGAAG
 AACTGTTCAATTTAAACAAAAGTGTATGCTTTATTTGTTATGGAAAATATTGCTTTAAATGTTTCTTGTGAG
 ACTTCCCACAATGGAAAAATACCAAAATAAACCTGTTTTATGGATGGCAGCTTGAGCATAAGCAAGAAATTTGGAG
 GATTTGAATTTCAATCCAGTTCTCATTGCGTTTTGTTTTCTTAAAACATAAATAATGGTTACTGTTATAAAGTTT
 AAAAGGTGTTTTAATATGAATAGCAAATCTGGTATATTGTGACTAACGCTTAAGAAATGCTGCTTTGAGAGGA
 AAGTGTATAATATAATCAACAGTGCCAAATACACTGTGCATATCTACAATTTAATCTTTGAATGTTTGTACTG
 GATTAGCTCCCTCCTCTCTGTGTGATGGTACCATGCATAGAGTCAATCAAATCCTTGTGATGTTTTGTATGGAC
 TTTGACAACATGTAACATAATGTGTAAGCAAGTTTTATGATTAAGGAATCAAATTTATTGAATTTTATTATTGAA
 AGTTGAACTTAACATGTATAAACAAAAACAATAAATAAATAAATTTTCTATTGACTATAAAAAAAGCCAC
 GCGTCCGCC

도면20

GAGGTGAGGTGTTGGCAGTGGAAAGGGGTTCCGGCTCGGGGGCGGGGGACGCGGAGCGATGGCCCGCGCCGGCC
GCAGGGGCGGATAAAAAGCCGTCGCGCTGCGGGAGTGGCCGGGAGGGAGAGGGGGTGTCCGAGGGCCACAAGAGTA
TGACGGGGCTGTACGAGCTGGTGTGGCGGGTGTGCACGCGCTGCTCTGTCTGCACCGCACGCTCACCTCCTGGCT
CCGCGTTCGGTTCGGCACCTGGAACTGGATCTGGCGGGCTGCTGCGCGCCGCTCTGCGCGGTCTTAGCGCCG
CTCGGTTTACGCTCCGCAAGCCCCGGCAGTCGGCAGGAACCGCCGTCACCACCGGCACCGCGCGGGGGTTCGT
GCCTGGCAGCCGCACACCACCGGATGCCTGGCGCGCGACGGTCGTTTCTTGGAGAAGCTGCCTGTGCATATGGG
CCTGGTGATCACCGAGGTGGAGCAGGAACCCAGCTTCTCGGACATCGCGAGCCTCGTGGTGTGGTGTATGGCCGTG
GGCATCTCTACATTAGCGTCTACGACCACCAAGGTATTTTCAAAGAAATAATTCCAGATTGATGGATGAAATTT
TAAACAACAGCAAGAACTTCTGGGCCTAGATTGTTCAAATACTCACCAGAATTGCAAATAGTAATGACAAAGA
TGATCAAGTTTTAAATTGCCATTTGGCAGTGAAGGTGCTGTCTCCGGAAGATGGAAAAGCAGATATTGTAAGAGCT
GCTCAGGACTTTGCCAGTTAGTAGCCAGAAGCAAAGAGACCCACAGATTTGGATGTAGATACGTTAGCCAGTT
TACTTAGTTCAAATGGTTGCTCCTGATCCTGATTTAGTATTGAAGTTCGGTCTGTGGACAGCACATTAGGCTTTCT
TCCCTGGCACATCAGATTGACTGAGATTGTCTCTTTGCCTTCCCACCTAAACATCAGTTATGAGGACTTTTTCTCT
GCCCTTCGTCAATATGCAGCCTGTGAACAGCGTCTGGGAAAGTAGTGGTCATTGGTTGCA

도면21

GGGGGGCGGAACCAGCCTGCACGGCTGGCTCCGGGTGACAGCCGCGCCCTCGGCCAGGATCTGAGTGATGAGAC
 GTGTCCCACTGAGGTGCCCCACAGCAGCAGGTGTTGAGCATGGGCTGAGAAGCTGGACCCGCCAAAGGGCTGG
 CAGAAATGGGCGCCTGGCTGATTCCTAGGCAGTTGGCGGCAGCAAGGAGGAGAGGCCAGCTTCTGGAGCAGAGC
 CGAGACGAAGCAGTTCTGGAGTGCTGAACGGCCCCCTGAGCCTACCCGCTGGCCACTATGGTCCAGAGGCTG
 TGGGTGAGCCGCTGTGCGGCACCGAAAGCCCAGCTCTTGCTGGTCAACCTGCTAACCTTTGGCCCTGGAGGTGT
 GTTTGGCCGAGGCATCACCTATGTGCCGCTCTGTGCTGGAAGTGGGGGTAGAGGAGAAGTTCATGACCATGGT
 GCTGGGCATTGGTCCAGTGCTGGCCTGGTCTGTGTCCCCTCCTAGGCTCAGCCAGTGACCCTGGCGTGGACGC
 TATGGCCGCGCGGCCCTTCACTGGGCAGTGTCTTGGGCATCCTGCTGAGCCTTTTCTCATCCCAAGGGCCG
 GCTGGCTAGCAGGGCTGCTGTGCCCGGATCCAGGCCCTGGAGCTGGCACTGCTCATCCTGGCGTGGGGCTGCT
 GGACTTCTGTGGCCAGGTGTGCTTCACTCCACTGGAGGCCCTGTCTCTGACCTCTTCCGGGACCCGGACCACTGT
 CGCCAGGCCTACTCTGTCTATGCCCTCATGATCAGTCTTGGGGCTGCCTGGGCTACCTCCTGCCTGCCATTGACT
 GGGACACCAGTGCCCTGGCCCCCTACCTGGGCACCCAGGAGGAGTGCCTCTTTGGCCTGCTCACCTCATCTTCT
 CACTGCGTAGCAGCCACACTGCTGGTGGCTGAGGAGGCAGCGCTGGGCCCAACCGAGCCAGCAGAAGGGCTGTGC
 GCCCCCTCTTGTGCCCCACTGCTGTCCATGCCGGCCCGCTTGGCTTTCCGGAACCTGGGCGCCCTGCTTCCCC
 GGCTGCACCAGTGTGCTGCGCATGCCCGCACCTGCGCCGCTCTTCGTGGCTGAGCTGTGCAGCTGGATGGC
 ACTCATGACCTTACAGCTGTTTTACACGGATTTCGTGGGCGAGGGCTGTACCAGGGCGTGCCAGAGCTGAGCCG
 GGCACCGAGGCCCGGAGACACTATGATGAAGCGTTCGGATGGGCAGCCTGGGGCTGTTCTGCAGTGCGCCATCT
 CCCTGGTCTTCTCTCTGGTTCATGACCAGGCTGGTGCAGCATTCCGGACTCGAGCAGTCTATTTGGCCAGTGTGGC
 AGCTTTCCTGTGGCTGCCGGTGCACATGCCTGTCCCACAGTGTGGCCGTGGTGCAGCTTACAGCCGCCCTCACC
 GGGTTCACCTTCTCAGCCCTGCAGATCTGCCTACACACTGGCCTCCCTCTACCACCGGAGAAGCAGGTGTTCC
 TGCCCAAATACCGAGGGGACACTGGAGGTGCTAGCAGTGAAGCAGCCTGATGACCAGCTTCTGCCAGGCCCTAA
 GCCTGGAGCTCCCTTCCCTAATGGACACGTGGGTGCTGGAGGCAGTGGCCTGCTCCACCTCCACCCGCGCTGTC
 GGGCCCTCTGCCTGTGATGTCTCCGTACGTGTGGTGGTGGGTGAGCCACCGAGGCCAGGGTGGTCCGGGCGGG
 GCATCTGCCTGGACCTCGCATCCTGGATAGTGCCTTCCCTGCTGTCCAGGTGGCCCCATCCCTGTTTATGGGCTC
 CATTGTCCAGCTCAGCCAGTCTGTCACTGCCTATATGGTGTCTGCCCGAGCCCTGGGTCTGGTCCGCAATTTACTTT
 GCTACACAGGTAGTATTTGACAAGAGCGACTTGGCCAAATACTCAGCGTAGAAAACTTCCAGCACATTGGGGTGA
 GGGCCTGCCTCACTGGGTCCAGCTCCCGCTCCTGTTAGCCCACTGGGGCTGCCGGGCTGGCCGCGCAATTTCTGT
 TGCTGCCAAAGTAATGTGGCTCTCTGCTGCCACCCTGTGTGCTGAGGTGCGTAGCTGCACAGCTGGGGCTGGGG
 CGTCCCTCTCCTCTCTCCCCAGTCTCTAGGGCTGCCTGACTGGAGGCCTTCCAAGGGGTTTCAGTCTGGACTTAT
 ACAGGGAGGCCAGAAGGGCTCCATGCACTGGAATGTGGGGACTTGCAGGTGGATTACCCAGGCTCAGGGTTAACA
 GCTAGCCTCCTAGTTGAGACACACTAGAGAAGGGTTTTTGGGAGCTGAATAAACTCAGTCACTGGTTCCTCCATC
 TCTAAGCCCCTTAACCCTGCAGCTTCGTTTAAATGTAGCTCTTGCATGGGAGTTTCTAGGATGAAACACTCCTCCATG
 GGATTTGAACATATGAAAGTTATTTGTAGGGGAAGAGTCTGAGGGGCAACACACAAGAACCAGGTCCCCCAGCC
 CACAGCACTGTCTTTTGTGCTGATCCACCCCTCTTACCTTTTATCAGGATGTGGCCTGTTGGTCTTCTGTTGCC
 ATCACAGAGACACAGGCATTTAAATATTTAACTTATTTATTTAAACAAAGTAGAAGGGAATCCATTGCTAGCTTTTC
 TGTGTTGGTGTCTAATATTTGGGTAGGGTGGGGATCCCCAACAAATCAGGTCCCCGAGATAGCTGGTCAATTGGGC
 TGATCATTGCCAGAATCTTCTTCTCCTGGGTCTGGCCCCAAAATGCCTAACCCAGGACCTTGAAATTTCTACT
 CATCCCAAATGATAATCCAAATGCTGTACCCAAGGTTAGGGTGTGAAGGAAGGTAGAGGGTGGGGCTTCAGGT
 CTCAACGGCTTCCCTAACCCCTCTTCTCTTGGCCAGCCTGGTTCCCCCACTTCCACTCCCCTCTACTCTCT
 CTAGGACTGGCTGATGAAGGCACTGCCAAAATTTCCCTACCCCCAATTTCCCTACCCCCAATTTCCCCAC
 CAGCTCCACAACCCTGTTTGGAGCTACTGCAGGACCAGAAGCACAAGTGCGGTTTCCCAAGCCTTTGCTCCATCTC
 AGCCCCAGAGTATATCTGTGCTTGGGGAATCTCACACAGAACTCAGGAGCACCCCTGCCTGAGCTAAGGGAGG
 TCTTATCTCTCAGGGGGTTTAAAGTCCGTTTGGCAATAATGCTGCTTATTTATTTAGCGGGGTGAATATTTTATA
 CTGTAAGTGAGCAATCAGAGTATAATGTTTATGGTGACAAAATTAAGCCTTCTTATATGTTT

도면22

AACAAAAGCTGGAGCTCCACCGCGGTGGCGGCCGCTCTAGCCCTGGTTCGGCCCACTCTGAAGGTTCAGAATC
 GATAGTGAATTCGTGGGAAGCGCAGCCATGGCTCTGCGGAGGCTGGGGCCCGCTGCTGCTGCCGTGCTC
 GCCGCCGTGGAAGAAACGCTAATGGACTCCACTACAGCGACTGCTGAGCTGGGCTGGATGGTGCATCCTCCATCAG
 GGTGGGAAGAGGTGAGTGGCTACGATGAGAACATGAACACGATCCGCACGTACCAGGTGTGCAACGTGTTGAGTC
 AAGCCAGAAACAACTGGCTACGGACCAAGTTATCCGGCCCGTGGCGCCACCCGATCCACGTGGAGATGAAGTTT
 TCGGTGCGTGACTGCAGCAGCATCCCCAGCGTGCCTGGCTCTGCAAGGAGACCTTCAACCTCTATTACTATGAGG
 CTGACTTTGACTCGGCCACCAAGACCTTCCCCAATGGATGGAGAATCCATGGGTGAAGGTGGATACCATTGCAGC
 CGACGAGAGCTTCTCCAGGTGGACCTGGGTGGCCGCTCATGAAAATCAACACCGAGGTGGGAGCTTCGGACCT
 GTGTCCCGCAGCGGCTTCTACCTGGCTTCCAGGACTATGGCGGCTGCATGTCCCTCATCGCCGTGGGTGCTTCT
 ACCGCAAGTGCCCGCATCATCCAGAATGGCGCCATCTTCCAGGAAACCTGTGGGGGTGAGAGCACATCGCT
 GGTGGCTGCCCGGGGAGTGCATCGCAAATGCGGAAGAGGTGGATGTACCCATCAAGCTCTACTGTAACGGGGAC
 GGCGAGTGGCTGGTGCCTCGGGCGCTGCATGTGCAAAGCAGGCTTCGAGGCGTGGAGAATGCCACCGTCTGCC
 GAGGTTGTCCATCTGGGACTTTCAAGGCCAACCAAGGGGATGAGGCTGTACCCACTGTCCCATCAACAGCCGGAC
 CACTTCTGAAGGGGCCACCAACTGTGTCTGCCCAATGGCTACTACAGAGCAGACCTGGACCCCTGGACATGCC
 TGCACAACCATCCCCTCCGCGCCCCAGGCTGTGATTTCCAGTGTCAATGAGACCTCCCTCATGTGGAGTGGACCC
 CTCCCCTCGACTCCGGAGCCGAGAGGACTTCGTCTACAACATCATCTGCAAGAGCTGTGGCTCGGGCTGGGTGTC
 CTGCACCCGCTGCGGGGCAATGTACAGTACGCCACCGCCAGCTAGGCTGACCGAGCCACGCATTACATCAGT
 GACCTGTGGCCACACCCAGTACACCTTCGAGATCCAGGCTGTGAACGGCGTTACTGACCAGAGCCCTTCTCGC
 CTCAGTTCGCTCTGTGAACATCACCAACAGGCAGCTCCATCGGCAGTGTCCATCATGCATCAGGTGAGCCG
 CACCGTGGACAGCATTACCTGTCTGGTCCCAGCCAGACCAGCCCAATGGCTGTATCCGACTATGAGCTGCAG
 TACTATGAGAAGGAGCTCAGTGTGATACAACGCCACAGCCATAAAAAGCCCAACACAGGTCCCGTGCAGGGCC
 TCAAAGCCGGCCCATCTATGTCTTCCAGGTGCGGGCACGCACCGTGGCAGGCTACGGGCGCTACAGCGGCAAGT
 GTACTTCCAGACCATGACAGAAGCCGAGTACCAGACAAGCATCCAGGAGAAGTGGCCACTCATCATCTCTCG
 GCCGTGCGCTGGTCTTCTCATTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
 CTGACTCGGAGTACACGGACAAGCTGCAACACTACACCAGTGGCCACATGACCCAGGCATGAAGATCTACATCGA
 TCCTTTCACCTACGAGGACCCCAACGAGGCAGTGGGGAGTTTGCCAAGGAAATTGACATCTCTGTGTCAAATT
 GAGCAGGTGATCGGAGCAGGGAGTTTGGCGAGGTCTGCAGTGGCCACCTGAAAGCTGCCAGGCAAGAGAGATCT
 TTGTGGCCATCAAGACGCTCAAGTCCGGGTACACGGAGAAGCAGCGCCGGGACTTCTGTAGCGAAGCCTCCATCAT
 GGGCCAGTTCGACCATCCAACGTCATCCACCTGGAGGGTGTCTGTGACCAAGAGCACACCTGTGTATCATCACC
 GAGTTTCAGGAAATGGCTCCCTGGACTCCTTCTCCGGCAAACAGTGGGAGTTCACAGTTCATCCAGTGTGTGG
 GCATGCTTCGGGGCATCGCAGCTGGCATGAAGTACCTGGCAGACATGAACTATGTTTACCCTGACCTGGCTGCCCG
 CAACATCTCGTCAACAGCAACCTGGTCTGCAAGGTGTGCGACTTTGGGCTCTCACGCTTCTAGAGGACGATACC
 TCAGACCCACCTACACCAGTCCCTGGGCGGAAAGATCCCCATCCGCTGGACAGCCCGGAAGCCATCCAGTACC
 GGAAGTTCACCTCGGCCAGTGTGTGGAGTACGGCATTGTATGTGGGAGGTGATGTCCTATGGGGAGCGGCC
 CTACTGGGACATGACCAACAGGATGTAATCAATGCCATTGAGCAGGACTATCGGCTGCCACCCGCCATGGACTGC
 CCGAGCCCTGCACCAACTCATGTCTGGACTGTTGGCAGAAGGACCGCAACACCGGCCCAAGTTCGGCCAAATTG
 TCAAACGCTAGACAAGATGATCCGCAATCCCAACAGCCTCAAAGCCATGGCGCCCTTCTCTTGGCATCAACCT
 GCCGTGTGAGCCGACGATCCCCGACTACACCAGCTTAAACACGGTGGACGAGTGGCTGGAGGCCATCAAGATG
 GGGCAGTACAAGGAGGCTTCGCCAATGCGGCTTACCTCCTTTGACGTCGTGTCTCAGATGATGATGGAGGACA
 TTCTCCGGTTGGGCTCACTTTGGCTGGCCACCAGAAAAAATCTGAACAGTATCCAGGTGATGCCGGCGCAGAT
 GAACCAGATTCAGTCTGTGGAGGTTTGAATTACCTGCCTCGGCTCACCTCTTCCCAAGCCCGCCCTCTGTG
 CCCCACGTGCCCGCCCTCTGGTGTCTATCCACTGCAGGGCCAGCCACTCGCCAGGAGGCCACGGGCCACGGGAA
 GAACCAAGCGGTGCCAGCCACGAGACGTCACCAAGAAAACATGCAACTCAAACGACGGAAAAAAGGGGAATGGG
 AAAAAAGAAAACAGATCCTGGGAGGGGGCGGAAATACAAGGAATATTTTTAAAGAGGATTCTCATAAGGAAAGC
 AATGACTGTTCTTGGGGGATAAAAAAGGGCTTGGGAGATTTCATGCGATGTGTCCAATCGGAGACAAAAGCAGTT
 TCTCTCCAACCTCCCTTGGGAAGGTGACCTGGCCAGAGCCAAGAAACACTTTTCAAAAAACAAATGTGAAGGGGAG
 AGACAGGGGCCGCCCTTGGCTCCTGTCCCTGTCTCCTCTAGGCTCACTCAACAACCAAGCGCTGGAGGACGG
 GACAGATGGACAGACAGCCACCTGAGAACCCCTTGGGAAAATCTATTCTGCCACCCTGGGCAACAGAGAA
 TTTTCTGTCTTTGGAGAGTATTTTGAATACTCAATGAAAGACACTGTTTCTCTGTTGGCTCACAGGCTGAAA
 GGGCTTTTGTCTCTGGGTGAGGAGAACCGGGGACCCAG

도면23

CGGGAAGCGCAGCCATGGCTCTGCGGAGGCTGGGGCCGCGCTGCTGCTGCTGCCGCTGCTCGCCGCCGTGGAAGA
AACGCTAATGGACTCCACTACAGCGACTGCTGAGCTGGGCTGGATGGTGCATCCTCCATCAGGGTGGGAAGAGGTG
AGTGGCTACGATGAGAACATGAACACGATCCGCACGTACCAGGTGTGCAACGTGTTTGAGTCAAGCCAGAACA
GGCTACGGACCAAGTTTATCCGGCGCGTGGCGCCACCAGCATCCACGTGGAGATGAAGTTTTCCGGTGGTGA
CAGCAGCATCCCCAGCGTGCCTGGCTCCTGCAAGGAGACCTTCAACCTCTATTACTATGAGGCTGACTTTGACTCG
GCCACCAAGACCTTCCCCAACTGGATGGAGAATCCATGGGTGAAGGTGGATACCATTGCAGCCGACGAGAGCTTCT
CCCAGGTGGACCTGGGTGGCCGCTCATGAAAAACAACCCAGGTGCGGAGCTTCGGACCTGTGTCCCGCAGCGG
CTTCTACCTGGCCTTCCAGGACTATGGCGGCTGCATGTCCCTCATCGCCGTGCGTGTCTTACCGCAAGTGCCCC
CGCATCATCCAGAATGGCGCCATCTTCCAGGAAACCCTGTGGGGGTGAGAGCACATCGCTGGTGGCTGCCCGGG
GCAGCTGCATCGCCAAATCGGAAGAGGTGGATGTACCCATCAAGCTCTACTGTAAACGGGGACGGCGAGTGGCTGGT
GCCCATCGGGCGCTGCATGTGCAAAAGCAGGCTTCGAGGCGTGGAGAATGGCACCCTGTGCCGAGGTGTCCATCT
GGGACTTTCAAGGCCAACCAAGGGGATGAGGCTGTACCACCTGTCCCATCAACAGCCGGACCACTTTCTGAAGGGG
CCACCAACTGTGTCTGCCGCAATGGCTACTACAGAGCAGACCTGGACCCCTGGACATGCCCTGCACAACCATCC
CTCCGCGCCAGGCTGTGATTCCAGTGTCAATGAGACCTCCCTCATGTGGAGTGGACCCCTCCCGCGACTCC
GGAGGCCGAGAGGACCTCGTCTACAACATCATCTGCAAGAGCTGTGGCTCGGGCCGGGTGCTGCACCCGCTCG
GGGACAATGTACAGTACGCCACCGCCAGCTAGGCTGACCGAGCCACGCATTTACATCAGTGACCTGTGGCCCA
CACCCAGTACACCTTCGAGATCCAGGCTGTGAACGGGTTACTGACCAGAGCCCTTCTCGCTCAGTTTCGCTCT
GTGAACATCACACCACCAAGCAGGCTCCATCGGCAGTGTCCATCATGCATCAGGTGAGCCGACCCGTTGAGAGCA
TTACCTGTGCTGGTCCCAGCCGACAGCCCAATGGCGTGATCCTGGACTATGAGCTGCAGTACTATGAGAAGGA
GCTCAGTGAGTACAACGCCACAGCCATAAAAAGCCCAACACAGGTACCCGTGACGGCCCTCAAAGCCGGCGCC
ATCTATGTCTTCCAGGTGCGGCACGCAACCGTGGCAGGCTACGGGCGCTACAGCGGCAAGATGTACTTCCAGACCA
TGACAGAAGCCGAGTACCAGACAAGCATCCAGGAGAAGTTGCCACTCATCATCGGCTCCTCGGCCGCTGGCTGGT
CTTCTCATTTGCTGTGGTGTGCATCGCCATCGTGTGTAACAGACGGGGTTTGAGCGTGTGACTCGGAGTACAG
GACAGGTGCAACACTACACCAGTGGCCATGACCCAGGCATGAAGATCTACATCGATCCTTCCACTACGAGG
ACCCCAACGAGGCTGCGGGAGTTTCCAAAGGAAATTGACATCTCCTGTGTCAAAATTGAGCAGGTGATCGGAGC
AGGGGAGTTTGGCGAGGCTGCGAGTGGCCACCTGAAGTGCAGGCAAGAGAGAGATCTTTGTGGCCATCAAGAGC
CTCAAGTGGGCTACACGAGAGAGCAGCGCCGACTTCTGAGCGAAGCCTCCATCATGGCCAGTTCGACCATC
CCAACGTCATCCACTGGAGGTGTGCTGACCAAGAGCACACCTGTGATGATCATCACCAGTTCATGGAGAATGG
CTCCCTGGACTCCTTTCTCGGCAAAAAGTGGGCAGTTACAGTTCATCCAGTGGTGGGCATGCTCGGGGCATC
GCAGCTGGCATGAAGTACCTGGCAGACATGAACATGTTACCCGTGACCTGGCTGCCCGCAACATCCTCGTCAACA
GCAACCTGGTCTGCAAGGTGTGGACTTTGGGCTCTCACGCTTCTAGAGGACGATACCTCAGACCCCACTACAC
CAGTGCCTGGGGGAAAGATCCCATCCGCTGGACAGCCCGGAAGCCATCCAGTACCGGAAGTTACCTCGGCC
AGTGATGTGTGGAGCTACGGCATTGTATGTGGGAGGTGATGTCTATGGGGAGCGGCCCTACTGGGACATGACCA
ACCAGGATGTAATCAATGCCATTGAGCAGGACTATCGGCTGCCACCGCCCATGGACTGCCCGAGCGCCCTGCACCA
ACTCATGTGGACTGTTGGCAGAAGGACCGCAACCACCGCCCAAGTTCCGCCAAATTGTCAACACGCTAGACAAG
ATGATCCGCAATCCCAACAGCTCAAGCCATGGCGCCCTCTCCTCTGGCATCAACCTGCCGCTGTGGACCGCA
CGATCCCCGATACACCAGCTTTAACACAGGTGGACGAGTGGCTGGAGCCATCAAGATGGGGCAGTACAAGGAGAG
CTTCCGCAATGCCGCTTCCACTCCTTTGACGTCGTGTCTCAGATGATGATGGAGGACATTTCTCCGGTTGGGGT
ACTTTGGCTGGCCACCAGAAAAAATCCTGAACAGTATCCAGGTGATGGGGCGCAGATGAACCAGATTCACTGT
TGGAGGTTTGACATTCACCTGCTCGGCTCACCTCTCCTTCCAGCCCGCCCTCTGCCCCAGTGGCCGCTC
CCTGGTGTCTTATCCACTGCAGGGCCAGCCACTCGCCAGGAGGCCACGGGCCACGGGAAGAACCAAGCGGTCCAG
CCACGAGAGCTACCAAGAAAAATGCAACTCAAACGACGGAAAAAAGGGAATGGGAAAAAAGAAAAAGATC
CTGGGAGGGGCGGAAATACAGGAATATTTTTAAAGAGGATTCTCATAAGGAAAGCAATGACTGTCTTTGGCG
GGGATAAAAAAGGGCTTGGGAGATTTCATGCGATGTGTCCAATCGGAGACAAAAGCAGTTTCTCTCCAACCTCCTCT
GGGAGGTGACCTGGCCAGAGCAAGAAACACTTTCAGAAAAACAATGTGAAGGGGAGAGACAGGGCCGCTT
GGCTCTGTCCCTGCTGCTCCTTAGCCCTCACTCAACAACCAAGCGCTGGAGGACGGGACAGATGGACAGACAG
CCACCTGAGAACCCCTCTGGGAAAAATCTATTCTGCCACCACTGGGCAACAGAAAGAAATTTCTGTCTTTGGAG
AGTATTTTAGAAACTCCAAATGAAAGACACTGTTTCTCCTGTTGGCTCACAGGGCTGAAAGGGGCTTTTGTCTCCT
GGGTGAGGAGAACGCGGGGACCCAGAAAGGTGAGCCTTCTGAGGATGGGCAACCCCAAGTCTGCAGCTCCAG
GTACATATCACGCGCACAGCCTGGCAGCCTGGCCCTCCTGGTGGCCACTCCCGCAGCCCTGCCTCGAGGTGCGAC

도면24

CCGCCAGCTCCTTCGGCAATGAACCTTCTCCACCAGCAGCAGCAGCTTCCGCTACGACCGGGAGTTCTCCTCGCACCC
TGCCCGCTTCCCTCATCGTGGCCGAGATCGTTCGGGGCTGCTGGTATGGACGCTTATTGCTGGAAGTGAAGTACTT
CCGGTCCCCGCAATTTGGCTGGGTGATGTTTGTAGCTGATTTTACTGGGTCCCTACCGTCTTCTTCCCTCATTATC
TACATAACAATGACCTACACCAGGATTTCCAGGTGCCCTGGACAACAGTGGGCTGTGCTTTAACCGCCAGTGCAC
TCGTCTTGTACCTCTCTGCGCTGTGTAGATGCATCTCCGCTCTCCCTGAGAGGGACAGTCAACAATTTCAACAG
CTGGCGGCTCATCGTCTTTGCTTCTTGGTCAACATCTGCTACGCTGGAAATACATATTTCAAGTTTTATAGCA
TGGAGATCCAGGACCATACAGTTGATTTACCATTTTGATAATTTAAAGGAAAAAAGGAAGACTCTCACTGTAAA
AACAGCTGTAGGTATAATGTATATTTCCAGAGAATTGTATTTAACTAATTAATGTTTTTATATTCTTAAATTTGC
TCACAAATGTGGTTTGTACAAFTAACCTGGATACTTATTTGCAAGTGTGTGAGCTTATAATGAACCTTAAAGT
ATCTTATTAATGTATTAATGTCTTATAGATCATATTTCTTAGACAAATGTTTAAATAGATAAATTTGCTAATATTG
AGAATGTGTCAAGTTTGTAAACCTAACTTTTAAAGATGCCAGATCTTTTTTGTATTAATGTGCAAAATCCCCAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAA

도면25

GGCCCTTGGCAATGAACTTCTCCACCAGCAGCAGCAGCTTCGCCCTACGACCGGGAGTTCCTCCGCACCTGCCCCGGC
 TTCTCATCGTGGCCGAGATCGTTCTGGGGCTGCTGGTATGGACGCTTATTGCTGGAAGTGAAGTACTTCCGGGTCC
 CCGCATTGGCTGGGTCAATTTGTAGCTGATTTTACTGGGTCCCTCACCGTCTTCTCCTCATATCTACATAAC
 AATGACCTACACCAGGATTCCCAGGTGCCCTGGACAACAGTGGGCCTGTGCTTTAACGGCAGTGCCTTCGTCTTG
 TACCTCTCTGCCGCTGTGTAGATGCATCTTCCGTCTCCCTGAGAGGGACAGTCACAACCTTCAACAGCTGGGGCG
 CCTCATCGTTCTTGCCTTCTGGTACCATCTGCTACGCTGGAATAACATATTTAGTTTTATAGCATGGAGATC
 CAGGACCATAACAGTGATTTACCAAAGGGC

도면26

GGCCCTGCCCTGAAGGCTGGTCACTTGCAGAGGTAACCTCCCCTCTTGACTTCTGGCCAGGGTTTGTGCTGAGCT
 GGCTGCAGCCGCTCTCAGCCTCGCTCCGGGCACGTCGGGCAGCCTCGGGCCCTCTGCCTGCAGGATCATGCCCCAC
 CACCGTGGACGATGTCTGGAGCATGGAGGGAGTTTCACTTTTCCAGAAGCAAATGTTTTCTCTTGGCTCTG
 CTCTCGCTACCTTCGCGCCATCTACGTGGGCATCGTCTTCTGGGCTTCACCCCTGACCACCGCTGCCGGAGCC
 CCGGAGTGGCCGAGCTGAGTCTGCGCTGCCGCTGGAGTCTGCAGAGGAACTGAACTACACGGTGCCGGGCCAGG
 ACCTGCGGGCGAAGCCTCCCCAAGACAGTGTAGGGGCTACGAGGTGGACTGGAACCAGAGCACCTTTGACTGCGTG
 GACCCCTTGGCCAGCCTGGACACCAACAGGAGCCGCTGCCACTGGGCCCTGCCGGGACGGCTGGGTGTACGAGA
 CGCCTGGCTCGTCCATCGTACCAGGTTTTAACCTGGTATGTGCCAACTCCTGGATGTTGGACCTATTCCAGTCACT
 AGTGAATGTAGGATTCCTTATTGGCTCTATGAGTATCGGCTACATAGCAGACAGGTTTGGCCGTAAGCTCTGCCTC
 CTAACCTACAGTCTCATAAATGCTGCAGCTGGAGTTCTCATGGCCATTTCCCAACCTATACGTGGATGTTAATTT
 TTCGCTTAATCCAAGGACTGGTGCAGAAAGCAGGCTGGTTAATAGGCTACATCCTGATTACAGAAATTTGTGGGCG
 GAGATATCGGAGAACAGTGGGATTTTTTACCAAGTTGCCTATACAGTTGGGCTCCTGGTGTAGCTGGGGTGGCT
 TACGCACTTCTCACTGGAGGTGGTGCAGTTCCAGATTGCTCTGCCCACTTCTTCTTCTGCTCTATTACTGGT
 GCATACCTGAGTCTCCCAGGTGGCTGATCTCCAGAAATAAGAAATGCTGAAGCCATGAGAATCATTAAGCACATCGC
 AAAGAAAAATGGAAAATCTTACCCGCTCCCTTCAGCCCTGAGACTTGAAGAGGAAACTGGCAAGAAATTTGAAC
 CCTTCATTTCTTGACTTGGTCAAGAACTCCTCAGATAAGGAAACATACTATGATATTGATGTACAACCTGGTTCCAG
 GCTCTGTGCTCTACCAGGGCCTCATCATGCACATGGGCCTTGCAGGTGACAATATCTACCTGGATTTCTTCTACTC
 TGCCCTGGTTGAATTTCCAGCTGCCTTCATGATCATCTCACCATCGACCCGATCGGACGCCGTTACCCTTGGGCT
 GCATCAAATATGGTTGCAGGGGCAGCCTGTCTGGCCTCAGTTTTTATACCTGGTGTATCAATGGCTAAAAATTA
 TTATCTCATGCTTGGGAAGAATGGGGATCACAATGGCCTATGAGATAGTCTGCCTGGTCAATGCTGAGCTGTACCC
 CACATTCATTAGGAATCTTGGCGTCCACATCTGTTCCCTCAATGTGTGACATTGGTGGCATCATCACGCCATTCCTG
 GTCTACCGGCTCACTAACATCTGGCTTGAGCTCCGCTGATGGTTTTTCGGCGTACTTGGCTTGGTTGCTGGAGGTC
 TGGTGTGTTGCTTCCAGAAACTAAAGGGAAAGCTTTGCCTGAGACCATCGAGGAAGCCGAAAAATATGCAAAGACC
 AAGAAAAATAAAGAAAAGATGATTTACCTCCAAGTTTCCAGAACTAGACATTCCATTGAACTAAGAGAGAGACCG
 TTGCTGCTGTATGACCTAGCTTTGATGGCAGCAAGACCAAAAGTAGAAATCCCTGCACTCATCAAAAGCCATA
 CAACTCAACAAACTTACCCCTGAGCCCTATCAACCTAGGTCTACAGCCAGTGGAGTCTATTGTACTGTGGAAA
 AATACCATGGGACCAGATCCTGCCAAATTTCTCCAGCTCACTTTATTCTCAGCATTCCTAGGACATTGGACATTG
 GTTTTCTGGAGGTTTTTTTTCCGATCTTTGTATTTTTTAAATTTGATTCTTTCTTTGCAATGCTAGCAACCAG
 AATACATAGGGAACTGTGGGCTAGGCAANAAATAGAAAAAGTGTGAAAAACAGTAAAGTTGGGAGAGGAGCAT
 CTATTTTCTTAAAGAAATAAACACCNAAAACAAAAA

도면27

GCCCTTCTCCTGCCTGCAGGATC**ATG**CCCACCACCGTGACGATGTCCTGGAGCATGGAGGGGAGTTTCACTTTTT
 CCAGAAGCAAATGTTTTTCTTGGCTCTGCTCTCGGCTACCTTCGCGCCCATCTACGTGGGCATCGTCTTCTCTG
 GGCTTACCCCTGACCACCGCTGCCGGAGCCCCGGAGTGGCCGAGCTGAGTCTGCGCTGCGGCTGGAGTCTCTGCAG
 AGGAAC**TGA**ACTACACCGTGCCTGGGCCAGGACCTCGGGCGAAGCCTCCCAAGACAGTGTAGGCGCTACGAGGT
 GGACTGGAACCAGAGCACCTTCGACTGCGTGACCCCTGGCCAGCCTGGACACCAACAGGAGCCGCTGCCACTG
 GGCCCTGCCGGGACGGCTGGGTGTACGAGACGCCCTGGCTCGTCCATCGTACCAGT**TAA**CTTGGTATGTGCCA
 ACTCCTGGATGTTGGACCTATTCCAGTCA**T**CGTGAATGTAGGAT**TCT**TATTGGCTCTATGAGTATCGGCTACAT
 AGCAGACAGGTTTGGCCGTAAGCTCTGCCTCCTAACTACAGTCTCATAAAATGCTGCAGCTGGAGTTCTCATGGCC
 ATTTCCCAACCTATACGTGGATGTTAATTTTTCGCTTAATCCAAGGACTGGTCAGCAAAGCAGGCTGGTTAATAG
 GCTACATCCTGATACAGAA**TTT**GTGGCGGAGATATCGGAGAACAGTGGGGATTTTTACCAAGTTGCCTATAC
 AGTTGGGCTCCTGGTGCTAGCTGGGGTGGCTTACGCACTTCTC**ACT**GGAGGTGGTTGCAGTTACAGTTTCTCTG
 CCCA**ACT**TCTTCTTCTGCTCTATTACTGGTGCATACCTGAGTCTCCAGGTGGCTGATCTCCAGAAATAAGAA**TG**
 CTGAAGCCATGAGAATCATTAAGCACATCGCAAAGAAAATGGAAAATCTCACC**CG**CTCCCTCAGCGCTGAG
 ACTTGAAGAGGAACTGGCAAGAAATGAACCTTCA**TTT**CTGACTTGGTCAAGAACTCCTCAGATAAAGGAAACAT
 ACTATGATATTGATGTACA**ACT**GGTTACGAGCTCTGTGCTTACCAGGGCTCATATGCACATGGGCCTTGCAG
 GTGACAATATCTACCTGGATTTCTTACTCTG**CC**TGGTTGAATTTCCAGCTGCCTT**CAT**GATCATCTCACCAT
 CGACCGCATCGAGCGCGTTACCTTGGGCTGCATCAAATATGGTTGCAGGGGAGCCTGTCTGGCTCAGTTTTT
 ATACCTGGTGATCTACAATGGCTAAAAT**TAT**ATCTCATGCTTGGGAAGAA**TGG**GGATCACAATGGCC**TAT**GAGA
 TAGTCTGCCTGGTCAATGCTGAGCTGTACCCACAT**TCA**TAGGAATCTTGGCGTCCACATCTGTTCTC**CA**ATGTG
 TGACATTTGGTGGCATCATCACGCCAT**CT**GGTCTACCGGCTCACTAACATCTGGCTT**GAG**CTCCGCTGATGGTT
 TTCGGCGTCTTGGCTTGGTTGCTGGAGTCTGGTCTGTGCTTCCAGAACTAAAGGGAAAGCTTGGCTGAGA
 CCATCGAGGAAGCCGAAAATATGCAAAGACCAAGAAAATAAAGAAAAGATGATTTACCTCCAAGTT**CAG**AACT
 AGACATTCATTGAAC**TA**AGAAGAGAGACCGTTGCTGCTGTATGACAAGGGC

도면28

CGGGCCAGGTTTTCCAGGCTCGGCCCGCCCTCCATCCAGCACCTGCGGAGGGAGCGCTGACC**ATG**GCTCCCTGGC
 CTGAATTGGGAGATGCCAGCCCAACCCGATAAGTACCTCGAAGGGGCCGAGGT**CAG**CAGCCACTGCCCTGA
 TAAAAGCAAAGAGACCAACAAACAGATAACACTGAGGCACCTGTA**CCA**AGATTGA**ACT**TCTGCGCTCCTACTCC
 ACGGCTACACTGATAGATGAGCCACTGAGGTGGATGACCCCTGGAACCTACC**CA**CTTTCAGGACTCGGGGATCA
 AGTGGTCAGAGAGACACCAAAGGGAAGAT**TCT**GT**TTCT**CCAAGGATGGGAGATTGATTTACTTCTCGG
 ATTTCTCTACTTTTTCGTGTGCTCCCTGGATATCTTAGTAGCGCCTTCCAGCTGGTTGGAGGAAAATGGCAGGA
 CAGTTCTT**CAG**CAACAGCTCTAT**TAT**GTCCAACCC**TTT**GT**TTGG**GGCTGGTGATCGGGGTGCTGGTGACCGTCTTGG
 TGCAGAGCTCCAGCACCTCAACGTCCATCGTTGT**CAG**CATGGTGTCTCTT**CAT**TGCTCACTGTTCCGGCTGCCAT
 CCCCATTATCATCGGGGCCAACAT**TG**GAACGTCAAT**CA**CAACACTAT**TTG**TTGCGCTCATGCAGTGGGAGATCGG
 AGTGAGTT**CAG**AAGAGCTTTTGCAGGAGCCACTGTCCATGACTTCT**CA**ACTGGCTGTCCGTGTTGGTGCTT**GC**
 CCGTGGAGGTGGCCACCCAT**TAC**CTCGAGATCATAACCCAGCTTATAGTGGAGAGCTT**CA**CTTCAAGAA**TGG**GAGA
 AGATGCCCCAGATCTTCTGAAAGT**CAT**CACTAAGCCCTT**CA**CAAAGCTCATTG**TCC**AGCTGGAT**AAA**AGTTATC
 AGCCAAATTGCAATGAACGATGAAAAGCGAAAACAAGAGTCTTGT**CA**AGATTTGGTGCAA**ACT**TTTTACCAACA
 AGACCCAGATTAACGTCACTGTTCCCTCGACTGCTAACTGCACCTCCCTTCCCTCTGTTGGACGGATGGCATCCA
 AA**ACT**GGACCATGAAGAA**TGT**GACCTACAAGGAGAA**CAT**CGCCAAATGCCAGATATCTTTGTGAATTTCCACCTC
 CCGGATCTTGTGTGGGCCACCATCTTGTCTAT**ACT**CTCCCTGCTGGTCTCTGTTGGTTGCCTGATCATGAT**TGT**CA
 AGATCCTGGGCTCTGTGCTCAAGGGGAGGTGCGCACTGT**CAT**CAAGAAGACCATCAACACTGATTTCCCTTTCC
 CTTTGCATGGTTGACTGGCTACCTGGCCATCCTCGTGGGGCAGGCATGACCT**CAT**CGTACAGAGCAGCTCTGTG
 TTCAGTTCGGCTT**GAC**CCCCCTGAT**TG**GAATCGGCGTGATA**ACC**ATTGAGAGGGCTTATCCACTCAGCTGGGCT
 CCAACATCGGCACCACCACCACCGCCATCCTGGCCGCTTAGCCAGCCCTGGCAATGCAT**TG**AGGAGTTCACTCCA
 GATCGCCCTGTGCCACTTTTCTTCAACATCTCCGGCATCTT**GCT**GTGGTACC**CG**ATCCCGTTCACTCGCCTGCC
 ATCCGCATGGCCAAAGGGCTGGGCAACATCTCTGCCAAGTATCGCTGGTT**CG**CGTCTTCTACCTGATCATCTTCT
 TCTTCTGATCCCGT**GAC**GGTGT**TT**GGCCCTCTCGCTGGCCGGCTGGCGGGTGTGGTTGGTGTGGGGT**TTCC**CGT
 CGTCTT**CAT**CATCATCCTGGTACTGTGCCTCCGACTCTG**CAG**TCTCGCTGCCACGGCTCCTGCCGAGAACTC
 CAGA**ACT**GGA**ACT**TCTTCCGCTGTGGATGCGCTCGCTGAAGCCCTGGGATGCCGCTCTCCAAGTT**CAC**CGGCT
 GCTTCCAGATGCGCTGCTACTGCTGCCCGTGTGCTGCCCGCGTGTGCTTGTG**TGT**GGCTGCCCAAGT**G**
 CTGCCGTGCAGCAAGTGTGCGAGGACTTGGAGGAGCGCAGGAGGGGCAGGATG**TCC**CTGTCAAGGCTCCTGAG
 ACCTTTGATAACATAAC**CAT**TAGCAGAGAGGCTCAGGGT**GAG**GTCCCTGCCTCGACTCAAAGACCGAATGCACGG
 CCTT**GTA**GGGGACGCCCCAGAT**TGT**CAGGGATGGGGGATGGTCTT**GAG**TTTTGCATGCTCTCTCCCTCCCACT
 TCTGCACCCTT**CAC**CACTCGAGGAGAT**TG**CTCCCAT**TAG**CGAATGAAAT**TG**ATGCAGTCTTAAAAA

도면29

CAGCCCAGCACCTGCGGAGGGAGCGCTGACCATGGGCTCCCTGGCCTGAATTGGGAGATGCCAGCCCAACCCCGAT
AAGTACCTCGAAGGGGCCGAGGTCAGCAGCCACTGCCCCGATAAAAAGCAAAGAGACCAACAAAACAGATAACA
CTGAGGCACCTGTAACCAAGATTGAACCTTCTGCCGCTCTACTCCACGGCTACACTGATAGATGAGCCACTGAGGT
GGATGACCCCTGGAACCTACCCACTCTTCAGGACTCGGGGATCAAGTGGTCAGAGAGAGACACCAAGGGGAGATT
CTCTGTTTCTTCCAAGGGATTGGGAGATTGATTTTACTTCTCGGATTTCTCTACTTTTTCTGTGTGCTCCCTGGATA
TTCTTAGTAGCCCTTCCAGCTGGTTGGAGGAAAATGGCAGGACAGTTCTTCAGCAACAGCTCTATTATGTCCAA
CCCTTTGTTGGGGCTGGTATCGGGGTGCTGGTGACCGTCTTGGTGACAGACTCCAGCACCTCAACGTCATCGTT
GTCAGCATGGTGTCTCTTTCATTTGCTCACTGTTCCGGCTGCCATCCCCATTATCATGGGGGCCAACATTGGAACGT
CAATCACCACACTATTGTTGCGCTCATGCAGGTGGGAGATCGGAGTGAGTTCAGAAGAGCTTTTGCAGGAGCCAC
TGTCCATGACTTCTTCAACTGGCTGTCCGTGTTGGTGTCTTTGCCCGTGGAGGTGGCCACCCATTACCTCGAGATC
ATAACCAGCTTATAGTGGAGAGCTTCCACTTCAAGAAATGGAGAAGATGCCCCAGATCTTCTGAAAGTCATCACTA
AGCCCTTACAAAAGCTCATTGTCCAGCTGGATAAAAAAGTTATCAGCAAATTGCAATGAACGATGAAAAAGCGAA
AAACAAGAGTCTTGTCAAGATTTGGTGCAAAACTTTTACCACAAAGACCCAGATTAACGTCACCTGTCCCTCGACT
GCTAACTGCACCTCCCTTCCCTCTGTGGACGGATGGCATCCAAAAGTGGACCATGAAGAATGTGACCTACAAGG
AGAACATCGCCAAATGCCAGCATATCTTTGTGAATTTCCACCTCCCGATCTTGTGTGGGCACCATCTTGTCTCAT
ACTCTCCCTGCTGGTCCCTGTGGTTGCCGTGATCATGATTGTCAAGATCCTGGGCTCTGTGTCTAAGGGGCAGGTC
GCCACTGTATCAAGAAGACCATCAACACTGATTTCCCTTTCCCTTTGTCATGGTTGACTGGCTACCTGGCCATCC
TCGTCCGGGCAGGCATGACCTTTCATCGTACAGAGCAGCTCTGTGTTACGTCGGCCTTGACCCCTGATTGGAAT
CGGCGTGATAAACCAATTGAGAGGGCTTATCCACTCAGCTGGGCTCCAAACATCGGCACCACCACCCAGCCATCCG
GCCGCTTAGCCAGCCCTGGCAATGCATTGAGGAGTTCACTCCAGATCGCCCTGTGCCACTTTTTCTTCAACATCT
CCGGCATCTTGTGTGGTACCCGATCCCGTTCACTCGCCTGCCATCCGCATGGCCAAAGGGCTGGGCAACATCTC
TGCCAAAGTATCGCTGGTTCGCCGCTTCTTACCTGATCATCTTCTTCTCTCTGATCCCGCTGACGGTGTGGCCCTC
TCGCTGGCCGGCTGGCGGGTGTGGTGGTGTGGGGTTCCTGCTCTTCAATCATATCCTGGTACTGTGCCTCC
GACTCCTGCAGTCTCGCTGCCACGCGTCTGCCGAAGAACTCCAGAATGGAACCTTCTGCCGCTGTGGATCGG
CTCGCTGAAGCCCTGGGATGCCGTGCTCTCAAGTTCCAGGCTGCTTCAGATGCGCTGCTGTGCTGCTGTCGCCG
GTGTGCTGCCGCGCTGCTGCTTGTGTGGTGTGCCCAAGTGTGCCGCTGCAGCAAGTGTGCTGCGAGGACTTGG
AGGAGGCGCAGGAGGGCAGGATGTCCCTGTCAAGGCTCCTGAGACCTTTGATAACATAACCATTAGCAGAGAGGC
TCAGGTTGAGTCCCTGCTCGGACTCAAGACCGAATGCACGGCCTTGTAGGGGACGCCCCAGATTGTGAGGGAT
GGGGGATGGTCTTGAATTTGTCATGCTCTCTCCCTCCCACTTCTGCACCTTTTACCACCTCGAGGAGATTTG
CTCCCATTAGCGAATGAAATGTATGCAGTCTACCTAACCTCGAATCCCTTTGGCTGGTGGGTAGGCCCTGCAGGG
CACTTTTATTTCAACCCATGGCTCCATGACTTTTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAA

도면30

GGCGTGGGAGCTGCCTAGGCCGGGCCCTGCCAGGGAGCAAGTCTGCATCGCAGAGGCCAGGGCAGAGTGGCTCCTC
ACAGCCTGAAGTCTCATCTTCTGCACGGGCCAGCCAGGCCAGCACAGAGGCCAGGGCAGCAGTGCACACAGGTC
CCCGGGACCCACCATGTGGAGCGGATGGTGGCTGTGGCCCTTGTGGCCGTCTGCACTGCAGACTTCTTTGCGG
ACGAGGCAGAGAGGATCATGAGGGACTCCCTGTCAATTGATGGGCACAATGACCTCCCTGGCAGCTGTGGATAT
GTTCAACAACCGGCTGCAGGACGAGAGGGCCAACTGACCACCTTGGCCGGCACACACCAACATCCCCAAGCTG
AGGGCCGGCTTTGTGGGAGGCCAGTTCTGGTCCGTGTACACGCCCTGCGACACCCAGAACAAGACGCGGTGCGGA
GGACGCTGGAGCAGATGGACGTGGTCCACCGCATGTGCCGGATGTACCCGGAGACCTTCTGTATGTACCAGCAG
TGCAGGCATTCGGCAGGCCCTCCGGGAAGGAAGGTGGCCAGCCTGATCGGCGTGGAGGGCGGCCACTCCATTGAC
AGCAGTTTGGGCGTCTGCGGGCACTCTATCAGCTGGGCATGCGGTACCTGACCTCACCCACAGCTGCAACACGC
CCTGGGCTGACAACCTGGCTGGTGGACACGGGAGACAGCGAGCCCAAGAGCCAAAGGCTTGTACCCCTTTGGGCAGCG
TGTGGTGAAGGAGCTGAACCGTCTGGGGTCTCATCGACTTGGCTCACGTGTCTGTGGCCACCATGAAGGCCACC
CTGCAGCTGTCCAGAGCCCGTCACTTTCAGCCACTCCTCGGCCTACAGCGTGTGCGCAAGCCGGCAGCAGTGC
CTGACGACGCTCTGAGGCTGGTGAACAGACAGACAGCCTGGTGTGGTGAACCTTCTACAACAATTACATTTCTCTG
CACCACAAGGCCAACCTGTCCCAAGTGGCCGACCATCTGGATCACATCAAGGAGGTGGCAGGAGCCAGAGCCGTG
GGTTTTGGTGGGACTTTGATGTTGTTCCAAGGTCCCTGAGGGGCTGGAGGACGCTCTCAAGTATCCAGACCTGA
TCGCTGAGCTGCTCAGGAGGAACCTGGACGAGGGCGGAGGTCAAGGGCGCACTGGCTGACAACCTGCTGAGGGTCTT
CCAGGCTGTGGAACAGGCCAGCAACCTCACACAGGCTCCCGAGGAGGAGCCATCCCGCTGGACCAGCTGGGTGGC
TCCCTGACGACCCATTACGGCTACTCCTCTGGGGCTTCCAGCCTCCATCGCCACTGGGGCTCCTGTGGCCCTCC
TCGCTCCCTGGTCTCTGTCTGTCTCTCTCTGTAACCTGGGAGACCAGAGTCCCTTTAGGGTTCCCGGAGCTC
CGGGAAGACCCGCCATCCAGGACTCCAGATGCCAGGAGCCCTGTGCCACATGCAAGGACCAGCATCTCTGTA
GAGGACGCTGGGCTTACCTGGGGGCGAGGATGCTGGGGACAGTTCAGGACACACACAGTAGGCCCGCAATAA
AAGCAACACCCCTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면31

CATCTAAAGCCTCCTCAGCCTTCTGAGTCAGCCTGAAAGGAACAGGCCGAAGCTGCTGTATGGGCTCTACTGCCAGT
GTGACCTCACCTCTCCAGTCACCCCTCCTCAGTTCAGCTATGAGTTCCCTGCAACTTCACACATGCCACCTTTGT
GCTTATGGTATCCCAGGATTAGAGAAAGCCATTCTGGGTTGGCTTCCCCCTCCTTTCCATGTATGTAGTGGCA
ATGTTGGAAACTGCATCGTGGTCTTCATCGTAAGGACGGAACGCAGCCTGCACGCTCCGATGTACCTCTTCTCT
GCATGCTTGCACTGACCTGGCCTTATCCACATCCACCATGCCTAAGATCCTTGCCCTTTTCTGGTTTGATT
CCGAGAGATTAGCTTTGAGGCCGTGCTTACCCAGATGTTCTTATTCATGCCCTCTCAGCCATTGAATCCACCATC
CTGCTGGCCATGGCCTTTGACCGTTATGTGGCCATCTGCCACCCACTGCGCCATGCTGCAGTGTCAACAATACAG
TAACAGCCCAGATTGGCATCGTGGCTGTGGTCCGCGGATCCCTCTTTTTTTTCCCACTGCCTCTGCTGATCAAGCG
GCTGGCCTTCTGCCACTCCAATGTCTCTCGACTCCTATTGTGTCCACCAGGATGTAATGAAGTTGGCCTATGCA
GACACTTTGCCAATGTGGTATATGGTCTTACTGCCATTCTGCTGGTCATGGGCGTGGACGTAATGTTTCATCTCCT
TGTCTATTTCTGATAATACGAACGGTTCTGCAACTGCCTTCCAAGTCAGAGCGGGCCAAGGCCCTTTGGAACCTG
TGTGTCACACATGGTGTGGTACTCGCCTTCTATGTGCCACTTATTGGCCTCTCAGTTGTACACCGCTTTGGAAC
AGCCTTCATCCCATTTGTGCGTGTGTGTCATGGGTGACATCTACCTGCTGCTGCCTCCTGTCATCAATCCCATCATCT
ATGGTGCCAAAACCAAACAGATCAGAACACGGGTGCTGGCTATGTTCAAGATCAGCTGTGACAAGGACTTGCAGGC
TGTGGGAGGCAAGTGAACCTTAACTACTACTTCTCCTTATCTTTATTGGCTTGATAAACATAATTTTCTAACA
CTAGCTTATTTCCAGTTGCCCATTAAGCACATCAGTACTTTCTCTGCTGGAATAGTAACTAAAGTATGGTACAT
CTACCTAAAGGACTATTATGTGGAATAATACATACTAATGAAGTATTACATGATTTAAAGACTACAATAAAACCAA
ACATGCTTATAACATTAAGAAAAACAATAAGATACATGATTGAAACCAAGTTGAAAAATAGCATATGCCCTTGGAG
GAAATGTGCTCAAATTACTAATGATTTAGTGTGTTGCCCTACTTCTCTCTCTTTTTCTTTCTTTTTTTTTTATTA
TGGTTAGCTGTACATACAACCTTTTTTTTTTTTGGAGATGGGGTCTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAGACCCCTGTC
TCAAAGCATAAAATGGAATAACATATCAAATGAAACAGGAAAATGAAGCTGACAATTTATGGGAGCCA

도면32a

CACACATACGCACGCACGATCTCACTTCGATCTATACACTGGAGGATTA AAAACAAAACAAAACAAAACATTTCC
 TTCGCTCCCTCCCTCTCCACTCTGAGAAGCAGAGGAGCCGCACGGCAGGGCCGCAGACCGTCTGGAAATGCG
 AATCCTAAAGCGTTTCTCGCTTGCAATCAGCTCCTCTGTGTTTGCCGCTGGATTGGGCTAATGGATCTACAGA
 CAACAGAGAAAACCTTGTTGAGAGATTGGCTGGTCTATACAGGAGCACTGAATCAAAAAATTTGGGGAAAGAAAT
 ATCCAACATGTAATAGCCAAAAAATCTCCTATCAATATTGATGAAGATCTTACACAAGTAAATGTGAATCTTAA
 GAACTTAAATTTGAGGTTGGGATAAAACATCATTGGAAAACACATTCATTATAACTGGGAAAACAGTGGAA
 ATTAATCTCACTAATGACTACCGTGTGAGCGAGGAGTTTTCAGAAATGGTGTTTAAAGCAAGCAAGATACTTTTC
 ACTGGGAAAATGCAATATGTCATCTGATGGATCAGAGCATAGTTTGAAGGACAAAAATTTCCACTTGAGATGCA
 AATCTACTGCTTTGATGCGGACCGATTTTCAAGTTTGGAGGAGCAGTCAAAGGAAAAGGAAAGTTAAGAGCTTTA
 TCCATTTTGTGTTGAGGTTGGGACAGAAGAAAATTTGGATTTCAAAGCGATTATTGATGGAGTCAAAGTGTAGTCT
 GTTTTGGGAAAGCAGGCTGCTTTAGATCCATTCATACTGTGAACCTTCTGCCAAACTCAACTGACAAGTATTACAT
 TTACAATGGCTCATTGACATCTCCTCCCTGCACAGACACAGTTGACTGGATTGTTTTAAAGATACAGTTAGCATC
 TCTGAAAGCCAGTTGGCTGTTTTTGTGAAATCTTACAATGCAACAATCTGGTTATGTCATGCTGATGGACTACT
 TACAAAACAATTTTCGAGAGCAACAGTACAAGTTCTCTAGACAGGTTTCTCATACTAGGAAAAGGAAAGAT
 TCATGAAGCAGTTTGTAGTTGAGAACCAGAAAATGTTGAGGCTGACCCAGAGAATTAACCAGCCTTCTGTTTACA
 TGGGAAAGACCTCGAGTCTTTATGATACCATGATTGAGAAGTTGCAAGTTTGTACCAGCAGTTGGATGGAGAGG
 ACCAAACCAAGCATGAATTTTTCAGAGATGGCTATCAAGACTTGGGTCTATTCTCAATAAATTTGCTACCCAAAT
 GAGTTATGTTCTCAGATAGTAGCCATATGCACTAATGGCTTATATGAAAATACAGCGCAACTGATTGTCGAC
 ATGCCACTGATAATCCTGAACTTGATCTTTTCCCTGAATTAATTTGAACTGAGAAAATAATCAAGGAGGAGGAAG
 AGGGAAAAGACATTGAAGAAGGCGCTATTGTGAATCCTGGTAGACAGTGTACAAAACCAATCAGGAAAAGGA
 ACCCCAGATTTCTACCAACACACTACAATCGCATAGGGACGAAAATAAATGAAAGCCAAAGACTAACCGATCCCA
 ACAAGAGGAAGTGAATTTCTGAAAGGGTGATGTTCCCAATACATCTTTAAATTTCCACTTCCCAACCAGTCACTA
 AATTAGCCACAGAAAAGATAITTCCTTGACTTCTCAGACTGTGACTGAACTGCCACCTCACACTGTGGAAGGTAC
 TTCAGCCTCTTTAAATGATGGCTCTAAAACCTGTTCTTAGATCTCCACATATGAACCTGTCGGGACTGCAGAACTC
 TTAATACAGTTTCTATAACAGAATATGAGGAGGAGGTTTATTGACCAGTTTCAAGCTTGATACTGGAGCTGAAG
 ATTTCTCAGGCTCCAGTCCCGCACTTCTGCTATCCCATTCATCTCTGAGAACATATCCCAAGGGTATATATTTTC
 CTCGAAAACCCAGAGACAATAACATATGATGTCCTTATACCAGAATCTGCTAGAAAATGCTTCCGAAGATTCAACT
 TCATCAGGTTGAGAAGAATCACTAAAGGATCCTTCTATGGAGGGAAAATGTTGGTTTCTTAGCTCTACAGACATA
 CAGCACAGCCCGATGTTGGATCAGGACAGAGAGCTTTCTCCAGACTAATTACACTGAGATACGTTGATGAATC
 TGAGAAGACAAACAGTCTTTTTCGACAGCCAGTGTATGACAGGTCCTCAGTTACAGATCTGGAAATGCCA
 CATTAATCTACCTTTGCTACTTCCCAACTGAGGTAACACCTCATGCTTTTACCCTCCTCCAGACAACAGGATT
 TGGTCTCCACGGTCAACGTGGTATACTCGCAGACAACCAACCGGTATAACAATGGTGAGACACCTCTTCAACCTTC
 CTACAGTAGTGAAGTCTTTCTTAGTACCCCTTTGTTGCTTGACAATCAGATCCTCAACACTACCCCTGCTGCT
 TCAAGTAGTGATTCGGCTTGCATGCTACGCTGATTTTCCAGTGTGATGTTCAATTTGAATCCATCCTGCTCT
 CCTATGATGGTGCACCTTTGCTTCCATTTTCTCTGCTTCTCAGTAGTGAATTTGTTCCGCTATGCAATACAGT
 TTCTCAATCCTTCCACAAGTTACTTCACTACCGAGAGTGATAAGGTGCCCTTGCATGCTTCTCTGCCAGTGGCT
 GGGGTFGATTTGCTATTAGAGCCAGCCTTGTCTAGTATTCTGATGCTGTCCACTACTCATGCTGCTTCCAGAGA
 CGCTGGAAATTTGGTAGTGAATCTGGTGTCTTTATAAAAACGCTTATGTTTTCTCAAGTTGAACCCAGCAGTGA
 TGCCATGATGATGCACGTTCTTCCAGGCTGAACTTCTTATGCTTGTCTGATAATGAGGGCTCCCAACACATC
 TTCAGTGTCTTACAGTTCTGCAATACCTGTGCATGATTCTGTGGGTGTAACCTTATCAGGGTTCCCTTATTGCG
 GCCCTAGCCATATAACCAATACCTAAGTCTTCGTTAATAACCCCAACTGCATCATTACTGCAGCCTACTCATGCCCT
 CTCTGGTATGAGGAAATGGTCTGGAGCCTTCTGATAGTGAATTTCTTTTACCTGACACAGATGGGCTGACAGCC
 CTTAAACATTTCTTACCTGTTTCTGTAGTGAATTTACATATAACAACATCTGTGTTTGGTGTGATAATAGGGCC
 TTTCTAAAAGTGAATAATATATGGAATGAGACTGAACTGCAAAATCTCTTTTCAATGAGATGTTTACCCTTC
 TGAAGCACAGTCAATGCCAACATGATGATAATGTAATAAGTTGAATGCGTCTTTACAAGAAACCTCTGTTTCC
 ATTTCTAGCACCAAGGGCATGTTTCCAGGCTCCTTGCTCATACCACCACTAAGGTTTGTGATCATGAGATTAGTC
 AAGTTCCAGAAAATAAATTTTCAAGTTCAACCTACACATACTGTCTCTCAAGCATCTGGTGACACTTCGCTTAAACC
 TGTGCTTAGTGCAACTCAGAGCCAGCATCCTCTGACCTGCTTCTAGTGAATGTTATCTCTTCAACTCAGCTC
 TTATTTTATGAGACCTCAGCTTCTTTTAGTACTGAAGTATGCTACAACCTTCTTCCAGGCTTCTGATGTTGACA
 CCTTGTCTAAAACCTGTTCTTCCAGCTGTGCCAGTGTCCAATATTGGTTGAAACCCCAAGTTGATAAAATTAG

도면32aa

TTCTACAATGTTGCATCTCATTGTATCAAATCTGCTTCAAGTGAAAACATGCTGCACCTACATCTGTACCAGTT
 TTTGATGTGTCGCTACTTCTCATATGCACTCTGCTTCACTTCAAGGTTTGACCATTTCTATGCAAGTGAGAAAT
 ATGAACAGTTTTGTAAAAAGTGAAAGTTCCCAACAGTGGTACCTTCTTTGTACAGTAATGATGAGTTGTTCCA
 AACGGCCAATTTGGAGATTAACCAGGCCATCCCAAAAAGGAAGGCATGATTTGCTACACCTGTTTTATCAAT
 GATGAACATTAATAACACTAATAAATAAGCTTATACATTTCCGATGAAAATTTAACCTCCACAAAAGTTCTGTTA
 CTGGTAAGGTATTGCTGGTATTTCAACAGTTGCTTCTGATACATTTGTATCTACTGATCATCTCTTCTTATAGG
 AAATGGGCATGTTGCCATTACAGCTGTTTCTCCCAACAGAGATGGTTCTGTAACTCAACAAAGTTGCTGTTTCT
 TCTAAGGCAACTTCTGAGCTGAGTCATAGTGCCAAATCTGATGCCGTTTGTAGGGTGGTGGTGAAGATGGTGACA
 CTGATGATGATGGTGTGATGATGATGACAGAGATGATGATGGCTTATCCATTATAAGTGTATGTCATGCTCATC
 CTATAGAGAATCACAGGAAAAGGTAATGAA

도면32b

TGATTCAGACACCCACGAAAACAGTCTTATGGATCAGAATAATCCAATCTCATACTCACTATCTGAGAATTTGAA
 GAAGATAATAGAGTCAACAAGTGTATCTCAGACAGTCAAACCTGGTATGGACAGAAGTCTGGTAAATCACCATCAG
 CAAATGGGCTATCCCAAAGCACAATGATGGAAAAGAGGAAAATGACATTCAGACTGGTAGTGCTCTGCTTCTCT
 CAGCCCTGAATCTAAAGCATGGGCAGTTCTGACAAGTATGAAGAAAGTGGATCAGGGCAAGGTACCTCAGATAGC
 CTTAATGAGAATGAGACTTCCACAGATTTCACTTTTGCAGACACTAATGAAAAAGATGCTGATGGGATCCTGGCAG
 CAGGTGACTCAGAAAATACTCCTGGATTCCACAGTCCCAACATCATCTGTTACTAGCGAGAACTCAGAAGTGT
 CCACGTTTCAGAGGCAGAGGCCAGTAATAGTAGCCATGAGTCTCGTATTGGTCTAGCTGAGGGGTTGGAATCCGAG
 AAGAAGGCAGTTATACCCCTTGTGATCGTGTGAGCCCTGACTTTTTATCTGTCTAGTGGTTCTTGTGGGTATTCTCA
 TCTACTGGAGGAAATGCTTCCAGACTGCACACTTTTACTTAGAGGACAGTACATCCCTAGAGTTATATCCACACC
 TCCAACACCTATCTTTCCAATTTAGATGATGTCGGAGCAATCCAATAAAGCACTTTCCAAAGCATGTTGCAGAT
 TTACATGCAAGTAGTGGGTTTACTGAAGAATTTGAGACACTGAAAGAGTTTACCAGGAAGTGCAGAGCTGTACTG
 TTGACTTAGGTATTACAGCAGACAGCTCCAACCAGCAGACAACAAGCAAGAATCGATACATACATCGTTCGTTGC
 CTATGATCATAGCAGGGTTAAGCTAGCAGACTTGTGAAAAGGATGGCAAACAGACTGATTATATCAATGCCAAT
 TAGTTGATGGCTACAACAGACAAAAGCTTATATTGCTGCCAAGGCCACTGAAATCCACAGCTGAAGATTTCT
 GGAGAATGATATGGGAACATAATGTGGAAGTTATTGTCATGATAACAAACCTCGTGGAGAAAGGAAGGAGAAAATG
 TGATCAGTACTGGCCTGCCGATGGGAGTGGAGTACGGGAACCTTCTGGTCACTCAGAAGAGTGTGCAAGTGCCT
 GCCTATTATACTGTGAGGAATTTACTCTAAGAAACACAAAATAAAAAAGGGTCCAGAAAGGAAGACCCAGTG
 GACGTGTGGTCAACAGTATCACTACACGCACTGGCCTGACATGGGAGTACCAGAGTACTCCTGCCAGTGTGAC
 CTTTGTGAGAAAGGCAGCCTATGCCAAGCGCCATGCAGTGGGGCCTGTTGTCTCCACTGCAGTGTGGAGTTGGA
 AGAACAGGCACATATATTGCTAGACAGTATGTTGCAGCAGATTAACACGAAGGAAGTGTCAACATATTTGGCT
 TCTTAAACACATCCGTTCAAAAGAAATATTTGGTACAACTGAGGAGCAATATGCTTTCATTATGATACACT
 GGTGAGGCCATAGTAAAGAACTGAGGTGCTGGACAGTCAATTCATGCCTATGTTAATGCACCTCCTCATT
 CCTGGACCAGCAGGCAAAACAAAGCTAGAGAAACAATCCAGCTCCTGAGCCAGTCAAATAACAGCAGAGTACT
 ATCTGCAGCCCTAAGCAATGCAACAGGAAAAGAAATCGAACTTCTTCTATCATCCCTGTGAAAAGATCAAGGGT
 TGGCATTATCCCTGAGTGGAGAAGGCACAGACTACATCAATGCCTCCTATATCATGGGCTATTACCAGAGCAAT
 GAATTCATCATTACCAGCACCCCTCTCCTTACATCAAGGATTTCTGGAGGATGATATGGGACCATAATGCC
 AACTGGTGGTTATGATCCTGATGGCCAAAACATGGCAGAAGATGAATTTGTTTACTGGCCAAATAAAGATGAGCC
 TATAAATGTGAGAGCTTTAAGGTCCTTATGGCTGAAGAACACAAATGTCTATCTAATGAGGAAAACTTATA
 ATTCAGGACTTTATCTTAGAAGCTACACAGGATGATATGTAAGTGAAGTGAAGCATTTCAGTGTCTAAATGGC
 CAAATCCAGATAGCCCATTAGTAAAACCTTTGAACCTATAAGTGTATAAAAAGAAGAAGCTGCCAATAGGGATGG
 GCCTATGATTGTTTATGATGAGCATGGAGGAGTGCAGGCAGGAACCTTCTGTGCTCTGACAACCCCTTATGCCAA
 CTAGAAAAAGAAAATCCGTTGATGTTTACCAGGTAGCCAAGATGATCAATCTGATGAGGCCAGGAGTCTTTGCTG
 ACATTGAGCAGTATCAGTTTCTTACAAGTATCCTCAGCCTTGTGAGCACAAGGCAGGAAGAAATCCATCCAC
 CTCTCTGGACAGTAATGGTGCAGCATTGCCTGATGGAAAATATAGCTGAGAGCTTAGAGTCTTTAGTTTAAACACAGA
 AAGGGGTGGGGGACTCACATCTGAGCATTGTTTTCTCTTCTTAAAATTAGGCAGGAAAATCAGTCTAGTTCTGT
 TATCTGTTGATTTCCCATCACCTGACAGTAACCTTTCATGACATAGGATTTCTGCCGCCAAATTTATATCATTAACAA
 TGTGTGCCTTTTTGCAAGACTTGTAAATTTACTTATTATGTTTGAACATAAATGATTGAATTTTACAGTATTTCTAA
 GAATGGAATTTGGTATTTTTTTCTGTATTGATTTTAAACAGAAAATTTCAATTTATAGAGTTAGGAATTTCAAAC
 TACAGAAAATGTTTGTGTTTGTAGTCAAAATTTTAGCTGATTTGTAGCAATTTACAGTTTGTAGAAAATATAAC
 TTTAATACAGTAGCCTGTAAATAAAACACTCTCCATATGATATTCACATTTTACAACCTGCAGTATTCACCTAA
 AGTAGAAATAATCTGTACTTATTGTAATACTGCCTAGTGTCTCCATGGACCAAATTTATATTTATAATTTGTAG
 ATTTTATATTTTACTACTGAGTCAAGTTTCTAGTTCTGTGTAATTTAGTTTAAATGACGTAGTTTCAATGAGCT
 GGTCTTACTTACCAGTTTCTGACATGATTTGTGTTACCTAAGTCATTAACCTTTGTTTTCAGCATGTAATTTTAA
 CTTTTGTGAAAATAGAAAATACCTTCATTTTGAAGAAGTTTTTATGAGAATAACACCTTACCAAACATTTGTTCAA
 ATGGTTTTTATCCAAGGAATTGCAAAAATAAATATAAATATTGCCATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAA

도면33

ATTGTCGGGAATTGCAGCCGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCCGGGACCCAGCGGGCCAGGTGGGG
 ACGGCGCGGAGCGGGTGGGGGAGATGCCGTGCGGGACTGGGGCCACCTGAGCCGCCCGCTCGTCCCGCCCTTCTG
 TGGGAAGGATGTGCGCGCGGATGGCCGGTCCGACAAAGAGCGGCCCTCGGGGGCCCTACGGCCCCCTGGCTCTGCCT
 CCTGGTGGCCCTCGCCCTGGACGTGTGAGAGTGGACTGTGGCCAGGCCTCCCCTGGACCCCTGTCTACCTGCATGTG
 ACAGCCGCCCGCCAGCCAGCCACACTCTGGACTGCCAAGCTAGACCGCTTCAAGGGCTCCAGGCACACACCA
 CCCTCATCACCTGGCCACCGTGTGGGCTCACAGAGCCAGATTCCAGCAGTCCCCTTGAAGTGTCTAGTTCCTATG
 GGTGGACTTTGTGTGGAGAATAGCACTGGTGGGGGCGTAGCGGTCACTCGCCCCGTCAGTGGCAGCTGGAGTAC
 CCAGGCCAGGCCCTGAAGCAGAGAAGGACAAAATGGTGTGGGAAATCCTGGTGTCTGAGCGGGACATCAGAGCCC
 TTATCCCACTGGCCCAAGGCTGAGGAGCTGGTGAATACAGCACCCTGACTGGAGTGGCCAGCATGTCCCGGTGCG
 CCTTGTCACTGTGACGGCGGGGGGGCCCTGGTGGAGGTGACAGAGCATGTCCGCTGCGAGTCTGCCAACACACAG
 GTCCTGCAGGTGTCTGAGGCCTGTGATGCCGTGTTCTGGCTGGCAAGGAGAGCCGGGGCGCCCCGGGGGTGCGAG
 TGGACTTCTGGTGGCGCCGGCTCCGCGCTCGCTGCGGTGACCGGTGACCGGTGTTGGGCCCGCTGCTACCGTACCGATCGA
 GCTCACCGACACACCCTCGAGCAGGTCCGCGGTGGAGGGTACCCTGGCCCTGTAAGGGCCTGCCGAACCCGCT
 GCAGAGGCGTCAGATGAGGCCGAGCGGCGCCCGTGGCTGCCACCTGCAGTACCAGCGGGCCGGTGTGCGCTTCC
 TCGCCCCCTTCGCGGCCACCCGCTGGACGCGCGCCCGCTCACGCACCTGTGGCCCGACTGGCTGTAGAG
 CGTGTCCACCTCGTGGGCCACACGCCCGCGTGTGACTCGCGTTAGCCTCTCTGGAGGGTGGCCGTTGCTG
 GTGGGCCGGAGCCCGTGTCACTCCATTGAGGTGCGTTCCCACTGTTCTGACTCCATCCTGGGGAGCAGGCGC
 TGGCTGTGACGGACGACAAGGTCTCAGTGTGAGGTGAGGGTGACGCAGTGATGGGCATCTCGCTGACCTTGAG
 CCGGGGACTGCCACCACCCGCGGGAGGTCACAGTACGTGCTGGGACAGTCAGCCCTTCCCGCCCCAAGCAGGAG
 GTGGCCCTCTCCCTATGGCTGTCTTCTCTGATCACACTGTGGCCCCAGCTGAGCTCTACGACCAGGCGTGCCTGG
 GACTGTCCGTCTCAGCCGAGGAGCTGGTGCCATCTGCCAGCTGAGGAGCAGGGTGCCAGCTCGGGTGTGTTGGT
 GAGTGGGGCAGGCGCCGAGGGCTGCCGCTGCATGTGGCTCTGCACCCGCGCCGAGCCCTGCCCGGGGGCGCCAC
 CGTGTGCTCTGGCCCTTGGCACCAGCTGGTGGGGTGCCTCCACTCCAGCCCTGTCTCCATCCA
 GCCCTGTGGAGCCACACGACAAGCCACAGAAGCCACCTGGTGGTAAACGGCAGGTGGCAGGACAGTGTGCGGGCAA
 CACAGGTGTGAGGGGCAAGTTGAGCGGGCAGAGAGGAGGCCAAGGAAGGAGAGACCAGAACCGAGGAGGAG
 GAGGAAGAGGAGGAGGAGATGGTCCCTGCCCTCAGCATGTCACTGAGCTAGAGCTGGGCATGTACGCCCTGTG
 GAGTCTTCTGCGTGGCCATCTTCATCTTCTTGGTCAATGGTGTGGTCTTCCTGCGCTATCAGCGCAAAGAAC
 TCCCCGACAGTGGCACTGACCCACCTCCCCAGCACCACAACCTGGTCTGGCTGGGCATGACCAGGAGAACTG
 AGCCGCGAGCTGGACCGGCAGTCCCTGGCCCGCCAAAGGGGAGGGGAGCTGCCCTGTGAGAGTGGGGAGGAG
 GGGAGGCCCTACCTGGCCCTGGCCCTCTGGGGGACACCAGCTCCTCAAGCACCTGGCCGAAAGGAGGC
 TGGGGCGCGCGGAAGCGAGTAGAGTTTGTGACATTTGTGCCAGCCCTCCAGCCAGTCACCTACCTGGTA
 GGGGCCCTGTGTGCGATCCATCCTTGTGGCAGGCGAGGAGACATCCGCTGGGTGTGTGAGGACATGGGGCTGA
 AGGACCTGAGGAGCTTCGCAACTACATGGAGAGGATCCGGGCGAGCTCCTGACCCTCCACAGCCACTGGTCAGC
 CACCAGCTGGGGCAACGAGGGTGGAGGTCCCACTGAGCCTCTCGCCTGCCCGCCACTCGTCTGGTGTCTTGA
 TCCAAGTCCCCTGCCTGGTCCCCACAAGGACTCCCATCAGGCCCCCTCTGCCTGCCCTTGTCTAGGACCATG
 CTCGTGAGGAAGGGCTCATGCCCTTATTTATGGGAACCATCTCATTCTAACAGAATAAACCGAGAAGGAAACAG
 AAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면34

ACGGTCCGCCACCGCTCCGCCACGCGTCCGGTCCGGGCGAGAGCGCAGGTGTACTGGCGGCGGTGCTGGAGC
 ACCTGACCGCCGAGATCCCTGGAGCTGGCTGGCAACCCGCGCCGACAAGAAGACCCGATCATCTGCGCCACCT
 GTAGCTGGCCATTCGCAACGGCGAGGAGCTTAAACAAGTGTGGGGCAAGTACCATCGCGCAGGGCGGTGTCTCTG
 CCCAACATTCAGGGCGTGCTTCTGCCCCAGAAGACCAGAGCCACCACAAGGCCAAGGGTGAACACCTACTAG
 GAGAGGAGAAACACAATGGCCACCAAGACAGAGTTGAGTCCCAGCAAGGGAGAGCAAGAACGCACAAGATATGC
 AAGTGGATGAGACTGATCCCAGGAAGGTCCAAGTTATGTTCTGCTCGCTATGGAATAGCCCTCGTCTTACA
 TTTCTGCAATTTACAACGATAGCACAAAATGTCATCATGAACATCACCATGGTAGCCATGGTCAACAGCACAAGC
 CCTCAATCCAGCTCAATGATTCCTCTGAGGTGCTGCCTGTTGACTCATTGGTGGCCCTAAGTAAAGCCCCAAAGA
 GTCCTTCTGCAAGTCCCTCAATACTTGGGGTCAAGTTTGGCAATTTGGGAAAAGTGGGGCCCTCCACAAGAACGAAG
 CAGACTCTGCAGCATTGCTTATCAGGAATGTTACTGGGATGCTTACTGCCATCCTCATAGGTGGCTTCATTAGT
 GAAACCCTTGGGTGGCCCTTGTCTTCTATACTTTGGAGGTGTTGGCTGTGTCTGCTGCCTTCTGTGTTTGTG
 TGATTTATGATGACCCCTTTCTCATCCATGGATAAGCACCTCAGAAAAGAATACATCATATCCCTCTGAAACA
 ACAGGTGGGTCTTTCTAAGCAGCCTTCCCATCAAAGCTATGCTCAGATCTCTACCCATTTGGTCCATATGTTA
 GGCTGTTTCAGCCATCAATGGTTAGTTAGCACAAATGGTGTATACATACCAACTTACATCAGCTCTGTGTACCATG
 TTAACATCAGAGACAATGGACTTCTATCTGCCCTTCCCTTTATTTGGCTGGGTATAGGCATGGTGGGAGGCTA
 TCTGGCAGATTTCTTCTAACCAGAAAGTTTACTGACTCAGTGTGAGAAAATGCCCACAATTTAGGAAGTCTC
 CCTCTTACGACTCATTGTGCTCTGCCTTACCTCAATTCGGCTATATCACAGCAACTGCCTTGTGAGGCTCT
 CTTGGGATTAAGCACATTGTGTGCTCAGTCAGGATTTATCAATGTCTTAGATATGCTCCAAGGTATCCAGTTT
 TCTCATGGGAGCATCAAGAGGATTTTCGAGCATAGCCACTGTCTGTACCCACTGTCAAGGACTCTTTCTTCTAGT
 CAGGACCCTGAGTTTGGGTGGAGGAATGCTTCTTCTTGTGTGTTGCGGTAAACCTGTTAGGACTACTCTTCTACC
 TCATATTTGGAGAAGCAGATGTCCAAGAATGGGCTAAAGAGAGAAACTCACTCGTTTATGAAGTTATCCACCTT
 GGATGGAAGATCAATTAGGACCCTTATGCATAAAATAGAAGGCTTCCGTGATGAAAATACCAGTGAAGATTTT
 TTTTCTGTGGCTCTTTCAATTATGAGATCAGTTCAATTTATTTTTCAGACTTTTTTTTGGAGAGAAATGTAAGA
 TGAATAAAAATTCAAATAAAATGATAACTAAGAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면35

GTGAAAACCATTCAGTAGGAGAGGAGAAACACAATGGCCACCAAGACAGAGTTGAGTCCACAGCAAGGGAGAGCA
AGAACGCACAAGATATGCAAGTGGATGAGACACTGATCCCCAGGAAAGTTCCAAGTTTATGTTCTGCTCGCTATGG
AATAGCCCTCGTCTTACATTTCTGCAATTCACAACGATAGCACAAAATGTATCATGAACATCACCATGGTAGCC
ATGGTCAACAGCACAAAGCCCTCAATCCCAGCTCAATGATTCCTCTGAGGTGCTGCCTGTTGACTCATTGGTGGCC
TAAGTAAAGCCCCAAAGAGTCTTCTACAAAGTCTCAATACTTGGGGGTCAGTTTGCAATTTGGGAAAAGTGGGG
CCCTCCACAAGAACGAAGCAGACTCTGCAGCATTGCTTTATCAGGAATGTTACTGGGATGCTTTACTGCCATCCTC
ATAGGTGGCTTCATTAGTGAAACCCTTGGGTGGCCCTTTGTCTTCTATATCTTTGGAGGTGTTGGCTGTGTCTGCT
GCCTTCTCTGGTTTGTGTGATTTATGATGACCCCGTTTCCATCCATGGATAAGCACCTCAGAAAAAGAATACAT
CATATCTCCTTGAAACAACAGGTCAGGCTTCTAAGCAGCCTCTTCCCATCAAAGCTATGCTCAGATCTCTACCC
ATTTGGTCCATATGTTTAGGCTGTTTCAGCCATCAATGGTTAGTTAGCACAAATGGTTGTATACATAACCAACTTACA
TCAGCTCTGTGTACCATGTTAACATCAGAGACAATGGACTTCTATCTGCCCTTCTTTTATTGTTGCCTGGGTGCAT
AGGCATGGTGGGAGGCTATCTGGCAGATTTCTTCTAACC AAAAGTTTAGACTCATCACTGTGAGGAAAATTGCC
ACAATTTAGGAAGTCTCCCTCTTCAGCACTCATGTGTCTCTGCCTTACCTCAATTCGGGTATATCACAGCAA
CTGCCCTGCTGACGCTCTTTCGGGATTAAGCACATGTGTGTCAGTCAGGGATTTATATCAATGTCTTAGATATTGC
TCCAAGGTATCCAGTTTTCTCATGGGAGCATCAAGAGGATTTTCGAGCATAGCACCTGTCTATGTACCCACTGTC
AGCGGATTTCTTCTTAGTCAGGACCCTGAGTTTGGGTGGAGGAATGTCTTCTTCTTGCTGTTTGCCTAACCTGT
TAGGACTACTCTTCTACCTCATATTTGGAGAAGCAGATGTCCAAGAATGGGCTAAAGAGAGAAAACCTCACTCGTTT
ATGAAGTTATCCCACCTTGGATGAAAAGTCATTAGGCACCGTATTGCATAAAATAGAAGGCTTCCGTGATGAAAA
TACCAGTAAAAAGATTTTTTTTCTGTGGCTCTTTCAATTATGAGATCAGTTCATTATTTTATTCAGACTTTTT
TTTGAGAGAAATGTAAGATGAATAAAAATTCAAATAAAATGATAACTAAGAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면36

GCTCGCTGGGCCGCTGCTCCCGGTGTCCAGGCCCGCGGTGCGCAGAGCA**AT**GGCGGGTGGGGCCCAAGCGCGCGCT
 AGCGGGCCCGCGCGCGGAGGAGAAGAGAGCGCGGAGAAGATGCTGGCGCCAAAGAGCGCGGACGGCTCGGCCCGCGCAGG
 CGAGGGCGAGGGCGTACCCCTGCAGCGGAACATCACGCTGCTCAACGGCGTGGCCATCATCGTGGGGACCATATCGGCTCGGG
 CATCTTCGTGACGCCACGGGCGTGTCAAGGAGGACGGCTCGCCGGGGTGGCGCTGGTGGTGTGGGCCGCGTGGCGCTCTT
 CTCCATCGTGGCGCGCTCTGTACGCGGAGCTCGGCACCACCATCTCCAAATCGGGCGGACTACGCCCTACATGCTGGAGGT
 CTACGGCTCGTGGCCGCTTCTCAAGCTCTGGATCGAGCTGCTCATCATCCGGCCTTATCGCAGTACATCGTGGCCCTGGT
 CTTCGCCACCTACCTGCTCAAGCGCTCTTCCACCTGCCCGGTGCCGAGGAGGAGCCAAAGCTCGTGGCCTGCCTGTGCGT
 GCTGCTGCTCAGGCCGTGAAGTGTCTACAGCGTGAAGGCCACCAGCGGTCCAGGATGCTTTGCCGCGCCAAAGCTCCTGGC
 CCTGGCCCTGATCATCTGCTGGGCTTCGTCAGATCGGAAAGGGTGTGTGTCATATAGATCCCAAGTTCATATTGAAGG
 CACCAAATGGATGTGGGAAACATTGTGCTGGCATTATACAGCGCCCTCTTTGCCATGGAGGATGGAATTACTTTGAATTTGCT
 CACAGGGAATGATCAACCCCTACAGAAACCTGCCCTGGCCATCATCATCTCCCTGCCCATCGTGACGCTGGGTACGCTGCT
 GACCAACTGGCCCTACTTACCACCCCTGTCCACCGAGCAGATGCTGTGTCGAGGCGGTGGCCGTTGGAACTTCGGAACTATCA
 CCTGGGCGTCAATCTTGGATCATCCCGCTCTTCGTGGGCTGTCTGCTTTGGCTCCGTCAATGGGTCCCTGTTACATCCTC
 CAGGCTCTTCTCGTGGGTCCCGGAAAGGCACCTGCCCTCCATCTCTCCATGATCCACCCACAGCTCCTCACCCCGCTGCC
 GTCCCTCGTGTTCACGTGTGTGATGACGCTGCTTACGCCCTTCCCAAGGACATCTTCTCCGTCACTCAACTTCTTCAGCTTCTT
 CACTGGCTCTCGTGGCCCTGGCCATCATCGGCATGATCTGGCTGCGCCACAGAAAGCTGAGCTTGAGCGGCCATCAAGGT
 GAACCTGGCCCTGGCTGTGTTCTCATCTGGCCCTGCCCTTCTGATCGCCCTCTCTTCTGGAAAGACACCCGTGGAGTGG
 CATCGGCTTACCATCATCTCAGCGGGTGGCCGTCTACTTCTTGGGGTCTGGTGGAAAAACAAGCCAAAGTGGCTCCTCCA
 GGGCATCTTCCACAGCCCTCCTGTGTGAGAGCTCATGCAAGTGGTCCCCAGGAGACA**TAG**CCAGGAGCCGAGTGGTGC
 CGGAGGAGATGCGCAGAGGCCAGTTAAAGTAGATCACTCCTCGAACCCACTCCGTTCCCGCAACCCACAGCTCAGCTGCC
 CATCCAGTCTCCCGCTCCCTCCAGTCCGGCAGTGGAGGCTGTGTGAAAACTCTGGTACGAATCTCATCCCTCAACTGAG
 GGCAGGACCAGGTGTGCTGTCTCTGCCAGGAGCTTTGGTCTCCTTGGGCCCTTTTTCCTTCCCTCCTTTGTT
 TACTTATATATATATTTTTTTAAACTTAAATTTTGGGTCAACTGACACCACTAAGATGATTTTTTAAAGAGCTGGGGGAAG
 CAGGAGCCTTCTTTCTTCTGCCCAAGGGCCAGACCTGGGCAACAGAGCTACTGAGACTTGGAACTCATGTCTACCACA
 GACTTGCAGTGAAGCAGACAGCTGCCAGACATGGGCTTGTGACATTCGTGAAAACCAACCTGTGGGCTTATGTCTTGC
 CTTAGGGTTTGCAGAGTGGAACTCAGCCGTAGGTGGCACTGGGAGGGGTGGGGATCTGGGCAAGTGGGTGATTCCTCC
 AGGAGGTGCTTGAAGCCCGATGGACTCCTGACCAATACTAGCCCGAGACACCATCTGAGCCAGGAAACAGCCCGAGGT
 TGGGGGTGCGCGCATCTCCCTAGCTCACAGGCTGGCCCTTGGGCACTTGGGCACTGTGGCTCTTGGCTATTTCTGTTCAGTTTGG
 AGGTGAGTTCTGGTTCATGCAGACAAAGCCCTGTCTTCACTTCTAGAAAACAGAGACAAGAAAGGAGACACACCCCGGCC
 AGGCACCATGTGGGCCCCACCTGGCTCCACACAGCAGTGTCCCTGCCCGAGGTCGACGTACCCCTCAGCTCCAATG
 CATTTGGCTCTGTACCGCCCGGAGCCCTTCTGGCCGGTGGTCCCACTCCCGGCTAGGACCTCCCGCTCTCCTG
 TCAGCTCATGTCTGTCTGGTCTGTATGCCCGTGTCTAGGAGACAGAGCCAAGCACTGTCTACGTCTCTGCCCTGCGTT
 TGGAGGCCCTGGGCTCTCACCCAGTCCCAACCCGCTGCAGAGAGGAACTAGGGCACCCCTTGTTCCTGTGTTCCTCGTAA
 TTTTTTTCGCTATGGGAGGACCGAGGCTGGCAATGGCGGCCACTTTCCTGAGCTGTGCTGCTCCATGGCAGCAGCCAA
 GGACCCCAAGAACAGAGACCCCGCAGGATCCCTCCTGAGCTCGGGGGCTGTGCTTCTCAGGCCCGGGCTTCCCTTC
 TCCCGAGCCAGAGGTGGAGCCAAAGTGGTCCAGGCTCACTCCAGTGTCTCAGCTGTGGTGGAGGAGCTGGCCTGTGGCAGCC
 TGAGTGTCCCAAGCCGGAGCCAAAGCAGCGGACACGGCTTCACTGACAGCGGCTGTCTAAGCCGCAAGCTCTCAGCAAGT
 CCCAGTGGAGCCTGCCGCCACCTGGGACCCGGGACCCCTCACCATCCAGTGGGCCCGGAGAACTGATGAACAGTTTGG
 GGACTCAGGACCCAGATGTCGTCTCTTGTGTGAGGAATGAAGACCTTTATTCACCCCTGCCCGTGTGCTCCGCTGCACAT
 GGACAGACTTCAAGCGTCTGTCTATAGACCTGCATCCTTCTGGGGACGAATTCACCTCGTCCAAGGACAGCCACGGTCT
 GGAGGCCAGGACACCCAGCAGGAGTGGACTGACTGTGTGGGCAAGACCTTCCCTCTGGGCTGTCTTCTTGGCTGCAA
 ATAAGGACAGCAGCTGGTGCACCTGCTGTGTCATGCTGTGTAATCCAGGAGGACGTGGACATCGTAGGAGCCACGGC
 CCCAGTCCAGGAGAAGTGTCTCCGTGGAGGACAGGACCACTGCTTCCCACTGGGGCGGCGGGGCCACGCACGACGTGAGCT
 CTTACCTTCCCGCTCGGCTAGGGTCTCGGGATGCCGTCTGTTCACACCTCCTGTTCTGGGAGGTGGACATGCTTCAAGGA
 TACAGGGAGCCCGCGCTCTCGACGGCACGCACTTCTGTTGGCTGCTGCGGCTGTGGCGAGCATGGGGCTGCCAGCGTCT
 GTTGTGGAAAGTAGTGTAGTGAATGGTGGGGCCGTGGGGTCCGCTTTCACACTGCGCAGGTCTCTTCTGGGCTGTGAG
 CTGGGGTGGGAGCTCTCCGAGAAAGTGGTGGGGGTCCAGTCTGTGATCTTGGTGTGTGTGCCCACTCCAGCTGGGG
 ACCCACTTCAAGAGGTAGGGCCGTGTCGCGGCTGCTGACTGAGGCTGCTTCCCTTCCCTTCTGCTGTGCTGGAATTC
 CACAGGACAGGGCCACCGCAGGGACTGTCTCAGAAGACTTGATTTTTCCGTCCTTTTTTCTCCACACTCCACTGACAAACG
 TCCCAAGCGGTTTCCACTGTGGCTTCAAGTGTTTTCAAGCAACCCACCAACAAGCAAGTGCATTTTCAGTCTGTGTC

도면36a

TTTTTGTTTTGTGCTAACGCTCTACTAATTTAAAGATGCTGCGGCACCATGTTTATTTATTTCCAGTGGTTCATGCTCAGCCT
 TGCTGCTCTGCGTGGCGCAGGTGCCATGCTCCTGTCTGTGCCAGCCACGCAGGGCCATCCACTGTGACGTGCGGCCGA
 CCAGGCTGGACACCCCTGCGCAGTAATGACGTGTGTGGCTGGGACCTTCTTTATTTCTGTGTTAATGGCTAACCTGTTACACTG
 GCTGGGTTGGGTAGGTTGTTCTGGCTTTTTTGTGGGTTTTTATTTTTAAAGAAACACTCAATCATCTAG

도면37

ATTCGCCCTTTGCTCCCGGGTGTCCAGGCCGGCCGGTGGCGAGAGCAATGGCGGGTGC GGCCCGAAGCGGCGCG
 CGCTAGCGGCGCCGGCGGCGAGGAGAAGGAAGAGCGCGGGAGAAGATGCTGGCCGCCAAGAGCGCGGACGGCTC
 GGCGCCGCGAGGCGAGGGCGAGGGCGTGACCCTGCAGCGGAACATCACGCTGCTCAACGGCGTGGCCATCATCGTG
 GGGACCATATCGGCTCGGGCATCTTCGTGACGCCACGGGCGTGCTCAAGGAGGCGAGGCTCGCCGGGGTGGCGC
 TGGTGGTGTGGGCCGCTGCGGCGTCTTCTCCATCGTGGGCGCGCTCTGCTACCGCGAGCTCGCACACCACATCTC
 CAAATCGGGCGGCGACTACGCCTACATGTGGAGGTCTACGGCTCGCTGCCCGCTTCTCAAGCTCTGGATCGAG
 CTGCTCATCATCCGGCTTTCATCGCAGTACATCGTGGCCCTGGTCTTCGCCACCTACCTGCTCAAGCCGCTCTTCC
 CCACCTGCCCGGTGCCCGAGGAGGAGCCAAAGCTCGTGGCTGCTCTGCGTGTGCTGCTCACGGCCGTGAAC TG
 CTACAGCGTGAAGGCCGCCACCCGGGTCCAGGATGCCTTTGCCCGCCCAAGCTCCTGGCCCTGGCCCTGATCATC
 CTGCTGGCTTCGTCCAGATCGGGAAGGGTATGTGTCCAATCTAGATCCCAACTTCTCATTTGAAGGCACCAAAC
 TGGATGTGGGAACATTGTGCTGGCATTATACAGCGCCCTCTTTGCCATATGGAGGATGGAATTAATTTGAATTTCTG
 CACAGAGAAATGATCAACCCCTACAGAAACCTGCCCTGGCCATCATCATCTCCCTGCCATCGTGACGCTGGT
 TACGTGCTGACCAACCTGGCTACTTFCACCACCTGTCCACCAGCAGATGCTGCTCGTCCGAGCCGTTGGCCGTGG
 ACTTCGGAACTATCACCTGGGCGTCATGTCTGGATCATCCCCGTCTTCGTGGCCCTGCTCCTGCTCCGCTCCGT
 CAATGGGTCCCTGTTACATCCTCCAGGCTCTTCTTCGTGGGTCCCGGGAAGGCCACCTGCCCTCCATCCTCTCC
 ATGATCCACCCACAGCTCCTCACCCCGTCCGCTCCTCGTGTTCACGTGTGTGATGACGCTGCTCTACGCCCTTCT
 CCAAGGACATCTTCTCCGTATCAACTTCTTCAGCTTCTTCAACTGGCTCTGCGTGGCCCTGGCCATCATCGGCAT
 GATCTGGCTGCGCCACAGAAAGCTGAGCTTGAGCGGCCATCAAGGTGAACCTGGCCCTGCCCTGTGTCTTCTATC
 CTGGCCCTGCCCTCTTCTGATCGCCGTCTCCTTCTGGAAGACACCCGTGGAGTGTGGCATCGGCTTCCACATCACC
 TCAGCGGCTGCCCGTCTACTTCTTCGGGGTCTGGTGGAAAAACAAGCCCAAGTGGCTCCTCAGGGCATCTTCTC
 CACGACCCTCTGTGTGAGAAGCTCATGCAGGTGGTCCCCAGGAGACATAGCCAGGAGGCCGAAGGGCG

도면38

CCAGGCTCTCCACCCCACTTCCCAATTGAGGAAACCGAGGCGAGAGGAGGCTCAGGTGTGGCCAATCACCTGCAC
 ATCAGAGTTACCTTGGGCGAGGCCCACTGAGACCTGGGAGGGGCCACTCGGGACCTGGAGGGCTGGGGGTGCCCG
 GCGTTAGGGGTAAGCTCCCTACCCAATGCGCAGAAGGCTCAGAGGCTGGGGGTGGGCTTCCCTTTTACA
 TCGCCCTTAGAGGCCACGTGTGGGCATTTGGCCCGCGATCTGAAAGGGGCTGCTCTGTTCTCATGGGCGCTGCC
 AGCGCCACGCACTCCTCTTCTGCTGGCCGGCCACTCCCGTCTGCTGTGACGCGCGGACAGAGAGCTACCGGTGG
 ACCCAGGTGCCCTCCCTCCCTGGGATCTACACAGACCAATGGCCTTGCCAACGGCTCGACCCCTGTTGGGCTCCTGT
 GGGACCCCGCCCTCGGCAGCCTCCTGTTCTGCTCTTACGCCCTCGGATGGGTGCAGCCCTCGAGGACCTGGCTG
 GAGAGACAGGGCAGGAGGCTGCACCCCTGGACGGAGTCTGGCCAACCCACCTAACATTTCCAGCCTCTCCCTCG
 CCAACTCCTTGGCTTCCGCTGTGCGGAGGTGTCCGGCTGAGCACGGAGCGTGTCCGGGAGCTGGCTGTGGCCTTG
 GCACAGAAGAATGTCAAGCTCTCAACAGAGCAGCTGCGCTGCTGGCTCACCGGCTCTCTGAGCCCCCGAGGACC
 TGGACGCCCTCCCATTTGGACCTGCTGCTATTCCTCAACCAGATGCGTCTTCGGGGCCCCAGGCTGCACCCGTTT
 CTTCTCCGCATACGAAGGCCAATGTGGACCTGCTCCCGAGGGGGCTCCCGAGCGACAGCGGCTGCTGCCCTGCG
 GCTCTGGCTGTGGGGTGTGCGGGGTCTCTGCTGAGCGAGGCTGATGTGCGGGCTCTGGGAGGCTGGCTTGGC
 ACCTGCTGGGCGCTTTGTGGCCGAGTGGCCGAAGTGTGCTACCCCGGCTGGTGGCTGCCCGGGACCCCTGGA
 CCAGGACCAGCAGGAGGCGCCAGGGCGGCTCTGCAGGGCGGGGACCCCTACGGCCCCCGTGCATGAGTCT
 GTCTCCACGATGGACGCTCTGCGGGCCCTGCTGCCCGTGTGGGCCAGCCATCATCCGACGATCCCGCAGGGCA
 TCGTGGCCGCGTGGCGGCAACGCTCCTCTCGGGACCCATCTGGCGGCGAGCCTGAACGGACCATCTCCGGCCGCG
 GTTCCGGCGGGAAGTGGAGAAGACAGCCTGTCTTTCAGGCAAGAAGGCCCGGAGATAGACGAGAGCCTCATCTTC
 TACAAGAAGTGGGAGCTGGAAGCCTGCGTGGATGCGGCCCTGCTGGCCACCCAGATGGACCCGCTGAACGCCATCC
 CCTTCACCTACGAGCAGCTGGACGTCTTAAAGCATAAACTGGATGAGCTCTACCCACAAGGTTACCCCGAGTCTGT
 GATCCAGCACCTGGGCTACCTCTTCTCAAGATGAGCCCTGAGGACATTTCGAAGTGAATGTGACGCTCCCTGGAG
 ACCCTGAAGGCTTTGCTTGAAGTCAACAAGGGCAGAAATGAGTCTCAGGTGGCCACCCTGATCGACCCTTTG
 TGAAGGAAGGGGCCAGCTAGACAAAGACACCCCTAGACACCCCTGACCGCTTCTACCTGGGTACCTGTGCTCCCT
 CAGCCCCGAGGAGCTGAGTCCGTGCCCGCCAGCAGCATCTGGGCGGTGAGCCCCAGGACCTGGACAGTGTGAC
 CCAAGGCAGCTGGACGCTCTATCCCAAGGCCCGCTTCTGCTTTCAGAACTGAACGGGTCCGAATACTTCGTGA
 AGATCCAGTCTTCTGGGTGGGGCCCCACGGAGATTTGAAGGCGCTCAGTCAGCAGAATGTGAGCATGGACTT
 GGCCACGTTTCAAGCTGCGGACGGATGCGGTGCTGCCGTTGACTGTGGCTGAGGTGCAGAACTTCTGGGACCC
 CACGTGGAGGGCTGAAGGCGGAGGAGCGCACCCCGGTGCGGGACTGGATCTACGGCAGCGGACGAGGACACC
 TGGACACGCTGGGGTGGGGCTACAGGGCGGCATCCCAACGGCTACCTGGTCTAGACCTCAGCGTGAAGAGGC
 CCTCTGGGGACGCCCTGCCTCTAGGACCTGGACCTGTTCTCACCGTCTGGACTGCTCTAGCCTCACCCCTG
 GCCTGAGGGCCCACTCCCTTGTGCCCCAGCCCTGCTGGGGATCCCCGCTGGCCAGGAGGACGCGGCTGAT
 CCCCCTTCCACCCCAAGAGAATCGCGCTCAGTAAACGGGAACATGCCCTGCAGACAGTAAAAA

도면39

TGGGATCTACACAGACCATGGCCTTGCCAACGGCTCGACCCTGTTGGGGTCTGTGGGACCCCCGCTCGGCAG
C
CTCCTGTTCTGCTCTTCAGCCTCGGATGGGTGCAGCCTCGAGGACCTGGCTGGAGAGACAGGGCAGGAGGCTG
CGCCCCGGACGGAGTCTCGGCCAACCCACCTAACATTTCCAGCCTCTCCCTCGCCAACCTCCTGGCTTCCCGTG
TGCGGAGGTGTCGGCCTGAGCACGGAGCGTGTCCGGGAGCTGGCTGTGGCCTTGGCACAGAAGAATGTCAAGCTC
TCAACAGAGCAGCTGCGCTGTCTGGCTCACGGCTCTTGAGCCCCGAGGACCTGGACGCCCTCCCATTTGGACC
TGCTGCTATTCCTCAACCCAGATGCGTTCTCGGGGCCAGGCTGCACCCGTTCTTCTCCCGCATCACGAAGGC
CAATGTGGACCTGCTCCCGAGGGGGCTCCCGAGCGACAGCGGCTGCTGCCTGCGGCTCTGGCCTGCTGGGTGTG
CGGGGTCTCTGCTGAGCGAGGCTGATGTGCGGGCTCTGGGAGGCTGGCTTGGACCTGCCTGGGCGCTTTGTGG
CCGAGTCGGCCGAAGTGTGCTACCCGGCTGGTGAGCTGCCCGGACCCCTGGACCAGGACCAGCAGGAGGCAGC
CAGGGCGGCTCTGCAGGGCGGGGACCCCCCTACGGCCCCCGTCGACATGGTCTGTCTCCACGATGGACGCTCTG
CGGGCCTGCTGCCCGTGTGGGCCAGCCATCATCCGAGCATCCCGAGGGCATCGTGGCCGCTGGCGGCAAC
GCTCCTCTCGGGACCCATCTGGCGGACCTGAACCGACCATCCTCCGGCCGCGTTCCGGCGGAAGTGAGAA
GACAGCCTGTCTTCAGGCAAGAAGGCCGCGAGATAGACGAGAGCCTCATCTTACAAGAAGTGGGAGCTGGAA
GCCTGCTGGATGCGGCCCTGCTGGCCACCAGATGGACCGCTGAACGCCATCCCTTACCTACGAGCAGCTGG
ACGTCTAAAGCATAAACTGGATGAGCTCTACCCACAAGGTTACCCCGAGTCTGTGATCCAGCACCTGGGTACCT
CTTCTCAAGATGAGCCCTGAGGACATTCGCAAGTGAATGTGACGTCCTGGAGACCCTGAAGGCTTTGCTTGA
GTCAACAAGGGCACGAAATGAGTCTCAGTGGCCACCCTGATCGACCGCTTTGTGAAGGAAGGGCCAGCTAG
ACAAAGACACCCTAGACACCCTGACCCTTCTACCCCTGGGTACCTGTGCTCCTCAGCCCCGAGGAGCTGAGCT
CGTGCCCCCAGCAGCATCTGGGCGGTGAGCCCCAGGACCTGGACACGTGTGACCCAAGGCAGCTGGACGCTCTC
TATCCCAAGGCCCGCTTGTCTTCCAGAACATGAACGGGTCCGAATACTTCTGTAAGATCCAGTCTTCTGGGTG
GGGCCCCACGGAGGATTTGAAGGCGCTCAGTCAGCAGAATGTGAGCATGGACTTGGCCACGTTCAATGAAGTGC
GACGGATGCGGTGCTGCCGTTGACTGTGGCTGAGGTGCAGAACTTCTGGGACCCACGTTGGAGGGCCTGAAGGCG
GAGGAGCGGCACCCCGGTGCGGACTGGATCTACGGCAGCGGCAGGACGACCTGGACACGCTGGGGCTGGGGC
TACAGGGCGGCATCCCCAACGGCTACCTGGTCTTAGACCTCAGCGTGAAGAGGCCCTCTCGGGGACGCCCTGCCT
CCTAGGACCTGGACCTGTCTCACCGTCTGGCACTGCTCTAGCCTCCACCCTGGCCTGAGGGCCCCACTCCCTT
GCTGGCCCCAGCCTGCTGGGATCCCCGCTGGCCAGGAGCAGGCACGGGTGATCCCCGTTCCACCCCAAGAGAA
CT

도면40

ATAACAGCATGAAGTGCCTGGAAGTGAATAGGCGTGTCTCTCCCTCGACCCTCCCCCTCCTTGTCCCTCTGCT
CACCCCTCGCTCGTTCCCTCCCTCCGGCGAGGGCGCCTTTATAACAACCTGCTCAGAGTGCAGGGCGGGATAGCT
GTCCAAGGTCTCCCCAGCACTGAGGAGCTCGCCTGCTGCCTCTTGCGCGCGGAAGCAGCACCAAGTTACGGC
CAACGCCCTTGGCACTAGGGTCCAGAATGGCTACAACAGTCCCTGATGGTTGCCGAATGGCTGAAATCCAAGTAC
TACAGACTTTGTGATAAGGCTGAAGCTTGGGGCATCGTCTTAGAAAACGGTGGCCACAGCCGGGTTGTGACTCTCG
TGGCCTTCTGCTACTCTCCCGATCCTCGTCTGAAGGTGCAGGACTCCAACAGCGAAAAATGCTGCCTACTCA
GTTTCTCTTCTCCTGGGTGTGTGGGCATCTTTGGCCTCACCTTTCGCTTTCATCGGACTGGACGGGAGCACA
GGGCCACACGCTTCTTCTTGGGATCCTCTTTCCATCTGCTTCTCCTGCCTGCTGGCTCATGCTGTGCTCAGTC
TGACCAAGCTCGTCCGGGGAGGAAGCCCTTTCCCTGTTGGTGATCTGGGTCTGGCCGTGGGCTTCCAGCTAGT
CCAGGATGTTATCGCTATTGAATATATTGCTGACCATGAATAGGACCAACGTCAATGTCTTTTCTGAGCTTTC
GCTCCTGCTCGAATAAGACTTTGCTCCTGCTCACCTACGTCCTTCTTGTAGTGGCGTGACCTTCTCATGT
CCTCCTTACCCTTCTGTGGTTCCTTACGGGCTGGAAGAGACATGGGGCCACATCTACTCAGCATGCTCCTCTC
CATTGGCATCTGGGTGGCCTGGATCACCTGCTCATGCTTCTGACTTTGACCGCAGGTGGGATGACACCATCCTC
AGCTCCGCTTGGCTGCCAATGGCTGGGTGTTCCGTGGCTTATGTTAGTCCCGAGTTTGGCTGCTCACAAAGC
AACGAAACCCATGGATATCCCTGTTGAGGATGCTTCTGTAAACCTCAACTCGTGAAGAAGAGCTATGGTGTGGA
GAACAGAGCCTACTCTCAAGAGGAAATCACTCAAGGTTTGAAGAGACAGGGGACACGCTCTATGCCCCATTCC
ACACATTTTCTGCTGCAGAACAGCCTCCCCAAAAGGAATCTCCATCCCACGGGCCACGCTTGGCCGAGCCCTT
ACAAAGACTATGAAGTAAAGAAAAGAGGGCAGCTAACTCTGCTGCTGAAGAGTGGGACAAATGCAGCCGGCGGAGA
TCTAGCGGGAGCTCAAAGGATGTGGGCAAAATCTTGAAGTCTTCTGAGAAAAGTGTACAAGACACTACGGGAACAG
TTTGCTCCTCCCAGCCTCAACCACAATTTCCATGCTGGGGCTGATGTGGGCTAGTAAGACTCCAGTTCTTAG
AGGGCTGTAGTATTTTTTTTTTTTGTCTCATCCTTTGGATACTTCTTTAAGTGGGAGTCTCAGGCAACTCAAG
TTTAGACCTTACTCTTTTGTGTTTGTGAAACAGGATCTTGCTCTGTACCCAGGCTTGTGTCAGTGGTGC
GATCACAGCCAGTGCAGCCTCGACCACCTGTGCTCAAGCAATCTCCCATCTCCATCTCCCAAAGTGTGGGATG
ACAGGCGTGAAGCCAGCTCCCAGCCTAGGCCCTTAATCTGCTGTTATTTTCCATGGACTAAAGGTCTGGTCTAT
TGAGCTCAGCTGGCTCACACAGCTCTAGGGCCTGCTCCTTAACTCACAGTGGGTTTGTGAGGCTGTGGCC
CAGAGCAGACCTGCATATCTGAGCAAAAATAGCAAAAAGCCTCTCTCAGCCACTGGCCTGAATCTACACTGGAAGC
CAACTTGTGGCACCCCGCTCCCCAACCTTCTTGCTGGGTAGGAGAGGCTAAAGATCACCTAAATTTACTCA
TCTCTTAGTGTGCTTACATTTGGGCTCAGCAGCTCCCAGCACAATTCACAGGTACCCCTCTCTTCTTGCA
CTGTCCCAAACCTGCTGTCAATTCGAGATCTAATCTCCCTACGCTCTGCCAGGAATTTCTTTCAGACCTCACT
AGCACAAGCCCGTGTCTTGTGTCAGGAGAAATTTGTAGATCATCTCACTTCAAATCTTGGGGCTGATACTTCT
CTCATCTTGACCCCACTCTGTAAATAGATTTACGGCTTACGGCTGCATTCTGTAAAGTGGGCATGGTCTCCT
AATGGAGGAGTGTTCATGTATAAATAGTTATTACCTGAGTATGCAATAAAGATGTGGTGGCCACTCTTTCATGG
TGGTGGCAGCAAAAAAAAAAAAAA

도면41

AGAGACTCAAGATGATCCCTTTTTACCCATGTTTTCTCTACTATTGCTGCTTATTGTTAACCCATAAACGCCAA
 CAATCATTATGACAAGATCTTGGCTCAGTATCAGGGGTCGGGACCAAGGCCAAATGCTGTGCCCTTCAA
 CAGATTTTGGGCACCAAAAAGAAATACTTCAGCACTTGTAAGAAGTGGTATAAAAAGTCCATCTGTGGACAGAAAA
 CGACTGTTTTATATGAATGTTGCCCTGGTTATATGAGAATGGAAGGAATGAAAGGCTGCCAGCAGTTTTGCCCAT
 TGACCATGTTTTATGGCACCTCTGGGCATCGTGGGAGCCACCACAACGCAGCGCTATTCTGACGCCCTAAAACCTGAGG
 GAGGAGATCGAGGGAAAGGGATCCTTCACTTACTTTGCACCCGAGTAATGAGGCTTGGGACAACCTGGATTCTGATA
 TCCGTAGAGGTTTGGAGAGCAACGTGAATGTTGAATTAAGTGAATGCTTTACATAGTCACATGATTAATAAGAGAAT
 GTTGACCAAGGACTTAAAAATGGCATGATTATTCCCTTCAATGTATAACAATTTGGGGCTTTTTCAATTAACCATTTAT
 CCTAATGGGGTTGTCACGTTAATTTGTGCTCGAATCATCCATGGGAACCAGATTGCAACAATGGTGTGTTCCATG
 TCATTGACCGTGTGCTTACACAAAATGGTACCTCAATTCAGACTTCATTGAAGCAGAAGATGACCTTTTCATCTTT
 TAGAGCAGCTGCCATCACATCGGACATATTGGAGGCCCTTGGGAAGAGACGGTCACTTCACACTCTTTGCTCCCACC
 AATGAGGCTTTTGGAAAACCTCCACGAGGTGCTAGAAAAGGTTTATGGGAGACAAAAGTGGCTTCCGAAGCTCTTA
 TGAAGTACCACATCTTAAATACTCTCCAGTGTCTGAGTCTATTATGGGAGGAGCAGTCTTTGAGACGCTGGAAGG
 AAATACAATTGAGATAGGATGTGACGGTGACAGTATAACAGTAAATGGAATCAAAATGGTGAACAAAAGGATATT
 GTGACAAAATAATGGTGTGATCCATTTGATTGATCAGGTCTTAATCCTGATTCTGCCAAAAGTATTATTGAGCTGG
 CTGGAAAACAGCAAACCACCTTCCAGGATCTTGTGGCCCAATTAGGCTTGGCATCTGCTCTGAGGCCAGATGGAGA
 ATACACTTTGCTGGCACCTGTGAATAATGCATTTTCTGATGATACTCTCAGCATGGTTGAGCGCTCCTTAAATTA
 ATCTGACAGAATCACATATGAAAGTAAAAGTTGGCCTTAATGAGCTTTACAACGGGCAAACTGGAACCCATCG
 GAGGCAACAGCTCAGAGTCTTCGTATATCGTACAGCTGTCTGCATTGAAAATTCATGCATGGAGAAAGGGAGTAA
 GCAAGGGAGAAACGGTGGCATTACATATTCGCGGAGATCATCAAGCCAGCAGAGAAATCCCTCCATGAAAAGTTA
 AAACAAGATAAGCGCTTTAGCACCTTCTCAGCCTACTTGAAGCTGCAGACTTGAAGAGCTCCTGACACAACCTG
 GAGACTGGACATTTATTTGTGCCAACCAATGATGCTTTTAAAGGAATGACTAGTGAAGAAAAAGAAATTTGATACG
 GGACAAAATGCTCTTCAAAAACATCATTCTTTATCACCTGACACCAGGAGTTTTTATTGGAAAAGGATTTGAACCT
 GGTGTTACTAACATTTTAAAGACCACACAAGGAAGCAAAATCTTTCTGAAAGAAGTAAATGATACACTTCTGGTGA
 ATGAATTGAATCAAAAGAATCTGACATCATGACAACAATGGTGTAAATCATGTTGTAGATAAACTCCTCTATCC
 AGCAGACACACCTGTTGGAATGATCAACTGCTGGAATACTTAATAAAATTAATCAAAATACATCCAAATTAAGTTT
 GTTCTGTTAGCACCTTCAAGAAATCCCGTGACTGTCTATACAATAAAATTAACCAAAAGTTGTGGAACCAA
 AAATTAAGTGATTGAAGGCAGTCTTCAGCCTATTATCAAAACTGAAGGACCCACACTAACAAAAGTCAAAATGA
 AGGTGAACCTGAATTCAGACTGATTAAGAAGGTGAAACAATAACTGAAGTGATCCATGGAGAGCCAAATTTATAA
 AAATACACCAAAAATCATTGATGGAGTGCCTGTGGAATAACTGAAAAAGAGACACGAGAAGAACGAATCATTACAG
 GTCCTGAAATAAAATACACTAGGATTTCTACTGGAGGTGGAGAAACAGAAGAACTCTGAAGAAATTTGTTACAAGA
 AGAGGTCACCAAGGTCACCAAAATCATTGAAGGTGGTGTGATGGTCATTTATTTGAAGATGAAGAAATTAAGACTG
 CTTACAGGGAGACACACCCGTGAGGAAGTTGCAAGCCAAACAAAAAGTTCAAGGTTCTAGAAAGCAGATTAAGGGAAG
 GTCGTTCTCAGTGAATAATCCAAAACAGAAAAAATGTTTATACAACCCTAAGTCAATAACCTGACCTTAGAAAA
 TTGTGAGAGCCAAGTTGACTTCAGGAACGAAACATCAGCACAAAGAAGCAATCATCAATAATTTCTGAACACAAA
 TTTAATATTTTTTTTTCTGAATGAGAAACATGAGGGAAATTTGGAGTTAGCCCTCTGTGGTAAAGGAATGAAGA
 AAATATAACACCTTACACCCTTTTTATCTTGACATTAAGTCTTGGCTAACTTTGGAATCCATTAGAGAAAAAT
 CCTTGTACACAGATTCATTACAATCAAATCGAAGAGTTGTGAACTGTTATCCCATTGAAAAGACCGAGCCTTGTA
 TGTATGTTATGGATACATAAAATGCACGCAAGCCATTATCTCTCCATGGGAAGCTAAGTTATAAAAAATAGGTGCTT
 GGTGTACAAAACTTTTTATATCAAAAGGCTTTGCACATTTCTATATGAGTGGGTTTACTGGTAAATTTATGTTATTT
 TTTACAATAATTTTGTACTCTCAGAATGTTTGTCAATGCTTCTTGAATGCATATTTTTTAATCTCAAACGTTT
 CAATAAAACCATTTTTTTCAGATATAAAGAGAATTACTTCAAATGAGTAATTCAGAAAAACTCAAGATTTAAGTTAA
 AAAGTGGTTTGGACTTGGGAA

도면42

CCCTTGAGACTCAAGATGATTCCCTTTTTACCCATGTTTTCTCTACTATTGCTGCTTATTGTTAACCTATAAACG
 CCAACAATCATTATGACAAGATCTTGGCTCATAGTCGTATCAGGGTTCGGGACCAAGGCCAAATGTCTGTGCCCT
 TCAACAGATTTTGGGCACCAAAAAGAAATACTTCCAGCACTTGTAAAGAACTGGTATAAAAAGTCCATCTGTGGACAG
 AAAACGACTGTGTTATATGAATGTTGCCCTGGTTATATGAGAATGGAAGGAATGAAAGGCTGCCAGCAGTTTTGC
 CCATTGACCATGTTTATGGCACTCTGGGCATCGTGGGAGCCACCACAACGCAGCGCTATTCTGACGCCTCAAACCT
 GAGGGAGGAGATCGAGGAAAGGGATCCTTCACTTACTTTGCACCCGAGTAATGAGGCTTGGGACAACCTTGGATTCT
 GATATCCGTAGAGGTTTGGAGAGCAACGTGAATGTTGAATTAATGCTTTACATAGTCAATGATTAATAAGA
 GAATGTTGACCAAGGACTTAAAAATGGCATGATTATCTTCAATGTATAACAATTTGGGGCTTTTCATTAACCA
 TTATCCTAATGGGGTTGCTACTGTAAATTTGCTCGAATCATCCATGGGAACCAGATTGCAACAAATGGTGTGTC
 CATGTCATTGACCGTGTGCTTACACAAATTTGGTACCTCAATTCAGACTTCATTGAAGCAGAAAGATGACCTTTCAT
 CTTTTAGAGCAGCTGCCATCACATCGGACATATTGGAGGCCCTTGAAGAGACGGTCACTTCACACTCTTTGCTCC
 CACCAATGAGGCTTTTGGAAAACCTCCACGAGGTGCTTAGAAAGGATCATGGGAGACAAAGTGGCTTCCGAAGCT
 CTTATGAAATACCATCTTAAATACTCTCCAGTGTCTTGTAGTCTATTATGGGAGGAGCAGCTTTTGGACGCTGG
 AAGGAAATACAATTGAGATAGGATGTGACGGTGACAGTATAACAGTAAATGGAATCAAAATGGTGAACAAAAGGA
 TATTGTGACAAAATATGGTGTGATCCATTTGATTGATCAGGTCCTAATCTCTGATTCTGCCAAAAGTATTGAG
 CTGGCTGGAAAACAGCAAAACCACCTTCACGGATCTTGTGGCCCAATTAGGCTTGGCATCTGCTCTGAGGCCAGATG
 GAGAATACACTTTGCTGGCACCTGTGAATAATGCATTTTCTGATGATACTCTCAGCATGGATCAGCGCTCCTTAA
 ATTAATCTGCAGAATCACATATTGAAAGTAAAAGTTGGCTTAATGAGCTTTACAACGGGCAAATACTGGAAAAC
 ATCGGAGGCAAACAGCTCAGAGTCTTCGTATATCGTACAGCTGTCTGCATTGAAAATTCATGCATGGAGAAAAGGA
 GTAAGCAAGGGAGAAAACGGTGCATTCACATATTCCGCGAGATCATCAAGCCAGCAGAGAAATCCCTCCATGAAAA
 GTTAAAAAAGATAAGCGCTTTAGCACCTTCTCAGCCTACTTGAAGCTGCAGACTTGAAGAGCTCCTGCACAAA
 CCTGGAGACTGGACATTATTTGTGCCAACCAATGATGCTTTTAAAGGAATGACTAGTGAAGAAAAGAAATCTGA
 TACGGGACAAAATGCTCTTCAAACATCATTTCTTTATCACCTGACACCAGGAGTTTTCAATTGAAAAGGATTTGA
 ACCTGGTGTACTAACATTTTAAAGACCACACAAGGAAGCAAAATCTTTCTGAAAAGTAAATGATACACTTCTG
 GTGAATGAATTGAAATCAAAGAACTTGACATCATGACAACAAATGGTGAATTCATGTTGTAGATAAATCCTCT
 ATCCAGCAGACACACCTGTTGAAAATGATCAACTGCTGGAAAATACTTAATAAAATTAATCAAAATACATCCAAATTA
 GTTTGTTCTGTTAGCACCTTCAAAGAAATCCCGTGACTGTCTATAGACCCACACTAACAAAAGTCAAATTTGAA
 GGTGAACCTGAATTGACTGATTAAAGAAGGTGAAAACAATACTGAAAGTATCCATGGAGAGCCAAATTTAAAA
 AATACACAAAATCATTGATGGAGTGCCTGTGAAAATAACTGAAAAGAGACACGAGAAGAACGAATCATTACAGG
 TCCTGAAATAAAATACACTAGGATTTCTACTGGAGGTGGAGAAAACAGAAGAACTCTGAAGAAATTTGTTACAAGAA
 GAGGTCACCAAGGTCAACAAATCATTGAAGGTGGTGTGATGGTCAATTTATTGAAGATGAAGAAATTTAAAGACTGC
 TTCAGGAGACACACCCGTGAGGAAGTTGCAAGCCAACAAAAGTTCAGGATCTAGAAGACGATTAAGGGAAGG
 TCGTTCTCAGTGAAGGGC

도면43

CCCTTGAGACTCAAGATGATTCCCTTTTTACCCATGTTTTCTCTACTATTGCTGCTTATTGTTAACCTATAAACG
 CCAACAATCATTATGACAAGATCTTGGCTCATAGTCGTATCAGGGTTCGGGACCAAGGCCAAATGTCTGTGCCCT
 TCAACAGATTTTGGGCACCAAAAAGAAATACTTCCAGCACTTGTAAAGAACTGGTATAAAAAGTCCATCTGTGGACAG
 AAAACGACTGTGTTATATGAATGTTGCCCTGGTTATATGAGAATGGAAGGAATGAAAGGCTGCCAGCAGTTTTGC
 CCATTGACCATGTTTATGGCACTCTGGGCATCGTGGGAGCCACCACAACGCAGCGCTATTCTGACGCCTCAAACCT
 GAGGGAGGAGATCGAGGAAAGGGATCCTTCACTTACTTTGCACCCGAGTAATGAGGCTTGGGACAACCTTGGATTCT
 GATATCCGTAGAGGTTTGGAGAGCAACGTGAATGTTGAATTAATGCTTTACATAGTCAATGATTAATAAGA
 GAATGTTGACCAAGGACTTAAAAATGGCATGATTATCTTCAATGTATAACAATTTGGGGCTTTTCATTAACCA
 TTATCCTAATGGGGTTGCTACTGTAAATTTGCTCGAATCATCCATGGGAACCAGATTGCAACAAATGGTGTGTC
 CATGTCATTGACCGTGTGCTTACACAAATTTGGTACCTCAATTCAGACTTCATTGAAGCAGAAAGATGACCTTTTCAT
 CTTTTAGAGCAGCTGCCATCACATCGGACATATTGGAGGCCCTTGAAGAGACGGTCACTTCACACTCTTTGCTCC
 CACCAATGAGGCTTTTGGAAAACCTCCACGAGGTGCTTAGAAAGGATCATGGGAGACAAAGTGGCTTCCGAAGCT
 CTTATGAAGTACCACATCTTAAATACTCTCCAGTGTCTTGTAGTCTATTATGGGAGGAGCAGCTTTGAGACGCTGG
 AAGGAAATACAATTGAGATAGGATGTGACGGTGACAGTATAACAGTAAATGGAATCAAAATGGTGAACAAAAGGA
 TATTGTGACAAAATAAATGGTGTGATCCATTTGATTGATCAGGTCCTAATCTCTGATTCTGCCAAAACAAGTTATTGAG
 CTGGCTGGAAAACAGCAAAACCACCTTCACGGATCTTGTGGCCCAATTAGGCTTGGCATCTGCTCTGAGGCCAGATG
 GAGAATACACTTTGCTGGCACCTGTGAATAATGCATTTTCTGATGATACTCTCAGCATGGATCAGCGCTCCTTAA
 ATTAATCTGCAGAATCACATATTGAAAGTAAAAGTTGGCTTAATGAGCTTTACAACGGGCAAATACTGGAAAAC
 ATCGGAGGCAAACAGCTCAGAGTCTTCGTATATCGTACAGCTGTCTGCATTGAAAATTCATGCATGGAGAAAAGGA
 GTAAGCAAGGAGAAAACGGTGCATTCACATATTCCGCGAGATCATCAAGCCAGCAGAGAAATCCCTCCATGAAAA
 GTTAAAAAAGATAAGCGCTTTAGCACCTTCTCAGCCTACTTGAAGCTGCAGACTTGAAGAGCTCCTGCACAAA
 CCTGGAGACTGGACATTATTTGTGCCAACCAATGATGCTTTTAAAGGAATGACTAGTGAAGAAAAGAAATCTGA
 TACGGGACAAAATGCTCTTCAAACATCATTTCTTTATCACCTGACACCAGGAGTTTTCAATTGAAAAGGATTTGA
 ACCTGGTGTACTAACATTTTAAAGACCACACAAGGAAGCAAAATCTTTCTGAAAAGTAAATGATACACTTCTG
 GTGAATGAATTGAAATCAAAGAACTTGACATCATGACAACAAATGGTGAATTCATGTTGTAGATAAATCCTCT
 ATCCAGCAGACACACCTGTTGAAAATGATCAACTGCTGGAAAATACTTAATAAAATTAATCAAAATACATCCAAATTA
 GTTTGTTCTGTTAGCACCTTCAAAGAAATCCCGTGACTGTCTATAGACCCACACTAACAAAAGTCAAATTTGAA
 GGTGAACCTGAATTGACTGATTAAAGAAGGTGAAAACAATACTGAAAGTATCCATGGAGAGCCAAATTTAAAA
 AATACACAAAATCATTGATGGAGTGCCTGTGAAAATAACTGAAAAGAGACACGAGAAGAACGAATCATTACAGG
 TCCTGAAATAAAATACACTAGGATTTCTACTGGAGGTGGAGAAAACAGAAGAACTCTGAAGAAATTTGTTACAAGAA
 GAGGTCACCAAGGTCAACAAATCATTGAAGGTGGTGTGATGGTCAATTTATTGAAGATGAAGAAATTTAAAGACTGC
 TTCAGGAGACACACCCGTGAGGAAGTTGCAAGCCAACAAAAGTTCAGGATCTAGAAGACGATTAAGGGAAGG
 TCGTTCTCAGTGAAGGGC

도면44

CCCTTGAGACTCAAGATGATTCCCTTTTTACCCATGTTTTCTCTACTATTGCTGCTTATGTTAACCTATAAACG
 CCAACAATCATTATGACAAGATCTTGGCTCATAGTCGTATCAGGGGTCGGGACCAAGGCCAAATGTCTGTGCCCT
 TCAACAGATTTTTGGGCACCAAAAAGAAATACTTCAGCACTTGTAAGAACTGGTATAAAAAAGTCCATCTGTGGACAG
 AAAACGACTGTGTTATATGAATGTGCCCCTGGTTATATGAGAATGGAAGGAATGAAAGGCTGCCAGCAGTTTTGC
 CCATTGACCATGTTTATGGCACTCTGGGCATCGTGGGAGCCACCACAACGCAGCGCTATTCTGACGCCTCAAACCT
 GAGGGAGGAGATCGAGGAAAGGGATCCTTCACTTACTTTGACCCGAGTAATGAGGCTTGGGACAACCTGGGATTCT
 GATATCCGTAGAGGTTTGGAGAGCAACGTGAATGTTGAATTACTGAATGCTTTACATAGTCACATGATTAATAAGA
 GAATGTTGACCAAGGACTTAAAAAATGGCATGATTATCTTCAATGTATAACAATTTGGGGCTTTTCATTAACCA
 TTATCCTAATGGGGTTGCTCACTGTTAATTGTGCTCGAATCATCCATGGGAACCAAGATTGCAACAATGGTGTGTC
 CATGTCATTGACCGTGTGCTTACACAAATGGTACCTCAATCAAGACTTCATTGAAGCAGAAGATGACCTTTCAT
 CTTTTAGAGCAGCTGCCATCACATCGGACATATTGGAGGCCCTTGGAGAGACGGTCACTTCACACTCTTTGCTCC
 CACCAATGAGGCTTTTGGAGAACTTCCACGAGGTGCTCTAGAAAGGATCATGGGAGACAAAGTGGCTTCCGAAGCT
 CTTATGAAGTACCACATCTTAAATACTCTCCAGTGTCTGAGTCTATTATGGGAGGAGCAGTCTTTGAGACGCTGG
 AAGGAAATACAATTGAGATAGGATGTGACGGTGACAGTATAACAGTAAATGGAATCAAATGGTGAACAAAAGGA
 TATTGTGACAAATAATGGTGTGATCCATTGATTGATCAGGTCCTAATTCCTGATTCTGCCAAACAAGTTATTGAG
 CTGGCTGGAAAACAGCAAACCACCTTACCGGATCTTGTGGCCCAATTAGGCTTGGCATCTGCTCTGAGGCCAGATG
 GAGAAACACTTTGCTGGCACCTGTGAATAATGCATTTCTGATGATACTCTCAGCATGGATCAGCGCCTCCTTAA
 ATTAATTCCTGCAGAATCACATATTGAAAGTAAAAGTTGGCCTTAATGAGCTTTACAACGGGCAAATACTGGAAACC
 ATCGGAGGCAAAACAGCTCAGAGTCTTCGTATATCGTACAGCTGCTGCATTGAAAATTCATGCATGGAGAAAGGGA
 GTAAGCAAGGGAGAAAACGGTGCATTCACATATTCCGCGAGATCATCAAGCCAGCAGAGAAATCCCTCCATGAAAA
 GTTAAAAACAAGATAAGCGCTTTAGCACCTTCCCTCAGCCTACTTGAAGCTGCAGACTTGAAGAGCTCCTGCACAAA
 CCTGGAGACTGGACATTATTTGTGCCAACCAATGATGCTTTTAAGGGAATGACTAGTGAAGAAAAAGAAATCTGA
 TACGGGACAAAAATGCTCTTCAAACATCATTCTTTATCACCTGACACCAGGAGTTTTTCATTGGAAAAGGATTTGA
 ACCTGGTGTACTAACATTTTAAAGACCACACAAGGAAGCAAAATCTTTCTGAAAAGTAAATGATACACTTCTG
 GTGAATGAATTGAAATCAAAGAATCTGACATCATGACAACAAATGGTGAATTCATGTTGTAGATAAACTCCTCT
 ATCCAGCAGACACCTGTTGGAATGATCAACTGCTGGAAACTTAAATAAATTAATCAAATACATCAAATTA
 GTTTGTTTCGTGGTAGCACCTTCAAAGAAATCCCGTGACTGTCTATAGACCCACACTAACAAAAGTCAAATTTGAA
 GGTGAACCTGAATTCAGACTGATTAAAGAAGGTGAAACAATAACTGAAGTGATCCATGGAGAGCCAATTATFAAAA
 AATACACAAAATCATTGATGGAGTGCCGTGGAAATAACTGAAAAAGAGACACGAGAAGAACGAATCATTACAGG
 TCCTGAAATAAAATACACTAGGATTTCTACTGGAGGTGGAGAAACAGAAGAACTCTGAAGAAATGTTACAAGAA
 GACACACCCGTGAGGAAGTTGCAAGCCAACAAAAAGTTCAAGGATCTAGAAGACGATTAAGGGAAGGTCTGTTCT
 AGTGAAGGGC

도면45

CCCTTGAGACTCAAGATGATTCCCTTTTTACCCATGTTTTCTCTACTATTGCTGCTTATTGTTAACCCCTATAAAACG
 CCAACAATCATTTATGACAAGATCTTGGCTCATAGTCGTATCAGGGGTCGGGACCAAGGCCAAATGTCTGTGCCCT
 TCAACAGATTTTGGGCACCAAAAAGAAATACTTCAGCACTTGTAAAGAACTGGTATAAAAAGTCCATCTGTGGACAG
 AAAACGACTGTGTTATATGAATGTGCCCTGGTTATATGAGAATGGAAGGAATGAAAGGCTGCCAGCAGTTTTGC
 CCATTGACCATTGTTATGGCACTCTGGGCATCGTGGGAGCCACCACAACGCAGCGCTATTCTGACGCCTCAAACCT
 GAGGGAGGAGATCGAGGAAAGGGATCCCTCACTTACTTTGACCCGAGTAATGAGGCTTGGGACAACCTGGATTCT
 GATATCCGTAGAGGTTTTGGAGAGCAACGTGAATGTGAATTAAGTACTGAATGCTTTACATAGTCACATTAATAAGA
 GAATGTTGACCAAGGACTTAAAAAATGGCATGATTTATCCCTCAATGTATAACAATTTGGGGCTTTTCAFTAACCA
 TTATCCTAATGGGGTGTCACTGTTAATGTGCTCGAATCATCCATGGGAACCAGATTGCAACAAATGGTGTGTGTC
 CATGTCATTGACCGTGTGCTTACACAAATGGTACTCAATTCAGACTTCATTGAAGCAGAAGATGACCTTTTCAT
 CTTTTAGAGCAGCTGCCATCACATCGGACATATTGGAGGCCCTTGGAAAGAGACGGTCACTTCACACTCTTTGCTCC
 CACCAATGAGGCTTTTGGAAAACCTCCACGAGGTGTCCTAGAAAGGATCATGGGAGACAAAGTGGCTTCCGAAGCT
 CTTAATGAAGTACCACATCTTAAATACTTCCAGTGTCTGAGTCTATTATGGGAGGAGCAGCTTTGAGACGCTGG
 AAGGAAATACAATTGAGATAGGATGTGACGGTGACAGTATAACAGTAAATGGAATCAAATGGTGAACAAAAGGA
 TATTGTGACAAAATAATGGTGTGATCCATTGATTGATCAGTCTTAATTCCTGATTCTGCCAAAACAAGTTATTGAG
 CTGGCTGGAAAACAGCAAACCCTTCACGGATCTGTGGCCCAATTAGGCTTGGCATCTGCTCTGAGGCCAGATG
 GAGAATACACTTTGCTGGCACCTGTGAATAATGCATTTTCTGATGATACTCTCAGCATGGATCAGCGCTCCTTAA
 ATTAATTTCTGCAGAATCACATATTGAAAGTAAAAGTTGGCTTAATGAGCTTTACAACGGGCAAAATCTGGAAAAC
 ATCGGAGGCAACAGCTCAGAGTCTTCGTATATCGTACAGCTGTCTGCATTGAAAATTCATGCATGGGAAAAGGG
 GTAAGCAAGGGAGAAAACGGTGGCATTACACATAFTCCGCGAGATCATCAAGCCAGCAGAGAAAATCCCTCCATGAAA
 GTTAAAAACAAGATAAGCGCTTTAGCACCTTCCTCAGCCTACTTGAAGCTGCAGACTTGAAGAGCTCCTGACACAA
 CCTGGAGACTGGACATTATTTGTGCCAACCAATGATGCTTTTAAGGGAATGACTAGTGAAGAAAAGAAATTTCTGA
 TACGGGACAAAATGCTCTTCAAAACATCATTCTTTATCACCCTGACACCAGGAGTTTTCAATTGAAAAGGATTTGA
 ACCTGGTGTACTAACATTTTAAAGACCACACAAGGAAGCAAAATCTTTCTGAAAGAAAGTAAATGATACACTTCTG
 GTGAATGAATTGAAATCAAAGAATCTGACATCATGACAACAAATGGTGTAAATTCATGTTGTAGATAAACTCCTCT
 ATCCAGCAGACACACCTGTTGGAAATGATCAACTGTGAAATACTTAATAAATTAATCAAATACATCCAAATTA
 GTTTGTTCTGTTAGCACCTTCAAAGAAATCCCGTGAAGTGTCTATAAGCCAATTATTAAAAAATACACCAAAATC
 ATTTGATGGAGTGCCTGTGGAAATACTGAAAAGAGACACGAGAAGAACGAATCATTACAGGTCTGAAATAAAAT
 AACTAGGATTTCTACTGGAGGTGGAGAAACAGAAGAACTCTGAAGAAATGTTACAAGAAGAGGTACCAAGGT
 CACCAAAATTCATTGAAGGTGGTGTATGGTCAATTTATTTGAAGATGAAGAAATAAAAGACTGCTTCAGGGAGACACA
 CCCGTGAGGAAGTTGCAAGCCAACAAAAGTTCAAGGATCTAGAAGACGATTAAGGGAGGTCGTTCTCAGTGA
 GGC

도면46

ACACGGACCAAGGAGTCTAACACGTGCGGAGTCCGGGGCTCGCACGAAAGCCGCGTGGCGCAATGAAGGTGAAG
 GCCGCGCGCTCGCCGCGGAGGTGGGATCCCGAGGCTCTCCAGTCCGCGAGGGCGCACCACCGGCCGCTCTCG
 CCCGCGCGCGGGGAGGTGGAGCACGAGCGCACGTTAGGACCCGAAAGATGTTGTAAGTGAATGCTTGGCGAGGGC
 GAAGCCAGAGAACTCTGGTGGAGGTCCGTAGCGGTCTGACGTGCAAATCGGTGCTCCGACCTGGGTATAGGGG
 CGGGTCCAGGCGAGGCGGTGACGCTCTGAAAACCTGCGCGCGCGCTCGCGCCACTGCGCCCGGAGCGATGAAG
 ATGGTCCGCGCCTGGACCGGTTCTACTCCAACAGCTGTGCTTTGCTGCCATGTCCGCAACGGCACCATCCTGC
 TCGGCGTCTGGTATCTGATCATCAATGCTGTGGTACTGTTGATTTTATTGAGTGCCTGGCTGATCCGGATCAGTA
 TAACTTTTCAAGTTCTGAACCTGGGAGGTGACTTTGAGTTCATGGATGATGCCAACATGTGCATTGGCATTGGCATT
 TCTCTCTCATGATCCGATATGTGCTATGGCTACTTACGGAGCGTACAAGCAACGGCAGCCTGGATCATCCCAT
 TCTTCTGTTACCAGATCTTTGACTTTGCCCTGAACATGTTGGTTGCAATCACTGTGCTTATTTATCCAACTCCAT
 TCAGGAATACATACGGCAACTGCCTCCTAATTTTCCCTACAGAGATGATGTCATGTGATGATCCTACCTGTTT
 GTCCATTATTATCTTCTGTTTATTAGCATATCTTGACTTTTAAAGGTTACTTGATTAGCTGTGTTTGGAACTGCT
 ACCGATACATCAATGGTAGGAACTCCTCTGATGTCTGGTTTATGTTACCAGCAATGACACTACGGTGTCTTACC
 CCCGTATGATGATGCCACTGTGAATGGTGTGCTGCAAGGAGCCACCGCCACCTTACGTGTCTGCCAAGCCTTCAAG
 TGGCGGAGCTGAGGGCAGCAGCTTGACTTTGCAGACATCTGAGCAATAGTTCTGTTATTTCACTTTTGGCATGAG
 CCTCTCTGAGCTGTTTGTGTGCTGAAATGCTACTTTTTAAATTTAGATGTTAGATTGAAAACCTGATGTTTCAAC
 ATATGCTTTGCTAGAACACTGTGATAGATTAACGTAGAAATTTCTTCTGTACGATTGGGGATATAATGGGCTTAC
 TAACCTTCCCTAGGCATTGAAACTTCCCCAAATCTGATGGACCTAGAAGTCTGCTTTTGTACCTGTGGCCCCA
 AAGTTGGGCATTTTTCTCTCTGTTCCCTCTCTTTGAAAATGTAAAATAAAACCAAAAATAGACAACCTTTTCTTC
 AGCCATCCAGCATAGAGAACAAAACCTTATGAAAACAGGAATGTCAATTTGTGTAATCATTGTTCTAATTAGGTA
 ATAGAAGTCTTATGTATGTGTTACAAGAATTTCCCAACAACATCTTTATGACTGAAGTTCAATGACAGTTTGT
 GTTTGGGTGTTAAAGGATTTTCTCCATGGCCTGAATTAAGACCATTAGAAAAGCACCAGGCGGAGCAGTACC
 ATCTGCTGACTGTTCTGTGGATCTTGTGTCAGGGACATGGGGTGACATGCCTCGTATGTGTTAGAGGGTGAAT
 GGATGTGTTTGGCGTGCATGGGATCTGGTGGCCCTCTTCTCTGATTCCATCCCACCCAGGGCCCGCTTTTA
 CTAAGTGTCTGCCCTAGATTGGTTCAAGGAGTCACTCAACTGACTTTATCAAGTGAATTTGGGATATATTGAT
 ATACTTCTGCCTAACACATGGAAAAGGGTTTTCTTTCCCTGCAAGCTACATCCTACTGCTTTGAACTTCCAAGT
 ATGTCTAGTCACTTTTAAATGTAACATTTTCAGAAAATGAGGATGCTTCCCTGATGCGCTTTTACCTT
 GACTACCTGAATTGCAAGGGATTTTTATATATTCAATATGTTTACAAGTCAGCAACTCTCCTGTTGGTTCAATTATG
 AATGTGCTGTAATTAAGTTGTTTGAATTAACAAGTTTGGCCACAAAAA

도면47

ATTCCGCCCTCCGAAAGATGGTGAACATGCCTGGGCAGGGCGGGCTCCAGGCGAGGCGGTGACGCTCCTGAAAA
 CTTGCGCGCGCCTCGCCCACTGCGCCCGGAGCGATGAAGATGGTCGCGCCCTGGACTCGGTTCTACTCCAACAG
 CTGCTGCTTGTGCTGCCATGTCCGCACCGGCACCATCTGCTCGGCGTCTGGTATCTGATCATCAATGCTGTGGTA
 CTGTTGATTTTATTGAGTGCCCTGGCTGATCCGGATCAGTATAACTTTTCAAGTTCTGAACTGGGAGGTGACTTTG
 AGTTCATGGATGATGCCAACATGTGCATTGCCATTGCGATTCTCTCTCATGATCCTGATATGTGCTATGGCTAC
 TTACGGAGCGTACAAGCAACGCGCAGCCTGGATCATCCCATTCTTCTGTTACCAGATCTTTGACTTTGCCCTGAAC
 ATGTTGGTTGCAATCACTGTGCTTATTTATCCAACTCCATTCAGGAATACATACGGCAACTGCCTCCTAATTTTC
 CCTACAGAGATGATGTCATGTGAGTGAATCCTACCTGTTTTGGTCCCTATTATCTTCTGTTTATAGCATATATCTT
 GACTTTTAAAGGTTACTTGATTAGCTGTGTTTGGAACTGCTACCGATACATCAATGGTAGGAACCTCCTCTGATGTC
 CTGGTTTATGTTACCAGCAATGACACTACGGTGCTGCTACCCCGTATGATGATGCCACTGTGAATGGTGTGCCA
 AGGAGCCACCGCACCTTACGTGTCTGCCTAAGCCTTCAAGTGGGCGGAGCTGAGGGCAGCAGCTTGACTTTGCAG
 ACATCTGAGAAGGGC

도면48

AGCGCCATGGGGCGAGCCGGGGCGGGGGCCCGGGCCGGGGCCCGCCACTGCTGCTGTTTCTGGGGCCGCGC
 TGGTCTTGGCCTCTGGGGCCGTGCCCGCGCTGAGGCGGGCAGCGCGTTGAGGCCGAAGAGCTGGTGAAGGGCAG
 CCCGGCTGGGAGCCGCTGCCAACGACACGCGGGAAGAAGCCGGCCACAGCGGCTGGGGAAGATGAGGCGTGC
 TGGACGGCGCCCGTGGCGAGCTGGCCGGCCAGAAGAGGTGCTGCAGGAGTCCGCTGCGGTGACCGGCACCGCT
 GGCTGGAAGCTGACAGCCAGGCTGGGAGGAGTGACCGCAGAGGCGGGCAGCGCGATGCCAGGCCCTTCCAGC
 TACGCTCCAGGCTCCCCACGAGTCTCGGGCAGTCAATCATGCCCCCTGCCATTCCTGAGGCTACAGAGGCCAGC
 GGGCCACCTCCCCACCCCGGCGACAAGCTGAGCCAGCTTCTGAACTCCCCAAGGAGAGCCCTTGGAGGTTT
 GGCTGAACCTGGGGGGCAGCACACCCGACCCTCAAGTGCCAGAGCTGACTTACCATTTCAGGGCACCTGGAGCC
 CCAACCGCATCAGATATCATTGACATCGACTACTTCGAAGGACTGGATGGTGAGGGTCTGGCGCAGATCTGGGG
 AGCTTCCAGGGTACCAGGAACCTCAGAGAACCACCTGATACTGAGGGAGAGACCCCTTCTGGAGCCTGCTTG
 ACTTATACGATGATTTCAACCCCTTCGATGAATCTGATTTCTACCCACCACATCCTTTTATGATGACTTGGATGA
 AGAGGAGGAGGAAGAGGAGGATGACAAAGATGCAGTAGGAGGTGGAGACCTAGAAGATGAAAATGAGCTTCTAGTG
 CCCACTGGGAAGCCTGGTCTGGGGCCCGGGACAGGCCAGCCACCAGTCCGTGGCATGCTGTCCCTCCACAGCACA
 CTCTGGGGTCCGTCGCCGCGCAGCATCGCCCTCAGGCCCCCGCCAGGAGAGCCAGGCAGGGACTTGGCCTCCAG
 TGAAAATGGCACTGAGTGCCGCGAGTGGCTTTGTGCGGCATAACGGCTCCTGCCGGTCAGTGTGCGACTCTTCCCA
 AGTTACTGTACAATGGCGGCCAGTGCTACCTGGTGGAGAACATAGGGGCTTCTGCAGGTGCAACACGCAGGACT
 ACATCTGGCACAAGGGGATGCGCTGCGAGTCCATCATACCGACTTCCAGGTGATGTGCGTGGCCGTGGGCTCGGC
 TGCCCTCGTCTGCTCCTGCTCTTATGATGACGGTGTCTTTGCCAAGAAGCTCTACCTGCTCAAGACGGAGAAT
 ACCAAGCTGCGTAGGACCAACAAATTCCGGACCCCATCTGAGCTCCACAATGATAACTTCTCCCTCTCCACCATG
 CCGAGGGCTCTCACCAATGATGATCCTAGTGCTCCCCACAAAATCCAGGAGGTTCTCAAGTCTGCCTGAAAAGA
 GGAGGAGTCATTTAACATCCAGAACTCCATGTCGCCAAACTTGAGGGTGGCAAAGGTGACCAGGCTGACTTGGAT
 GTGAACTGTCTTCAATAAATTAACCTAAAGCAGAGCAAGAAGAGAGGAAGCGGGTAGTGGGTGGGGTAGGGA
 AGAAACATTATCTCTCTGTACAGAGTCTATTTCTTGTAAACCTTTGTTAACTC

도면49

GGACAGGCGTGGCGGCGGAGCCCCAGCATCCCTGCTTGAGGTCCAGGAGCGGAGCCCGGCCACCGCCGCTGA
 TCAGCGGACCCCGGCCGCGCCCGCCCGCCGCAAGATGCTGCCCGTGTACCAGGAGGTGAAGCCAAACCCGC
 TGCAGGACGCGAACATCTGCTCACGCGTGTCTTCTGGTGGCTCAATCCCTTGTAAAAATGGCCATAAACGGAG
 ATTAGAGGAAGATGATATGTATTCAGTGTGCCAGAAGCCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTTC
 TGGGATAAAGAAGTTTTAAGAGCTGAGAATGACGCACAGAAGCCTTCTTTAACAAAGAGCAATCATAAAGTGTACT
 GGAATCTTATTTAGTTTTGGGAATTTTTACGTTAATTGAGGAAAGTGCCAAAGTAATCCAGCCCATATTTTTGGG
 AAAAATTATTAATTTTTGAAAAATTATGATCCCATGGATTCTGTGGCTTTGAACACAGCGTACGCCTATGCCAG
 GTGCTGACTTTTTGCACGCTCATTTTGGCTATACTGCATCACTTATATTTTTATCACGTTCAAGTGTGCTGGGATGA
 GGTACGAGTAGCCATGTGCCATATGATTTATCGGAAGGCACCTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAAC
 CACAGGCCAGATAGTCAATCTGCTGTCCATGATGTGAACAAGTTTGTATCAGGTGACAGTGTCTTACACTCCCTG
 TGGCAGGACCACATGCAGCGCATCGCAGTACTGCCCTACTCTGGATGGAGATAGGAATATCGTGCCTTGTGGGA
 TGGCAGTCTAATCATTCTCCTGCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTTCTCATCACTGAGGAGTAAAATGC
 AACTTTACGAGTGCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAACTGGTATAAGGATAAATAAATGACCCCTGG
 GAAAAGTCATTTTCAAATCTTATTACCAATTTGAGAAAAGAGGAGATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCTGCCTCA
 GGGGATGAATTTGGCTCGTTTTTTCAGTGCAGCAAAATCATCGTGTGTGTGACCTTACCACCTACGTGCTCCT
 CGGCAGTGTGATCAGCCAGCCGCGTGTTCGTGGCAGTGACGCTGTATGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCCTC
 TTCTTCCCTCAGCCATTGAGAGGGTGTGAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTTTGCTACTTG
 ATGAGATATCACAGCGCAACCGTCAAGTGCCTGATGGTAAAAAGATGGTGCATGTGCAGGATTTTACTGCTTT
 TTGGGATAAGGCATCAGAGACCCCAACTCTACAAGGCTTTCTTACTGTGACACTGGCGAATTTAGCTGTG
 GTCGCGCCCGTGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTAAAGTGCCTGCTCGGGGAATGGCCCAAGTCACGGGCTGG
 TCAGCGTGCATGGAAGAATGCCTATGTGTCTCAGCAGCCCTGGGTGTTCTCGGGAACCTGAGGAGTAATATTTT
 ATTTGGGAAAGAAATGAAAAGAACGATATGAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAGGATTTACAGCTG
 TTGGAGGATGGTGTCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCCAGCTGAGTGGAGGGCAGAAAGCACGGGTAAAC
 TTGCAAGAGCAGTGTATCAAGATGTGACATCTATCTCTGGACGATCCTCTCAGTGCAGTAGATGCCGAAGTTAG
 CAGACACTTGTTCGAACTGTGTATTTGCAAAATTTGCATGAGAAGATCACAATTTTAGTGACTCATCAGTTGCAG
 TACCTCAAAGTGCAGTCAAGTCAATCTGATATTGAAAGATGGTAAAATGGTGCAGAAAGGGGACTTACACTGAGTTC
 TAAAATCTGGTATAGATTTGGCTCCCTTTTAAAGAAGGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTCCAGTCCAGGAAC
 TCCCACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAGTCTTCGGTTGGTCTCAACAATCTTCTAGACCTCCTTGAAGAT
 GGTGCTCTGGAGAGCCAAGATACAGAGAATGTCCAGTTACTATCAGAGGAGAACCCTTCTGAAGGAAAAGTTG
 GTTTTACGGCCTATAAGAAATTAATCTCAGAGCTGGTGTCTCACTGGATTGTCTTCAATTTCCCTATTTCTCTAAAC
 TGCAGCTCAGGTGCCTATGTGCTTCAAGATTGGTGGCTTTCATACTGGGCAACAAACAAAGTATGCTAAATGT
 ACTGTAATGGAGGAGGAAATGTAACCGAGAAGCTAGATCTTAACTGCTACTTAGGAATTTATTCAGGTTAACTG
 TAGCTACCGTCTTTTTGGCATAGCAAGATCTCTATTTGGTATTCTACGCTCTGTTAACTTTCACAACCTTTGCA
 CAACAAAATGTTGAGTCAATCTGAAAGCTCCGGTATTATTCTTTGATAGAAAATCCAATAGGAAGAAATTTAAAT
 CGTTTCTCAAAGACATTTGGACACTTTGGATGATTTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGATTTCCAGACATTTGCTAC
 AAGTGGTTGGTGTGGTCTCTGTGGCTGTGGCCGTGATTCTTGGATCGCAATACCTTGGTTCCTTGGAAATCAT
 TTTCAATTTTCTCGGCGATATTTTTTGGAAACGTCAAGAGATGTGAAGCGCTGGAATCTACAACCTCGGAGTCCA
 GTGTTTTCCCACTTGTCACTTCTCTCCAGGGGCTCTGGACCATCCGGGCATACAAAGCAGAAGAGAGGTGTCAGG
 AACTGTTTGTGACACACCAGGATTTACATTCAGAGGCTTGGTCTTGTTTTTGACAACGTCCTGCTGGTTCGCGGT
 CCGTCTGGATGCCATCTGTGCCATGTTGTGTCATCCTGCTGCTTGGGTCCTGATTTGGCAAAAACCTGGAT
 GCCGGGACGGTTGGTTTGGCACTGTCTATGCCCTCACGCTCATGGGGATGTTTTCAGTGGTGTGTTGCAAAAGT
 CTGAAGTTGAGAATATGATGATCTCAGTAGAAAGGTCATTGAATACACAGACCTTGAAGAAAGAACCTTGGGA
 ATATCAGAAAACGCCACCACCAGCCTGGCCCATGAAGGAGTGATAATCTTTGACAATGTGAACCTTCAATCAGT
 CCAGTGGGCTCTGGTACTGAAGCATCTGACAGCACTCATTAAATCACAAGAAAAGGTTGGCATTGTGGGAAGAA
 CCGGAGCTGGAAGAAAGTCCCTCATCTCAGCCCTTTTATGATTGTGAGAACCAGGTAAGAAATTTGGATTGATAA
 GATCTTGCAACTGAAATTTGGACTTACGATTTAAGGAAGAAAATGTCAATCATACTCAGGAACCTGTTTTGTTC
 ACTGGAACAATGAGGAAAACCTGGATCCCTTAAAGGAGCACCGGATGAGGAACTGTGGAATGCCTTACAAGAGG
 TACAACCTTAAAGAAACCATTTGAAGATCTTCTGGTAAAATGGATACTGAATTAGCAGAATCAGGATCCAATTTAG
 TGTGGACAAAAGCAACTGGTGTGCCTTCCAGGGCAATTTCTCAGGAAAATCAGATATTGATTATTGATGAAGCG
 ACGGCAATGTGGATCCAAGAATGATGAGTTAATCAAAAAAAATCCGGGAGAAATTTGCCACTGCACCGTGC

도면49a

TAACCATTCACACAGATTGAACACCATTATTGACAGCGACAAGATAATGGTTTTAGATTTCAGGAAGACTGAAAGA
 ATATGATGAGCCGATGTTTTGCTGCAAAATAAAGAGAGCCTATTTTACAAGATGGTGCACAACCTGGGCAAGGCA
 GAAGCCGCTGCCCTCACTGAAACAGCAAAAACAGGTATACTTCAAAGAAATTTATCCACATATTTGGTCACTGACC
 ACATGGTTACAACACTTCCAATGGACAGCCCTGACCTTAACTATTTTCGAGACAGCACTGTGAATCCAACAAA
 ATGTCAAGTCCGTTCCGAAGGCATTTTCCACTAGTTTTTGGACTATGTAACCACATTGTACTTTTTTTACTTTG
 GCAACAAAATATTTATACATAACAAGATGCTAGTTCAATTTGAATATTTCTCC

도면50

CTCCGTCCCAGGGGAGAAGGAGAGGGCGTCTGCAGGGGGCAGAGACCGCAGCTACCTGCCGGGTGCGCCCCCACCC
 AGGAGCGCTCGCTTCGCCCCCTTCTCCCCCGCCCCACCTCCTTATTGGTGCTAGTTTGAGCGCCAGCTCC
 TGCGCCTTCGCTTCGCGTTTGAATCTGGCTCGCCCTTCGTATTAATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTGGGGACGA
 TTATCAGGTAGTGACCACATCGTCCAGCGGCTCGGGCTTGACGCCAGGGGCCAGGCCAGGACCCTCAGCAGCAG
 CTTGTGCCAAGAAGAAGCGGCAGCGGTTCTGGACAAGAACGGCCGGTGCAATGTACAGCACGGCAACCTGGGCA
 GCGAGACAAGCCGTACCTCTCGGACCTTCCACCACGCTGGTGGACCTCAAGTGGCGCTGGAACCTTTCATCTT
 CATTCTACCTACACCGTGGCTGGCTTTTCATGGCGTCCATGTGGTGGGTGATCGCCTACACTCGGGGCGACCTG
 AACAAAGCCACGTGCGTAACACACGCCCTTGGCTGGCCAAATGTCTATAACTTCCCTTCTGCCTTCTCTTCTCA
 TCGAGACGGAGGCCACCATCGGCTATGGCTACCGATAACATCACAGACAAGTGCCCGAGGGCATCATCTCTTCTT
 CTCCAGTCCATCTGGGCTCCATCGTGGACGCCTTCTCATCGGCTGCATGTTTCATCAAGATGTCCAGCCCAAG
 AAGCGCGCGAGACCCTCATGTTTCAGCGAGCACGCGGTGATCTCCATGAGGGACGGAAAACCTCACGCTTATGTTCC
 GGGTGGGCAACCTGCGCAACAGCCACATGGTCTCCGCGCAGATTCGCTGCAAGCTGCTCAAATCTCGGCAGACACC
 TGAGGGTGAGTTCTTCCCCTTGACCAACTTGAAGTGGATGTAGGTTTGTAGTACAGGGGCGAGTCAAATTTTCTT
 GTGTCCCCCTCACAAATTTGCCACGTGATCGATGCCAAAAGCCCCTTTTATGACCTATCCAGCGAAGCATGCAAA
 CTGAACAGTTCGAGATTGTCTCATCCTAGAAGGCATTTGTGAAACAACCTGGGATGACTTGTCAAGCTCGAACATC
 ATATACTGAAGATGAAGTTCCTTGGGGTCATCGTTTTTTTCTGTAATTTCCCTAGAAGAGGGATTCCTTAAAGTT
 GATTACTCCAGTTCACGCAACATTTGAAGTCCCACCCACCTTACAGTGTGAAAGAGCAGGAGGAAATGCTTC
 TCATGTCTGCCCTTTAATAGCACCAGCCATAACTAACAGCAAAGAAAGACATAATCTGTGGAATGCTTAGATGG
 ACTAGATGATATTACTACAAAACCTACCATCTAAGCTGCAGAAAATTACTGGAAGAGAAGACTTCCCAAAAACTC
 TTGAGGATGAGTTCTACAACCTCAGAAAAAGCCTACAGCTTGGGAGACTTGCCCATGAAACTTCAACGAATAAGTT
 CAGTTCGGGCAACTCAGAAGAAAACTGGTATCTAAAACCACCAAGATGTTATCTGATCCCATGAGCCAGTCTGT
 GGCTGATTTGCCACCAAGCTTCAAAAGATGGCTGGAGGAGCAGCTAGGATGGAAGGGAACCTTCCAGCCAAATTA
 AGAAAAATGAACTCTGATCGCTTCACTAATAACAAAGCACTCCCTTAGGCATTAATTTAATGTTTGATTTAGTAATAGT
 CCAATATTTGGCGATGAGGTAATTTCCCTAAGGAATCTGAAAGTATATTTTCTCCAGTTCACAGCATAATTC
 GAGAACCCTTCTTTCCCAAGTATTGCGAATGTGCAGAAAGCAACAGTTACGGAGGGAGGACATCATAAGGAAGTT
 ATTAACGGGCATGTATTATCACATCAAGCATGCAATAATGTGCAAATTTTGCATTTAGTTTTATGGCATGATTTAT
 ATATGGCATATTTATATTGTATATTCTGGAAAAAATAATATATATATATTTAAAGGGGAGATACTCTCCCTGAC
 ATTTCTAACATATGTATTAAGCCAAACATGAGTGAATAGCTTTCAGGGCGATAAAACTAAATATAATGTCTGTGTGT
 GTGTGTGTATGTATACACACATATACATATATATACACATACATACACATACATACATACATATATATCT
 GATAAAATGTGATGTTTTGTTCAAAGTTGTAGTCTTGTGCATGTTTACTTTATTAGAGTAGGAAGGCTACTGGC
 ATTAATTATTAATACCAAATATTTTAGCCTTAAATTTTTGTCATTTTAAATCTGATTTAATGTTTTCTGCTGTTT
 AAGGTCTTGGGAGGCTTCAATGTATTTTATATGAGAGAATCACACAAGTTTGTGCTATCTATGGCCCTGCAAAA
 ATATAACCATTACATGTTTAAATTTGTAATTTTAGAGCATACCAGTACTCAGTATAGCATTGAACATTTCTTATGA
 TTTTTAAAGTTGCTAGTACTGGGAGAAATAATTTGTTGATTAATTTGAGAATTATTCCTTTCCTAGACTAATTA
 AATCTGGAATCTGTTTTGTATATGATCTAATACAAAGATGAGCTCTGAACAAACACTGAATCATGTTAATAGACA
 GTAGCCAAGTTATATTGAATATATCAGAACTGTGTGAAGTTACACAATTAATTTGTCCTGTTTCAAACCTGAGTAA
 ATTGGAACATTTTCTTTTCTGGAATTTTGTCCATTTTAAAAACCAATCATTTTAAGAAGACATGACAAT
 GCAATGAAACAGATGATAAATATTTATGCTTAAATAAAAAAAAAAAAAA

도면51

GAGAGGGTCTTCAGGGTCTGCTTATGCCCTTGTTCAAGAACACCAGTGTCACTCTCTGTACTCTGGTTGCAGAC
 TGACCTTGCTCAGGCCCTGAGAAGGATGGGGCAGCCACCAGAGTGGATGCTGTCTGCACCCATCGTCCCTGACCCCAA
 AAGCCCTGGACTGGACAGAGAGCGGCTGTACTGGAAGCTGAGCCAGTGAACCCACGGCATCACTGAGCTGGGCCCC
 TACACCTGGACAGGCACAGTCTCTATGTCAATGGTTTACCCATCAGAGCTCTATGACGACCACCAGAACTCTGT
 ATACCTCCACAATGACCTGGCAACCTCGAAGTCCAGCCTCCCTGTCTGGACCTACGACCCGACGCCCTCTCTCT
 GGTGTATTACAAATTAACCTCACCATCACTAACCTGCGGTATGAGGAGAACATGCATCACCCCTGGCTCTAGAAAG
 TTTAACACCACGAGAGAGTCTTCAGGGTCTGCTCAGGCCCTGTGTTCAAGAACACCAGTGTGGCCCTCTGTACT
 CTGGCTGCAGACTGACCTTGCTCAGGCCAAGAAGGATGGGGCAGCCACCAAGTGGATGCCATCTGCACCTACCG
 CCCTGATCCCAAAGCCCTGGACTGGACAGAGAGCAGCTATACTGGGAGCTGAGCCAGCTAACCCACAGCATCACT
 GAGCTGGGCCCTACACCCCTGGACAGGGACAGTCTCTATGTCAATGGTTTACACAGCGGAGCTCTGTGCCACCA
 CTAGCATCTCTGGGACCCACAGTGGACCTGGGAACATCTGGGACTCCAGTTTCTAAACCTGGTCCCTCGGCTGC
 CAGCCCTCTCTGGTGTCTATCACTCTCAACTCACCATCACCACCTGCGGTATGAGGAGAACATGCAGCACCCCT
 GGCTCCAGGAAGTTCAACACCACGAGAGGGTCTTCAGGGCTGCTCAGGTCCCTGTTCAAGAGCACCAGTGTG
 GCCCTCTGTACTCTGGCTGCAGACTGACTTTGCTCAGGCCCTGAAAAGGATGGGACAGCCACTGGAGTGGATGCCAT
 CTGCACCCACCACCTGACCCCAAAGCCCTAGGCTGGACAGAGAGCAGCTGTATTGGGAGCTGAGCCAGCTGACC
 CACAATATCACTGAGCTGGGCCACTATGCCCTGGACAACGACAGCCTCTTTGTCAATGGTTTCACTCATCGGAGCT
 CTGTGTCCACCACAGCACTCTGGGACCCCAAGTGTATCTGGGAGCATCTAAGACTCCAGCCTCGATAFTTGG
 CCCFTCAGTGGCCAGCCATCTCTGATACTATTACCCCTCAACTCACCATCACTAACCTGCGGTATGAGGAGAAC
 ATGTGGCCTGGCTCCAGGAAGTTCAACTACAGAGAGGGTCTTCAGGGCTGCTAAGGCCCTGTTCAAGAACA
 CCAGTGTGGCCCTCTGTACTCTGGCTCCAGGCTGACCTTGCTCAGGCCAGAGAAAGATGGGGAAGCCACCGGAGT
 GGATGCCATCTGCACCCACCGCCCTGACCCACAGGCCCTGGGCTGGACAGAGAGCAGCTGTATTTGGAGCTGAGC
 CAGCTGACCCACAGCATCACTGAGCTGGGCCCTACACACTGGACAGGGACAGTCTCTATGTCAATGGTTTACCC
 ATCGGAGCTCTGTACCCACCACCAGCACCGGGTGGTCAGCGAGGAGCCATTCACTGAACCTCACCATCAACAA
 CCTGCGCTACATGGCGGACATGGGCAACCCGGCTCCCTCAAGTTCAACATCAAGACAACGTCATGAAGCACCTG
 CTCAGTCTTTGTTCCAGAGGAGCAGCCTGGGTGCACGGTACACAGGCTGCAGGGTTCATCGCACTAAGTCTGTGA
 AGAAGGCTGCTGAGACCGGGTGGACCTCTCTGCACCTACCTGCAGCCCTCAGCGGCCAGGCTCGCTATCAA
 GCAGTGTTCATGAGCTGAGCCAGCAGACCCATGGCATCACCCGGCTGGGCCCTACTCTCTGGACAAGAGCAGC
 CTCTACCTTAAACGGTTACAATGAACCTGGTCTAGATGAGCCTCCTACAACCTCCAAGCCAGCCACCACATTCTGC
 CTCCTCTGTGAGAAGCCACAACAGCCATGGGGTACCACCTGAAGACCTCACACTCAACTCACCATCTCCAACTCT
 CCAGTATTCACAGATATGGGCAAGGGCTCAGTACATTCAACTCCACCAGGGGGTCTTCAGCACCTGCTCAGA
 CCCTTGTCCAGAAGAGCAGCATGGGCCCTTCTACTTGGGTTGCCAAGTGAATCTCCCTCAGGCTGAGAAGGATG
 GGGCAGCCACTGGTGTGGACACCACCTGCACCTACCACCTGACCCCTGCGGCCCGGGCTGGACATACAGCAGCT
 TTAAGGGAGCTGAGTCACTGACCCATGGTGTACCCAACTGGGCTTCTATGTCTGGACAGGGATAGCCTCTTC
 ATCAATGGCTATGCACCCAGAATTTATCAATCCGGGGCGAGTACCAGATAAAATTTCCACATTGTCAACTGGAACC
 TCAGTAATCCAGACCCACATCCTCAGAGTACATCACCTGCTGAGGGACATCCAGGACAAGGTACCACACTCTA
 CAAAGGCAGTCAACTACATGACACATTCGCTTCTGCTGGTCAACAACTTGACGATGGACTCCGTGTGGTCACT
 GTCAAGGCATTGTTCTCCTCCAATTTGGACCCAGCCTGGTGGAGCAAGTCTTTCTAGATAAGACCCCTGAATGCCT
 CATTCCAATGGCTGGGCTCCACCTACCAGTGGTGGACATCCATGTGACAGAAATGGAGTCACTAGTTTATCAACC
 AACAAAGCAGCTCCAGCACCCAGCACTTCTACCCGAATTTACCATCACCAACCTACCATATTTCCAGGACAAGCC
 CAGCCAGGCACCAAAATTACCAGAGGAACAAAAGGAATATTGAGGATGCGCTCAACCAACTCTTCCGAAACAGCA
 CTCCCTGTGTAACCTCTCGCCACTGGCTCGGAGAGTAGACAGAGTTGCCATCTATGAGGAATTTCTGCGGATGACC
 CGGAATGGTACCAGCTGCAGAACTTACCCCTGGACAGGAGCAGTGTCTTTGTGGATGGGTATTCTCCCAACAGAA
 ATGAGCCCTTAACTGGGAATCTGACCTTCCCTTCTGGGCTGTCATCTTCATCGGCTGGCAGGACTCTGGGACT
 CATCACATGCTGATCTGCGGTGTCTGTTGACCACCCGCGGGAAGAAGGAAGGAGAATACAACGCTCCAGCAA
 CAGTGCCAGGCTACTACCAGTACACCTAGACCTGGAGGATCTGCAATTGACTGGAACCTGCCGGTGCCTGGGGT
 CCTTCCCCCAGCCAGGGTCCAAGAAGCTTGGCTGGGGCAGAAATAAACCATATTGGTCTG

도면52

GCCCGGGCAGGTGCTGATAGCACAGTTCTGTCCAGAGAAGGAAGCGGAATAAACTTATTCATTCCAGGAAGTCT
 TGGGGTAGGGTGTGTGTTTTTCCACATCTTAAAGGCTCACAGACCTGCGCTGGACAAATGTTCCATTCCCTGAAGGAC
 CTCTCCAGAATCCGGATTGCTGAATCTTCCCTGTGCTAGAAAGGGCTCCAAACCACCTCTTGACAATCGGAAACT
 GGGTGGTTAACCAGTGGTTTTTCAGTTTTTCTGTTGTTGGTTAGGGCTGAATGTTTTCTGTTTTGTTGGATGC
 CTTCCCTGAAATATGAGAAGCCGACAAATACTACTACACAGAAAAATCCTTGGGTCAACATGGCCCTGTGCCCGA
 GCGTCTGCTCTGCTGTAATTTAACAGCAGCGTGTCTGCTTCCCTGTGTGTCGCAATCTGCTGCTTCCCTGA
 GGGCACCTGCTCATTTTGCAGCCGACACTGAGAAAAGCAATTGGATCACACCTCACCTTCCACAAGCTGGTGGC
 CTATATGATCTGCCTACATACAGTATTACATCATTTGCACACCTGTTAACTTTGACTGCTATAGCAGAAGCCGA
 CAGGCCACAGATGGCTCCCTTGCCTCCATTCTCCAGCCTATCTCATGATGAGAAAAAGGGGGTTCTTGGCTAA
 ATCCATCCAGTCCCGAAACAGCAGTGGAGTATGTGACATTACCAGCGTTGCTGGTCTCACTGGAGTATCAT
 GACAATAGCCTTGATTCTCATGTAACCTCAGCTACTGAGTTCATCCGGAGGAGTTATTTGAAGTCTTCTGGTAT
 ACTACCACCTTTTTATCTTATATCCTTGGCTTAGGGATTACCGGCATTGGTGGAAATGTCGGGGTCAAACAG
 AGGAGAGCATGAATGAGAGTCTCCTCGCAAGTGTGACAGTCTTTTGGATGTTGGGATGATCGTACTCCCACTG
 TAGGCGCCCTAAGTTTGAAGGGCATCCCCCTGAGTCTTGAAGTGGATCCTTGCACCGGTCACTTTATATCTGT
 GAAAGTATCCTCCGGTTTTACCCTCCAGCAGAAGTTGTGATTACCAAGTTGTTATGCACCATCCAAAGTTT
 TGGAAATGACAGATGAACAAGCGTGGCTTCCAGCATGGAAGTGGGGCAGTATATCTTTGTTAATGGCCCTCAATCTC
 TCTCCCTGAAATGGCATCCTTTTACTTTGACCTCTGCTCCAGAGGAGATTCTTCTCCATTATATCCGAGCAGCA
 GGGGACTGGACAGAAAATCTCATAAGGGCTTTCGAACAACAATATTCACCAATTCCAGGATGAAGTGGATGGT
 CCTTTGGCACAGCCAGTGGAGGATGTTTTCCAGTATGAAGTGGCTGTGCTGGTTGGAGCAGGAAATGGGGTACCCC
 CTTTGTCTTATCTTGAATCCATCTGGTACAATTCCAGTGTGCAGACCACAACCTCAAACAAAAAGATCTAT
 TTCTACTGGATCTGCAGGGAGACAGGTGCCTTTTCCGGTTCAACAACCTGTTGACTTCCCTGGAACAGGAGATGG
 AGGAAATFAGGCAAGTGGTTTTCTAAACTACCCTCTTCCCTCACCAGGATGGGACAGCAATATGTTGGTCAATGC
 AGCATTAACTTTGACAAGGCCACTGACATCGTGACAGGTCTGAAACAGAAAACTCCTTTGGGAGACCAATGTGG
 GACAATGAGTTTTCTACAATAGCTACTCCACCCCAAGTCTGTAGTGGGAGTTTTCTTATGTGGCCCTCGGACTT
 TGGCAAAAGCCCTGCGCAATGCTGTCAACGATATCCAGTCTGGATCCTAGAAAGTTCAATTTACTTTCAACAA
 AGAAAATTTTGAATAGGAATAAGGACGTAATCTGCATTTTGTCTCTTGTATCTTCAAGTAAATGAGTTATA
 GGAATAAGGACGTAATCTGCATTTTGTCTCTTTGTATCTTCAAGTAAATTTACTTGGTCTCGTCAAGTTTGGAGT
 CACTTTAGGATAAGAATGTGCTCTCAAGCCTTGACTCCCTGGTATCTCTTTTTTGTATGCAATTTCAACTTCGTTAC
 TTGAGCTTCAAGCACTTAAAGAACTTCTGAAGTCTTAAAGTTCTGAAGTCTTAAAGCCCATGGATCCTTTCTCAG
 AAAAACTGTAATCTTCTGGACAGCCATGACTGTAGCAAGGCTTGATAGCAGAGGTTGGTGGTTCCAGAGTT
 ATACAACCTAATCCAGGTGATTTTTATCAATCCAGTGTACCACTCTCCTGAGTTTTGGTTGTAAATCTTTTGTCCC
 TCCCACCCACAGAAATTTCTAAGTAGGGTACTTTTTTAAATAAAAAATTTATGAAATAAATTAATGATAAAACAT
 AATAATAAACATAAATAAATAAACAATAATCCGAGAACCCCATCCCATATAACCAACAGTGTACATGTTTACT
 GTCATTTTGATATGGTCTTATCCAGTGTGAACAGCAATTTATTTATTTTGGCTCATAAAAATAAAGGATTTTCT
 TCTTCACTTGATGAATGAGTCTTTTGTACTCTTTTTGGGCTCTCCATTGGGAAAAGAAATCTAGAAAATGATGC
 TCATTTGAATGAAATTTGATTTATAAATGCAAGTCACTACTGTGATCTTGTATTTCTGTTAAAAGCGATTG
 TGAAAATTTGAATCCATGTTAGGATGACTTATTTAGTCAAGAGGAGCTTTTATCACTATTAAGGGAGTTTATA
 ATGTCTAGTTTAAAAATAACAATTTATAAATTTTATAGATTTTGTGGACTCCTACCTATATCGTAAGGAATCA
 TTCAGTATAAATAAGCAAAATGCCTTCACTCTATCAGAAATGCTTTTTATTTCTGCCATCTACCCAACCTCG
 GCCTACAAGGACCACACTGGCTCTGGGATGTTAGTCTGACAGTGAATCCCTAGAAGGAGAGCCAGGGCTCT
 TAAGAGAGAACTCACACTTCAATTTGCTCCAGACAATCAACTCATTATAGATTAGAAGAAATGGTTGACTGAA
 TAGCATTATATTAATCTATTTTTTACCATTAAAGTGACCAGCAATGAACAAATGGTTGTTTCTAATAGTTTAGGAA
 CCTCTACGGCTTGAGGATAAAACTGTTTTTGGTTTTTTTTTGTCACTAGTCTGAGCACAATAAAGGTAGGTATG
 AACTCATGGTGGCTAATCATGTTTCAATTTATTACAACAGTAAAAAATACTGATGGTTGTTTACATAGGGAGGGAT
 ACCACTGCTGTGGCAATTTGTTACCCGGATTTCACTAATTCAGGTTTAAATAAGGCTTTGGGAAAATGCACAAT
 GAAACCTTGAAGCATGATTCTTATAGACAACACTGACCAAAATGACAACCTTCAATGACCTTGATTGG
 AATCTTGAACCTTACAACGAGTTCCATGAGAAAAGGCATCACTCTTGGTCTCCATGTCTAAAATATATTGACAC
 TCATTTCAAGATATGATGGCTGCCAAAATCAATATCCCAAGGCTTGAATATTTATGGGAGTAGGCATAAATCTGTG
 ATTATATTATGTAATGAATATAAATAAATCCTATGCATAGCCAACATCCAAGTTGAACCTGGGGATGAGCAGGATA
 CACAGAAAGCTCCTCACCTGCTTTGAGCAAGTTTTTCTTGCAGGTTGTAATATGAAATACCTTAATCAACAAT
 TCTTATAAATGTTTATATGAGTAGAAAATCCCTCAATTTTCAATGTCACCTCAAAGTTGATTATCT

도면53

CCCTTGGGCTCCAAACCACCTCTTGACAATGGGAACTGGGTGGTTAACCACTGGTTTTTCAGTTTTGTTTCTGGTT
 GTTTGGTTAGGGCTGAATGTTTTCTGTTTGTGGATGCCTTCTGAAATATGAGAAGGCCGACAAATACTACTACA
 CAAGAAAAATCCTTGGGTCAACATTTGGCCTGTGCCCGAGCGTCTGCTCTCTGCTTGAATTTTAAACAGCAGCTGAT
 CCTGCTTCTGTGTGTGCGCAATCTGCTGTCTTCTTGAGGGGCACCTGCTCATTTTGCAGCCGCACACTGAGAAAAG
 CAATTGGATCACAACCTCACCTTCCACAAGCTGGTGGCCTATATGATCTGCCTACATACAGCTATTACATCATTG
 CACACCTGTTTTAACTTTGACTGCTATAGCAGAAGCCGACAGGCCACAGATGGCTCCCTTGCCCTCCATTCTCTCCAG
 CCTATCTCATGATGAGAAAAAGGGGGTTCTTGGCTAAATCCCATCCAGTCCCGAAACACGACAGTGGAGTATGTG
 ACATTACCAGCATTGCTGGTCTCACTGGAGTGATCATGACAATAGCCTTGATTCTCATGGTAACTTCAGCTACTG
 AGTTCATCCGGAGGAGTTATTTGAAGTCTTCTGGTATACTACCACCTTTTTATCTTCTATATCCTTGGCTTAGG
 GATTCACGGCATTGGTGGAAATTGTCGGGGTCAAACAGAGGAGAGCATGAATGAGAGTCATCCTCGCAAGTGTGCA
 GAGTCTTTTGAGATGTGGGATGATCGTGACTCCCCTGTAGGCGCCCTAAGTTTGAAGGGCATCCCCCTGAGTCTT
 GGAAGTGGATCCTTGCACCGTCACTTTATATCTGTGAAAGGATCCTCCGGTTTTACCGCTCCCAGCAGAAGGT
 TGTGATTACCAAGTTGTTATGCACCCATCCAAAGTTTTGGAATTGCAGATGAACAAGCGTGGCTTCAGCATGGAA
 GTGGGCAGTATATCTTTGTTAATTGCCCTCAATCTCTCTCTGGAATGGCATCCTTTTACTTTGACCTCTGCTC
 CAGAGGAAGATTTCTTCTCCATTATATCCGAGCAGCAGGGGACTGGACAGAAAATCTCATAAGGGCTTTCGAACA
 ACAATATTCACCAATTCACAGGATGAAGTGGATGGTCCCTTTGGCACAGCCAGTGAGGATGTTTTCCAGTATGAA
 GTGGCTGTGCTGGTGGAGCAGGAATTGGGGTCAACCCCTTTGCTTCTATCTTGAAATCCATCTGGTACAAAATCC
 AGTGTGCAGACCACAACCTCAAAAACAAAAGATCTATTTCTACTGGATCTGCAGGGAGACAGGTGCCTTTTCTCTG
 GTTCAACAACCTGTTGACTTCCCTGGAACAGGAGATGGAGGAATTAGGCAAAGTGGGTTTTCTTAAACTACCGTCTC
 TTCTCACCGGATGGGACAGCAATATTGTTGGTCAATGCAGCATTAAACTTTGACAAGGCCACTGACATCGTGACAG
 GTCTGAAACAGAAAACCTCCTTTGGGAGACCAATGTGGGACAATGAGTTTTCTACAATAGCTACCTCCACCCCAA
 GTCTGTAGTGGGAGTTTTCTTATGTGGCCCTCGGACTTTGGCAAAGAGCCCTGCGCAAATGCTGTCACCGATATCC
 AGTCTGGATCCTAGAAAGGTTCAATCTACTTCAACAAAGAAAATTTTTGAGTTATAGGAATAAGGACGGTAATCT
 GCATTTTGTCTCTTTGTATCTTCAGTAATTTACTTGGTCTCGTCAGGTTTGAGCAGTCACTTTAGGAAG

도면54

GGGCTCCAAACCACCTCTTGACAATGGGAACTGGGTGGTTAACCACTGGTTTTTCAGTTTTGTTTCTGGTTGTTTG
 GTTAGGGCTGAATGTTTTCTGTTTGTGGATGCCTTCTGAAATATGAGAAGGCCGACAAATACTACTACACAAGA
 AAAATCCTTGGGTCTTGAAGTGGATCCTTGCACCGTCACTTTATATCTGTGAAAGGATCCTCCGGTTTTACC
 GCTCCCAGCAGAAGGTTGTGATTACCAAGGTTGTTATGCACCCATCCAAAGTTTTGGAATTGCAGATGAACAAGCG
 TGGCTTCAGCATGGAAGTGGGGCAGTATATCTTTGTTAATTGCCCTCAATCTCTCTCTGGAATGGCATCCTTTT
 ACTTTGACCTCTGCTCCAGAGGAAGATTTCTTCTCCATTATATCCGAGCAGCAGGGGACTGGACAGAAAATCTCA
 TAAGGGCTTTCGAACAACAATATTCACCAATTCACAGGATGAAGTGGATGGTCCCTTTGGCACAGCCAGTGAGGA
 TGTTTTCCAGTATGAAGTGGCTGTGCTGGTGGAGCAGGAATTGGGGTCAACCCCTTTGCTTCTATCTTGAAATCC
 ATCTGGTACAAAATCCAGTGTGCAGACCACAACCTCAAAAACAAAAGGTTGGTCAATGCAGCATTAAACTTTGACA
 AGGCCACTGACATCGTGACAGGTCTGAAACAGAAAACCTCCTTTGGGAGACCAATGTGGGACAATGAGTTTTCTAC
 AATAGCTACCTCCACCCCAAGTCTGTAGTGGGAGTTTTCTTATGTGGCCCTCGGACTTTGGCAAAGAGCCCTGCGC
 AAATGCTGTACCGATATCCAGTCTGGATCCTAGAAAGGTTCAATCTACTTCAACAAAGAAAATTTTTGAGTTA
 TAGGAATAAGGACGGTAATCTGCATTTTGTCTCTTTGTATCTTCAGTAATTTACTTGGTCTCGTCAGGTTTGAGCA
 GTCACTTTAGGA

도면55

GGGCTCCAAACCACCTCTTGACA**AATCG**GGAAACTGGGTGGTTAACCACTGGTTTTCAGTTTTGTTTTCTGGTTGTTTTG
 GTTAGGGCTGAATGTTTTCTGTTGTGGATGCCTTCTGAAATATGAGAAGGCCGACAAATACTACTACACAAGA
 AAAATCCTTGGGTCAACATTTGGCCTGTGCCGAGCGTCTGTCTCTGCTTGAATTTTAAACAGCAGCTGATCCTGC
 TTCCTGTGTGTCGCAATCTGTCTCCTTCCCTGAGGGGCACCTGCTCATTTTGAGCCGCACACTGAGAAAAGCAATT
 GGATCACAACCTCACCTTCCACAAGCTGGTGGCCTATATGATCTGCCTACATACAGCTATTACATCATTGACACAC
 CTGTTTTAACTTTGACTGCTATAGCAGAAGCCGACAGGCCACAGATGGCTCCCTTGCCCTCATTCTCCAGCCTAT
 CTCATGATGAGAAAAAGGGGGTTCTTGGCTAAATCCCATCCAGTCCCGAAACACGACAGTGGAGTATGTGACATT
 CACCAGCATTGCTGGTCTCACTGGAGTGATCATGACAATAGCCTTGATTCTCATGGTAACTTCAGCTACTGAGTTC
 ATCCGGAGGAGTATTTTGAAGTCTTCTGTTACTCACCACCTTTTTATCTTCTATATCCTTGGCTTAGGGATTC
 ACGGCATTGGTGAATTTGCCGGGTCAAACAGAGGAGAGCATGAATGAGAGTCACTCCGCAAGTGTGAGAGTCT
 TTTGAGATGTGGGATGATCGTGACTCCCCTGTAGGCGCCCTAAGTTTGAAGGGCATCCCCCTGAGTCTTGAAG
 TGGATCCTTGCACCGTCACTTTATATCTGTGAAAGGATCCTCCGGTTTTACCGCTCCAGCAGAAGTTGTGA
 TTACCAGGTTGTATGCACCCATCCAAAGTTTTGGAATTCAGATGAACAAGCGTGGCTTCCAGTCCCAAGTGGG
 GCAGTATATCTTTGTTAAATGCCCTCAATCTCTCTCTGGAATGGCATCCTTTTACTTTGACCTCTGCTCCAGAG
 GAAGATTTCTTCTCCATTATATCCGAGCAGCAGGGGACTGGACAGAAAATCTCATAAGGGCTTTGGAACAACAAT
 ATTCACCAATCCCAGGATGAAGTGGATGGTCCCTTTGGCACAGCCAGTGAAGATGTTTTCCAGTATGAAGTGGC
 TGTGCTGGTTGGAGCAGGAATGGGGTCAACCCCTTTGCTTCTATCTTGAATCCATCTGGTACAAAATCCAGTGT
 GCAGACCACAACCTCAAAAACAAAAGGTTGGTCAATGAGCATTAACTTTGACAAGGCCACTGACATCGTGACAG
 GTCTGAAAACAGAAAACCTCCTTTGGGAGACCAATGTGGACAATGAGTTTTCTACAATAGTACTCCACCCCAA
 GTCTGTAGTGGGAGTTTTCTTATGTGGCCCTCGGACTTTGGCAAAGAGCCTGCGCAAATGCTGTACCAGATATCC
 AGTCTGGATCCTAGAAAAGTTCAATTCTACTTCAACAAAGAAAATTTTT**TGAG**TTATAGGAATAAGGACGGTAATCT
 GCATTTTGTCTCTTTGTATCTTCAGTAATTTACTTGGTCTCGTCAGGTTTGAGCAGTCACTTTAGGAAG

도면56

GGACTGCTTTGTAAGTCTAAGATTGCAGACAGAAATAGCACACAACCACTGTGAGCTGTATGCGATTGAGAAACC
 AAGACCAATTTTGCTCACTTTCAATTAATCAGTTGCTCAGATAGAAAGAA**ATG**ACATCTGGTTCTGTCTTCTCTA
 CATCTTAATTTTGGAAAATATTTTCTCATGGGGTGGACAGGATGTCAAGTGTCCCTTGGCTATTTCCCTGT
 GGGAACTCACAAAGTGCTTGCCTCAGCTCCTGCCTGTAACGGTGTGGACGACTGCGGAATCAGGCCGATGAGG
 ACAACTGTGGAGACAACAATGGATGGTCCATGCAATTTGACAAAATATTTTGGCAGTTACTTACAAAATGACTTCCCA
 ATATCCTTTTGGAGCAGAAACACCTGAATGTTTGGTTCGTTCTGTGCCAGTGAATGTCTTTGCCAAGGTTGGAG
 CTTGACTGTGATGAAACCAATTTACGAGCTGTTCCATCGGTTTCTTCAAATGTGACTGCAATGTCACTTCAGTGG
 ACTTAATAAGAAAGCTTCTCCTGATTGCTTCAAGAATTAATCATGATCTTCCAGAGCTGTACCTGCAAAAACAATA
 GATTACATCCATCTCCATCTATGCTTTTCCAGAGGACTGAATAGCCTTACTAACTGTATCTCAGTCATAACAGAATA
 ACCTTCTGAAGCCGGGTGTTTTTGAAGATCTTACAGACTAGAATGGCTGATAATGAAAGATAATCACCTCAGT
 GAAATTTCCCAACATTTTATGGACTAAATTTCTTCTTCTTAGTCTGATGAATAACGTCCTCACCCGTTT
 ACCTGATAAACCTCTCTGTCAACACATGCCAAGACTACATTTGGCTGGACCTTGAAGGCAACCATATCCATAATTTA
 AGAAATTTGACTTTTTATTTCTGTCAGTAAATTTAACTGTTTTTGTGATGAGGAAAAACAAAATTAATCACTTAAATG
 AAAATACTTTTGACCTCTCCAGAACTGGATGAATTTGATTTAGGAAGTAATAAGATTGAAAATCTTCCACCGCT
 TATATTCAAGGACCTGAAGGAGCTGTCACAATGAATCTTCTTATAATCCAAATCCAGAAAATTCAGGCAACCAA
 TTTGATTAATCTGTCAAACCTCAAGTCTCTCAGCCTAGAAGGGATTGAAATTTCAAATATCCAAACAAAGGATGTTA
 GACCTCTTATGAATCTCTCACAATATAATTTAAGAAATTTCCAGTACTGTGGGTATGCACCACATGTTCCGAGCTG
 TAAACCAAACTGATGGAATTTCACTCTAGAGAATCTTTGGCAAGCATTATTCCAGAGATATTTGCTGGGTT
 GTATCTGCAGTTACCTGCTTTTGGAAACATTTTTGTCAATTTGCATGCGACCTTATATCAGGTCTGAGAACAAGCTGT
 ATGCCATGTCAATCATTTCTCTGCTGTGCCGACTGCTTAATGGGAATATATTTATTCGTGATCGGAGGCTTTGA
 CCTAAGTTTTCGTGGAGAATACAATAAGCATGCGCAGCTGTGGATGGAGAGTACTCATTGTGCTGATGATGATCT
 TTGGCCATTTCTGTCCACAGAAGTATCAGTTTTACTGTTAACATTTCTGACATTTGAAAAATACATCTGCATTTGCT
 ATCCTTTTAGATGTGTGAGACCTGGAAAATGCAGAACAAATACAGTTCTGATTTCTCATTTGGATTACTGGTTTTAT
 AGTGGCTTTCACTTCCATTGAGCAATAAGGAATTTTCAAACCTACTATGGCACCATGGAGTATGCTTCCCTCT
 CATTCAGAAGATAACAGAAAGTATTGGAGCCAGATTTATTCAGTGGCAATTTTCTTGGTATTTAATTTGGCCGCAT
 TTATCATCATAGTTTTTCTTATGGAAGCATGTTTTATAGTGTTCATCAAAGTGCCATAACAGCAACTGAAATACG
 GAATCAAGTTAAAAAGAGATGATCCTTGCCAAACGTTTTTCTTTATAGTATTTACTGATGCATTTATGCTGGATA
 CCCATTTTGTAGTGAATTTCTTCACTGCTTCCAGGTAGAAAATACCAGGTACCATAACCTCTTGGGTAGTGATTT
 TTATTTCTGCCATTAACAGTGTCTTTGAACCAATTTCTTATACTCTGACCACAAGACATTTAAAGAAATGATTCA
 TCGGTTTTTGGTATAACTACAGACAAAAGAAAATCTATGGACAGCAAAGGTCAGAAAACATATGCTCCATCATTCATC
 TGGGTGAAATGTGGCCACTGCAGGAGATGCCACCTGAGTTAATGAAGCCGGACCTTTTACATACCCCTGTGAAA
 GTCACTGATTTCTCAATCAACGAGACTCAATTCCTATTCAT**TGA**

도면57

TAGAGATCCCTCGACCTCGACCCACGCGTCCGAGGAAAGAAAAAAGAGGAATGGAAAGAGACAGAGAAAGGAAAT
 GGGAGTGAAGGAGGGAGGACTGCTTTGTAAGTGCCTAAGATTGCAGACAGAAATAGCACACAACCACTGTGAGCTG
 TATGCGATTTCAGAAACCAAGACCAAAATTTTGCTCAGTTTCAATTAATCAGTTGCTCAGATAGAAGGAAATGACATCT
 GGTCTGTCTTCTTCTACATCTTAATTTTTGGAAAAATTTTTCTCATGGGGGTGGACAGGATGTCAAGTGTCTCC
 TTGGCTATTTCCCTGTGGGAACATCACAAAGTGTTCGCTCAGCTCCTGCCTGTAACGGTGTGGACGACTGCGG
 GAATCAGGCCGATGAGGACAACCTGTGGAGACAACAATGGATGGTCTCTGCAATTTGACAAATATTTTGCCAGTTAC
 TACAAAATGACTTCCCAATATCCTTTTGAGGCAGAAACACCTGAATGTTGGTGGTCTGTGCCAGTCAATGTC
 TTTGCCAAGGTCTGGAGCTTGACTGTGATGAAACCAATTTACGAGCTGTTCCATCGGTTTCTTCAATGTGACTGC
 AATGTCACTTCAGTGGAACTTAATAAGAAAGCTTCTCCTGATTGCTTCAAGAATTATCATGATCTTCAGAAGCTG
 TACCTGCAAAACAATAAGATTACATCCATCTCCATCTATGCTTTTACAGGACTGAATAGCCTTACTAACTGTATC
 TCAGTCAATAACAGAATAACCTTCCGAAAGCGGGTGTTTTTGAAGATCTTCACAGACTAGAATGGCTGATAATTGA
 AGATAATCACCTCAGTCAATTTCCCAACCAATTTTATGGACTAAATTTCTTATTCTTCTTAGTCTGATGAAT
 AACGTCTCACCCGTTTACCTGATAAACCTCTCTGTCAACACATGCCAAGACTACATTGGCTGGACCTTGAAGGCA
 ACCATATCCATAATTTAAGAAATTTGACTTTTATTTCTGAGTAATTTAAGTGTGTTAGTGTGAGGAAAAACAA
 AATTAATCACTTAAATGAAAATACTTTTGACCTCTCCAGAACTGGATGAATTTGGATTTAGGAAGTAATAAGATT
 GAAAATCTTCCACCGCTTATATTCAGGACCTGAAGGAGCTGTACAATGAATCTTCTTATAATCCAATCCAGA
 AAATTCAGCAACCAATTTGATTATCTTGTCAACTCAAGTCTCTCAGCCTAGAAGGGATTGAAATTTCAAATAT
 CCAACAAAGGATGTTTAGACCTCTTATGAATCTCTCTCACATATATTTAAGAAATTCAGTACTGTGGGTATGCA
 CCACATGTTTCGACGCTGTAACCAAAACACTGATGGAATTTTCACTCTAGAGAATCTTGGCAAGCATTATTCAGA
 GAGTATTTGCTGGGTGTATCTGCAGTTACCTGCTTTGGAAACATTTTTGTCAATTTGCATGCCACCTTATATCAG
 GTCTGAGAACAAGCTGTATGCCATGTCAATCTTCTCTGCTGTGCCGACTGCTTAATGGGAATATATTTATTC
 GTGATCGGAGGCTTTGACCTAAAGTTTCGTGGAGAATACAATAAGCATGCGCAGCTGTGGATGGAGAGTACTCATT
 GTCAGCTGTAGATCTTTGGCCATTCTGTCCACAGAAGTATCAGTTTACTGTAAACATTTCTGACATTGGAAAA
 ATACATCTGCATTGTCTATCCTTTTAGATGTGTGAGACCTGGAAAAATGCAGAACAAATTACAGTTCTGATTCTCATT
 TGGATTACTGGTTTTATAGTGGCTTTTCAATCCATTGAGCAATAAGGAATTTTTCAAAAATCTATGGCACCATTG
 GAGTATGCTTCCCTCTTCAATCAGAAGATACAGAAAGTATTGGAGCCAGATTTTATTCAGTGGCAATTTTTCTTGG
 TATTAATTTGGCCGATTTATCATCATAGTTTTTCTTATGGAAGCATGTTTATAGTGTTCACAAAGTGCCATA
 ACAGCAACTGAAATACGGAATCAAGTTAAAAAAGAGATGATCCTTGCCAAACGTTTTTTCTTTATAGTATTTACTG
 ATGCATTATGCTGGATAACCAATTTTTGTAGTGAAATTTCTTTCAGTCTTCAGGTAGAAATACCAGGTACCATAAC
 CTCTTGGGTAGTGAATTTTTATTCTGCCCATTAACAGTGTCTTGAACCCAATCTCTTACTCTGACCACAAGACCA
 TTTAAAGAAATGATTCATCGGTTTTGGTATAACTACAGACAAAGAAAATCTATGGACAGCAAAGGTGAGAAAACAT
 ATGCTCCATCATTATCTGGGTGAAATGTGGCCACTGCAGGAGATGCCACCTGAGTTAATGAAGCCGACCTTTT
 CACATACCCCTGTGAAATGTCAGTATTCTCAATCAACGAGACTCAATTCCTATTCTGACTGACTCTGAAATTC
 ATTTCTTCGCAGAGAATACTGTGGGGTGTCTCATGAGGGATTTACTGGTATGAAATGAATACCACAAAATTAATT
 TATAATAATAGCTAAGATAAATATTTTACAAGGACATGAGGAAAAATAAAAATGACTAATGCTCTTACAAAGGGAA
 GTAATTATATCAATAATGTATATATATTAGTAGACATTTTCATAGAATAAAGGAAATCTACTTCAGTAACAT
 TCATTCAATTTTTCTAACATGCATTTATTGAGTACCCACTACTATGTGCATAGCATTGCAATATAGTCTGGAAGTA
 GACAGTGCAGAACCTTTCAATCTGTAGATGGTGTAAATGACAAAAGACTATACAAAGTCCATCTGCAGTTCCCTAG
 TTTAAAGTAGAGCTTTACCTGTATGTGCATCAGCAAGAATCATAGGCACTTTTAAATAAAGGTTTTAAAGTTTTGG
 AAT

도면58

GATCCATTGTGCTGGCGCGGATTCTTTATCACTGGAAGGAGGAGGGGGAGAGTCGCTCCCGCCGGCGAGCAT
GGGGCGCCTGGCCTCGAGGCCGTGCTGCTGGCGCTCCTGTCGTTGGCTCTTTGCCGAGGGCGTGTGGTGAGAGTC
 CCCACAGCGACCCCTGGTTCGAGTGGTGGGCACTGAGCTGGTCATCCCTGCAACGTGAGTACTATGATGGCCCCA
 GCGAGCAAACCTTTGACTGGAGCTTCTCATCTTTGGGGAGCAGCTTTGTGGAGCTTGCAAGCACCTGGGAGGTGGG
 GTTCCAGCCCAGCTGTACCAGGAGCGGCTGCAGAGGGCGAGATCCTGTTAAGGCGACTGCCAACGACGCCCTG
 GAGCTCCACATAAAGAACGTCCAGCCTTACAGACCAAGGCCACTACAAATGTTCAACCCCAAGCAGATGCCACTG
 TCCAGGAAACTATGAGGACACAGTGCAGGTTAAAGTGCTGGCCGACTCCTGACAGTGGGCCCCAGCGCGCGGCC
 CCCGCCGAGCCTGAGCCTGCGGGAGGGGAGCCCTTCGAGCTGCGCTGCACCGCCGCTCCGCCCTCGCCGCTGCAC
 ACGCACCTGGCGCTGCTGTGGGAGGTGCACCGCGGCCCGGCCAGGGCGAGCGTCTCGCCCTGACCCACGAGGGCA
 GGTTCCACCCGGGCTGGGGTACGAGCAGCGCTACCACAGTGGGGACGTGCGCCTCGACACCGTGGGCGAGGACGC
 CTACCGCCTCTCAGTGTCCCGGCTGTGTGCGGACCAGGGCTCCTACAGGTGTATCGTCAGCGAGTGGATCGCC
 GAGCAGGGCAACTGGCAGGAAATCCAAGAAAAGCCGTGGAAGTTGCCACCGTGGTATCCAGCCGACAGTTCTGC
 GAGCAGCTGTGCCAAGAATGTGTCTGTGGCTGAAGGAAAGAACTGGACCTGACCTGTAACATCACAAACAGACCG
 AGCCGATGACGTCGGGCCCGAGGTGACGTGGTCTTTCAGCAGGATGCTGACAGCACCCCTACCTGGCTCCCGCGTG
 TTGGCGCGCTTGACCGTGATTCCCTGGTGCACAGCTCGCCTCATGTGCTTTGAGTCATGTGGATGCACGCTCCT
 ACCATTTACTGTTTCGGATGTTAGCAAAGAAAACCTCTGCTACTATTACTGCCACGTGTCCCTGTGGGACCCCGG
 ACACAACAGGAGCTGGCACAAAGTGGCAGAGGCCGTCTTCCCAGCTGGTGTGGGTGTGACCTGGCTAGAACCA
 GACTACCAGGTGTACTGAATGCTTCCAAGTCCCGGGTTTGGCGATGACCCACAGAGCTGGCATGCCGGGTGG
 TGGACACGAGAGTGGGAGGCGAATGTCGATTACCGTTCGTTGCTACTACAGGATGAACCGCGCAGCGACAA
 TGTGGTGACCAGCGAGCTGCTTGCAGTCATGGACGGGACTGGACGCTAAAATATGGAGAGAGGAGCAAGCAGCGG
 GCCCAGGATGGAGACTTTATTTTTCTAAGGAACATACAGACAGTTCAATTTCCGGATCCAAAGGACTACAGAGG
 AAGACAGAGGCAATTACTGTGTGTGTCTGCCTGGACCAAACAGCGGAACAACAGCTGGGTGAAAAGCAAGGA
 TGTCTTCTCCAAGCTGTAAACATATTTTGGCAATTAGAAGATTCCGTGCTTGTGGTGAAGGCGAGGCGACAAAG
 CCTTCTTTGCTGCCGAAATACATTTGAGATGACTTGCAAAGTATCTTCCAAGAATATTAAGTCGCCACGCTACT
 CTGTTCTCATCATGGCTGAGAAGCCTGTGGCGACCTCTCCAGTCCCAATGAAACGAAGTACATCATCTCTCTGGA
 CCAGGATTCTGTGGTGAAGCTGGAGAATTGGACAGATGCATCACGGGTGGATGGCGTGTGTTTAGAAAAAGTGCAG
 GAGGATGAGTTCCGCTATCGAATGTACCAGACTCAGGTCTCAGACGCAAGGCTGTACCGCTGCATGGTGACAGCCT
 GGTCTCCTGTGAGGGGCGAGCCCTTGGCGAGAAGCAGCAACCACTCTCCAATCCTATTGAGATAGACTTCCAAC
 CTCAGGTCTATATTTAATGCTTCTGTGCATTGACACACCATCAGTAATTCGGGGAGATCTGATCAAATGTTC
 TGTATCATCACTGTCGAGGGAGCAGCACTGGATCCAGATGACATGGCCTTTGATGTGCTCTGGTTTGGCGTGC
 ACTCTTTGGCCTGGACAAGGCTCCTGTGCTCCTGCTTCCCCTGGATCGGAAGGGCATCGTGACCACCTCCCGAGGG
 CTGGAAGAGCGACCTCAGCCTGGAGCGCGTGTGTGCTGGAATCTTGTGCAAGTGCATGGCTCCGAGGACAG
 GACTTTGGCAACTACTACTGTCCCGTACTCCATGGGTGAAGTACCAACAGGTTCTTGGCAGAAGGAGGCGAGAG
 TCCACTCCAAGCCGTTTTTATAACTGTGAAGATGGATGTGCTGAACGCCTTCAAGTATCCCTTGTGATCGGCAT
 CGGTCTGTCCACGGTCATCGGGCTCCTGTCTCTCATCGGGTACTGCAGCTCCCACTGGTGTGTAAGAAGGAG
 GTTCAGGAGACACGGCGGAGCGCCGAGGCTCATGTGATGGAGATGGACTAGGCTGGCCCGGGAGGGGAGTGAC
 AGAGGGACGTTCTAGGAGCAATTGGGGCAAGAAGAGGACAGTGATATTTTAAAAACAAAGTGTGTACTAAAAAC
 CAGTCTCTCTAATCTCAGGTGGGACTTGGCGCTCTCTCTTTTCTGATGTCAAGTTCTGAGCGCGGACATGTTA
 CCAGCACACGGCTCTTCTCCACGGCACTTTCTGATGTAACAATCGAGTGTGTGTTTTCCCAACTGCCAGTGATA
 AAGAAATCCCGCCAGCACAAATGGATCTCGAGGGATCTCCATACCTACCAGTTCTGCGCCTGCAGGTC

도면59

CCCACGCGTCCGCGGTAATCACTTCTTGGAGGTGCCCTGCACGCCGGTCTGGGAGCAGCGGCCCTCCCGGGGT
 GCGGGAGCCCCTCTCCGTGGTGTGTTCCATTTGCTTCCACATCTGGAGGAGCTGACGTGCCAGCCTCCCCA
 GCACCACCCAGGGACGGGAGGCATGAGCCGCTCAAGGCACCTGGGCAAAATCCGGAAGCGTCTGGAAGATGTCAAG
 AGCCAGTGGGTCCGGCCAGCCAGGGCTGACTTTAGTGACAACGAGAGTCCCAGGCTGGCCACGGACGCCCTCTTGG
 ATGGGGTCTTGAAGCCTACTGGCGGGTGTCCAGCCAGGAAGGCGAGGTGGACTTCTTGTCTCCGTGGAGGCCA
 GTACATCCAGGCCCAGGCCAGGGAGCCCCGTGTCCCCAGACACCTGGGAGGGCGGAAGCAGGCCCTAAGGGA
 CTGGACTCCAGTCCCTACAGTCCGGCACCTACTTCCCTGTGGCCTCAGAGGGCAGCGAGCCGGCCCTACTGCACA
 GCTGGGCCTCAGCTGAGAAGCCCTACCTGAAGGAAAAATCCAGCGCCACTGTGTACTTCCAGACCGTCAAGCACAA
 CAACATCAGAGACCTCGTCCGCCGTGCATACCCGGACTAGCCAGGTCTGGTCATCTGTATGGATGTGTTACG
 GATGTGGAGATCTTCTGTGACATTTAGAGGCAGCCAACAAGCGTGGGGTGTTCGTTTGTGTCTCTGGACCAGG
 GAGGTGTGAAGCTTCCAGGAGATGTGTGACAAAGTCCAGATCTCTGACAGTCACTCAAGAACATTTCCATCCG
 GAGTGTGAAGGAGAGATATACTGTGCCAAGTCAAGCAGGAAATTCGCTGGCCAAATCCGGGAGAAGTTCATCATC
 TCGGACTGGAGATTTGTCTGTCTGGATTTACAGCTTACCTGGCTCTGCGGACACGTGCACCCGGAACATCCCTC
 CCAAGTTCACAGGCCAGCGGTGGAGCTGTTGACGAGGAGTTCCGCCACCTCTACGCCTCCTCCAAGCCTGTGAT
 GGGCTGAAGTCCCGCGGTGGTCCGCCCGTCCCGCCGGAGCAGCCCGGCAATGGCCGCTTAGCAGCAGC
 AGTGGTCCGCCAGTGACCGCACGTCTCCAACCCCTTCAAGCGCCGCTCGGCAGGCAGCCACCCGGTACCCGAA
 GTGTGTCCGCGTCTCAGGGCCCTGTAGCCCCGCGGCCACACCCGCTCCACCGCCCGGTTCCAGCCCCACCA
 AGGCCCTTGGGAGCCCCGAGTCCCCAGGCCACCTTCCCCGCGGCCACGACGGCCCGCCCGCTGTCTAC
 AGCAACTGGGGCCTACAGGCCACGCGGTGCAGCTGGAGCAGCTGGGCTGGTCCCGAGGCTGACTCCAACCT
 GGAGGCCCTTCTGCAGCCCTCCCTCACTTCAAGGTCCCATCCCTGCTGCCCTCCGAGGCCAGGGCTGGG
 CACTCCCTGAGACCCAAAGACCCACCTCAACGACGAGTGGCGTTGAGCCACTTCCCTTTGAAAAGACTCAAAAT
 CACTGCCATGTTCAATGTTCCAGGCCCAGGCCATCCACTTGGCCGCCCCACCAGTCTTGGGTTCCCGCTC
 TAGTTTGACCTGTGCAGCACATTCAGAAGTTCCAGGGGAGGTTGTGGGCAGCTAGAGGACAAAATCATGAAAA
 CAGAGTCCCTGTCTTCCAGAGATCATCCGGGCTTTAATATTAATGGCCCCAAAACCTCCGTAAGAAGCAGGAAAT
 GCAGCCAAAGTTTACAATGGGTAAACAGAGGCACTGAGAGATAGATGGTAGTTTGGTACTTCTGGTCCCAGTG
 CCCAGGAATGGTCCACTCCCAAGAAATTCAGGAAAAGAAAGACTGAGGAGAAGGTGTGGGAACATCTGGATGTTT
 GGGAGAGTTGGGAAACTCCTCCTTCTTAGGAAAGGCTAATACTAGGGTATCCTTGGGCCAATGAATTAGGGGTGA
 GGCCCCAGAACCGTTATCTATGAGTTGTATGGGGAGCCATCTGAAGCTGTAGCCACCAGGGATGCAGCTAGCTG
 AGGAGTTTGGGTGTGGGTGGACAAGGCAGGTTAGTAGACTCAGATTCTTGTCTTCAAAGAGCCTTGGGCTGGCC
 TGGAGTCCCTGGAGTCTAGACTGGACCTAGGAGCTTGTGTTGTCAGGGGCCAGGACTGGCCCCACTGCAGTGGCC
 AGGCCAGTCTTGAAGCAGGGAGGGCTCAGCTGTCCCCAGATCCAGGTGCCCTGTACCAGCCTGGTCACTCCTG
 AGGAATAAATGCTGAACCTCACAAGCCCCATCATTCTTCTCAATTCACAGTGGCCCTTTGTTTCTGGGG
 TGGAACTAGGTCCTGAGGGCACAGCCTAGCTGAGTGCAAAGAAATATAGGATGCTTAGAAAGCATAACAGGAGGGC
 CAGGCGTGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGAACTTTGGGATGCCAAGGTGGTTGGATTACCTGAGATCAGGTGGA
 TTACCTGGTCTCGAGACCAGCCTGACCAATATGGTGAAACCCGCTCTACTAAAAATACAAAATTAGGCTGAGA
 CAGGAGAAATGCTTGAACCCAGGAAGCAGAGGTTGCAATGAGCTGAGATTGCATCACTGCACTCCAGCATGGGCAA
 CAAAGCAAGACTCCGTACAGAAAAA

도면60

ATGGCTCTGCCGCAGCCGCGCCGCCGCCCGCCGGGGCGCGTGACCCGGTGACCCGGAGCACTGGGCATCCGGACCCC
 CCTCGCAGGCGCAGCCGCTATTAAGGCAGGAGGCTAAAGAGGAGGAGGAAGGGGAGGAGACAGCGCTCCAGGGCGC
 CTGGGGAACCGGCACGGCGGAGCAGCGCGCGGGGCTGGGGGAGGCGCGGAGTCGGCCGCGGGCAGGAGGGG
 CAGGGGAGGTCGGGGCGCCGCGCGGGGTGAGGTTCCCGGGGGAGGGCGAGGTGGCGGCTGGGGAGCT
 GCGGGCCGCTCCTCGCCTGGCTGCAGCGCGGAGCCAGTGTGCCCTGTGGCGCGCCCTTTCCCGCTCCGC
 CGCGCACTGTTGTCATGGAGGAACCAAGATGGCGGCTCTGGCCTACAACCTGGGCAAGCGGGAGATCAACCACTAC
 TTCAGCGTGAGGAGCGCCAAGGTGCTGGCGCTGGTGGCCGTGCTGCTCGCAGCGTGCCACCTCGCCTCCCGCC
 GCTACCAGGCAATGATTCGTGTGAATACCTTCTCAAGTGGCAGATTTCTTGGAGAGAAAGTTTGGCAACCTCA
 CAGTTGTATGATGCATAAATACAAATCAGTGAAGCAAAGAACTGCCCTGTAGATAAACATATTGCATTTATTGGA
 GATTCAGAAATTCGTCAATTGTTTTATTCTTTTGTAAAAATAATTAATCCCAATTCAAAGAAGAAGGAATAAGC
 ATGAAAACATTCCTTTTGAAGACAAGACTGCATCAGTTAAAGTGGATTTCTGTGGCATCCTGAAGTTAATGGTTC
 TATGAAACAGTGTATCAAAGTGTGACTGAGGATTCATTGCAAAGCCACATGTGATTGTAGCAGGAGCTGCCACA
 TGGTCCATCAAGATTCACAATGGTAGCAGTGAAGCGCTTCTCAATATAAAATGAACATCACCTCCATAGCACCAC
 TTTTAGAAAAATTTGGCAAAGACTAGTGTATTTATGGGCTTACAAGATCCTGTTTATGAAGATCTATTAAGTGA
 AAATAGGAGATGATCACTAATGAGAAGATAGATGCTTACAATGAAGCTGCAGTCAATTTTGAATAGTAGCACC
 AGAAATCTAAATCAAATGTTAAGATGTTCAAGTGTTCCAAATTAATGCTCAAGAAACCATCATGGAATCTTTGG
 ATGGCTTACATCTTCTGAATCGAGCAGAGAACTACTGCAATGATTTCTTATGAATGTGATTGCAATAAGATTTT
 GAAGCCTGTAGATGGTCTGTGTCAACCTCGGCCCTCCTGTTACTCTCATACAGAAGCTAGCTGCTGTTTTTTTC
 ACTTTATCTATTATCGGATATTTAATTTTTTACATAATTTCATCGTAATGCTCATCGGAAGAAATAAGCCGTGACTG
 ATTTGGAAGTGGAGAGGAAAAAATAATCAATACCCCTGTGCTTTCATTAGAAATACTTTTACAATCTTT
 CTGCAAACTTGGCCTGATTTAGGCATATTTCTATATGTGTGACCGTGCAAAATCTGTTTCAAGGAAAAAATAA
 TATACACATTCATCTTTCTTTATTTCCAATTATCTACATTTTGGTTTTGGGAGTATTTTATAATGAAAACTAAAG
 AGACTAAAGTATTAATAGAGAACAACAGACGAATGGAAGGCTGGATGCAACTTGTGATTTTGATTTATCACAT
 TTCTGGAGCAAGTACATTTTTGCCTGTATACATGCACATTCGAGTTCGGTGTGTCATATTTATTTAGACAGGG
 TATGGCATTCTCATACTTTTGGATAAAAGGAGATTTTGGAACTATAGAGTATGTCAAGTTTTATTTCTGTCTCA
 ATTTCTGGTAGTGGTATTATGTATAGTAATGGATCGACCTTATCAATTTCTATTACTTTTGTCCCTTTGGTCACTGT
 ATGGTTTCATGGTCATATATGTTACTTTAGCACTATGGCCAAAAATAATCAAAAAAAGCAAACGGAAATGTTTC
 TGGCATTTTGGCTTACTGTTGAAACTAGGCTTTTGTCTGTTATTCATATGTTTTTTGGCATATTTCTCAGGATGTCAT
 TTGAGAAGATCTTTTCTTTGGCCATTGTCCAAGTGTTTTGAAGTGAAGGGAATGTATATGAATGGTGGTTCAG
 ATGGAGGTTAGACCGTTATGTAGTTTTCCACGGAATGCTGTTTGTCTTTTATTTATCTGGCTTTGCAGAACCGTCAA
 ATACTTTCTGAAGGAAAGGGTGAACCTCTTTTTTCAAACAAAATTTCAAATTTTCTGTGTTTATTTAGTAGTTT
 CTTTCTTGACCTATTCCATCTGGGCTAGCAGTTGTAAAAACAAGCAGAGTGCAATGAACTCCATCCGTCTGTTTC
 TGTGGTACAGATTTTAGCCTTCATCCTAATAAGAAACATCCCTGGATATGCCCGTTTCAAGTTTACAGTTCAATTTTT
 GCTTGGTTTTGGAAAAATTTCAATAGAGCTATTTTATTTGCCAGTATCACATATGGCTGGCAGCGGACACAAAGGGTA
 TCTTGGTACTGATACCTGGAACCCATGCTCAACATCATTGTCAGCACTTTTCATTTGTTTGTGTGGCACATGA
 AATTTCTCAGATCACTAATGATCTTGCACAGATTATTTCTTAAAGATAACTCATCTCTCTTGAAAGGTTGGCA
 TGTATAGCTGCATTTTTTTGGGACTCCTCATCTTATCAATCCATTCAAGATAAATCAAACATTAGGTTCCAAAA
 TTCTAAAAAACCTAACTCTTCAGGCTACCTTTGTGTCTCTAGAAGAGAAAAGCATCTATCTGGAGATATAAAT
 GTGTWTGTAATAATAACGTTTGTGGCAAGAGGACAGTCTGTGACATCTGTTGAACATATGTTGTTGTATATAT
 GGAAATGTACATATCCAATATGAAATACTAAAAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACA
 ATGTGAAGTCTTTTCTACTGAATCTATATTTCCATTGTGAAGTGAATTTAAGTTAACATATGAAGCGAGGAAATG
 ATTACCTTTCCAGTAAAAAGTATAGATAATTTAATTAACCTAGTGACACCA : CCAAGTGTTTTGATATAACTAAAT
 TTGGGTAATAAGACTGTCTGCACCTGTATTCAATTGTGGAACCTCCTCTTTCATTGGAACCTTCTTACTCAAGAA
 TGACGGCAGTATTGTTTTCTTATATGTGCAATGAAGTGAATGATAAACAGTATGCCCTTAAATTTATATGTGTTCT
 TGTCTGATGTTGTTTCCCTGAAATGATTTTTCTTCTAACTGTGGTTTTCCGGGTATGCAAGCCTAAATCTTTGTAC
 ACTTTGTCTCACAGAATAGTTCTGAGGCTCCATGACAGGTTTTGTCAATGTTGATGTTATTTGTTGCTTCGTTTTA
 TAAAAAGCCAAAATTTTTTTTCCAATCCAAACGTTCACTGTTTCTTTTCTCAAGCTATACCAAGTGTAAATACCA
 GTTACCCTGTGGATCCATTTAATAGTTATCCCACTAATTAATTTTCGTATATTTTCCAATTTTGGAAAGCT
 CTTTATAGCCATTTGGTATTTCTTATTACCACCTCCTATTTTAAATTTTATCAGTCTAAACTTGTGCAGTGTAG
 TAAACATGCAAGTGTACGATTGAGCTGATTACCATAAGTAGAATTTTAAAGTAAACTGGTGAATTTGGGCAATA

도면60a

AATGTTTTTGCTTTTTGTTGATTTTTTTTTTACAAGCTAACTGTTAGAGGTATACATTTATTTATCTGTTGTACAG
 ATTTGATATGATTTTAAATGTTTGAAGATTGCACCTGTTTGTCTTTTACTATATGTGGGGTAAAAATATATTTCTG
 TTCACAGTATATGAAAATATGGAGTAATTTAAACAGTAAATAAACATTTCTGTGGATGCTTATTTTTGTATTGGCAA
 AGTATCAATTAACATATATGTGTTCTTTTTCAA

도면61a

GAAAGACATACACACTTCATGTAATGCTACCTGCAAGTCTCCCTAGAAAAGCAGTTTTTGTAGGTGAAAACAATGA
 AGCCAGGTAATATGCAAGGAGGCTGTAATTTTAGCAGACCTACCAACAACACTGATGTAGGAAGCTCATTATTTT
 AATTTCTGGAGCCTTTAATTTTTTCTTTAGAAAAGTGTATAAATAATGTCAGTGTCTGCTTTGCTTCCAAAACCTGGG
 CAGTGAGTTCAACAACAACGACAAACAGCCGAGCTCATCCTGGCCGTGATGGAGTTTCTTGAAAAGAAGCTATC
 TTGTGAATGATAAAGCTGCCAAGATGTATGCTTTCACACTAGAAAAGGAGCTGCAAATGAACACTTCATAGCAA
 TGTGGAACCTCCAACAGAAACCCGTGAATAAAGATCAGTGTCCCAGAGAGAGACCAGAGAGCTGGAGTCAGGAGGC
ATGTACCCTGCCACAGTGGCTCCAAGCCACAGAAAAGGGGGCGAATGAGTACGCCTATGCCAAGTGGAAAACCTCT
 GTTCTGCTTCAGCAATATGCTTCATTTTCATGATTGCAGAGGTCGTGGGTGGGCACATTGCTGGGAGTCTTGCTGT
 TGTACAGATGCTGCCACCTCTTAATGACCTGACCAGTTTCTGCTCAGTCTCTTCTCCCTGTGGTTGTCATCG
 AAGCCTCCCTCTAAGCGGCTGACATTTGGATGGCACCGAGCAGAGATCCTTGGTGCCTGCTCTCCATCCTGTGCA
 TCTGGGTGGTACTGGCGTCTAGTGTACCTGGCATGTGAGCGCTGCTGTATCCTGATTACCAGATCCAGGCGAC
 TGTGATGATCATCGTTTCCAGCTGCGCAGTGGCGGCCAATTGTACTAATGTTGTTTGCACCAGAGATCGCTT
 GGCCACAATCACAAGGAAGTACAGCCAAATGCCAGCGTCAGAGCTGCTTTTTGTGATGCCCTGGAGATCTAATTC
 AGAGTATCAGTGTGTAATAGTGCACCTATTATCTACTTTAAGCCAGAGTATAAATAAGCCAGCCCAATCTGCAC
 ATTCATCTTTTCCATCCTGCTTGGCCAGCACCATCACTATCTTAAAGGACTTCTCCATCTTACTCATGGAAGGT
 GTGCCAAGAGCCTGAATACAGTGGTGTGAAAGAGCTTATTTTAGCAGTCGACGGGGTGTCTGTGTGACAGCC
 TGCACATCTGGTCTTAACAATGAATCAAGTAATTTCTCAGCTCATGTTGCTACAGCAGCCAGCCGGGACAGCCA
 AGTGGTTCGGAGAGAAAATGCTAAAGCCCTTAGCAAAAAGCTTTACGATGCACCTCACTCACCATTGAGATGGAATCT
 CCAGTTGACCAGGACCCCGACTGCCTTTTCTGTGAAGACCCTGTGACTAGCTCAGTCACACCGTCAGTTTCCCAA
 ATTTGACAGGCCACCTTCAAACATGCTGCTATGCAGTTTCTGCATCATAGAAAATAAGGAACCAAAGGAAGAAAT
 CATGTCATGGTCAATGCACATTTTATCTATTTTATAGTTCCATTCAACATGAAGGAAGAGGCACTGAGATCCAT
 CAATCAATGGATTATATACTGATCAGTAGCTGTGTTCAATGTCAGGAATGTGTATATAGATTATTTCTGAGTGA
 GCCGAAGTAAACAGCTGTTTGTAACTATCGGCAATACCAAATTCATCTCCCTTCCAATAATGCATCTTGAGAACA
 TAGGTAAATTTGAACTCAGGAAAGTCTTACTAGAAAATCAGTGGAAAGGACAAATAGTCCAAAATTTTACAAAAC
 ATTAGAAAACAAAATAAGGAGAGCCAAAGTCAAGAAATAAAGTACTCTGTATGCTAACGCCACATTTAGAACTTGG
 TTCTCTCACCAGCTGTAATGTGATTTTTTTTTTCTACTCTGAATGGAAATATGTATGAATATACAGAGAAGTGT
 TACAATAATTTTATTTACTTGTACATTTTGGCAATAAATCCCTCTTATTTCTAAAATCTAATCTGTTTATTTT
 AAACTTTATATAATCACTGTTCAAAGGAAATTTTTTCACTACCAGAGTGTAAACACTGGCACCAGCCAAAG
 AATGTGGTTGTAGAGACCAGAAGTCTTCAAGAACAGCCGACAAAACATTCGAGTTGACCCCAAGTTGTTGTG
 CACAGATAATTTAGATATTTACTCTGCAAGAAAGGAATAAAGCAGATGCAACCAATTCATTCAGTCCACGAGCATGAT
 GTGAGCACTGCTTTGTGTAGACATTTGGCTTAGCATTGAAACTATAAAGAGGAATCAGACCCAGCAAGTGTCTT
 GTGTTCTGGTAGCACTCAACACTATCTGTGGAGTAAACTGAAGATGTGCAGGCCAACATTTCTGAAATCCTAT
 GTCCTGGGTTTGGTTTGGAAACCTGGACTTCTGCATTTTTAAAAGTTACCCAGAGATGCTTCTAAAGATGAGCCA
 TAGTCTAGAAGATTGTCAACCACAGGAGTTCATTGAGTGGACAGCTAGAYACATACATTGGCAGCTACAATAGTA
 TCATGAATTCGAATGATGTAGTGGGTATAAAAAGGAAAGGATGGATATTGCCGGATGGGCATGGCCAGTGTGTT
 TCAGTCAATGGAGTGACAGCTCTGCTGGACTTTGAATTACATATGGAGGCTCTCCAGGAAGACGAAAGAGAGA
 GACATTTAGGCAAAAAGAAAGTACTAGGCACAAGGCACACTTATGTTTGTCTGTTAGCTTTTAGTTGAAAAGCAAA
 ATACATGATGCAAGAAACCTCTCCACGCTGTGATTTTTAAAACCTACATCTTTTGGCACTTTATGGTTATGAGT
 ATTTGAGAGAACAGGAGATAGGCTTATAGATGATTTTTATGTTGTTGTGAGACTCTAGCAAGTACTAGAAACCTAG
 CAGGCATTAATAATTTGTTGAGGCAATGACTCTGAGGCTATATCTGGGCTTTGTCATTTATCATTTATATTTGT
 ATTTTTTCTGAAATTTGAGGGCCAAGAAAACATTGACTTTGACTGAGGAGTCAATCTGTGCCATCTCTGCAAA
 TCAATCAGCACCCTGAAAATAACTACTTAGCATCTCTGCTGAGCTTTCCCTGCTCAGTAGAGACAAAATACTCATC
 CCCCACCTCAGTGTGCTTTTAGGCAACCAGGATTAGAGCTGCTCAGGTTCCCAACGCTCTCTGCCACATCGGGT
 TCTCAAAATGGAAAGAAATGGTTTATGCCAAATCACTTTTCTGTCTGAAGGACCCTGAATGGTTTTGTTTTCCA
 TATTTTGCATAGGACGCCCTAAAGACTAGGTGACTTGGCAACACACAAGTGTAGTATAATCTTTGCTTCTGCT
 TCTTTTGGAAATCATGTTTAGATTTGATTTAAGTCAGAAATTCATGAATGTCAGGTAATCATTATGGAGGGAG
 ATTTGTGTGCAACCAAGTAATGTCCTATGGCCCCAGGGTATTTCTGTTGTTTTCCCTGAAATTTCTGCTTTTTTA
 GTCAGCTAGATTGAAAACCTGAAACAGTAGATGTTTATATGGCAAAATGCAAGCAATCTATAAGGGAGATTTTAA
 GGATTTGAGATGAAAACAGATGCTACTCAGGGCTTTATGGACCATCCATCAATTTCTGAAGTTCTGACTCTCC
 CATTACCCTTTCCCTGGTGTGGTCAGAATCCAGGTCCTGGAAGTTAGTGAATCATGTAGTTGAATCTTTTACT

도면61aa

TCAAGACATGTATTCTCTCCAGCTATCAAACATTAATGATCTTTTATGCTTTTTTTTGTATTGTTATACTTT
 AAGTCTGGGGTACATGTCCGGAACATGTAGGTTTGTACATAGGTATACATGTGCCATGGTGGTTTGTGCACTC
 ATCAACCTGTCTATACATCTTTTATGTCTGTCTTTCAAAGCAACACTCTGTCTCTGAGTAGTGAATCAGGT
 CACTTTTACCACCAGCCTCCATTTTTAATATGCTTCCACATCATCCAGCACCCTACTTAAGATTATCTAGGGCTCT
 GTGGTGTGTTTAGGACCCATAAAAAGAAATTTATGCCCTTCCATATGTTTGGTTACAGATGGGAAATGGGAATGTTGA
 AGGACATGAAAGAAAGGATGTTTACACATTAAGCATCAGTTCTGAAGCTAGATGTCTGAGTTTGAATCTTAGCTC
 TTCCCTTTATTAGCTCTGTGACCTCGAGCTAGTTACTTAAATGCTCTGATCCTCTAATTTCTGATCAGTGAACCT
 CCCTATTCAAATGTGTGAGAGTTTAAATAATTAGGACACTTAAAAATGTTGGAGCAGTGCATAGCATGTAGTGTTC
 AGTACATGTTAAATGTTGTTTTTATATGTACAAACATGTGTGGGCACAGAATTTTAAATCATCTCAACTTTTGA
 GAAATTTGAGTTTATCAACACCGTCCCAAC

도면61b

AAGACAGTGGCAAATAATATGGTGAGAAATTAACAGCTGTTTCTCAGAGGAAGCAATGGAGGCTTGCTGGGATAAA
GGCATTTACTGAGAGGCTGTACCTAGTGAGAGTGATGAATTAATAAATAGTCGAATCCCTTTCTGACTGTCTC
TGAAAGCTTCCGCTTTTATCTTTGAAAGAGCAGAATTTGTCACCCCAAGGACATTTATTAATAAAAAGAACAACTGTC
CAGTGCAATGAAGGCAAAGTCATAGGTCTCCCAAGTCTTACCCATTCCTGTGAAATATCAAGTTCTGGCTTTTC
TCTGTATGTAGCCTCAACTTCTCCGACCCGGGTGCATTTCTTTCTCTGGTTTCTAAATGGCAGTGGCAAATTTG
GATCCTTACTTAATATCTGTAAATTTGTGACCCAACAAGTCTTTTAGCACTGTGGTGTCAAAGAAAAACA
CCTCCAGGCATATACATTTTATAGATTCCCTGGAGAATGTTGCTCTCCAGCTCCATCCCCCAATGAATATGA
TCCAGAGAGTCTTGCAAAGAGACAAGCCTCATTTTCCACAATTAGCTCTAAAGTGCCCTCAGGAAATGATTTTCTC
AGCTCATCTCTGTATTCCCTGTTTGGATCACAGGGCAATCTGTTTAAATGACTAATTACAGAAATCATTAAAG
GCACCAAGCAAATGTCATCTCTGAATACACACATCCCAAGCTTTACAAATCCCTGGCTTGACAGTGATGAGGC
CACTTAAAGTCCAGCGCAGGCGGATGTTAAAAAATAAAAAGGTGACCATCTGCGGTTTAGTTTTTAACTTTC
TGATTTACACTTAACGTCTGTCTTCTGTTACTGGGCACCTGTTAAATTCATTTTAAATGTTAATGAGTGTT
GTTTAAATAAAATCAGGAAAGAGAGAAAAAATAAAAAAAAAA

도면62a

GCAGCGGAGAGCTGCTGGCTCGCCGGATCCCGGAGCTGCCTGGAGCGGGCCCGGCCGGGAAGGTGAGCGG
CTGCGGGACCCAGCCCTCGCCGGGAGCGGCACCATGGTGCTGTCGGTGCCTGTGATCGCGTGGGCGCCAGCT
GGGCACAGCCACCAGCATCCTCGCGTGTGTCGGGTCACTGCCTGTGTCGGCAGATGCACCCCAAGAAGGGGTG
CTGCCGCGGACCAGGACCCCGACCTGGAGAAGGCGAAGCCAGCTTGCTCGGGTGTGCAACAAGTTCAATGTTA
AAAACTCCAGGAACCTGTTTCCGCCGCTGCCCTCCTCAAGTCCCAGACATCTATGGACCCAGGCCAGCTGTGAC
GGCTCCAGAGTCACTCAACTATGCAGACTTCACTGAGGTCTACGGAGGAGCCACTGCACCTGGCAGCCCAAA
CCCCGAATGACAGTGCCTCAAGAGGAGGTACAGAGGAGCTGTTTCACTCCCTCAGAATGGTGTGGTGGAGG
ATGCTGTGTGATGGAGACCTGGAACCCAGAGAAGGCTGCCAGTGGAAACCAGGCCCAAACTCCACTACTGCCT
GGACTATGACTGTGAGAAGGCAGAATGTTTGTGACTCGCCTGGAAGCTGTGACCAAGCAGCAGCGAGGCTGT
GACTGTACTGTCGAAGGAGTGTGGCAATAGGACCCGGTCTGTGGAGGCTCAGACAGCCCTAAAGAAGCGGCAGC
TGCACACCCTGGGAGGAGGCTGCTGCCCTGGCGGAGGAGCTCCACAGCCACCCTGACGCTGAC
CTTGAGGACCTGCGACCCGCTTCCCGTCAACGCGTGGCGGGAGCTCCGCTGGGCTGGACGGGACATCTGTG
CCTCTAGGGGTGCCAGTGGGGGAGCTGAAGACTTCAGCGAAGGAGCCATCTGCAGGAGCTGGAGAGGCTCTAC
TATCCATCAGTACCTCCCGGTGCCAACCGCTCCTGGTGGTGTGATTAAGCCAAGAACCTCCACTCTAACCA
GTCCAAGGAGTCTCGGGGAAGGATGCTCTGTCAAGGTGACCTTGAAGCACCAGGCTCGGAAGCTGAAGAAGAG
CAGACTAAACGAGCTAAGCACAAGTCAACCCCGTGGAAACGAGATGATCATGTTTGGAGCTGCCTGACGACCTGC
TGCAGGCTCCAGTGTGGAGCTGGAAGTGTGGCCAGGACGATTCAGGCGAGAGCTGTCGGCTTGGCCACTGCAG
CCTGGGCTGCACACTCGGGCTCTGAGCGCAGCCACTGGGAGGAGATGCTCAAAAACCTCGCCGGCAGATTGCC
ATGTGGCACCAGCTGCACCTGTAAACAGCTGCCAGCTGCCTCCCTTCTGGACAGCCCTGACCCGCTCTCTGCAA
CCTCCTTTCTGTGCCCTTTCTCACTTCTGACACCCAGAAGACAGTGCAGATGTGTTTGAAGGCTGGATGCT
CTCTCATCACTCTTGTCTTAGAAATAAGCAAGACAGAGCAGGAAATGGAATATGCGGGTCACTGAGGAAT
GCATTTGCTCATCTGTGTTATGAAGGAGGTGCTTATAAATACAGTTCCTATGCCTGTTTATAGTGGGGTTA
GGCCAGATGCAGAAAAGCTAAATGTTGGAATCATGGATGCAAAGAAGAAATTTGGCTTTTGAATAAATAAAT
CAAAAATGATGAAGGAAGTAAAGTATCCTGGATCAACTCTAGAGTTAGAGATTGCCAGGTGGAAGAAACCTT
AGCCAGGCTCAATCAAGCTCACCATGCAGGGCAGTCAACCGCAGTCTCAAACCTTTAGCATGTGAAGAGTCACC
AGCAGATTCCTGGGCTCGCCTGGAGACATTCCTAGTCGGTATTCTGTGTCGAAGCCAGGAGCTTCTTTTAAAC
AAGCTGATGTAGAGGGTGGAGCACTGTATGTGGAGAAATTCCTTCTACAATATCCACACAGGTTTTTGGCCACAG
TCCTTGATGGAGTCCAAAACATGGTGCAGCCAGTTCCAATGTGGACCTCAACCATCAGGTGAAATCTGGG
GCCTCAGCTTTTAAATTAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTGGA
CTGAATTTTGTCTTTTATTGAAGAAATTTATGTTTTTATCTTAAATCAGTTTTTATTATCTTTGGGAGACC
ATCCCTAACAAAGTACAGTGGGATCTCCTGTGAGTCAATGGCTGGGTTCTGATTGCTAGATGTCACACCACCAG
CATCACCAAAGTACTCTGAGATAGACCGGTCCCTTCTCAGCGTTCAGTCACTTCCAGGAGGAATTTAGTTATTGA
CTTAGTCTATGACATCTGGTACATGTAGGTAGAGAAGAAAGACAATTTTAAAAAGGAAATCAGGTCTTTTGC AAC
TGTCCCTCCCTCTGTCTGTTTCACTTGAATGGGTAATAACAGCAGCTAGGTTTTGAATTCCTACCTTGTATT
CTAAACAGATGTCACATTTGTTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTAAATTTGAA
CAGGATTCCTGGGTTCTGTTGTTGACATTTGCCCTTCAGCACCTGTTTGGCCAGCTGTATAAGATAGGACTAATGAC
TAGGAAGCCTACCCCAATGAATGATATACCTAGATGAAATAGTGTCAAACCTGTAGGCACTCTCTGGCTAAAAAC
AAACTCTGAGGCCACCAGCAGATCATCTTAAAGCTAAGTTACTATTTTTCACCTTTTTTTTTAGACGGAGTTTTGC
TCTTTGTTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCAGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCCTCCAAGTTCAAGCGATT
CTCCTGTCTCAGCCTCTGGGTAGCTGGGATACAGGTGCCCAACAACATGCTGGCTAATTTTTGTACTTTTAGT
AGAGATGGGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTCAACTCCAGATCTCAGGTGATCTACCTCCTCGGCCTCC
CAAAGTACTGGGATTACAGGCTGAGCCACCAGCCCGGCTATTTTTCACTTTAAATTTGGCAGCTGAGAAATGCC
AAAAAGTGCCAGAAGCATCGTGGCATTTCCAGAACCATGGATTCTGCCTTTGGACCCCTCTCTATTAAATATAAAA
CTCTGGGCTTCAGATGTCACCTAATCCACTGCCCTAAGACAGAATTTCTGGACAAGATGGGTAAGGGCTTCATT
CCTTCAACAAGTCAAGTCATACTGGCTCTCCCTGAGAATCTGAGCAGGAGCCTTATAACCTGTGGTCAATTTT
TTTTTTCTGTACAGAAATAGAAAAGCATAGAAAATAACTTCTAACCATCCTCTGAAAAAACAGAAAAAATATCGA
ATCCCTCTTTTATGAGAAGTCTTTTGGATAATTTGAAACCTTCATCACTGAGGTTGGCCAGCCCTGCCAAGTGT
GTGTAGGCAAGCACTTGTAGTGGCTTCTATGAAATGTTTTAGAGATCTCTTACCATACTGGTTCTTCTCTT
TGGTTGGTGTGGTAAAGAAAACAAAACATTTCTATAAGCTGAAAGCTGACCAAGCATCTCTTCTTGGTAACAT
CTACTACTCAACCTAGAAAATTTGGATTCTAGACAAAATCAGGAAACATGGCTCCTTATAAATCTGTGACGT

도면62aa

GCCTTATAGTACCATCAAAGGAATTTAGGTTGGGCTGGGCGGGGCCCGATCCAGAAATTATCAACTCCACCCATC
ATCATTTGGTCATGAAGCATCCTTTCATTCTTCTTCTTCTTTTTTTGGGGGGGGCGGGCGGGGAGGGATCTCA
AAGTTTTAGTCTTCCAGAATCCAAATTAAGGTTGCCCTGATGGGGCCAGGTTCCGCCACAGAACATCTTAGAT
GTCAGCCTTGACCTCACCTTAGCAGGGATTACAGAAATGAGATACATTTTGAAGGAGAGTTGTCTGTATGTTCACT
GTATTC TAAGTGCTGGGATAAAGCTGTCTCATGGGTGCTCCATATATATTCATATATATTTGTTGAGTGAATTA
TGAATTAAGAGTGGCTGGCAGAGTAGGCAGAAAAAGACACTGCAAATGGCATAAAAAATTAAGTCTAGCTGAGTT
CTCAATGGTAAAGGCATCAGATGTCTTAGCAGTCAAGCTAGAAATTCATGACAATGAGTATTACTATTTGCCTAAT
GACAACCTATTGCTCTCCATGTAATGTAATCAACAGATGAAGAGAAATAAATGCTCTGCTTTTCCACTAAAAC
CCATCTTAGTGAATTTTAAATTAATCCAGAGATGTCAAACCTGCCAAATAAAAAATTTTCAGTAGTCTTTGCATCAG
TTACCTTGTACCAGAAACATTTCCAATTTA

도면62b

CTATCAAATTATAGTAACTGAGCCTGTGTGAAGTATCTCATCATTTTTCGAAAGGAACACCTTGTGTGATGCCAGTG
AGCATTTC TAAAAAGGGTGTGAGGTAGAGGTAAAAATAAGGTGAGAGACCATTTCAGAATGCACTGTTGCTCAAAA
AGGTGATCTGGTCTTTCTTCAGAGATTTCTACGGGGATAGAAAATCGGGAGTCTGCCCTCATTAATCTGTGACTC
CACCTCTTGATCAAATCAATATCTATTTGTTGAGCACTTATTGATTAAGACCTTGCATATGTCTGTCCATTTGA
TTTGAGATACAACCTTTTGTGTGGGTTGAATGACAAATCACTCCAAACAAAACCTGGGCACAGAGAATCAGCTAGGA
GACCAGTTATT CAGGGTCCATTTCTCTTGGATGTAAGGAGTCTGGGTAAAATGTGGCTGTAACCTAAACCAACT
AGTCCTTGTGATTTGTTTCTGCCCTCTGTGTTTCTGTGTCAAATGCTAAGTGTGTGTTTTCAGTCATGAACTA
AAGCACAAAAGATGCATGAGACATTTGTAGTCATATGTCTGGTGTGACACTTTGGAGCAAAAACCTTGCAGTGGTA
AATAAAAAATTTCCAACAGGGAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

도면63a

AGCGGCAGCTCCGCTGAAAACAGCATTGAGCCAGTCTCCGGACTTCTGAGCGGGGACAGGGCGCAGGGCATCAG
 CAGCCACCAGCAGGACCTGGGAAATAGGGATTCTTCTGCCCTCCACTTCAGGTTTTAGCAGCTTGGTGTCAAATTCG
 TGTCTCAAATGCAGAGGATCTAATTTGCAGAGGAAAACAGCCAAAGAGGAGGAGGAAAAGGAAAAAAG
 GGGTATATGTGGATGCTTACTTTTCTTGGAAATGCAAAAAGATTATGCATATTTCTGTCTCTCTTCTCTGT
 TATGGGGACTGATTTTTGGTGTCTCTTCAACAGCATACAGATAGGGGGCTATTTCCCTAGGGGCGCCGATCAAGA
 ATACAGTGCATTTCCAGTAGGGATGGTTCCAGTTTTCCACTTCGGAGTTCAGACTGACACCCACATCGACAATTTG
 GAGGTGGCAAAACAGCTTCGCAGTCACTAATGCTTCTGCTCCAGTTTTTCGAGAGGAGTCTATGCTATTTTGGAT
 TTTATGACAAGAGTCTGTAAATACCATCACATCAITTTGCGGAACACTCCACGTCTCCTTCACTCCAGCTT
 CCCAACAGATGGCACACATCCATTTGTCTTCCAGTGCAGTGCAGACCCGACCTCAAAGGAGCTCTCCTTAGCTTGATTGAA
 TACTATCAATGGGACAAGTTTGCATACCTCTATGACAGTGCAGAGGCTTATCAACACTGCAAGCTGTGCTGGATT
 CTGCTGTGAAAAGAAATGGCAAGTGCATCAATGTGGGAAACATTAACAATGACAAGAAAGATGAGATGTA
 CCGATCACTTTTTCAAGATCTGGAGTTAAAAAGGAACGGCGTGAATTTCTGGACTGTGAAAGGGATAAAGTAAAC
 GACATTTAGACCAGGTTATTACCATTGGAAAACAGTTAAAGGGTACCCTATCATCATTGCAAACTCGGAATTTA
 CTGATGGAGACCTATTAATAATCCAGTTTGGAGGTGCAAAATGCTCTGAGATTTAGATAGTGGACTGATGATTCT
 GTTGGTATCTAAATTTATAGAAAGATGGTCAACACTGGAAGAAAAGAATACCCCTGGAGCTCACACAACAATTT
 AAGTATACTTCTGCTCTGACCTATGATGCCGTTCAAGTGCAGTGAAGCCTCCGCAACCTAAGGAAGCAAAGAA
 TTGAAATCTCCGAAAGGGGAATGCAGGAGACTGTCTGGCAAAACCCAGCAGTGCCTGGGGACAAGGTGTAGAAT
 AGAAAGGGCCCTCAAACAGGTTTCAAGTTGAAGGTTCTCTCAGGAAATATAAAGTTTGACCAGAAATGGAAAAGAA
 AACTATAACAATTAACATCATGGAGCTCAAACTAATGGGCCCGGAAGATTGGCTACTGGAGTGAAGTGGCAAAAA
 TGGTTGTTACCTTACTGAGCTCCCTTCTGGAATGACACCTCTGGGCTTGAGAAAGACTGTTGTTGTCCACCAC
 AATTTTTGGAATCTCCGTATGTTATGATGAAGAAAATCATGAAATGCTTGAAAGCAATGACCGCTATGAGGGCTAC
 TGTGTTGACCTGGCTGCAGAAATCGCAAAACATTTGGGTTCAAGTACAAGTTGACAATTTGTTGGTATGGCAAGT
 ATGGGGCCAGGGATGCAGACACGAAAATTTGGAATGGGATGGTTGGAGAATTTGTATATGGGAAAGCTGATATTGC
 AATTTGCTCCATTAACATTAACCTTGTGAGAGAGAGGTTGACTTCTCAAAGCCCTTCATGAGCCTCGGGATA
 TCTATCATGATCAAGAAGCCTCAGAAGTCCAACCAGGAGTGTTTTCTTCTTGATCCTTTAGCCTATGAGATCT
 GGATGTGCATTTGTTTGGCTACATTTGGGGTCAAGTGTAGTTTATCTTCTGGTGCAGAGATTTAGCCCTACGAGTG
 GCACACTGAGGAGTTTGAAGATGGAAGAGAAAACACAAGTAGTGAATCAACTAATGAATTTGGGATTTTTAATAGT
 CTCTGGTTTTCTTGGGTGCCCTTTATGCGGCAAGGATGCGATATTTCCGCAAGATCCCTCTCTGGGCGCATTTGTTG
 GAGGTGTGGTGGTTCTTTACCCTGATCATAATCTCCTCTACACGGCTAACTTAGCTGCCCTCTGACTGTAGA
 GAGGATGGTGTCTCCATCGAAAGTGTGAGGATCTTTCTAAGCAAACAGAAATGCTTATGGAACATTAGACTCT
 GGCTCCACTAAAGAGTTTTTCCAGGAGATCTAAATTTGCAGTGTTTGATAAAATGTGGACTACATCGGGAGTGGCG
 AGCCCTCTGTGTTTGTGAGGACTACGGCCGAAGGGTGGCTAGAGTGCAGGAGTCAAAGGAAATATGCTACTT
 GTTGGAGTCCACGATGAACGAGTACATTTGAGCAAAAGGAAAGCCTTGCAGACCAATGAAAGTTGGTGGAAACCTGGAT
 TCCAAAGGCTATGGCATCGCAACACTAAAGGATCCCTATTTAGGAACCCAGTAAATCTTGCAGTATTGAAACTCA
 GTGAGCAAGGCTCTTAGACAAGCTGAAAAACAATGGTGGTACGATAAAGGTGAATGTGGAGCCAAGGACTCTGG
 AAGTAAGGAAAAGACCAGTGCCTCAGTCTGAGCAACGTTGCTGGAGTATTTACATCCTTGTGGGGCCCTTGGT
 TTGGCAATGCTGGTGGCTTTGATTGAGTTCTGTTACAAGTCAAGGGCCGAGGCGAAACCAATGAAGGTGGCAAAGA
 ATGCACAGAATATAACCCATCTTCTCGCAGAATTCACAGAAATTTGCAACTTATAAGGAAGGTTACAACGTATA
 TGGCATCGAAAGTGTAAAATTTAGGGGATGACCTTGAATGATGCCATGAGGAACAAGGCAAGGCTGTCAAATTACA
 GGAAGTACTGGAGAAAATGGACGTTGTTGACTCCAGAAATTTCCAAAGCAGTGCATGCTGTCCCTTACGTGAGTCT
 CTGGCATGGGAATGAATGTCAGTGTGACTGATCTCTCGTATTGATAAGAACCTTTGAGTGCCTTACACAATGGT
 TTTCTTGTGTTTTATTGCAAGTGGTGAAGGCATCCAGTATCTTGAAGACTTTTCTTTCAGCCAAGAAATCTT
 AAATATGTGGAGTTCATCTTGAATTTGAAGGAATGATTAATTAACAACAACATCTTTTCTACTCGAGTTACAGA
 CAAAGCGTGGTGGACATGCACAGCTAACATGGAAGTACTATAATTTACCTGAAGTCTTTGTACAGACAACAACCT
 GTTCTGCAGCCACTATTGTTAGTCTTTGATTCTAATGACTTAAGCACACTTGACATCAACTGCATCAAGATGT
 GACATGTTTTATAAAAAAGGAAAAAACAATTTAAAACATAAAAAATTTTTAGGATTTTTCACAAAACAACTGG
 CTTTTAAATAAAATTTGCTTCCATATTGGTTGAATAAGACAAAAACAATTAACCTGAGTGGGAAGTGAATAAAAA
 GGCTTTAGGTATCGATTCCATATTTTTCAAAGCCAAATATGTAATGCTAAGGAAAGTAAACAAGAGGAGATTCC
 AATCTTGAATTTAATATGTTATTAATACTTTAATGATCCCTATTTTAAACATTTGGTGTAAATATAAAATTTAC
 TTGGCAATGCTTGACATTTGAAATAAACATTTTTCTATTGTTTTATTGCAAGTGGTCCAATTAATTTGCTTAGCT

도면63a

ACAGTTTGGTCATAAATCAAGTGAAGTTTAAAGACACTACCAAGTTGTTAGGTGCCAGAGAAAATTTCTCCCTTTT
 AAAAAGGCCAGGTGATTTTTCAAATGTAATCTTGCCCCAAAGTAATATCCGAATATCTTTTTGACATGTCTAAAT
 ATATATATATAAAGAAATATTTGTTAACACAAAAGCATTTGATCTATGTAGATAAATGCTAATAGATTTAAAA
 GCTAATATTAACAAATACCAGAATACGTGAAGTTCATTTTTAAAGTGTTTGAGCTTACAGAAGAGAAAACATTCAT
 TTTAAATGAAGTAAAAATGCCTTGAAGTAATTTCTTTAGATAGTTGCCATTTGATTAATTTCCAAAACATAATA
 TGTTTTTAGCTTTAAAATTTAAAAGCTGTCTAAAACTTTATATATTATGAATTTAAAAATATGTTTGGAGTCTCCT
 GCAATATAGTTTCATCCCATTTGACATCAATTAATAAACCCTAATATATTTTTTATATTTATTTCTCAGGTGG
 AATGGCTATTTAATATGCCCCAGTGTGGATAAAATGTCACATTTCTGTAACTTTTGGACTAAAGAGCCTATATTTAT
 CTAGTTAATGAATTTAAAGGATCTATCTTTCCCTTCATAAAATACCTCTTATTTCCATTAAGCCCCCAAGTTTA
 ATTAATTTAGGATTTTGAATGATTATTGAC

도면63b

ATCCAATAGTTATTTTTAATATTTGTATTCTTGTATTCTGGAAGAAAGCCTTTGTGTAGCACTTGGTATTTTGC
 AAAGTGCCTTTAAACATTTCTTACTTACCGTATTTTCATAGAAAGGGAAGGAAAAATGTAAGGTTTAAACAGTAAACAC
 TTGCATTGAACATGGAGGCATGTGGTATCATGATATTTCTTCACTAAATTTAGCTGTCCCTAATCACAGATCCTAAG
 GTAATATAATATAATTTTTAGTGCATTTCTCCTCATCAGGAATGCTGGAGGTGCATTTTTAAGTTTTAATAATAAGTG
 CTAGAATGACCAAATTCAGACTAATTTGTTCCATATTTGACTTTAAATGAGTTTTTAAAGTGAAGAAAGAAATGA
 CTATATACAATCAATGCTATTTATTTGACCTCTGGCCCTACTCTTCTAAATTTGAGCTTATCGATTTTTCTCTG
 TCAAGCTTGAACTAATGTAATAATTGAAATAATGTAAGTTATATTTTCATGTTTTTATAGATACAACATGACAA
 GAATACATAATGTAAGAGTATTTCAACTATGGATAATGTTGATTGGATAATGCACATCTCAGTTACAAGCAGTACT
 CATAGTTAATATCCATGTAACGGTGCATCAATATATTGCTATATAAATATGCTGTGTGCATATAAGTGAAAGT
 GGTCAAACAAGAGTGATGACAGCTGTCTAAAGGTTTTTTTATTCATTTTATATAAAAACTGTTATGGAAAGACCAA
 AATGTTTTATGAACTATTTCTATGTAATTTACAATTTGCTCTTACTGTACTTTTTTGTTTACAGTATAGTACCTTA
 TTTCTGCTGTGTTAAGTGGGIGTCAAACCTCCAAGAAGACATACACTTTCTATAACTTCTATTGAAGATATTGGAA
 TTTCCAATTTTTTTCATGTACTATGTCAGAAAATGCTTTCCGATTTTTTTTTTAAATCTAACATCGGATGGCTTTTC
 CGGAGTGTGTAATAAATCTCAATCATACATAAAAACATGTTCTTACAAAAGGCAAAGATCTT

도면64

GCCAACACTGGCCAAAAGGGATAGCTGTCCAAGGTCTCCCCAGCACTGAGGAGCTCGCCTGCTGCCCTCTTGGCC
 GCGGGAAGCAGCACCAAGTTTACGGCCAACGCCTTGGCACTAGGGTCCAGAAATGGCTACAACAGTCCCTGATGGTT
 GCCGCAATGGCCTGAAATCCAAGTACTACAGACTTTGTGATAAGGCTGAAGCTTGGGGCATCGTCTAGAAAACGGT
 GGCCACAGCCGGGTTGTGACCTCGGTGGCCTTCATGCTCACTCTCCCGATCCTCGTCTGCAAGGTGCAGGACTCC
 AACAGGCGAAAAATGCTGCCTACTCAGTTTCTCTTCCCTCTGGGTGTGTTGGGCATCTTTGGCCTCACCTTCGCCT
 TCATCATCGGACTGGACGGGAGCACAGGGCCACAGCTTCTTCTCTTTGGGATCCCTTTTTCCATCTGCTTCTC
 CTGCTGCTGGCTCATGTGTGCTCAGTCTGACCAAGCTCGTCCGGGGGAGGAAGCCCTTTCCCTGTTGGTGATTCTG
 GGTCTGGCCGTGGGCTTCAGCCTAGTCCAGGATGTTATCGCTATTGAATATATGTCCTGACCATGAATAGGACCA
 ACGTCAATGTCTTTTCTGAGCTTTCCGCTCCTCGTGCATGAAGACTTTGTCTCCTGCTCACCTACGTCCTCTT
 CTGTGATGGCGTGACCTTCTCATGTCTCCTTACCTTCTGTGGTTCTTTCAGGGCTGGAAGAGACATGGGGCC
 CACATCTACCTCACGATGCTCCTCTCCATGCCATCTGGGTGGCCTGGATCACCCCTGCTCATGCTTCCCTGACTTTG
 ACCGCAGGTGGGATGACACCATCCTCAGCTCCGCTTGGCTGCCAATGGCTGGGTGTTCTGTTGGCTTATGTTAG
 TCCCGAGTTTTGGCTGCTCACAAGCAACGAAACCCCATGGATTATCCTGTTGAGGATGCTTTCTGTAACCTCAA
 CTGCTGAAGAAGAGCTATGTTGTGGAGAACAGAGCCTACTCTCAAGAGGAAATCACTCAAGTTTTGAAAGAGACAG
 GGGACACGCTCTATGCCCCCTATTCCACACATTTTTCAGCTGCAGAACAGCCTCCCCAAAAGGAATTTCCATCCC
 ACGGGCCACGCTTGGCCGAGCCCTTACAAGACTATGAAGTAAAGAAAGAGGGCAGCTAACTCTGCTCTGAAGAG
 TGGACAAATGCAGCCGGGCGGAGATCTAGCGGGAGCTCAAAGGATGTGGGCGAAATCTTGAGTCTTCTGAGAA
 AACTGTACAAGACACTACGGGAACAGTTTGCCTCCCTCCAGCCTCAACCACAATTTCTTCATGCTGGGGCTGATG
 TGGGCTAGTAAGACTCCAGTTCTTAGAGGCGCTGTAGTATTTTTTTTTTTTTTGTCTCATCTTTAGATACTTCTTT
 TAAGTGGGAGTCTCAG

도면65

TCATTCCATTAACATATTTCTAAATAATAGTAAGTGGTACTAACAAAATAAATAAATTTAATAGCCTTAGAAA
 TAAATGACTGTACTTATACAGGTTGAAAAAACTCGGTAGGAATAAGTTACCTTTTTGTTTACTAATGTTGGTT
 TCAAAAATACTCAGATTCATTTTAGTTGGCTGACATCTGGAAGTAGTTAACTAACTAACAGTGGACTTCAACAATC
 ATTTGCTCCCAGGCTTCCCCATCATCACCTCACCACATATCCTGCTAATATCCAACAACAACAAATATTTAAT
 ATTTGAAATAGCCATTGCTGAGAAATGAACACAAGCTAAAATACATGCAAGGGTACTTAATGGAAGCCAAACCATG
 TTCTATACCTAAGGAGAAAACATGGACATGTAGAATGCTTTTTATTCATGTATTCAAAATCAGAACAATCAGTGTA
 TACTACTAGAACATCAGATGGAGGATAACACAAGAAGTATACAGATCAGGGTCACTTCTTACCCTCTCTCTG
 TTAGGACCACATTCCTATTTTAGCCAAATGTTTCTGGTACGGGCCATCTTTTACCATAAATGGCATATGTTTCA
 AATGGCTAAAAGCTTATTATGGGTATGCTCAAAGGAGTAAAACCAATTCACAGAGATGTGGCTTTTCTAAGAAC
 CAAATTAAGGGAATACTTAGTATCTACAATAAAGTATTAGTCAATTCGAGGATTTATTTGTTGCTTTAAGTATTAG
 CTCCCTACTACATCCATAACACCCTACTTACTAAATTTAATACACACAATTTTCAAGAATTCGTATTTTTATTG
 AAGGGAGTACCTGTCTACTTTATCTACAATAAAAACAAAGGATTTGGCTTTCTCTAATCCATGCAAAACACAAA
 TCCATCGGGAGTCTTACATCACTAACAGTGGTATGAACAAAACCTAAGAAAGTACTTCTATCCACATGTGAATGT
 TTTAAAAAGTTTTTGGCCATAAAACCTAAGTGTAAATTTAGCATACCACAGTGCCTGAAAGATGGGTCATTGACGAT
 GTACCATTTGTATATAGGTAATACACATGTAATCACTAATTTGTTAATTAATAAAGAAGTAGGTTTTTATCTTT
 TTANNAAAAACAAAAAGGTGACTCCCTTTCTCATTTCTGTTCTGTTGTATTGCGTCCAAAAGTTGTGTGAATTT
 TTTTAAAGGTCCAGAAATGTAAGAAATTTGTTGGAATACCTGAATTTCTGTAAAAAAATAAATAAATAAATAAG
 ATTTTGTACTT

도면67

GGGAGGCTGTGCCAGGCAGCCGGAGGGGTGCTCCGCGCTCCCCGCCCTCCTTCCGGGAGCGAGGATGCAGACTC
TGAACCTGGTGTGTCTGGGCTGAGGCGGAGGCAGGGAGTTGCAGCGCGGAGGCTCCGTGAGTGTGTCTCCTGCG
CGCTGAGAGGCGGGGGAGGCGGAGGACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGGGGAGAATGCCCGGAGCCGC
CGCCGCTGCCCGCCGCGCGCGCGGATGCTCCCGGCTCAGGAGGCTGCCAAGCTGTACCACCAACTATGTG
CGGAACCTCGCGGGCCATCGGCGTGTGTGGGCCATCTTACCATCTGCTTTGCCATCGTCAACGTGGTGTGCTTCA
TCCAGCCCTACTGGATAGGCGACGGCGTGGACACCCCGCAAGCCGGCTATTTCCGGCTCTTCCACTACTGCATCGG
CAACGGCTTCTCCCGGAGCTGACCTGCAGGGGAGCTTCCAGGACTTCTCCAGCTGCCCTCGGGCGCTTCAAA
GCCGCTCTTTATCGGCTCTCCATGATGCTCATTTGCTGCATCATTTGCTTTACCCTCTTCTTCTTCT
GCAACACGGCCACTGTGTACAAGATATGTGCTGGATGCAGCTCACCTCCGCTGCCTTGTGCTTGGCTGTAT
GATTTTCCCTGATGGCTGGGACTCAGATGAAGTAAAACGGATGTGTGGAGAAAAGACAGACAAGTACACTCTTGGG
GCTTGTCTCAGTCCGCTGGGCATACATCTGGCTATTATTGGAATTTGGATGCCCTGATCTCTCATTTCTAGCAT
TTGTGCTTGGTAATCGACAAGACAGCTTGTATGGCAGAGGAACTGAAGGCAGAAAACAAAGTTCTGCTAAGCCAATA
TTCTCTAGAATGAGACAAAACAAATCGAATAACAGCTAAACAAAATCGAATAACAGCTAAACGAATCGAATAACAG
CTTTTGTACATCAACATCAAGAAGGAATACGCTGAGAGAGATCAGAGTATATAGATGAATATGAACAAGAATGGA
ACATTCACCTTGTCACACACTTTCTAAATCTAGATCAGCAGAGATGGGAGTGATTTTCTGAAAAGAGATGTGATCA
TGGATTAACACCAGCTCATTGGAACTCATTGGATGAGATCAGAAAACGTTTTCATGAAAATCATATTCAGGAAAT
AAGGAGAGGAATATAAATGTCTTAGAGTTAACATGTAAAAATATATACGTAAGGTTTGTAAACTGTCTTTT
AAATCAAACTGAAAACAAAAGCTTTAACCTTTCAACAGAAATTTTAAAAAGGCAGTTAGTTCTAAATTTCTTA
TCTCAATAGCCAAAGAGCTGATCAAGCGTCATTTATTGAGGAAGCATCTTAGAAAATGCCTCTGAATGTTTTATA
GGAGCCGTGACCTTTGGTTCTTCATCTCTACCATTCATTTACTTCACTGTGTAATTAGTTACAACCCTCAGTTAT
TAAGAGACGTAACGCTTCAAACCTTTTACCAAGTCTGTGTCTGTTTAATCTGTCCATACAAGTTATTACTGAGAA
AGTGTATTATGCCATATACTATTACTCCATCAAGCTGTATATTACAGGAAGTACATCTTTACATCATAGGTTCCCAA
GCAACATAGATTTCCCTATCTTTCAGGAAACAGCATCAAGGAACCTGAAAAATATAGAAAAAGTTCAATTTTACC
TTGGAAGCTACGCTGTAATAATATATAGGCTACTATCAAATAAACACTTTTTTCTAATTTCCCTAGTATATGCATA
GGAATTTAATATACTTTATAAATAAGTATCTAAAATGCTCCTACTTTTTTCTAATTTTCTTTGGCCATCATGTTAT
CAGAAATCCATGTCTTCTATTTCCCTTACTGATGGGCACACTTTTTTATTTTTTAAAAATCATTTCCATTAACAT
ATTTCTAAATAATAGTAAGTGGTACTAACAAAATAAATAAATAATTTAATAGCCTTAGAAAATAATGACTGTATACT
TATACAGTTGAAAAAACTCGGTAGGAATAAGTTACCTTTTTTGTTTACTAATGTTGGTTTCAAAAAACTCAGAT
TCATTTTAGTTGGCTGACATCTGGAAGTAGTTAACAACTAACCAAGTGGACTTCAACAATCATTTGCTCCCAGGCTT
CCCCATCATCACCTCACCACATATCCTGCTAATATCCAACAACAACAATAATTTAATATTGAAATAGCCCAT
GCCTGAGAATGAACACAAGCTAAAATACATGCAAGGTACTTAATGGAAGCCAAACCATGTTCTATACCTAAGGAG
AAAACATGGACATGTAGAATGCTTTTATTATGTATTCAAATCAGAACAATCAGTGTATATCACTAGAACATCA
GATGGAGGATAACACAAGAAGTGATACAGATCAGGGTCACTTCTCTTACCCTCTCTGTTAGGACCACATTCCT
ATTTTAGCCAAATGTTTCTGTTACGGCCATCTTTTACCATAAATGGCATTATGTTTCAAATGGCTAAAAGCATA
TTATGGGTATGCTCAAAGGAGTAAAACCAATTCACAGAGATGTGGCTTTTCTAAAGAACCAAAATTAAGGGAATAC
TTAGTATCTACAATAAAGTATTAGTCATCTGAGGATTTTGTGCTTTAAGTATTAGCTCCCTACTACATCCA
TAACACCTACTTACTAAATTTAATTTACACACAACCTTTTCAAGAATTCGTATTTTATTGAAGGGAGGTACCTGTC
TACTTTATCTACAATAAAAACAAAGGTATTGGCTTTCTTAATCCATGCAAACTACAAATTCATCGGGAGTCTCT
ACATCACTAACAGTGGTATGAACAAAATAAGAAAGTACTTCTATCCACATGTGAATGTTTTAAAAAGTTTGTG
CCATAAAACCTAAGTGTAAATTTAGCATAACCAGTGTCTGTAAGATGGGTCATTGACGATGTACCATTTGTATATA
GGTAATACACATGTAAATCACTAATTTGTTAATAAATAAAGAAGTAGGTTTTATCTTTTTAAAAAAACAAA
AAAGGTGACTCCCTTTCTCATTCTGTCTGTGTATGCGTCCAAAAGTTGTGTGAATTTTTTAAAGGTCCAAGA
AATGTAAGAAATTTGTTGGAATACCTGAATTTCTGTAAAAAATAAAAAATAAAGATTTTGTACTTAAAA

도면68

GGGAGGCTGTGCCAGGCGAGCCGGAGGGGTGCTCCGCGCTCCCCGCCCTCCTCCGGGAGCGAGGATGCAGACTC
 TGAACCTGGTGTCTGGGCTGAGGCGGAGGCAGGGGAGTTGCAGCGCGAGGCTCCGTGAGTGTGTCTCCTCGG
 CGCTGAGAGCGGGGGAGGCGGAGGACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGGGGAGAAATGCCCGGAGCCGC
 CGCCGCTGCCCGCCCGCCCGCCCGCGATGCTCCGGCTCAGGAGGCTGCCAAGCTGTACCACACCAACTATGTG
 CGGAACCTCGCGGCCATCGCGTGTGTGGCCATCTTACCATCTGCTTTGCCATCGTCAACGTGGTGTGCTTCA
 TCCAGCCCTACTGGATAGGCGACGGCGTGGACACCCCGCAAGCCGGCTATTTCCGGCTCTTCCACTACTGCATCGG
 CAACGGCTTCTCCCGGAGCTGACCTGCAGGGGAGCTTACGGACTTCTCCAGCTGCCCTCGGGCCCTTCAA
 GCCGCTCCTTCTTATCGGCCTCTCCATGATGCTCATTCATTGCCCTGCATCATTTGCTTTACCCCTCTTCTTCT
 GCAACACGGCCACTGTGTACAAGATATGTGCTGGATGCAGCTCACCTCCGCTCCCTGCTGTGTGGCTGTAT
 GATTTTCCCTGATGGCTGGGACTCAGATGAAGTAAACGGATGTGTGGAGAAAAGACAGACAAGTACACTCTTGGG
 GCTTGCTCAGTCCGCTGGGCATACATCCTGGCTATTATTGGAATTTGGATGCCCTGATCCTCTCATTCTAGCAT
 TTGTGCTGGTAAATCGACAAGACAGCTTGTGGCAGAGAACTGAAGGCAGAAAACAAAGTTCTGCTAAGCCAATA
 TTCTCTAGAAATGAGCACAAAACAAATCGAATAACAGCTAAACAAATCGAATAACAGCTAAACGAATCGAATAACAG
 CTTTGTACATCAACATCAAGAAGGAATACGCTGAGAGAGATCAGAGTATATAGATGAATATGAACAAGAATGGA
 ACATTCACCTGTCAACGCATTTCTAAATCTAGATCAGCAGAGATGGGAGTGAATTTCTGGAAAGAGATGTGATCA
 TGGATTAACACCCAGCTCATTGGAACTCATTGGATGAGATCAGAAAACGTTTCATGAAAAATCATATTCAGGAAAT
 AAGGAAGAGGAATATAATGCTCTAGAGTTAACATGTAATAATATATACGTACTGAGGTTTGTAAACTGCTCTTTT
 AAATCAAATGAAAAACAAAAGCTTTAACCTTTCAACAGAATTTTAAAAAGGCAGTTAGTTCTAAATATTCTTA
 TCTCAATAGCCAAGAGGCTGATCAAGCGTATTATTGAGGAAGCATCTTAGAAAATGCCTCTGAATGTTTCATA
 GGAGCCGTGACCTTTGGTCTTCTCATCTTACCATTCAATTTACTTCACTGTGTAATTAGTTACAACCCTCAGTTAT
 TAAGAGACGTAACGCTTCAAACCTTTTACCAAGTCTGTGTTCTGTTAATCTGTCCATACAAGTTATTACTGAGAA
 AGTGTTTATGCCATATACTATTACTCCATCAAGCTGTATATTACAGGAAGTACATCTTACATCATAGGTTCCCAA
 GCAACATAGATTTCCCTATCTTTCAGGAAACAGCATCAAGGAACCTCGAAAAATATAGAAAAAGTTTCATTTTACC
 TTGGAAGCTCACGTGTAATATATAGGCTACTATCAATAAACACTTTTTTTCTAATCTCCCTAGTATATGCATA
 GGAATTTAATACTTTATAAATAAGTATCTAAAATGTCTCCTACTTTTTTCTATTTCTTTGCCATACATGTTAT
 CAGAAATCCATGTCTTCTATTTCCCTTACTGATGGGCACTCATTTTTATTTTTTAAAAATCATTCCATTAACAT
 ATTTCTAAATAATAGTAAGTGGTACTAACAAAATAAATAAATTTAATAGCCCTTAGAAATAAATGACTGTATACT
 TATACAGGTTGAAAAAACTCGGTAGGAATAAGTTACCTTTTTGTTTACTAATGTTGGTTTCAAAAATACTCAGAT
 TCATTTTAGTTGGCTGACATCTGGAAGTAGTTAACAACTAACCCAGTGGACTTCAACATCATTTGCTCCAGGCTT
 CCCCATCATCACCTCACCATATCCTGCTAATATCCAACAACAAAACAAATATTTAATATTGAAATAGCCCAT
 GCCTGAGAATGAACACAAGCTAAAATACATGCAAGGGTACTTAATGGAAGCCAAACCATGTTCTATACCTAAGGAG
 AAAACATGGACATGTAGAATGCTTTTATTGATGTTTCAAATCAGAACAATCAGTGTATATCACTAGAACATCA
 GATGGAGGATAACACAAGAAGTATACAGATCAGGGTCACTTCTCTTACCCTCTCTCTGTTAGGACCACATTCCT
 ATTTTAGCCAAATGTTTCTGGTACGGGCCATCTTTTACCATAAATGGCATTATGTTTCAAATGGCTAAAAGCATA
 TTATGGGTATGCTCAAAGGAGTAAAACCAATTCACAGAGATGTGGCTTTTCTAAAGAACCAATTAAGGGAATAC
 TTAGTATCTACAATAAAGTATTAGTCACTCTGAGGATTTTGTGCTTTAAGTATTAGCTCCCTACTACATCCA
 TAACACCCTACTTACTAAATTTAATTACACACAACCTTTTCAAGAATTGCTATTTTATTTGAAGGGAGGTACCTGTC
 TACTTTATCTACAATAAAAAACAAAGGGTATTGGCTTTCTCTAATCCATGCAAACTACAAATTCATCGGGAGTCCCT
 ACATCACTAACAGTGGTATGAACAAAATAAGAAAGTACTTCCATCCACATGTGAATGTTTAAAAAAGTTTTTG
 CCATAAAACCTAAGTGTAATTTAGCATACCACAGTGTCTGGAAGATGGGTCAATGACGATGATACCATTGTATATA
 GGTAATACACATGTAATCACTAATTTGTTAATTAATATAAGAAGTAGGTTTTATCTTTTTAAAAAACAACAAA
 AAAGTGACTCCCTTCTCATTCTGTTCTGTTGATGCGTCCAAAAGTTGTGTGTAATTTTTTAAAGTCCAAGA
 AATGTAAAGAAATTTGTGGAATACCTGAATTTCTGTAAAAAATAAAAAAATAAAGATTTGTACTTAAAA

도면69

CAGGCCTCTGAGGCTCCCTTGCCGAGGGCCCCGAGCTGCAGGGACAGTGAGCAGTGAGTCCCTTGGGCATCCCGCT
CCTGGGCAGGTCACCAATAGGTCCCCGAGTTCCTCAATGGAAGTGTCCAGTCCCTCCCCGAGGCCTCCACTTCAAC
CTGTCTGTGTCTGCCAGGCCTGGAGTTGTGTGACCTCCCCACCGCCTGGCCTTCTCCATGGGGCTGGCCTTTT
CTCGTGGTGGGCACCCCTGCTGCTGCCCGCCTGGCTGCGCTTGTGCAGGACTGGCGTCTTCTGCAGGGCTGGGT
GCCCTGATGAGTGGACTCTTGCTGCTCTTTGGGGGTTCCTGGCCCTGTTCCCGAGTCTCCCTGTGGCTGCTGG
CCACAGGTCAGGTAGCTCGAGCCAGGAAGATCCTGTGGCGCTTTCAGAAAGCCAGTGGCGTGGGCCCCGGGACAG
TTCTTGGAGGAGAACTCCCTGGCTACAGAGCTGACCATGCTGTCTGCACGGAGCCCCAGCCCCGGTACCCTCC
CCACTGGGGCTTCTGCGTACCCGAGTCACCTGGAGAAACGGGCTTATCTTGGGCTTTCAGCTCGCTGGTTGGTGGAG
GCATCAGAGCTAGCTTCCGCCGAGCCTGGCACCTCAGGTGCCGACCTTCTACCTGCCCTACTTCTGGAGGCCGG
CCTGGAGGGCGCAGCCTTGGTCTTCTGCTCCTGACGGCAGATTGCTGTGGACGCCGCCCGTGTGCTGCTGGGC
ACCATGGTCACAGGCCTGGCATCCCTGCTGCTCCTCGTGGGGCCAGTATCTGCCAGGCTGGACTGTGCTGTTCC
TCTCTGCTCCTGGGGCTCCTGGCCTCCCCGGCTGTGTCCGCACTCAGCAGCCTCTTCGCGCCGAGGCTTCCCCAC
GGTGATCAGGGGGCCGGGCTGGGCTGGTGTGGGGCCGGGTTCCTGGGCCAGGCAGCCGCCCCCTGGACACC
CTGCACGGCCGGCAGGGCTTCTTCTGCAACAAGTCGTCTTCCCTCCCTTGTGTCCTTGGCCCTGTGTGTGTC
TGCTGTGCCTGAGAGCCGAAGCCGGGGCTGCCCAAGTCACTGCAGGACGCCGACCGCCTGCGCGCTCCCCACT
CCTGCGGGCCGCCCCCGCCAGGACCACCTGCCTGCTGCGCCCTCCAACCTACTGGGCCGGCCACACCC
GAGCAGCACTAGTCCCTGCCTGGTGGCCCTGGGAGCCAGGATGGACCAAAGTCAAGGCCTGGGGCATGGCTGAGTA
CCCCAGAGCTCTGGTCCAGGGCAGACACATTCCTCTCAGAAGCCCGTGTCTCAGTGCAGGTGGAGCCGTGGGGACA
GCGTGAAGGTGTCTCCAGCCAGGCCCCAGGCACTGGGAGGCCCTGGGTCTCCCCCAGCCACCCAGTAGGTGTG
GAGGATAAAGGCTTCTGTGGAACCTGGCGTCCCTCCTGGTTCTTCCCTCAGGCCACACCTGGGGCTGGAAGGGTC
TCACCTGTGCTGCTCCCCACCTCTGGGCTCACCAGCAAGGAGCCAGGGTGTGAGCGGCTGCTCCATAGCCCCTGT
CCAGGTAGTGGCAGCCCCGGCCCTCCTGCCCAAGCAGGGTGGTATGGGGCCCTGGCCCTCAGGTCCCT
GCCAGGCCAGGCCTCACTGGCCCCATCCCCCTCATGGTCACTGTGGCAGTGGGCGCCGCTCTGCATGAAAGAGAC
TAGCACC

도면70

AGCGGGGGGGTCCCCGAAGCCAGTACCAGACCTCTGTGCGAAGAGTAACCTGCTCTTCGGACTGATAACTGGA
 TGGAAATGGCCTTTAGAAAAGGGAGCATCTTCAGAATCTGCAGCTGGGATCAGATTGTTCTTTTGTGAATCAACTCA
 GCTCTGCCGAGCCAGCATCTTGCTAAGGGTTACAAAATAAATGCCATTGGAACAGTGCCATCTGTCATGAAAAAC
 GTGAGACGTTTGTACAATGCCGTGTCTAAGGAGCTGGTTGGAGAGTTTTTGCATTTGTTCAACTGTATAAAGAGG
 CCTCTGATCCTTTAGCCCTAAATGAATTAAGTATCAAGGAAACAGAAAAGAAATATGGCAAAGGCT
 GAAGAATTTATGACAGATGTGTTGTTAGAAAAGCCAGTGGATGGGTGGCAGGTAGTGGAAAGCCAGGGTGAAGAC
 AATATGAAACCGAACATGGCTCAAAAATGAGAAAAAGCATAGAAAATAATTTATGCAATTACATCTGTGATTCTTG
 CTTCGTGTCTGTAATAAATGAAAGTGAGAACTACGAAGCCCTACTGGAATGTGTTATATATATAAATGGTATTTT
 ATATGCATTACCTGAGTCTGAACGAAAACCTACAGATTCTTATTCAGGATTTGTGTGTTACCTGGTGGGAGAAAGC
 CTGCCCTGCCAAGGAAGACACAGGAAAGACAGCCTTTGTCATGTTACTAAGGAGGAGTCTGGAGACTAAGACAGGTG
 CAGACGTATGTCGGCTTTGGCGTATCCATCAAGCTTTATATGCTTTGATTATGATTTGGAGGAAAGTGGAGAAAT
 TAAAGATATCTTACTGAGTGTCTCATAAATATTAATATATCAAGAAAAGAGGGGAAAGAAATTTCTTAGTTGT
 CTCTTCAACTGGAATATCAACTTCATCAAAATGATCCACGGACCATTA AAAACAGTTACAGGGATTACAAAAGT
 CTTTGTATGGTATACATTGCAGAAATTTATTTAGAGCTTGGAAAAGGCTTCAGGAAAATACTGGAGGCGATTGA
 AAATGATTTGCATCCAGGACTTCATGTTCCACGGGATACACCTTCCGAGGAGTCTCCAGTGCATTCAAAAGTCCGG
 GAGGTTCTGAGTTACTTTACCATCAAAAAGAAAGTTCCGGCAGGAGTGGAAAGAGATGCTTTATAGATTATATAAGC
 CCATCCTTTGGAGAGGATTAAGGCCAGAACTCTGAAGTTCGATCAAATGCTGCATTGTTGTTTGTGAAGCATT
 TCCTATTAGGGATCCAAACCTTCATGCTATTGAAATGGATAGTRAAATCCAGAAACAGTTTGAAGAGCTCTATAGC
 CTTTTAGAAAGATCCTTACCAGTGTCCCTTCCACAGGGATCCTTGGTGTGTTGTAATAAATCTTAAGTACTGGG
 AAATGATGCCCCGACCATTTATGACCTCCTGAAGAAGGTGACTGGGAACTGGCATTGACACGAGCTCAGC
 TGATGTTCCGTTGTTCTGTCTTTAAGTGTCTGCAATGATTTTGGACAACAACTGAGCCACCCATTGTTAGAGCAG
 CTGCTTCCAGCTCAGATACAGTCTCCACGACAATTCGGAGAAAGTGGGGTAGCTTTTGTGGACATGCTGTTGA
 AGATCAAAGCTGTGAGGCTGCTAAGTTTTGGAAAATATGTCCATGGAGCACATCTCGGTTTCTGTTGAAACTGA
 TTCTCGACCTGTGCTCGGCGCTGGTGGAGCTCATCTTTAATTTCTTCTGCTGTGAATCAGCCGGAGGAGGTC
 TGGTGGCAGCGTGTGTACCTTGGTGCAGATGAACCACGCGCTGCCAGGAGTTCTATCAGTACGCCACGAAAC
 ACACCCCTGCACCACAATAGCAAAGCTGATTACGTTATTCGTCATTGCTTAAATGCCTGTATCCAGAGGGCAGT
 GAGAGAGCCTCCAGAGGACGAGGAGGAGGAGGACGGAAGGGAGAGGAGAAATGTGACTGTTCTGGACAAAACACTG
 TCAGTAAACGATGTTGCATGCATGGCAGTTTACTAGAAATCATTGTGATTCTCTGAAAAGTATTGACAGAAGTA
 TGGAAAATAATAAAGAGGCCAACTTTACAGATTAAACAAGTTTGCCTCTGTGCTCCAGAGTATCTGAAAAGTATT
 TAAGGATGATCGCTGCAAGATCCCTTTAATTCATGCTAATGTCCCTTTATGCGCGCTCTGCTGTCCTGAACTG
 TGTGTTGTTGATTTCCACGCTGAGAAGCCGGGAGGAGGCGCTGTGGACAAGAGCTACTGCACCTTTGTTGGATTGCC
 TCTGCTCTGGGGCAGGTGGGGCACATTTGGAGCTTGTGACAACCTGGCTGCCACAGAGCATGCCAGGCCAA
 GAGCAACACAGCTTCTAAAGTAGGGTGAGATCCATGACACACGCCAGTCAAACCTGAATGGCATTGGTCTAC
 ATTGAGTATCTGCTGACTCATCCAAAGAACC CGAGTGTGCTCTCTGCTCCTCGAAAGAACTTAACCATCTTT
 TGAAAGCCCTTGAAACGTCAAAGGCAGATCTGGAGTCACTTCTGCAGACACCGGGTGGGAAGCCTCGTGGCTTCAG
 TGAAGCAGCTGCCCGCGAGCCTTTGGTCTCCACTGTCGCTGAGCATCCATCTTCAGCACAAAGTTCTGCTCAGAA
 GGAAGGTGTATTTGTTCCATGTTGGAAGACTGCTTTTGGTTAGAAAAGCAAAATTTTATCTTTTATTCAAGATC
 AAGAAGAAGACTACCTGAAGCTTCATAGGGTCAATTTATCAGCAAATTTCCAGACCTACCTGACTGTGTGTAAGA
 TGTGTTATGGTAGGCCTTGGTACCATCAGTTTCAGATGCAACTCTTACAGCGGAGTCTTGGAAATCATGCAACA
 GTGAAGGGATTTTTTATGTTTCAATTACTTCTTGACATTCTGAAAGAGATAACTGGAAGTTCTTTGATTAGAAAA
 CAGATTGAGATGAAAGAGTTGCAATGCTGTTGGACACAGTCCAGAAAGTATTTCCAGAAAATGTTGGAAATGATTGC
 ACGGAGCTTCAGGAAGCAGCCGGAAGAAGGCTGCGGCTGCTTTAATCTGTTTCCAGAGGCTCTTCATGAGTTCAAT
 ACTGCTGTTTCACTCTCGGCACACAGACACCCCTGTGCACCGGGTGTACTTTCTACTCTGATCGCTGGGCTGTGG
 TTGAGATAAGTACCAGCTACGGAAGGTTCTGACGTAGAAGAGCTTACCCTCCAGAGCATCTTTCTGATCTTCC
 ACCATTTTCAAGGTGTTAATAGGAATAATAATAAAGTCTTCGAATGTGGTCAGGTCATTTTTGGATGAATTAAG
 GCATGTGTGGCTTCTAATGATATTGAAGGCATTGTGTGCCTCACGGCTGTGTCATATTATCCTGGTTATTAATG
 CAGGTAACATAAAAAGCTCAAAGTGGGGAGGTTGCAGCCACTGTTCCAGAAAACCTAAAGACATTCATGGAAT
 TACTTTGGAAGAGGATAGCATTGAAAGATTTCTCTATGAATCATCATCAAGAACTCTGGGAGAACTTTTGAATFCA
 TAAACCAAGCCAACATCTCCAGACATGTA AAAATAGGAAAAGTGATTCAAATGAAATGCCTGTGTATTTTCTTAT
 TGTTTTTAATGTTAATAACCCATATAATAGGAAAAGGTTGGGATTTTTTTGTGGAAATGTGGGAAGGTGGGGTTA

도면70a

TGGAGGAGATAACTCAAACTTCTTCAATTTTGCTAGTGCCTGCGTAAATAATATATTTAATATAAAGGACTCCA
 GGTATGAATGGTGTAGAAATCCATGATTCAGAAAACACTTTTCTAGCAAACCTGGTTGTTTTTAAAATGACT
 TTTATATATGTAATATTGCTTGGAAACTATGAGTAATAAAGCAATGACAACAAMAAAAAAAAAAAAAAAA

도면71

GCCTTCAGAATCTGCAGCTGGGATCAGATTGTTCTTTTGTGAATCAACTCAGCTCTGCCGAGCCAGCATCTTGC
 TAAGGGTTACAAAAATAATGCCATTTGAACAGTGCCATCTGTCAATGGAAAAACGTGAGACGTTTGTACAAGCCGTG
 TCTAAGGAGCTGGTTGGAGAGTTTTTGAATTTGTTCAACTTGATAAAGAGCCCTCTGATCCTTTACGCCATAATG
 AATTACTAGATGAATTATCAAGGAAACAGAAAGAAGAAATATGGCAAAGGCTGAAGAAATTTATTGACAGATGTGTT
 GTTAGAAAGCCAGTGGATGGTGGCAGGTAGTGAAGCCAGGGTGAAGACAATATGGAAACCGAACATGGCTCA
 AAAATGAGAAAAAGCATAGAAATAATTTATGCAATTACATCTGTGATCTTGTCTCTGTGTCTGTAATAAATGAAA
 GTGAGAACTACGAAGCCCTACTGGAATGTGTTATTATATTAATGGTATTTTATATGCATTACCTGAGTCTGAACG
 AAAACTACAGAGTCTATTAGGATTTGTGTGTTACCTGGTGGGAGAAAGCCCTGCCAAGGAAGACACAGGA
 AAGACAGCCTTTGTCATGTTACTAAGGAGGAGTCTGGAGACTAAGACAGGTGCAGACGTATGTCGGCTTTGGCGTA
 TCCATCAAGCTTTATATTGCTTTGATTATGATTTGGAGGAAAGTGGAGAAAATTAAGATATGTTACTTGAGTGTCT
 CATAAATATTAATATATCAAGAAAGAGGGGAAGAAGATTTCTTAGTGTCTCTCAACTGGAATATCAACTTC
 ATCAAAATGATCCACGGGACCATTA AAAACAGTTACAGGGATTACAAAAGTCTTTGATGGTATACATTGCAGAAA
 TTTATTTTCAGAGCTTGGAAAAAGGCTTCAGGGAAAACTGGAGGCGATTGAAAAATGATTGCATCCAGGACTTCAT
 GTTCCACGGGATACACCTTCCGAGGAGTCTCCAGTGCATTCCAAGTGCAGGGAGTCTGAGTTACTTTACCAT
 CAAAAGAAAGTTCGGCAGGGAGTGAAGAGATGCTTTATAGATTATATAAGCCATCCTTTGGAGAGGATTAAGG
 CCAGAAACTCTGAAGTTCGATCAAATGCTGATTTGTTGTTGTTGAAGCATTTCCTATTAGGGATCCAAACCTTCA
 TGCTATTGAAATGGATAGTGAATCCAGAAACAGTTTGAAGAGCTCTATAGCCTTTTAGAAGATCCTTACCAGATG
 GTCCGTTCCACAGGGATCCTTGGTGTTTGTAATAACTTCTAAGTACTGGGAAATGATGCCCCGACCATTCTTA
 TTGACCTCCTGAAGAAGGTGACTGGGAACTGGCATTGACACGAGCTCAGCTGATGTTTCGTTGTTCTGTTTAA
 GTGCTGCCAATGATTTTGGACAACAACCTGAGCCACCCATTGTTAGAGCAGCTCCTCCAGCTCTCAGATACAGT
 CTCACGACAATTCGGAGAAAGTGAAGGAGTCTTTGTTGGACATGCTGTTGAAGATCAAAGCTGTGAGGGCTGCTA
 AGTTTTGGAAAAATATGTCCTTGGAGCACAATTCGGTTCGCTCGGAACTGATTTTCGACCTGTGTCTCGCGCCT
 GGTGAGCCTCATCTTTAATCTTTCTCCCTGTGAAATCAGCCGGAGGAGGTCTGGTGCAGGCGCTGTGTCAACCTG
 GTGCAGATGAACCACGCCGCTGCCAGGAGTCTATCAGTACGCCACGAACACACCCGCTGCACCAACATAGCAA
 AGCTGATTCACGTTATTTCGTCATGCTTAAATGCTGTATCCAGAGGCGAGTGAAGAGCCTCCAGAGGACGAGGA
 GGAAGAGGACGGAAGGGAGAAGGAGAAATGAGTCTTCTGGACAACAACACTGTCAAGTAAACGATGTTGCATGCA
 GCAGGTTTACTAGAAATCATTGTGATCTCTGGAAAAGTATTGACAGAAGTATGGAAAAATAAAGAGGCGCAAC
 TTTACACGATTAACAAGTTTGCTCTGTGCTTCCAGAGTATCTGAAAGTATTTAAGGATGATCGCTGCAAGATCCC
 TTTATTCACTGCTAATGTCCTTTATGCCGGCCTCTGCTGTCCCCCATTGAGCTGTGGTGTGATTTCCACGCTGAGA
 AGCCGGGAGGAGGGCGCTGTGGACAAGAGCTACTGCACCTTTGTTGGATTGCCCTCTGCTCTCGGGGCGAGTGGGGC
 ACATTTCTGGAGCTTGTGACAACTGGCTGCCACAGAGCATGCCAGGCCAAGAGCAACACAGCTTCTAAAGGTAG
 GGTGCAGATCCATGACACACGCCAGTCAAACCTGAATTGGCATTGGTCTACATTGAGTATCTGCTGACTCATCCA
 AAGAACCAGGAGTGTCTTCTGCTCTCGGAAGAACTTAACCATCTTTTGAAGCCCTTGAACGTCAAAGG
 CAGATCTGGAGTCACTTCTGCAGACACCGGGTGGGAAGCCTCGTGGCTTCAGTGAAGCAGCTGCCCGGAGCCTT
 TGTCTCCACTGTGCGCTGAGCATCCATCTTCAGCACAAGTTCTGCTCAGAAGGAAAGGTGATTTGTCCATGTTG
 GAAGACACTGGCTTTTGGTTAGAAAGCAAAATTTTATCTTTTATTCAAGATCAAGAAGAAGACTACCTGAAGCTTC
 ATAGGGTCATTTATCAGCAAATTAATCCAGACCTACCTGACTGTGTGTAAGATGTTGTTATGTTAGGCCTTGGTGA
 CCATCAGTTTCAGATGCAACTCTTACAGCGGAGTCTTGAATCATGCAAACAGTGAAGGGATTTTTTTATGTTTCA
 TTAATCTTCTGACATCTGAAAGAGATAACTGGAAGTTCTTGAATTCAGAAAACAGATTGAGATGAAGAAGTTGCAA
 TGCTGTTGGACACAGTCCAGAAAGTATTTAGAAAATGTTGGAATGATTTGCACGGAGCTTCAGGAAGCAGCCGGA
 AGAAGGCCCTGCGGCTGCTTTATCTGTTTCAGAGGCCCTTCATGAGTTCAATTAAGTGTTCAGTCTCGGCACACA
 GACACCCCTGTGCACCGGGGTGACTTTCTACTCTGATCGCTGGGCTGTGGTTGAGATAAGTCAACGACTACGGA
 AGGTTCTGACGTAGAAGAGCTTACCCTCCAGAGCATCTTTCTGATCTTCCACATTTTCAAGGTGTTAATAGG
 AATAAATAAAGTCTTCGAATGTTGTCAGGTCATTTTGGATGAATTAAGGCATGTGTGCTTCTAATGATATT
 GAAGGCATTTGTGCTCACGGCTGTGTCATATTATCTGTTTATTAAATGCAGGTAACATAAAAAGCTCAAAAG
 TGAGGAGGTTGACCCACTGTTACAGAAAACATAAGACATTATGGAATTAATTTGGAAGAGGATAGCATTGA
 AAGATTTCTCTATGAATCATCATCAAGAACTCTGGGAGAACTTTTGAATTCATAACCAAGCCAACATCTCCAGACA
 TGAAGGGC

도면72

TCCAACCAGATTTTCACCGCTATGCCTCCTTTACTCTGGGAGTCTTCCAGAGGTCTTGCACTCGGGAGAGCATGC
 TCAGGTTTCCCAGCTCTACAAAATCACCCAGAATGCCAAAGACTTCAACGTGACCAGTGGTCATGCCACTGCCTG
 TTGATTTGTTGAAAATATGTTTTACACGTATGTTCTTGTACTGATTGTCAGAAAGCTGGTTTTGAGACTGCAGCT
 TGGACTAAATTCAGTCACTCTGGCTGTCTGGGGAAGCATGCTGACCAGTCTGGTGTCTTTGGCATCTACTCAGCCA
 TCTGGTCCACCATTCTCATTGCCCCAAATATGAGAGGACAGAAGAATGGTACCGGTACTGCCAATGGAGATGGAGG
 AAGGAGACAGAAAGAAACAGAGCCCAGACCCTAGGGACCACCAGCATTTGCAGAATGGATAAACAGCCTTCTTCCT
 AACAAAGGAAGCACAGCAACTGTGATCCTGAGCTGTGCACACTTCTGGTTGGGATTATTTCTGGTTCTACTTCCT
 GTTTTAAGATGTGGCATGGAGAGTGAACAAGCTGCTGCCACCACCTGGCATCACAGCCCAGAACTCAGCTATTT
 CCATGGGACCACAGCATCTCATCTCTGGGCTGAGCCAGAAAGACCCTACTGAAGTCCAGAGGCACTTTTCTGAAA
 GGCTCTGCTTTGACCTGAAGTATTTATCTATCCTCAGTCTCAGGACACTGTGATGGAATTAAGGCCAAGCACAT
 CTGCAAAAAGACATTTGCTGGAGGAGGTGCAAAGAGCTGAAAACCAAGTCTCCAGTCTCGGAAAAGCAGTGGTAT
 GGAAGAAGCAATGGAAGAGCATTTTGAATAAGCCATTCCACTGTTTTCTGGCCTTTATGATTTCTGCTGAGAAAT
 CACTGTTAGTCTGATGGGTCTCCTTCAATAGCACCAATGACCTGAAGAGCCTTGTGGAAGGAAGACTCCATCTGAT
 GACTCAGAGCAAGTATTTTTAGTGTGTTATTGTTATTAGCAGAAAGAGGGCCATAAAAATACATGGGGCAAGCTGA
 ATATATCTTAGGCAAAAAGAAAATATTCAAATCTTATGTTATTTATCTAATTTATTTATCTCTTTTTGTGTG
 TGACTATAATGTGTGATTGTATTAATAAAAAGTATATAAACATGTAGTTT

도면73

CATTCCCACCCTTCCTTCTTTAATAAGCAGGAGCGAAAAGACAAATTCCAAAGAGGATTGTTCAAGGGAA
 TGAAGAATTCAGAATAATTTGGTAAATGGATTCCAATATCGGGAATAAGAATAAGCTGAACAGTTGACCTGCTTT
 GAAGAAACATACTGTCCATTGTTCTAAAATAATCTATAACAACCAACCAATCAAAATGAATCAACATTATTTTC
 CCAGTTGAAAATCATTAGTCCACTCTAAATTTCTCAGAGAAGAATGCCAGCTTCTGGCTTTTGAAAATGATGAT
 TGTCATCTGCCCTTGGCCATGATATTTACCTTAGCTCTTGCTTATGGAGCTGTGATCATTCTGGTGTCTCTGGAA
 ACCTGGCCTTGATCATAATCATCTTGAACAAAAGGAGATGAGAAATGTTACCAACATCCTGATTGTGAACCTTTC
 CTTCTCAGACTTGCTTGTGCCATCATGTGTCTCCCTTTACATTTGTCTACACATTAATGGACCCTFGGGTCTTT
 GGTGAGGCGATGTGTAAGTTGAATCCTTTTGTGCAATGTGTTCAATCACTGTGTCCATTTTCTCTCTGGTTCTCA
 TTGCTGTGGAACGACATCAGCTGATAATCAACCCCTCGAGGGTGGAGACCAATAATAGACATGCTTATGTAGGTAT
 TGCTGTGATTTGGGTCTCGGATGATGATTATGAAACAATAGCCATGTCCACGATGCACACAGATGTTTCCAAAA
 CAAAATGTAACACTTGATGCGTACAAAGACAAATACGTGTGCTTTGATCAATTTCCATCGGACTCTCATAGTTGT
 CTTATACCCTCTCCTCTTGGTGTGCGATATTTGGTCCACTTTGTTTTATATTTATTTGCTACTTCAAGATATA
 TATACGCCTAAAAGGAGAAACAACATGATGGACAAGATGAGAGACAATAAGTACAGTCCAGTGAACCAAAAAGA
 ATCAATATCATGCTGCTTCCATTGTGGTAGCATTGTCAGTCTGCTGGCTCCCTCTTACCATCTTTAACACTGTGT
 TTGATTGGAATCATCAGATCATTGCTACCTGCAACCACAATCTGTTATTCCTGCTCTGCCACCTCACAGCAATGAT
 ATCCACTTGTGTCAACCCCATATTTATGGGTTCTGAACAAAACCTTCCAGAGAGACTTGCAAGTCTTCTTCAAC
 TTTTGTGATTTGGGTCTCGGATGATGATTATGAAACAATAGCCATGTCCACGATGCACACAGATGTTTCCAAAA
 CTTCTTTGAAGCAAGCAAGCCAGTGCATTTAAAAAATCAACAACATGATGATAATGAAAAAATCTGAACACTA
 CTTATAGCCTATGGTCCGGATGACATCTGTTAAAAACAAGCACAACTGCAACATACTTTGATTACCTGTCTC
 CCAAGGAATGGGGTTGAAATCATTGAAAATGACTAAGATTTCTTGTCTTGGCTTTTACTGCTTTTGTGTGAGTT
 GTCATAATTACATTTGGAACAAAAGGTGTGGGCTTTGGGTCTTCTGAAAATAGTTTTGACCAGACATCTTTGAAG
 TGCTTTTGTGAATTTATGCATATAATATAAAGACTTTTATACTGTACTTATTTGGAATGAAATTTCTTTAAAGTAT
 TACGATGCGCTGACTTCAAGACTGCTGCCATCCAATACGGTCAATGATTTGGTTCATCTTGATTAGATTAGATTA
 GATTAGATTGTCAACAGATTGGGCATCCTTACTTTATGATAGGCATCATTTTAGTGTGTTACAATAGTAACAGTA
 TGCAAAAGCAGCATTCCAGGAGCCGAAAGATAGTCTTGAAGTCAATCAGAAGTGGTTTGGGTTTCTGTTTTTGGT
 GGTTTTTGTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTCACCTTAAGGGAGGCTTTTCAATTCCTCCCGACTGATTGTCACTTAAATCA
 AAATTTAAAAATGAATAAAAAGACATACTTCTCAGCTGCAAAATATTATGGAGAATTTGGGCACCCACAGGAATGAAG
 AGAGAAAGCAGCTCCCCAACTTCAAAACCATTTGGTACCTGACAACAAGAGCATTTTAGAGTAATTAATTTAATA
 AAGTAAATTAGTATTGCTGCAAAATAGCTAAATATATTTATTTGAATTGATGGTCAAGAGATTTCCATTTTTTTT
 ACAGACTGTTCAAGTGTGTTGTTCAAGCTTCTGGTCTAATATGTAATCGAAAGACTTCCGCTTACAATTTGTAGAAAC
 ACAAATATCGTTTTCCATACAGCAGTGCCTATATAGTACTGATTTTAACTTTCAATGTCCATCTTTCAAGGAAG
 TAACACCAAGGTACAATGTTAAAGGAATATTCACTTTACCTAGCAGGAAAAATACACAAAACTGCAGATACTTC
 ATATAGCCCATTTAACTTGTATAAACTGTGTGACTTGTGGCTTATAAATAATGCACGTGAAAGATTACTGAA
 TAGTTGTGTCATGTTAATGTGCCATAATTCATGTATCTTGTAAATCATGATTGAGCCTCAGAATCATTGGAGAAAC
 TATATTTTAAAGAACAGACATACTTCAATGTATTATACAGATAAAGTATTACATGTGTTTGAATTTTAAAGGGCG
 GACATTTTATTAATAATCAATATGTTTTTGTCTTTTCTGAGGAGTCTTTTCAGTTTCATTTTTTCTCATCCCATG
 ACTTCCCTCCGATGGT

도면74

AGTATGAGGCGCCACCATGGTGCGATGCGACCGCGGGCTGCAGATGCTGCTGACCACGCGCGGAGCCTTCGCCGC
 CTTCTCGCTCATGCCATCGGCACCGACTACTGGCTGTACTCCAGCGCGCACATCTGCAACGGCACCAAC
 CTGACCATGGACGACGGGCCCCGCCCGCCGCGCGGCGACCTCACCACCTCTGGTCTGTGGCGGGTGTGCT
 GCATCGAAGGGATCTATAAAGGGCACTGCTTCCGGATCAATCACTTCCAGAGGACAATGACTACGACCACGACAG
 CTGCGAGTACCTCCTCCGCATCGTGCAGGCTCCAGCGTCTTCCCCATCCTCAGCACCATCCTGCTCCTGCTGGGT
 GGCTGTGCATCGGTGCTGGCAGGATCTACAGCCGCAAGAACAACATCGTCTCAGTGCCGGCATCCTCTTCGTGG
 CTGCAGGCTCAGTAACATCATCGGTATCATCGTCTACATTTCCAGCAACACAGGTGACCCCGAGTGACAAGCGGGA
 CGAAGACAAAAGAACCATTACAACACGGCTGGTCTTTTTACTTTGGAGCTCTGTCTTTCATTGTGGCTGAGACC
 GTGGCGTCTCTGGCTGTAAACATTTACATTGAGAAAAATAAGAGTTGAGGTTTAAGACCAAACGGGAATTCCTTA
 AGGCGTCTTCTCTTCTCTTATGCCAGGATGCCGAGCTACAGGTACCGGCGACGGCGCTCGAGGTCCAGCTCAAG
 GTCCACCGAGGCTCGCCCTCCAGGGACGTGTCGCCATGGGCTGAAGATCACAGGGGCCATCCCATGGGGGAG
 CTGTCCATGTACACGCTGTCCAGGGAGCCCCAAGGTGACCACCGCAGCCAGCTACAGCCCCGACCAGGAGGCCA
 GCTTCCGTCAGGTGCATGACTTTTTCCAGCAGGACCTGAAGGAAGGTTTCCACGTCAGCATGCTGAACCGACGGAC
 GACCCCTGTGTGA

도면75

CGGGTCTGATAGTCCCTACCTGTGTCAGGACTGGTGTAGGATGAGATAATGTTTGTGAACTGTAAACATATAAAC
 GTGTGCTACTGTGAGAACTGGAAACAAGAAGAGAGGGAGTGAGAGAAATCAAGGGAGGGCTGGGGCTGGGAAAGAA
 CGAAAAGGGAGTCGCTATAGAGGAGAGGGCAGCTCGCGAGCCACACTTTGCAATGAAACTCTTTAGACTTTCTG
 CCGGAGAGCGGCCAGACGCGCCAGGTCTGTAGCAGGAGGCCGCGAGGGCGGGTCCCAGAAGCCTACAGGTGAG
 TATCGGTTCTCCCTTCCCGGCTTTCGGTCCGAGGAGGGCGGGAGCAGCTTCCCTGTCTGATCCTATCGCGGGCG
 GCGCAGGGCCGGCTTGGCTTCCGTGGGACGGGAGGGGGGGGGGATGTTGTCACCCAAATACCAGTGGGGACGGTC
 GGTGGTGGAAACCGCCGGCAGGTCCGGTAGAGTATAAGAGCCGGAGGGAGCGGCCGGGGCGCAGACGCCTGCAGA
 CCATCCCAGACGCGGAGCCCGAGCCCGACGAGTCCCGCGCCTCATCCGCCCGCTCCGGTCCGGTTCCTCCG
 CCCACCCATGGGCTCGGGGCCCGGCTCGCGCCACCGCTGCGGCTGCGGCTGCTGCTGCTGGTGTGGCGGG
 GTGACCGGCCACACGGCCGCGCAGGACAACCTGCACGTGCCACCAACAAGATGACCGTGTGCAGCCCCGACGGCC
 CCGGCGGCGCTGCCAGTGCAGCGGCTGGGCTCGGGCATGGCGGTGACTGCTCCACGCTGACCTCCAAGTGTCT
 GCTGCTCAAGGCGCGCATGAGCGCCCCAAGAACGCCCCACGCTGGTGGCGGAGTGAGCAGCGCTCGTGGAC
 AACGATGGCTCTACGACCCGACTGCGACCCCGAGGGCCGCTTCAAGGCGCGCCAGTGCAACAGCGTCCGGTGT
 GCTGGTGCCTGAACTCGGTGGGCGTGCAGCGCACGGAACGGGCGACCTGAGCCTACGCTGCGATGAGTGTGCG
 CACCCACCATCCTCATTGACCTGCGCCACCGCCCCACCGCGGCGCTTCAACCACTCAGACCTGGACGCGGAG
 CTGAGGGCGCTCTTCCGCGAGCGCTATCGGCTGCACCCAAAGTTCGTGGCGGCGTGCACACTACGAGAGCCACCA
 TCCAGATCGAGCTCGGCGAGAACGCTCTCAGAAGGCCCGGCTGAAGTGGATATCGGCGATGCCGCTACTACTT
 CGAGAGGACATCAAGGGCGAGTCTCTATTTCCAGGGCCGCGGCGGCTGGACTTGGCGGTGCGCGGAGAACCCTG
 CAGGTGGAGCGCACGCTCATCTATTACCTGGACGAGATTTCCCGAAGTTCCTCATGAAGCGCCTACCGCGGCG
 TCATCGCGTCACTCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
 GCGGCGAAGGAGACGTTTATCCTTTCAAATTCCTGCCTTCCCCCTCCCTTTTGCGCACACACAGGTTTAAATGATC
 CTGGCCTCAGGGTCTCCTTTCTTTCTCACTTCTGTCTTGGAGGAAGCATTTCTAAAAATGTATCCCTTTTCGGTCCA
 ACAACAGGAAACCTGACTGGGGCAGTGAAGGAAGGATGGCACAGCGTTATGTGTAAAAAACAAGTATCTGTATGA
 CAACCCGGGATCGTTTGAAGTAACGAATCCATTGCGACATTGTGAAGGCTTAAATGAGTTTAGATGGGAAATAG
 CGTTGTTATCGCCTTGGGTTTAAATTATTTGATGAGTTCCACTTGTATCATGGCCTACCCGAGGAGAAGAGGAGTT
 TGTAACTGGGCTATGTAGTAGCCTCATTTACCATCGTTTGTATTACTGACCACATATGCTTGTACTGGGAAAG
 AAGCCTGTTTACGCTGCCTGAACGCAGTTTGGATGCTTTGAGGACAGACATTGCCCGGAAACTCAGTCTATTTAT
 TCTTACGCTTGCCTTACTGCCACTGATATTGGTAATGTTCTTTTTTGTAAAAATGTTGTACATATGTTGTCTTTG
 ATAATGTTGCTGTAAATTTTTTAAAAATAAACACGAAATTTAATAAAATATGGGAAAGGCACAAACCAGAAGTCGGCA
 TTTGTGAAAAGTCCCTCCAGATTTCTATCACTTTGGTCTCTAATTTCCCAAGACTTGTATTTTTTTTTTATTTCAA
 ATTATAACACTTTTTTTTTCCCGGAGGAGTGGTGGTTCATGTTGCTACTCTGGTGTGTCCTCAAGATATCCTAACTG
 GCCAGTGTAAATGTATTTCTTAAATAAGATTATTTGAAACTTCCCTTCAAACGAGGAGGGCGAGCTCTGAG
 GGCACGAGAAGCTAAAACCTAGCTGCTTTTGTGATAAAGAGTGCCAGTCTTTGGTCACTCTAAACAAGGCTTATC
 ACCAATGGAGACAGAAAACCTAGTTCAAGAGCTGTACCTCCTTTGAATCCAGCCCTACTCGAAATAAGTGGTAC
 TATTTCCATTTAGCCTTTGAGCAAATCACTTAACTCAAAGGCGTGTGGCTCTAAGATTAAACGACTTT

도면76

GCGGCCGCGGAGCAAGAAGGGCGCGCGTCTGCGGCCCGCGCAGCCCCGGAGCCATGGGCAAGTGCAGCGGGC
 CTGCACGCTGGTGCCTTCTGCTGCCTGCAGCTGGTGGCTGCGCTGGAGCGGCAGATCTTTGACTTCTGGGCTAC
 CAGTGGGCTCCCATCTAGCCAACCTTCTGCACATCATGGCAGTCATCCTGGGCATCTTTGGCACCGTGCAGTACC
 GCTCCCGGTACCTCATCTGTATGCAGCCTGGCTGGTGTCTTGGGTTGGCTGGAATGCATTTATCATCTGCTTCTA
 CTTGGAGGTTGGACAGCTGTCCCAGGACCGGGACTTTCATCATGACCTTCAACACATCCCTGCACCGCTCCTGGTGG
 ATGGAGAATGGGCCAGGCTGCCTGGTGACACCTGTTCTGAACTCCCGCTGGCTCTGGAGGACCACCATTGCATCT
 CTGTCACTGGCTGCCTGACTTACCCCTACATTGAAGCCCTCAGCAGCGCCCTGCAGATCTTCTGGCACTGTT
 CGGCTTCGTGTTTCGCTGTACGTGAGCAAAGTGTTCCTGGAGGAGGAGACAGCTTTGACTTTCATCGGCGCTTT
 GACTCCTACGGATACCAGGCGCCCAAGAAGCGTGCATTTACAGCTGCAGCCTCTGTACACGTGGGGTTAGCCCTC
 TGCCCGCGCCACCCTGGCGCCTCGCCCTGGGCTGACCGCAGCTGCCGCGAGCTCGGGCCAAGGCGCAGGCGTGT
 CCCCCTGGTGGCCCGCTCTCACTGCAGCCTGTGCCAACCCCGCTCTGCATCTGGAGATGCGGACTTGGACGT
 GGACTTGGACTTGGACTTGGATTTGAGCTTGGCTCTTCGACGCCGGACTTCGGAGGAGTGGGGCGGGCGGGGGA
 GGGGCACCACGGGTTTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTAACTCAGCTTGGCGTGAGCTGGGGCCTTCTCTC
 TTCTCCAGCCTCTCCCTTTCACTCTTCGCCACAGCATCTGCCCCCTGTCCAAAACACAGCAGGACATCAGGCCAT
 CCCATCCACCACACTCACTCACCAGCTCTGGGAAAGCTACTGTGAACTAGGAGCAGGATTCCTGGGTTCTAATC
 GCAGGTCCATCACTGACTGTGACGTCTAGCAAAGCCCTTGCCTCTCTGAGCCTCGGTTTCCGCACCTCAAGTAAT
 TAATCCCTTAGCAAATGACTCTTTTAGACTTCTCATTTAACTCAATTCCTGAGCTAGACTGGGATTAATAATCT
 CATTTTGAGTACATTAATAACTGATGCCAGAGATGTGATTTGCTTGGAGCCACACAGCTAGATTTTTGGTGGAAG
 TGGCCTTGAACACAGTACTTCTGCAGTTTCTGCAGTTTCAACCAATCCAATGGCCAGAAGCCTCTCTAACAAGCCAGAAG
 AGCCCCCTCCATCTTGGACCTATGTGGTCTCCACCATTTACACACCACCACCACCTTGCCTCAATGCCTCTCT
 TAAAGCAATATACCCATTCGTTCTTTATTTGGAACTGGATGGATGAAGCCCCAAATTCAGCCCCACCCACAGAGA
 AGCCTTCTTACTCAGCCTCTGTCCACCCTTGGCAAATCTTCAAGCTCTCTCTCCAGGAAAGTGGGGCCCCAA
 CTCAGTCACTCCACCCTTCCAGGTCCTGAGGCTGGTTCTACTGTATCCCATCACCTCCACAACCTCACTCAC
 CCTGACGGCTCCATCCACCTCACCAGTTGGAAGCTTGTGGTTTTCAGAGAGGAGCAATGCTGGTTCAGCGCTGCC
 AGACTCCAGTGTTCAGATCACCAGCATTTACAACCAATCCAATGGCCAGAAGCCTCTCTAACAAGCCAGAAG
 GAGTCTTGAAGGGGAGATGGGGGTGTGAGTACTCGGGGAGTTCGGGATTGCCAGCACCCCTCACCTTCTTGGGG
 CAAGTAGAGGTGAGAACAATTTCCCCACCTCCCTCCACAGACACTCCTGAGGACGCTGCATCCACGCACTGCCTG
 GTGCTCCATAGAGAGAGGATCAGGTCTCAGCATTTCACTGTGAAAGAGGCATGGCCCTGGGTTAGAAAGGAGGG
 CAGGAGACATGGAGAACTGGGGGGCACCAGATGGTGCAGATGGTTTGCACACCTGAGCCTGTCTGTGGTGACCA
 TTCCGCTCTCTCCACTACCTCCAATCTATCATTTCCCTACTCTTAAGGCCAAAATATCTTGAGCAAGGCTGGC
 AACCCACCCACCATCCCAAATGCAAGCAGCCAGGCCCAGGATTCCTCTGGCCCCACAGGCATGGAGCTCCCA
 GCTGGTGGGTACAGCTTGAAGGGGGGACCTCCCTCAGGCTAAGCTACTGCCCTTCACTGGGCCAGCCCTGCCTC
 CAGCCCTCACCTCTCTCACCCAACTCTCCCAAGCCCTTTCTACTCAACGGGTGTAGCCACTGGTGTCTTGA
 GCCTTTTGTTTTTATAAGATGGTTTTTGAAGGGGACCAGGTTCTCTTTTCACTGGGACCTTGAAGGAGGGGAGT
 GCTCTCTGGTTTCTGTGCAGGCGGGTTGATTAAGATGGTGTCTTCTCTCT

도면77

GCGGGGAGAGGAGAGAGAGAAGAGCCGCGGGGGCCAGCCCGAGCCAGGATGCCCGCGCCGCGCGCCCGGA
 GCAGCCCCGCTGCCCGGGGAGCGCCAGCCGCTGCTGCCTCGCGGTGCGCGGGCCCTCGACGGTGGCGCGGGCG
 GCGGGCGCGCCGCTGCTGCTGGGAGATGCTGGAGCGCGCCCTTCTTCGGCGTCAACGCCAACCTCGTGTGT
 ACCTCAACAGACCAACTTCAACTGGACCGCGAGCAGGCGACGCGCGCCGCTGTTATTCCTGGGCGCCTCCTA
 CCTGCTGGCGCCCGTGGCGGGCTGGCTGGCCGACGTGTACTGGGCGCTACCGCGCGGTTCGCGCTCAGCCTGTG
 CTCTACTTGGCCGCTCGGGCCTGCTGCCCGCCACCCTTCCCGACGGCCGAGCTCCTTCTGCGGAGAGATGC
 CCGCTGCGCCGTGGGACTGCTGCCCTCGCCCTCGGCCGCTGCCCGCCTCCTCGCCAGCCCTACTGCGCGCCGT
 CCTTACGCGGGCCTGCTGCTACTCGCCCTGGCCGCGAGCTCCGTCCGGAGCAACCTCACCTCCTTGGTGGCGAC
 CAGGTGATGGATCTCGGCCGCGAGCCACCCTCGCTTCTTCAACTGGTTTTACTGGAGCATCAACCTGGGTGCTG
 TGCTGTGCTGCTGGTGGTGGCGTTTATTCAGCAGAATCAGCTTCTGCTGGGTACAGCATCCCTGTGGGCTG
 TGTGGCCCTGGCATTTCATCTTCTCTTTGCCACCCCGTTCATCACCAAGCCCCGATGGGCAGCCAAGTG
 TCCTCTATGCTTAAGCTCGCTCTCCAAAACCTGCTGCCCCAGCTGTGGCAACGACACTCGGCCAGAGACCGTCAAT
 GTGCCCGCTGCTGGCCGACGAGAGGTCTCCCGACGAGGGCTTCCCGCAAGAGGACATCGCCAACCTTCCAGGT
 GCTGGTGAAGATCTTGGCCGTCATGGTGACCTGGTGGCTACTGGATGGTCTACTTCCAGATGCAGTCCACCTAT
 GTCCTGCAGGCTTTCACCTCCACATCCCAAACATTTCCAGCCAACCCGCCAACATCTCTGTGGCCCTGAGAG
 CCCAGGGCAGCAGCTACAGATCCCGGAAGCCTGGCTCCTCCTGGCCAATGTTGTGGTGGTGTGATTCTGGTCCC
 TCTGAAGGACCGCTGATCGACCTTTACTGTGCGGTGAAGCTGCTTCCCTCTGCTCTGCAGAAGATGGCGCTG
 GGGATGTTCTTTGGTTTTACCTCCGTCATTTGGCAGGAGTCTGGAGATGGAGCGCTTACACTACATCCACCACA
 ACGAGACCTGTCCACAGATTTGGGGAGTCCGTACAACGCGGCACCACTGTCCATCTGGTGGCAGATCCCTCA
 GTACCTGCTCATTTGGGATCAGTGAATCTTTGCCAGCATCCAGGCTGGAGTTTGCCTACTCAGAGGCCCGCGC
 TCCATGCAGGGCGCCATCATGGGCATCTTCTTGCCTGTGGGGTGGGCTCACTGTGGGCTCCAGCTAGTGG
 CACTGCTGTCTTGGCCGGGGTGGCTGCATGCCCAAGGACTTGGGAACATCAACAATTCGGGATGGACCT
 CTACTTCTTCTGCTGGCTGGCATTAGGCGCTCAGGCTCTCTATTTGTCTGGATCGTGGACGCTATGAGAGG
 GCGTCCAGGGCCAGCCTCCACAGCCGTTTTCAGCAGGGACAGGGCTTGAACAGGCCCTATTCAGCCCCCTTGC
 TTCAC

도면78a

GGCCGCGGGCTCTCGCGGGCGGGGACGCCCGGGGAGGATGCTGCTTCCGCGCCCGCGTCTCACCGTCTCC
GGCCCGCTGCTGGGCTTTGTTGTGGCCGGACGCCCGGGCCACCCCTGAAGTCGCGCTCCGCGCGCCGCG
GCACCTAGCGGACGGGCGGGCGGGCGCGCTGTGCCAGGAGTGGCGCGCTTCCGCGGTGGTGGTGCAGGACTG
ACCCACGGGCCATTGTGCGCCCGCCCGCGCAGCCAGGACCATGTTGGGTGAACCCGAGGAGGTGTGCTGGCCA
ACGCGCTGTGGATCACCGAGAGGGCCAAACCATCTTATCCTGACGCGGAGGAAAGGCCACGCCGCGCATGGAG
CGGCGCGGGACTGGCGGGCTGCTGGTGGTACCCTTGATGTTGTGTTGGACTCCAGCGCCCGGTGCTCTCT
TACCGAATCTGTACCAGACTCCAGACTCCCTGGTCTACTGGACATCGCCTGTGGTGGTCCAGGAAAGAAATCA
CTGAACACTGGGAATGGCTTGACAAAATCTCTTGACAGACTCTCCATCTTTGAAAATGAGAAATGATATCACCCAC
TTTGTGAGAGGAAAAATACAGGGCATCATTTGCAGAAATCAACAAAATCAATGATGTAAGGAAAGATGATGACAG
GAGAAGTTAAAGAAGCCATTGTGAAATTTATAGGCTGTTGGGATGCCAGAGGAAAGAAACTCGTCAACTATT
ACTCTTGAGCTATTGGAAGGGGAGGTCCCCCGTCAGGGTGGATGATCCTCAGCATTAACCACTTTGCTTTTA
TTCTTTTCTTATGGGAAGGGAAGCGAAACTGGTTCATCCGGTGGGTAGACATCACTCAGCTTGAGAAGAATGCCACC
CTGCTTTCGCTGATGATCAAAGTGAACACACGGTCCAGTGAGCATTTCTTCTGTATTCTTCAACATCAACG
AGACCTTCAAGTTAATGAGCAGCTTGCCAAATAGCCATGAGGCAACTTAGACAAATGAGGGATTTGAAACAAGA
TCGATCCCTGCCAAACTCAAAAGGAAATCTCCTAAAAAAGTGTCTGCTCTAAAAACGTGATCTTGTATGCCACGGCA
AAGAGTGAGAGATACCGTGCATTTTCCGGCTGCCAAAGATGAAAAATAGATGGCCACACAGACTGCATCTCT
GGACTCCATTTAACAAAATGCACATTTTGGGGCAGATGTTGTGTCCAAAATTAACATCTGTTTTTACCAGCAAGGA
GGAGAACTTATGTAGCTCATTTATCCCGCTCCGTGAGGTGACAAATTTGGAAAAGGCGAGACAGCTCCAGTGGCTC
CCAGTCCCTTATCCTCAGCACCCGAAACAGGATGACCTTCTCTATTTGCCAACTTGAAGAATAGAGACTTTCTAG
TGACAGGATCTCAGATTTCTGCAACAGACTACTTCCAAAATATATTTGCAAGGAGTTTGCAGGAAGTTACAA
CAGTTCCAGATGATGAGGTGACTCTCGACCCAGCAGCCTCGTCTCCTCCAGCCCCAGAGAAGCACAGCTCTGAT
GCTGATGGAGAGCGCCAGTTTAACTAAATGGCAACAGCTCCCCACAGCCACACAGACCTGATGACCATGATC
GGCGCGGTCTCCGAGGAGTTCAACCCGAAATTTGGCAAAGAGTTTCTGAAAAGGCAAGCTTGGAAAGATTCACTT
TGCTGAGTATGGCAAGGGATCTGCATGTACCCACAGAGAAAACGGGGAGCTGGTGTGAAAGGGATCCCGGAG
AGCATGCTGGGAGCTCTGCTGCTGCTGTCAGGTGCCATCAATGAGAAGGCCACACATCTGAGTACTTATGAAG
ACCTAGTGGAAAGTCCATGGGAAAGTATAATCTGCCACGGAGGAGATTGAGAGGGATTTACACCGCTCCCTTCC
AGAACACCCAGCTTTTACAGAAATGAAATGGCAATGCTGCACTAAGGAGAGTCTTAAACAGCTTATGCTTTTCAAAAT
CCCAACATAGGGTATGCGCAGGCCATGAATATGCTACTCAGTGTCTGCTTTATGCAAGGAGGAGGAGCTT
TCTGGCTGCTTGGCTTTGTGTGAGCGCATGCTCCAGATTAACAACACAGAGTTTGGGTGCACTGGTGGAA
CCAAGTGTCTTTGAGGAGCTAGCACGAGACTACGTCCACAGCTGTACGACTGCATGCAAGACCTGGGCGTGATT
TCCACCATCTCCCTGCTTGGTTCCTCACACTATTTCTCAGTGTGATGCTTTTGGAGATGCAAGTTGGTGTGTTG
ACTGTTTCTTATGAAGAAATTAAGTGATATTCAGTTGGCCCTAGCTGTGCTGGATGCAAAATGGGACAAACT
TGCTGAGTGAAGGATGATGGGAGGCCATGACCCGTTTTGGGAAGGTATTTAGACAGTGTGACCAATAAAGACAGC
ACACTGCCTCCCATCTCCTACCTCCACTCTTGTCTCAGCGATGATGTGGAACCTTACCCTGAGGTAGACATCTTTA
GACTCATCAGAACTTCTTACGAGAAATTCGGAACATCCGGGCAGATTTGATGAAACAGATGAGATTCAACAGAG
ACTGAAAGTATCCAGACGCTGGAGGATACTACGAAACGCAACGTTGTAACGAACTTTGACAGAACTTCTTTT
ACCATGATGAGCTGGAAGAAGCTTTATGCTCTTTTCAAGGCAGAACATCTCACCAGCTGCTACTGGGCGGGAGCA
GCAACGCGCTGGACCGGCACTGACCCGCGCTGCCCTACCTGGAAACAGTATCGCATTGACTTCGACAGTTCGAAGG
AATGTTGCTCTCTCTTTCTTGGGCATGTGGAACCTACTCTGACGTTCTGGCCTCCCGCTTTGTTCCAGTTATTA
GATGAAAATGGAGACTCTTTGATTAACCTCCGGGAGTTTGTCTCTGGCTAAGTGTGCATGCCATGGGACCTCA
CAGAAAGCTCAAACTCCTGTACAAAATGACAGCTTGTGCTGAGCCATCTCTGATCAAGATGAAACAGATCTGC
TTTTGAAGCACTCAGTACTTCTTTGAAGATATTACCCAGAATGTACACATGTTGTTGGAATGGATAGCAGAAAGC
AAACAGGTGCAGATGATGCTTTGTTACGGTGAGCTTAAAGCCAGACAAAGGGAAGAGCAAAATCCCAAGAAA
ATCGTAATTTTGGAGACTGTGACTCCAGAAAATAAATCTAAGTCAAAGAAATGCAAGGATTTACCCAAATTA
TCAGGGGCGAGTTCAATGAACTGTGTAAGCAATGTATAACATGTTTACGCAAGACCCCAATGAGCAGGAGCTGTAC
CATGCCACGGCAGCAGTACACGCTCTGCTGGAGATTTGGGAGGTCCGCAAGTTGTTCTGGCCAGCCTGCA
AGGAGGCGGGAGCGGAGGCGAGTGGGCGCTCTGCCACAGGGCATCCAGGCGTGTCTTCCCAAGAAAGGGCC
AGCCAGCCTTACGTGGTGGAGTCTGTTGAGCCCTGCCGGCCAGCCTGGCCCGACAGCGAGGAACTCCCTT
GGAGGACAAATGGAGGACATCAAGCTGGAGGACTCCTCGCCCGGGAACAGGGGCTGCTCTCCTCATGCTGATCT
CTGACGACACCAAGGAGCAGCAGCTCCTGCTCATACTCGGTGCTGAGTGGCGCTCCACGAGGAGGACAA
GCTGCACTGCGAGGACATCGGAGAGGACCGTCTGTTGCGGAGCGCCAGGGCACGGCGACTGCCCGGAGC

도면78aa

ACCAGCCTGGACCGGGACTGGGCCATCACCTTCGAGCAGTTCTGGCCTCCCTCTTAACTGAGCCTGCCCTGGTCA
AGTACTTTGACAAGCCCGTGTGCATGATGGCCAGGATTAACAGTGCAAAAACATCCGATGATGGGCAAGCCCT
CACCTCGGCCAGTACTATGAAATCTCGGCCATGTCCGGCTGACACGGGCGCCTTCCCGGGGAGTGGGAGGAG
GGAGGGGAGGGATTTTTATGTTCTTCTGTGTTGAGTTTTTCTTTCTTTTAAATTAATATTTATTAGTAC
CTGGCTTGAAGCCTAGTGTTTTATAATGTAATTTCAATGAAAACCTGTTGGAGAAATATTTAAACACCTCAATG
GTACATTTACACTCTTGTGCGGGGAGGGGATTTACCAGAAATACAGTTTATTTCTGTAATTTTAAAAACAAAAGA
TGAATCTGTGAGTATGTTGTTATTAACCTTATTAATCTTGTGTTGAGCTGTATACATGTTTAAAAATAG
TACTGTTTAAATGCTAAGTAAGGACGAGTCAATTTGTGATTTTACGGCTTTTTAAATAAAAATAGAGCTGTAAGGAA
ATGAAAAGCCCAAAATGCAAGACTGTTCTT

도면78b

AAATGGAAGGCATAGTCAGCGAGGGTAAATCCTATACCACTTTAGGAAGTATTAATAATTTTTAAGATTTGAAA
TATATTTTCATAGAAGTCCTCTATTCAAATCATATCCACAGATGTTCCCTTCAAAGGGAAAACATTTGGGGTTC
TAAACAGTTATGAAAGTAAAGTGATTTTACATGATCCAGAATAACACTTGTATTGACCAATTTAGACAGATACCA
GACCAATTTGCATTTAAGAAATGTTCTGATTTTACGTCAACTCATTAGAATTCAGTGAAAAGTAAACAGTCTT
TTGTCACAGAGAATCTGAAAGTAGCAGCAAAGACAGAGGGCTCATGACAGGTTTTTGCTTTTGCTTTGCTTTTGT
TTTGAAGAGTAAAAGTACTGATGCTTCTGATACTGGATGTTTACTGCTTCTTACTGCAAAAACATAAGTAAAACAGT
CAACTTTACCATTTCCGTATTCTCCATAGATTGAAGAAATTTATACCACATATCGCATATGACCATCTTTCCATCA
AATCAATGTAGAGATAATGTAAACTGAAAAAATCTGCAAGATAATGTAACGTAATGTTTTAAAACAGAACTTG
TCACTTTTATATAAAGAAATAGTATGCTCTATTTCCCTGAATGGATGTGGAAATGAAAGCTFAGCGCACCTGCCTTTG
AATCTTGCTCTTTTTTATTACTGTTATGATTTTGCTTTTACAGATGTTGGACGATTTTTCTTCTGATTGTTG
AATTCATAATCATGGTCTCATTTCCTTTGCTTCTTTGGAATATTTCTTCAACACATTCCTTTATTTTATTATACA
TTGTGTCCTTTTTTAGCTATTGCTGCTGTTGTTTTTATTCTATTTACAGGATGATTTTAACTGTCAAATGAA
GTAGTGTAACTCAAATAGGCTAAATGTGAACAAATAAAATACAGCAAATACTCAGATACAGCTTTTTATCTTTG
TGCTTGAGTTCTGCCTAAGGAATAACATTATCTTTTGACAACCTTTGCAGGGGAAATATATCAGGCAACCATT
TTGATTAAGTAAATAAATTTATAGGCAACATATAGAGAGANATACAATTTGTAGTATATCAATGACTATATTTA
AAATAAGANTATAAATGTTATCAGTTATCTAACTTAAAATGCTTATCCATAATGATCAGTGATATTCAGCTTTTT
AAAATATGCTTGTGG

도면79

MRAAYLFLFLPAGLLAQGYDLPLPPFDHVQYTHYSQIDNPDYDYQEVTPRPSEEQFQFSQQVQVEVIP
APTPEPGNAELEPTEPGPLDCREEQYPCTRLYSIHRPCKQCLNEVCFYSLRRVYVINKEICVTRVCAHEELLRADL
CRDKFSKCGVMASGLCQSVAASCARSCGSC

신호 서열.

아미노산 1-19

N-미리스토일화 부위.

아미노산 161-166, 167-172

도면80

MAARPLPVSPARALLLALAGALLAPCEARGVSLWNEGRADEVVSASVRSGLWI PVKSFDSKNHPEVLNIRLQRES
KELI INLERNEGLIASSFTETHYLQDGTDVSLARNYTVILGHCYYHGHVGRGYSDSAVSLSTCSGLRGLIVFENESY
VLEPMKSATNRYKLFPAKLLKSVRGSCGSHHNTPNLAAKNVFPFPPSQTWARRHKRETLKATKYVELVIVADNREFQ
RQKDLKVKQRLIEIANHVDFYRPLNIRIVLVGVEVWVNDMDKCSVSDPFTSLHEFLDWRKMKLLPRKSHDNAQ
LVSGVYFQGTITIGMAPIMSMCTADQSGGIVMDHSDNPLGAAVTLAHELGHNFGMNHDTLDRGCSCQMAVEKGGC
IM NASTGYPPFPMVFSCSRKDLKLETSLEKGMGVCLFNLPEVRESFGGQKCGNRFVEEGEEDCGEPEECMNRCCNATTC
TLKPDVAHGLCCEDCQLKPAQTACRDSNSCDLPEFCTGASPHCPANVYLHDGHSCQDVGVCYNGICQTHEQQ
CVTLWGPAGAKPAPGICFERVNSAGDPYGNCGKVS KSSFAKCEMRDAKCGKIQCQGGASRPVIGTNAVSIETNIPLQ
QGRILCRGTHVYLGDDMPDPLVLAGTKCADGKICLNRCQONISVFGVHECAMQCHGRGVCNNRKNCHCEAHWAP
PFCDKFGFGGSTDGPIRQADNQGLTIGILVTILCLLAAGFVVYLLKRTLIRLLFTNKKTTIEKLRVPSRPPRG
FQPCQAHGLHGLKGLMRKPPDSYPPKDNPRRLQCNQVDIRPLNGLNVPQPQSTQRVLPPLHRAPRAPSVPARPL
PAKPALRQAQGTCKPNPPQKPLPADPLARTTRLTHALARTPGQWETGLRLAPLRPAPQYPHQVPRSTHTAYIK

신호 서열.

아미노산 1-28

막횡단 도메인.

아미노산 709-729

N-글리코실화 부위.

아미노산 111-114, 149-152, 381-384, 452-455, 651-654

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 206-209, 730-733, 742-745

N-미리스토일화 부위.

아미노산 88-93, 103-108, 177-182, 180-185, 313-318, 343-348, 377-382, 407-412,
423-428, 424-429, 524-529, 630-635, 635-640, 656-661, 668-673, 694-699, 708-713,
712-717, 878-883

중성 아연 메탈로펩티다제, 아연-결합 영역 시그너처 (signature).

아미노산 347-356

디스인테그린 단백질.

아미노산 454-504, 410-460, 486-536

도면81

MASRSMRLLLLLCLAKTGVLDIIMRPSCAPGWFYHKSNCYGYFRKLRNWSDAELECQSYGNGAHLASILSLKEA
STIAEYISGYQRSQPIWIGLHDPQKRQWQWIDGAMYLYRSWSGKSMGGNKHCAEISSNNNFLTWSNECNKRQHF
LCKYRP

신호 서열.

아미노산 1-22

N-글리코실화 부위.

아미노산 50-53

N-미리스토일화 부위.

아미노산 64-69, 125-130

c-유형 렉틴 도메인 시그너처.

아미노산 129-154

렉틴 c-유형 도메인.

아미노산 47-156

도면82

MATMENKVICALVLVSMMLALGLTAEQAQTETCTVAPRERQNCGFPGVTPSQCANKGCCFDDTVRGVPWCFYPNTIDV
PPEEECEF

신호 서열.

아미노산 1-24

N-미리스토일화 부위.

아미노산 45-50, 64-69

트레호일 (P-유형) 도메인.

아미노산 30-71

도면83

MLPQIPFLLLVSLNLVHGVFYAERYQTPTGIKGPLNPKTKQFFIPYTIKSKGIAVRGEQGTGPPPGPAGPRGHPGP
SGPPGKPGYGSPLQGEPLPGPPGSAVKGKPGVPLPGKPGERGPYGPKGDVGPAGLPGPRGPPGPPGIPGPAGI
SVPGKPGQQGPTGAPGPRGFPGEKGAAGVPMNGQKQKEMGYGAPGRPGERGLPGPQGPPTGSPGPPGVGKRGENGVP
GQPGIKGDRGFPGEMGPIGPPGPGPPGERGPEGIGKPGAAGAPGQPGIPGKGLPGAPGIAGPPGPPGFGKPLP
GLKGERGPAGLPGGPGAKGEQGPAGLPGKPLTGPNGMPPQGPKGIPGSHGLPGPKGETGPAGPAGYPAKGERG
SPGSDGKPGYPGKPLDGPKNPGLPGPKGDPGVGGPPGLPGPVGPAGAKGMPGHNGEAGPRGAPGIPGTRGPIGP
PGIPGFPKSGDPGSPGPPGAGIATKGLNGPTGPPGPPGPRGSPGEPGLPGPPGPPGPPGQAVMPEGFIKAGQRP
SLSGTPLVSAHQVGTGMPVSAFTVILSKAYPAIGTPIPFDKILYNRQQHYDPRGTGIFTQIPGIYYFSYHVHVKGT
HVWVGLYKNGTVMYTYDEYTKGYLDQASGSAIDLTLTENDQVWLQLPNAESNGLYSSEYVHSSFSGFLVAPM

신호 서열.

아미노산 1-18

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 116-123

N-미리스토일화 부위.

아미노산 18-23, 276-281, 317-322, 350-355, 380-385, 415-420, 446-451, 529-534,
548-553, 587-592, 613-618, 661-666

아미드화 부위.

아미노산 219-222

c1q 도메인 시그너처.

아미노산 571-601

c1q 도메인.

아미노산 553-677

콜라겐 삼중 나선 반복부 (카피수 20).

아미노산 92-150, 156-214, 223-281, 282-340, 344-403, 404-463, 464-522

도면84

MPLPPLLLLLLAAPWGRAVPCVSGGLPKPANITFLSINMKNVLQWTPPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKKWLNKSEC
RNINRITYCDLSAETSDYEHQYYAKVKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEKSI SVVLTAPEKWK
NPEDLPVSMQIQIYSNLKYNVSVLNTKSNRTWSQCVTNHTLVLTWLEPNTLYCVHVESFVPGPPRAQPSEKQCART
LKDQSSEFKAKIIFWYVLPISITVFLFSVMGYSIYRYIHVGKEKHPANLILYGNFDRFFVPAEKIVINFITLN
ISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLNDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEENTEGTSLTQQESLSRT
IPDKTVIEYDYDVRTTDICAGPEEQELSLQEEVSTQGTLLLESQAALAVLGPQTLQYSYTPQLQDLPLAQEHTDS
EEGPEEPSTTLVDWDPQTGRLCIPSLSSFDQDSEGCEPSEGDLGEEGLLSRLYEPPAPDRPPGENETYLMQFME
EWGLYVQMEN

신호 서열.

아미노산 1-18

막횡단 도메인.

아미노산 239-259

N-글리코실화 부위.

아미노산 31-34, 72-75, 80-83, 171-174, 180-183, 189-192, 304-307, 523-526

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 385-392, 518-526

N-미리스토일화 부위.

아미노산 53-58, 106-111, 368-373, 492-497

포스파티딜이노시톨 3- 및 4-키나제 단백질.

아미노산 253-279

조직 인자.

아미노산 1-278

도면85

MRAPGRPALRPLPLPPLLLLLLAAPWGRAVPCVSGGLPKPANITFLSINMKNVLQWTPPEGLQGVKVTYTVQYFIY
GQKKWLNKSECRNINRITYCDLSAETSDYEHQYYAKVKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEKSI
VVLTAPEKWKRNPEDLPVSMQIQIYSNLKYNVSVLNTKSNRTWSQCVTNHTLVLTWLEPNTLYCVHVESFVPGPPRR
AQPSEKQCARTLKDQSSEFKAKIIFWYVLPISITVFLFSVMGYSIYRYIHVGKEKHPANLILYGNFDRFFVPA
EKIVINFITLNISSDKISHQDMSLLGKSSDVSSLNDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEENTEGT
SLTQQESLSRTIPDKTVIEYDYDVRTTDICAGPEEQELSLQEEVSTQGTLLLESQAALAVLGPQTLQYSYTPQLQD
LDPLAQEHTDSEEGPEEPSTTLVDWDPQTGRLCIPSLSSFDQDSEGCEPSEGDLGEEGLLSRLYEPPAPDRPPG
ENETYLMQFMEEWGLYVQMEN

신호 서열.

아미노산 1-29

막횡단 도메인.

아미노산 240-270

도면86

MAAARLCLSLLLLSTCVALLLQPLLGAQGAPLEPVYPCDNATPEQMAQYAADLRRYINMLTRPRYGKRHKEDTLAF
SEWGSPPHAAVPRELSPLDL

신호 서열.

아미노산 1-29

N-미리스토일화 부위.

아미노산 80-85

아미드화 부위.

아미노산 65-68

체장 호르몬 군 시그너처.

아미노산 49-65

체장 호르몬 펩티드.

아미노산 30-65

도면87

MGPPSAPPCLRHLVWPKEVLLTASLLTFWNPPTAKLTIESTPFNVAEGKEVLLLAHNLPQNRIGYSWYKGERVDGN
SLIVGYVIGTQQATPGPAYSGRETIYPNASLLIQNVTONDTGFYTLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPELKPSSI
NSNPVEDKDAVAFTCEPEVQNTTYLWWVNGQSLPVSRLQLSNGNMTLTLVSVKRNDAGSYECEIQNPASANRSDP
VTLNVLYGPDGPTISPSKANYRPGENLNLSCHAASNPPAQYSWFFINGTFQOQSTQELFIPNITVNNSGSYMCQAHNS
ATGLNRTTVMITVSGSAPVLSAVATVGITIGVLRVALI

신호 서열.

아미노산 1-34

막횡단 도메인.

아미노산 322-342

N-글리코실화 부위.

아미노산 104-107, 111-114, 115-119, 152-155, 173-176, 197-200, 224-227, 256-259,
274-277, 288-291, 292-295, 309-312

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 206-213

N-미리스토일화 부위.

아미노산 85-90, 211-216, 295-300, 307-312, 332-337

이류노글로블린 도메인.

아미노산 160-217, 252-301

도면88

MELRVLLCWASLAAALEETLLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDDEEQHSVRTYEVCVQVRAPGQAHWLRGTG
 WVPRRGAVHVYATLRFMTLECLSLPRAGRSCKETFTVFYYESDADTATALTPAWMENPYIKVDTVAAEHLTRKRPG
 AEATGKVVNKTLLRGLPLSKAGFYLAHQDQGCAMALLSLHLFYKKCAQLTVNLTRFPETVPRELVVPVAGSCVVDVAV
 PAPGPPSPSLYCREDDGQWAEQPVTGCSCAPGFEEAEGNTKCRACAQGTFKPLSGEGSCQPCPANSNSNTIGSAVCQC
 RVGYFRARTDPRGAPCTTPPSAPRSVVSRLNGSSLHLEWSAPLESGGREDLTYALRCRECRPGGSCAPCGDLTFD
 PGPRDLVEPWWVVRGLRPDFTYTFEVTALNGVSSLATGPPVFPFEPVNVTTDREVPPAVSDIRVTRSSPSSLAWAV
 PRAPSGAVLDYEVKYHEKGAEGPSSVRFLKTSENRAELRGLKRGASYLVQVRARSEAGYGPFGQEHHSQTQLDESE
 GWREQLALIAGTAVVGVVVLVVLVVIIVAVLCLRKQSNGREAEYSDDKHGQYLIHGHTKVYIDPPTYEDPNEAVREFAK
 EIDVSYVKIEEVIGAGEFGEVCRGRLKAPGKKECVAIKTLKGGYTERQRREFLSEASIMGQFEHPNIRLEGVVT
 NSMPVMILTEFMENGALDSFLRLNDGQFTVIQLVGMRLGIASGMRYLAEMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFG
 LSRFLEENSSDPTYTSSLGKIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDAWSYGIVMWEVMSFGERPYPWMSNQDVINAIEQD
 YRLPPPPDCPTSLHQLMLDCWQKDRNARPRFPQVVSALDKMIRNPASLKI VARENGGASHPLLDQRQPHYSAFGSV
 GEWLRAIKMGRYEESFAAAGFGSFEVLSQISAEDLLRIGVTLAGHQKKILASVQHMKSQAKPPTGGTGGPAPQY

신호 서열.

아미노산 1-15

막횡단 도메인.

아미노산 539-559

N-글리코실화 부위.

아미노산 203-206, 335-338, 426-429, 768-771

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 280-283

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 564-567, 639-642, 795-798

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 508-515, 588-596, 608-614, 729-736

N-미리스토일화 부위.

아미노산 152-157, 182-187, 264-269, 298-303, 317-322, 374-379, 496-501, 681-686,
 699-704, 719-724, 723-728, 951-956, 975-980

아미드화 부위.

아미노산 637-640

티로신 단백질 키나제 특이적 활성-부위 시그너처.

아미노산 736-748

도면89

MAQLFLPFLAALVLAQAPAAALADVLEGDSSSEDRAFRVRIAGDAPLQGVLGALTI PCHVHYLRPPPSRRAVLGSPR
 VKWTFLSRGREAEVLVARGVVRVKNVNEAYRFRVALPAYPASLTDVSLALSELRPNDSGIYRCEVQHGIDSSDAVEV
 KVKGVVFLYREGSARYAFSFGAQEACARIGAHIAITPEQLYAAYLGGYEQCDAGWLSAQTVRYPITQTPREACYGDM
 DGFPGVVRNYGVVDPDDLVDVYCYAEDLNGELFLGDPPEKLTLEEARAYCQERGAETITGQLYAAWDGGLDHCSFG
 WLADGVSRYPIVTPSQRCGGGLPGVKTFLFLFPNQTFPKNKHSRNFVYCFRDSAQPSAIPASNPASNPASDGLAI
 VVTETLEELQLPQEATESESRGAIYSIPIMEDGGGSSSTPEDPAEAPRTLLEFETQSMVPPPTGFSEEGKALEEE
 EKYEDDEEKEEEEEVEDEALWAWPSELSSPGPEASLPTPEAAQEKSLSQAPARAVLQPGASPLPDGESEASRP
 PRVHGPPTETLPTPRERNLASPSSTLVEAREVGEATGGPELSPVPRGESEETGSSEGAPSLPATRAPEGTRELE
 APSEDNSGRGTAPAGTSVQAQPVLPDTSASRGGVAVVPASGDCVPSPCHNGGTCLEEEGVRCLCLPGYGGDLCDVG
 LRFNPGWDAFQGACYKHFSTRRSWEEAETQCRMYGAHLASISTPEEQDFINNRYREYQWIGLNDRTIEGDFLWSD
 GVPLLYENWNPQFDSYFLSGENCVVMVWHDQGGQWSDVPCNYHLSYTCMGLVSCGPPPELPLAQVFRPRLRYEV
 DTVLR YRCREGLAQRNPLIRQCENGRWEAPQISCVPRRPARALHPEDEPEGRQGRLLGRWKALLIPSSPMPGP

신호 펩티드.

아미노산 1-15

N-글리코실화 부위.

아미노산 130-133, 337-340

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 128-135, 451-459

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 50-55, 133-138, 142-147, 174-179, 183-188, 281-286, 288-293,
 297-302, 324-329, 403-408, 414-419, 415-420, 576-581, 586-591, 677-682, 684-689,
 720-725, 772-777, 811-816

EGF-유사 도메인 시스테인 패턴 시그너처.

아미노산 670-682

C-유형 렉틴 도메인 시그너처.

아미노산 784-809

이뮤노글로블린 및 구조적적합성 복합체 단백질 시그너처.

아미노산 135-142

연결 도메인 단백질.

아미노산 166-216, 264-314

칼슘-결합 EGF-유사 도메인 단백질 패턴 단백질.

아미노산 655-676

도면90

MAQLFLPLLAALVLAQAPAAALADVLEGDSSSEDRAFRVRIAGDAPLQGVLGALTIPCHVHYLRPPPSRRRAVLGSPR
VKWTFLSRGREAEVLVARGVRVKVNEAYRFRVALPAYPASLTDVSLALSELRPNDSGIYRCEVQHGIDDSDDAVEV
KVKGVVFLYREGSARYAFSFGAQEACARIGAHIAATPEQLYAAAYLGGYEQCDAGWLSDQTVRYP IQTPREACYGDM
DGFPGVRNYGVVDPDDLVDVYCYAEDLNGELFLGDPPEKLTLEEARAYCQERGAEIATGQLYAAWDGGLDHCSPG
WLADGSRVYPIVTPSQRCGGGLPGVKTFLFLFPNQTFPNKHSRNFVYCFRDSAQPSAIPASNPASNPASDGLAI
VTVTETLEELQLPQEATESESRGAIYSIPIMEDGGGSSSTPEDPAEAPRTLLEFETQSMVPPTGFSEEEGKALEEE
EKYEDEEEKEEEEEVEDEALWAWPSELSSPGPEASLPTPEAAQEESLSQAPARAVLQPGASPLPDGSESEASRP
PRVHGPPPTETLPTPRERNLASPSPSTLVEAREVGEATGGPELSGVPRGESEETGSSEGAPSLLPATRAPEGTRELE
APSEDNSGR TAPAGTSVQAQPVLP TDSASRGGVAVVPASGNSAQGSTALSILLFFPLQLWVT

신호 서열.

아미노산 1-15

막횡단 도메인.

아미노산 652-670

N-글리코실화 부위.

아미노산 130-133, 337-340

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 128-135, 451-459

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 50-55, 133-138, 142-147, 174-179, 183-188, 281-286, 288-293,
297-302, 324-329, 403-408, 414-419, 415-420, 576-581, 586-591

이류노글로불린 및 구조적적합성 복합체.

아미노산 135-141

세포외 연결 도메인.

아미노산 156-251, 257-353

이류노글로불린 도메인.

아미노산 50-139

도면91

MAVRQWVIALALALVVDREVPVAAGKLPFSRMPICEHMBESPTCSQMSNLVCGTDGLTYTNECQLCLARIKTKQ
DIQIMKDGKC

신호 서열.

아미노산 1-20

N-미리스토일화 부위.

아미노산 58-63

카잘 (Kazal)-유형 세린 프로테아제 저해제 도메인.

아미노산 37-86

도면92

MAPLCPSFWLPLLIPAPAPGLTVQLLSLLLLVPVHPQRLPRMQEDSPLGGGSSGEDDPLGEEEDLPSEEDSPREED
PPGEEDLPGEEDLPGEEDLPEVKPKSEEEGSLKLEDLPTVEAPGDPQEPQNNAHRDKEGDDQSHWRYGGDPPWPRV
SPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPLELLGFQLPPLPELRLRNNGHVSQTLTLPGLMALGPGREYRALQLHLH
WGAAGRPGSEHTVEGHRFPAEIHVVHLSTAFARVDEALGRPGGLAVLAAFLEEGPEENSAYEQLLSRLEEIAEEGS
ETQVPGLDISALLPSDFSRYPFRYEGSLTTPPCAQGVIVTWFNQTVMLSAKQLHTLSDTLWGPGD SRLQLNFRATQP
LNGRVIEASFPAGVDSSPRAAEPVQLNSCLAAGDILALVFGLLFAVTSVAFLVQMRQRHRRGTGGVSYRPAEVAE
TGA

신호 서열.

아미노산 1-37

막횡단 도메인.

아미노산 409-429

N-글리코실화 부위.

아미노산 346-349

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 440-443

N-미리스토일화 부위.

아미노산 50-55, 51-56, 209-214, 236-241, 310-315, 339-344, 421-426, 442-447

진핵생물-유형 탄산 탈수효소 시그너처.

아미노산 237-253

진핵생물-유형 탄산 탈수효소.

아미노산 141-390

도면93

MDALQLANSFAVDLDFKQLCEKEPLGNVLFSPICLSTSLSLAQVGAKGDTANEIGQVLHFENVKDVFPFGFQTVTSD
VNKLSFFYSLKLIKRLYVDKSLNLSTEFISSTKRPYAKELETVDKFKLEETKGGINNSIKDLTDGHPENILADNS
VNDQTKILVNNAAAYFVGKWMKKFSESETEKCPFRVNTDTPKPVQMMNMEATFCMGNIDSINCKIIELPFQNKHLMS
FILLPKDVEDESTGLEKIEKQLNSELSQWTNPSTMANAKVKLSIPKFKVEKMIDPKACLENLGLKHIFSEDTSDF
SGMSETKGVALSNVIHKVCLEITEDGGDSIEVPGARILQHKDELNADHPFIYIIRHNKTRNIIFFGKFCSP

신호 서열.

아미노산 1-42

N-글리코실화 부위.

아미노산 99-102, 133-136, 188-191, 361-364

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 173-176

N-미리스토일화 부위.

아미노산 130-135, 207-212, 306-311, 312-317

세르핀 (Serpin) (세린 프로테아제 저해제).

아미노산 3-375

피브리릴라린 (Fibrillarlin) 단백질.

아미노산 150-169

도면94

MDRHSSYIFIWLQLELCAMAVLLTKGEIRCYCDAAHCVATGYMCKSELACFSRLLDPQNSNSPLTHGCCLDSLAST
TDICQAKQARNHSGTTIPTLECCHEMCMNYRGLHDVLSPPRGEASGQGNRYQHDGSRNLI TKVQELTSSKELWFRA
AVIAVPIAGGLILVLLIMLALRMLRSENKRLQDQRQQLSRLHYSFHGHSSKKGQVAKLDLECMVPVSGHENCLT
CDKMRQADLSNDKILSLVHWGMYSGHGKLEFV

신호 서열.

아미노산 1-26

막횡단 도메인.

아미노산 152-172

N-글리코실화 부위.

아미노산 87-90

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 121-124, 252-255

N-미리스토일화 부위.

아미노산 68-73, 249-254

도면95

MRNRRNDTLDSTRTLYSSASRSTDLSESDLVNFIQANFKKRECVFTKDSKATENVCKCGYAQSQHMEGTQINQ
SEKWNYYKHKTEFPTDAFGDIQFETLGKKGKYIRLSCDTEAEILYELLTQHWHLKT PNLVIVSVTGGAKNFALKPRM
RKIFSRLIYIAQSKGAWILTTGGTHYGLTKYIGEVVRDNTISRSSEENIVAIGIAAWGMVSNRDTLIRNCDAEGYFL
AQYLMDDFTRDPLYIILDNNHTHLLLDVNGCHGHPTVEAKLRNQLKHI SERTIQDSNYGGKIPIVCFQAQGGKETL
KAINTSIKNKIPCVVVEGSGRIADVIASLVEVEDAPTSSAVKEKLVRFPRTVSRLSEETESWIKWLKEILECSH
LLTVIKMEEAGDEIVSNAISYALYKAFSTSEQDKDNWNGQLKLLLEWNQLDLANDEIFTNDRRWESADLQEVMTA
LIKDRPKFVRLFLENGLNLRKFLTHDVLTELFNSHFSTLVYRNLQIAKNSYNDALLTFVWKLVANFRRGFRKEDRN
GRDEMDIELHDVSPITRHLQALFIWAILQNKKELSKVIWEQTRGCTLAALGASKLLKTLAKVKNDINAAGESEEL
ANEYETRAVELFTECYSSDEDLAEQLLVYSCEAWGGSNCLELAVEATDQHFTAQPGVQNFSLKQWYGEISRDTKNW
KIILCLFIIPLVGCGFVSFRKKPVDKHKLLWYVVAFFTS PFVVFVSNVVFYIAFLLLFAYVLLMDFHSPHPPEL
VLYSLVFLFCDEVRQWYVNGVNYFTDLWNVMDTLGLFYFIAGIVFRLHSSNKSSLYSGRVI FCLDYIIFTLRLIH
IFTVSRNLGPKIIMLQRLIDVFFFLFLFAVWMVAFGVARQGILRQNEQRWRWIFRSVIYEPYLAMFGQVPSDVG
TTYDFAHCTFTGNESKPLCVELDEHNLPFPWITITPLVCIYMLSTNILLVNLVAMFGYTVGTQENNDQVWKFO
RYFLVQEQYCSRLNIPFPFIVFAYFYMVVKCFKCCCKEKNMESSVCCFKNEDNETLAWEGVMKENYLVKINTKAND
TSEEMRHRFRQLDTKLNDLKGLLKEIANKIK

막횡단 도메인.

아미노산 681-701, 718-738, 734-754, 757-777, 784-804, 819-839, 853-873, 951-971,
995-1015

N-글리코실화 부위.

아미노산 6-9, 75-78, 247-250, 308-311, 812-815, 925-928, 1041-1044, 1063-1066

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 83-86

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 21-27, 219-226, 279-286

N-미리스토일화 부위.

아미노산 71-76, 141-146, 174-179, 209-214, 299-304, 577-582, 643-648, 904-909

아미드화 부위.

아미노산 102-105

도면96

MRNRNDTLDSTRTLYSSASRSTDLSESDLVNFIQANFKKRECVFFTKDSKATENVCKGYAQSOHMEGTQINQ
 SEKWNYYKHTKEFPTDAFGDIQFETLGGKGYIRLSCDTEILYELLTQHWHLKTPNLVISVTGGAKNFALKPRM
 RKIFSRLLIYIAQSKGAWILTGTHYGLMKYIGEVRDNTISRSSEENIVAIGIAAWGMVSNRDTLIRNCDAEGYFL
 AQYLMDDFTRDPLYILDNNHTHLLVDNGCHGHPTVEAKLRNQLKEYISERTIQDSNYGGKIPIVCFAGGGKETL
 KAINTSIKNKIPCVVVEGSGQIADVIASLVEVEDALTSSAVKEKLVRFPRTVSRLPEBETESWIKWLKEILECSH
 LLTVIKMEEAGDEIVSNAISYALYKAFSTSEQDKDNWNGQLKLLLEWNQLDLANDEIFTNDRRWESADLQEVMTA
 LIKDRPKFVRLFLEENLNRKFLTHDVLTELFNSHFSTLVYRNLIQAKNSYNDALLTFVWKLVANFRFRGFRKEDRN
 GRDEMDIELHDVSPITRHLPLQALFIWAILQNKKELSKVIWEQTRGCTLAALGASKLLKTLAKVKNDINAAGESEEL
 ANEYETRAVELFTECYSDDEDLAEQLLVYSCEAWGGSNCLELAVEATDQHFIAPQGVQNFSLKQWYGEISRDTKNW
 KIILCLFIIPLVCGGFVSFRKKPVDKHKLLWYVVAFFTS PFVVFVSWNVVYIAFLLLFAYVLLMDFHSPHPPPEL
 VLYSLVFLFCDEVQRQWYVNGVNYFTDLWNVMDTLGLFYFIAGIVFRLHSSNKSSLYSGRVIFCLDYIIFTLRLIH
 IFTVSRNLGPKIIMLQRLIDVFFFLFLFAVMMVAFGVARQGLRQNEQRWRWIFRSVIYEPYLAAMFGQVPSDVG
 TTYDFAHCTFTGNEKPLCVELDEHNLPFPPEWITIPLVCIYMLSTNILLVNLVAMFGYTVGTVQENNDQVWKFQ
 RYFLVQEYCSRLNIPFPFIVFAYFYMVVKKCFKCCCKEKNMESSVCCFKNEDNETLAWEGVMKENYLVKINTKAND
 TSEEMRHRFRQLDTKLNLDLKGLLKEIANKIK

막힘단 도메인.

아미노산 681-701, 718-738, 734-754, 757-777, 784-804, 819-839, 853-873, 951-971, 995-1015

N-글리코실화 부위.

아미노산 6-9, 75-78, 247-250, 308-311, 812-815, 925-928, 1041-1044, 1063-1066

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 83-86

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 21-27, 219-226, 279-286

N-미리스토일화 부위.

아미노산 71-76, 141-146, 174-179, 209-214, 299-304, 577-582, 643-648, 904-909

아미드화 부위.

아미노산 102-105

도면97

RRRGEVLAVERGSGSGGGTRSGWPAPAAGADKKPSRCGSGREGEVSEGHKSMTGLYELVWRVLHALLCLHRTL
 TSWLRVRFGTWNIWRRCCRAASAAPLPLGFTLRKPPAVGNRRRHRHPRGGSCLAAAHHRMRWRADGRSLEKLP
 VHMGLVITEVEQEPSFSDIASLVVCMAGVISYISVYDHOQIFKRNNRSLMDEILKQQQELLGLDCSKYSPEFANS
 NDKDDQVLNCHLAVKVLSPEDGKADIVRAAQDFCQLVAQKQRRPTDLVDVTLASLLSNGCPDPLVLKFGPVDST
 LGFLPWHIRLTEIVSLPSHLNISYEDFFSALRQYAAACEQRLGK

막힘단 도메인.

아미노산 166-186

N-글리코실화 부위.

아미노산 198-201, 325-328

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 14-17, 16-19

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 34-37, 270-273

N-미리스토일화 부위.

아미노산 13-18, 15-20, 17-22, 19-24, 20-25, 47-52, 129-134, 156-161, 215-220

도면98

MTGLYELVWRVHLHALLCLHRTLTSLRVRVFGTWNWIWRRCCRAASA AVLAPLGF TLRKPPAVGRNRRHHRHPRGGS
CLAAAHHRMRWRADGRSLEKLPVHMGLVITEVEQEPSFSDIASLVVWMAVGI SYISVYDHQGI FKRNN SRLMDEI
LKQQQELGLDCSKYSPEFANSNDKDDQVLNCHLAVKVLS PEDGKADIVRAAQDFCQLVAQKQKRPTDL DVDTLAS
LLSSNGCPDPDLVLKFGPVDSTLGF LFWHRLTEIVSLPSHLNISYEDFFSALRQYAAACEQRLGK

신호 서열.

아미노산 1-23

막횡단 도메인.

아미노산 115-132

N-글리코실화 부위.

아미노산 144-147, 271-274

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 216-219

N-미리스토일화 부위.

아미노산 75-80, 102-107, 161-166

도면99

MVQRLWVSRLLRHRKAQLLLVNLLTFGLLEVCLAAGITYV PPLLEVGVEEKFMTMVLGIGPVLGLVCVPLLSASD
HWRGRYGRRRPFIWALSLGILSLFLI PRAGWLAGLLCPDRPLELALLILGVGLLDFCGQVCFTPLEALLSDLFR
DPDHCRCQAYSVYAFMISLGGCLGYLLPAIDWDT SALAPYLG TQECLFGLLTLIFLTCVAATLLVAEEAALGPTEP
AEGLSAPSLSPHCCPCRARLAFRNLGALLPRLHQLCCRMPRTLRRRLFVAELCSWMLMTFTLFYTD FVGEGLYQGV
PRAEPGTEARRHYDEGVRMGSLGLFLQCAISLVFSLVMDRLVQRF GTRAVYLASVAAFPVAAGATCLSHSVAVVTA
SAALTGFTFSALQILPYTLASLYHREKQVFLPKYRGDTGGASSEDSLMTSFLPGPKPGAPFPNGHVGAGGSGLLPP
PPALCGASACDVSVRVVVGEPTEARVVPGRGICLDLAILDSAFLLSQVAPSLFMGSI VQLSQSVTAYMVSAAGLGL
VAIYFATQVVFDKSDLAKYSA

신호 서열.

아미노산 1-35

막횡단 도메인.

아미노산 15-35, 52-72, 87-107, 122-142, 160-180, 240-260, 277-297, 321-341, 486-506,
521-541

N-미리스토일화 부위.

아미노산 27-32, 95-100, 171-176, 299-304, 303-308, 320-325, 419-424, 447-452,
462-467

아미드화 부위.

아미노산 82-85

세포 부착 서열.

아미노산 415-417

도면100

MALRRLLGAALLLLPLLAAVEETLMDSTTATAELGWMVHPPSGWEEVSGYDENMNTIRTYQVCNVFESSQNNWLRTK
 FIRRRGAHRIHVEMKFSVRDCSSIPSPVPGSCKETFNLYYYEADFDSATKTFPNWMENPWVKVDIAADESFSQVDL
 GGRVMKINTEVRSFGPVSRSGFYLAQDYGGCMSLIAVRVVFYRKCPRIIQNGAIFQETLSGABSTSLVAARGSCIA
 NAEVDVPIKLYCNGDGEWLVPIGRCMCKAGFEAVENGTVCRGCPSTFKANQGDEACTHCPINSRRTTSEGATNCV
 CRNGYYRADLDPLDMPCTTIPSAQAVISSVNETSLMLEWTPPRDSGGREDLVYNIICKSCSGRGACTRCGDNVQ
 YAPRQLGLTEPRIYISDLLAHTQYTFEIQAVNGVTDQSPFSPQFASVNITTNQAAPSAVSIHQVSRVTDSITLSW
 SQPDQPNGVILDYELQYYEKELSEYNATAIKSPTNTVTVQGLKAGAIYVFQVRARTVAGYGRYSGKMYFQTMTEAE
 YQTSIQEKLPLIIGSSAAGLVFLIAVVVIAIVCNRRRGFERADSEYTDKLOHYTSGHMTPGMKIYIDPFTYEDPNE
 AVREFAKEIDISCVKIEQVIGAGEFGEVCSGHLKLPKREIFVAIKTLKSGYTEKQRRDFLSEASIMGQFDHPNVI
 HLEGVVTKSTPVMIIETFENGSLDSFLRQNDGQFTVIQLVGMRLGIAAGMKYLADMNVVHRDLAARNILVNSNLV
 CKVSDFGLSRFLDDTSDPTYTSALGGKIPIRWTAPEAIQYRKFTSASDVWSYGIWMVEVMSYGERPYWDMTNQDV
 INAIEQDYRLPPMDCPSALHQLMLDCWQKDRNHRPKFGQIVNTLDKMIARNPNSLKAMAPLSSGINLPLLDRTIPD
 YTSFNTVDEWLEAIKMGQYKESFANAGFTSFDVVSQMMMEDILRVGLTLAGHQKKILNSIQVMRAQMNQIQSVEV
 신호 서열.

아미노산 1-18

막횡단 도메인.

아미노산 542-562

N-글리코실화 부위.

아미노산 265-268, 336-339, 428-431, 482-485, 705-708

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 367-370

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 802-805

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 374-381, 595-603, 736-743

N-미리스토일화 부위.

아미노산 182-187, 213-218, 224-229, 271-276, 275-280, 299-304, 366-371, 497-502,
 546-551, 706-711, 726-731, 730-735, 875-880, 958-963

아미드화 부위 - 아미노산 644-647

티로신 단백질 키나제 특이적 활성화-부위 시그너처 - 아미노산 743-755

수용체 티로신 키나제 클래스 v 시그너처 1 - 아미노산 182-198

수용체 티로신 키나제 클래스 v 시그너처 2 - 아미노산 241-261

에프린(Ephrin) 수용체 리간드 결합 도메인 - 아미노산 20-197

단백질 키나제 도메인 - 아미노산 622-881

피브로넥틴 유형 III 도메인 - 아미노산 325-421, 436-520

SAM 도메인(스테릴(Sterile) 알파 모티프) - 아미노산 912-976

도면101

MALRRRLGAALLLLPLLAAVEETLMDSTTATAELGWMVHPPSGWEEVSGYDENMNTIRTYQVCNVFESSQNNWLRTK
 FIRRRGAHR LHVEMKFSVRDCSSIPSVPGSKETFNLYYEADFD SATKTFPNWMENPWVKVD TIAADESFSQVDL
 GGRVMKINTEVRSFGPVSRSFGFYLA FQDYGGCMSLIAVRVVFYRKCPR I I QNGAIFQETLSGABSTSLVAARGSCIA
 NABEVDVPIKLYCNGDGEWLVP IGRMCKAGFEAVENGTVCRCGCP SGT FKANQGD EACTHCP INSR TTSEGATNCV
 CRNGYYRADLDPLDMPCTTIPSA PQAVISSVNETSLMLEWT PPRDSGGREDLVYNI I CKSCGSGRGACTRCGDNVQ
 YAPRQLGLTEPRIYISDLLAHTQYTFEIQAVNGVTDQSPFSPQFASVNIITNQAAPSAVSIMHQVSR TVDSITLSW
 SQPDQPNGVILDYELQYYEKELSEYNATAIKSPTNTVTVQGLKAGAIYV FQVRAR TVAGYGRYSGKMYFQTMTEAE
 YQTSIQEKLPLIIGSSAAGLVFLIAVVVIAIVCNR RGFERADSEYTDK LQH YTSGHMTPGMKIYIDPFTYEDPNEA
 VREFAKEIDISCVKIEQVIGAGEFGEVCSGHLKLP GKREIFVAIKTLKSGYTEKQRRDFLSEASIMGQFDHPNV I H
 LEGVVTKSTPVM I I TEFMENGSLDSFLRQNDGQFTVIQLVGM LRGIAAGMKYLADMNYVHRDLAARNILVNSNLVC
 KVSDFGLSRFLEDDTSDPTYTSALGGKIP I RWTAPEAIQYRKFTSASDVWSYGI VMWEVMSYGERPYWDMTNQDVI
 NAI EQDYRLPPPMDCP SALHQMLDCWQKDRNHRPKFGQIVNTLDK MIRNPNLSKAMAPLSSGINLPLLDRTIPDY
 TSFNTVDEWLEAKMGQYKESFANAGFTSFDVVSQMMMEDILRVGVTLAGHQKILNSIQVMRAQMNQIQSVEV

신호 서열.

아미노산 1-18

막횡단 도메인.

아미노산 543-563

N-글리코실화 부위.

아미노산 265-268, 336-339, 428-431, 482-485, 704-707

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 367-370

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 801-804

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 374-381, 594-602, 735-742

N-미리스토일화 부위.

아미노산 182-187, 213-218, 224-229, 271-276, 275-280, 299-304, 366-371, 497-502,
 546-551, 705-710, 725-730, 729-734, 874-879, 957-962

아미드화 부위.

아미노산 643-646

티로신 단백질 키나제 특이적 활성-부위 시그너처.

아미노산 742-754

수용체 티로신 키나제 클래스 v 시그너처 1.

아미노산 182-198

수용체 티로신 키나제 클래스 v 시그너처 2.

아미노산 241-264

에프린 수용체 리간드 결합 도메인.

아미노산 20-197

단백질 키나제 도메인.

아미노산 621-880

피브로넥틴 유형 III 도메인.

아미노산 325-421, 436-520

SAM 도메인(스테릴 알파 모티프).

도면101a

아미노산 911-975

Src 상동성 2 (SH2) 도메인.

아미노산 733-769, 787-797, 806-819

도면102

MNFSTSSSSSFAYDREFLRTLPGFLIVAEIVLGLLVWTLIAGTEYFRVPAFGWVMFVAVFYWVLTVFFLLIYITMTY
TRIPQVPWTTVGLCFNGSAFVLYLSAAVVDASSVSPERDSHNFNSWAASSFFAFLVNICYAGNTYFSFIAWRSRTI
Q

신호 서열.

아미노산 1-41

막횡단 도메인.

아미노산 53-73, 86-106, 122-142

N-글리코실화 부위.

아미노산 2-5, 92-95

N-미리스토일화 부위.

아미노산 88-93

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 17-38

도면103

MNFSTSSSSSFAYDREFLRTLPGFLIVAEIVLGLLVWTLIAGTEYFRVPAFGWVMFVAVFYWVLTVFFLLIYITMTY
TRIPQVPWTTVGLCFNGSAFVLYLSAAVVDASSVSPERDSHNFNSWAASSFFAFLVTICYAGNTYFSFIAWRSRTI
Q

막횡단 도메인.

아미노산 19-39, 53-73, 86-106, 122-142

N-글리코실화 부위.

아미노산 2-5, 92-95

N-미리스토일화 부위.

아미노산 88-93

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 17-38

도면104

MPTTVDDVLEHGGEFFHFQKQMFLLALLSATFAPIYVGIVFLGFTPDHRCRSPGVAELSLRCGWSPAEELNYTVP
GPGPAGEASPRQCRRYEVDWNQSTFDCVDPLASLDTNRSRLPLGPCRDGWVYETPGSSIVTEFNLCANSWMLDLF
QSSVNVGFFIGSMSIGYIADRFRGRKLCLLTTLINAAAGVLMASPTYTWMLIFRLIQGLVSKAGWLGWYILITEF
VGRRYRRTVGFIFYQVAYTVGLLVLAGVAYALPHWRWLQFTVALPNFFFLYYWCIPESPRWLISQNKNAEAMRIK
HIACKNGKSLPASLQRLRLEEETGKKLNPSFLDLVTRTPQIRKHTMILMYNWFTSSVLYQGLIMHMGLAGDNIYLDL
FYSALVEFPAAFMIILTIDRIGRRYPWAASNMVAGAACLASVFI PGDLQWLKIIISCLGRMGITMAYEIVCLVNAE
LYPTFIRNLGVHICSSMCDIGGIITPFLVYRLTNIWLELPLMVFGVLGLVAGGLVLLLPETKGKALPETIEEAENM
QRPRKNKEKMIYLVQVQLDIPLN

막형단 도메인.

아미노산 20-40, 174-194, 205-225, 238-258, 269-289, 351-371, 376-396, 412-432,
492-512

N-글리코실화 부위.

아미노산 72-75, 97-100, 113-116

cAMP- 및 **cGMP**-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 345-348

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 536-553

N-미리스토일화 부위.

아미노산 191-196, 254-259, 442-447, 466-471, 504-509

아미드화 부위.

아미노산 174-177, 229-232, 327-330, 401-404

슈가 (및 기타) 운반체.

아미노산 23-529

도면105

MPITVDDVLEHGGEFFHFQKQMFLLALLSATFAPIYVGIVFLGFTPDHRCRSPGVAELSLRCGWSPAEELNYTVP
GPGPAGEASPRQCRRYEVDWNQSTFDCVDPLASLDTNRSRLPLGPCRDRGWVYETPGSSIVTEFNLCANSWMLDLF
QSSVNVGFFIGSMSIGYIADRFGRKLCLLTTVLINAAAGVLMASPTTYTWMLIFRLIQGLVSKAGWLIIGYILITEF
VGRRYRRTVGI FYQVAYTVGLLVLAGVAYALPHWRWLQFTVSLPNFFFLYYWCIPESPRWLISQNKNAEAMRIIK
HIAKKNKSLPASLQRLRLEEETGKKLNPSFLDLVTRTPQIRKHTMILMYNWFSSVLYQGLIMHMGLAGDNIYLDLDF
FYSALVEFPAAFMILTIDRIGRRYPWAASNMVAGAACLASVFI PGDLQWLKIIISCLGRMGITMAYEIVCLVNAE
LYPTFIRNLGVHICSSMCDIGGIITPFLVYRLTNIWLELPLMVFGVLGLVAGGLVLLLPETK GKALPETIEEAENM
QRPRKNKEKMIYLVQVKLDIPLN

막횡단 도메인.

아미노산 20-40, 174-194, 205-225, 238-258, 269-289, 351-371, 376-396, 412-432, 492-512

N-글리코실화 부위.

아미노산 72-75, 97-100, 113-116

cAMP- 및 **cGMP**-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 345-348

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 536-544

N-미리스토일화 부위.

아미노산 191-196, 254-259, 442-447, 466-471, 504-509

아미드화 부위.

아미노산 174-177, 229-232, 327-330, 401-404

슈가 (및 기타) 운반체.

아미노산 23-529

도면106

MAPWPELGDAQPNPDKYLEGAAGQQPTAPDKSKETNKTNDNTEAPVTKIELLPSYSTATLIDEPTVDDPWNLPPTLQ
DSGIKWSERDTKGKILCFQIGRILILLGFLYFFVCSLDILSSAFQLVGGKMAGQFFSNSSIMSNPLLGLVIGVL
VTVLVQSSSTSTSIVSMVSSLLTVRAAIPIMGANIGTSITNTIVALMQVGRSEFRRAFAGATVHDFPNWLSV
LVLLPVEVATHYLEIITQLIVESFHFKNGEDAPDLLKVITKPF TKLIVQLDKKVISQIAMNDEKAKNKSLVKIWCK
TFTNKTQINVTVPSTANCTSPSLCWTDGIQNWMTMKNVTYKENIAKCQHFVNFHLPDLAVGTILLILSLLVLCGCL
IMIVKILGSLKQVATVIKKTINTDFPFPFAWLTGYLAILVGAGMTFIVQSSSVFTSALTPLIGIGVITIERAYP
LTLGNSNIGTTTTAILAALASPGNALRSSLQIALCHFFFNISGILLWYPIPFTRLPIRMAKGLGNISAKYRWFVAVFY
LIIFFLIPLTVFGLSLAGWRVVLVGVGVVVFIIILVLCRLRLQSRCPRVLPKQLQWNFLPLWMRSLKPWDAVVS
KFTGCFQMRCCYCCRVCCRACLLCGCPKCCRCCKCEDLEEAQEGQDVPVKAPETFDNITISREAQGEVPASDSK
TECTAL

막횡단 도메인.

아미노산 96-116, 136-156, 178-198, 219-239, 356-376, 372-392, 406-426, 445-465,
488-508, 523-543, 549-569, 565-585, 592-612

N-글리코실화 부위.

아미노산 36-39, 136-139, 295-298, 308-311, 313-316, 321-324, 335-338, 340-343,
495-498, 520-532, 667-670

N-미리스토일화 부위.

아미노산 23-28, 79-84, 126-131, 131-136, 146-151, 150-155, 187-192, 191-196,
393-398, 423-428, 460-465, 464-469, 519-524, 546-551, 634-639

4Fe-4S 페레독신, 철-황 결합 영역 시그너처.

아미노산 635-646

인슐린 균 시그너처.

아미노산 621-635

열-안정성 장독소.

아미노산 617-633, 625-641, 613-629

Na⁺/Pi-공동운반체.

아미노산 118-549

도면107

MAPWPELGDAQPNPKYLEGAAGQQPTAPDKSKETNKTDNTEAPVTKIELLPSYSTATLIDEPTVEVDDPWNLPQLQ
DSGIKWSEKDTKGLKILCFQIGIGRLILLGFLYFFVCSLDILSSAFQLVGGKMAGQFFSNSSIMSNPLLGLVIGVL
VTVLVQSSSTSTSIVVSMVSSLLTVRAAIPIMGANIGTSTINTIVALMQVDRSEFRRAFAGATVHDFFNWLSV
LVLLPVEVATHYLEIITQLIVESFHFKNGEDAPDLLKVITKPFKLI VQLDKKVISQIAMNDEKAKNKS LVKIWCK
TFTNKTQINVTVPSTANCTSPSLCWTGDIQNWTMKNVTYKENTAKCQHI FVNFHLPDLAVGTILLILSLLVLCGCL
IMIVKILGSLKGVATVIKKTINTDFPFPFAWLTGYLAILVGAGMTFIVQSSSVFTSALTPFIGIGVITIERAYP
LTLGSGNIGTTTTAILAALASPGNALRSSLQIALCHFFFNISGILLWYPIPFTRLPIRMAKGLGNISAKYRWFVAVFY
LIIFFLIPLTVFGLSLAGWRVLVGVGVPVVFIIILVLCRLQLQSRCPRVLPKKLQNNWFLPLWMRSLKPWDVAVS
KFTGCFQMRCCCCRVCCRACCLLCGCPKCCRCCKCEDLEBAQEGQDVPVKAPETFDNITISREAQGEVPAVSDSK
TECTAL

막횡단 도메인.

아미노산 96-116, 136-156, 178-198, 219-239, 356-376, 372-392, 406-426, 445-465,
488-508, 523-543, 547-567, 563-583, 592-612

N-글리코실화 부위.

아미노산 36-39, 136-139, 295-298, 308-311, 313-316, 321-324, 335-338, 340-343,
495-498, 520-523, 667-670

N-미리스토일화 부위.

아미노산 23-28, 79-84, 126-131, 131-136, 146-151, 150-155, 187-192, 191-196,
393-398, 423-428, 460-465, 464-469, 519-524, 546-551, 634-639

4Fe-4S 페레독신, 철-황 결합 영역 시그너처.

아미노산 635-645

인슐린 균 시그너처.

아미노산 621-635

Na⁺/Pi-공동운반체.

아미노산 118-549

도면108

MWSGWLWPLVAVCTADFFRDEAERIMRDSFVIDGHNDLPWQLLDMFNRLQDERANLTTLAGTHTNIPKLRAGFV
GGQFWSVYTPCDTQNKDAVRRTLEQMDVVHRMCRMPETFLYVTSSAGIRQAFREGKVASLIGVEGGHSIDSSLGV
LRALYQLGMRYLTLTHSCNTPWADNWLVDTGDEPQSQGLSPFGQRVVKELNRLGVLIDLAVSVATMKATLQLSR
APVIFSHSSAYSVCASRRNVPDDVLRVLVKQTDSLVMVNFYNNYISCTNKANLSQVADHLDHIKEVAGARAVGFGGD
FDGVPRVPEGLEDEVSKYPDLIAELLRRNWTEAEVKGALADNLLRVFQAVEQASNLQAPEEPIPLDQLGGSCRTH
YGYSSGASSLHRHWGLLLASLAPLVLCLSLL

신호 서열.

아미노산 1-16

막횡단 도메인.

아미노산 392-410

N-글리코실화 부위.

아미노산 57-60, 279-282, 332-335, 358-361

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 110-118

N-미리스토일화 부위.

아미노산 63-68, 78-83, 124-129, 139-144, 151-156, 375-380, 395-400

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 390-411

신장 디펩티다제 활성 부위.

아미노산 140-162

신장 디펩티다제.

아미노산 1-411

도면109

MSSCNFTHATFVLIGIPGLEKAHFVWGFPLLSMYVVMFGNCIVVFIVRTERSLHAPMYLFLCMLAAIDLALSTST
MPKILALFWFDSREISFEACLTQMFIFHALSAIESTILLAMAFDRYVAICHPLRHAAVLNNTVTAQIGIVAVVRGS
LFFFPLPLLIKRLAFCHSNVLSHSYCVHQDVMKLAYADTLPNVYGLTALLVMGVDVMFISLSYFLIIRTVLQLP
SKSERAKAFGTCVSHIGVVLAFYVPLIGLSVVHRFGNSLHPVVRVVMGDIYLLPPVINPIIYGAKTKQIRTRVLA
MFKISCDKDLQAVGGK

막횡단 도메인.

아미노산 26-46, 57-77, 96-116, 144-164, 197-217, 238-258, 272-292

N-글리코실화 부위.

아미노산 5-8, 136-139

N-미리스토일화 부위.

아미노산 18-23, 238-243, 245-250

7 막횡단 수용체(로돕신(rhodopsin) 군).

아미노산 40-131, 212-291

도면110a

MRILKRFLACIQLLCVCRLDWANGYYRQQRKLVVEEIGWSYTGALNQNKGKYPCTCNSPKQSPINIDEDLTQVNVN
 LKKLKFQGWKDTSELENTFIHNTGKTVEINLTNDYRVSGGVSEMVFKASKITFHGKCNMSSDGEHSLGQKFPLE
 MQIYCFDADRFSSFEAEVKGKGLRALSILFEVGTENLDFKAIIDGVEVSRFGKQALDPFILLNLLPNSTDKY
 YIYNGSLTSPPCDTDVTVDWIVFKDVTVISESQLAVFCEVLTMQQSGYVLMMDYLQNNFREQQYKFSRQVFSSTYTKGE
 EIHEAVCSSEPENVDADPENYTSLLVTWTERPRVYDTMIEKFAVLYQQLDGEDQTKHEFLTDGYQDLGAILNLLP
 NMSYVLQIVAICTNGLYKYSQDLIVDMPDNDPELDFPELIGTEEIKKEEEGKDIIEGAIIVNPGRDSATNQIRK
 KEPQISTTTHYNRIGTKYNEAKTNRSPTRGSEFSGKGDVPNTSLNSTSQPVTKLATEKDISLTSQVTTELPPHVE
 GTSASLNDGSKTVLRSPHMNLSTAESLNTVSI TEYEESLTSFKLDTGAEDSSGSSPATSAIPFISENISQGYI
 FSSENPETITYDVLIPESARNAEDSTSSGSEESLKDPSMEGNVWFPSSDTITAQPDVGSGRESFLQNTYTEIRVD
 ESEKTTKFSFAGVMSQGPSVTDLEMPHYSTFAYFPTEVTPHAFTPSSRQQLVSTVNVVYSQTTQPVYNGETPLQ
 PSYSSVEFPLVTPLLDNQILNTPAASSSDSALHATPVFSPVDSFESILSSYDGAPELLPFSSASFSSELFRHLH
 TVSQILPQVTSATESDKVPLHASLPAVAGDLLLLLEPSLAQYSDVLSSTHAASETFEFGSESGVLYKTLMFQVPEPPS
 SDAMMHARSSGPEPSYALSDNEGSQHI FTVSYSSAIPVHDSVGVTYQGSLSFGSPSHIPKSSLITPTASLLQPTH
 ALSGDGEWSSGASDSEFLLPDPTDGLTALNISSPVSAEFTYTTSVFGDDNKALSKSEI IYGNTELOIPSNEMVY
 PSESTVMPNMYDNVNKLNASLQETSVSISSTKGMFPGSLAHTTTKVFDEHISQVPENNFSVQPTHVTSQASGDTSL
 KPVLSEANSEPASSDPASSEMLSPSTQLLFYETSASFSTEVLQPSFQASDVDTLLKTVLPAVPSDPLVETPKVDK
 ISSTMLHLIVSNGASSENMLHSTVSPVDFVSPTSHMHASLQGLTISYASEKYEPLVLLKSESSHQVVPVSLYSNDEL
 FQTANLEIQAHPPKGRHVFPATPVLS IDEPLNLTINKLIHSEILSTKSSVTKGVFAGIPTVASDFTVSTHVSVP
 IGNHVAITAVSPHRDGSVTSTKLLFPKATSELSHSAKSDAGLVGGGEDGDTDDDDDDDDDRSDGSLSHKCMSC
 SSYRESQEKVMNDSDTHENSLMDQNNPISYLSSENSEEDNRVTSVSSDSQTMDRSPGKSPSANGLSQKHNKGKEE
 NDIQTGSAALLPLSPESKAWAVLTSDEESGSGQTSDSLNETSTDFSFADTNEKDADGILAAQDSEITPGFPQSP
 TSSVTSENSEVFHVSEAEASNSHSESRIGLAEGLESEKKAIVPLVIVSALTFICLVVLVGLIYWRKCFQTAHFYL
 EDSTSPRVISTPPTPIFPI SDDVGAIP IKHFPKHVADLHASSGFTEEFETLKEFYQEVQSCFTVLDGITADSSNHPD
 NKHKRYINIVAYDHSRVKLAQLAEBKDKLTDYINANYVDGYNRPKAYIAAQGPLKSTAEDEFWRMIWEHNVEVIM
 ITNLVEKGRKCDQYWPADGSEYGNFLVTQKSVQVLAYYTVRNFTRLNKIKKGSQKGRPSGRVVTQYHYTQWPD
 MGVPEYSLPVLTFVRKAAYAKRHAVGPPVHCSAGVGRGTGYIVLDSMLQQIQHEGTVNIFGFLKHIRSQRNVLVQ
 TEEQYVFIHDTLVEAILSKETEVLDSHIHAYVNALLIPGPAGKTKLEKQFQLLSQSNIQQSDYSAALKQCENREKNR
 TSSIIIPVERSRVGISSLSGEGTDYINASYIMGYQSNFIIITQHPLLHTIKDFWRMIWDHNAQLVVMIPDQGNMAE
 DEFVYWPNKDEPINCESFKVTLMABECHKLSNEEKLI IQDFILEATQDDYVLEVRHFQCPKWPNDPSPISKTFELI
 SVIKEEAANRDGPMIVHDEHGGVTAGTFCALTTLMHQLEKENSVDVYQVAKMINLMRPGVFADIEQYQFLYKVLIS
 LVSTRQEEENPSTSLDSNGAALPDGNIAESLESLV

신호 서열.

아미노산 1-19

막횡단 도메인.

아미노산 1638-1658

N-글리코실화 부위.

아미노산 105-108, 134-137, 223-226, 232-235, 324-327, 381-384, 497-500, 501-504,
 552-555, 602-605, 629-632, 677-680, 1017-1020, 1050-1053, 1082-1085, 1122-1125,
 1456-1459, 1561-1564, 1617-1620, 1868-1871, 2051-2054, 2078-2081

칼리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 490-493, 991-994, 1548-1551, 1550-1553, 2070-2073

cAMP- 및 **cGMP**- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 1877-1880

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 148-156

도면110b

N-미리스토일화 부위.

아미노산 139-144, 186-191, 372-377, 471-476, 486-491, 533-538, 555-560, 582-587, 588-593, 638-643, 893-898, 960-965, 1097-1102, 1259-1264, 1385-1390, 1411-1416, 1415-1420, 1549-1554, 1551-1556, 1553-1558, 1579-1584, 1625-1630, 1879-1884, 1935-1940, 2123-2128, 2225-2230, 2226-2231, 2230-2235

아미드화 부위.

아미노산 49-52, 1831-1834

티로신 특이적 단백질 포스파타제 활성 부위.

아미노산 1930-1942

단백질-티로신 포스파타제.

아미노산 1749-1990, 2047-2280

진핵생물-유형 탄산 탈수효소.

아미노산 38-300

피브로넥틴 유형 III 도메인.

아미노산 312-401

MAM 도메인 단백질.

아미노산 1757-1785, 1060-1088, 1813-1853, 2047-2079

도면111

MCARMAGRTRAAPRGPYPGWLCLLVALALDVVRVDCGQAPLDPVYLHVTAARPAQPTLWTAKLDRFKGSRHHTTLI
TCHRAGLTPEPDSSSPLELSEFLWVDFVVENSTGGGVAVTRPVWQLEYPGQAPEAEKDKMVWEILVSEDIRALIP
LAKAEELVNTAPLTGVPQHPVRLVTVDGGGALVEVTEHVGCESANTQVLQVSEACDAVVFVAGKESRGARGVVRVDF
WRRRLRASLRLTVWAPLLPLRIELTDTTLEQVRGWRVPGPAEGPAEPAEASDEAERRARGCHLQYQRAGVRFLAP
FAAHPLDGGRRLLTHLLGPDWLLDVSHLVAPHARVLDNRVASLEGGRVVGREPGVTSIEVRSPLSDSILGEQALAV
TDDKVSVLELRVQPVMGISLTLRSRGT AHPGEVTATCWAQSALPAPKQEVALS LWSFSDHTVAPAELYDRRDLGLS
VSAEEPGA ILPAEEQQAQLGVVVSGAGAEGLPLHVALHPPEPCRRGRHRVPLASGTAWLGLPPASTPAPALPSSPA
WSPATEATMGGRQVAGSVGGNTGVRGKFERAEEEARKEETEAREEEEEEMVPAPQHVTELELGMYALLGVF
CVAIFIFLVNGVVFVLRVYQRKEPPDSATDPTSPQPHNWVWLGTDQEELSRQLDRQSPGPPKGECSPCESGGGGEA
PTLAPGPPGGTSSSSTLARKEAGRRKRVEFVTFVPAPPAQSPEEPVGPAPVQSILVAGEEDIRVWCEDMGLKDP
EELRNYMERIRGSS

N-글리코실화 부위.

아미노산 106-109

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 480-483, 678-681

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 314-317

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 758-766

N-미리스토일화 부위.

아미노산 109-114, 111-116, 193-198, 397-402, 454-459, 472-477, 476-481, 516-521, 550-555, 553-558, 672-677, 693-698, 694-694

아미드화 부위.

아미노산 312-315, 543-546, 708-711

도면112

MATKTELSPTARESKNAQDMQVDETLIPRKGPSLCSARYGIALVLHFCNFTTIAQNVIMNITMVAMVNSTSPQSQL
NDSSEVLVPVDSFGGLSKAPKSLPAKSSILGGQFAIWEKKGPPQERSRLCSIALSGMLLGCFTAILIGGFISETLGW
PFVFIYFGGVGVCVCLLWFVVIYDDPFVWISTSEKEYIISLQKQVGSQKPLPIKAMLRSLPIWSICLGCFSH
QWLVSTMVVIPTYISSVYHVNIIRDNGLLSALPFIVAWVIGMVGGLADFLLTKKFRLITVRKIATILGSLPSSAL
IVSLPYLNSGYITATALLTSCGLSTLCQSGIYINVLDIAPRYSSFLMGASRGFSSIAPVIVPTVSGFLLSQDPEF
GWRNVFFLLFAVNLLGLLFYLIFGEADVQEWAKERKLTRL

막횡단 도메인.

아미노산 124-144, 154-174, 255-275, 287-307, 319-339, 350-370, 385-405

N-글리코실화 부위.

아미노산 49-52, 60-63, 68-71, 77-80

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 415-418

N-미리스토일화 부위.

아미노산 106-111, 131-136, 135-140, 143-148, 160-165, 163-168, 255-260, 269-274,
272-277, 297-302, 335-340, 353-358

도면113

MQVDETLIPRKVPSLCSARYGIALVLHFCNFTTIAQNVIMNITMVAMVNSTSPQSQLNDSSEVLVPVDSFGGLSKAP
KSLPTKSSILGGQFAIWEKKGPPQERSRLCSIALSGMLLGCFTAILIGGFISETLGWPFVFIYFGGVGVCVCLLWF
VVIYDDPFVWISTSEKEYIISLQKQVRSQKPLPIKAMLRSLPIWSICLGCFSHQWLVSTMVVIPTYISSVY
HVNIIRDNGLLSALPFIVAWVIGMVGGLADFLLTKKFRLITVRKIATILGSLPSSALIVSLPYLNSGYITATALLT
LSCGLSTLCQSGIYINVLDIAPRYSSFLMGASRGFSSIAPVIVPTVSGFLLSQDPEFGWRNVFFLLFAVNLLGLLF
YLIFGEADVQEWAKERKLTRL

막횡단 도메인.

아미노산 22-42, 105-125, 137-157, 236-256, 268-288, 300-320, 331-351, 366-386

N-글리코실화 부위.

아미노산 30-33, 41-44, 49-52, 58-61

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 396-399

N-미리스토일화 부위.

아미노산 87-92, 112-117, 116-121, 124-129, 141-146, 144-149, 236-241, 250-255,
253-258, 278-283, 316-321, 334-339

도면114

MAGAGPKRRALAAPAAEEKEEAREKMLAAKSADGSAPAGEGEGVTLQRNITLLNGVAIIIVGTIIGSGIFVTPPTGVL
KEAGSPGLALVVWAACGVFSIVGALCYAELGTTISKSGGDYAYMLEVYGS LPAFLK LWI ELLIIRPSSQYIVALVF
ATYLLKPLFPPTCPVPPEEAAKLVACL CVLLLTAVNCYSVKAATRVQDAFAAAKLLALALI ILLGFVQIGKGDVSNLD
PKFSFEGTKLDVGNIVLALYSGLFAYGGWNYLNFVTEEMINPYRNLPLAIIISLP IVTLVYVLTNLAYFTTLSTEQ
MLSSEAVAVDFGNYHLGVMSWIIIPVFGVLSFCFSGVNGSLFTSSRLFFVGSREGLPSILSMIHPQLLTPVPSLVFT
CVM TLLYAFSKDIFSVINFFSFFNWLCVALAIGMIWLRHRKPELERPIKVN LALPVFFILACLFLIAVSFWKTPV
ECGIGFTIILSGLPVYFFGVVWKNKPKWLLQGIFSTTVLCQKLMQVVPQET

막횡단 도메인.

아미노산 48-68, 83-103, 120-140, 137-157, 165-185, 200-220, 236-256, 274-294,
316-336, 364-384, 394-414, 430-450

N-글리코실화 부위.

아미노산 49-52, 340-343

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 112-119

N-미리스토일화 부위.

아미노산 34-39, 61-66, 107-112, 114-119, 125-130, 337-342, 341-346, 353-358,
459-464, 488-493

아미노산 퍼미아제 (permease).

아미노산 46-481

도면115

MAGAGPKRRALAAPAAEEKEEAREKMLAAKSADGSAPAGEGEGVTLQRNITLLNGVAIIIVGTIIGSGIFVTPPTGVL
KEAGSPGLALVVWAACGVFSIVGALCYAELGTTISKSGGDYAYMLEVYGS LPAFLK LWI ELLIIRPSSQYIVALVF
ATYLLKPLFPPTCPVPPEEAAKLVACL CVLLLTAVNCYSVKAATRVQDAFAAAKLLALALI ILLGFVQIGKGDVSNLD
PNFSFEGTKLDVGNIVLALYSGLFAYGGWNYLNFVTEEMINPYRNLPLAIIISLP IVTLVYVLTNLAYFTTLSTEQ
MLSSEAVAVDFGNYHLGVMSWIIIPVFGVLSFCFSGVNGSLFTSSRLFFVGSREGLPSILSMIHPQLLTPVPSLVFT
CVM TLLYAFSKDIFSVINFFSFFNWLCVALAIGMIWLRHRKPELERPIKVN LALPVFFILACLFLIAVSFWKTPV
ECGIGFTIILSGLPVYFFGVVWKNKPKWLLQGIFSTTVLCQKLMQVVPQET

막횡단 도메인.

아미노산 48-68, 83-103, 120-140, 137-157, 165-185, 199-219, 236-256, 274-294,
316-336, 364-384, 394-414, 430-450

N-글리코실화 부위.

아미노산 49-52, 230-233, 340-343

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 112-119

N-미리스토일화 부위.

아미노산 34-39, 61-66, 107-112, 114-119, 125-130, 337-342, 341-346, 353-358,
459-464, 488-493

아미노산 퍼미아제.

아미노산 46-481

도면116

MALPTARPLLGSCGTPALGSLFLFLFSLGWQPSRTLGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSRQLLGFPCAESVGL
LSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQRLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDADFSGPQACTRFFSRITKANVDLL
PRGAPERQRLLPALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQEAARAALQ
GGGPPYPGPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSI PQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLRRPRFRREVEKTACPS
GKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMS
PEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPHEELSSVPPSS
IWAVRPQDLDTCDFRQLDVLVYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRDVAVL
PLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDLTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSVQEALSSTPCLLGGPGP
VLTVLALLLASTLA

신호 서열.

아미노산 1-33

막횡단 도메인.

아미노산 603-621

N-글리코실화 부위.

아미노산 57-60, 388-391, 488-491, 515-518

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 353-360, 471-477

N-미리스토일화 부위.

아미노산 171-176, 174-179, 186-191, 266-271, 501-506, 577-582, 580-585, 581-586

아미드화 부위.

아미노산 304-307

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 101-122

도면117

MALPTARPLLGSCGTPALGSLFLFLFSLGWVQPSRTLGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSRQLLGFPCEVSG
LSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLL
PRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQ
GGGPPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTILRPRFRREVEKTACPS
GKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPEVSIQHLGYLFLKMS
PEDIRKWNVTSLLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSS
IWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVL
PLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDLTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSVQEALSGTPCLLGGPGP
VLTVLALLLASTLA

신호 서열.

아미노산 1-33

막횡단 도메인.

아미노산 603-621

N-글리코실화 부위.

아미노산 57-60, 388-391, 488-491, 515-518

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 353-360, 471-477

N-미리스토일화 부위.

아미노산 171-176, 174-179, 186-191, 266-271, 501-506, 577-582, 580-585, 581-586

아미드화 부위.

아미노산 304-307

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 101-122

도면118

MATVPDGCNRNGLKSKYYRLCDKAEAWGIVLETVATAGVVTSVAFMLTLPILVCKVQDSNRKMLPTQFLFLLGVL
GIFGLTFAFIIGLDGSTGPTFFLFGILFSICFSCLLAHAVSLTKLVGRKPLSLLVILGLAVGFSLVQDVIAIEY
IVLTMNRINNVNFSSELSAPRRNEDFVLLLTYYVLFMLALTFLMSSFTFCGSFTGWKRHGAHIYLTMLLSIAIWWAWI
TLLMLPDFDRRDDTILSSALAANGWVFLLAYVSPEFWLLTKQRNPMDYPVEDAFCKPQLVKKSYGVENRAYSQEE
ITQGFEEETGDTLYAPYSTHFQLQNPQKFEFSIPRAHAWPSPYKDYEVKKEGS

막횡단 도메인.

아미노산 30-50, 66-86, 98-118, 121-141, 137-157, 174-194, 212-232, 244-264

N-글리코실화 부위.

아미노산 158-161

N-미리스토일화 부위.

아미노산 8-13, 38-43, 80-85, 88-93, 102-107, 136-141, 201-206

아미드화 부위.

아미노산 124-127

7 막횡단 수용체.

아미노산 27-273

도면119

MI PFLPMFSLLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNCALQQILGTTKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVL
 YECCPGYMRMEGKMGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRG
 LESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARI IHGNQIATNGVVHVIDR
 VLTQIGTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITS DILEALGRDGHFTL FAPTNEAFEKLP RGVLERFMGDKVASEALMKYH
 ILNLTQCSESI MGGA V FETLEGN TIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHLIDQVLI PDSAKQVIELAGKQ
 QTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTL LAPVNNAFSDDTLSMVQRLLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQ
 LRVFVYRTAVCIENSCMEKSGKQGRNGAIHIFREI IKPAEKSLHEK LKQDKRFSTFSLLEAADLKELLTQPGDWT
 LFPVTNDAFKGMTSEEKELIRDKNALQNI ILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELK
 SKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIK YIQIKFVRG STFKEIPVTVYTTKIITKVVPEPKIKV
 IEGSLQPIIKTEGPTLT KVKIEGEPFRLIKEGETITTEVIHGEP I IKKYTKI IDGVPVEITEKETREERIITGPEI
 KYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLEFEDEEIKRLLQGDTPVRKQLQANKKVQGSRRRLREGRSQ

신호 서열.

아미노산 1-21

N-글리코실화 부위.

아미노산 599-602

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 507-510, 731-734

N-미리스토일화 부위.

아미노산 70-75, 106-111, 109-114, 152-157, 193-198, 214-219, 392-397, 476-481,
 570-575, 768-773

파스시클린(Fasciclin) 도메인.

아미노산 94-232, 496-630

도면120

MI PFLPMFSLLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNCALQQILGTTKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVL
 YECCPGYMRMEGKMGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRG
 LESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARI IHGNQIATNGVVHVIDR
 VLTQIGTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITS DILEALGRDGHFTL FAPTNEAFEKLP RGVLERIMGDKVASEALMKYH
 ILNLTQCSESI MGGA V FETLEGN TIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNNGVIHLIDQVLI PDSAKQVIELAGKQ
 QTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTL LAPVNNAFSDDTLSMDQRLLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQ
 LRVFVYRTAVCIENSCMEKSGKQGRNGAIHIFREI IKPAEKSLHEK LKQDKRFSTFSLLEAADLKELLTQPGDWT
 LFPVTNDAFKGMTSEEKELIRDKNALQNI ILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELK
 SKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLIK YIQIKFVRG STFKEIPVTVYRPTLT KVKIEGEPF
 RLIKEGETITTEVIHGEP I IKKYTKI IDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKV
 TKFIEGGDGHLEFEDEEIKRLLQGDTPVRKQLQANKKVQGSRRRLREGRSQ

신호 서열.

아미노산 1-21

N-글리코실화 부위.

아미노산 599-602

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 507-510, 704-707

N-미리스토일화 부위.

아미노산 70-75, 106-111, 109-114, 152-157, 193-198, 214-219, 392-397, 476-481,
 570-575, 741-746

파스시클린 도메인.

아미노산 94-232, 234-367, 370-494, 496-630

도면121

MIPFLPMFSLLLLLLIVNPIANNNHYDKILAHSRIRGRDQGNVNCALQQILGTTKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVL
 YECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVVYGLGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWNDLSDIRRG
 LESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARI IHGNQIATNGVVHVIDR
 VLTQIGTTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSIDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLRPGVLERIMGDKVASEALMKYH
 ILNLTQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNGVIHLIDQVLI PDSAKQVIELAGKQ
 QTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTSLMDQRLKLLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQ
 LRVFVYRTAVCIENSCEKGSQGRNGAIHIFREI IKPAEKSLHEKLGQDKRFSTFSLLEAADLKELLTQPGDWT
 LFPVTNDAFKGMTSEBEKILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNTNLIKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELK
 SKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLKIYI QIKFVRGSTFKIIPVTVYKPIIKKYTKIIDGVP
 VEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ

신호 서열.

아미노산 1-21

N-글리코실화 부위.

아미노산 599-602

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 507-510, 674-677

N-미리스토일화 부위.

아미노산 70-75, 106-111, 109-114, 152-157, 193-198, 214-219, 392-397, 476-481, 570-575, 711-716

파스시클린 도메인.

아미노산 94-232, 234-367, 370-494, 496-630

도면122

MIPFLPMFSLLLLLLIVNPIANNNHYDKILAHSRIRGRDQGNVNCALQQILGTTKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVL
 YECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVVYGLGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWNDLSDIRRG
 LESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARI IHGNQIATNGVVHVIDR
 VLTQIGTTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSIDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLRPGVLERIMGDKVASEALMKYH
 ILNLTQCSSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNGVIHLIDQVLI PDSAKQVIELAGKQ
 QTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTSLMDQRLKLLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQ
 LRVFVYRTAVCIENSCEKGSQGRNGAIHIFREI IKPAEKSLHEKLGQDKRFSTFSLLEAADLKELLTQPGDWT
 LFPVTNDAFKGMTSEBEKILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNTNLIKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELK
 SKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLEILNKLKIYI QIKFVRGSTFKIIPVTVYRPTLTKVKIEGEPEF
 RLIEGETITTEVIHGPEI IKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEDTPVR
 KLQANKKVQGSRRRLREGRSQ

신호 서열.

아미노산 1-21

N-글리코실화 부위.

아미노산 599-602

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 507-510, 704-707

N-미리스토일화 부위.

아미노산 70-75, 106-111, 109-114, 152-157, 193-198, 214-219, 392-397, 476-481, 570-575, 741-746

파스시클린 도메인.

아미노산 94-232, 234-367, 370-494, 496-630

도면123

MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGNVVCALQQILGTTKKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVL
YECCPGYMRMEGKGCFAVLPIDHVVYGTGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRG
LESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHVIDR
VLTQIGTSTIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFKELPRGVLERIMGDKVASEALMKYH
ILNTLQCSSEIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNGVIIHLIDQVLI PDSAKQVIELAGKQ
QTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTSLMDQRLKLLQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQ
LRV FVYRTAVCIENSCKEKGSKQGRNGAIHIFREIIPKPAEKSLHEKQDKRFSTFLSLEAADLKELLTQPGDWT
LFVPTNDAFKGMTSEBEKILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNINILKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELK
SKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNQDLEILNKLKIKYIQIKFVRGSTFKIIPVTVYKPIIKKYTKIIDGVP
VEITEKETREERIIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLEFEDEEIKRLLQGDTPVRKL
QANKKVQGSRRRLREGRSQ

신호 서열.

아미노산 1-21

N-글리코실화 부위.

아미노산 599-602

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 507-510, 674-677

N-미리스토일화 부위.

아미노산 70-75, 106-111, 109-114, 152-157, 193-198, 214-219, 392-397, 476-481,
570-575, 711-716

파스시클린 도메인.

아미노산 94-232, 234-367, 370-494, 496-630

도면124

MVNYAWAGRSQRKLWRSVAVLTKSVVRPGYRGGLQARRSTLLKTCARARATAPGAMKMVAPWTRFYNSNCCCLCC
HVRTGTILLGVWYLIINAVVLLIILLSALADPDQYNFSSSELGGDFEFMDANMCIAIAISLMLILICAMATYGAYK
QRAAWIIPFCYQIFDFALNMLVAITVLIYPNSIQEYIRQLPPNFPYRDDVMSVNPTCLVLIILLFISIIILTFKGY
LISCVWNCYRYINGRNSDVLVYVTSNDTTVLLPPYDDATVNGAAKEPPPPYVSA

막횡단 도메인.

아미노산 83-103, 124-144, 162-182, 205-225

N-글리코실화 부위.

아미노산 111-114, 244-227, 255-258

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 39-42

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 243-251

N-미리스토일화 부위.

아미노산 34-39

도면125

MPGQGGGLQARRSTLLKTCARARATAPGAMKMWAPWTRFYSNSCCLCCHVRTGTILLGVWYLI INAVVLLILLLSALA
DPDQYNFSSSELGGDFEFMDDANMCIAIAISLLMILICAMATYGYKQRAAWIIPFFCYQIFDFALNMLVAITVLI
YPNSIQEYIRQLPPNFPYRDDVMSVNPTCLVLIILLFISIIILTFKGYLISCVWNCYRYINGRNSSDVLVYVTSNDT
TVLLPPYDDATVNGAAKEPPPPYVSA

막횡단 도메인.

아미노산 54-74, 95-115, 133-153, 176-196

N-글리코실화 부위.

아미노산 82-85, 215-218, 226-229

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 10-13

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 214-222

N-미리스토일화 부위.

아미노산 5-10

도면126

MGRAGGGGPRGPPPLLLFLGAALVLSAGAVPAREAGSAVEAEELVKGSPAWEPPANDTREEAGPPAAGEDEASWT
APGGELAGPEEVLQESA AVTGTAWLEADSPGLGGVTAEAGSGDAQALPATLQAPHEVLGQSIMP PAIPEATEASGP
PSPTPGDKLSPASELPKESPLEVWLN LGSTPDPQVPELTYPFQGTLEPQPASDI IDIDYFEGLDGEGRGADLGSF
PGSPGTSENHPDTEGETPSWSLLDLYDDFTPFDESDFYPTT SFYDDLDEEEEEEDDKDAVGGGDLEDENELLVPT
GKPGLGPGTQPTSRWHAVPPQHTLGSVPGSSIALRPRGEPGRDLASSENGTECRSGFVRHNGSCR SVCDLFP SY
CHNGGQCYLVENIGAFRCRCNTQDYIWHKGMRCESIITDFQVMCVAVGSAALVLLLLFMMTVFFAKKLYLLKTENTK
LRRTNKFRTPSELHNDNFSLSTIAEGSHPNDDPSAPHKIQEVLKSKLKEESFNIQNSMSPKLEGGKGDQADLDVN
CLQNNLT

신호 서열.

아미노산 1-30

막횡단 도메인.

아미노산 423-443

N-글리코실화 부위.

아미노산 57-60, 355-358, 367-370, 473-476

N-미리스토일화 부위.

아미노산 6-11, 29-34, 79-84, 109-114, 116-121, 222-227, 226-231, 230-235, 233-238,
308-313, 314-319, 330-335, 334-339, 368-373, 482-487

도면127

MLPVYQEVKPNPLQDANICSRVFFWWLNPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQHLGEELOQGFWDKEVLAENDAQ
 KPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEESAKVIQPIFLGKIINYFENYDPMDSVALNTAYAYATVLTFFCTLILAILH
 HLYFYHVQCAGMRLRVAMCHMIYRKALRLSNMAMGKTTTGQIVNLLSNDVNFQVTVFLHFLWAGPLQAIAVTAL
 LWMEIGISCLAGMAVLIILLPLQSCFGKLFSSLRKTATFTDARIRTMNEVITGIRI IKMYAWEKSFSNLITNLRK
 KEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLGSVITASRVFVAVTLYGAVRLTVTLFFPSAIERVSEAI
 VSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLPSDGKKMVHVQDFTAFWDKASETPTLQGLSFTVVRPGELLAVVGPVGGKSSLLS
 AVLGELAPSHGLVSVHGR IAYVSQQPWVPSGTLRSNILFGKKEKERYEKVI KACALKKDLQLEDDGDLTVIGDRG
 TTLSGGQKARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSRLHFELCICQILHEKITILVTHQLQYLKAASQILILKD
 GKMVQKGTYTEFLKSGIDFGSLLKKNRSEQPPVPGTPTLRNRTFSESSVWSQQSSRPSLKDGALESQDTENVPV
 TLSEENRSEKGVGFQAYKNYFRAGAHWIVFIFLILLNTAAQVAYVLQDWWLSYWANKQSMNLNVTNNGGNNVTEKLD
 LNWYLGIIYSGLTVATVLFGIARSLLVFYVLVNSSQTLHNKMFESILKAPVLPFFDRNP IGRILNRFSDIGHLDDLL
 PLTFLDFIQTLLQVGVVSVAVAVIPWIAIPLVPLGIIIFLRRYFLETSRDVVRLESTTRSPVFSHLSSSLQGLW
 TIRAYKAEERCQELFDAHQDLHSEAWFLFLTTSRWFVRLDAICAMFVIVAFGLILAKTLDAQVGLALSALYALT
 LMGMPQWCVRQSAEVENMMISVERVIEYTDLEKEAPWEYQKRPPPAWPEGVIFDNNVFMYSPPGGLVLKHLTAL
 IKSQEKVGIVRTGAGKSSLISALFRLSEPEGKIWKILTEIGLHDLRKKMSIIPQEPVLTGTMRKNLDPFKE
 HTDEELWNALQEVQLKETIEDLPGKMDTELAESGSNFSVGRQLVCLARAILRKNQILIDEATANVDPRTDELIQ
 KKIREKFAHCTVLTIAHRLNTI IDSDKIMVLD SGRLKEYDEPYVLLQNKESLFYKMQQLGKABAAALTETAKQVY
 FRNYPHIGHTDHMVTNTSNGQPSTLTI FETAL

막횡단 도메인;

아미노산 134-154, 233-253, 346-366, 708-728, 767-787, 834-854, 857-877, 948-968, 967-987

N-글리코실화 부위.

아미노산 651-654, 690-693, 746-749, 754-757, 792-795, 1176-1179, 1309-1312

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 1115-1118

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 37-45, 497-504, 1253-1259

N-미리스토일화 부위.

아미노산 192-197, 318-323, 343-348, 430-435, 448-453, 487-492, 532-537, 537-542, 624-629, 672-677, 752-755, 766-771, 770-775, 779-784, 980-985, 1078-1083, 1174-1179, 1313-1318

아미드화 부위.

아미노산 405-410, 495-500

ATP/GTP-결합 부위 모티프 A (P-루프).

아미노산 445-452, 1075-1082

ABC 운반체.

아미노산 438-609, 1068-1250

ABC 운반체 막횡단 영역.

아미노산 92-365, 711-997

도면128

MSALRRKFGDDYQVVTTSSSGSLQPQGPQDPPQQQLVPKKRQRFVDKNGRCNVQHGNLGSSETSRYLSDLFTTLV
DLKWRWNLFIIFILTYTVAWLFMASMWWVIAAYTRGDLNKAHVGNYPVCVANVYNFPSAFLFFIETEATIGYGYRYIT
DKCPEGIILFLFQSILGSIVDAFLIGCMFIKMSQPKKRAETLMFSEHAVISM RDGKLTLMFRVGNLRNSHMVSAQI
RKLLKSRQTPEGEFLPLDQLELDVGFSTGADQLFLVSPLTICHVIDAKSPFYDLSQRSMQTEQFEIVVILEGIVE
TTGMTCQARTSYTEDEVLWGHRFFPVISLEEGFFKVDYSQFHATFEVPTPPYSVKEQEEMLLMSPLIAPAITNSK
ERHNSVECLDGLDDITTKLPSKLQKITGREDFPKLLRMSSTTSEKAYSLGDLPMKLRISVPGNSEEKLVSKTT
KMLSDPMSQSVADLPPKLQKMAGGAARMEGNLPAKLRKMNSDRFT

막힘단 도메인.

아미노산 83-103, 120-140, 158-178

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 20-23

N-미리스토일화 부위.

아미노산 58-63, 61-66, 216-221, 301-306, 486-491

세포 부착 서열.

아미노산 109-114

내향성 정류 칼륨 채널.

아미노산 47-393

도면129

MPLFKNTSVSSLYSGCRLTLLRPEKDGAAATRVDAVCTHRPDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGITELGPYTLDRHSL
 YVNGFTHQSSMTTTRTPDTSTMHLATSRTPASLSGPTTASPLLVLFNTITNLRYEENMHHPGSRKFNTTERVL
 QGLLRPVFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPPKDKGAATKVDICTYRDPKSPGLDREQLYWELSQLTHSITELGPYTL
 RDSLYVNGFTQRSSVPTTSIPGTPTVDLGTSGTPVSKPGPSAASPLLVLFNTITNLRYEENMQHPGSRKFNTT
 ERVLQGLLRSLFKSTSVGPLYSGCRLTLLRPEKDGATGVDAICTHHPDPKSPRLDREQLYWELSQLTHNITELGH
 YALDNDSLFVNGFTHRSSVSTTSTPGTPTVYLGASKTPASIFGPSAASHLLILFNTITNLRYEENMWPGSRKF
 NTERVLQGLLRPLFKNTSVGPLYSGSRLTLLRPEKDGATGVDAICTHRPDPGGLDREQLYLELSQLTHSITE
 LGPYTLDRDSLYVNGFTHRSSVPTTSTGVVSEEPFLNFTINNLRYMADMGPGLKFNITDVMKHLLSPLFQRS
 SLGARYTGCRVIALRSVKNGAETRVDLLCTYLQPLSGPGLPIKQVFHELSQLTHGITRGLPYSLDKDSLNGYNE
 PGLDEPPTPKPATFPLPLSEATTAMGYHLKTLTLNFTISNLQYSPDMGKSATFNSTEGVLQHLRPLFQKSSM
 GPFYLGQCQLISLRPEKDGATGVDTTCTYHPDPVGPGLDIQQLYWELSQLTHGVTQLGFYVLDLDRSLFINGYAPQN
 LSIRGEYQINFHIVNWNLSNPPTSSEYITLLRDIQDKVTTLYKGSQHLHDTFRCLVTLNLTMSVLTVKALFSSN
 LDPSLVEQVFLDKTLNASFHWLGSYQLVDIHVTEMESSVYQPTSSSSQHFYPNFTITNLPSYQDKAQPGETTNYQ
 RNKRNIEDALNQLFRNSSIKSYFSDCQVSTFRSVPNRHHTGVDSL CNFSP LARRVDRVAIYEEFLMRNQTQLQN
 FTLDRSSVLVDGYSPNRNEPLTGNSDLPFWAVIFIGLAGLLGLITCLICGVLVTRRRKKEGEYNVQQCPGYYS
 HLDLEDLQ

막횡단 도메인.

아미노산 107-127, 418-438, 1093-1113

N-글리코실화 부위.

아미노산 6-9, 125-128, 146-149, 162-165, 281-284, 302-305, 374-377, 385-388,
437-440, 457-460, 473-476, 570-573, 591-594, 721-724, 741-744, 836-839, 853-856,
895-898, 928-931, 967-970, 1004-1007, 1058-1061, 1064-1067

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 644-647

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 358-365, 1121-1128

N-미리스토일화 부위.

아미노산 15-20, 171-176, 260-265, 310-315, 327-332, 339-344, 482-487, 583-588,
611-616, 778-783, 782-787, 1106-1111, 1114-1119

SEA 도메인.

아미노산 112-245, 270-391, 661-684

도면130

MGNWVNVHWFVSVLFLVWVWGLNVFLFVDAFLKYEKADKYYYTRKILGSTLACARASALCLNFNSTLILLPVCRNLL
SFLRGTCSFCSRTLRKQLDHNLTfHKLVAYMICLHTAIHIIAHLFNFDcYSRSRQATDGSLASILSSLSHDEKKGK
SWLNPIQSRNTTVEYVTFfTSVAGLTGVIMTIALILMVTsATEFIRRSYFEVFWYTHHLFIYILGLGIHGIGGIVR
GQTEESMNESHPRKCAESFEMWDDRDShCRRPKFEGHPPESWKWILAPVILYICERILRFYRSQQKVITKVMHP
SKVLELQMNKRGFsMEVGQYIFVNCPSISLLEWHPfTLTSAPeEDFFSIHIRAAGDWTENLIRAFEQQYSPiPRIE
VDGPFGTASeDVFQYEVAVLVGAGIGVTPFASILKSIIWYKfQCADHNLKTKKIYFYWICRETGAfSWFNLLTSLE
QEMEELGKVGFlnYRLfLTGWDSNIVGHAAlnFDKATDIVTGLKQKTSfGRPMWdNEFSTIATShPKSVVGVFLCG
PRTLAKSLRKcCHRYSSLDPRKVQfYFNKENF

신호 서열.

아미노산 1-29

막횡단 도메인.

아미노산 44-64, 60-80, 99-119, 168-188, 204-224

N-글리코실화 부위.

아미노산 63-66, 97-100, 162-165, 236-239

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 198-206, 367-373

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 135-140, 178-183, 225-230, 402-407, 527-532

제2철 리덕타제 유사.

아미노산 46-563

도면131

MGNWVNVHWFVSVLFLVWVWGLNVFLFVDAFLKYEKADKYYYTRKILGSTLACARASALCLNFNSTLILLPVCRNLL
SFLRGTCSFCSRTLRKQLDHNLTfHKLVAYMICLHTAIHIIAHLFNFDcYSRSRQATDGSLASILSSLSHDEKKGK
SWLNPIQSRNTTVEYVTFfTSIAGLTGVIMTIALILMVTsATEFIRRSYFEVFWYTHHLFIYILGLGIHGIGGIVR
GQTEESMNESHPRKCAESFEMWDDRDShCRRPKFEGHPPESWKWILAPVILYICERILRFYRSQQKVITKVMHP
SKVLELQMNKRGFsMEVGQYIFVNCPSISLLEWHPfTLTSAPeEDFFSIHIRAAGDWTENLIRAFEQQYSPiPRIE
VDGPFGTASeDVFQYEVAVLVGAGIGVTPFASILKSIIWYKfQCADHNLKTKKIYFYWICRETGAfSWFNLLTSLE
QEMEELGKVGFlnYRLfLTGWDSNIVGHAAlnFDKATDIVTGLKQKTSfGRPMWdNEFSTIATShPKSVVGVFLCG
PRTLAKSLRKcCHRYSSLDPRKVQfYFNKENF

막횡단 도메인.

아미노산 6-26, 44-64, 60-80, 99-119, 168-188, 204-224

N-글리코실화 부위.

아미노산 63-66, 97-100, 162-165, 236-239

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 198-206, 367-373

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 135-140, 178-183, 225-230, 402-407, 527-532

제2철 리덕타제 유사 막횡단.

아미노산 46-563

도면132

MGNWVNVNHWFSVLFVWVWGLNVFLFVDAFLKYEKADKYYYTRKILGSWKWILAPVILYICERILRFYRSQQKVVITKVVMMHPSKVLELQMNKRGFMSMEVGQYIFVNCPSISLLEWHPPFTLTSAPPEEDFFSIHIRAAGDWTENLIRAFEQQYSPIPRIEVDGPPGTASEDVFQYEVAVLVGAGIGVTPPFASILKSIWYKFCADHNLKTKKVGHAAALNFDKATDIVTGLKQKTSFGRPMWDNEFSTIATSHPKSVVGVFLCGPRTLAKSLRKCCHRYSSLDPRKVVQFYFNKENFO

막횡단 도메인.

아미노산 6-26, 44-64

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 146-152

N-미리스토일화 부위.

아미노산 181-186, 257-262

제2철 리덕타제 유사 막횡단.

아미노산 1-293

도면133

MGNWVNVNHWFSVLFVWVWGLNVFLFVDAFLKYEKADKYYYTRKILGSTLACARASALCLNFNSTLILLPVCRNLLSFLRGTCFSFCSRTLRKQLDHNLTfHKLVAYMICLHTAIHI LAHLFNFD CYSRSRQATDGS LASILSSLSHDEKKGGSWLNPIQSRNTTVEYVTFSTS IAGLTGVIMTIALILMVTSA TE FIRRSYFEVFWYTHHLFIFYILGLGIHGIGGIVRGQTEESMNESHPRKCAESFEMWDDRDSDHCRPKFEGHPPESWKWILAPVILYICERILRFYRSQQKVVITKVVMMHPSKVLELQMNKRGFMSMEVGQYIFVNCPSISLLEWHPPFTLTSAPPEEDFFSIHIRAAGDWTENLIRAFEQQYSPIPRIEVDGPPGTASEDVFQYEVAVLVGAGIGVTPPFASILKSIWYKFCADHNLKTKKVGHAAALNFDKATDIVTGLKQKTSFGRPMWDNEFSTIATSHPKSVVGVFLCGPRTLAKSLRKCCHRYSSLDPRKVVQFYFNKENF

막횡단 도메인.

아미노산 6-26, 44-64, 60-80, 99-119, 168-188, 204-224

N-글리코실화 부위.

아미노산 63-66, 97-100, 162-165, 236-239

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 198-206, 367-373

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 135-140, 178-183, 225-230, 402-407, 478-483

제2철 리덕타제 유사 막횡단.

아미노산 46-514

도면134

MTSGSVFFYILIFGKYFSHGGQDVKCSLGYFPCGNITKCLPQLLHCNGVDDCGNQAEDNCGDNNGWSMQFDKYF
ASYKMTSQYPFEAETPECLVGSVPVQCLCQGLELDCDETNLRAVPSVSSNVTAMSLQWNLIRKLPDCFKNYHDL
QKLYLQNNKITSISIIYAFRGLNSLTKLYLSHNRITFLKPGVFEDLHRLEWLIIEDNHLSRISPPTFYGLNSLILLV
LMNNVLRRLPKPLCQHMPRLHWDLEGNHINHNLRLTFISCSNLTVLVMRKNKINHLNENTFAPLQKLDLDELGS
NKIENLPPLIFKDLKELSQLNLSYNPIQKIQANQFDYLVKLSLSLEGIEISNIQORMFRPLMNLSHIYFKKFQYC
GYAPHVRSCKPNTDGISSLENLLASIIQRVFWVWVSAVTCFGNIFVICMRPYIRSENKLYAMSIISLCCADCLMGI
YLFVIGGFDLKFRGEYNKHAQLWMESTHCQLVGLSLAILSTEVSVLLLTFLTLEKYICIVYPPFRVCRPGKCRITTVL
ILIWITGFIVAFIPLSNKEFFKNYYGTNGVCFPLHSEDTESIGAQIYSVAIFLGINLAAFIIVFVSYGSMFYSVHQ
SAITATEIRNQVKKEMILAKRFFFIVFTDALCWIPFVVKFLSLLQVEIPGTITSWVVFILPINSALNPILYTLT
TRPFKEMIHFRFWYNYRQRKSMDSKGQKTYAPSFIVVEMWPLQEMPELMKPDLFYPCEMSLISQSTRLNSYS

막횡단 도메인.

아미노산 212-232, 404-424, 443-463, 489-509, 526-546, 577-597, 629-649, 665-685
N-글리코실화 부위.

아미노산 36-39, 127-130, 264-267, 272-275, 325-328, 368-371
N-미리스토일화 부위.

아미노산 49-54, 352-357, 586-591, 659-664

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 487-508

LDL-수용체 클래스 A.

아미노산 40-59

G-단백질 연결 수용체.

아미노산 159-189, 413-432, 422-452, 436-466, 478-518, 528-547, 625-644, 673-689
루이신 풍부 반복부.

아미노산 127-150, 151-174, 175-198, 199-222, 223-246, 248-271, 272-295, 296-319,
320-343, 344-367

7 막횡단 수용체 (로돕신 군 단백질).

아미노산 485-681

저-밀도 지단백질 수용체 도메인.

아미노산 25-64

도면135

MTSGSVFFYILIFGKYFSHGGQDVKCSLGYFPCGNITKCLPQLLHCNGVDDCGNQADEDNCGDNNGWSLQFDKYF
 ASYYKMTSQYPFEAETPECLVGSVPVQCLCQGLELDCDETNLRAVPSVSSNVTAMSLQWNLRKLPDCKFYHDL
 QKLYLQNNKITSISISYAFRGLNSLTKLYLSHNRITFLKPGVFDLHRLLEWLIIEBNHLSRISPTTFYGLNSLILLV
 LMNNVLTRLPDKPLCQHMPRLHWDLEGNHINLRLNLTFFISCSNLTVLVMRKNKINHLNENTFAPLQKLELDLGS
 NKIENLPPLIFKDLKELSQLNLSYNPIQKIQANQFDYLVKLSLSLEGIEISNIQORMFRPLMNLSHIYFKKFQYC
 GYAPHVRSCKPNTDGISSLENLLASIIQRFVWVVSATCFGNIFVICMRPYIRSENKLYAMSIIISLCCADCLMGI
 YLFVIGGFDLKFRGEYNKHAQLWMESTHCQLVGLSLAILSTEVSLLLLTFLTLKYYICIVYFRCVVRPGKCRITITVL
 ILIWIITGFIVAFIPLSNKEFFKNYYGTNGVCFPLHSEDTESIGAQIYSVAIFLGINLAAFIIIVFSYGSFMFYSVHQ
 SAITATEIRNQVKEMILAKRFFIVFTDALCWIPIFVVKFLSLLQVEIPGTITSWVVIIFILPINSALNPILYTLT
 TRPFKEMIHRFWYNYRQRKSMDSKGQKTYAPSFIVEMWPLQEMPELMKPDLFITYPCEMSLISQSTRLNYSY

막횡단 도메인.

아미노산 212-232, 404-424, 443-463, 489-509, 526-546, 577-597, 629-649, 665-685

N-글리코실화 부위.

아미노산 36-39, 127-130, 264-267, 272-275, 325-328, 368-371

N-미리스토일화 부위.

아미노산 49-54, 352-357, 586-591, 659-664

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 487-508

루이신 풍부 반복부.

아미노산 127-150, 151-174, 175-198, 199-222, 223-246, 248-271, 272-295, 296-319, 320-343, 344-367

7 막횡단 수용체 (로돕신 군).

아미노산 59-259

저-밀도 지단백질 수용체 도메인.

아미노산 25-64

도면136

MRLASRPLLLALLSLALCRGRVVRVPTATLVRVVGTELVIPCNVSDYDGPSEQNFDFWSFSSSLGSSFVELASTWEV
GFPAQLYQERLQRGEILLRRTANDAVELHIKNVQPSDQGHYKSTPSTDATVQGNVEDTVQVKVLADSLHVGPSAR
PPPSLSLREGEFFELRCTAASASPLHHTLALLWEVHRGPARRSVLALTHEGRFHPGLGYEQRYHSGDVRLDTVGSD
AYRLSVSRALSADQGSYRCIVSEWIAEQGNWQEIQEKAWEVATVVIQPTVLRRAAVPKNVSVAEKGKELDLTCNITTD
RADDVRPEVTWFSRMPDSTLPGSRVLRARLDRDSLHVSSPHVALSHVDARSYHLLVRDVS KENSGYYYCHVSLWAP
GHNRSWHKVAEAVSSPAGVGVTWLEPDYQVYLNASKVPGFADDPTTELACRVVDTKSGEANVRFTVSWYYRMNRRSD
NVVTSELLAVMDGDWTLKYGERSKQRAQDGDIFI FSKEHTDTFNFRIQRTTEEDRGNYCVVSAWTKQRNNSWVKSK
DVFSKPVNIFWALEDVSVLVVKARQPKPFFAAGNTFEMTCKVSSKNIKSPRYSVLIMAEPVGDLSPPNETKYIISL
DQDSVVKLENWTDASRVGVDGVLEKQVEDEFYRMYQTQVSDAGLYRCMVTAWSPVRSGLWREAAATSLSNPIEIDFQ
TSGPIFNASVHSDTPSVIRGDLIKLFCIITVEGAALDPDMAFDVSWFAVHSFGLDKAPVLLSLSLDRKGLVTTSTRR
DWKSDLSLERVSVLEFLLQVHGSSEDQDFGNYYCSVTPPWKSPGTGSWQKAEIHSKPVFITVKMDVLNAFKYPLLIIG
IGLSTVIGLLSCLIGYCSSHWCKKEVQETRERRRRLMSMEMD

신호 서열.

아미노산 1-21

막횡단 도메인.

아미노산 833-853

N-글리코실화 부위.

아미노산 44-47, 286-289, 300-303, 383-386, 413-416, 525-528, 600-603, 618-621, 691-694

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 632-640

N-미리스토일화 부위.

아미노산 243-248, 398-403, 511-516, 651-656, 753-758, 789-794, 836-841, 844-849

세포 부착 서열.

아미노산 703-705

이류노글로블린 도메인.

아미노산 36-121, 162-249, 292-375, 422-517, 564-657, 704-795

도면137

MSRSRHLGKIRKRLLEDVKSQWVRPARADFSDNESARLATDALLDGGSEAYWRVLSQEGEVDFLSSVEAQYIQAQAR
EPPCPPDTLGGAEAGPKGLDSSSLQSGTYFPVASEGSEPALHWSWASAEKPYLKEKSSATVYFQTVKHNIRDLVR
RCITRTSQVLVILMDVFTDVEIFCDILEAANKRGVFCVLLDQGGVCLFQEMCDKVQISDHLKNISIRSVEGEIY
CAKSGRKFAGQIREKFIISDWRFLVSGSYSFTWLCGHVHRNILSKFTGQAVELFDEEFRHLYASSKPVMLKSPRL
VAPVPPGAAPANGRLSSSSGSASDRTSSNPFSGRSAGSHPGTRSVSASSGPCSPAAPHPPPPRFPHQGPWGAPS
PQAHLSPRPHDGPAAVYSNLGA YRPTRLQLEQLGLVPRLTPTWRPFLQASPHF

막횡단 도메인.

아미노산 154-175

N-글리코실화 부위.

아미노산 32-35, 217-220

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 221-228

N-미리스토일화 부위.

아미노산 45-50, 86-91, 94-99, 112-117, 186-191, 311-316, 341-346

아미드화 부위.

아미노산 232-235

도면138

MALPQPPPPAGARDPVTPEHWASGPPSQAQPLLRQEAKKEE EGEETGVQGAWGTGTAEQRRRGWGEEAESA AAE E E G
 QAEVGGAAAAGSGSPAGGAGGLGSRP LLAWLQRRQPQCCPCAAPLSR SAAHCHGGTKMAALAYNLGKREINHY
 FSVRS AKVLALVAVLLLAACHLASRRYRGNDSC EYLLSSGRFLG EKVWQPHSCMMHKYKI SEAKNCLVDKHIAFIG
 DSRIRQLFYSFVKI INPQFK EEGNKHENIPFEDKTASVKVDFLWHP EVNGSMKQCIKVWTE DSIAKPHVI VAGAAT
 WSIKIHN GSSEALSQYKMNITSIAPLLEKLAKTSDVYVWLQDPVYEDL LSEN RKMITNEKIDAYNEAAVSILNSST
 RNSKSNVKMFSVSKLIAQETIMESLDGLHLPESRETTAMILMNVYCNKILKPV DGS CCQPRPPVT LIQKLAACFF
 TLSIIGYLIFYI IHRNAHRKNK PCTDLES GEEKNIINTPVSSLEILLQS FCKLGLIMAYFYMC DRANLFMKENKF
 YTHSSFFIPIIYILV LGVFNENTKETKVLNREQTDEWKGMQLVIL IYHISGASTFLPVYMHIRVLVAAYLFQ TG
 YGHFSYFWIKGDFGIYRVCQVLFRLNFLVVVLCIVMDR PYQFYFVPLVTWFMVIYVTLALWPQIIQKKANGNCF
 WHFGLLLKLGFLLLFICFLAYSQGA FEKIFSLWPLSKCFELKGNVYEWFRWRLDRYVVFHGMLFAFIY LALQKRQ
 ILSEGKGEPLFSNKISN FLLFISVVSFLTYSIWASSCKNAECNELHPSVSVVQILAFILIRNIPGYAR SVYSSFF
 AWFGKISLELFICQYHIWLAADTRGILVLI PGNPMLNIIVSTFIFVCVAHEISQITNDLAQIIIPKDNSSLLKRLA
 CIAAFFCGLLLILSSI QDKSKH

막횡단 도메인.

아미노산 153-173, 447-467, 495-515, 532-552, 577-597, 624-644, 651-671, 677-697,
 693-713, 733-753, 771-791, 808-828, 866-886, 904-924

N-글리코실화 부위.

아미노산 182-185, 277-280, 311-314, 323-326, 377-380, 904-907

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 180-187

N-미리스토일화 부위.

아미노산 47-52, 50-55, 53-58, 81-86, 82-87, 89-94, 93-98, 94-99, 96-101, 97-102,
 134-139, 181-186, 312-317, 511-516, 549-554, 746-751

아미드화 부위.

아미노산 144-147

도면139

MYHCHSGSKPTEKGANEYAYAKWKLCSASAICFIFMIAEVVGGHIAGSLAVVTDAAHLLIDLTSFLLSLFSLWLSS
 KPPSKRLTFGWHRAEILGALLSILCIWVVVTGVLVYLACERLLYPDYQIQATVMII VSSCAVAANIVLTVVLHQ RCL
 GHNHKEVQANASVRAAFVHALGDLFQSISVLISALIIYFKPEYKIADP ICTFIFISILVLASTITILKDFSILMEG
 VPKSLNYSVGKELILAVDGVLSVHSLHIWSLTMNQVILSAHVATAASRDSQVVRREIAKALSKSFTMHS LTIQMES
 PVDQDPDCLFCEDPCD

막횡단 도메인.

아미노산 53-73, 91-111, 127-147, 166-186, 202-222

N-글리코실화 부위.

아미노산 162-165, 234-237

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 81-84

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 13-20

N-미리스토일화 부위.

아미노산 7-12, 42-47, 94-99, 228-233

양이온 유출 균.

아미노산 78-306

도면140

MVLSVPVIALGATLGTATSILALCGVTCLCRHMHPKKGLLPRDQDPDLEKAKPSLLGSAQQFNVKKSTEPVQPRAL
LKFPDIYGPRPAVTAPEVINYADYSLRSTEEPTAPASPQPPNDSRLKRQVTEELFILPQNGVVEDVCMETWNPEK
AASWNQAPKLHYCLDYDCQKAELFVTRLEAVTSNHDGGDCYVQGSVANRTGSVEAQTALKKRQLHTTWEEGLVLP
LAEEELPTATLTLTLRCDRFSRHSVAGELRLGLDGTSVPLGAAQWGEKTSAKEPSAGAGEVLLSISYLPAAANRL
LVVLIKAKNLHSNQSKEELGKDVSVKVTLKHQARKLKKKQTKRAKHKINPVWNEMIMFELPDDLLQASSVELEVLG
QDDSGQSCALGHCSLGLHTSGSERSHWEEMLNPRRQIAMWHQLHL

신호 서열.

아미노산 1-24

막횡단 도메인.

아미노산 4-24

N-글리코실화 부위.

아미노산 118-121, 201-204, 317-320

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 65-68, 342-345

N-미리스토일화 부위.

아미노산 11-16, 15-20, 189-194, 197-202, 204-209, 261-266, 380-385, 385-390,
396-401, 401-406

C2 도메인.

아미노산 304-394

도면141

MQKIMHISVLLSPVLWGLIFGVSSNSIQIGGLFPRGADQEYSAFRVGMVQFSTSEFRLTPHIDNLEVANSFAVTNA
 FCSQFSRQVYALFGFYDKKSVNTITSFCGTLHVSFITPSFPTDGTHTPFVIQMRPDLKGALLSLIEYYQWDFAYLY
 DSDRGLSTLQAVLDSAAEKKWQVTAINVGNINNDKKDEMYRSLFQDLELKKERRVILDCEERDKVNDIVDQVITIGK
 HVKGYHYIIANLEFTDGDLLKIQFGGANVSGFQIVDYDDSLVSKFIERWSTLEEKEYPGAHTTTIKYTSALTYDAV
 QVMTEAFRNLRKQRIEISRRGNAGDCLANPAVPWGQVEIERALKQVQVEGLSGNIKFDQNGKRINYTINIMELKT
 NGPRKIGYWSEVDKMMVVTLTTELPNGNDTSGLENKTVVVVTTILESPYVMMKNHEMLEGNEREYEGYCVDLAAETAKH
 CGFKYKLTIVGDGKYGARDADTKIWNMGVGLVYKADIAIAPLTITLVREEVIDFSKPFMSLGISIMIKKPQKSK
 PGVFSFLDPLAYEIIWMCIVFAYIGVSVVLFVSRFSPYEWHTTEEFEDGRETQSSESTNEFGIFNSLWFSLGAFMRQ
 GCDISPRSLSGRIVGGVWVFFTLIIISSYTANLAAFLTVERMVSPIESAEDLSKQTEIAYGTLDSGSTKEFFRRSK
 IAVFDKMWTYMRSAEPSVVRVTTAEGVARVRKSKGKYAYLLESTMNEYIEQRKPCDTMKVGGNLDKGYGIATPKG
 SSLGTPVNLAVLKLSEQGVLDKLNKWWYDKGECGAKDSGSKEKTSALSLSNVAGVFYILVGGGLGLAMLVALIEFC
 YKSRAEAKRMKVAKNAQNINPSSSQNSQNFATYKEGYNVYGIESVKI

신호 서열.

아미노산 1-21

막횡단 도메인.

아미노산 4-24, 543-563, 624-644, 811-831

N-글리코실화 부위.

아미노산 256-259, 370-373, 406-409, 413-416

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 35-41, 662-667

N-미리스토일화 부위.

아미노산 17-22, 21-26, 134-140, 181-186, 254-259, 287-292, 355-360, 405-410,
472-477, 593-598, 669-674, 746-751, 760-765, 764-769, 795-800, 823-828

아미드화 부위.

아미노산 365-368

리간드-개폐성 (gated) 이온 채널.

아미노산 543-834

수용체 군 리간드 결합 영역.

아미노산 56-398

도면142

MATTVPDGRNGLSKYYRLCDKAEAWGIVLETVATAGVVTSTVAFMLTLPILVCKVQDSNRRKMLPTQFLFLLGVL
GIFGLTFAFIIGLDGSTGPTRFLLFGILFSICFSCLLAHAVSLTKLVRGRKPLSLLVILGLAVGFSLVQDVIAIEY
IVLTMNRTNVNVFSELSAPRRNEFVLLLTYYVFLMALTFMLSSFTFCGSFTGWKRHGAHIYLTMLLSIAIWWAWI
TLLMLPDFDRRWDDTILSSALAANGWVFLAYVSPFWLLTKQRNPMDYPVEDAFCKPQLVKKSYGVENRAYSQEE
ITQGFEEETGDTLYAPYSTHFQLQNQPPQKEFSIPRAHAWPSPYKDYEVKKEGS

막힘단 도메인.

아미노산 30-50, 66-86, 98-118, 121-141, 137-157, 174-194, 212-232, 244-264

N-글리코실화 부위.

아미노산 158-161

N-미리스토일화 부위.

아미노산 8-13, 38-43, 80-85, 88-93, 102-107, 136-141, 201-206

아미드화 부위.

아미노산 124-127

7 막힘단 수용체.

아미노산 27-273

도면143

MLPAQEAAKLYHTNYVRNSRAIGVLWAIFTICFAIVNVVCFIQPYWIGDGVDPQAGYFGLFHYCIGNGFSRELT
RGSFTDFSTLPSGAFKAASFFIGLSMMLIIACIIICFTLFFFCNTATVYKICAWMQLTSAACLVLGCMIFPDGWDSD
EVKRMCGEKTDKYTLGACSVRWAYILAIIGILDALILSFLAFVLGNRQDSLMAEELKAENKVLLSQYSLE

막힘단 도메인.

아미노산 21-41, 93-113, 127-147, 173-193

N-미리스토일화 부위.

아미노산 23-28, 67-72, 89-94, 182-187

도면144

MPGAAAAAAAAAAMLPAQEAAKLYHTNYVRNSRAIGVLWAIFTICFAIVNVVCFIQPYWIGDGVDPQAGYFGLF
HYCIGNGFSRELTGRSFTDFSTLPSGAFKAASFFIGLSMMLIIACIIICFTLFFFCNTATVYKICAWMQLTSAACL
VLGCMIFPDGWDSDDEVKRMCGEKTDKYTLGACSVRWAYILAIIGILDALILSFLAFVLGNRQDSLMAEELKAENKV
LLSQYSLE

막힘단 도메인.

아미노산 1-15, 34-54, 107-127, 141-161, 187-207

N-미리스토일화 부위.

아미노산 3-8, 37-42, 81-86, 103-108, 196-201

도면145

MPGAAAAAAAAAAMLPAQEAAKLYHTNYVRNSRAIGVLWAIFTICFAIVNVVCFIQPYWIGDGVDPQAGYFGLF
HYCIGNGFSRELTGRGSFTDFSTLPSGAFKAASFFIGLSMMLIIACIIICFTLFFFCNTATVYKICAWMQLTSAACL
VLGCMIFPDGWSDEVKRMCGEKTDKYTLGACSVRWAYILAIIGILDALILSFLAFVLGNRQDSLMAEELKAENKV
LLSQYSLE

막힘단 도메인.

아미노산 1-15, 34-54, 107-127, 141-161, 187-207

N-미리스토일화 부위.

아미노산 3-8, 37-42, 81-86, 103-108, 196-201

도면146

RPLRLPCRGPRAAGTVSSESLGHPAPGQVTNRSPQFPMELFQSSPRPPLQPVCVCPGLELCPHRLAFSMGAGLF
SVVGTLLLPGLAALVQDWRLQLGLGALMSGLLLLFWGFPALFPESPCWLLATGQVARARKILWRFAEASGVGPGDS
SLEENSLATELTMLSARSPPRYHSPLGLLRTRVTWRNGLILGFSSLVGGGIRASFRRSLAPQVPTFYLPYFLEAG
LEAAALVFLLLTADCCGRFPVLLLGTMTGLASLLLLAGAQYLPGWTVLFSLVGLLASRAVSALSSLFAAEVFPT
VIRGAGLGLVLGAGFLGQAAGPLDTLHGRQGFFLQVVFASLAVLALLCVLLLPESRSRGLPQSLQDADRLRRSPL
LRGRPRQDHLPLPPSNSYWAGHTPEQH

막힘단 도메인.

아미노산 67-87, 102-122, 220-240, 249-269, 265-285, 301-321, 338-358

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 145-148

N-미리스토일화 부위.

아미노산 14-19, 27-32, 57-62, 101-106, 146-151, 180-185, 191-196, 202-207, 203-208,
228-233, 253-258, 283-288, 308-313, 312-317, 364-369

아미드화 부위.

아미노산 244-247

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 96-117

슈가 운반 단백질.

아미노산 117-126, 241-253, 276-321

도면147

MPFEQCHLSWKNVRRRLYNVAVKELVGEFLQFVQLDKEASDPFSLNELLDELRSRQKEELWQRLKNLLTDVLLSPV
 DGWQVVEAQGEDNMETEHSKMRKSI E I I Y A I T S V I L A S V S V I N E S E N Y E A L L E C V I I L N G I L Y A L P E S E R K L Q S S
 IQDLCVTWWEKGLPAKEDTGKTA F V M L L R R S L E T K T G A D V C R L W R I H Q A L Y C F D Y D L E E S G E I K D M L L E C F I N I N Y
 I K K E E G R R F L S C L F N W N I N F I K M I H G T I K N Q L Q L Q K S L M V Y I A E I Y F R A W K K A S G K I L E A I E N D C I Q D F M F H G I H
 L P R R S P V H S K V R E V L S Y F H H Q K V R Q G V E E M L Y R L Y K P I L W R G L K A R N S E V R S N A A L L F V E A F P I R D P N L H A I E M D
 S X I Q Q F E E L Y S L L E D P Y P M V R S T G I L G V C K I T S K Y W E M M P P T I L I D L L K K V T G E L A F D T S S A D V R C S V F K C L P M I
 L D N K L S H P L L E Q L L P A L R Y S L H D N S E K V R V A F V D M L L K I K A V R A A K F W K I C P M E H I L V R L E T D S R P V S R R L V S L I F
 N S F L P V N Q P E E V W C E R C V T L V Q M N H A A R R F Y Q Y A H E T A C T N I A K L I H V I R H C L N A C I Q R A V R E P P E D E E E E D G R
 E K E N V T V L D K T L S V N D V A C M A G L L E I I V I L W K S I D R S M E N N K E A K L Y T I N K F A S V L P E Y L K V F K D D R C K I P L F M L M
 S F M P A S A V P P F S C G V I S T L R S R E E G A V D K S Y C T L L D C L C S W G Q V G H I L E L V D N W L P T E H A Q A K S N T A S K G R V Q I H D
 T R P V K P E L A L V Y I E Y L L T H P K N R E C L L S A P R K K L N H L L K A L E T S K A D L E S L L Q T P G G K P R G F S E A A P R A F G L H C R
 L S I H L Q H K F C S E G K V Y L S M L E D T G F W L E S K I L S F I Q D Q E E D Y L K L H R V I Y Q Q I I Q T Y L T V C K D V M V G L G D H Q F Q M
 Q L L Q R S L G I M Q T V K G F F Y V S L L D I L K E I T G S S L I Q K T D S D E E V A M L L D T V Q K V F Q K M L E C I A R S F R K Q P E E G L R L
 L Y S V Q R P L H E F I T A V Q S R H T D T P V H R G V L S T L I A G P V V E I S H Q L R K V S D V E E L T P P E H L S D L P P F S R C L I G I I I K S
 S N V V R S F L D E L K A C V A S N D I E G I V C L T A A V H I I L V I N A G K H K S S K V R E V A A T V H R K L K T F M E I T L E E D S I E R F L Y E
 S S S R T L G E L L N S

막횡단 도메인.

아미노산 1081-1101

N-글리코실화 부위.

아미노산 120-123, 612-615

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 280-283, 430-433, 1033-1036

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 99-106, 314-321, 329-337, 385-391, 844-852

N-미리스토일화 부위.

아미노산 137-142, 189-194, 254-259, 262-267, 698-703, 920-925, 1015-1020

아미드화 부위.

아미노산 233-236

ATP/GTP-결합 부위 모티프 A (P-루프).

아미노산 167-174

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 128-149, 135-156, 787-808

미토콘드리아 에너지 전달 단백질 시그너처.

아미노산 982-990

도면148

MEKRETFVQAVSKELVGEFLQFVQLDKEASDPFSLNELLDLSRKQKEELWQRLKNLLTDVLLSPVDGWQVVEAQ
 GEDNMEHGSKMRKSI E I I Y A I T S V I L A S V S V I N E S E N Y E A L L E C V I I L N G I L Y A L P E S E R K L Q S S I Q D L C V T W W
 EKGLPAKEDTGKTA F V M L L R R S L E T K T G A D V C R L W R I H Q A L Y C F D Y D L E E S G E I K D M L L E C F I N I N Y I K K E E G R R F
 L S C L F N W N I N F I K M I H G T I K N Q L Q G L Q K S L M V Y I A E I Y F R A W K K A S G K I L E A I E N D C I Q D F M F H G I H L P R R S P V H S
 K V R E V L S Y F H H Q K K V R Q G V E E M L Y R L Y K P I L W R G L K A R N S E V R S N A A L L F V E A F P I R D P N L H A I E M D S E I Q K Q F E E
 L Y S L L E D P Y P M V R S T G I L G V C K I T S K Y W E M M P P T I L I D L L K K V T G E L A F D T S S A D V R C S V F K C L P M I L D N K L S H P L
 L E Q L L P A L R Y S L H D N S E K V R V A F V D M L L K I K A V R A A K F W K I C P M E H I L V R L E T D S R P V S R R L V S L I F N S F L P V N Q P
 E E V W C E R C V T L V Q M N H A A A R R F Y Q Y A H E T A C T N I A K L I H V I R H C L N A C I Q R A V R E P P E D E E E E D G R E K E N V T V L D
 K T L S V N D V A C M A G L L E I I V I L W K S I D R S M E N N K E A K L Y T I N K F A S V L P E Y L K V F K D D R C K I P L F M L M S F M P A S A V P
 P F S C G V I S T L R S R E E G A V D K S Y C T L L D C L C S W G Q V G H I L E L V D N W L P T E H A Q A K S N T A S K G R V Q I H D T R P V K P E L A
 L V Y I E Y L L T H P K N R E C L L S A P R K K L N H L L K A L E T S K A D L E S L L Q T P G G K P R G F S E A A P R A F G L H C R L S I H L Q H K F
 C S E G K V Y L S M L E D T G F W L E S K I L S F I Q D Q E E D Y L K L H R V I Y Q Q I I Q T Y L T V C K D V M V G L G D H Q F Q M Q L L Q R S L G I
 M Q T V K G F F Y V S L L L D I L K E I T G S S L I Q K T D S D E E V A M L L D T V Q K V F Q K M L E C I A R S F R K Q P E E G L R L L Y S V Q R P L H
 E F I T A V Q S R R H T D P V H R G V L S T L I A G P V V E I S H Q L R K V S D V E E L T P P E H L S D L P P F S R C L I G I I I K S S N V R S F L D
 E L K A C V A S N D I E G I V C L T A A V H I I L V I N A G K H K S S K V R E V A A T V H R K L K T F M E I T L E E D S I E R F L Y E S S S R T L G E L
 L N S

막횡단 도메인.

아미노산 1072-1092

N-글리코실화 부위.

아미노산 111-114, 603-606

cAMP- 및 cGMP-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 3-6, 271-274, 421-424, 1024-1027

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 91-97, 305-312, 320-328, 376-382, 835-843

N-미리스토일화 부위.

아미노산 128-133, 180-185, 245-250, 253-258, 689-694, 911-916, 1006-1011

아미드화 부위.

아미노산 224-227

ATP/GTP-결합 부위 모티프 A (P-루프).

아미노산 158-165

루이신 지퍼 패턴.

아미노산 119-140, 126-147, 778-799

미토콘드리아 에너지 전달 단백질 시그너처.

아미노산 973-981

도면149

MNSTLFSQVENHSVHSNFSEKNAQLLAFENDDCHLPLAMIFTLALAYGAVIILGVSGNLALIIIIILKQKEMRNVTN
ILIVNLSFSDLLVAIMCLPFTFVYTLMDHWVFGAMCKLNPVQCVSITVSI FSLVLI AVERHQLIINPRGWRPNN
RHAYVGI AVIWVLA VASSLPFLIYQVMTDEPFQNVTL DAYKDKYVCFDQFP SDRHLSYTTLLLV LQYFGPLCFIF
ICYFKIYIRLKRNRNMMDKMRDNKYRSSETKRINIMLLSIVVAFVAVCWLP LTI FNTVFDWNHQLIATCNHNLFL
CHLTAMISTCVNPIFYGFLNKNFQRDLQFFNFCDFRSRDDDYETIAMSTMHTDVSKTSLKQASPVAFKKINNND
NEKI

막횡단 도메인.

아미노산 38-58, 78-98, 117-137, 155-175, 208-228, 260-280, 296-316

N-글리코실화 부위.

아미노산 2-5, 11-14, 17-20, 73-76, 81-84, 186-189

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 247-253, 341-347

N-미리스토일화 부위.

아미노산 54-59

γ 막횡단 수용체 (로돕신 군).

아미노산 57-320

도면150

MVRCDRGLQMLLTTAGAFAAFSLMAIAIGTDYWLYSSAHICNGTNTMDDGPPRRARGDLTHSGLWRVCCIEGIY
KGHCFRINHFPEDNDYDHSSEYLLRIVRASSVFPILSTILLGGLCIGAGRIYSRKNIVLSAGILFVAAGLSN
IIGIIVYISSNTGDPSDKRDEKKNHYNYGWSFYFGALSFI VAETVGV LAVNIYIEKNKELRFKTKREFLKASSSS
PYARMPSYRYRRRRSRSSSRSTEASPSRDVSPMGLKITGAIPMGELSMYTL SREPLKVT TAASYS PDQEASFLQVH
DFFQQDLKEGFHVSMLNRRTTPV

신호 서열.

아미노산 1-19

막횡단 도메인.

아미노산 103-123, 140-160, 182-202

N-글리코실화 부위.

아미노산 42-45, 45-48

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 240-243, 322-325

N-미리스토일화 부위.

아미노산 16-21, 43-48, 74-79, 122-127, 262-267

세포 부착 서열.

아미노산 58-60

PMP-22/EMP/MP20/클라우딘 (Claudin) 군.

아미노산 6-202

도면151

MARGPGLAPPPLRLPLLLLVLAAVTGHTAAQDNCTCPTNKMTVCSPDGGGRCQCRLGSGMAVDCSTLTSKCLLL
KARMSAPKNARTLVPRSEHALVDNDGLYDPCDPEGRFKARQCNTSVCWCVNSVGVRRTDKGDLSLRCDLVRTH
HILIDLRRHPTAGAFNHSDDLDAELRRLFRERYRLHPKFVAAVHYEQPTIQIELRQNTSQKAAGEVDIGDAAYFER
DIKGESLFQGRGGLDLRVRGEPLQVERTLIYYLDEIPPKFSMKRLTAGLIAVIVVVVALVAGMAVLVITNRRKSG
KYKKVEIKELGELRKEPSL

신호 서열.

아미노산 1-26

막횡단 도메인.

아미노산 274-294

N-글리코실화 부위.

아미노산 33-36, 120-123, 168-171, 208-211

cAMP- 및 **cgMP**-의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 271-274, 300-303

N-미리스토일화 부위.

아미노산 59-64, 132-137

티로글로불린 (Thyroglobulin) 유형-1 반복부.

아미노산 73-145

도면152

MGKCSGRCTLVAFCCQLVAALERQIFDFLGYQWAPILANFLHIMAVILGIFGTVQYRSRYLILYAOWLVLWVGWN
AFIICFYLEVQLSQDRDFIMTFNTSLHRSWWMENGPCLVTPVLNSRLALEDHHVISVTGCLLDYPYIEALSSAL
QIFLALFGFVFACYVSKVFLEEEDSFDFIGGFDSYGYQAPQKTSHLQLQPLYTSG

신호 서열.

아미노산 1-21

막횡단 도메인.

아미노산 33-53, 62-82, 147-167

N-글리코실화 부위.

아미노산 100-103

티로신 키나제 인산화 부위.

아미노산 24-32

N-미리스토일화 부위.

아미노산 50-55, 182-187

도면153

MPAPRAREQPRVPGERQPLLPRGARGPRRWRAAGAAVLLVEMLERAAFFGVTANLVLYLNSTNFWTGEQATRAA
LVFLGASYLLAPVGGWLDVYLGRYRAVALSLLLYLAASGLLPATAFPDGRSSFCGEMPASPLGPACPSAGCPRSS
PSPYCAPVLYAGLLLLGLAASSVRSNLTSFGADQVMDLGRDATRRFFNWFYWSINLGAVLSLLVVAFIQQNISFLL
GYSIPVGCVGLAFFIFLFATPVFITKPPMGSQVSSMLKALQNCPCQLWQRHSARDRQCARVLADERSPOPGASPO
EDIANFQVLVKILPVMVTLVPYWMVYFQMQSTYVLQGLHLHIPNIFPANPANISVALRAQGSSYTIPEAWLLLANV
VVVLILVPLKDRLIDPLLRCKLLPSALQKMALGMFFGFTSVIVAGVLEMERLHYIHHNETVVSQQIGEVLYNAAPL
SIWWQIPQYLLIGISEIFASIPGLEFAYSEAPRSMQGAIMGIFFCLSGVGSLGSSLVALLSLPGGWLHCPKDFGN
INNCRMDLYFFLLAGIQAVTALLFVWIAGRYERASQGPASHSRFSRDRG

막횡단 도메인.

아미노산 35-55, 73-93, 98-118, 157-177, 199-219, 250-270, 341-361, 369-389, 408-428,
457-477, 499-519, 537-557

N-글리코실화 부위.

아미노산 61-64, 66-69, 178-181, 223-226, 356-359, 439-442

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 503-506

N-미리스토일화 부위.

아미노산 51-56, 90-95, 116-121, 147-152, 169-174, 209-214, 258-263, 365-370,
414-419, 479-484, 493-498, 497-502, 506-511, 531-536

POT 군.

아미노산 101-503

도면154

MWVNPPEVLLANALWITERANPYFILQRRKGHAGDGGGGGLAGLLVGTLDVVLDSARVAPYRILYQTPDSLIVYW
 TIACGGSRKEITEHWEWLEQNLLQTLSEIFENENDITTFVVRGKIQGIABEYNKINDVKEDDDTEKFKEAIVKFRHLF
 GMPEEEKLVNYISCSYWKGVPRQGWYLSINHLCFYSFLMGREAKLVIRWVDITQLEKNATLLLPDVIKVSTRSS
 EHFVSVFLNINETFKLMEQLANIAMRQLLDNEGFEQDRSLPKLKRKSPKKVSALKRDLARAKSERYRALFRLPKD
 EKLDGHTDCTLWTFPNKMHLGQMFVSTNYICFTSKEENLCSLIIPLEVTIVEKADSSSVLPSPLSISTRNRMTF
 LFANLKDRDFLVQRISDFLQQTTSKIYSDKEFAGSYNSDDEVYSRPSLSVSSSPQRSTSSDADGERQFNNGNSV
 PTATQTLMTMYRRRSPEEFNPKLAKEFLKEQAWKIHFAEYGGQICMYRTEKTRELVLKGIPESMRGELWLLLSGAI
 NEKATHPGYYEDLVEKSMGKYNLATEEIERDLHRSLEPHPAFQONEMGIAALRRVLTAYAFRPNIGYCQAMNIVTS
 VLLLYAKEEEAFWLLVALCERMLPDYINTRVVGALVDQGVFEELARDYVPLQYDCMQDLGVISTISLSWFLTLFLS
 VMPFESAVVVDCFFYEGIKVIFQLALAVLDANVDKLLNCKDDGEAMTVLGRYLDVVTNKDSTLPPPHLHSLSD
 DVEPEYPEVDIFRLIRTSYEKFGTIRADLIEQMRFKQRLKVIQTLEDTTKRNVRTIVTETSFTIDELEBLYALFKA
 EHLTSCYWGSSNALDRHDPSPLEQYRIDFEQFGMFFALLFPWACGTHSDVLSARLFQLLDENGDSLINFREBV
 SGLSAAACHGDLTEKLLKLYKMHVLEPESSDQDEPDSAFEATQYFFEDITPECTHVVLGDSRSKQGADDFVTVSLK
 PDKGKRANSQENRNYLRWTPENKSKNAKDLPKLNQGGFIELCKTMYNMFSEDPNEQELYHATAAVTSLLEIG
 EVGKLFVAQPAKEGGSGSGSPSCHQGIQGVLPKKGPGQPYVVESVEPLPASLAPDSEHSLGGQMEDIKLEDSSP
 RDNGACSSMLISDDTKDDSSMSSYSVLSAGSHEEDKLHCEDIGEDTVLVRSGQGTALPRSTSLDRDWAITFEQF
 LASLLTEPALVKYFDKPVCMARITSAKNIRMMGKPLTSASDYEISAMSG

막횡단 도메인.

아미노산 35-55, 669-689

N-글리코실화 부위.

아미노산 212-215, 239-242, 417-420, 1011-1014

글리코사미노글리칸 부착 부위.

아미노산 1192-1195

cAMP- 및 cGMP- 의존성 단백질 키나제 인산화 부위.

아미노산 272-275, 277-280, 468-471

N-미리스토일화 부위.

아미노산 36-41, 37-42, 39-44, 40-45, 44-49, 414-419, 497-502, 515-520, 668-673,
 782-787, 845-850, 846-851, 914-919, 977-982, 1078-1083, 1079-1084, 1082-1087,
 1144-1149, 1193-1198

아미드화 부위.

아미노산 991-994

TBC 도메인.

아미노산 512-724

S-100/ICaBP 유형 칼슘.

아미노산 891-911

- <110> Cairns, Belinda
- Chen, Ruihuan
- Frantz, Gretchen
- Hillan, Kenneth J.
- Koeppen, Hartmut
- Phillips, Heidi S.
- Polakis, Paul
- Spencer, Susan D.
- Smith, Victoria
- Williams, P. Mickey
- Wu, Thomas D.

Zhang, Zemin

<120> Compositions and Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumor

<130> P5001R1 US

<140> US 10/177,488

<141> 2002-06-19

<150> US 60/299,500

<151> 2001-06-20

<150> US 60/300,880

<151> 2001-06-25

<150> US 60/301,880

<151> 2001-06-29

<150> US 60/304,813

<151> 2001-07-11

<150> US 60/312,312

<151> 2001-08-13

<150> US 60/314,280

<151> 2001-08-22

<150> US 60/339,227

<151> 2001-10-19

<150> US 60/323,268

<151> 2001-09-18

<150> US 60/336,827

<151> 2001-11-07

<150> US 60/378,885

<151> 2002-05-08

<150> US 60/366,869

<151> 2002-03-20

<160> 154

<210> 1

<211> 1039

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 1

ccaagaattc ggcacgaggg tgacccggac agctgtcctc tctgacacca 50

ccccggcctg cctctttggt gccatgagag ctgcctacct cttcctgcta 100
 ttctgcctg caggcttgct ggctcagggc cagtatgacc tggacccgct 150
 gccgccgttc cctgaccacg tccagtacac ccactatagc gaccagatcg 200
 acaaccaga ctactatgat tatcaagagg tgactcctcg gccctccgag 250
 gaacagttcc agttccagtc ccagcagcaa gtccaacagg aagtcattcc 300
 agccccaacc ccagaaccag gaaatgcaga gctggagccc acagagcctg 350
 ggctcttga ctgccgtgag gaacagtacc cgtgcacccg cctctactcc 400
 atacacaggc cttgcaaaca gtgtctcaac gaggtctgct tctacagcct 450
 ccgccgtgtg tacgtcatta acaaggagat ctgtgttcgt acagtgtgtg 500
 cccacgagga gtcctccga gctgacctct gtcgggacaa gttctccaaa 550
 tgtggcgtga tggccagcag cggcctgtgc caatccgtgg cggcctcctg 600
 tgccaggagc tgtgggagct gctaggggtg tgctggcatc ctgagtcctg 650
 gccctcctgg gatctggggc cctcgggccc tgccctgacct ggtgcttttt 700
 tccccatccc catgttcctt ttattctgta aaaagttagt ggactgcagc 750
 cctggggggtt gcaggctgcg gtgcctcagg cccctccttc agcctgtggc 800
 cacctctggg gcacgatggg ggctccccac tgcccagtct gccctcggg 850
 ttgggggagt atcccaggcc tctctgtggg acctgggccc ctgacgggcc 900
 ttctcagccc gttttgagga cagacagtcc cccgaggtag gctacatccc 950
 cccaccccag ctggtctgct tggatttctt acagcccccg tgggcatgga 1000
 ccacctttat ttatacaaaa attaaaaaca agtttttac 1039

<210> 2

<211> 5062

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 2

cactaacgct cttcctagtc cccgggcca ctcggacagt ttgctcattt 50
 attgcaacgg tcaaggctgg cttgtgccag aacggcgcgc gcgcgacgca 100
 cgcacacaca cggggggaaa cttttttaa aatgaaaggc tagaagagct 150

cagcggcggc gcgggccgtg cgcgagggct ccggagctga ctcgccgagg 200
 caggaaatcc ctccggtcgc gacgcccggc cccgctcggc gcccgctggg 250
 gatggtgcag cgctcgccgc cgggcccggag agctgctgca ctgaaggccg 300
 gcgacgatgg cagcgcgccc gctgcccgtg tccccgccc gcgccctcct 350
 gctcgccctg gccggtgctc tgctcgcgcc ctgcgaggcc cgaggggtga 400
 gcttatggaa cgaaggaaga gctgatgaag ttgtcagtgc ctctgttcgg 450
 agtggggacc tctggatccc agtgaagagc ttcgactcca agaatcatcc 500
 agaagtgctg aatattcgac tacaacggga aagcaaagaa ctgatcataa 550
 atctggaaaag aatgaaggt ctcatcgcca gcagtttcac ggaaaccac 600
 tatctgcaag acggtactga tgtctccctc gctcgaaatt acacggtaat 650
 tctgggtcac tgttactacc atggacatgt acggggatat tctgattcag 700
 cagtcagtct cagcacgtgt tctggtctca ggggacttat tgtgtttgaa 750
 aatgaaagct atgtcttaga accaatgaaa agtgcaacca acagatacaa 800
 actcttccca gcgaagaagc tgaaaagcgt ccggggatca tgtggatcac 850
 atcacaacac accaaacctc gctgcaaaga atgtgtttcc accacctct 900
 cagacatggg caagaaggca taaaagagag accctcaagg caactaagta 950
 tgtggagctg gtgatcgtgg cagacaaccg agagtttcag aggcaaggaa 1000
 aagatctgga aaaagttaag cagcgattaa tagagattgc taatcacgtt 1050
 gacaagtttt acagaccact gaacattcgg atcgtgttgg taggcgtgga 1100
 agtgtggaat gacatggaca aatgctctgt aagtcaggac ccattcacca 1150
 gcctccatga atttctggac tggaggaaga tgaagcttct acctcgcaa 1200
 tcccatgaca atgcccagct tgtcagtggg gtttatttcc aagggaccac 1250
 catcggcatg gccccaatca tgagcatgtg cacggcagac cagtctgggg 1300
 gaattgtcat ggaccattca gacaatcccc ttggtgcagc cgtgaccctg 1350
 gcacatgagc tgggccacaa tttcgggatg aatcatgaca cactggacag 1400
 gggctgtagc tgtcaaatgg cggttgagaa aggaggctgc atcatgaacg 1450

ctccaccgg gtaccattt cccatggtgt tcagcagttg cagcaggaag 1500
 gacttggaga ccagcctgga gaaaggaatg ggggtgtgcc tgtttaacct 1550
 gccggaagtc agggagtctt tcgggggcca gaagtgtggg aacagatttg 1600
 tggaagaagg agaggagtgt gactgtgggg agccagagga atgtatgaat 1650
 cgctgctgca atgccaccac ctgtaccctg aagccggacg ctgtgtgctc 1700
 acatgggctg tgctgtgaag actgccagct gaagcctgca ggaacagcgt 1750
 gcagggactc cagcaactcc tgtgacctcc cagagttctg cacaggggccc 1800
 agccctcact gccagccaa cgtgtacctg cacgatgggc actcatgtca 1850
 ggatgtggac ggctactgct acaatggcat ctgccagact cacgagcagc 1900
 agtgtgtcac actctgggga ccaggtgcta aacctgcccc tgggatctgc 1950
 ttgagagag tcaattctgc aggtgatcct tatggcaact gtggcaaagt 2000
 ctgaagagt tcctttgcca aatgcgagat gagagatgct aatgtggaa 2050
 aatccagtg tcaaggaggt gccagccggc cagtcattgg taccaatgcc 2100
 gtttccatag aaacaaacat ccccctgcag caaggaggcc ggattctgtg 2150
 ccgggggacc cacgtgtact tgggcatga catgcccggc ccagggcttg 2200
 tgcttgacag cacaaagtgt gcagatggaa aaatctgcct gaatcgtcaa 2250
 tgtcaaaata ttagtgtctt tggggttcac gagtgtgcaa tgcagtgcc 2300
 cggcagagg gtgtgcaaca acaggaagaa ctgccactgc gaggccact 2350
 gggcacctcc cttctgtgac aagtttggct ttggaggaag cacagacagc 2400
 ggccccatcc ggcaagcaga taaccaaggt ttaaccatag gaattctggt 2450
 gaccatcctg tgtcttcttg ctgccggatt tgtggtttat ctcaaaagga 2500
 agaccttgat acgactgctg ttacaaata agaagaccac cattgaaaa 2550
 ctaaggtgtg tgcgcccttc ccggccacc cgtggcttcc aaccctgtca 2600
 ggctcacctc ggccacctg gaaaaggcct gatgaggaag ccgccagatt 2650
 cctaccacc gaaggacaat cccaggagat tgctgcagtg tcagaatgtt 2700
 gacatcagca gaccctcaa cggcctgaat gtcctcagc cccagtcaac 2750

tcagcgagtg cttcctcccc tccaccgggc cccacgtgca cctagcgtcc 2800
 ctgccagacc cctgccagcc aagcctgcac ttaggcaggc ccaggggacc 2850
 tgtaagccaa acccccctca gaagcctctg cctgcagatc ctctggccag 2900
 aacaactcgg ctcaactcatg ccttggccag gaccccagga caatgggaga 2950
 ctgggctccg cctggcacc ctcagacctg ctccacaata tccacaccaa 3000
 gtgccagat ccaccacac cgcctatatt aagtgagaag cgcacacctt 3050
 tttcaacag tgaagacaga agtttgact atctttcagc tccagttgga 3100
 gttttttgta ccaactttta ggattttttt taatgtttaa aacatcatta 3150
 ctataagaac tttgagctac tgccgtcagt gctgtgctgt gctatggtgc 3200
 tctgtctact tgacaggtta cttgtaaatt attaatttat gcagaatggt 3250
 gattacagtg cagtgcgctg tagtaggcat ttttaccatc actgagtttt 3300
 ccatggcagg aaggcttggt gtgcttttag tatttttagtg aacttgaat 3350
 atcctgcttg atgggattct ggacaggatg tgtttgcttt ctgatcaagg 3400
 ccttattgga aagcagtccc ccaactaccc ccagctgtgc ttatggtacc 3450
 agatgcagct caagagatcc caagtagaat ctcagttgat tttctggatt 3500
 ccccatctca ggccagagcc aaggggcttc aggtccaggc tgtgtttggc 3550
 tttcagggag gccctgtgcc ccttgacaac tggcaggcag gctcccaggg 3600
 acacctggga gaaatctggc ttctggccag gaagctttgg tgagaacctg 3650
 ggttcagac aggaatctta aggtgtagcc acaccaggat agagactgga 3700
 aactagaca agccagaact tgaccctgag ctgaccagcc gtgagcatgt 3750
 ttggaagggg tctgtagtgt cactcaaggc ggtgcttgat agaaatgcca 3800
 agcacttctt tttctcgctg tcctttctag agcactgcca ccagtaggtt 3850
 atttagcttg ggaaagggtg tgtttctgta agaaacctac tgcccaggca 3900
 ctgcaaaccg ccacctccct atactgcttg gagctgagca aatcaccaca 3950
 aactgtaata caatgatcct gtattcagac agatgaggac tttccatggg 4000
 accacaacta ttttcagatg tgaaccatta accagatcta gtcaatcaag 4050

tctgtttact gcaaggttca acttattaac aattaggcag actctttatg 4100
 cttgcaaaaa ctacaaccaa tggaatgtga tgttcatggg tatagttcat 4150
 gtctgctatc attattcgta gatattggac aaagaacctt ctctatgggg 4200
 catcctcttt ttccaacttg gctgcaggaa tctttaaaag atgcttttaa 4250
 cagagtctga acctatcttct taaacacttg caacctacct gttgagcatc 4300
 acagaatgtg ataaggaaat caacttgctt atcaacttcc taaatattat 4350
 gagatgtggc ttgggcagca tccccttgaa ctcttcactc ttcaaagcc 4400
 tgactagga gccatgtttc acaaggtctt taaagtgact aatggcatga 4450
 gaaatacaaa aatactcaga taaggtaaaa tgccatgatg cctctgtctt 4500
 ctggactggt tttcacatta gaagacaatt gacaacagtt acataattca 4550
 ctctgagtgt tttatgagaa agccttcttt tggggtaaac agttttccta 4600
 tgctttgaaa cagaaaaata tgtaccaaga atcttggttt gccttcaga 4650
 aaacaaaact gcatttctact ttcccgggtg tcccactgt atctaggcaa 4700
 catagtattc atgactatgg ataaactaaa cacgtgacac aaacacacac 4750
 aaaagggaac ccagctctaa tacattccaa ctogtatagc atgcatctgt 4800
 ttattctata gttattaagt tctttaaaat gtaaagccat gctggaaaat 4850
 aatactgctg agatacatac agaattactg taactgatta cacttggtaa 4900
 ttgtactaaa gccaaacata tatatactat taaaagggtt tacagaattt 4950
 tatggtgcat tacgtgggca ttgtcttttt agatgcccaa atccttagat 5000
 ctggcatggt agcccttctt ccaattataa gaggatatga accaaaaaaaa 5050
 aaaaaaaaaa aa 5062

<210> 3

<211> 1150

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 3

ggagtttcaa agaagcgcta gtaaggtctc tgagatcctt gcactagcta 50
 catcctcagg gtaggaggaa gatggcttcc agaagcatgc ggctgctcct 100

attgctgagc tgcctggcca aaacaggagt cctgggtgat atcatcatga 150
gaccagctg tgctcctgga tggttttacc acaagtccaa ttgctatggt 200
tacttcagga agctgaggaa ctgggtctgat gccgagctcg agtgtcagtc 250
ttacggaaac ggagcccacc tggcatctat cctgagttta aaggaagcca 300
gcacatagc agagtacata agtggctatc agagaagcca gccgatatgg 350
attggcctgc acgaccaca gaagaggcag cagtggcagt ggattgatgg 400
ggccatgtat ctgtacagat cctgggtctgg caagtccatg ggtgggaaca 450
agcactgtgc tgagattagc tccaataaca actttttaac ttggagcagc 500
aacgaatgca acaagcgcca acacttctg tgcaagtacc gaccatagag 550
caagaatcaa gattctgcta actcctgcac agccccgtcc tcttcctttc 600
tgctagcctg gctaaatctg ctcatattt cagaggggaa acctagcaaa 650
ctaagagtga taagggcctt actacactgg cttttttagg cttagagaca 700
gaaactttag cattggccca gtagtggctt ctagctctaa atgtttgcc 750
cgccatccct ttccacagta tccttcttcc ctctcccct gtctctggct 800
gtctcgagca gtctagaaga gtgcatctcc agcctatgaa acagctgggt 850
ctttggccat aagaagtaaa gatttgaaga cagaaggaag aaactcagga 900
gtaagcttct agacccttc agcttctaca cccttctgcc ctctctccat 950
tgctgcacc ccaccagc cactcaactc ctgcttgttt ttcctttggc 1000
cataggaag tttaccagta gaatccttgc taggttgatg tgggccatac 1050
attcctttaa taaaccattg tgtacataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1100
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1150

<210> 4
<211> 474
<212> DNA
<213> Homo Sapien

<400> 4
ggggagcaga gaggaggcaa tggccaccat ggagaacaag gtgatctgcg 50
ccctggctct ggtgtccatg ctggccctcg gcaccctggc cgaggcccag 100

acagagacgt gtacagtggc cccccgtgaa agacagaatt gtggttttcc 150
 tgggtgcacg ccctcccagt gtgcaaataa gggctgctgt ttcgacgaca 200
 ccgttcgtgg ggtccccctgg tgctttctatc ctaataccat cgacgtccct 250
 ccagaagagg agtgtgaatt ttagacactt ctgcagggat ctgcctgcat 300
 cctgacgcgg tgccatcccc agcacgggta ttagtcccag agctcggctg 350
 ccacctccac cggacacctc agacacgctt ctgcagctgt gcctcggctc 400
 acaacacaga ttgactgctc tgactttgac tactcaaaat tggcctaaaa 450
 attaaaagag ctcgatatta aaaa 474

<210> 5

<211> 3226

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 5

aatccatctg agaatatgct gccacaaata ccctttttgc tgctagtatc 50
 cttgaacttg gttcatggag tgttttacgc tgaacgatac caaacgccca 100
 caggcataaa aggcccacta cccaacacca agacacagtt cttcattccc 150
 tacaccataa agagtaaagg tatagcagta agaggagagc aaggactcc 200
 tgggccacca ggccctgctg gacctcgagg gcaccaggt ccttctggac 250
 caccaggaaa accaggctac ggaagtctg gactccaagg agagccaggg 300
 ttgccaggac caccgggacc atcagctgta gggaaaccag gtgtgccagg 350
 actcccagga aaaccaggag agagaggacc atatggacca aaaggagatg 400
 ttggaccagc tggcctacca ggaccccggg gccaccagg accacctgga 450
 atccctggac cggctggaat ttctgtgcca ggaaaacctg gacaacaggg 500
 acccacagga gccccaggac ccaggggctt tcctggagaa aagggtgcac 550
 caggagtccc tggtatgaat ggacagaaag gggaaatggg atatggtgct 600
 cctggtcgtc caggtgagag gggctctcca ggcctcagg gtcccacagg 650
 accatctggc cctcctggag tgggaaaaag aggtgaaaat ggggttccag 700
 gacagccagg catcaaaggat gatagaggtt ttccgggaga aatgggacca 750

attgcccac caggtcccca aggccctcct ggggaacgag ggccagaagg 800
 cattgaaag ccaggagctg ctggagcccc aggccagcca gggattccag 850
 gaacaaaagg tctccctggg gctccaggaa tagctgggcc cccagggcct 900
 cctggctttg gaaaccagg cttgccaggc ctgaaggag aaagaggacc 950
 tgctggcctt cctgggggtc caggtgcca aggggaaca gggccagcag 1000
 gtcttctgg gaagccagg ctgactggac ccctgggaa tatgggacct 1050
 caaggaccaa aagcatccc gggtagccat ggtctcccag gccctaaagg 1100
 tgagacagg ccagctgggc ctgcaggata ccctggggct aagggtgaaa 1150
 ggggttcccc tgggtcagat ggaaaaccag ggtaccagg aaaaccagg 1200
 ctgatggtc ctaaggtaa cccagggtta ccagggtcaa aaggatgatcc 1250
 tggagtggga ggacctcctg gtctcccagg ccctgtgggc ccagcaggag 1300
 caaaggaat gcccgacac aatggagagg ctggccaag aggtgccct 1350
 ggaataccag gtactagagg ccctattggg ccaccaggca ttccaggatt 1400
 ccctgggtct aaaggggatc caggaagtcc cggctcctct ggcccagctg 1450
 gcatagcaac taaggcctc aatggacca ccgggccacc agggcctcca 1500
 ggtccaagag gccctctgg agagcctggg cttccagggc cccctgggcc 1550
 tccaggccca ccaggtaag cagtcatgcc tgagggtttt ataaaggcag 1600
 gccaaaggcc cagtctttct gggaccctc ttgttagtgc caaccagggg 1650
 gtaacaggaa tgctgtgtc tgcttttact gttattctct ccaaagctta 1700
 ccagcaata ggaactccca taccatttga taaaattttg tataacaggc 1750
 aacagcatta tgaccaagag actggaatct ttacttgtca gataccagga 1800
 atatactatt tttcatacca cgtgcatgtg aaagggactc atgtttgggt 1850
 aggcctgtat aagaatggca cccctgtaat gtacacctat gatgaataca 1900
 ccaaaggcta cctggatcag gcttcaggga gtgccatcat cgatctcaca 1950
 gaaaatgacc aggtgtggct ccagcttccc aatgccgagt caaatggcct 2000
 atactcctct gagtatgtcc actcctcttt ctcaggattc ctagtggctc 2050

caatgtgagt acaccccaca gagctaactt aaatcttgtg ctagaaaaag 2100
 cattctctaa ctctaccca ccctacaaaa tgcatatgga ggtaggctga 2150
 aaagaatgta atttttatft tctgaaatac agatttgagc tatcagacca 2200
 acaaaccttc ccctgaaaa gtgagcagca acgtaaaaac gtatgtgaag 2250
 cctctcttga atttctagtt agcaatctta aggctcttta aggttttctc 2300
 caatattaaa aaatatcacc aaagaagtcc tgctatgtta aaaacaaca 2350
 acaaaaaaca aagcaacaaa aaaaaaaatt aaaaaaaaaa acagaaatag 2400
 agctctaagt tatgtgaaat ttgatttgag aaactcggca tttccttttt 2450
 aaaaaagcct gtttctaact atgaatatga gaacttctag gaaacatcca 2500
 ggaggtatca tataactttg tagaacttaa atacttgaat attcaaattt 2550
 aaaagacact gtatccccta aaatatttct gatggtgcac tactctgagg 2600
 cctgtatggc ccctttcatc aatatctatt caaatataca ggtgcatata 2650
 tacttgtaa agctcttata taaaaaagcc ccaaatatt gaagtccatc 2700
 tgaaatgcaa ggtgctttca tcaatgaacc ttttcaaac ttttctatga 2750
 ttgcagagaa gctttttata taccagcat aacttgaaa caggatctg 2800
 acctattctt atttagttaa cacaagtgtg attaatttga tttctttaat 2850
 tccttattga atcttatgtg atatgatftt ctggatttac agaacattag 2900
 cacatgtacc ttgtgcctcc cattcaagtg aagttataat ttacactgag 2950
 ggtttcaaaa ttcgactaga agtggagata tattatfttat ttatgcactg 3000
 tactgtatft ttatattgct gtttaaaact ttttaagctgt gcctcactta 3050
 ttaaagcaca aaatgfttta cctactcctt atttacgaca caataaaata 3100
 acatcaatag atfttttaggc tgaattaatt tgaaagcagc aatttgctgt 3150
 tctcaacat tctttcaagg cttttcattc gacacaataa aataacatca 3200
 atagatfttt agggatgggt ggcttt 3226

<210> 6
 <211> 1750
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 6

catgccgctg ccgccgctgc tgctgttgct cctggcggcg ccttggggac 50
 gggcagttcc ctgtgtctct ggtggtttgc ctaaactgc aaacatcacc 100
 ttcttatcca tcaacatgaa gaatgtccta caatggactc caccagaggg 150
 tcttcaagga gttaaagtta cttacactgt gcagtatttc atatatgggc 200
 aaaagaaatg gctgaataaa tcagaatgca gaaatatcaa tagaacctac 250
 tgtgatcttt ctgctgaaac ttctgactac gaacaccagt attatgcca 300
 agttaaggcc atttggggaa caaagtgttc caaatgggct gaaagtggac 350
 ggttctatcc ttttttagaa acacaaattg gccaccaga ggtggcactg 400
 actacagatg agaagtccat ttctgttgtc ctgacagctc cagagaagtg 450
 gaagagaaat ccagaagacc ttctgtttc catgcaaca atatactcca 500
 atctgaagta taacgtgtct gtgttgaata ctaaatacaa cagaacgtgg 550
 tcccagtgtg tgaccaacca cacgctgggtg ctcacctggc tggagccgaa 600
 cactctttac tgcgtacacg tggagtcctt cgtcccaggg ccccctcgcc 650
 gtgctcagcc ttctgagaag cagtgtgcca ggactttgaa agatcaatca 700
 tcagagtcca aggctaaaat catcttctgg tatgttttgc ccatatctat 750
 taccgtgttt cttttttctg tgatgggcta ttccatctac cgatatatcc 800
 acgttggcaa agagaaacac ccagcaaatt tgatthttgat ttatggaaat 850
 gaatttgaca aaagattctt tgtgcctgct gaaaaaatcg tgattaactt 900
 tatcacctc aatatctcgg atgattctaa aatttctcat caggatatga 950
 gtttactggg aaaaagcagt gatgtatcca gccttaatga tcctcagccc 1000
 agcgggaacc tgaggcccc tcaggaggaa gaggaggtga aacatttagg 1050
 gtatgcttcg catttgatgg aaatthtttg tgactctgaa gaaaacacgg 1100
 aaggacttc tctcaccag caagagtccc tcagcagaac aatacccccg 1150
 gataaaacag tcattgaata tgaatatgat gtcagaacca ctgacatttg 1200
 tgcggggcct gaagagcagg agctcagttt gcaggaggag gtgtccacac 1250

aaggaacatt attggagtcg caggcagcgt tggcagtctt gggcccgcaa 1300
 acgttacagt actcatacac ccctcagctc caagacttag accccctggc 1350
 gcaggagcac acagactcgg aggagggggc ggaggaagag ccatcgacga 1400
 ccctggtcga ctgggatccc caaactggca ggctgtgtat tccttcgctg 1450
 tccagcttcg accaggattc agagggctgc gagccttctg agggggatgg 1500
 gctcggagag gaggtcttc tatctagact ctatgaggag cgggtccag 1550
 acaggccacc aggagaaaat gaaacctatc tcatgcaatt catggaggaa 1600
 tgggggttat atgtgcagat ggaaaactga tgccaacact tccttttgcc 1650
 tttgtttcc tgtgcaaaca agtgagtcac ccctttgatc ccagccataa 1700
 agtacctggg atgaaagaag ttttttccag tttgtcagtg tctgtgagaa 1750

<210> 7

<211> 1841

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 7

agcgggctg ggactgagca gtctgctgcc ccccgacatg tgaccagcc 50
 ccgccgccca tgcgggctcc cgcccgcccg gcctgoggc cgctgccgct 100
 gccgccgctg ctgctgttgc tcctggcggc gccttgggga cgggcagttc 150
 cctgtgtctc tgggtggttg cctaaacctg caaacatcac cttcttatcc 200
 atcaacatga agaatgtcct acaatggact ccaccagagg gtcttcaagg 250
 agttaaagtt acttacctg tgcagtatct catatatggg caaaagaaat 300
 ggctgaataa atcagaatgc agaaatatca atagaaccta ctgtgatctt 350
 tctgctgaaa cttctgacta cgaacaccag tattatgcca aagttaaggc 400
 catttgggga acaaagtgtt ccaaattggc tgaaagtgga cggttctatc 450
 cttttttaga aacacaaatt ggcccaccag aggtggcact gactacagat 500
 gagaagtcca tttctgttgt cctgacagct ccagagaagt ggaagagaaa 550
 tccagaagac cttcctgttt ccatgcaaca aatatactcc aatctgaagt 600
 ataactgtc tgtgttgaat actaaatcaa acagaactgt gtcccagtgt 650

gtgaccaacc acacgctggg gctcacctgg ctggagccga acactcttta 700
 ctgcgtaac gtggagtcc tegtcccagg gcccctcgc cgtgctcagc 750
 cttctgagaa gcagtgtgcc aggactttga aagatcaatc atcagagttc 800
 aaggctaaaa tcatcttctg gtatgttttg cccatatcta ttaccgtggt 850
 tcttttttct gtgatgggct attccatcta ccgatatac cacgttggca 900
 aagagaaaca cccagcaaat ttgattttga tttatggaaa tgaatttgac 950
 aaaagattct ttgtgcctgc tgaaaaaatc gtgattaact ttatcacct 1000
 caatatctcg gatgattcta aaatttctca tcaggatag agtttactgg 1050
 gaaaaagcag tgatgtatcc agccttaatg atcctcagcc cagcgggaac 1100
 ctgaggcccc ctcaggagga agaggagggtg aaacatttag ggtatgcttc 1150
 gcatttgatg gaaatttttt gtgactctga agaaaacacg gaaggacttt 1200
 ctctcaccca gcaagagtcc ctcagcagaa caatacccc ggataaaaca 1250
 gtcattgaat atgaatatga tgtcagaacc actgacattt gtgcggggcc 1300
 tgaagagcag gagctcagtt tgcaggagga ggtgtccaca caaggaacat 1350
 tattggagtc gcaggcagcg ttggcagtct tgggcccgc aacgttacag 1400
 tactcataca cccctcagct ccaagactta gaccccctgg cgcaggagca 1450
 cacagactcg gaggaggggc cggaggaaga gccatgacg accctggctg 1500
 actgggatcc ccaaactggc aggctgtgta ttccttcgct gtccagcttc 1550
 gaccaggatt cagagggctg cgagccttct gagggggatg ggctcggaga 1600
 ggagggctct ctatctagac tctatgagga gccggctcca gacaggccac 1650
 caggagaaaa tgaaacctat ctcatgcaat tcatggagga atgggggtta 1700
 tatgtgcaga tggaaaactg atgccaacac ttccttttgc cttttgtttc 1750
 ctgtgcaaac aagtgagtca cccctttgat cccagccata aagtacctgg 1800
 gatgaaagaa gttttttcca gtttgtcagt gtctgtgaga a 1841

<210> 8
 <211> 536
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 8
 gcttggctcta gtgccattt actctggact ccgatggct gccgcacgcc 50
 tctgcctctc cctgctgctc ctgtccacct gcgtggctct gttactacag 100
 ccactgctgg gtgccaggg agccccactg gagccagtgt acccagggga 150
 caatgccaca ccagagcaga tggcccagta tgcagctgat ctccgtagat 200
 acatcaacat gctgaccagg cctaggtatg ggaaaagaca caaagaggac 250
 acgctggcct tctcggagtg ggggtccccg catgctgctg tccccagggga 300
 gctcagcccc ctggacttat aatgccacct tctgtctcct acgactccat 350
 gagcagcgcc agcccagctc tcccctctgc acccttggt ctggccaaag 400
 cttgctccct gctcccacac aggctcaata aagcaagtca aagccaaaaa 450
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 500
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 536

<210> 9
 <211> 2588
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<220>
 <221> unsure
 <222> 1940
 <223> unknown base

<400> 9
 gaaggacagc agggccaaca gtcacagcag ccctgaccag agcattcctg 50
 gagtcaagc tcctctacaa agaggtggac agagaagaca gcagagacca 100
 tgggaccccc ctgagcccct ccctgcagat tgcattgtccc ctggaaggag 150
 gtctgctca cagcctcact tctaaccttc tggaaccac ccaccactgc 200
 caagctcact attgaatcca cgccgttcaa tgtcgcagag ggaaggagg 250
 ttcttctact cgcccacaac ctgccccaga atcgtattgg ttacagctgg 300
 taaaaggcg aaagagtgga tggcaacagt ctaattgtag gatattgta 350
 aggaactcaa caagctaccc cagggccccg atacagtggg cgagagacaa 400
 tatacccaa tgcattcctg ctgatccaga acgtcaccca gaatgacaca 450

ggattctata ccctacaagt cataaagtca gatcttgtga atgaagaagc 500
 aaccggacag ttccatgtat acccggagct gccaagccc tccatctcca 550
 gcaacaactc caacccccgtg gaggacaagg atgctgtggc cttcacctgt 600
 gaacctgagg ttcagaacac aacctacctg tgggtgggtaa atggtcagag 650
 cctccccgtc agtcccaggc tgcagctgtc caatggcaac atgaccctca 700
 ctctactcag cgtaaaaagg aacgatgcag gatcctatga atgtgaaata 750
 cagaaccag cgagtgccaa ccgcagtgac ccagtcaccc tgaatgtcct 800
 ctatggccca gatggcccca ccatttcccc ctcaaaggcc aattaccgtc 850
 caggggaaaa tctgaacctc tcctgccacg cagcctctaa cccacctgca 900
 cagtactctt ggtttatcaa tgggacgttc cagcaatcca cacaagagct 950
 ctttatcccc aacatcactg tgaataatag cggatcctat atgtgccaag 1000
 ccataactc agccactggc ctcaatagga ccacagtcac gatgatcaca 1050
 gtctctggaa gtgctcctgt cctctcagct gtggccaccg tcggcatcac 1100
 gattggagtg ctggccaggg tggctctgat atagcagccc tgggtgtattt 1150
 tcgatatttc aggaagactg gcagattgga ccagaccctg aattcttcta 1200
 gctcctcaa tcccatttta tcccatggaa ccaactaaaa caaggtctgc 1250
 tctgctcctg aagccctata tgctggagat ggacaactca atgaaaattt 1300
 aaagggaaaa ccctcaggcc tgaggtgtgt gccactcaga gacttcacct 1350
 aactagagac aggcaaaactg caaacctatgg tgagaaattg acgacttcac 1400
 actatggaca gcttttccca agatgtcaaa acaagactcc tcatcatgat 1450
 aaggctctta ccccctttta atttgtcctt gcttatgcct gcctctttcg 1500
 cttggcagga tgatgctgtc attagtattt cacaagaagt agcttcagag 1550
 ggtaacttaa cagagtatca gatctatctt gtcaatccca acgttttaca 1600
 taaaataaga gatcctttag tgcaccagc gactgacatt agcagcatct 1650
 ttaacacagc cgtgtgttca aatgtacagt ggtccttttc agagttggac 1700
 ttctagactc acctgttctc actccctggt ttaattcaac ccagccatgc 1750

aatgccaaat aatagaattg ctccctacca gctgaacagg gaggagtctg 1800
 tgcagtttct gacacttggt gttgaacatg gctaaataca atgggtatcg 1850
 ctgagactaa gttgtagaaa ttaacaaatg tgctgcttgg ttaaaatggc 1900
 tacactcatc tgactcattc tttattctat tttagttggn ttgtatcttg 1950
 cctaaggtgc gtagtccaac tcttgggtatt accctcctaa tagtcatact 2000
 agtagtcata ctccctggtg tagtgtattc tctaaaagct ttaaagtctt 2050
 gcatgcagcc agccatcaaa tagtgaatgg tctctctttg gctggaatta 2100
 caaaactcag agaaatgtgt catcaggaga acatcataac ccatgaagga 2150
 taaaagcccc aatgggtggt aactgataat agcactaatg ctttaagatt 2200
 tggtcacact ctcacctagg tgagcgcatt gagccagtgg tgcataaatg 2250
 ctacatactc caactgaaat gttaaggaag aagatagatc caattaaaaa 2300
 aaattaaaac caatttaaaa aaaaaaagaa cacaggagat tccagtctac 2350
 ttgagttagc ataatacaga agtcccctct actttaactt ttacaaaaaa 2400
 gtaacctgaa ctaatctgat gttaaccaat gtatttattt ctgtggttct 2450
 gtttccttgt tccaatttga caaaaccac tgttcttgta ttgtattgcc 2500
 cagggggagc tatcactgta cttgtagagt ggtgctgctt taattcataa 2550
 atcacaaata aaagccaatt agctctaaaa aaaaaaaaa 2588

<210> 10

<211> 3963

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 10

gacctggggg ggcgagggcc ccccaaactc agttcggatc ctacccgagt 50
 gaggcggcgc catggagctc cgggtgctgc tctgctgggc ttcgttggcc 100
 gcagctttgg aagagaccct gctgaacaca aaattggaaa ctgctgatct 150
 gaagtgggtg acattccctc aggtggacgg gcagtgggag gaactgagcg 200
 gcctggatga ggaacagcac agcgtgcgca cctacgaagt gtgtgacgtg 250
 cagcgtgccc cgggccaggc ccaactggctt cgcacagggt ggggtcccacg 300

gcggggcgcc gtccacgtgt acgccacgct gcgcttcacc atgctcgagt 350
 gcctgtccct gcctcgggct gggcgctcct gcaaggagac cttcacgctc 400
 ttctactatg agagcgatgc ggacacggcc acggccctca cgccagcctg 450
 gatggagaac ccctacatca aggtggacac ggtggccgcg gagcatctca 500
 cccggaagcg ccctggggcc gagggcaccg ggaaggtgaa tgtcaagacg 550
 ctgcgtctgg gaccgctcag caaggctggc ttctacctgg cttccagga 600
 ccaggggtgcc tgcattggccc tgctatccct gcacctcttc taaaaaagt 650
 gcgcccagct gactgtgaac ctgactcgat tcccggagac tgtgcctcgg 700
 gagctggttg tgcccgtggc cggtagctgc gtggtggatg ccgtccccgc 750
 ccctggcccc agcccagcc tctactgccc tgaggatggc cagtgggccc 800
 aacagccggt cacgggctgc agctgtgctc cggggttcga ggcagctgag 850
 ggaacacca agtgccgagc ctgtgcccag ggcaccttca agcccctgctc 900
 aggagaaggg tcctgccagc catgcccagc caatagccac tctaacacca 950
 ttgatcagc cgtctgccag tgccgcgtcg ggtacttccg ggcacgcaca 1000
 gacccccggg gtgcaccctg caccaccctt ccttgggctc cgcggagcgt 1050
 ggtttcccgc ctgaacggct cctccctgca cctggaatgg agtgcccccc 1100
 tggagtctgg tggccgagag gacctacct acgcccctcg ctgccgggag 1150
 tgccgaccgg gaggtcctg tgcgccctgc gggggagacc tgacttttga 1200
 ccccggcccc cgggacctgg ttgagccctg ggtggtggtt cgagggctac 1250
 gtctgactt cacctatacc tttgaggtca ctgcattgaa cggggtatcc 1300
 tccttagcca cggggcccgt cccatttgag cctgtcaatg tcaccactga 1350
 ccgagaggta cctcctgcag tgtctgacat ccgggtgacg cggtcctcac 1400
 ccagcagctt gagcctggcc tgggctgttc cccgggcacc cagtggggct 1450
 gtgctggact acgaggtcaa ataccatgag aagggcgccg aggggtcccag 1500
 cagcgtgcgg ttccctgaaga cgtcagaaaa cggggcagag ctgcgggggc 1550
 tgaagcgggg agccagctac ctggtgcagg tacgggcgcg ctctgaggcc 1600

ggctacgggc ccttcggcca ggaacatcac agccagaccc aactggatga 1650
 gagcgagggc tggcgggagc agctggccct gattgcgggc acggcagtcg 1700
 tgggtgtggt cctggtcctg gtggtcattg tggtcgcagt tctctgcctc 1750
 aggaagcaga gcaatgggag agaagcagaa tattcggaca aacacggaca 1800
 gtatctcatc ggacatggta ctaaggctca catcgacccc ttcacttatg 1850
 aagaccctaa tgaggctgtg agggaatttg caaaagagat cgatgtctcc 1900
 tacgtcaaga ttgaagaggt gattggtgca ggtgagtttg gcgaggtgtg 1950
 tcgggggchg ctcaaggccc caggaagaa ggagagctgt gtggcaatca 2000
 agaccctgaa ggggtggctac acggagcggc agcggcgtga gtttctgagc 2050
 gaggcctcca tcatgggcca gttcgagcac cccaatatca tccgcctgga 2100
 gggcgtggtc accaacagca tgcccgtcat gattctcaca gagttcatgg 2150
 agaacggcgc cctggactcc ttctcgggc taaacgacgg acagttcaca 2200
 gtcatccagc tcgtgggcat gctgcggggc atcgccctcg gcacgaggta 2250
 ccttgccgag atgagctacg tccaccgaga cctggctgct cgcaacatcc 2300
 tagtcaacag caacctcgtc tgcaaagtgt ctgacttttg ctttcccga 2350
 ttctggagg agaactcttc cgatcccacc tacacgagct ccctgggagg 2400
 aaagattccc atccgatgga ctgccccgga ggccattgcc ttccggaagt 2450
 tcacttccgc cagtgatgcc tggagttacg ggattgtgat gtgggaggtg 2500
 atgtcatttg gggagaggcc gtactgggac atgagcaatc aggacgtgat 2550
 caatgccatt gaacaggact accggctgcc cccgccccca gactgtcca 2600
 cctccctcca ccagctcatg ctggactggt ggcagaaaga ccggaatgcc 2650
 cggccccgct tccccagggt ggtcagcgcc ctggacaaga tgatccgga 2700
 ccccgccagc ctcaaaaatcg tggcccggga gaatggcggg gcctcacacc 2750
 ctctcctgga ccagcggcag cctcactact cagcttttg ctctgtggc 2800
 gagtggcttc gggccatcaa aatgggaaga tacgaagaaa gtttcgcagc 2850
 cgctggcttt ggctccttcg agctggtcag ccagatctct gctgaggacc 2900

tgctccgaat cggagtcact ctggcgggac accagaagaa aatcttggcc 2950
 agtgtccagc acatgaagtc ccaggccaag ccgggaaccc cgggtgggac 3000
 aggaggaccg gccccgcagt actgacctgc aggaactccc caccccaggg 3050
 acaccgcctc cccattttcc ggggcagagt ggggactcac agaggccccc 3100
 agccctgtgc cccgctggat tgcactttga gcccggtggg tgaggagtgt 3150
 gcaatttga gagacaggat ttgggggttc tgccataata ggaggggaaa 3200
 atccccccc agccacctcg gggaaactcca gaccaagggt gagggcgcct 3250
 ttccctcagg actgggtgtg accagaggaa aaggaagtgc ccaacatctc 3300
 ccagcctccc caggtgcccc cctcaccttg atgggtgcgt tcccgcagac 3350
 caaagagagt gtgactccct tgccagctcc agagtggggg ggctgtcca 3400
 gggggcaaga aggggtgtca gggcccagtg acaaaatcat tggggtttgt 3450
 agtcccaact tgctgctgtc accaccaaac tcaatcattt tttcccttg 3500
 taaatgcccc tccccagct gctgccttca tattgaagg ttttgagttt 3550
 tgtttttgtt ctttaatttt ctccccgttc cttttttgtt tcttcgtttt 3600
 gttttctac cgtccttgtc ataactttgt gttggagggg acctgtttca 3650
 ctatggcctc ctttgcccaa gttgaaacag gggcccatca tcatgtctgt 3700
 ttccagaaca gtgccttggc catcccacat ccccggaacc cgctgggac 3750
 cccaagctg tgtcctatga aggggtgtgg ggtgaggtag tgaaaagggc 3800
 ggtagtgtgt ggtggaaccc agaaacggac gccggtgctt ggaggggttc 3850
 ttaaattata tttaaaaaag taactttttg tataaataaa agaaaatggg 3900
 acgtgtccca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3950
 aaaaaaaaaa aga 3963

<210> 11

<211> 3476

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 11

gctctatgcc gcctaccttg ctctcgcgcg tgetgcccga gccgaagcag 50

agaaggcagc ggggtcccgtg accgtcccga gagccccgcg ctcccgacca 100
 gggggcgggg gcggccccgg ggagggcggg gcagggggcg ggggaagaaa 150
 gggggttttg tgtgcgcccg ggagggcgcg cgccctcttc cgaatgtcct 200
 gcggccccag cctctcctca cgctcgcgca gtctccgccc cagtctcagc 250
 tgcagctgca ggactgagcc gtgcaccccg aggagacccc cggaggaggc 300
 gacaaacttc gcagtgccgc gacccaaccc cagccctggg tagcctgcag 350
 catggcccag ctgttcctgc ccctgctggc agccctggtc ctggcccagg 400
 ctctgcagc tttagcagat gttctggaag gagacagctc agaggaccgc 450
 gcttttcgcg tgcgcatcgc gggcgacgcg ccaactgcagg gcgtgctcgg 500
 cggcgccctc accatccctt gccacgtcca ctacctgccc ccaccgccga 550
 gccgcccggc tgtgtctggc tctccgcggg tcaagtggac tttctgtcc 600
 cggggccggg aggcagaggt gctggtggcg cggggagtgc gcgtcaaggt 650
 gaacgaggcc taccggttcc gcgtggcaact gcctgcgtac ccagcgtcgc 700
 tcaccgacgt ctccctggcg ctgagcgagc tgcgccccaa cgactcaggt 750
 atctatcgt gtgaggtcca gcacggcacc gatgacagca gcgacgctgt 800
 ggaggtcaag gtcaaagggg tcgtctttct ctaccgagag ggctctgccc 850
 gctatgcttt ctcttttct ggggcccagg aggctgtgc ccgcattgga 900
 gccacatcg ccaccccgga gcagctctat gccgcctacc ttgggggcta 950
 tgagcaatgt gatgctggct ggctgtcgga tcagaccgtg aggtatccca 1000
 tccagacccc acgagaggcc tgttacggag acatggatgg cttccccggg 1050
 gtccggaact atggtgtggt ggaccggat gacctctatg atgtgtactg 1100
 ttatgctgaa gacctaaatg gagaactggt cctgggtgac cctccagaga 1150
 agctgacatt ggaggaagca cggcgtact gccaggagcg ggggtgcagag 1200
 attgccacca cgggccaact gtatgcagcc tgggatggtg gcctggacca 1250
 ctgcagccca ggggtggctag ctgatggcag tgtgcgctac cccatcgtca 1300
 caccagcca gcgctgtggt gggggcttgc ctggtgtcaa gactctcttc 1350

ctcttcccca accagactgg cttccccaat aagcacagcc gcttcaacgt 1400
 ctactgcttc cgagactcgg cccagccttc tgccatccct gaggcctcca 1450
 accagcctc caaccagcc tctgatggac tagaggctat cgtcacagtg 1500
 acagagacc tggaggaact gcagctgcct caggaagcca cagagagtga 1550
 atcccgtggg gccatctact ccatcccat catggaggac ggaggaggtg 1600
 gaagctccac tccagaagac ccagcagagg ccctaggac gtcctagaa 1650
 tttgaaacac aatccatggt accgcccacg gggttctcag aagaggaagg 1700
 taaggcattg gaggaagaag agaaatatga agatgaagaa gagaaagagg 1750
 aggaagaaga agaggaggag gtggaggatg aggctctgtg ggcatggccc 1800
 agcgagctca gcagcccggg ccctgaggcc tctctccca ctgagccagc 1850
 agcccaggag aagtcaactct cccaggcgcc agcaagggca gtctgcagc 1900
 ctggtgcatc accacttct gatggagagt cagaagcttc caggcctcca 1950
 aggtccatg gaccacctac tgagactctg cccactccca gggagaggaa 2000
 cctagcatcc ccatcacctt ccaactctggt tgaggcaaga gaggtggggg 2050
 aggcaactgg tggtcctgag ctatctgggg tcctctgagg agagagcgag 2100
 gagacaggaa gctccgaggg tgccccttcc ctgcttcag ccacacgggc 2150
 ccctgagggt accagggagc tggaggcccc ctctgaagat aattctggaa 2200
 gaactgcccc agcagggacc tcagtgcagg cccagccagt gctgcccact 2250
 gacagcgcca gccgagggtg agtggccgtg gtccccgcat caggtgactg 2300
 tgtccccagc cctgccaca atggtgggac atgcttgag gaggaggaag 2350
 gggccgctg cctatgtctg cctggctatg ggggggacct gtgcatggt 2400
 ggctccgct tctgcaacc cggtgggac gccttcagag gcgcctgcta 2450
 caagcacttt tccacacgaa ggagctggga ggaggcagag acccagtgcc 2500
 ggatgtacgg cgcgcatctg gccagcatca gcacaccga ggaacaggac 2550
 ttcacaaaca accggtaccg ggagtaccag tggatcggac tcaacgacag 2600
 gaccatcga ggcgacttct tgtggtcgga tggcgtcccc ctgctctatg 2650

agaactggaa ccctgggcag cctgacagct acttcctgtc tggagagaac 2700
 tgcgtggca tgggtggca tgatcaggga caatggagtg acgtgcctg 2750
 caactaccac ctgtcctaca cctgcaagat ggggctgggtg tcctgtgggc 2800
 cgccaccgga gctgccctg gctcaagtgt tcggccgccc acggctgcgc 2850
 tatgaggtgg aactgtgct tcgctaccgg tgccgggaag gactggccca 2900
 gcgcaatctg ccgctgatcc gatgccaaga gaacggtcgt tgggaggccc 2950
 cccagatctc ctgtgtgccc agaagacctg cccgagctct gcaccagag 3000
 gaggaccag aaggacgtca ggggaggcta ctgggacgct ggaaggcgt 3050
 gttgatcccc cctccagcc ccatgccagg tccctagggg gcaaggcctt 3100
 gaactgccc gccacagca ctgccctgtc acccaaattt tccctcacac 3150
 cttgcgctcc cgccaccaca ggaagtgaca acatgacgag ggggtgggtgct 3200
 ggagtccagg tgacagttcc tgaaggggct tctgggaaat acctaggagg 3250
 ctccagccca gcccaggccc tctcccccta ccctgggcac cagatcttcc 3300
 atcagggccg gagtaaatcc ctaagtgcct caactgcctt ctccctggca 3350
 gccatcttgt cccctctatt cctctaggga gcaactgtgcc cactctttct 3400
 gggttttcca agggaatggg cttgcaggat ggagtgtctg taaaatcaac 3450
 aggaaataaa actgtgtatg agccca 3476

<210> 12

<211> 2558

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 12

tgtggcactg cctgctgacc caaccccagc cctgggtagc ctgcagcatg 50
 gccagctgt tctgcccct gctggcagcc ctggctctgg ccaggtctcc 100
 tgcagcttta gcagatgttc tggaaggaga cagctcagag gaccgcgctt 150
 ttgcgctgcg catcgcgggc gacgcgccac tgcagggcgt gctcggcggc 200
 gccctacca tcccttgcca cgtccactac ctgoggccac cgccgagccg 250
 ccgggctgtg ctgggctctc cgcgggtcaa gtggactttc ctgtcccggg 300

gccgggaggc agaggtgctg gtggcgcggg gagtgcgct caaggtgaac 350
 gaggcctacc ggttccgctg ggcactgcct gcgtaccag cgctcgctcac 400
 cgacgtctcc ctggcgctga gcgagctgcg ccccaacgac tcaggtatct 450
 atcgctgtga ggtccagcac ggcacgatg acagcagcga cgctgtggag 500
 gtcaaggtca aaggggtcgt ctttctctac cgagagggct ctgcccgcta 550
 tgctttctcc ttttctgggg cccaggaggc ctgtgcccgc attggagccc 600
 acatcgccac cccggagcag ctctatgccg cctaccttgg gggctatgag 650
 caatgtgatg ctggctggct gtcggatcag accgtgaggt atcccatcca 700
 gacccacga gaggcctggt acggagacat ggatggcttc cccggggctc 750
 ggaactatgg tgtggtggac ccggatgacc tctatgatgt gtactgttat 800
 gctgaagacc taaatggaga attgttctg ggtgaccctc cagagaagct 850
 gacattggag gaagcacggg cgtactgcca ggagcggggg gcagagattg 900
 ccaccacggg ccaactgtat gcagcctggg atggtggcct ggaccactgc 950
 agcccagggt ggctagctga tggcagtgtg cgctaccca tcgtcacacc 1000
 cagccagcgc tgtggtgggg gcttgccctg tgtcaagact ctcttctct 1050
 tcccaacca gactggcttc cccaataagc acagccgctt caacgtctac 1100
 tgcttccgag actcggccca gccttctgcc atccctgagg cctccaacc 1150
 agcctccaac ccagcctctg atggactaga ggctatcgtc acagtgacag 1200
 agaccctgga ggaactgcag ctgcctcagg aagccacaga gagtgaatcc 1250
 cgtggggcca tctactccat ccccatcatg gaggacggag gaggtggaag 1300
 ctccactcca gaagaccag cagaggcccc taggacgctc ctagaatttg 1350
 aaacacaatc catggtaccg cccacggggg tctcagaaga ggaaggtaag 1400
 gcattggagg aagaagagaa atatgaagat gaagaagaga aagaggagga 1450
 agaagaagag gaggaggtgg aggatgaggc tctgtgggca tggcccagcg 1500
 agctcagcag cccgggccct gaggcctctc tccccactga gccagcagcc 1550
 caggaggagt cactctccca ggcgccagca agggcagtcc tgcagcctgg 1600

tgcacaccca cttcctgatg gagagtcaga agcttccagg cctccaaggg 1650
 tccatggacc acctactgag actctgcca ctcccagga gaggaaccta 1700
 gcatcccat caccttccac tctggttgag gcaagagagg tgggggaggc 1750
 aactggtggt cctgagctat ctgggggcc tgcaggagag agcgaggaga 1800
 caggaagctc cgaggggtgcc ccttccctgc ttccagccac acggggccct 1850
 gaggtacca gggagctgga ggccccctct gaagataatt ctggaagaac 1900
 tgcccagca gggacctcag tgcaggcca gccagtgtg cccactgaca 1950
 gcgccagccg aggtggagtg gccgtggtcc ccgcatcagg taattctgcc 2000
 caaggtcaa ctgccctctc taccctactc cttttcttcc cctgcagct 2050
 ctgggtcacc tgacctgtag tcctttaacc caccatcatc ccaaactctc 2100
 ctgtcctttg ccttcattct cttaccacc totacctatg ggtctccaat 2150
 ctcgatatac caccttgtgg gtatctcagc tctccgcgtc tttaccctgt 2200
 gatcccagcc ccgccactga ccatctgtga cccttccctg ccattgggcc 2250
 ctccacctgt ggctcacatc tcgccagccc cacagagcat cctcaggcct 2300
 ctccaaggtt cctcatcacc tattgcagcc ttcagggtc ggctatattt 2350
 ccactactcc ctatccgc ctgtgtgccg tcccctttag ctgcctccta 2400
 ttgatctcag ggaagcctgg gagtccctc tcacccctca acctccggag 2450
 tccaggagaa cccgtacccc cacagagcct taagcaacta cttctgtgaa 2500
 gtatTTTTTg actgtttcat ggaaaacaag ccttggaat aaatctctat 2550
 taaaccgc 2558

<210> 13

<211> 401

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 13

agccagctca ggctacacta tcccaggatc agcatggccg tccgccagtg 50
 ggtaatcgcc ctggccttgg ctgccctcct tgttgtggac agggaagtgc 100
 cagtggcagc aggaaagctc cctttctcaa gaatgccat ctgtgaacac 150

atggtagagt ctccaacctg ttcccagatg tccaacctgg tctgcggcac 200
 tgatgggctc acatatacga atgaatgcca gctctgcttg gcccgataa 250
 aaaccaaaca ggacatccag atcatgaaag atggcaaatg ctgatccac 300
 aggagcacct caagccatga agtgtcagct ggagaacagt ggtgggcatg 350
 gagaggatat gacatgaaat aaaagatcca gcccaaaaaa aaaagaaaaa 400
 a 401

<210> 14

<211> 1572

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 14

cgtttccaat gcacgtacag cccgtacaca ccgtgtgctg ggacaccca 50
 cagtcagccg catggctccc ctgtgccccca gccctggct ccctctgttg 100
 atcccgccc ctgctccagg cctcactgtg caactgctgc tgtcactgct 150
 gcttctggtg cctgtccatc cccagagggt gccccggatg caggaggatt 200
 cccccctggg aggaggctct tctggggaag atgaccact gggcgaggag 250
 gatctgcccc gtgaagagga ttcaaccaga gaggaggatc caccggaga 300
 ggaggatcta cctggagagg aggatctacc tggagaggag gatctacctg 350
 aagttaagcc taaatcagaa gaagagggt cctgaagtt agaggatcta 400
 cctactgttg aggctcctgg agatcctcaa gaacccaga ataatgcca 450
 cagggacaaa gaaggggatg accagagtca ttggcgctat ggaggcgacc 500
 cgccctggcc ccgggtgtcc ccagcctgcg cgggcccgtt ccagtccccg 550
 gtggatatcc gccccagct cgccgccttc tgcccggccc tgcgccccct 600
 ggaactcctg ggcttccagc tcccgcgct cccagaactg cgcctgcgca 650
 acaatggcca cagtgtgcaa ctgaccctgc ctctgggct agagatggct 700
 ctgggtcccg ggcgggagta ccgggctctg cagctgcatc tgcactgggg 750
 ggctgcaggt cgtccgggct cggagcacac tgtggaaggc caccgtttcc 800
 ctgccgagat ccacgtggtt cacctcagca ccgcctttgc cagagttgac 850

gaggccttgg ggcgcccggg aggcctggcc gtgttggccg cctttctgga 900
 ggagggcccg gaagaaaaca gtgcctatga gcagttgctg tctcgcttgg 950
 aagaaatcgc tgaggaaggc tcagagactc aggtcccagg actggacata 1000
 tctgactcc tgcctctga cttcagccgc tacttccgat atgaggggtc 1050
 tctgactaca ccgccctgtg cccaggggtg catctggact gtgtttaacc 1100
 agacagtgat gctgagtgct aagcagctcc acaccctctc tgacaccctg 1150
 tggggacctg gtgactctcg gctacagctg aacttccgag cgacgcagcc 1200
 tttgaatggg cgagtgattg aggcctcctt ccctgctgga gtggacagca 1250
 gtctctgggc tgctgagcca gtccagctga attcctgctt ggctgctggt 1300
 gacatcctag ccctggtttt tggcctcctt tttgctgtca ccagcgtcgc 1350
 gttccttgtg cagatgagaa ggcagcacag aaggggaacc aaagggggtg 1400
 tgagctaccg ccagcagag gtagccgaga ctggagccta gaggctggat 1450
 cttggagaat gtgagaagcc agccagagge atctgagggg gagccggtaa 1500
 ctgtcctgtc ctgtcatta tgccacttcc ttttaactgc caagaaattt 1550
 tttaaaataa atatttataa ta 1572

<210> 15

<211> 2573

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 15

tccacatcca ggtctttgtg ctctctgctt gcctgttctt tttccacgca 50
 tttccagga taactgtgac tccaggcccg caatggatgc cctgcaacta 100
 gcaaattcgg cttttgccgt tgatctgttc aaacaactat gtgaaaagga 150
 gccactgggc aatgtcctct tctctccaat ctgtctctcc acctctctgt 200
 cacttgetca agtgggtgct aaaggtgaca ctgcaaatga aattggacag 250
 gttcttcatt ttgaaaatgt caaagatgta ccctttggat ttcaaacagt 300
 aacatcggat gtaaacaacac ttagttcctt ttactcactg aaactaatca 350
 agcggctcta cgtagacaaa tctctgaatc tttctacaga gttcatcagc 400

tctacgaaga gaccgtatgc aaaggaattg gaaactgttg acttcaaaga 450
 taaattggaa gaaacgaaag gtcagatcaa caactcaatt aaggatctca 500
 cagatggcca ctttgagaac attttagctg acaacagtgt gaacgaccag 550
 accaaaatcc ttgtggttaa tgctgcctac tttgttggca agtggatgaa 600
 gaaatthtct gaatcagaaa caaagaatg tcctttcaga gtcaacaaga 650
 cagacaccaa accagtgcag atgatgaaca tggaggccac gttctgtatg 700
 ggaaacattg acagtatcaa ttgtaagatc atagagcttc cttttcaaaa 750
 taagcatctc agcatgttca tcctactacc caaggatgtg gaggatgagt 800
 ccacaggctt ggagaagatt gaaaaacaac tcaactcaga gtcactgtca 850
 cagtggacta atcccagcac catggccaat gccaaagtca aactctccat 900
 tccaaaattht aaggtggaaa agatgattga tcccaaggct tgtctggaaa 950
 atctagggtc gaaacatatc ttcagtgaag acacatctga tttctctgga 1000
 atgtcagaga ccaagggagt ggcctatca aatgthtacc acaaagtgtg 1050
 cttagaaata actgaagatg gtggggattc catagaggtg ccaggagcac 1100
 ggatcctgca gcacaaggat gaattgaatg ctgaccatcc ctttatttac 1150
 atcatcaggc acaacaaaac tcgaaacatc attttctttg gcaaattctg 1200
 ttctccttaa gtggcatagc ccatgttaag tcctccctga cttttctgtg 1250
 gatgccgatt tctgtaaact ctgcatccag agattcattt tctagataca 1300
 ataaattgct aatgttgctg gatcaggaag ccgccagtac ttgtcatatg 1350
 tagccttcac acagatagac cttttttttt tttccaattc tatcttttgt 1400
 ttcttttttt cccataagac aatgacatac gcttttaatg aaaaggaatc 1450
 acgttagagg aaaaatattt attcattatt tgtcaaattg tccgggttag 1500
 ttggcagaaa tacagtcttc cacaaagaaa attcctataa ggaagatttg 1550
 gaagctcttc ttcccagcac tatgctttcc ttctttggga tagagaatgt 1600
 tccagacatt ctcgcttccc tgaaagactg aagaaagtgt agtgcattgg 1650
 acccacgaaa ctgccctggc tccagtgaaa cttgggcaca tgctcaggct 1700

actataggtc cagaagtcct tatgttaagc cctggcaggc aggtgtttat 1750
 taaaattctg aattttgggg attttcaaaa gataatattt tacatacact 1800
 gtatgttata gaacttcatg gatcagatct ggggcagcac cctataaatc 1850
 aacaccttaa tatgctgcaa caaatgtag aatattcaga caaatggat 1900
 acataaagac taagtagccc ataaggggtc aaaatttgct gccaaatgcg 1950
 tatgccacca acttacaaaa acacttcggt cgcagagctt ttcagattgt 2000
 ggaatgttgg ataaggaatt atagacctct agtagctgaa atgcaagacc 2050
 ccaagaggaa gttcagatct taatataaat tcactttcat ttttgatagc 2100
 tgtcccatct ggtcatttgg ttggcactag actggtggca ggggcttcta 2150
 gctgacttgc acagggattc tcacaatagc cgatatcaga atttgtgttg 2200
 aaggaaacttg tctcttcatc taatatgata gcgggaaaag gagaggaaac 2250
 tactgccttt agaaaatata agtaaagtga ttaaagtgct cacgttacct 2300
 tgacacatag tttttcagtc tatgggttta gttactttag atggcaagca 2350
 tgtaacttat attaatagta atttgtaaag ttggttgat aagctatccg 2400
 tgttgacaggt tcatggatta cttctctata aaaaatatgt atttaccaaa 2450
 aattttgtga cattccttct cccatctctt ccttgacctg cattgtaaat 2500
 aggttcttct tgttctgaga ttcaatattg aatttttctt atgctattga 2550
 caataaaata ttattgaact aca 2573

<210> 16

<211> 1145

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 16

gccgagccgg ggctccggaa gccggcgggg gcgccgcggc cgtgcggggc 50
 gtcaatggat cgccactcca gctacatctt catctggctg cagctggagc 100
 tctgcgccat ggccgtgctg ctcaacaaag gtgaaattcg atgctactgt 150
 gatgctgccc actgtgtagc cactggttat atgtgtaaat ctgagctcag 200
 cgctgcttc tctagacttc ttgatcctca gaactcaaat tccccactca 250

cccatggctg cctggactct cttgcaagca cgacagacat ctgccaagcc 300
 aaacaggccc gaaaccactc tggcaccacc ataccacat tggaatgctg 350
 tcatgaagac atgtgcaatt acagagggct gcacgatggt ctctctcctc 400
 ccaggggtga ggctcagga caaggaaaca ggtatcagca tgatggtagc 450
 agaaacctta tcaccaaggt gcaggagctg acttcttcca aagagttgtg 500
 gttccgggca gcggtcattg cCGTgccc atgctggaggg ctgattttag 550
 tgttgcttat tatgttgGCC ctgaggatgc ttcgaagtga aaataagagg 600
 ctgcaggatc agcggcaaca gatgctctcc cgtttgcact acagctttca 650
 cggacaccat tccaaaaagg ggcaggttgc aaagttagac ttggaatgca 700
 tggtgccggt cagtgggcac gagaactgct gtctgacctg tgataaaatg 750
 agacaagcag acctcagcaa cgataagatc ctctcgcttg ttcactgggg 800
 catgtacagt gggcacggga agctggaatt cgtatgacgg agtcttatct 850
 gaactacact tactgaacag cttgaaggcc ttttgagttc tgctggacag 900
 gagcacttta tctgaagaca aactcattta atcatctttg acagacaaaa 950
 tgacctctgc aaacagaatc ttggatattt cttctgaagg attatttgca 1000
 cagacttaaa tacagttaaa tgtgttattt gcttttaaaa ttataaaaag 1050
 caaagagaag actttgtaca cactgtcacc agggttattt gcatccaagg 1100
 gagctggaat tgagtaccta aataaacaaa aatgtgccct aaaaa 1145

<210> 17

<211> 5668

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 17

gtcacttagg aaaaggtgtc ctttcgggca gccgggctca gcatgaggaa 50
 cagaaggaat gacactctgg acagcaccCG gaccctgtac tccagcgcgt 100
 ctCGgagcac agacttgtct tacagtgaaa gCGacttggt gaattttatt 150
 caagcaaatt ttaagaaacg agaatgtgtc ttctttacca aagattccaa 200
 ggccacggag aatgtgtgca agtgtggcta tgcccagagc cagcacatgg 250

aaggcaccca gatcaaccaa agtgagaaat ggaactacaa gaaacacacc 300
aaggaatttc ctaccgacgc ctttggggat attcagtttg agacactggg 350
gaagaaaggg aagtatatac gtctgtcctg cgacacggac gcggaatcc 400
tttacgagct gctgaccag cactggcacc tgaaaacacc caacctggtc 450
atctctgtga ccgggggagc caagaacttc gccctgaagc cgcgcatgcg 500
caagatcttc agccggctca tctacatcgc gcagtccaaa ggtgcttggg 550
ttctcacggg aggcacccat tatggcctga cgaagtacat cggggaggtg 600
gtgagagata acaccatcag caggagttca gaggagaata ttgtggccat 650
tggcatagca gcttggggca tggctctcaa ccgggacacc ctcatcagga 700
attgcatgac tgagggtat tttttagccc agtaccttat ggatgacttc 750
acaagggatc cactgtatat cctggacaac aaccacacac atttgctgct 800
cgtggacaat ggctgtcatg gacatcccac tgtcgaagca aagctccgga 850
atcagctaga gaagcatatc tctgagcgcga ctattcaaga ttccaactat 900
ggtggcaaga tccccattgt gtgttttgcc caaggaggtg gaaaagagac 950
tttgaaagcc atcaatacct ccatcaaaaa taaaattcct tgtgtggtgg 1000
tggaaggctc gggccggatc gctgatgtga tcgctagcct ggtggaggtg 1050
gaggatgccc cgacatcttc tgccgtcaag gagaagctgg tgcgcttttt 1100
accccgcacg gtgtcccggc tgtctgagga ggagactgag agttggatca 1150
aatggctcaa agaaattctc gaatgttctc acctattaac agttattaa 1200
atggaagaag ctggggatga aattgtgagc aatgccatct cctacgctct 1250
atacaaagcc ttcagcacca gtgagcaaga caaggataac tggaatgggc 1300
agctgaagct tctgctggag tggaccagc tggacttagc caatgatgag 1350
atcttcacca atgaccgccg atgggagtct gctgaccttc aagaagtcac 1400
gtttacggct ctcataaagg acagacccaa gtttgtccgc ctctttctgg 1450
agaatggctt gaacctacgg aagtttctca cccatgatgt cctcactgaa 1500
ctcttctcca accacttcag cacgcttgtg taccggaatc tgcagatcgc 1550

caagaattcc tataatgatg ccctcctcac gtttgtctgg aaactggttg 1600
cgaacttccg aagaggcttc cggaaggaag acagaaatgg cggggacgag 1650
atggacatag aactccacga cgtgtctcct attactcggc accccctgca 1700
agctctcttc atctgggcca ttcttcagaa taagaaggaa ctctccaaag 1750
tcatttggga gcagaccagg ggctgcactc tggcagccct gggagccagc 1800
aagcttctga agactctggc caaagtgaag aacgacatca atgctgctgg 1850
ggagtccgag gagctggcta atgagtacga gaccggggct gttgagctgt 1900
tactgagtg ttacagcagc gatgaagact tggcagaaca gctgctggtc 1950
tattcctgtg aagcttgggg tggaagcaac tgtctggagc tggcgggtgga 2000
ggccacagac cagcatttca ccgcccagcc tgggggtccag aattttcttt 2050
ctaagcaatg gtatggagag atttcccgag acaccaagaa ctggaagatt 2100
atcctgtgtc tgtttattat acccttggtg ggctgtggct ttgtatcatt 2150
taggaagaaa cctgtcgaca agcacaagaa gctgctttgg tactatgtgg 2200
cgttcttcac ctcccccttc gtggctcttct cctggaatgt ggtcttctac 2250
atcgcttcc tcctgctggt tgctacgtg ctgctcatgg atttccattc 2300
ggtgccacac cccccgagc tggctcctgta ctgctgggtc tttgtcctct 2350
tctgtgatga agtgagacag tggtagctaa atggggtgaa ttattttact 2400
gacctgtgga atgtgatgga cacgctgggg cttttttact tcatagcagg 2450
aattgtatth cggtccact cttctaataa aagctctttg tattctggac 2500
gagtcattth ctgtctggac tacattatth tctcttaag attgatccac 2550
atthttactg taagcagaaa cttaggacct aagattataa tgctgcagag 2600
gatgctgatc gatgtgttct tcttctggt cctctttgag gtgtggatgg 2650
tggcctttgg cgtggccagg caagggatcc ttaggcagaa tgagcagcgc 2700
tgaggtgga tattccgttc ggtcatctac gagccctacc tggccatggt 2750
cggccaggtg cccagtgacg tggatggtac cacgtatgac tttgcccact 2800
gcacctcac tgggaatgag tccaagccac tgtgtgtgga gctggatgag 2850

cacaacctgc cccggttccc cgagtggatc accatcccc tgggtgtgcat 2900
ctacatgta tccaccaaca tctgctggt caacctgctg gtcgcatgt 2950
ttggctacac ggtgggcacc gtccaggaga acaatgacca ggtctggaag 3000
ttccagaggt acttctggt gcaggagtac tgcagccgcc tcaatatccc 3050
cttccccttc atcgtcttcg cttacttcta catggtggtg aagaagtgct 3100
tcaagtgttg ctgcaaggag aaaaacatgg agtcttctgt ctgctgtttc 3150
aaaaatgaag acaatgagac tctggcatgg gaggggtgtca tgaaggaaaa 3200
ctacctgtc aagatcaaca caaaagccaa cgacacctca gaggaaatga 3250
ggcatcgatt tagacaactg gatacaaagc ttaatgatct caagggcttt 3300
ctgaaagaga ttgctaataa aatcaaataa aactgtatga aactctaata 3350
gagaaaaatc taattatagc aagatcatat taaggaatgc tgatgaacaa 3400
tttgctatc gactactaaa tgagagattt tcagaccctt gggtagatgg 3450
tggatgattt taaatcacc ctagtgctg agaccttgag aataaagtgt 3500
gtgattggtt tcatacttga agacggatat aaaggaagaa tatttccttt 3550
atgtgtttct ccagaatgg gctgtttct ctctgtgtct caatgcctgg 3600
gactggaggt tgatagtta agtgtgttct taccgcctcc tttttccttt 3650
aatcttattt ttgatgaaca catatatagg agaacatcta tcctatgaat 3700
aagaacctgg tcatgcttta ctctgtatt gttattttgt tcatttcaa 3750
ttgattctct acttttccct tttttgtatt atgtgactaa ttagttggca 3800
tattgttaaa agtctctcaa attaggccag attctaaaac atgctgcagc 3850
aagaggacc cgctctcttc aggaaaagtg ttttcatttc tcaggatgct 3900
tcttacctgt cagaggaggt gacaaggcag tctcttgctc tcttgactc 3950
accaggctcc tattgaagga accaccccca ttctaaata tgtgaaaagt 4000
cgcccaaat gcaaccttga aaggcactac tgactttggt cttattggat 4050
actcctctta tttattattt ttccattaa aataatagct ggctattata 4100
gaaaatttag accatacaga gatgtagaaa gaacataaat tgtccccatt 4150

accttaaggt aatcactgct aacaatttct ggatggtttt tcaagtctat 4200
 ttttttcta tgtatgtctc aattctcttt caaaatttta cagaatgtta 4250
 tcatactaca tatatacttt ttatgtaagc tttttcactt agtattttat 4300
 caaatatggt tttattatat tcatagcctt cttaaacatt atatcaataa 4350
 ttgcataata ggcaacctct agcgattacc ataattttgc tcattgaagg 4400
 ctatctccag ttgatcattg ggatgagcat ctttgtgcat gaatcctatt 4450
 gctgtatttg ggaaaatttt ccaaggtag attccaataa atatctattt 4500
 attattaaat attaaaatat cgatttatta ttaaaacat ttataaggct 4550
 ttttcataaa tgtatagcaa ataggaatta ttaacttgag cataagatat 4600
 gagatacatg aacctgaact attaaaataa aatattatat ttaaccctag 4650
 ttaagaaga agtcaatatg cttatttaaa tattatggat ggtgggcaga 4700
 tcacttgagg tcaggagttc gagaccagcc tggccaacat ggcaaaacca 4750
 catctctact aaaaataaaa aaattagctg ggtgtggtgg tgcactcctg 4800
 taatcccagc tactcagaag gctgaggtac aagaattgct ggaacctggg 4850
 aggcggaggt tgcagtgaac caagattgca ccactgcact ccagccgggg 4900
 tgacagagtg agactccgac tgaaaataaa taaataaata aataaataaa 4950
 taaataaata aatattatgg atggtgaagg gaatggtata gaattggaga 5000
 gattatctta ctgaacacct gtagtcccag ctttctctgg aagtgggtgg 5050
 attgagcag gatgtgcaca aggcaattga aatgcccata attagtttct 5100
 cagctttgaa tacactataa actcagtggc tgaaggagga aattttagaa 5150
 ggaagctact aaaagatcta atttgaaaa ctacaaaagc attaactaaa 5200
 aaagtttatt ttccttttgt ctgggcagta gtgaaaataa ctactcacia 5250
 cattcactat gtttgcaagg aattaacaca aataaaagat gcctttttac 5300
 ttaaacgcc aagacagaaaa cttgcccaat actgagaagc aacttgatt 5350
 agagagggaa ctgttaaag ttttcaacc agttcatctg gtggatgttt 5400
 ttgcaggtta ctctgagaat tttgcttatg aaaaatcatt atttttagtg 5450

tagttcacia taatgtattg aacatacttc taatcaaagg tgctatgtcc 5500
 ttgtgtatgg tactaaatgt gtcctgtgta cttttgcaca actgagaatc 5550
 ctgCGGcttg gtttaatgag tgtgttcatg aaataaataa tggaggaatt 5600
 gtcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5650
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5668

<210> 18
 <211> 3740
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 18
 gaattcgccc ttggctcagc atgaggaaca gaaggaatga cactctggac 50
 agcaccgga cctgtactc cagcgcgtct cggagcacag acttgtctta 100
 cagtgaaagc gacttggatg attttattca agcaaatttt aagaaacgag 150
 aatgtgtctt ctttaccaaa gattccaagg ccacggagaa tgtgtgcaag 200
 tgtggctatg cccagagcca gcacatggaa ggcaccaga tcaaccaaag 250
 tgagaaatgg aactacaaga aacacaccaa ggaatttctt accgacgctt 300
 ttggggatat tcagtttgag aactgggga agaaagggaa gtatatacgt 350
 ctgtcctgcg acacggagc ggaaatcctt tacgagctgc tgaccagca 400
 ctggcacctg aaaacaccca acctggatc ttctgtgacc gggggcgcca 450
 agaacttcgc cctgaagccg cgcacgca agatcttcag ccggctcatc 500
 tacatcgcg agtccaaagg tgcttgatg ctcaaggag gcaccatta 550
 tggcctgatg aagtacatcg gggaggtggg gagagataac accatcagca 600
 ggagttcaga ggagaatatt gtggccattg gcatagcagc ttggggcatg 650
 gtctccaacc gggacaccct catcaggaat tgcgatgctg agggctatct 700
 ttagcccag taccttatgg atgacttcac aagagatcca ctgtatatcc 750
 tggacaacia ccacacacat ttgctgctcg tggacaatgg ctgtcatgga 800
 catcccactg tcgaagcaaa gctccggaat cagctagaga agtatatctc 850
 tgagcgact attcaagatt ccaactatgg tggcaagatc cccattgtgt 900

gttttgccca aggaggtgga aaagagactt tgaaagccat caatacctcc 950
 atcaaaaata aaattccttg tgtggtggtg gaaggctcgg gccagatcgc 1000
 tgatgtgac gctagcctgg tggaggtgga ggatgccctg acatcttctg 1050
 ccgtaagga gaagctggtg cgctttttac cccgcacggt gtcccggctg 1100
 cctgaggagg agactgagag ttggatcaaa tggctcaaag aaattctcga 1150
 atgttctcac ctattaacag ttattaaaat ggaagaagct ggggatgaaa 1200
 ttgtgagcaa tgccatctcc tacgctctat acaaagcctt cagcaccagt 1250
 gagcaagaca aggataactg gaatgggcag ctgaagcttc tgctggagtg 1300
 gaaccagctg gacttagcca atgatgagat tttaccaat gaccgccgat 1350
 gggagtctgc tgacctcaa gaagtcatgt ttacggctct cataaaggac 1400
 agaccaagt ttgtccgcct ctttctggag aatggcttga acctacggaa 1450
 gtttctcacc catgatgtcc tcaactgaact cttctccaac cacttcagca 1500
 cgcttggtga ccggaatctg cagatcgcca agaattccta taatgatgcc 1550
 ctctcacgt ttgtctggaa actggttgcg aacttccgaa gaggcttccg 1600
 gaaggaagac agaaatggcc gggacgagat ggacatagaa ctccacgacg 1650
 tgtctcctat tactcggcac cccctgcaag ctctcttcat ctgggccatt 1700
 cttcagaata agaaggaact ctccaaagtc atttgggagc agaccagggg 1750
 ctgcactctg gcagccctgg gagccagcaa gcttctgaag actctggcca 1800
 aagtgaagaa cgacatcaat gctgctgggg agtccgagga gctggctaata 1850
 gactacgaga cccgggctgt tgagctgttc actgagtgtt acagcagcga 1900
 tgaagacttg gcagaacagc tgctggtcta ttctgtgaa gcttgggggtg 1950
 gaagcaactg tctggagctg gcggtggagg ccacagacca gcatttcac 2000
 gccagcctg gggccagaa ttttctttct aagcaatggt atggagagat 2050
 ttcccagac accaagaact ggaagattat cctgtgtctg tttattatac 2100
 ccttgggtggg ctgtggcttt gtatcattta ggaagaaacc tgtcgacaag 2150
 cacaagaagc tgctttggta ctatgtggcg ttcttcacct cccccttcgt 2200

ggtcttctcc tggaatgtgg tcttctacat cgccttcctc ctgctgtttg 2250
 cctacgtgct gctcatggat ttccattcgg tgccacaccc ccccgagctg 2300
 gtctgtact cgctgggtctt tgtcctcttc tgtgatgaag tgagacagtg 2350
 gtacgtaaat ggggtgaatt attttactga cctgtggaat gtgatggaca 2400
 cgctggggct tttttacttc atagcaggaa ttgtatttcg gctccactct 2450
 tctaataaaa gctctttgta ttctggacga gtcattttct gtctggacta 2500
 cattattttc actctaagat tgatccacat ttttactgta agcagaaact 2550
 taggacccaa gattataatg ctgcagagga tgctgatcga tgtgttcttc 2600
 ttctgttcc tctttgcggg gtggatgggt gcctttggcg tggccaggca 2650
 agggatcctt aggcagaatg agcagcgtg gaggtggata ttccgttcgg 2700
 tcacttacga gccctacctg gccatgttcg gccagggtgc cagtgacgtg 2750
 gatggtacca cgtatgactt tgcccactgc accttcactg ggaatgagtc 2800
 caagccactg tgtgtggagc tggatgagca caacctgccc cggttccccg 2850
 agtggatcac catccccctg gtgtgcatct acatgttata caccaacatc 2900
 ctgctgggtca acctgctggg cgccatgttt ggctacacgg tgggcaccgt 2950
 ccaggagaac aatgaccagg tctggaagtt ccagaggtac ttctgtgtgc 3000
 aggagtactg cagccgcctc aatatcccct tccccttcat tgtcttcgct 3050
 tacttctaca tgggtggtgaa gaagtgttcc aagtgttgct gcaaggagaa 3100
 aaacatggag tcttctgtct gctgtttcaa aaatgaagac aatgagactc 3150
 tggcatggga ggggtgcatg aaggaaaact accttgtcaa gatcaacaca 3200
 aaagccaacg acacctcaga ggaaatgagg catcgattta gacaactgga 3250
 taaaagctt aatgatctca agggcttctt gaaagagatt gctaataaaa 3300
 tcaaataaaa ctgtatgaac tctaattggag aaaaatctaa ttatagcaag 3350
 atcatattaa ggaatgctga tgaacaattt tgctatcgac tactaaatga 3400
 gagattttca gaccctggg tacatgggtg atgattttaa atcacctag 3450
 tgtgctgaga ccttgagaat aaagtgtgtg attggtttca tacttgaaga 3500

cggatataaa ggaagaatat ttcctttatg tgtttctcca gaatggtgcc 3550
 tgtttctctc tgtgtctcaa tgcctgggac tggaggttga tagtttaagt 3600
 gtgttcttac cgcctccttt ttcctttaat cttatTTTTg atgaacacat 3650
 atataggaga acatctatcc tatgaataag aacctggtca tgctttaaaa 3700
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3740

<210> 19
 <211> 3809
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 19
 gcggcggggg cgaggtgagg tgttggcagt ggaaaggggt tcgggctcgg 50
 ggggcggggg gacgcggagc ggatggcccg cgccggccgc aggggcggat 100
 aaaaagccgt cgcgctgcgg gagtgggcgg gagggagagg ggggtgtccga 150
 gggccacaag agtatgacgg ggctgtacga gctggtgtgg cgggtgctgc 200
 acgcgctgct ctgtctgcac cgcacgctca cctcctggct cgcggttcgg 250
 ttcggcacct ggaactggat ctggcggcgc tgctgccgcg ccgcctctgc 300
 cgcggtccta gcgccgctcg gcttcacgct ccgcaagccc ccggcagtcg 350
 gcaggaaccg ccgtcaccac cggcaccgcg gcgggggggtc gtgcctggca 400
 gccgcacacc accggatgcg ctggcgcgcg gacggtcggt ccttggagaa 450
 gctgcctgtg catatgggcc tggatgatcac cgaggtggag caggaacca 500
 gcttctcgga catcgcgagc ctctggtgtg ggtgtatggc cgtgggcatac 550
 tcctacatta gcgtctacga ccaccaaggt attttcaaaa gaaataattc 600
 cagattgatg gatgaaattt taaaacaaca gcaagaactt ctgggcctag 650
 attgttcaaa atactacca gaatttgcaa atagtaatga caaagatgat 700
 caagttttaa attgccattt ggcagtgaag gtgctgtctc cggaagatgg 750
 aaaagcagat attgtaagag ctgctcagga cttttgccag ttagtagccc 800
 agaagcaaag gagaccaca gatttgatg tagatacgtt agccagttta 850
 ctagttcaa atggttgtcc tgatcctgat ttagtattga agttcgggtcc 900

tgtggacagc acattaggct ttcttccctg gcacatcaga ttgactgaga 950
 ttgtctcttt gccttcccac ctaaacaatca gttatgagga ctttttctct 1000
 gcccttcgtc aatatgcagc ctgtgaacag cgtctgggaa agtagtggtc 1050
 attggttgca taatttgatt tgaggcttgt ggaggaaagg aaccaagtga 1100
 ctctgatggt tacaaaagcac ctatgaaacc ctgtacacac ctatgaaacc 1150
 ctgtacacac ctagttcata atcctcataa tttatcaaca aacacaaaga 1200
 agtgtcttac ttgagagtga gtgtgtgcgt gtgtgcgtgc acacatgtgc 1250
 acgtttgtat gtgtggaaat aacataaat ggggacgtgt tggagaagga 1300
 aatacataga cctacaactt tgagcatata gcagtgatgt tttaggaact 1350
 gaaatgtcac acttaataaa gtcttcagcc cagctacttc cctgttttcg 1400
 tggggagaag ggggcctgat tagaactggt ctggttgtgt ttggcgggag 1450
 ggaataaat tttgttcagt ctttcttagt gaccaaactt taatttttag 1500
 gaataacata ttgacttact gaactgaagc attctgagtt gaaaggagcc 1550
 ccagaggaaa ggagttctgt gttgctcaca tgttaaaagc ttgctcacct 1600
 tcagagcaga ggaataacct atcttcagat atccgccat tttcatctct 1650
 tcattatagt caaacagtgt gacttgagag tgttgctctg gtgtctgtat 1700
 tctggcttat gaagattatt tgaaaaagaa ctcttactac attgaaatgc 1750
 agacttttaa aaatttaaat attggattag gcagtcaaaa aaccaaaaa 1800
 gcataaaaag tcagtaagtt gtaatcttaa aagtaaaggt ggaaaactca 1850
 ttataaatgg aagaaaagtt ttgatttcct tttttgtttg atgggcagta 1900
 tgccatatta tatccaaagt tggtttaaaa aataactcca tcaactat 1950
 ttatttaaaa taaacatttg agggaagtta ccaaggcagc ttttttctc 2000
 aaaagtaacc tgttcctctt tggaacagca cattttaggg gcatggttaa 2050
 tacctgagat ttttactcag taaacctgat ggttaccgtg tgtaaaatat 2100
 cttaagtag gattgaaggc ctctgtgggg aatataatgt taccaaagcc 2150
 tataaaaata aattttacat gttctttttt atgacagaga gcagcactgg 2200

ttctgttatt ttttaaaatg aataactgat ttcttgacag gtgtttagta 2250
 tttcttcct cactgctgat tcttgatag aaaccattct ttatatttga 2300
 tagactgttt tcagaaaact cttatcaaca agtgtacaat agttatctaa 2350
 aactgtacat ttagaatgga gcagtttaat actagatctc agaaatttga 2400
 aaaatagcaa agaagactgg atttggaaag catgggtctac aattgcttgt 2450
 caattctgaa gctatgaaga ataaatgttt cagctttgga ttatgaaacc 2500
 ccgtttatga tttttaaaac aacttgaaa taaaaatgat tgaactaaat 2550
 tttgggccgg tgacatcatt ttgcactgca tagcccatta tacattgtaa 2600
 gtctttttgt ttaattttat tactgagagt tttctgtgaa gctacagcat 2650
 atctaactag agaatttctg atttgtttcc ttatactgtg attatgttat 2700
 attaaggcat ttgtagtgca gcttaagact gaatttatgc tttttgtaaa 2750
 catgatcggg gtaaagtctt tataaacatt ctggagtatg tataacttta 2800
 atgaatgaaa ttaaatggac ctgattaaaa taaagggatt taatctttgt 2850
 taaagtgaag ttagtggaat aaattaccta ctggaatata gtccaagtca 2900
 ctaaaggttt aatatttgca tttttgtgct tttattttct ccttccattc 2950
 ataattatat acttgaaagt acatctgtag cctatgactt gagtctcttg 3000
 aacttctagg aagaggcaaa ctacaaacta ctaggattct gatttcagat 3050
 ataggcattc cagaatcttc tctttacgag ttcacctgct agtataatct 3100
 ccacaacttg aatggccttg gttgttctgt aattgctgcc aaaatcatca 3150
 caagctgtac gtcacaaagg ctccctttgc actccaaga agaactgttc 3200
 attttaaaca aaagtgtatg tctttatttg tattggaaaa tattgtcttt 3250
 aaattgtttc ttgttgacac ttcccacaat ggaaaaatta ccaaattaa 3300
 cctgttttat ggatggcagc ttggagcata gcaagaatth ggaggatttg 3350
 aattccattc ccagttctca ttgcgttttg tttcttaaaa ctataataat 3400
 tggttactgt tataaagttt aaaaggtggt tttaatatga atagcaaatt 3450
 ctggtatatt gtgactaacg cttaagaatg cctgtctttg agaggaagg 3500

gttataatat taatcaacag tgccaaatac actgtgcata tctacaattt 3550
aatctttgaa tgtttggttac tggattagct ccctcctcct tctgtgtgat 3600
ggtaccatgc atagagtcaa tcaaatecctt gtgatgtttt gtatggactt 3650
tgacaacatg taactaatgt gtaaagcaag tttttatgat taaggaatca 3700
aatttattga attttattat tgaaagtga aacttaacat gtataaaca 3750
aaaacaataa aataataaac tattttcatt gactataaaa aaaagccac 3800
gcgtccgcc 3809

<210> 20

<211> 1048

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 20

gaggtgaggt gttggcagtg gaaaggggtt cgggctcggg gggcgggggg 50
acgcggagcg atggcccgcg ccggccgcag gggcggataa aaagccgtcg 100
cgctgcggga gtgggcggga gggagagggg gtgtccgagg gccacaagag 150
tatgacgggg ctgtacgagc tgggtgtggc ggtgctgcac gcgctgctct 200
gtctgcaccg cacgctcacc tcctggctcc gcgttcgggt cggcacctgg 250
aactggatct ggcggcgtg ctgccgcgcc gcctctgccg cggtcctagc 300
gccgctcggc ttcacgctcc gcaagcccc ggcagtcggc aggaaccgcc 350
gtcaccaccg gcaccgcgc ggggggtcgt gcctggcagc cgcacaccac 400
cggatgcgct ggcgcgcgga cggtcggtcc ttggagaagc tgctgtgca 450
tatgggcctg gtgatcaccg aggtggagca ggaaccagc ttctcggaca 500
tcgcgagcct cgtggtgtgg tgtatggccg tgggcatctc ctacattagc 550
gtctacgacc accaaggtat tttcaaaga aataattcca gattgatgga 600
tgaaatttta aaacaacagc aagaacttct gggcctagat tgttcaaat 650
actcaccaga atttgcaaat agtaatgaca aagatgatca agttttaa 700
tgccatttgg cagtgaaggt gctgtctccg gaagatggaa aagcagatat 750
tgtaagagct gctcaggact tttgccagtt agtagccag aagcaaaaga 800

gaccacaga tttggatgta gatacgtag ccagtttact tagttcaaat 850
 gggtgtcctg atcctgattt agtattgaag ttcggtcctg tggacagcac 900
 attaggcttt cttccctggc acatcagatt gactgagatt gtctctttgc 950
 cttcccacct aaacatcagt tatgaggact ttttctctgc ccttcgtcaa 1000
 tatgcagcct gtgaacagcg tctgggaaag tagtggatcat tggttgca 1048

<210> 21
 <211> 3332
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 21
 ggggggcgga accagcctgc acgcgctggc tccgggtgac agccgcgcgc 50
 ctcgccagc atctgagtga tgagacgtgt cccactgag gtgccccaca 100
 gcagcaggtg ttgagcatgg gctgagaagc tggaccggca ccaaagggct 150
 ggagaaaatg ggcgcctggc tgattcctag gcagttggcg gcagcaagga 200
 ggagaggccg cagcttctgg agcagagccg agacgaagca gttctggagt 250
 gcctgaacgg cccctgagc cctaccgcc tggcccacta tggccagag 300
 gctgtgggtg agccgcctgc tgcggcaccg gaaagcccag ctcttgctgg 350
 tcaacctgct aacctttggc ctggaggtgt gtttggccgc aggcacacc 400
 tatgtgccgc ctctgctgct ggaagtgggg gtagaggaga agttcatgac 450
 catggtgctg ggcattggtc cagtgtctgg cctgggtctgt gtcccgtcc 500
 taggctcagc cagtgaccac tggcgtggac gctatggccg ccgccggccc 550
 ttcactctgg cactgtcctt gggcatcctg ctgagcctct ttctcatccc 600
 aagggccggc tggctagcag ggctgctgtg cccggatccc aggcccttg 650
 agctggcact gctcatcctg ggcgtggggc tgctggactt ctgtggccag 700
 gtgtgcttca ctccactgga ggccctgctc tctgacctct tccgggacct 750
 ggaccactgt cgccaggcct actctgtcta tgccctcatg atcagtcttg 800
 ggggtgcct gggctacctc ctgcctgcca ttgactggga caccagtgcc 850
 ctggccccct acctgggcac ccaggaggag tgccctcttg gcctgctcac 900

cctcatcttc ctcacctgcg tagcagccac actgctggtg gctgaggagg 950
 cagcgctggg cccacccgag ccagcagaag ggctgtcggc cccctccttg 1000
 tcgccccact gctgtccatg ccgggccccg ttggctttcc ggaacctggg 1050
 cgccctgctt ccccgctgc accagctgtg ctgccgcatg ccccgacacc 1100
 tgcgccggct ctctgtggct gagctgtgca gctggatggc actcatgacc 1150
 ttcacgctgt tttacacgga tttcgtgggc gaggggctgt accagggcgt 1200
 gccagagct gagccgggca ccgaggcccc gagacactat gatgaaggcg 1250
 ttcggatggg cagcctgggg ctgttcctgc agtgcgcat ctccctggtc 1300
 ttctctctgg tcatggaccg gctgggtgcag cgattcggca ctcgagcagt 1350
 ctatttgcc agtgtggcag ctttcctgt ggctgccggg gccacatgcc 1400
 tgtcccacag tgtggccgtg gtgacagctt cagccgcct caccgggttc 1450
 accttctcag ccctgcagat cctgccctac aactggcct ccctctacca 1500
 ccgggagaag caggtgttcc tgcccaaata ccgaggggac actggaggtg 1550
 ctagcagtga ggacagcctg atgaccagct tcttgccagg ccctaagcct 1600
 ggagctccct tccctaattg acacgtgggt gctggaggca gtggcctgct 1650
 cccacctca cccgcgtct gcggggcctc tgctgtgat gtctccgtac 1700
 gtgtgggtgt gggtgagccc accgaggcca gggtggttcc gggccggggc 1750
 atctgcctgg acctgcctat cctggatagt gccttctctgc tgtcccaggt 1800
 ggccccatcc ctgtttatgg gctccattgt ccagctcagc cagtctgtca 1850
 ctgcctatat ggtgtctgcc gcaggcctgg gtctggctgc catttacttt 1900
 gctacacagg tagtatattga caagagcgac ttggccaaat actcagcgta 1950
 gaaaacttcc agcacattgg ggtggagggc ctgcctcact ggggtcccagc 2000
 tccccgtcc tgtagcccc atggggctgc cgggctggcc gccagtttct 2050
 gttgctgcca aagtaatgtg gctctctgct gccaccctgt gctgctgagg 2100
 tgcgtagctg cacagctggg ggctggggcg tcctctctct ctctccccag 2150
 tctctagggc tgctgactg gaggccttcc aagggggttt cagtctggac 2200

ttatacaggg aggccagaag ggctccatgc actggaatgt ggggactctg 2250
 caggtggatt acccaggctc agggttaaca gctagcctcc tagttgagac 2300
 acacctagag aagggttttt gggagctgaa taaactcagt cacctggttt 2350
 cccatctcta agccccttaa cctgcagctt cgtttaatgt agctcttgca 2400
 tgggagtttc taggatgaaa cactcctcca tgggatttga acatatgaaa 2450
 gttatttga ggggaagagt cctgaggggc aacacacaag aaccaggctc 2500
 cctcagccca cagcactgtc tttttgctga tccaccccc tcttaccttt 2550
 tatcaggatg tggcctgttg gtccttctgt tgccatcaca gagacacagg 2600
 catttaaata ttttaacttat ttatttaaca aagtagaagg gaatccattg 2650
 ctagcttttc tgtgttggtg tctaataattt gggtaggggtg ggggatcccc 2700
 aacaatcagg tcccctgaga tagctgggtca ttgggctgat cattgccaga 2750
 atcttcttct cctgggggtct ggccccccaa aatgcctaac ccaggacctt 2800
 ggaaattcta ctcatcccaa atgataatc caaatgctgt tacccaaggt 2850
 tagggtgttg aaggaaggta gaggggtgggg cttcaggctc caacggcttc 2900
 cctaaccacc cctcttctct tggcccagcc tggttcccc cacttcact 2950
 ccctctact ctctctagga ctgggctgat gaaggcactg cccaaaattt 3000
 ccctacccc caactttccc ctacccccaa ctttccccac cagctccaca 3050
 accctgtttg gagctactgc aggaccagaa gcacaaagtg cggtttccca 3100
 agcctttgtc catctcagcc cccagagtat atctgtgctt ggggaatctc 3150
 acacagaaac tcaggagcac cccctgcctg agctaaggga ggtcttatct 3200
 ctcagggggg ttttaagtgc gtttgcaata atgtcgtctt atttatttag 3250
 cggggtgaat attttatact gtaagtgagc aatcagagta taatgtttat 3300
 ggtgacaaaa ttaaagcctt tcttatatgt tt 3332

<210> 22

<211> 3768

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 22

aacaaaagct ggagctccac cgcggtggcg gccgctctag cccctggttc 50
 ggcccacctc tgaaggttcc agaatcgata gtgaattcgt ggggaagcgc 100
 agccatggct ctgcggaggc tggggggccgc gctgctgctg ctgccgctgc 150
 tcgccgccgt ggaagaaacg ctaatggact cactacagc gactgctgag 200
 ctgggctgga tggatcatcc tccatcaggg tgggaagagg tgagtggcta 250
 cgatgagaac atgaacacga tccgcacgta ccaggtgtgc aacgtgtttg 300
 agtcaagcca gaacaactgg ctacggacca agtttatccg gcgccgtggc 350
 gccaccgca tccacgtgga gatgaagttt tcggtgctg actgcagcag 400
 catccccagc gtgcctggct cctgcaagga gacottcaac ctctattact 450
 atgaggctga ctttgactcg gccaccaaga cttccccaa ctggatggag 500
 aatccatggg tgaaggtgga taccattgca gccgacgaga gcttctcca 550
 ggtggacctg ggtggccgcg tcatgaaaat caacaccgag gtgcggagct 600
 tcggacctgt gtcccgcagc ggcttctacc tggccttcca ggactatggc 650
 ggctgcatgt ccctcatcgc cgtgctgtgc ttctaccgca agtgcccccg 700
 catcatccag aatggcgcca tcttccagga aacctgtcg ggggctgaga 750
 gcacatcgcg ggtggctgcc cggggcagct gcacgcgcaa tgcggaagag 800
 gtggatgtac ccatcaagct ctactgtaac ggggacggcg agtggctggt 850
 gcccatcggg cgctgcatgt gcaaagcagg cttcgaggcc gttgagaatg 900
 gcaccgtctg ccgaggttgt ccatctggga ctttcaaggc caaccaaggg 950
 gatgaggcct gtaccactg tcccatcaac agccggacca cttctgaagg 1000
 ggccaccaac tgtgtctgcc gcaatggcta ctacagagca gacctggacc 1050
 ccctggacat gccctgcaca accatcccct ccgcgccccca ggctgtgatt 1100
 tccagtgtca atgagacctc cctcatgctg gagtggacc cccccgca 1150
 ctccggaggc cgagaggacc tcgtctacaa catcatctgc aagagctgtg 1200
 gctcggggccg gggatgctgc acccgctgcg gggacaatgt acagtacgca 1250
 ccacgccagc taggcctgac cgagccacgc atttacatca gtgacctgct 1300

ggcccacacc cagtacacct tcgagatcca ggctgtgaac ggcgttactg 1350
 accagagccc cttctcgctt cagttcgctt ctgtgaacat caccaccaac 1400
 caggcagctc catcggcagt gtccatcatg catcaggtga gccgcaccgt 1450
 ggacagcatt accctgtcgt ggtcccagcc agaccagccc aatggcgtga 1500
 tcctggacta tgagctgcag tactatgaga aggagctcag tgagtacaac 1550
 gccacagcca taaaaagccc caccaacacg gtcaccgtgc agggcctcaa 1600
 agccggcgcc atctatgtct tccaggtgcg ggcacgcacc gtggcaggct 1650
 acggggcgta cagcggcaag atgtacttcc agaccatgac agaagccgag 1700
 taccagaaa gcatccagga gaagttgcca ctcatcatcg gctcctcggc 1750
 cgctggcctg gtcttcctca ttgctgtggt tgtcatcgcc atcgtgtgta 1800
 acagaagacg ggggtttgag cgtgctgact cggagtacac ggacaagctg 1850
 caaactaca ccagtggcca catgacccca ggcatagaaga tctacatcga 1900
 tcctttcacc tacgaggacc ccaacgaggc agtgccgggag tttgccaagg 1950
 aaattgacat ctctgtgtc aaaattgagc aggtgatcgg agcaggggag 2000
 tttggcgagg tctgcagtgg ccacctgaag ctgccaggca agagagagat 2050
 ctttgtggcc atcaagacgc tcaagtcggg ctacacggag aagcagcgcc 2100
 gggacttctt gagcgaagcc tccatcatgg gccagttcga ccatcccaac 2150
 gtcattccacc tggaggggtg cgtgaccaag agcacacctg tgatgatcat 2200
 caccgagttc atggagaatg gctccctgga ctcccttctc cggcaaaacg 2250
 atgggcagtt cacagtcatt cagctggtgg gcatgcttcg gggcatcgca 2300
 gctggcatga agtacctggc agacatgaac tatgttcacc gtgacctggc 2350
 tgcccgcaac atcctcgtca acagcaacct ggtctgcaag gtgtcggact 2400
 ttgggtcttc acgctttcta gaggacgata cctcagacct cacctacacc 2450
 agtgccctgg gcgaaaagat ccccatccgc tggacagccc cggaagccat 2500
 ccagtaccgg aagttcacct cggccagtga tgtgtggagc tacggcattg 2550
 tcatgtggga ggtgatgtcc tatggggagc ggcctactg ggacatgacc 2600

aaccaggatg taatcaatgc cattgagcag gactatcggc tgccaccgcc 2650
catggactgc ccgagcgccc tgcaccaact catgctggac tgttggcaga 2700
aggaccgcaa ccaccggccc aagttcggcc aaattgtcaa cacgctagac 2750
aagatgatcc gcaatcccaa cagcctcaaa gccatggcgc ccctctcctc 2800
tggcatcaac ctgccgctgc tggaccgcac gatccccgac tacaccagct 2850
ttaacacggt ggacgagtgg ctggaggcca tcaagatggg gcagtacaag 2900
gagagcttcg ccaatgccgg cttcacctcc tttgacgtcg tgtctcagat 2950
gatgatggag gacattctcc gggttgggct cactttggct ggccaccaga 3000
aaaaaatcct gaacagtatc caggtgatgc gggcgcagat gaaccagatt 3050
cagtctgtgg aggtttgaca ttcacctgcc tgggctcacc tcttctcca 3100
agccccgcc cctctgcccc acgtgcgggc cctcctggtg ctctatccac 3150
tgcagggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3200
cggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg 3250
aaaaaaaaag ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg 3300
aaatacaagg aatatttttt aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac 3350
tgttcttgcg ggggataaaa aagggcttgg gagattcatg cgatgtgtcc 3400
aatcggagac aaaagcagtt tctctccaac tccctctggg aaggtgacct 3450
ggccagagcc aagaaacact ttcagaaaaa caaatgtgaa ggggagagac 3500
agggggccgc cttggctcct gtccctgctg ctctcttagg cctcactcaa 3550
caaccaagcg cctggaggac gggacagatg gacagacagc caccctgaga 3600
accctctgag gaaaatctat tcttgccacc actgggcaaa cagaagaatt 3650
tttctgtctt tggagagtat tttagaaact ccaatgaaag aactgtttc 3700
tctgttggc tcacagggct gaaaggggct tttgtcctcc tgggtcaggg 3750
agaacgcggg gaccccag 3768

<210> 23

<211> 3800

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 23

cgggaagcgc agccatggct ctgctggaggc tgggggcccgc gctgctgctg 50
 ctgccgctgc tcgccgccgt ggaagaaacg ctaatggact ccactacagc 100
 gactgctgag ctgggctgga tgggtgatcc tccatcaggg tgggaagagg 150
 tgagtggcta cgatgagaac atgaacacga tccgcacgta ccaggtgtgc 200
 aacgtgtttg agtcaagcca gaacaactgg ctacggacca agtttatccg 250
 gcgccgtggc gccaccgca tccacgtgga gatgaagttt tcggtgcgtg 300
 actgcagcag catccccagc gtgcctggct cctgcaagga gaccttcaac 350
 ctctattact atgaggctga ctttgactcg gccaccaaga ctttcccaa 400
 ctggatggag aatccatggg tgaaggtgga taccattgca gccgacgaga 450
 gcttctccca ggtggacctg ggtggccgcg tcatgaaaat caacaccgag 500
 gtgcggagct tcggacctgt gtcccgcagc ggcttctacc tggccttcca 550
 ggactatggc ggctgcatgt ccctcatcgc cgtgcgtgtc ttctaccgca 600
 agtgcccccg catcatccag aatggcgcca tcttccagga aaccctgtcg 650
 ggggctgaga gcacatcgct ggtggctgcc cggggcagct gcatcgcaa 700
 tgcggaagag gtggatgtac ccatcaagct ctactgtaac ggggacggcg 750
 agtggctggt gcccatcggg cgctgcatgt gcaaagcagg cttcgaggcc 800
 gttgagaatg gcaccgtctg ccgaggttgt ccatctggga ctttcaaggc 850
 caaccaaggg gatgaggcct gtaccactg tccatcaac agccggacca 900
 cttctgaagg ggccaccaac tgtgtctgcc gcaatggcta ctacagagca 950
 gacctggacc ccctggacat gccctgcaca accatcccct ccgcgccccca 1000
 ggctgtgatt tccagtgtca atgagacctc cctcatgctg gagtggacc 1050
 ctccccgca ctccggaggc cgagaggacc tcgtctacaa catcatctgc 1100
 aagagctgtg gctcgggccg ggggtgcctgc acccgctgcg gggacaatgt 1150
 acagtacgca ccacgccagc taggcctgac cgagccacgc atttacatca 1200
 gtgacctgct ggccacacc cagtacacct tcgagatcca ggctgtgaac 1250

ggcgttactg accagagccc cttctcgcct cagttcgcct ctgtgaacat 1300
 caccaccaac caggcagctc catcggcagt gtccatcatg catcaggtga 1350
 gccgcaccgt ggacagcatt accctgtcgt ggtcccagcc ggaccagccc 1400
 aatggcgtga tcctggacta tgagctgcag tactatgaga aggagctcag 1450
 tgagtacaac gccacagcca taaaaagccc caccaacacg gtcaccgtgc 1500
 agggcctcaa agccggcgcc atctatgtct tccaggtgcg ggcacgcacc 1550
 gtggcaggct acgggcgcta cagcggcaag atgtacttcc agaccatgac 1600
 agaagccgag taccagacaa gcatccagga gaagttgcca ctcatcatcg 1650
 gtcctcggc cgctggcctg gtcttccctca ttgctgtggg tgtcatcgcc 1700
 atcgtgtgta acagacgggg gtttgagcgt gctgactcgg agtacacgga 1750
 caagctgcaa cactacacca gtggccacat gaccccaggc atgaagatct 1800
 acatcgatcc tttcacctac gaggacccca acgaggcagt gcgggagttt 1850
 gccaaagaaa ttgacatctc ctgtgtcaaa attgagcagg tgatcggagc 1900
 aggggagttt ggcgaggtct gcagtggcca cctgaagctg ccaggcaaga 1950
 gagagatctt tgtggccatc aagacgctca agtcgggcta cacggagaag 2000
 cagcgcggg acttctcag cgaagcctcc atcatgggccc agttcgacca 2050
 tcccaacgtc atccacctgg aggggtgctg gaccaagagc acacctgtga 2100
 tgatcatcac cgagttcatg gagaatggct ccctggactc ctttctccgg 2150
 caaaacgatg ggcagttcac agtcatccag ctggtgggca tgcttcgggg 2200
 catcgcagct ggcatgaagt acctggcaga catgaactat gttcaccgtg 2250
 acctggctgc ccgcaacatc ctcgtcaaca gcaacctggt ctgcaaggtg 2300
 tcggactttg ggctctcacg ctttctagag gacgatacct cagacccac 2350
 ctacaccagt gccctgggcg gaaagatccc catccgctgg acagccccgg 2400
 aagccatcca gtaccggaag ttcacctcgg ccagtgatgt gtggagctac 2450
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgtcctat ggggagcggc cctactggga 2500
 catgaccaac caggatgtaa tcaatgccat tgagcaggac taticggctgc 2550

caccgccc at ggactgcccc agcgcacctgc accaactcat gctggactgt 2600
 tggcagaagg accgcaacca cgggccaag ttggcctaaa ttgtcaaac 2650
 gctagacaag atgatccgca atcccaacag cctcaaagcc atggcgcccc 2700
 tctcctctgg catcaacctg ccgctgctgg accgcacgat ccccgactac 2750
 accagcttta acacggtgga cgagtggctg gaggccatca agatggggca 2800
 gtacaaggag agcttcgcca atgccggctt cacctccttt gacgtcgtgt 2850
 ctcagatgat gatggaggac attctccggg ttggggctac tttggctggc 2900
 caccagaaaa aaatcctgaa cagtatccag gtgatgcggg cgcagatgaa 2950
 ccagattcag tctgtggagg tttgacattc acctgcctcg gctcacctct 3000
 tctccaagc cccgcccct ctgccccacg tgccggcctt cctggtgctc 3050
 tatccactgc agggccagcc actcgcaggg aggccacggg ccacgggaag 3100
 aaccaagcgg tgccagccac gagacgtcac caagaaaaca tgcaactcaa 3150
 acgacggaaa aaaaaaggga atgggaaaaa agaaaacaga tcctgggagg 3200
 gggcgggaaa tacaaggaat attttttaa gaggattctc ataaggaaag 3250
 caatgactgt tcttgcgggg gataaaaaag ggcttgggag attcatgcga 3300
 tgtgtccaat cggagacaaa agcagtttct ctccaactcc ctctgggaag 3350
 gtgacctggc cagagccaag aaacactttc agaaaaaaca atgtgaaggg 3400
 gagagacagg ggccgccctt ggctcctgtc cctgctgctc ctctaggcct 3450
 cactcaacaa ccaagcgctt ggaggacggg acagatggac agacagccac 3500
 cctgagaacc cctctgggaa aatctattcc tgccaccact gggcaaacag 3550
 aagaattttt ctgtctttgg agagtatttt agaaactcca atgaaagaca 3600
 ctgtttctcc tgttgctca cagggctgaa aggggctttt gtcctcctgg 3650
 gtcagggaga acgcggggac cccagaaagg tcagccttcc tgaggatggg 3700
 caacccccag gtctgcagct ccaggtacat atcacgcgca cagcctggca 3750
 gcctggcctt cctggtgccc actcccgcca gccctgcct cgaggtcgac 3800

<210> 24
 <211> 853
 <212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 24

ccgccagctc cttcggcaat gaacttctcc accagcagca gcagcttcgc 50
ctacgaccgg gagttcctcc gcaccctgcc cggcttcctc atcgtggccg 100
agatcgttct ggggctgctg gtatggacgc ttattgctgg aactgagtac 150
ttccgggtcc ccgcatttgg ctgggtcatg tttgtagctg tattttactg 200
ggtcctcacc gtctttctcc tcattatcta cataacaatg acctacacca 250
ggattcccca ggtgccctgg acaacagtgg gcctgtgctt taacggcagt 300
gccttcgtct tgtacctctc tgccgctggt gtagatgcat cttccgtctc 350
ccctgagagg gacagtcaca acttcaacag ctgggcggcc tcatcgttct 400
ttgccttcct ggtcaacatc tgctacgctg gaaatacata tttcagtttt 450
atagcatgga gatccaggac catacagtga tttaccattt tgataattaa 500
aaggaaaaaa aaaggaagac tctcactgta aaaacagctg taggtataat 550
gtatattccc agagaattgt atttaactaa ttaatgtttt ttatattctt 600
aaatttgctc acaaattgtg gtttgttaca attaaactgg atacttattt 650
gcaaagtgtt gtagcttata atgaactctt aagtatctta ttaatgtatt 700
aatgtcttca tagatcatat tttcttagac aatgtttaaa tagataaatt 750
gctaataattg agaatgtgtc aagtttgtaa acctaacttt taagatgcca 800
gattcttttt tgattaaatg ttgcaaaatc ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 850
aaa 853

<210> 25

<211> 485

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 25

gcccttggca atgaacttct ccaccagcag cagcagcttc gcctacgacc 50
gggagttcct ccgcaccctg cccggcttcc tcatcgtggc cgagatcggt 100
ctggggctgc tggtatggac gcttattgct ggaactgagt acttccgggt 150
ccccgcattt ggctgggtca tgttttagc tgtattttac tgggtcctca 200

ccgtcttctt cctcattatc tacataacaa tgacctacac caggattccc 250
 caggtgccct ggacaacagt gggcctgtgc tttaacggca gtgccttcgt 300
 cttgtacctc tctgccgctg ttgtagatgc atcttccgtc tcccctgaga 350
 gggacagtca caacttcaac agctgggagg cctcatcggt ctttgccttc 400
 ctggtcacca tctgctacgc tggaaataca tatttcagtt ttatagcatg 450
 gagatccagg accatacagt gatttaccaa agggc 485

<210> 26
 <211> 2257
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<220>
 <221> unsure
 <222> 2159, 2231
 <223> unknown base

<400> 26
 ggccctgccc tgaaggctgg tcaactgcag aggtaaactc ccctctttga 50
 cttctggcca gggtttgtgc tgagctggct gcagccgctc tcagcctcgc 100
 tccgggcacg tcgggcagcc tcgggccctc ctgocctgcag gatcatgccc 150
 accaccgtgg acgatgtcct ggagcatgga ggggagtttc actttttcca 200
 gaagcaaatag tttttcctct tggtctgct ctgggtacc ttcgcgcca 250
 tctacgtggg catcgtcttc ctgggcttca cccctgacca ccgctgccgg 300
 agccccggag tggccgagct gagtctgcgc tgcggctgga gtctgcaga 350
 ggaactgaac tacacggtgc cgggccagcgc aactgcgggc gaagcctccc 400
 caagacagtg taggcgctac gaggtggact ggaaccagag cacctttgac 450
 tgcgtggacc ccctggccag cctggacacc aacaggagcc gcctgccact 500
 gggcccctgc cgggacggct ggggtgtacga gacgcctggc tcgtccatcg 550
 tcaccgagtt taacctggta tgtgccaact cctggatggt ggacctattc 600
 cagtcacag tgaatgtagg attctttatt ggctctatga gtatcggcta 650
 catagcagac aggtttggcc gtaagctctg cctcctaact acagtccctca 700
 taaatgctgc agctggagtt ctcatggcca tttcccacac ctatacgtgg 750

atgttaattt ttcgcttaat ccaaggactg gtcagcaaag caggctggtt 800
 aataggctac atcctgatta cagaatttgt tgggcggaga tatcggagaa 850
 cagtggggat tttttaccaa gttgcctata cagttgggct cctggtgcta 900
 gctgggggtg cttacgcaact tcctcactgg aggtgggtgc agttcacagt 950
 tgctctgccc aacttcttct tcttgctcta ttactgggtgc atacctgagt 1000
 ctcccaggtg gctgatctcc cagaataaga atgctgaagc catgagaatc 1050
 attaagcaca tcgcaaagaa aaatggaaaa tctctaccg cctcccttca 1100
 ggcctgaga cttgaagagg aaactggcaa gaaattgaac cttcatttc 1150
 ttgacttggc cagaactcct cagataagga aacatactat gatattgatg 1200
 tacaactggc tcacgagctc tgtgctctac cagggcctca tcatgcacat 1250
 gggccttgca ggtgacaata tctacctgga tttcttctac tctgcctgg 1300
 ttgaattccc agctgccttc atgatcatcc tcaccatcga ccgcatcgga 1350
 cgccgttacc cttgggctgc atcaaatatg gttgcagggg cagcctgtct 1400
 ggcctcagtt tttatacctg gtgatctaca atggctaaaa attattatct 1450
 catgcttggg aagaatgggg atcacaatgg cctatgagat agtctgctg 1500
 gtcaatgctg agctgtaccc cacattcatt aggaatcttg gcgtccacat 1550
 ctgttcctca atgtgtgaca ttgggtggcat catcaogcca ttctgtgtct 1600
 accggctcac taacatctgg cttgagctcc cgctgatggg tttcggcgta 1650
 cttggcttgg ttgctggagg tctgggtgctg ttgcttccag aaactaaagg 1700
 gaaagctttg cctgagacca tcgaggaagc cgaaaatatg caaagaccaa 1750
 gaaaaaataa agaaaagatg atttacctcc aagttcagaa actagacatt 1800
 ccattgaact aagaagagag accggtgctg ctgtcatgac ctagctttga 1850
 tggcagcaag accaaaagta gaaatccctg cactcatcac aaagccata 1900
 caactcaacc aaacttacc ctagcccta tcaacctagg tctacagcca 1950
 gtggagtcta ttgtacactg tggaaaaata cccatgggac cagatcctgc 2000
 caaattcttc cagctcactt tattctcagc attcctagga cattggacat 2050

tggttttctg gagggttttt tttccgatct ttgtatTTTT ttaaatttga 2100
 ttcttttctt tgcaatgcta gcaaccagaa tacatagggg aactgtgggc 2150
 taggcaaana aaatagaaaa agtgtgaaaa acagtaaagt tgggagagga 2200
 gcatctatTT tcttaaagaa ataaaacacc naaaacaaaa aaaaaaaaaa 2250
 aaaaaaa 2257

<210> 27
 <211> 1725
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 27
 gcccttctcc tgccctgcagg atcatgcca ccaccgtgga cgatgtcctg 50
 gagcatggag gggagtTtca ctttttccag aagcaaatgt ttttctctt 100
 ggctctgctc tcggctacct tcgcgcccat ctacgtgggc atcgtcttcc 150
 tgggcttcac cctgaccac cgctgccgga gccccggagt ggccgagctg 200
 agtctgcgct gcggctggag tcctgcagag gaactgaact acacggtgcc 250
 gggcccagga cctgcgggcg aagcctcccc aagacagtgt aggcgctacg 300
 aggtggactg gaaccagagc accttcgact gcgtggacce cctggccagc 350
 ctggacacca acaggagccg cctgccactg ggcccctgcc gggacggctg 400
 ggtgtacgag acgcctggct cgtccatcgt caccgagttt aacctggtat 450
 gtgccaaactc ctggatgttg gacctattcc agtcatcagt gaatgtagga 500
 ttctttattg gctctatgag tatcggctac atagcagaca ggtttggccg 550
 taagctctgc ctccctaacta cagtccctcat aaatgctgca gctggagttc 600
 tcatggccat ttcccccaacc tatacgtgga tgTtaatttt tcgcttaatc 650
 caaggactgg tcagcaaagc aggctggTta ataggctaca tcctgattac 700
 agaatttgTt gggcggagat atcggagaac agtggggatt ttttaccaag 750
 ttgcctatac agttgggctc ctggtgctag ctggggTggc ttacgcactt 800
 cctcactgga ggtggttgca gttcacagtt tctctgcca acttcttctt 850
 cttgctctat tactggtgca tacctgagtc tcccaggtgg ctgatctccc 900

agaataagaa tgctgaagcc atgagaatca ttaagcacat cgcaaagaaa 950
aatggaaaat ctctaccgc ctcccttcag cgctgagac ttgaagagga 1000
aactggcaag aaattgaacc cttcatttct tgacttggtc agaactcctc 1050
agataagaa acatactatg atattgatgt acaactgggt cacgagctct 1100
gtgctctacc agggcctcat catgcacatg ggccttgagc gtgacaatat 1150
ctacctggat ttcttctact ctgccctggg tgaattccca gctgccttca 1200
tgatcatcct caccatcgac cgcatcggac gccgttacc ttgggctgca 1250
tcaaatatgg ttgcaggggc agcctgtctg gcctcagttt ttatacctgg 1300
tgatctacaa tggctaaaaa ttattatctc atgcttggga agaatgggga 1350
tcacaatggc ctatgagata gtctgcctgg tcaatgctga gctgtacccc 1400
acattcatta ggaatcttgg cgtccacatc tgttctcaa tgtgtgacat 1450
tggtgcatc atcacgcat tcctggtcta ccggctcact aacatctggc 1500
ttgagctccc gctgatggtt ttccggcgtg ttggcttggg tgctggaggt 1550
ctggtgctgt tgcttccaga aactaaaggg aaagctttgc ctgagacat 1600
cgaggaagcc gaaaatatgc aaagaccaag aaaaaataaa gaaaagatga 1650
tttacctca agttcagaaa ctagacattc cattgaacta agaagagaga 1700
ccgttgctgc tgtcatgaca agggc 1725

<210> 28

<211> 2280

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 28

cgggccaggt ttccaggctc ggccgcccgc tccatcccag cacctgcgga 50
gggagcgtg accatggctc cctggcctga attgggagat gccagccca 100
accccgataa gtacctcgaa ggggccgcag gtcagcagcc cactgccct 150
gataaaagca aagagaccaa caaacagat aacactgagg cacctgtaac 200
caagattgaa cttctgccgt cctactccac ggctacactg atagatgagc 250
ccactgaggt ggatgacccc tggaacctac ccactcttca ggactcgggg 300

atcaagtggg cagagagaga caccaaaggg aagattctct gtttcttcca 350
 agggattggg agattgattt tacttctcgg atttctctac ttttctgtgt 400
 gctccctgga tattcttagt agcgccttcc agctggttgg aggaaaaatg 450
 gcaggacagt tcttcagcaa cagctctatt atgtccaacc ctttggtggg 500
 gctggtgatc ggggtgctgg tgaccgtctt ggtgcagagc tccagcacct 550
 caacgtccat cgttgcagc atggtgtcct cttcattgct cactgttcgg 600
 gctgccatcc ccattatcat gggggccaac attggaacgt caatcaccaa 650
 cactattggt gcgctcatgc aggtgggaga tcggagtgag ttcagaagag 700
 cttttgcagg agccactgtc catgacttct tcaactggct gtccgtggtg 750
 gtgctcttgc ccgtggaggt ggccacccat tacctcgaga tcataacca 800
 gcttatagtg gagagcttcc acttcaagaa tggagaagat gccccagatc 850
 ttctgaaagt catcactaag cccttcacaa agctcattgt ccagctggat 900
 aaaaaagtta tcagccaaat tgcaatgaac gatgaaaaag cgaaaaaca 950
 gagtcttgtc aagatttggg gcaaaacttt taccaacaag acccagatta 1000
 acgtcactgt tccctcgact gctaactgca cctccccttc cctctggttg 1050
 acggatggca tccaaaactg gaccatgaag aatgtgacct acaaggagaa 1100
 catcgccaaa tgccagcata tctttgtgaa tttccacctc ccggatcttg 1150
 ctgtgggcac catcttgctc atactctccc tgctggctct ctgtggttgc 1200
 ctgatcatga ttgtcaagat cctgggctct gtgctcaagg ggcaggctgc 1250
 cactgtcatc aagaagacca tcaaacactga tttccccttt ccctttgcat 1300
 ggttgactgg ctacctggcc atcctcgctg gggcaggcat gaccttcac 1350
 gtacagagca gctctgtggt cacgtcggcc ttgaccccc tgattggaat 1400
 cggcgtgata accattgaga gggcttatcc actcacgctg ggctccaaca 1450
 tcggcaccac caccaccgcc atcctggcog ccttagccag ccctggcaat 1500
 gcattgagga gttcactcca gatcgcctg tgccactttt tcttcaacat 1550
 ctccggcatc ttgctgtggt acccgatccc gttcactcgc ctgccccatcc 1600

gcatggccaa ggggctgggc aacatctctg ccaagtatcg ctggttcgcc 1650
 gtcttctacc tgatcatcctt cttcttctctg atcccgctga cggtgtttgg 1700
 cctctcgctg gccggctggc ggggtgctggg ttggtgctggg gttcccgtcg 1750
 tcttcatcat catcctggta ctgtgcctcc gactcctgca gtctcgctgc 1800
 ccacgcgtcc tgccgaagaa actccagaac tggaacttcc tgccgctgtg 1850
 gatgcgctcg ctgaagccct gggatgccgt cgtctccaag ttcaccggct 1900
 gcttccagat gcgctgctgc tactgctgcc gcgtgtgctg ccgcgcgtgc 1950
 tgcttgctgt gtggctgccc caagtgctgc cgctgcagca agtgctgcga 2000
 ggacttggag gaggcgcagg aggggcagga tgtccctgtc aaggctcctg 2050
 agaccttga taacataacc attagcagag aggctcaggg tgaggtccct 2100
 gcctcggact caaagaccga atgcacggcc ttgtagggga cgccccagat 2150
 tgtcagggat ggggggatgg tccttgagtt ttgcatgctc tcctccctcc 2200
 cacttctgca ccctttcacc acctcgagga gatttctcc ccattagcga 2250
 atgaaattga tgcagtccca aaaaaaaaaa 2280

<210> 29

<211> 2366

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 29

cagcccagca cctgcggagg gagcgtgac catggctccc tggcctgaat 50
 tgggagatgc ccagcccaac cccgataagt acctogaagg ggccgcaggt 100
 cagcagccca ctgcccctga taaaagcaaa gagaccaaca aaacagataa 150
 cactgaggca cctgtaacca agattgaact tctgccgtcc tactccacgg 200
 ctacactgat agatgagccc actgaggtgg atgaccctg gaacctacc 250
 actcttcagg actcggggat caagtgggtca gagagagaca ccaaagggaa 300
 gattctctgt ttcttccaag ggattgggag attgatttta cttctcggat 350
 ttctctactt tttcgtgtgc tcctggata ttcttagtag cgccttccag 400
 ctggttggag gaaaaatggc aggacagttc ttcagcaaca gctctattat 450

gtccaaccct ttgttggggc tggatgatcg ggtgctggtg accgtcttgg 500
 tgcagagctc cagcacctca acgtccatcg ttgtcagcat ggtgtcctct 550
 tcattgctca ctgttcgggc tgccatcccc attatcatgg gggccaacat 600
 tggaaagtca atcaccaaca ctattggtgc gctcatgcag gtgggagatc 650
 ggagtgagtt cagaagagct tttgcaggag ccaactgtcca tgacttcttc 700
 aactggctgt ccgtgttggg gctcttgccc gtggaggtgg ccaccatta 750
 cctcgagatc ataaccacgc ttatagtggg gagcttccac ttcaagaatg 800
 gagaagatgc ccagatctt ctgaaagtca tcaactaagcc cttcacaag 850
 ctattgtcc agctggataa aaaagttatc agccaaattg caatgaacga 900
 tgaaaaagcg aaaaacaaga gtcttgtcaa gatttgggtgc aaaactttta 950
 ccaacaagac ccagattaac gtcactgttc cctcgactgc taactgcacc 1000
 tccccttccc tctgttgac ggatggcatc caaaactgga ccatgaagaa 1050
 tgtgacctac aaggagaaca tcgccaaatg ccagcatatc tttgtgaatt 1100
 tccacctccc ggatcttgcg gtgggcacca tcttgctcat actctccctg 1150
 ctggctctct gtggttgctt gatcatgatt gtcaagatcc tgggctctgt 1200
 gctcaagggg caggtcgcca ctgtcatcaa gaagaccatc aactctgatt 1250
 tcccctttcc ctttgcattg ttgactggct acctggccat cctcgtcggg 1300
 gcaggcatga ccttcatcgt acagagcagc tctgtgttca cgtcggcctt 1350
 gacccccctg attggaatcg gcgtgataac cattgagagg gcttatccac 1400
 tcacgctggg ctccaacatc ggcaccacca ccaccgcat cctggccgcc 1450
 ttagccagcc ctggcaatgc attgaggagt tcaactcaga tcgccctgtg 1500
 ccactttttc ttcaacatct ccggcatctt gctgtggtac ccgatcccgt 1550
 tcaactgcct gcccatccgc atggccaagg ggctgggcaa catctctgcc 1600
 aagtatcgtt ggttcgccgt cttctacctg atcatcttct tcttctgat 1650
 cccgctgacg gtgtttggcc tctcgtcggc cggctggcgg gtgctggttg 1700
 gtgtcggggt tcccgctgct tcatcatca tctcgttact gtgcctccga 1750

ctcctgcagt ctcgctgccc acgcgtcctg ccgaagaaac tccagaactg 1800
 gaacttcctg ccgctgtgga tgcgctcgct gaagccctgg gatgccgtcg 1850
 tctccaagtt caccggctgc ttccagatgc gctgctgctg ctgctgccgc 1900
 gtgtgctgcc gcgctgctg cttgctgtgt ggctgccccca agtgctgccg 1950
 ctgcagcaag tgctgcgagg acttgaggga ggcgcaggag gggcaggatg 2000
 tccctgtcaa ggctcctgag acctttgata acataacat tagcagagag 2050
 gctcagggtg aggtccctgc ctcggactca aagaccgaat gcacggcctt 2100
 gtaggggacg cccagattg tcagggatgg ggggatggtc cttgagtttt 2150
 gcatgtcttc ctccctccca cttctgcacc ctttcaccac ctcgaggaga 2200
 tttgctcccc attagcgaat gaaattgatg cagtcctacc taactcgatt 2250
 ccctttggct tgggtggtag gcctgcaggg cacttttatt ccaacccatg 2300
 gcctccatga ctttttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2350
 aaaaaaaaaa aaaaaa 2366

<210> 30

<211> 1633

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 30

ggcgtgggag ctgcctaggc cgggccctgc cagggagcaa gtctgcatcg 50
 cagaggccag ggcagagtgg ctccctcacag cctgaagctc atccttctgc 100
 acggggccagc caggccagca cagaggcacc agggcagcag tgcacacagg 150
 tccccgggga ccccaccatg tggagcggat ggtggctgtg gccccttgtg 200
 gccgtctgca ctgcagactt ctttcgggac gaggcagaga ggatcatgag 250
 ggactcccct gtcattgatg ggcacaatga cctcccctgg cagctgctgg 300
 atatgttcaa caaccggctg caggacgaga gggccaacct gaccaccttg 350
 gccggcacac acaccaacat cccaagctg agggccggct ttgtgggagg 400
 ccagttcttg tccgtgtaca cgccctgcga caccagaac aaagacgccg 450
 tgcggaggac gctggagcag atggacgtgg tccaccgcat gtgccggatg 500

taccggaga ccttcctgta tgtcaccagc agtgcaggca ttcggcaggc 550
 cttccgggaa ggaaggtgg ccagcctgat cggcgtggag ggcggccact 600
 ccattgacag cagtttgggc gtcctgcggg cactctatca gctgggcatg 650
 cggtacctga ccctcaccca cagctgcaac acgccctggg ctgacaactg 700
 gctggtggac acgggagaca gcgagcccca gagccaaggc ttgtcacct 750
 ttgggcagcg tgtggtgaag gagctgaacc gtctgggggt cctcatcgac 800
 ttggctcacg tgtctgtggc caccatgaag gccaccctgc agctgtccag 850
 agccccggtc atcttcagcc actcctcggc ctacagcgtg tgcgcaagcc 900
 ggcgcaacgt gcctgacgac gtcctgagge tggtgaaaca gacagacagc 950
 ctggtgatgg tgaacttcta caacaattac atttcctgca ccaacaaggc 1000
 caacctgtcc caagtggccg accatctgga tcacatcaag gaggtggcag 1050
 gagccagagc cgtgggtttt ggtggggact ttgatggtgt tccaagggtc 1100
 cctgaggggc tggaggacgt ctccaagtat ccagacctga tcgctgagct 1150
 gctcaggagg aactggacgg aggcggaggc caagggcgca ctggctgaca 1200
 acctgctgag ggtcttccag gctgtggaac aggccagcaa cctcacacag 1250
 gctcccagag aggagcccat cccgctggac cagctgggtg gctcctgcag 1300
 gaccattac ggctactcct ctggggcttc cagcctccat cgccactggg 1350
 ggctcctgct ggctccctc gctcccctgg tcctctgtct gtctctcctg 1400
 tgaacctgg gagaccagag tccccttag ggttcccgga gctccgggaa 1450
 gaccgcca tcccaggact ccagatgcca ggagccctgc tgcccacatg 1500
 caaggaccag catctcctga gaggacgct gggcttacct ggggggcagg 1550
 atgcctgggg acagttcagg acacacacac agtaggcccg caataaaagc 1600
 aacaccctt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1633

<210> 31

<211> 1589

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 31

catctaaagc ctccctcagcc ttctgagtca gcctgaaagg aacaggccga 50
 actgctgtat gggctctact gccagtgtga cctcaccctc tccagtcacc 100
 cctcctcagt tccagctatg agttcctgca acttcacaca tgccaccttt 150
 gtgcttattg gtatcccagg attagagaaa gccattttct gggttggctt 200
 cccctcctt tccatgtatg tagtggcaat gtttggaac tgcacgtgg 250
 tttcatcgt aaggacggaa cgcagcctgc acgctccgat gtacctctt 300
 ctctgcatgc ttgcagccat tgacctggcc ttatccacat ccacatgcc 350
 taagatcctt gcccttttct ggtttgattc ccgagagatt agctttgagg 400
 cctgtcttac ccagatgttc tttattcatg ccctctcage cattgaatcc 450
 accatcctgc tggccatggc ctttgaccgt tatgtggcca tctgccacc 500
 actgcgccat gctgcagtgc tcaacaatac agtaacagcc cagattggca 550
 tcgtggctgt ggtccgcgga tccctctttt ttttcccact gcctctgctg 600
 atcaagcggc tggccttctg ccaactccat gtccctctgc actcctattg 650
 tgtccaccag gatgtaatga agttggccta tgcagacact ttgcccaatg 700
 tggtatatgg tcttactgcc attctgctgg tcatgggcgt ggacgtaatg 750
 ttcattctct tgtcctatth tctgataata cgaacggttc tgcaactgcc 800
 ttccaagtca gagcgggcca aggcctttgg aacctgtgtg tcacacattg 850
 gtgtgggtact cgccttctat gtgccactta ttggcctctc agttgtacac 900
 cgctttggaa acagccttca tcccattgtg cgtgtttgtca tgggtgacat 950
 ctacctgctg ctgcctcctg tcatcaatcc catcatctat ggtgcacaaa 1000
 ccaaacagat cagaacacgg gtgctggcta tgttcaagat cagctgtgac 1050
 aaggacttgc aggctgtggg aggcaagtga cccttaacac tacacttctc 1100
 cttatcttta ttggcttgat aaacataatt atttctaaca ctagcttatt 1150
 tccagttgcc cataagcaca tcagtacttt tctctggctg gaatagtaaa 1200
 ctaaagtatg gtacatctac ctaaaggact attatgtgga ataatacata 1250
 ctaatgaagt attacatgat ttaaagacta caataaaacc aacatgctt 1300

ataacattaa gaaaaacaat aaagatacat gattgaaacc aagttgaaaa 1350
 atagcatatg ccttggagga aatgtgctca aattactaat gatttagtgt 1400
 tgtccctact ttctctctct tttttctttc tttttttttt attatggtta 1450
 gctgtcacat acaacttttt ttttttttga gatgggggtct ccagcctggg 1500
 caacagagca agaccctgtc tcaaagcata aaatggaata acatatcaa 1550
 tgaacaggg aaaatgaagc tgacaattta tgggagcca 1589

<210> 32

<211> 7941

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 32

cacacatag cacgcacgat ctcaacttoga tctatacact ggaggattaa 50
 aacaaacaaa caaaaaaaaaac atttccttgc ctccccctcc ctctccactc 100
 tgagaagcag aggagccgca cggcgagggg ccgcagaccg tctggaaatg 150
 cgaatcctaa agcgtttcct cgcttgcatc cagctcctct gtgtttgccg 200
 cctggattgg gctaattgat actacagaca acagagaaaa cttggttgaag 250
 agattggctg gtcctataca ggagcactga atcaaaaaaaaa ttggggaaaag 300
 aaatatccaa catgtaatag cccaaaacaa tctcctatca atattgatga 350
 agatcttaca caagtaaatg tgaatcttaa gaaacttaaa tttcagggtt 400
 gggataaaac atcattggaa aacacattca ttcataacac tgggaaaaca 450
 gtggaaatta atctcactaa tgactaccgt gtcagcggag gagtttcaga 500
 aatggtgttt aaagcaagca agataacttt tcaactggga aaatgcaata 550
 tgtcatctga tggatcagag catagtttag aaggacaaaa atttccactt 600
 gagatgcaaa tctactgctt tgatgcggac cgattttcaa gttttgagga 650
 agcagtcaaa ggaaaagggg agttaagagc tttatccatt ttgtttgagg 700
 ttgggacaga agaaaatttg gatttcaaag cgattattga tggagtcgaa 750
 agtgttagtc gttttgggaa gcaggctgct ttagatccat tcatactggt 800
 gaaccttctg ccaaactcaa ctgacaagta ttacatttac aatggctcat 850

tgacatctcc tccctgcaca gacacagttg actggattgt ttttaaagat 900
 acagttagca tctctgaaag ccagttggct gttttttgtg aagttcttac 950
 aatgcaacaa tctggttatg tcatgctgat ggactactta caaaacaatt 1000
 ttcgagagca acagtacaag ttctctagac aggtgttttc ctcatacact 1050
 ggaaaggaag agattcatga agcagtttgt agttcagaac cagaaaatgt 1100
 tcaggctgac ccagagaatt ataccagcct tcttgttaca tgggaaagac 1150
 ctcgagtcgt ttatgatacc atgattgaga agtttgcagt tttgtaccag 1200
 cagttggatg gagaggacca aaccaagcat gaatttttga cagatggcta 1250
 tcaagacttg ggtgctattc tcaataattt gctacceaat atgagttatg 1300
 ttcttcagat agtagccata tgcactaatg gcttatatgg aaaatacagc 1350
 gaccaactga ttgtcgacat gcctactgat aatcctgaac ttgatctttt 1400
 ccctgaatta attggaactg aagaaataat caaggaggag gaagagggaa 1450
 aagacattga agaaggcgct attgtgaatc ctggtagaga cagtgctaca 1500
 aaccaaatac ggaaaaagga accccagatt tctaccacaa cacactacaa 1550
 tcgcataggg acgaaataca atgaagccaa gactaaccga tccccacaa 1600
 gaggaagtga attctctgga aagggtgatg ttcccaatac atctttaaata 1650
 tccacttccc aaccagtcac taaattagcc acagaaaaag atatttcctt 1700
 gacttctcag actgtgactg aactgccacc tcacactgtg gaaggtactt 1750
 cagcctcttt aaatgatggc tctaaaactg ttottagatc tccacatatg 1800
 aacttgctcg ggactgcaga atccttaaata acagtttcta taacagaata 1850
 tgaggaggag agtttattga ccagtttcaa gcttgatact ggagctgaag 1900
 attcttcagg ctccagtccc gcaacttctg ctatcccatt catctctgag 1950
 aacatatccc aagggtatat attttctctc gaaaaccag agacaataac 2000
 atatgatgct cttataccag aatctgctag aaatgcttcc gaagattcaa 2050
 cttcatcagg ttcagaagaa tcaactaaag atccttctat ggagggaaat 2100
 gtgtggtttc ctagctctac agacataaca gcacagccc atggttgatc 2150

aggcagagag agctttctcc agactaatta cactgagata cgtgttgatg 2200
 aatctgagaa gacaaccaag tccttttctg caggcccagt gatgtcacag 2250
 ggtccctcag ttacagatct ggaaatgcca cattattcta cctttgccta 2300
 cttcccaact gaggtaacac ctcatgcttt taccocatcc tccagacaac 2350
 aggatttggc ctccacgggc aacgtggtat actcgcagac aaccaaccg 2400
 gtatacaatg gtgagacacc tcttcaacct tcttacagta gtgaagtctt 2450
 tcctctagtc acccctttgt tgcttgacaa tcagatcctc aacactacc 2500
 ctgctgcttc aagtagtgat tcggccttgc atgctacgcc tgtatttccc 2550
 agtgtcagat tgtcatttga atccatcctg tcttctatg atggtgcacc 2600
 tttgcttcca ttttctctg cttccttcag tagtgaattg tttcgccatc 2650
 tgcatacagt ttctcaaadc cttccacaag ttaactcagc taccgagagt 2700
 gataaggtgc ccttgcacgc ttctctgcca gtggctgggg gtgatttgct 2750
 attagagccc agccttgctc agtattctga tgtgctgtcc actactcatg 2800
 ctgcttcaga gacgctggaa tttggtagtg aatctggtgt tctttataaa 2850
 acgcttatgt tttctcaagt tgaaccaccc agcagtgatg ccatgatgca 2900
 tgcacgttct tcagggcctg aaccttctta tgccttgtct gataatgagg 2950
 gctcccaaca catcttcaact gtttcttaca gttctgcaat acctgtgcat 3000
 gattctgtgg gtgtaactta tcaggggtcc ttatttagcg gccctagcca 3050
 tataccaata cctaagtctt cgtaataaac cccaactgca tcattactgc 3100
 agcctactca tgcctctctt ggtgatgggg aatggtctgg agcctcttct 3150
 gatagtgaat ttcttttacc tgacacagat gggctgacag cccttaacat 3200
 ttcttcacct gtttctgtag ctgaatttac atatacaaca tctgtgtttg 3250
 gtgatgataa taaggcgctt tctaaaagtg aaataatata tggaaatgag 3300
 actgaactgc aaattccttc tttcaatgag atggtttacc cttctgaaag 3350
 cacagtcagc cccaacatgt atgataatgt aaataagttg aatgcgtctt 3400
 tacaagaac ctctgtttcc atttctagca ccaagggcat gtttccaggg 3450

tccttgctc ataccaccac taagggtttt gatcatgaga ttagtcaagt 3500
 tccagaaaat aacttttcag ttcaacctac acatactgtc tctcaagcat 3550
 ctggtgacac ttcgcttaaa cctgtgctta gtgcaaactc agagccagca 3600
 tcctctgacc ctgcttctag tgaaatgtta tctccttcaa ctcagctctt 3650
 attttatgag acctcagctt ctttttagtac tgaagtattg ctacaacctt 3700
 ctttcaggc ttctgatggt gacaccttgc ttaaaactgt tcttccagct 3750
 gtgcccagtg atccaatatt ggttgaaacc cccaaagtgt ataaaattag 3800
 ttctacaatg ttgcatctca ttgtatcaaa ttctgcttca agtgaaaaca 3850
 tgctgcactc tacatctgta ccagtttttg atgtgtcgcc tacttctcat 3900
 atgcactctg cttcacttca aggtttgacc atttcctatg caagtgagaa 3950
 atatgaacca gttttgttaa aaagtgaaag ttcccaccaa gtggtacctt 4000
 ctttgtagag taatgatgag ttgttccaaa cggccaattt ggagattaac 4050
 caggcccatc ccccaaaaag aaggcatgta tttgctacac ctgttttatac 4100
 aattgatgaa ccattaata cactaataaa taagcttata cattccgatg 4150
 aaattttaac ctccaccaa agttctgtta ctggttaagg atttgctggt 4200
 attccaacag ttgcttctga tacatttgta tctactgatc attctgttcc 4250
 tataggaaat gggcatggtg ccattacagc tgtttctccc cacagagatg 4300
 gttctgtaac ctcaaaaag ttgctgtttc cttctaaggc aacttctgag 4350
 ctgagtcata gtgccaaatc tgatgccggt ttagtgggtg gtggtgaaga 4400
 tggtgacact gatgatgatg gtgatgatga tgatgacaga gatagtgatg 4450
 gcttatccat tcataagtgt atgtcatgct catcctatag agaatcacag 4500
 gaaaaggtaa tgaatgattc agacaccac gaaaacagtc ttatggatca 4550
 gaataatcca atctcact cactatctga gaattctgaa gaagataata 4600
 gagtcacaag tgtatcctca gacagtcaaa ctggtatgga cagaagtcct 4650
 ggtaaatacac catcagcaaa tgggctatcc caaaagcaca atgatggaaa 4700
 agaggaaaat gacattcaga ctggtagtgc tctgcttctc ctcagccctg 4750

aatctaaagc atgggcagtt ctgacaagtg atgaagaaag tggatcaggg 4800
caaggtacct cagatagcct taatgagaat gagacttcca cagatttcag 4850
ttttgcagac actaatgaaa aagatgctga tgggatcctg gcagcaggtg 4900
actcagaaat aactcctgga ttcccacagt cccaacatc atctgttact 4950
agcgagaact cagaagtgtt ccacgtttca gaggcagagg ccagtaatag 5000
tagccatgag tctcgtattg gtctagctga ggggttgaa tccgagaaga 5050
aggcagttat accccttggtg atcgtgtcag ccctgacttt tatctgtcta 5100
gtggttcttg tgggtattct catctactgg aggaaatgct tccagactgc 5150
acacttttac ttagaggaca gtacatcccc tagagttata tccacacctc 5200
caacacctat ctttccaatt tcagatgatg tcggagcaat tccaataaag 5250
cactttcaa agcatgttgc agatttacat gcaagtagtg ggtttactga 5300
agaatttgag aactgaaag agttttacca ggaagtgcag agctgtactg 5350
ttgacttagy tattacagca gacagctcca accaccaga caacaagcac 5400
aagaatcgat acataaatat cgttgcctat gatcatagca gggttaagct 5450
agcacagctt gctgaaaagg atggcaaact gactgattat atcaatgcca 5500
attatgttga tggctacaac agaccaaaag cttatattgc tgcccaaggc 5550
ccactgaaat ccacagctga agatttctgg agaatgatat gggaacataa 5600
tgtggaagtt attgtcatga taacaaacct cgtggagaaa ggaaggagaa 5650
aatgtgatca gtactggcct gccgatggga gtgaggagta cgggaacttt 5700
ctggtcactc agaagagtgt gcaagtgtt gcctattata ctgtgaggaa 5750
ttttactcta agaaacacaa aaataaaaaa gggctcccag aaaggaagac 5800
ccagtggacg tgtggtcaca cagtatcact acacgcagtg gcctgacatg 5850
ggagtaccag agtactccct gccagtgtg acctttgtga gaaaggcagc 5900
ctatgccaaag cgccatgcag tggggcctgt tgtcgtccac tgcagtgtg 5950
gagttggaag aacaggcaca tatattgtgc tagacagtat gttgcagcag 6000
attcaacacg aaggaactgt caacatattt ggcttcttaa aacacatccg 6050

ttcaaaaaga aattatattgg tacaactga ggagcaatat gtcttcattc 6100
 atgatacact ggttgaggcc atacttagta aagaaactga ggtgctggac 6150
 agtcatattc atgcctatgt taatgcactc ctcatctctg gaccagcagg 6200
 caaaacaaag ctagagaaac aattccagct cctgagccag tcaaataac 6250
 agcagagtga ctattctgca gccctaaagc aatgcaacag ggaaaagaat 6300
 cgaacttctt ctatcatccc tgtggaaaga tcaaggggtg gcatttcac 6350
 cctgagtgga gaaggcacag actacatcaa tgccctctat atcatgggct 6400
 attaccagag caatgaattc atcattacc agcaccctct cttcatacc 6450
 atcaaggatt tctggaggat gatatgggac cataatgcc aactggtggt 6500
 tatgattcct gatggccaaa acatggcaga agatgaattt gtttactggc 6550
 caaataaaga tgagcctata aattgtgaga gctttaaggt cactcttatg 6600
 gctgaagaac acaaatgtct atctaagag gaaaaactta taattcagga 6650
 ctttatctta gaagctacac aggatgatta tgtacttgaa gtgaggcact 6700
 ttcagtgtcc taaatggcca aatccagata gcccattag taaaactttt 6750
 gaactataa gtgttataaa agaagaagct gccaataggg atgggcctat 6800
 gattgttcat gatgagcatg gaggagtgc ggcaggaact ttctgtgctc 6850
 tgacaaccct tatgcaccaa ctagaaaaag aaaattccgt ggatgtttac 6900
 caggtagcca agatgatcaa tctgatgagg ccaggagtct ttgctgacat 6950
 tgagcagtat cagtttctct acaaagtgat cctcagcctt gtgagcacia 7000
 ggaggaaga gaatccatcc acctctctgg acagtaatgg tgcagcattg 7050
 cctgatggaa atatagctga gagcttagag tctttagttt aacacagaaa 7100
 ggggtggggg gactcacatc tgagcattgt tttcctcttc ctaaaattag 7150
 gcaggaaaat cagtctagtt ctgttatctg ttgatttccc atcacctgac 7200
 agtaactttc atgacatagg attctgccc caaatttata tcattaacia 7250
 tgtgtgcctt tttgcaagac ttgtaattta cttattatgt ttgaactaaa 7300
 atgattgaat tttacagtat ttctaagaat ggaattgtgg tatttttttc 7350

tgtattgatt ttaacagaaa atttcaatth atagaggtta ggaattccaa 7400
 actacagaaa atgtttgttt ttagtgtcaa atthtttagct gtatttgtag 7450
 caattatcag gtttgctaga aatataactt ttaatacagt agcctgtaaa 7500
 taaaacactc ttccatatga tattcaacat tttacaactg cagtattcac 7550
 ctaaagtaga aataatctgt tacttattgt aaatactgcc ctagtgtctc 7600
 catggaccaa atthtatatth ataattgtag atthtttatat tttactactg 7650
 agtcaagtht tctagttctg tgtaattgth tagthttaatg acgtagttca 7700
 ttagctggtc ttactctacc agthtttctga cattgtattg tgttacctaa 7750
 gtcattaact ttgtttcagc atgtaattht aactthttgtg gaaaatagaa 7800
 ataccttcat tttgaaagaa gthttttatga gaataacacc ttaccaaaaa 7850
 ttgttcaaat ggtthtttatc caaggaattg caaaaaataaa tataaatatt 7900
 gccatthaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 7941

<210> 33

<211> 2755

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 33

attgtctggg aattgcagcc gcggggaggc cggcggcggc ggcggcggcg 50
 gccgggaccc agcgggccag gtggggacgg cgcgggagcg gtgcgggaga 100
 tgccgtgagg gactggggcc acctgagccg cccgcctcgt cccgccttc 150
 tgtgggaagg atgtgcggc ggatggccgg tcgcacaaga gggcccctc 200
 gggggccta cggcccctgg ctctgcctcc tgggtggcct cggcctggac 250
 gtcgtgagag tggactgtgg ccaggctccc ctggaccctg tctacctgca 300
 tgtgacagcc gcccgcccag cccagcccac actctggact gccaaagtag 350
 accgcttcaa gggctccagg caccacacca cctcatcac ctgccaccgt 400
 gctgggctca cagagccaga ttccagcagt cccctgaac tgtctgagtt 450
 cctatgggtg gactttgtgg tggagaatag cactgggtgg ggcgtagcgg 500
 tctactgccc cgtcacgtgg cagctggagt acccaggcca ggcccctgaa 550

gcagagaagg acaaaatggt gtgggaaatc ctggtgtctg agcgggacat 600
 cagagccctt atcccactgg ccaaggctga ggagctggtg aatacagcac 650
 cactgactgg agtgccccag catgtccccg tgcgccttgt cactgtggac 700
 ggcggggggg ccttggtgga ggtgacagag catgtcggct gcgagtctgc 750
 caacacacag gtccctgcagg tgtctgaggc ctgtgatgcc gtgttcgtgg 800
 ctggcaagga gagccggggc gcccgggggg tgcgagtgga cttctggtgg 850
 cgccggctcc ggcctcgtct gcggctgacc gtgtggggccc cgctgctacc 900
 gctgctatc gagctcaccg acaccacct cgagcaggtc cgccggctgga 950
 ggttacctgg ccctgctgaa gggcctgcgg aaccgctgc agaggcgtca 1000
 gatgaggccg agcggcgcgc ccgtggctgc cacctgcagt accagcgggc 1050
 cgggtgtgcg ttccctgccc ccttcgcggc ccaccgctg gacggcggcc 1100
 gccgcctcac gcacctgctt ggccccgact ggctgctaga cgtgtcccac 1150
 ctctgtggcg cacacgcccc cgtgctggac tcgctgttag cctctctgga 1200
 ggttggccgt gtcgtggtgg gccgggagcc cgggtgcacc tccattgagg 1250
 tgcgttcccc actgtctgac tccatcctgg gggagcaggc gctggctgtg 1300
 acggacgaca aggtctcagt gctggagctg aggggtgcagc cagtgatggg 1350
 catctcgtg accttgagcc ggggcaactgc ccaccccggg gaggtcacag 1400
 ctacgtgctg ggcacagtca gcccttcccc ccccaaagca ggaggtggcc 1450
 ctctccctat ggctgtcctt ctctgateac actgtggccc cagctgagct 1500
 ctacgaccgc cgtgacctgg gactgtccgt ctcagccgag gagcctggtg 1550
 ccatcctgcc agctgaggag cagggtgccc agctcggggg ggtggtgagt 1600
 ggggcaggcg ccgaggggct gccgctgcat gtggctctgc acccgcccga 1650
 gccctgccgc cggggccgcc accgtgtgcc tctggcctct ggcaccgcct 1700
 ggctggggct gccccctgcc tccactccag cccctgctct cccatccagc 1750
 cctgcttggg gccaccagc cacagaagcc accatgggtg gtaaaccggca 1800
 ggtggcaggc agtgtcgggg gcaacacagg tgtgaggggc aagtttgagc 1850

gggcagagga ggaggccagg aaggaggaga ccgaagccag ggaggaggag 1900
 gaggaagagg aggaggagat ggtccctgcc cctcagcatg tctactgagct 1950
 agagctgggc atgtacgccc tgctgggagt cttctgcgtg gccatcttca 2000
 tcttcttggg caatggtgtg gtcttcgtcc tgcgctatca gcgcaaagaa 2050
 cctcccgaca gtgccactga ccccacctcc cccagcccc acaactgggt 2100
 ctggctgggc actgaccagg aggaactgag ccgccagctg gaccggcagt 2150
 ccctggccc gcccaagggg gaggggagct gccctgtga gagtggggga 2200
 ggaggggagg ccctaccct ggcccctggc cctcctgggg gcaccaccag 2250
 ctctcaagc accctggccc gaaaggaggc tggggggcgg cggaagcgag 2300
 tagagtttgt gacatttgtg ccagcccctc cagcccagtc acctgaggag 2350
 cctgtagggg ccctgctgtg gcagtccatc cttgtggcag gcgaggagga 2400
 catccgctgg gtgtgtgagg acatggggct gaaggaccct gaggagcttc 2450
 gcaactacat ggagaggatc cggggcagct cctgaccctc cacagccacc 2500
 tggtcagcca ccagctgggg caacgagggt ggaggtccca ctgagcctct 2550
 cgctgcccc cgccaactcgt ctggtgcttg ttgatccaag tcccctgcct 2600
 ggtcccccac aaggactccc atccaggccc cctctgcctt gcccttgtc 2650
 atggaccatg gtcgtgagga agggctcatg ccccttattt atgggaacca 2700
 tctcattcta acagaataaa ccgagaagga aaccagaaaa aaaaaaaaaa 2750
 aaaaa 2755

<210> 34

<211> 1795

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 34

acgcgtccgc ccacgcgtcc gccacgcgt ccggtcgggg ccagagcgca 50
 ggtgtacctg gcggccgtgc tggagcacct gaccgccgag atcctggagc 100
 tggctggcaa cccggccccg gacaagaaga cccgcatcat cctgcgccac 150
 ctgtagctgg ccattcgcga cggcgaggag cttacaagc tgctgggcga 200

agtcaccatc ggcagggcg gtgtcctgcc caacattcag ggcgtgcttc 250
 tgccccagaa gaccaagagc caccacaagg ccaaggggtga aaaccattca 300
 ctaggagagg agaaacacaa tggccaccaa gacagagttg agtcccacag 350
 caagggagag caagaacgca caagatatgc aagtggatga gacactgatc 400
 ccaggaaaag gtccaagttt atgttctgct cgctatggaa tagccctcgt 450
 cttacatttc tgcaatttca caacgatagc acaaaatgtc atcatgaaca 500
 tcacatggt agccatggtc aacagcacia gccctcaatc ccagctcaat 550
 gattcctctg agtgctgcc tgttgactca tttggggcc taagtaaagc 600
 cccaaagagt cttcctgcaa agtcctcaat acttgggggt cagtttgcaa 650
 tttgggaaaa gtggggccct ccacaagaac gaagcagact ctgcagcatt 700
 gctttatcag gaatgttact gggatgcttt actgccatcc tcataggtgg 750
 cttcattagt gaaacccttg ggtggccctt tgtcttctat atctttggag 800
 gtgttggctg tgtctgctgc cttctctggt ttgttgtgat ttatgatgac 850
 cccttttct atccatggat aagcacctca gaaaaagaat acatcatatc 900
 ctcttgaaa caacaggtcg ggtcttctaa gcagcctctt cccatcaaag 950
 ctatgctcag atctctaccc atttggtcca tatgtttagg ctgtttcagc 1000
 catcaatggt tagttagcac aatggttgta tacataccaa cttacatcag 1050
 ctctgtgtac catgttaaca tcagagacia tggacttcta tctgcccttc 1100
 cttttattgt tgcttgggtc ataggcatgg tgggaggcta tctggcagat 1150
 ttcttctaa ccaaaaagtt tagactcatc actgtgagga aaattgccac 1200
 aattttagga agtctcccct cttcagcaact cattgtgtct ctgccttacc 1250
 tcaattccgg ctatatcaca gcaactgcct tgctgacgct ctcttgcgga 1300
 ttaagcacat tgtgtcagtc agggatttat atcaatgtct tagatattgc 1350
 tccaaggtat tccagttttc tcatgggagc atcaagagga ttttcgagca 1400
 tagcacctgt cattgtaccc actgtcagcg gatttcttct tagtcaggac 1450
 cctgagtttg ggtggaggaa tgtcttcttc ttgctgtttg ccgttaacct 1500

gttaggacta ctcttctacc tcatatattgg agaagcagat gtccaagaat 1550
 gggctaaaga gagaaaactc actcgtttat gaagttatcc caccttggat 1600
 ggaaaagtca ttaggcaccg tattgcataa aatagaaggc ttccgtgatg 1650
 aaaataccag tgaaaagatt tttttttcct gtggctcttt tcaattatga 1700
 gatcagttca ttattttatt cagacttttt tttgagagaa atgtaagatg 1750
 aataaaaatt caaataaaat gataactaag aaaaaaaaaa aaaaa 1795

<210> 35

<211> 1795

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 35

acgcgtccgc ccacgcgtcc gccacgcgt ccggtcgggg ccagagcgca 50
 ggtgtacctg gcggccgtgc tggagcacct gaccgccgag atcctggagc 100
 tggctggcaa cccggcccgc gacaagaaga cccgcatcat cctgcgccac 150
 ctgtagctgg ccattcgcaa cggcgaggag cttacaagc tgctgggcca 200
 agtcaccatc gcgcagggcg gtgtcctgcc caacattcag ggcgtgcttc 250
 tgccccagaa gaccaagagc caccacaagg ccaagggtga aaaccattca 300
 ctaggagagg agaaacacaa tggccaccaa gacagagttg agtcccacag 350
 caagggagag caagaacgca caagatatgc aagtggatga gacactgatc 400
 cccaggaaag gtccaagttt atgttctgct cgctatggaa tagccctcgt 450
 cttacatttc tgcaatttca caacgatagc acaaaatgtc atcatgaaca 500
 tcaccatggt agccatggtc aacagcacia gccctcaatc ccagctcaat 550
 gattcctctg aggtgctgcc tgttgactca tttggtggcc taagtaaagc 600
 cccaaagagt cttcctgcaa agtcctcaat acttgggggt cagtttgcaa 650
 tttgggaaaa gtggggccct ccacaagaac gaagcagact ctgcagcatt 700
 gctttatcag gaatgttact gggatgcttt actgccatcc tcataggtgg 750
 cttcattagt gaaacccttg ggtggccott tgtcttctat atctttggag 800
 gtgttggtctg tgtctgctgc cttctctggt ttgttgatgat ttatgatgac 850

cccttttcct atccatggat aagcacctca gaaaaagaat acatcatatc 900
ctccttgaaa caacaggtcg ggtcttctaa gcagcctctt cccatcaaag 950
ctatgctcag atctctaccc atttgggtcca tatgtttagg ctgtttcagc 1000
catcaatggt tagttagcac aatggttgta tacataccaa cttacatcag 1050
ctctgtgtac catgttaaca tcagagacaa tggacttcta tctgcccttc 1100
cttttattgt tgctgggtc ataggcatgg tgggaggcta tctggcagat 1150
ttccttctaa ccaaaaagtt tagactcatc actgtgagga aaattgccac 1200
aatthtagga agtctcccct cttcagcact cattgtgtct ctgccttacc 1250
tcaattccgg ctatatcaca gcaactgcct tgctgacgct ctcttgcgga 1300
ttaagcacat tgtgtcagtc agggatttat atcaatgtct tagatattgc 1350
tccaaggtat tccagttttc tcatgggagc atcaagagga ttttcgagca 1400
tagcacctgt cattgtaccc actgtcagcg gatttcttct tagtcaggac 1450
cctgagtttg ggtggaggaa tgtcttcttc ttgctgtttg cgttaacct 1500
gttaggacta ctcttctacc tcatatttgg agaagcagat gtccaagaat 1550
gggctaaaga gagaaaactc actcgtttat gaagttatcc caccttggat 1600
ggaaaagtca ttaggcaccg tattgcataa aatagaaggc ttccgtgatg 1650
aaaataccag tgaaaagatt tttttttcct gtggctcttt tcaattatga 1700
gatcagttca ttattttatt cagacttttt tttgagagaa atgtaagatg 1750
aataaaaatt caaataaaaat gataactaag aaaaaaaaaa aaaaa 1795

<210> 36

<211> 4524

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 36

gctcgtggg ccgctgtcc cgggtgtccc aggcccgcc ggtgctcaga 50
gcatggcggg tgcgggcccc aagcggcgcg cgttagcggc gccggcggcc 100
gaggagaagg aagaggcgcg ggagaagatg ctggccgcca agagcgcgga 150
cggctcggcg ccggcaggcg agggcgaggg cgtgaccctg cagcgggaaca 200

tcacgctgct caacggcgtg gccatcatcg tggggacat tatcggctcg 250
 ggcatcttcg tgacgccac gggcgtgctc aaggaggcag gctcgccggg 300
 gctggcgctg gtggtgtggg ccgcgtgcgg cgtcttctcc atcgtgggcg 350
 cgctctgcta cgcggagctc ggcaccacca tctccaaatc gggcggcgac 400
 tacgcctaca tgctggaggt ctacggctcg ctgcccgcct tcctcaagct 450
 ctggatcgag ctgctcatca tccggccttc atcgcagtac atcgtggccc 500
 tggctcttcg cacctacctg ctcaagccgc tcttccccac ctgcccggtg 550
 cccgaggagg cagccaagct cgtggcctgc ctgtgcgtgc tgctgctcac 600
 ggccgtgaac tgctacagcg tgaaggccgc caccggggtc caggatgcct 650
 ttgccgccgc caagctcctg gccctggccc tgatcatcct gctgggcttc 700
 gtccagatcg gaaaggtga tgtgtccaat ctagatccca agttctcatt 750
 tgaaggcacc aaactggatg tggggaacat tgtgctggca ttatacagcg 800
 gcctctttgc ctatggagga tgggaattact tgaatttcgt cacagaggaa 850
 atgatcaacc cctacagaaa cctgcccctg gccatcatca tctccctgcc 900
 catcgtgacg ctggtgtacg tgctgaccaa cctggcctac ttcaccacc 950
 tgtccaccga gcagatgctg tcgtccgagg ccgtggccgt ggacttcggg 1000
 aactatcacc tgggcgtcat gtccctggatc atccccgtct tcgtgggcct 1050
 gtccctgctt ggctccgtca atgggtccct gttcacatcc tccaggctct 1100
 tcttcgtggg gtccccggaa ggccacctgc cctccatcct ctccatgatc 1150
 caccacagc tctcacccc cgtgccgtcc ctcgtgttca cgtgtgtgat 1200
 gacgctgctc tacgccttct ccaaggacat cttctccgtc atcaacttct 1250
 tcagcttctt caactggctc tgcgtggccc tggccatcat cggcatgatc 1300
 tggctgcgcc acagaaaagcc tgagcttgag cggcccatca aggtgaacct 1350
 ggccctgctt gtgttcttca tccctggcctg cctcttctg atcgcctct 1400
 cttctggaa gacaccctg gagtgtggca tcggcttcac catcatcctc 1450
 agcgggctgc ccgtctactt cttcggggtc tgggtggaaaa acaagcccaa 1500

gtggctcctc cagggcatct tctccacgac cgtcctgtgt cagaagctca 1550
 tgcaggtggt cccccaggag acatagccag gaggccgagt ggctgccgga 1600
 ggagcatgcg cagaggccag ttaaagtaga tcacctcctc gaaccactc 1650
 cggttccccg caaccacag ctcagctgcc catcccagtc ctcgccgtcc 1700
 ctcccaggtc gggcagtgga ggctgctgtg aaaactctgg tacgaatctc 1750
 atccctcaac tgagggccag ggaccaggt gtgcctgtgc tcctgccag 1800
 gagcagcttt tggctcctt gggccctttt tcccttcct ctttgttta 1850
 cttatatata tatttttttt aacttaaata tttgggtcaa cttgacacca 1900
 ctaagatgat tttttaagga gctgggggaa ggcaggagcc ttcctttctc 1950
 ctgccccaaag ggcccagacc ctgggcaaac agagctactg agacttgaa 2000
 cctcattgct accacagact tgcactgaag ccagacagct gccagacac 2050
 atgggcttgt gacattcgtg aaaaccaacc ctgtgggctt atgtctctgc 2100
 cttagggttt gcagagtgga aactcagccg tagggtgga ctgggagggg 2150
 gtgggggatc tgggcaaggt gggtgattcc tcccaggagg tgcttgaggc 2200
 cccgatggac tcctgaccat aatcctagcc ccgagacacc atcctgagcc 2250
 agggaacagc cccagggttg gggggtgccg gcatctcccc tagctcacca 2300
 ggctggcct ctgggcagtg tggcctcttg gctatttctg ttccagtttt 2350
 ggaggctgag ttctggttca tgcagacaaa gccctgtcct tcagtcttct 2400
 agaaacagag acaagaaagg cagacacacc gcggccaggc acccatgtgg 2450
 gcgcccacc tgggctccac acagcagtgt cccctgcccc agaggtcgca 2500
 gctaccctca gcctccaatg cattggcctc tgtaccgccc ggcagcccct 2550
 tctggccggt gctgggttcc cactcccggc ctaggcacct ccccgtctc 2600
 cctgtcacgc tcatgtcctg tcctggtcct gatgccggt gtctaggaga 2650
 cagagccaag cactgctcac gtctctgccc cctgcgtttg gaggcccctg 2700
 ggctctcacc cagtccccac ccgcctgcag agaggggaact agggcacc 2750
 ttgtttctgt tgttcccgtg aattttttct gctatgggag gcagccgagg 2800

cctggccaat gcgcccact ttcctgagct gtcgctgcct ccatggcagc 2850
 agccaaggac cccagaaca agaagacccc cccgcaggat ccctcctgag 2900
 ctcggggggc tctgccttct caggccccgg gcttcccttc tccccagcca 2950
 gaggtggagc caagtgtcc agcgtcactc cagtgctcag ctgtggctgg 3000
 aggagctggc ctgtggcaca gccctgagtg tccaagccg ggagccaacg 3050
 aagccggaca cggcttact gaccagcggc tgctcaagcc gcaagctctc 3100
 agcaagtgcc cagtggagcc tgccgcccc acctgggcac cgggaccccc 3150
 tcaccatcca gtgggcccgg agaaacctga tgaacagttt ggggactcag 3200
 gaccagatgt ccgtctctct tgcttgagga atgaagacct ttattcacc 3250
 ctgccccgtt gcttcccgt gcacatggac agacttcaca gcgtctgctc 3300
 ataggacctg catccttctt ggggacgaat tccactcgtc caagggacag 3350
 cccacggtct ggaggccgag gaccaccagc aggcaggtgg actgactgtg 3400
 ttgggcaaga cctcttccct ctgggcctgt tctcttggct gcaaataagg 3450
 acagcagctg gtgccccacc tgcttgggtgc attgctgtgt gaatccagga 3500
 ggcagtggac atcgtaggca gccacggccc caggtecagg agaagtgctc 3550
 cctggaggca cggaccactg cttcccactg gggccggcgg ggcccacgca 3600
 cgacgtcagc ctcttacctt cccgcctcgg ctaggggtcc tcgggatgcc 3650
 gttctgttcc aacctcctgt tctgggaggt ggacatgcct caaggataca 3700
 gggagccggc ggcctctcga cggcacgcac ttctgttgg ctgctgcggc 3750
 tgtgggcgag catgggggct gccagcgtct gttgtggaaa gtagctgcta 3800
 gtgaaatggc tggggccgct ggggtccgtc ttcacactgc gcaggtctct 3850
 tctgggcgtc tgagctgggg tgggagctcc tccgcagaag gttggtgggg 3900
 ggtccagtct gtgatccttg gtgctgtgtg cccactcca gcctggggac 3950
 cccacttcag aaggtagggg ccgtgtcccg cggtgctgac tgaggcctgc 4000
 tccccctcc ccctcctgct gtgctggaat tccacagga ccagggccac 4050
 cgcaggggac tgtctcagaa gacttgattt ttcgctccct ttttctccac 4100

actccactga caaacgtccc cagcggtttc cacttgtggg cttcaggtgt 4150
 tttcaagcac aaccaccac aacaagcaag tgcattttca gtcggtgtgc 4200
 ttttttgttt tgtgctaacg tcttactaat ttaaagatgc tgtcggcacc 4250
 atgtttattht atttccagtg gtcattgctca gccttgctgc tctgcgtggc 4300
 gcaggtgcc a tgctgctcc ctgtctgtgt cccagccacg cagggccatc 4350
 cactgtgacg tcggccgacc aggctggaca ccctctgccg agtaatgacg 4400
 tgtgtggctg ggaccttctt tattctgtgt taatggctaa cctgttacac 4450
 tgggctgggt tgggtagggt gttctggctt ttttgtgggg tttttattht 4500
 taaagaaaca ctcaatcatc ctag 4524

<210> 37

<211> 1590

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 37

attcgccctt tgetcccggg tgtcccagge ccggccggtg cgcagagcat 50
 ggccgggtgcg ggcccgaagc ggccgcccgt agccggcccg gcggccgagg 100
 agaaggaaga ggccgcccgg aagatgctgg ccgccaagag cgcggacggc 150
 tcggcccccg caggccaggg ccagggccgt accctgcagc ggaacatcac 200
 gctgctcaac ggccgtggcca tcatcgtggg gaccattatc ggctcgggca 250
 tcttcgtgac gccacgggc gtgctcaagg aggcaggctc gccggggctg 300
 gcgctgggtg tgtgggcccgc gtgcccgcgc ttctccatcg tgggcccgcct 350
 ctgctacgcg gagctcggca ccaccatctc caaatccggc ggccgactacg 400
 cctacatgct ggaggtctac ggctcgtgct ccgccttctt caagctctgg 450
 atcgagctgc tcatcatccg gccttccatc cagtacatcg tggccctggt 500
 cttcggccacc tacctgctca agccgctctt cccacactgc ccggtgcccg 550
 aggaggcagc caagctcgtg gcctgcctct gcgtgctgct gctcacggcc 600
 gtgaactgct acagcgtgaa ggccgcccacc ccgggtccagg atgcctttgc 650
 ccgcccgaag ctcttgcccc tggccctgat catcctgctg ggcttcgtcc 700

agatcgggaa gggatgatgtg tccaatctag atcccaactt ctcatttgaa 750
 ggacacaaac tggatgtggg gaacattgtg ctggcattat acagcggcct 800
 ctttgcctat ggaggatgga attacttgaa tttcgtcaca gaggaaatga 850
 tcaacccta cagaaacctg ccctggcca tcatcatctc cctgcccac 900
 gtgacgctgg tgtacgtgct gaccaacctg gcctacttca ccaccctgtc 950
 caccgagcag atgctgtcgt ccgaggccgt ggccgtggac ttcgggaact 1000
 atcacctggg cgtcatgtcc tggatcatcc ccgtcttctg gggcctgtcc 1050
 tgcttcggct ccgtcaatgg gtccctgttc acatcctcca ggctcttctt 1100
 cgtggggctc cgggaaggcc acctgcctc catcctctcc atgatccacc 1150
 cacagctcct caccctcgtg ccgtccctcg tgttcacgtg tgtgatgacg 1200
 ctgctctacg ctttctccaa ggacatcttc tccgtcatca acttcttcag 1250
 cttcttcaac tggctctgcg tggccctggc catcatcggc atgatctggc 1300
 tgcgccacag aaagcctgag cttgagcggc ccatcaaggt gaacctggcc 1350
 ctgcctgtgt tcttcatcct ggctgcctc ttctgatcg ccgtctcctt 1400
 ctggaagaca cccgtggagt gtggcatcgg cttcaccatc atcctcagcg 1450
 ggctgcccgt ctacttcttc ggggtctggg ggaaaaaaca gcccaagtgg 1500
 ctctccagc gcatcttctc cacgaccgtc ctgtgtcaga agctcatgca 1550
 ggtggtcccc caggagacat agccaggagg ccgaagggcg 1590

<210> 38

<211> 2436

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 38

ccaggctctc caccctcact tccaattga ggaaaccgag gcagaggagg 50
 ctcagggtgtg gccaatcacc ctgcacatca gagttaccct gggcagggcc 100
 cactgagacc tgggaggggc cactcgggac ctggagggct gggggctgcc 150
 cgggcgttag gggtaaagct ccctaccaa ctgocgagaa ggcctcagag 200
 gcctgggggc tgggcttccc ctttcacatc gccctttaga ggcccacgtg 250

tgggcattgg cccgcgatct gaaaggggct gtccctgttcc tcatgggdcg 300
 tgccagcgcc acgcaactcct ctttctgcct ggccggccac tcccgtctgc 350
 tgtgacgcgc ggacagagag ctaccgggtg acccacgggtg cctccctccc 400
 tgggatctac acagaccatg gccttgccaa cggctcgacc cctgttgggg 450
 tctgtggga cccccgccct cggcagcctc ctgttctctgc tcttcagcct 500
 cggatgggtg cagccctcga ggaccctggc tggagagaca gggcaggagg 550
 ctgcaccctt ggacggagtc ctggccaacc cacctaacat ttccagcctc 600
 tcccctcgcc aactccttgg cttcccgtgt gcggaggtgt ccggcctgag 650
 cacggagcgt gtccgggagc tggctgtggc cttggcacag aagaatgtca 700
 agctctcaac agagcagctg cgctgtctgg ctcaccggct ctctgagccc 750
 cccgaggacc tggacgccct cccattggac ctgctgctat tcctcaacc 800
 agatgcgttc tcggggcccc aggcctgcac ccgtttcttc tcccgcata 850
 cgaaggccaa tgtggacctg ctcccgaggg gggctcccga ggcacagcg 900
 ctgctgcctg cggctctggc ctgctgggggt gtgcgggggt ctctgctgag 950
 cgaggctgat gtgcgggctc tgggaggcct ggcttgcgac ctgcctgggc 1000
 gctttgtggc cgagtcggcc gaagtgtctc taccctggct ggtgagctgc 1050
 ccgggacccc tggaccagga ccagcaggag gcagccaggg cggctctgca 1100
 gggcggggga cccccctacg gccccccgtc gacatggtct gtctccacga 1150
 tggacgctct gcggggcctg ctgcccgtgc tgggcccagcc catcatccgc 1200
 agcatcccgc agggcatcgt ggccgcgtgg cggcaacgct cctctcggga 1250
 cccatcctgg cggcagcctg aacggaccat cctccggccg cggttccggc 1300
 gggaaagtga gaagacagcc tgtccttcag gcaagaaggc ccgagagata 1350
 gacgagagcc tcatcttcta caagaagtgg gagctggaag cctgcgtgga 1400
 tgcgccctg ctggccaccc agatggaccg cgtgaacgcc atccccttca 1450
 cctacgagca gctggacgtc ctaaagcata aactggatga gctctacca 1500
 caaggttacc ccgagtctgt gatccagcac ctgggctacc tcttctcaa 1550

gatgagccct gaggacattc gcaagtggaa tgtgacgtcc ctggagacc 1600
tgaaggcttt gcttgaagtc aacaaagggc acgaaatgag tcctcaggtg 1650
gccaccctga tcgaccgctt tgtgaaggga aggggccagc tagacaaaga 1700
caccctagac accctgaccg ctttctacc tgggtacctg tgctccctca 1750
gccccgagga gctgagctcc gtgcccccca gcagcatctg ggcggtcagg 1800
ccccaggacc tggacacgtg tgaccaagg cagctggacg tcctctatcc 1850
caaggcccgc cttgctttcc agaacatgaa cgggtccgaa tacttcgtga 1900
agatccagtc cttcctgggt ggggccccca cggaggattt gaaggcgctc 1950
agtcagcaga atgtgagcat ggacttggcc acgttcatga agctgcggac 2000
ggatgcggtg ctgccgttga ctgtggctga ggtgcagaaa cttctgggac 2050
cccacgtgga gggcctgaag gcggaggagc ggcaccgcc ggtgcgggac 2100
tggatcctac ggcagcggca ggacgacctg gacacgctgg ggctggggct 2150
acagggcggc atccccaacg gctacctggt cctagacctc agcgtgcaag 2200
aggccctctc ggggacgcc tcctcctag gacctggacc tgttctcacc 2250
gtcctggcac tgctcctagc ctccacctg gcctgagggc cccactcct 2300
tgctggcccc agccctgctg gggatccccg cctggccagg agcaggcacg 2350
ggatgatcccc gttccacccc aagagaactc gcgctcagta aacgggaaca 2400
tgccccctgc agacacgtaa aaaaaaaaa aaaaaa 2436

<210> 39

<211> 1979

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 39

tgggatctac acagaccatg gccttgccaa cggctcgacc cctggtgggg 50
tcctgtggga cccccgccct cggcagcctc ctgttctctg tcttcagcct 100
cggatgggtg cagccctcga ggaccctggc tggagagaca gggcaggagg 150
ctgcgccccct ggacggagtc ctggccaacc cacctaacat ttccagcctc 200
tcccctcgcc aactccttgg cttcccgtgt ggggaggtgt ccggcctgag 250

cacggagcgt gtccgggagc tggctgtggc cttggcacag aagaatgtca 300
agctctcaac agagcagctg cgctgtctgg ctcaccggct ctctgagccc 350
cccgaggacc tggacgccct cccattggac ctgctgctat tcctcaacc 400
agatgcgttc tcggggcccc aggcctgcac ccgtttcttc tcccgcata 450
cgaaggccaa tgtggacctg ctcccagggg gggctcccga gcgacagcgg 500
ctgctgcctg cggctctggc ctgctgggggt gtgcgggggt ctctgctgag 550
cgaggctgat gtgcgggctc tgggaggcct ggcttgcgac ctgcctgggc 600
gctttgtggc cgagtcggcc gaagtgtctc taccocggct ggtgagctgc 650
ccgggacccc tggaccagga ccagcaggag gcagccaggg cggctctgca 700
gggcggggga cccccctacg gccccocgtc gacatggtct gtctccacga 750
tggacgctct gcggggcctg ctgcccgtgc tgggccagcc catcatccgc 800
agcatcccgc agggcatcgt ggcccgctgg cggcaacgct cctctcggga 850
cccatcctgy cggcagcctg aacggaccat cctocggccg cggttccggc 900
gggaagtgga gaagacagcc tgtccttcag gcaagaaggc ccgagagata 950
gacgagagcc tcatcttcta caagaagtgg gagctggaag cctgcgtgga 1000
tgcggccctg ctggccaccc agatggaccg cgtgaacgcc atccccttca 1050
cctacgagca gctggacgtc ctaaagcata aactggatga gctctacca 1100
caaggttacc ccgagtctgt gatccagcac ctgggctacc tcttctcaa 1150
gatgagccct gaggacattc gcaagtggaa tgtgacgtcc ctggagacc 1200
tgaaggcttt gcttgaagtc aacaagggc acgaaatgag tcctcaggtg 1250
gccaccctga tcgaccgctt tgtgaaggga aggggccagc tagacaaaga 1300
cacctagac accctgaccg ctttctacc tgggtacctg tgctccctca 1350
gccccgagga gctgagctcc gtgccccca gcagcatctg ggcggtcagg 1400
cccagagacc tggacacgtg tgacccaagg cagctggacg tcctctatcc 1450
caaggcccgc cttgctttcc agaacatgaa cgggtccgaa tacttctgta 1500
agatccagtc cttcctgggt ggggccccca cggaggattt gaaggcgtc 1550

agtcagcaga atgtgagcat ggacttggcc acgttcatga agctgcggac 1600
 ggatgcggtg ctgccgttga ctgtggctga ggtgcagaaa cttctgggac 1650
 cccacgtgga gggcctgaag gcgaggagc ggcaccgccc ggtgcgggac 1700
 tggatcctac ggcagcggca ggacgacctg gacacgctgg ggctggggct 1750
 acagggcggc atccccaacg gctacctggt cctagacctc agcgtgcaag 1800
 aggccctctc ggggacgccc tgcctcctag gacctggacc tgttctcacc 1850
 gtcttggcac tgctcctagc ctccacctg gcctgagggc cccactcctt 1900
 tgctggcccc agccctgctg gggatccccg cctggccagg agcaggcacg 1950
 ggtgatcccc gttccacccc aagagaact 1979

<210> 40

<211> 2456

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 40

ataacagcat gaagtgccgt ggaactggaa taggcgtgtc ctctccctcg 50
 accctcccc tccttgtccc tctgctcacc cctcgctcgt tccctccctc 100
 cggcgagggc cgcctttata acaactgctc agagtgcgag ggcgggatag 150
 ctgtccaagg tctccccag cactgaggag ctgcctgct gccctcttgc 200
 gcgcgggaag cagcaccaag ttcacggcca acgccttggc actaggggtcc 250
 agaatggcta caacagtccc tgatggttgc cgcaatggcc tgaaatccaa 300
 gtactacaga ctttgtgata aggctgaagc ttggggcacc gtcttagaaa 350
 cggtgggcac agccggggtt gtgacctcgg tggccttcat gctcactctc 400
 ccgatcctcg tctgcaaggc gcaggactcc aacaggcgaa aaatgctgcc 450
 tactcagttt ctcttctcc tgggtgtggt gggcatcttt ggcctcacct 500
 tcgccttcat catcggactg gacgggagca cagggccacc acgcttcttc 550
 ctctttggga tcctcttttc catctgcttc tcctgctgc tggctcatgc 600
 tgtcagtctg accaagctcg tccgggggag gaagcccctt tcctgttgg 650
 tgattctggg tctggccgtg ggcttcagcc tagtccagga tgttatcgct 700

attgaatata ttgtcctgac catgaatagg accaacgtca atgtcttttc 750
 tgagctttcc gtcctcgtc gcaatgaaga ctttgtcctc ctgctcacct 800
 acgtcctctt cttgatggcg ctgaccttcc tcatgtcctc cttcaccttc 850
 tgtggttcct tcacgggctg gaagagacat ggggccaca tctacctcac 900
 gatgctcctc tccattgcca tctgggtggc ctggatcacc ctgctcatgc 950
 ttctgactt tgaccgcagg tgggatgaca ccatactcag ctccgccttg 1000
 gctgccaatg gctgggtggt cctggtggct tatgttagtc ccgagttttg 1050
 gctgctcaca aagcaacgaa accccatgga ttatcctggt gaggatgctt 1100
 tctgtaaacc tcaactcgtg aagaagagct atgggtgtgga gaacagagcc 1150
 tactctcaag aggaaatcac tcaaggtttt gaagagacag gggacacgct 1200
 ctatgcccc tattccacac attttcagct gcagaaccag cctccccaaa 1250
 aggaattctc catcccacgg gcccacgctt ggccgagccc ttacaaagac 1300
 tatgaagtaa agaaagaggg cagctaactc tgtcctgaag agtgggacaa 1350
 atgcagccgg gcggcagatc tagcgggagc tcaaagggat gtgggcgaaa 1400
 tcttgagtct tctgagaaaa ctgtacaaga cactacggga acagtttgcc 1450
 tccctcccag cctcaaccac aattcttcca tgctggggct gatgtgggct 1500
 agtaagactc cagttcttag aggcgctgta gtatTTTTTT tTTTTTgtct 1550
 catcctttgg atacttcttt taagtgggag tctcaggcaa ctcaagttta 1600
 gacccttact ctttttgttt gttttttgaa acaggatctt gctctgtcac 1650
 ccaggcttga gtgcagtggc gcgatcacag ccagtgagc cctcgaccac 1700
 ctgtgctcaa gcaatcctcc catctccatc tcccaaagtg ctgggatgac 1750
 aggcgtgagc cacagctccc agcctaggcc cttaatcttg ctgttatTTT 1800
 ccatggacta aaggtctggt catctgagct cacgctggct cacacagctc 1850
 taggggcttg ctctctaac tcacagtggg ttttgtgagg ctctgtggcc 1900
 cagagcagac ctgcatatct gagcaaaaat agcaaaagcc tctctcagcc 1950
 cactggcctg aatctacact ggaagccaac ttgctggcac ccccgctccc 2000

caacccttct tgcctgggta ggagaggcta aagatcaccc taaatttact 2050
 catctctcta gtgctgcctc acattggggc tcagcagctc cccagcacca 2100
 attcacaggt caccctctc ttcttgcact gtccccaaac ttgctgtcaa 2150
 ttccgagatc taatctcccc ctacgctctg ccaggaattc tttcagacct 2200
 cactagcaca agccccggttg ctccttgca ggagaatttg tagatcattc 2250
 tcacttcaaa ttctggggc tgatacttct ctcatcttgc accccaacct 2300
 ctgtaaatag atttaccgca tttacggctg cattctgtaa gtgggcatgg 2350
 tctcctaatag gaggagtgtt cattgtataa taagttattc acctgagtat 2400
 gcaataaaga tgtggtggcc actctttcat ggtggtggca gcaaaaaaaaa 2450
 aaaaaa 2456

<210> 41
 <211> 3213
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 41
 agagactcaa gatgattccc tttttaccca tgttttctct actattgctg 50
 cttattgtta accctataaa cgccaacaat cattatgaca agatcttggc 100
 tcatagtcgt atcagggggtc gggaccaagg cccaaatgtc tgtgcccttc 150
 aacagatfff gggcaccaaa aagaaatact tcagcacttg taagaactgg 200
 tataaaaagt ccatctgtgg acagaaaacg actgttttat atgaatgttg 250
 ccctggttat atgagaatgg aaggaatgaa aggctgocca gcagttttgc 300
 ccattgacca tgtttatggc actctgggca tcgtgggagc caccacaacg 350
 cagcgtatt ctgacgcctc aaaactgagg gaggagatcg agggaaagg 400
 atccttact tactttgcac cgagtaatga ggcttgggac aacttgatt 450
 ctgatatccg tagaggtttg gagagcaacg tgaatgttga attactgaat 500
 gctttacata gtcacatgat taataagaga atgttgacca aggacttaa 550
 aatggcatg attattcctt caatgtataa caatttgggg cttttcatta 600
 accattatcc taatgggggtt gtcactgtta attgtgctcg aatcatccat 650

gggaaccaga ttgcaacaaa tgggtgtgtc catgtcattg accgtgtgct 700
 tacacaaatt ggtacctcaa ttcaagactt cattgaagca gaagatgacc 750
 tttcatcttt tagagcagct gccatcacat cggacatatt ggaggccctt 800
 ggaagagacg gtcacttcac actctttgct cccaccaatg aggcttttga 850
 gaaacttcca cgaggtgtcc tagaaagggt catgggagac aaagtggctt 900
 ccgaagctct tatgaagtac cacatcttaa atactctcca gtgttctgag 950
 tctattatgg gaggagcagt ctttgagacg ctggaaggaa atacaattga 1000
 gataggatgt gacggtgaca gtataacagt aaatggaatc aaaatggtga 1050
 acaaaaagga tattgtgaca aataatggtg tgatccattt gattgatcag 1100
 gtccctaattc ctgattctgc caaacaagtt attgagctgg ctggaaaaca 1150
 gcaaaccacc ttcacggatc ttgtggccca attaggcttg gcatctgctc 1200
 tgaggccaga tggagaatac actttgctgg cacctgtgaa taatgcattt 1250
 tctgatgata ctctcagcat ggttcagcgc ctcccttaaat taattctgca 1300
 gaatcacata ttgaaagtaa aagttggcct taatgagctt tacaacgggc 1350
 aaatactgga aaccatcgga ggcaaacagc tcagagtctt cgtatatcgt 1400
 acagctgtct gcattgaaaa ttcatgcatg gagaaagga gtaagcaagg 1450
 gagaaacggt gcgattcaca tattccgcca gatcatcaag ccagcagaga 1500
 aatccctcca tgaaaagtta aaacaagata agcgctttag caccttcctc 1550
 agcctacttg aagctgcaga cttgaaagag ctctgacac aacctggaga 1600
 ctggacatta tttgtgccaa ccaatgatgc ttttaagga atgactagtg 1650
 aagaaaaaga aattctgata cgggacaaaa atgctcttca aaacatcatt 1700
 ctttatcacc tgacaccagg agttttcatt ggaaaaggat ttgaacctgg 1750
 tgttactaac attttaaaga ccacacaagg aagcaaaatc tttctgaaag 1800
 aagtaaatga tacacttctg gtgaatgaat tgaaatcaaa agaactctgac 1850
 atcatgacaa caaatggtgt aattcatggt gtagataaac tcctctatcc 1900
 agcagacaca cctgttgga atgatcaact gctggaata ctttaataat 1950

taatcaaata catccaaatt aagtttggtc gtggtagcac cttcaaagaa 2000
 atccccgtga ctgtctatac aactaaaatt ataaccaaag ttgtggaacc 2050
 aaaaattaaa gtgattgaag gcagtttca gcctattatc aaaactgaag 2100
 gaccacact aacaaaagtc aaaattgaag gtgaacctga attcagactg 2150
 attaaagaag gtgaaacaat aactgaagt atccatggag agccaattat 2200
 taaaaaatac accaaaatca ttgatggagt gcctgtggaa ataactgaaa 2250
 aagagacacg agaagaacga atcattacag gtcttgaaat aaaatacact 2300
 aggatttcta ctggaggtgg agaaacagaa gaaactctga agaaattggt 2350
 acaagaagag gtcaccaagg tcaccaaatt cattgaaggt ggtgatggtc 2400
 atttatttga agatgaagaa attaaaagac tgcttcaggg agacacacc 2450
 gtgaggaagt tgcaagccaa caaaaagtt caaggttcta gaagacgatt 2500
 aaggaaggt cgttctcagt gaaaatccaa aaaccagaaa aaaatgttta 2550
 tacaacccta agtcaataac ctgacctag aaaattgtga gagccaagtt 2600
 gacttcagga actgaaacat cagcacaag aagcaatcat caaataattc 2650
 tgaacacaaa ttaatatatt ttttttctga atgagaaaca tgagggaaat 2700
 tgtggagtta gcctcctgtg gtaaaggaat tgaagaaat ataacacctt 2750
 acacctttt tcatcttgac attaaaagtt ctggctaact ttggaatcca 2800
 ttagagaaaa atccttgtca ccagattcat tacaattcaa atcgaagagt 2850
 tgtgaactgt tatcccattg aaaagaccga gccttgatg tatgttatgg 2900
 atacataaaa tgcacgcaag ccattatctc tccatgggaa gctaagttat 2950
 aaaaataggt gcttgggtga caaaactttt tatatcaaaa ggctttgcac 3000
 atttctatat gagtgggttt actggtaa atgtttatatt tttacaacta 3050
 atttgtact ctcagaatgt ttgtcatatg cttcttgcaa tgcataatatt 3100
 ttaatctcaa acgtttcaat aaaaccattt ttcagatata aagagaatta 3150
 cttcaaattg agtaattcag aaaaactcaa gatttaagtt aaaaagtgg 3200
 ttgacttgg gaa 3213

<210> 42
 <211> 2450
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 42
 cccttgagac tcaagatgat tcccttttta cccatgtttt ctctactatt 50
 gctgcttatt gttaacccta taaacgcaa caatcattat gacaagatct 100
 tggctcatag tcgtatcagg ggtcgggacc aaggcccaa tgtctgtgcc 150
 cttcaacaga ttttgggcac caaaaagaaa tacttcagca cttgtaagaa 200
 ctggataaaa aagtccatct gtggacagaa aacgactgtg ttatatgaat 250
 gttgccctgg ttatatgaga atggaaggaa tgaaaggctg cccagcagtt 300
 ttgcccattg accatgttta tggcactctg ggcactcgtg gagccaccac 350
 aacgcagcgc tattctgacg cctcaaaact gagggaggag atcgaggaa 400
 aggatcctt cacttacttt gcaccgagta atgaggcttg ggacaacttg 450
 gattctgata tccgtagagg tttggagagc aacgtgaatg ttgaattact 500
 gaatgcttta catagtcaca tgattaataa gagaatggtg accaaggact 550
 taaaaaatgg catgattatt ccttcaatgt ataacaattt ggggcttttc 600
 attaaccatt atcctaattg ggttgtcact gttaattgtg ctcgaatcat 650
 ccatgggaac cagattgcaa caaatggtgt tgtccatgtc attgaccgtg 700
 tgcttacaca aattggtacc tcaattcaag acttcattga agcagaagat 750
 gacctttcat cttttagagc agctgccatc acatcggaca tattggaggc 800
 ccttgaaga gacggtcact tcacactctt tgctcccacc aatgaggctt 850
 ttgagaaaact tccacgaggt gtccatgaaa ggatcatggg agacaaagtg 900
 gcttccgaag ctcttatgaa gtaccacatc ttaaatactc tccagtgttc 950
 tgagtctatt atgggaggag cagtctttga gacgctggaa ggaaatacaa 1000
 ttgagatagg atgtgacggt gacagtataa cagtaaatgg aatcaaatg 1050
 gtgaacaaaa aggatattgt gacaaataat ggtgtgatcc atttgattga 1100
 tcaggtccta attcctgatt ctgccaacaa agttattgag ctggctggaa 1150

aacagcaaac caccttcacg gatcttgtgg cccaattagg cttggcatct 1200
gctctgaggc cagatggaga atacactttg ctggcacctg tgaataatgc 1250
atcttctgat gatactctca gcatggatca ggcctcctt aaattaattc 1300
tgcagaatca catattgaaa gtaaaagttg gccttaatga gctttacaac 1350
gggcaaatc tggaaacccat cggaggcaaa cagctcagag tcttcgtata 1400
tcgtacagct gtctgcattg aaaattcatg catggagaaa gggagtaagc 1450
aaggagaaa cggtgcgatt cacatattcc gcgagatcat caagccagca 1500
gagaaatccc tccatgaaaa gttaaaacaa gataagcgct ttagcacctt 1550
cctcagccta cttgaagctg cagacttgaa agagctcctg acacaacctg 1600
gagactggac attatttgtg ccaaccaatg atgcttttaa gggaatgact 1650
agtgaagaaa aagaaattct gatacgggac aaaaatgctc ttcaaacat 1700
cattctttat cacctgacac caggagtttt cattggaaaa ggatttgaac 1750
ctgggtttac taacatttta aagaccacac aaggaagcaa aatctttctg 1800
aaagaagtaa atgatacact tctggtgaat gaattgaaat caaagaatc 1850
tgacatcatg acaacaaatg gtgtaattca tgtttagat aaactcctct 1900
atccagcaga cacacctgtt ggaaatgatc aactgctgga aatacttaat 1950
aaattaatca aatacatcca aattaagttt gttcgtggta gcaccttcaa 2000
agaaatcccc gtgactgtct atagaccac actaacaaaa gtcaaaattg 2050
aaggtgaacc tgaattcaga ctgattaag aaggtgaaac aataactgaa 2100
gtgatccatg gagagccaat tattaaaaaa tacaccaaaa tcattgatgg 2150
agtgctgtg gaaataactg aaaaagagac acgagaagaa cgaatcatta 2200
caggctctga aataaaatac actaggattt ctactggagg tggagaaaca 2250
gaagaaactc tgaagaaatt gttacaagaa gaggtcacca aggtcaccaa 2300
atcattgaa ggtggtgatg gtcatttatt tgaagatgaa gaaatataaa 2350
gactgcttca gggagacaca cccgtgagga agttgcaagc caacaaaaaa 2400
gttcaaggat ctagaagacg attaagggaa ggctgcttctc agtgaagggc 2450

<210> 43
 <211> 2276
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 43
 cccttgagac tcaagatgat tcccttttta cccatgtttt ctctactatt 50
 gctgcttatt gtaaaccta taaacgcaa caatcattat gacaagatct 100
 tggctcatag tcgtatcagg ggtcgggacc aaggcccaa tgtctgtgcc 150
 cttcaacaga ttttgggcac caaaaagaaa tacttcagca cttgtaagaa 200
 ctggataaaa aagtccatct gtggacagaa aacgactgtg ttatatgaat 250
 gttgccctgg ttatatgaga atggaaggaa tgaaaggctg cccagcagtt 300
 ttgcccattg accatgttta tggcactctg ggcactcgtg gagccaccac 350
 aacgcagcgc tattctgacg cctcaaaact gagggaggag atcgaggaa 400
 agggatcctt cacttacttt gcaccgagta atgaggcttg ggacaacttg 450
 gattctgata tccgtagagg tttggagagc aacgtgaatg ttgaattact 500
 gaatgcttta catagtcaca tgattaataa gagaatgttg accaaggact 550
 taaaaaatgg catgattatt ccttcaatgt ataacaattt ggggcttttc 600
 attaaccatt atcctaattg ggttgtcact gttaattgtg ctcgaatcat 650
 ccatgggaac cagattgcaa caaatggtgt tgtccatgtc attgaccgtg 700
 tgcttacaca aattggtacc tcaattcaag acttcattga agcagaagat 750
 gacctttcat cttttagagc agctgccatc acatcggaca tattggaggc 800
 ccttgaaga gacggtcact tcacactctt tgctcccacc aatgaggctt 850
 ttgagaaaact tccacgaggt gtccatgaaa ggatcatggg agacaaagtg 900
 gcttccgaag ctcttatgaa gtaccacatc ttaaatactc tccagtgttc 950
 tgagtctatt atgggaggag cagtctttga gacgctggaa ggaaatacaa 1000
 ttgagatagg atgtgacggt gacagtataa cagtaaatgg aatcaaatg 1050
 gtgaacaaaa aggatattgt gacaaataat ggtgtgatcc atttgattga 1100
 tcaggtccta attcctgatt ctgccaacaa agttattgag ctggctggaa 1150

aacagcaaac caccttcacg gatcttgtgg cccaattagg cttggcatct 1200
gctctgaggc cagatggaga atacactttg ctggcacctg tgaataatgc 1250
atcttctgat gatactctca gcatggatca ggcctcctt aaattaattc 1300
tgcagaatca catattgaaa gtaaaagttg gccttaatga gctttacaac 1350
gggcaaacat tggaaacat cggaggcaaa cagctcagag tcttcgtata 1400
tcgtacagct gtctgcattg aaaattcatg catggagaaa gggagtaagc 1450
aaggagaaa cggtgcgatt cacatattcc gcgagatcat caagccagca 1500
gagaaatccc tccatgaaaa gttaaaca gataagcgct ttagcacctt 1550
cctcagccta cttgaagctg cagacttgaa agagctcctg acacaacctg 1600
gagactggac attatttgtg ccaaccaatg atgcttttaa gggaatgact 1650
agtgaagaaa aagaaattct gatacgggac aaaaatgctc ttcaaacat 1700
cattctttat cacctgacac caggagtttt cattggaaaa ggatttgaac 1750
ctgggtttac taacatttta aagaccacac aaggaagcaa aatctttctg 1800
aaagaagtaa atgatacact tctggtgaat gaattgaaat caaagaatc 1850
tgacatcatg acaacaaatg gtgtaattca tgtttagat aaactcctct 1900
atccagcaga cacacctgtt ggaaatgatc aactgctgga aatacttaat 1950
aaattaatca aatacatcca aattaagttt gttcgtggta gcaccttcaa 2000
agaaatcccc gtgactgtct ataagccaat tattaacaaa tacacaaaa 2050
tcattgatgg agtgctgtg gaaataactg aaaaagagac acgagaagaa 2100
cgaatcatta caggtcctga aataaacatc actaggattt ctactggagg 2150
tgagaaaaca gaagaaactc tgaagaaatt gttacaagaa gacacaccg 2200
tgaggaagtt gcaagccaac aaaaagttc aaggatctag aagacgatta 2250
aggaaggtc gttctcagtg aagggc 2276

<210> 44

<211> 2366

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 44

cccttgagac tcaagatgat tcccttttta cccatgtttt ctctactatt 50
 gctgcttatt gttaacccta taaacgcaa caatcattat gacaagatct 100
 tggctcatag tcgtatcagg ggtcgggacc aaggccaaa tgtctgtgcc 150
 cttcaacaga ttttgggcac caaaaagaaa tacttcagca cttgtaagaa 200
 ctggtataaa aagtccatct gtggacagaa aacgactgtg ttatatgaat 250
 gttgccctgg ttatatgaga atggaaggaa tgaaaggctg cccagcagtt 300
 ttgcccattg accatgttta tggcactctg ggcatcgtgg gagccaccac 350
 aacgcagcgc tattctgacg cctcaaaact gagggaggag atcgagggaa 400
 agggatcctt cacttacttt gcaccgagta atgaggcttg ggacaacttg 450
 gattctgata tccgtagagg tttggagagc aacgtgaatg ttgaattact 500
 gaatgcttta catagtcaca tgattaataa gagaatgttg accaaggact 550
 taaaaaatgg catgattatt cttcaatgt ataacaattt ggggcttttc 600
 attaaccatt atcctaattg ggttgtcact gttaattgtg ctggaatcat 650
 ccatgggaac cagattgcaa caaatggtgt tgtccatgtc attgaccgtg 700
 tgcttacaca aattggtacc tcaattcaag acttcattga agcagaagat 750
 gacctttcat cttttagagc agctgccatc acatcggaca tattggaggc 800
 ccttgggaaga gacggtcact tcacactctt tgctcccacc aatgaggctt 850
 ttgagaaact tccacgaggt gtcctagaaa ggatcatggg agacaaagtg 900
 gcttccgaag ctcttatgaa gtaccacatc ttaaatactc tccagtgttc 950
 tgagtctatt atgggaggag cagtctttga gacgctggaa ggaaatacaa 1000
 ttgagatagg atgtgacggg gacagtataa cagtaaattg aatcaaaatg 1050
 gtgaacaaaa aggatattgt gacaaataat ggtgtgatcc atttgattga 1100
 tcaggtccta attcctgatt ctgccaaaca agttattgag ctggctggaa 1150
 aacagcaaac caccttcacg gatcttgtgg cccaattagg cttggcatct 1200
 gctctgaggc cagatggaga atacactttg ctggcacctg tgaataatgc 1250
 attttctgat gatactctca gcatggatca gcgcctcctt aaattaattc 1300

tgcagaatca catattgaaa gtaaaagttg gccttaatga gctttacaac 1350
 gggcaaatac tggaaaccat cggaggcaaa cagctcagag tcttcgtata 1400
 tcgtacagct gtctgcattg aaaattcatg catggagaaa gggagtaagc 1450
 aaggagaaa cgtgcgatt cacatattcc gcgagatcat caagccagca 1500
 gagaaatccc tccatgaaaa gttaaaacaa gataagcgct ttagcacctt 1550
 cctcagccta cttgaagctg cagacttgaa agagctcctg acacaacctg 1600
 gagactggac attatthgtg ccaaccaatg atgctthtaa gggaaatgact 1650
 agtgaagaaa aagaaattct gatacgggac aaaaatgctc ttcaaaacat 1700
 cattctttat cacctgacac caggagthtt cattggaaaa ggatttgaac 1750
 ctgggtttac taacatthta aagaccacac aaggaagcaa aatctthctg 1800
 aaagaagtaa atgatacact tctgggtgaat gaattgaaat caaaagaatc 1850
 tgacatcatg acaacaaatg gtgtaattca tgtttagat aaactcctct 1900
 atccagcaga cacacctgtt ggaaatgatc aactgctgga aatacttaat 1950
 aaattaatca aatacatcca aattaagthtt gttcgtggta gcaccttcaa 2000
 agaaatcccc gtgactgtct atagaccac actaacaaaa gtcaaaattg 2050
 aaggtgaacc tgaattcaga ctgattaag aaggtgaaac aataactgaa 2100
 gtgatccatg gagagccaat tattaaaaaa tacacaaaaa tcattgatgg 2150
 agtgcctgtg gaaataactg aaaaagagac acgagaagaa cgaatcatta 2200
 caggtcctga aataaaaatac actaggattht ctactggagg tggagaaaca 2250
 gaagaaactc tgaagaaatt gttacaagaa gacacaccg tgaggaagtt 2300
 gcaagccaac aaaaaagtht aaggatctag aagacgatta agggaaggtc 2350
 gttctcagtg aagggc 2366

<210> 45

<211> 2360

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 45

ccctgagac tcaagatgat tccctthtta cccatgthtt ctctactatt 50

gctgcttatt gttaacccta taaacgcaa caatcattat gacaagatct 100
tggtcatag tcgtatcagg ggtcgggacc aaggccaaa tgtctgtgcc 150
cttcaacaga ttttgggcac caaaaagaaa tacttcagca cttgtaagaa 200
ctggataaaa aagtccatct gtggacagaa aacgactgtg ttatatgaat 250
gttgccctgg ttatatgaga atggaaggaa tgaaaggctg cccagcagtt 300
ttgcccattg accatgttta tggcactctg ggcacgtgg gagccaccac 350
aacgcagcgc tattctgacg cctcaaaact gagggaggag atcgaggaa 400
agggatcctt cacttacttt gcaccgagta atgaggcttg ggacaacttg 450
gattctgata tccgtagagg tttggagagc aacgtgaatg ttgaattact 500
gaatgcttta catagtcaca tgattaataa gagaatgttg accaaggact 550
taaaaaatgg catgattatt cttcaatgt ataacaattt ggggcttttc 600
attaaccatt atcctaattg ggttgtcact gttaattgtg ctcgaatcat 650
ccatgggaac cagattgcaa caaatggtgt tgtccatgtc attgaccgtg 700
tgcttacaca aattggtacc tcaattcaag acttcattga agcagaagat 750
gacctttcat cttttagagc agctgccatc acatoggaca tattggaggc 800
ccttgaaga gacggtcact tcacactctt tgctcccacc aatgaggctt 850
ttgagaaaact tccacgaggt gtccatagaaa ggatcatggg agacaaaagtg 900
gcttccgaag ctcttatgaa gtaccacatc ttaaatactc tccagtgttc 950
tgagtctatt atgggaggag cagtctttga gacgctggaa ggaaatacaa 1000
ttgagatagg atgtgacggt gacagtataa cagtaaatgg aatcaaaatg 1050
gtgaacaaaa aggatattgt gacaaataat ggtgtgatcc atttgattga 1100
tcaggtccta attcctgatt ctgccaaca agttattgag ctggctggaa 1150
aacagcaaac caccttcacg gatcttgtgg cccaattagg cttggcatct 1200
gctctgaggc cagatggaga atacactttg ctggcacctg tgaataatgc 1250
atcttctgat gatactctca gcatggatca gcgcctcctt aaattaattc 1300
tgcagaatca catattgaaa gtaaaagttg gccttaatga gctttacaac 1350

gggcaaatac tggaaaccat cggaggcaaa cagctcagag tcttcgtata 1400
 tcgtacagct gtctgcattg aaaattcatg catggagaaa gggagtaagc 1450
 aagggagaaa cggtgcgatt cacatattcc gcgagatcat caagccagca 1500
 gagaaatccc tccatgaaaa gttaaaacaa gataagcgct ttagcacctt 1550
 cctcagccta cttgaagctg cagacttgaa agagctcctg acacaacctg 1600
 gagactggac attatttggtg ccaaccaatg atgcttttaa gggaatgact 1650
 agtgaagaaa aagaaattct gatacgggac aaaaatgctc ttcaaacat 1700
 cattctttat cacctgacac caggagtttt cattggaaaa ggatttgaac 1750
 ctggtgttac taacatttta aagaccacac aaggaagcaa aatctttctg 1800
 aaagaagtaa atgatacact tctggtgaat gaattgaaat caaagaatc 1850
 tgacatcatg acaacaaatg gtgtaattca tgtttagat aaactcctct 1900
 atccagcaga cacacctgtt ggaaatgatc aactgctgga aatacttaat 1950
 aaattaatca aatacatcca aattaagttt gttcgtggta gcaccttcaa 2000
 agaaatcccc gtgactgtct ataagccaat tattaaaaaa tacacaaaa 2050
 tcattgatgg agtgcctgtg gaaataactg aaaaagagac acgagaagaa 2100
 cgaatcatta caggctctga aataaaatac actaggattt ctactggagg 2150
 tggagaaaca gaagaaactc tgaagaaatt gttacaagaa gaggtcacca 2200
 aggtcaccaa attcattgaa ggtggtgatg gtcatttatt tgaagatgaa 2250
 gaaattaaaa gactgcttca gggagacaca cccgtgagga agttgcaagc 2300
 caacaaaaaa gttcaaggat ctagaagacg attaagggaa ggtcgttctc 2350
 agtgaagggc 2360

<210> 46
 <211> 2186
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 46
 acacggacca aggagtctaa cacgtgcgcg agtcgggggc tcgcacgaaa 50
 gccgccgtgg cgcaatgaag gtgaaggccg gcgcgctcgc cggccgaggt 100

gggatccccga ggcctctcca gtccgccgag ggcgcaccac cggcccgtct 150
 cccccccgc gccggggagg tggagcacga gcgcacgtgt taggaccgga 200
 aagatggtga actatgcctg ggcagggcga agccagagga aactctggtg 250
 gaggtccgta gcggtcctga cgtgcaaadc ggtcgtccga cctgggtata 300
 ggggccccct ccaggcggag cggtcgacgc tcctgaaaac ttgcgcgcgc 350
 gctcgcgcca ctgcgcccg agcgatgaag atggtcgcgc cctggacgcg 400
 gttctactcc aacagctgct gcttgtgctg ccatgtccgc accggcacca 450
 tcctgctcgg cgtctggtat ctgatcatca atgctgtggt actggtgatt 500
 ttattgagt ccttggtga tccggatcag tataactttt caagttctga 550
 actgggaggt gactttgagt tcatggatga tgccaacatg tgcattgcca 600
 ttgcgatttc tcttctcatg atcctgatat gtgctatggc tacttacgga 650
 gcgtacaagc aacgcgcagc ctggatcatc ccattcttct gttaccagat 700
 ctttgacttt gccctgaaca tgttggttgc aatcaactgtg cttatttata 750
 caaactccat tcaggaatac atacggcaac tgccctctaa tttccctac 800
 agagatgatg tcatgtcagt gaatcctacc tgtttggtcc ttattattct 850
 tctgtttatt agcattatct tgacttttaa gggttacttg attagctgtg 900
 tttggaactg ctaccgatac atcaatggta ggaactcctc tgatgtcctg 950
 gtttatgta ccagcaatga cactacggtg ctgctacccc cgtatgatga 1000
 tgccactgtg aatggtgctg ccaaggagcc accgccacct tacgtgtctg 1050
 cctaagcctt caagtgggag gagctgaggg cagcagcttg actttgcaga 1100
 catctgagca atagttctgt tatttcaact ttgccatgag cctctctgag 1150
 cttgtttgtt gctgaaatgc tactttttaa aatttagatg ttagattgaa 1200
 aactgtagtt ttcaacatat gctttgctag aacactgtga tagattaact 1250
 gtagaattct tcctgtacga ttggggatat aatgggcttc actaaccttc 1300
 cctaggcatt gaaacttccc ccaaactctga tggacctaga agtctgcttt 1350
 tgtacctgct gggcccaaaa gttgggcatt tttctctctg ttccctctct 1400

tttgaaaatg taaaataaaa ccaaaaatag acaacttttt cttcagccat 1450
 tccagcatag agaacaaaac cttatggaaa caggaatgtc aattgtgtaa 1500
 tcattgttct aattaggtaa atagaagtcc ttatgtatgt gttacaagaa 1550
 tttccccac aacatccttt atgactgaag ttcaatgaca gtttgtgttt 1600
 gggtggtaaa ggattttctc catggcctga attaagacca ttagaaagca 1650
 ccaggccgtg ggagcagtga ccatctgctg actgttcttg tggatcttgt 1700
 gtccagggac atggggtgac atgcctcgta tgtgtagag ggtggaatgg 1750
 atgtgttttg cgctgcatgg gatctggtgc cctcttctc ctggattcac 1800
 atccccacc agggcccgtt tttactaagt gttctgcctt agattggttc 1850
 aaggagtca tccaactgac tttatcaagt ggaattggga tatatttgat 1900
 atacttctgc ctaacaacat ggaaaagggt tttcttttcc ctgcaagcta 1950
 catcctactg ctttgaactt ccaagtatgt ctagtcacct tttaaaatgt 2000
 aaacattttc agaaaaatga ggattgcctt ccttgatgc gctttttacc 2050
 ttgactacct gaattgcaag ggatttttat atattcatat gttacaaagt 2100
 cagcaactct cctgttggtt cattattgaa tgtgctgtaa attaagttgt 2150
 ttgcaattaa aacaaggttt gccacaaaa aaaaaa 2186

<210> 47

<211> 851

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 47

attcgcctt ccgaaagatg gtgaactatg cctgggcagg gcgggctcca 50
 ggcgaggcgg tcgacgctcc tgaaaacttg cgcgcgcgct cgcgccactg 100
 cgcccggagc gatgaagatg gtcgcgccct ggactcgggt ctactccaac 150
 agctgctgct tgtgctgcca tgtccgcacc ggcaccatcc tgctcggcgt 200
 ctggtatctg atcatcaatg ctgtggtact gttgatttta ttgagtgcc 250
 tggctgatcc ggatcagtat aacttttcaa gttctgaact gggaggtgac 300
 tttgagtca tggatgatgc caacatgtgc attgccattg cgatttctct 350

tctcatgatc ctgatatgtg ctatggctac ttacggagcg tacaagcaac 400
 ggcgagcctg gatcatccca ttcttctggt accagatctt tgactttgcc 450
 ctgaacatgt tggttgcaat cactgtgctt atttatccaa actccattca 500
 ggaatacata cggcaactgc ctctaattt tccctacaga gatgatgtca 550
 tgtcagtga tccctacctg ttggctctta ttattcttct gtttattagc 600
 attatcttga cttttaaggg ttacttgatt agctgtggtt ggaactgcta 650
 ccgatacatc aatggtagga actcctctga tgtcctgggt tatgttacca 700
 gcaatgacac tacggtgctg ctacccccgt atgatgatgc cactgtgaat 750
 ggtgctgcc aaggagccacc gccaccttac gtgtctgct aagccttcaa 800
 gtggcgag ctgagggcag cagcttgact ttgcagacat ctgagaaggg 850

c 851

<210> 48

<211> 1728

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 48

agcgccatgg ggcgagccgg gggcgggggc ccgggcccggg ggccgcccgc 50
 actgctgctg tttctggggg ccgcgctggt cctggcctct ggggcccgtgc 100
 cggcgcgtga ggcgggcagc gcggttgagg ccgaagagct ggtgaagggc 150
 agcccggcgt gggagccgcc tgccaacgac acgcgggaag aagccggccc 200
 accagcggct ggggaagatg aggcgtcgtg gacggcgccc ggtggcgagc 250
 tggccgggcc agaagaggtg ctgcaggagt cggctgcggt gaccggcacc 300
 gcctggctgg aagctgacag cccaggcctg ggaggagtga ccgcagaggc 350
 gggcagcggc gatgcccagg cccttcacag tacgctccag gctccccacg 400
 aggtcctcgg gcagtcaatc atgccccctg ccattcctga ggctacagag 450
 gccagcgggc caccctcccc ccccccggc gacaagctga gccagcttc 500
 tgaactcccc aaggagagcc ccttgagggt ttggctgaac ctggggggca 550
 gcacaccga ccctcaagtg ccagagctga cttaccatt tcagggcacc 600

ctggagcccc aaccggcatc agatatacatt gacatcgact acttcgaagg 650
 actggatggt gagggtcgtg ggcagatct ggggagcttc ccagggtcac 700
 caggaacctc agagaaccac cctgatactg agggagagac cccttcctgg 750
 agcctgcttg acttatacga tgatttcacc cccttcgatg aatctgattt 800
 ctaccccacc acatcctttt atgatgactt ggatgaagag gaggaggaag 850
 aggaggatga caaagatgca gtaggaggtg gagacctaga agatgaaaat 900
 gagcttctag tgcccactgg gaagcctggt ctggggcccc ggacaggcca 950
 gccaccagt cggtgcatg ctgtccctcc acagcacact ctggggtcgg 1000
 tccccggcag cagcatcgcc ctcaggcccc gccaggaga gccaggcagg 1050
 gacttggcct ccagtgaaa tggcactgag tgccgcagtg gctttgtgcg 1100
 gcataacggc tcctgccggt cagtgtgoga cctottccca agttactgtc 1150
 acaatggcgg ccagtgctac ctggtggaga acataggggc cttctgcagg 1200
 tgcaacacgc aggactacat ctggcacaag gggatgcgct gcgagtccat 1250
 catcaccgac ttccaggatga tgtgcgtggc cgtgggctcg gctgccctcg 1300
 tcctgtcctt gctcttcatt atgacgggtg tctttgcca gaagctctac 1350
 ctgctcaaga cggagaatac caagctgctg aggaccaaca aattccggac 1400
 cccatctgag ctccacaatg ataacttctc cctctccacc attgccgagg 1450
 gctctcacc aaatgatgat cctagtgtct cccacaaaat ccaggagggt 1500
 ctcaagtcct gcctgaaaga ggaggagtca tttaacatcc agaactccat 1550
 gtcgccccaa cttgaggggtg gcaaaggatga ccaggctgac ttggatgtga 1600
 actgtcttca gaataattta acctaaagca gagcaagaag agaggaagcg 1650
 gggtagtggg tgggggtagg gaagaaacat tatctcctct tgtacagagt 1700
 ctatttcttg taaccatttg ttaaactc 1728

<210> 49

<211> 4231

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 49

ggacagggcgt ggcggccgga gccccagcat ccctgcttga ggtccaggag 50
 cggagcccg cggcaccgcc gcctgatcag cgcgaccccg gcccgcgccc 100
 gccccgcccc gcaagatgct gcccgtgtac caggaggtga agcccaacc 150
 gctgcaggac gcgaacatct gctcacgcgt gttcttctgg tggctcaatc 200
 ccttgtttaa aattggccat aaacggagat tagaggaaga tgatatgtat 250
 tcagtgtgc cagaagaccg ctcacagcac cttggagagg agttgcaagg 300
 gttctgggat aaagaagttt taagagctga gaatgacgca cagaagcctt 350
 ctttaacaag agcaatcata aagtgttact ggaaatctta tttagttttg 400
 ggaattttta cgtaattga ggaaagtgcc aaagtaatcc agcccatatt 450
 tttgggaaaa attattaatt attttgaaaa ttatgatccc atggattctg 500
 tggctttgaa cacagcgtac gcctatgcca cgggtgctgac tttttgcacg 550
 ctcatTTTTG ctatactgca tcaactatat ttttatcacg ttcagtgtgc 600
 tgggatgaggy ttacgagtag ccatgtgcca tatgatttat cggaaggcac 650
 ttcgtcttag taacatggcc atggggaaga caaccacagg ccagatagtc 700
 aatctgctgt ccaatgatgt gaacaagttt gatcagggtga cagtgttctt 750
 aacttcctg tgggcaggac cactgcaggc gatcgcagtg actgccctac 800
 tctggatgga gataggaata tcgtgccttg ctgggatggc agttctaatac 850
 attctcctgc ccttgcaaag ctgttttggg aagttgttct catcactgag 900
 gagtaaaact gcaactttca cggatgccag gatcaggacc atgaatgaag 950
 ttataactgg tataaggata ataaaaatgt acgcctggga aaagtcatTT 1000
 tcaaatctta ttaccaatTT gagaaagaag gagatttcca agattctgag 1050
 aagttcctgc ctcaagggga tgaatttggc ttcgTTTTTC agtgcaagca 1100
 aatcatcgt gtttTgTacc tTcaccacct acgtgctcct cggcagTgtg 1150
 atcacagcca gccgcgtgtt cgtggcagtg acgctgtatg gggctgtgcg 1200
 gctgacggtt accctcttct tcccctcagc cattgagagg gtgtcagagg 1250
 caatcgtcag catccgaaga atccagacct ttttgctact tgatgagata 1300

tcacagcgca accgtcagct gccgtcagat ggtaaaaaga tgggtcatgt 1350
 gcaggatfff actgctfffft gggataaggc atcagagacc ccaactctac 1400
 aaggcctttc ctttactgtc agacctggcg aattgttagc tgtggtcggc 1450
 cccgtgggag cagggaaagtc atcactgtta agtgccgtgc tcggggaatt 1500
 ggccccaagt cacgggctgg tcagcgtgca tggaagaatt gcctatgtgt 1550
 ctcagcagcc ctgggtgttc tcgggaactc tgaggagtaa tattttatft 1600
 gggaaagaaat atgaaaagga acgatatgaa aaagtcataa aggcttgtgc 1650
 tctgaaaaag gatttacagc tgttgaggga tggatgatctg actgtgatag 1700
 gagatcgggg aaccacgctg agtggagggc agaaagcacg ggtaaactt 1750
 gcaagagcag tgtatcaaga tgctgacatc tatctcctgg acgatcctct 1800
 cagtgcagta gatgcggaag ttagcagaca cttgttcgaa ctgtgtatft 1850
 gtcaaattft gcatgagaag atcacaattt tagtgactca tcagttgcag 1900
 tacctcaaag ctgcaagtca gattctgata ttgaaagatg gtaaaatggt 1950
 gcagaagggg acttacactg agttcctaaa atctgggtata gattttggct 2000
 cccttttaaa gaaggataat gaggaaagtg aacaacctcc agttccagga 2050
 actcccacac taaggaatcg taccttctca gagtcttcgg tttggctca 2100
 acaatcttct agaccctcct tgaaagatgg tgctctggag agccaagata 2150
 cagagaatgt cccagttaca ctatcagagg agaaccgttc tgaaggaaaa 2200
 gttggttttc aggcctataa gaattacttc agagctgggtg ctactggat 2250
 tgtcttcatt ttccttattc tcctaaacac tgcagctcag gttgcctatg 2300
 tgcttcaaga ttgggtggctt tcatactggg caaacaaca aagtatgcta 2350
 aatgtcactg taaatggagg aggaaatgta accgagaagc tagatcttaa 2400
 ctgggtactta ggaatttatt caggtttaac tgtagctacc gttctttttg 2450
 gcatagcaag atctctattg gtattctacg tccttggtta ctcttcacaa 2500
 actttgcaca acaaaatggt tgagtcaatt ctgaaagctc cggatattatt 2550
 ctttgataga aatccaatag gaagaatftt aaatcgtttc tccaaagaca 2600

ttggacactt ggatgatttg ctgccgctga cgttttttaga tttcatccag 2650
 acattgctac aagtggtttg tgtggtctct gtggctgtgg ccgatgattcc 2700
 ttggatcgca atacccttgg tcccccttgg aatcattttc atttttcttc 2750
 ggcgatattt tttggaaacg tcaagagatg tgaagcgcct ggaatctaca 2800
 actcggagtc cagtgttttc ccaacttgta tcttctctcc aggggctctg 2850
 gaccatccgg gcatacaaag cagaagagag gtgtcaggaa ctgtttgatg 2900
 cacaccagga tttacattca gaggcttggg tcttgttttt gacaacgtcc 2950
 cgctggttcg ccgtccgtct ggatgccatc tgtgccatgt ttgtcatcat 3000
 cgttgccctt gggtccttga ttctggcaaa aactctggat gccgggcagg 3050
 ttggtttggc actgtcctat gccctcacgc tcatggggat gtttcagtgg 3100
 tgtgttcgac aaagtgctga agttgagaat atgatgatct cagtagaaag 3150
 ggtcattgaa tacacagacc ttgaaaaaga agcaccttgg gaatatcaga 3200
 aacgccacc accagcctgg ccccatgaag gagtgataat ctttgacaat 3250
 gtgaacttca tgtacagtcc aggtgggcct ctggtactga agcatctgac 3300
 agcactcatt aaatcacaag aaaaggttgg cattgtggga agaaccggag 3350
 ctggaaaaag tccctcatc tcagcccttt ttagattgtc agaaccgaa 3400
 ggtaaaattt ggattgataa gatcttgaca actgaaattg gacttcacga 3450
 ttaaggaag aaaatgtcaa tcatacctca ggaacctgtt ttgttcactg 3500
 gaacatgag gaaaaacctg gatcccttta aggagcacac ggatgaggaa 3550
 ctgtggaatg ccttacaaga ggtacaactt aaagaaacca ttgaagatct 3600
 tcctggtaaa atggatactg aattagcaga atcaggatcc aattttagtg 3650
 ttggacaaag acaactggtg tgccttgcca gggcaattct caggaaaaat 3700
 cagatattga ttattgatga agcgacggca aatgtggatc caagaactga 3750
 tgagttaata caaaaaaaaa tccgggagaa atttgccac tgcaccgtgc 3800
 taaccattgc acacagattg aacaccatta ttgacagcga caagataatg 3850
 gtttagatt caggaagact gaaagaatat gatgagccgt atgttttgct 3900

gcaaaataaa gagagcctat tttacaagat ggtgcaacaa ctgggcaagg 3950
 cagaagccgc tgcctcact gaaacagcaa aacaggtata cttcaaaaga 4000
 aattatccac atattgggtca cactgaccac atggttacia aactttcaa 4050
 tggacagccc tcgacctaa ctatthttcga gacagcactg tgaatccaac 4100
 caaaatgtca agtccgttcc gaaggcattt tccactagtt tttggactat 4150
 gtaaaccaca ttgtactttt ttttactttg gcaacaaata tttatacata 4200
 caagatgcta gttcatttga atatthtctcc c 4231

<210> 50

<211> 2861

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 50

ctccgtccca ggggagaagg agaggcgtct gcagggggca gagaccgcag 50
 ctacctgccg ggtgcgcccc ccaccagga gcgctcgctt cgcccccttt 100
 cctccccccg cccccacctc cttattgggtg ctagtttgca gcgccagct 150
 cctgcgcctt cgcttcgcgt ttgaatctgg ctcgcccctt cgtattatgt 200
 ctgcaactcg aaggaaaatt ggggacgatt atcaggtagt gaccacatcg 250
 tccagcggct cgggcttgca gccccagggg ccaggccagg accctcagca 300
 gcagcttggt cccaagaaga agcggcagcg gttcgtggac aagaacggcc 350
 ggtgcaatgt acagcacggc aacctgggca gcgagacaag ccgctacctc 400
 tcggacctct tcaccacgct ggtggacctc aagtggcgct ggaacctctt 450
 catcttcatt ctacctaca ccgtggcctg gctthttcatg gcgtccatgt 500
 ggtgggtgat cgcctacact cggggcgacc tgaacaaagc ccacgtcggc 550
 aactacacgc cttgcgtggc caatgtctat aacttcctt ctgccttctt 600
 cttcttcacg gagacggagg ccaccatcgg ctatggctac cgatacatca 650
 cagacaagtg ccccagggc atcatcctct tcctcttcca gtccatcctg 700
 ggctccatcg tggacgcctt cctcatcggc tgcattgttca tcaagatgtc 750
 ccagcccaag aagcgcgccg agaccctcat gttcagcgag cacgcggtga 800

tctccatgag ggacggaaaa ctcacgctta tgttccgggt gggcaacctg 850
 cgcaacagcc acatggtctc cgcgcagatt cgctgcaagc tgctcaaadc 900
 tcggcagaca cctgaggggtg agttccttcc ccttgaccaa cttgaactgg 950
 atgtaggttt tagtacaggg gcagatcaac tttttcttgt gtccccctc 1000
 acaatttgcc acgtgatcga tgccaaaagc cccttttatg acctatccca 1050
 gcgaagcatg caaactgaac agttcgagat tgtcgtcatc ctagaaggca 1100
 ttgtggaaac aactgggatg acttgtcaag ctogaacatc atatactgaa 1150
 gatgaagtcc tttgggggtca tcgttttttt cctgtaattt ccttagaaga 1200
 gggattcttt aaagttgatt actcccagtt ccacgcaaca tttgaagtcc 1250
 ccaccccacc ttacagtgtg aaagagcagg aggaaatgct tctcatgtcg 1300
 tcccctttaa tagcaccagc cataactaac agcaaagaaa gacataattc 1350
 tgtggaatgc ttagatggac tagatgatat tactacaaaa ctaccatcta 1400
 agctgcagaa aattactgga agagaagact ttccccaaaa actcttgagg 1450
 atgagttcta caacttcaga aaaagcctac agcttgggag acttgcccat 1500
 gaaacttcaa cgaataagtt cagttccggg caactcagaa gaaaaactgg 1550
 tatctaaaac caccaagatg ttatctgatc ccatgagcca gtctgtggct 1600
 gatttgccac caaagcttca aaagatggct ggaggagcag ctaggatgga 1650
 agggaacctt ccagccaaat taagaaaaat gaactctgat cgcttcacat 1700
 aacaaagcac tcccttaggc attatttaat gtttgattta gtaatagtcc 1750
 aatatttggc gatgaggtaa ttctccctaa ggaatctgaa agtatatttt 1800
 cctcccagtt ctacagcata tttcgagaac ccttcctttc ccaagtattg 1850
 cgaatgtgca gaaagcaaca gttacggagg gaggacatca taaggaagt 1900
 attaacgggc atgtattatc acatcaagca tgcaataatg tgcaaatttt 1950
 gcatttagtt ttatggcatg atttatatat ggcataattta tattgtatat 2000
 tctggaaaaa aaaatatata tatatattta aaggggagat actctccctg 2050
 acatttctaa catatgtatt aagccaaaca tgagtgaata gctttcaggg 2100

cgataaaaact aaatatatgt ctgtgtgtgt gtgtgtatgt atacacacat 2150
 atacatatat atatacacat acatacacat acatacatac atacatatat 2200
 atctgataaa attgtgatgt tttgttcaaa gttgtagttc ttgtgcatgt 2250
 ttactttatt agagtaggaa ggctactggc attaattatt aataccaaat 2300
 attttagcct taaatTTTTg tcattttaaa atctgattta atgttttctg 2350
 ctgtttaagg tcttgggagg ctttcaattg tattttatat gagagaaatca 2400
 cacaagtttg tgctatctat ggccctgcaa aaatataacc attacatggt 2450
 taaattgtaa attttagagc ataccagtac tcagtatagc attgaacatt 2500
 tcttatgatt tttaaaagtt gctagtactg gggagaaata attgttgatt 2550
 aatttgagaa ttattccttt cctagactaa ttaaaatctg gaaatctggt 2600
 ttgtatatga tctaatacaa agatgagctc tgaacaaaca ctgaatcatg 2650
 ttaatagaca gtagccaagt tatattgaat atatcagaat ctgtgtgaag 2700
 ttacacaatt aattgtccct gtttcaaact gagtaaattg gaaacatttt 2750
 ctttcttttt ctggaaattt tgtccatttt aaaaaccaat cattttaaga 2800
 agacatgaca atgcaatgaa acagatgata aatatttatg cttaaaataa 2850
 aaaaaaaaa a 2861

<210> 51

<211> 3557

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 51

gagaggtcc ttcaggtct gcttatgcc ttgttcaaga acaccagtgt 50
 cagctctctg tactctggtt gcagactgac cttgctcagg cctgagaagg 100
 atggggcagc caccagagtg gatgctgtct gcaacctcgc tcctgacccc 150
 aaaagccctg gactggacag agagcggctg tactggaagc tgagccagct 200
 gaccacggc atcactgagc tgggccccta caccctggac aggcacagtc 250
 tctatgtcaa tggtttcacc catcagagct ctatgacgac caccagaact 300
 cctgatacct ccacaatgca cctggcaacc tcgagaactc cagcctccct 350

gtctggacct acgaccgcca gccctctcct ggtgctattc acaattaact 400
 tcaccatcac taacctgcggt tatgaggaga acatgcatca ccctggctct 450
 agaaagttha acaccacgga gagagtcctt cagggctctgc tcaggcctgt 500
 gttcaagaac accagtgttg gccctctgta ctctggctgc agactgacct 550
 tgctcaggcc caagaaggat ggggcagcca ccaaagtgga tgccatctgc 600
 acctaccgcc ctgatcccaa aagccctgga ctggacagag agcagctata 650
 ctgggagctg agccagctaa cccacagcat cactgagctg ggcccctaca 700
 ccctggacag ggacagtctc tatgtcaatg gtttcacaca gcggagctct 750
 gtgcccacca ctagcattcc tgggaccccc acagtggacc tgggaacatc 800
 tgggactcca gtttctaaac ctggctcctc ggctgccagc cctctcctgg 850
 tgctattcac tctcaacttc accatcacca acctgcggta tgaggagaac 900
 atgcagcacc ctggctccag gaagttcaac accacggaga gggtccttca 950
 gggcctgctc aggtccctgt tcaagagcac cagtgttggc cctctgtact 1000
 ctggctgcag actgactttg ctcaggcctg aaaaggatgg gacagccact 1050
 ggagtggatg ccatctgcac ccaccacct gacccccaaa gccctaggct 1100
 ggacagagag cagctgtatt gggagctgag ccagctgacc cacaatatca 1150
 ctgagctggg ccaactatgcc ctggacaacg acagcctctt tgtcaatggt 1200
 ttcactcatc ggagctctgt gtccaccacc agcactcctg ggacccccac 1250
 agtgtatctg ggagcatcta agactccagc ctogatattt ggcccttcag 1300
 ctgccagcca tctcctgata ctattcacc tcaacttcac catcactaac 1350
 ctgcggtatg aggagaacat gtggcctggc tccaggaagt tcaaacactac 1400
 agagagggtc cttcagggcc tgctaaggcc cttgttcaag aacaccagtg 1450
 ttggccctct gtactctggc tccaggctga ccttgctcag gccagagaaa 1500
 gatggggaag ccaccggagt ggatgccatc tgcaccacc gccctgacct 1550
 cacaggccct gggctggaca gagagcagct gtatctggag ctgagccagc 1600
 tgaccacag catcactgag ctgggcccct acacactgga caggacagt 1650

ctctatgtca atggtttcac ccatcggagc tctgtaccca ccaccagcac 1700
 cggggtggtc agcgaggagc cattcacact gaacttcacc atcaacaacc 1750
 tgcgctacat ggcggacatg ggccaacccg gctccctcaa gttcaacatc 1800
 acagacaacg tcatgaagca cctgctcagt cctttgttcc agaggagcag 1850
 cctgggtgca cgttacacag gctgcagggt catcgcacta aggtctgtga 1900
 agaacggtgc tgagacacgg gtggacctcc tctgcaccta cctgcagccc 1950
 ctcagcggcc caggtctgcc tatcaagcag gtgttccatg agctgagcca 2000
 gcagacccat ggcatcacc ggctgggccc ctactctctg gacaaagaca 2050
 gcctctacct taacggttac aatgaacctg gtctagatga gcctcctaca 2100
 actccaagc cagccaccac attcctgcct cctctgtcag aagccacaac 2150
 agccatgggg taccacctga agaccctcac actcaacttc accatctcca 2200
 atctccagta ttcaccagat atgggcaagg gctcagctac attcaactcc 2250
 accgaggggg tccttcagca cctgctcaga ccottgttcc agaagagcag 2300
 catgggcccc ttctacttgg gttgccaact gatctccctc aggcctgaga 2350
 aggatggggc agccaactgg gtggacacca cctgcaccta ccaccctgac 2400
 cctgtgggcc ccgggctgga catacagcag ctttactggg agctgagtca 2450
 gctgacccat ggtgtcacc aactgggctt ctatgtcctg gacagggata 2500
 gcctcttcat caatggctat gcaccccaga atttatcaat ccggggcgag 2550
 taccagataa atttccacat tgtcaactgg aacctcagta atccagacc 2600
 cacatcctca gagtacatca ccctgctgag ggacatccag gacaaggcca 2650
 ccacactcta caaaggcagt caactacatg acacattccg cttctgctg 2700
 gtcaccaact tgacgatgga ctccgtgttg gtcactgtca aggcattggt 2750
 ctctccaat ttggaccca gcctgggtgga gcaagtcttt ctagataaga 2800
 ccctgaatgc ctattccat tggctgggct ccacctacca gttgggtggac 2850
 atccatgtga cagaaatgga gtcacagtt tatcaaccaa caagcagctc 2900
 cagcaccag cacttctacc cgaatttcac catcaccaac ctacatatt 2950

cccaggacaa agcccagcca ggcaccacca attaccagag gaacaaaagg 3000
 aatattgagg atgcgctcaa ccaactcttc cgaaacagca gcatcaagag 3050
 ttatTTTTct gactgtcaag tttcaacatt caggTctgtc cccaacaggc 3100
 accacaccgg ggtggactcc ctgtgtaact tctcgccact ggctcggaga 3150
 gtagacagag ttgccatcta tgaggaatTT ctgCGgatga cccggaatgg 3200
 taccagctg cagaacttca ccctggacag gagcagTgtc cttgtggatg 3250
 ggtattctcc caacagaaat gagcccttaa ctgggaatTc tgaccttccc 3300
 ttctgggctg tcatcttcat cggcttggca ggactcctgg gactcatcac 3350
 atgctgatc tgcggtgtcc tggTgaccac ccgccggcgg aagaaggaag 3400
 gagaatacaa cgtccagcaa cagtGCCag gctactacca gtcacaccta 3450
 gacctggagg atctgcaatg actggaactt gccggTgcct ggggtgcctt 3500
 tccccagcc agggTccaaa gaagcttggc tggggcagaa ataaaccata 3550
 ttggtcg 3557

<210> 52

<211> 3866

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 52

gcccgggag gtgctgatag cacagTtctg tccagagaag gaaggcggaa 50
 taaacttatt cattcccagg aactcttggg gtaggtgtgt gtttttca 100
 tcttaaaggc tcacagacc tgcgctggac aaatgttcca ttctgaagg 150
 acctctccag aatccggatt gctgaatctt ccctgttgcc tagaagggt 200
 ccaaaccacc tcttgacaat gggaaactgg gtggttaacc actggTTTTc 250
 agTTTTgttt ctggttgttt ggttagggct gaatgttttc ctgTTTgtgg 300
 atgccttctt gaaatatgag aaggccgaca aatactacta cacaagaaaa 350
 atccttgggt caacattggc ctgtgcccga gcgtctgctc tctgcttgaa 400
 ttttaacagc acgctgatcc tgcttctgt gtgtcgcaat ctgctgtcct 450
 tcctgagggg cacctgctca ttttgcagcc gcacactgag aaagcaattg 500

gatcacaacc tcaccttcca caagctgggtg gcctatatga tctgcctaca 550
tacagctatt cacatcattg cacacctggt taactttgac tgctatagca 600
gaagccgaca ggccacagat ggctcccttg cctccattct ctccagccta 650
tctcatgatg agaaaaaggg gggttcttgg ctaaattcca tccagtcccg 700
aaacacgaca gtggagtatg tgacattcac cagcgttgct ggtctcactg 750
gagtgatcat gacaatagcc ttgattctca tggtaacttc agctactgag 800
ttcatccgga ggagttatth tgaagtcttc tggataactc accacctttt 850
tatcttctat atccttggct tagggattca cggcattggg ggaattgtcc 900
ggggtcaaac agaggagagc atgaatgaga gtcatcctcg caagtgtgca 950
gagtcttttg agatgtggga tgatcgtgac tcccactgta ggcgcctaa 1000
gtttgaaggg catccccctg agtcttggaa gtggatcctt gcaccgggtca 1050
ttctttatat ctgtgaaagg atcctccggt tttaccgctc ccagcagaag 1100
gttgatgatta ccaaggttgt tatgcacca tccaaagttt tggattgca 1150
gatgaacaag cgtggcttca gcatggaagt ggggcagtat atctttgtta 1200
attgccctc aatctctctc ctggaatggc atccttttac tttgacctct 1250
gctccagagg aagatttctt ctccattcat atccgagcag caggggactg 1300
gacagaaaat ctcataaggg ctttcgaaca acaatattca ccaattcca 1350
ggattgaagt ggatggtccc tttggcacag ccagtgagga tgttttccag 1400
tatgaagtgg ctgtgctggg tggagcagga attgggggtca ccccctttgc 1450
ttctatcttg aaatccatct ggtacaaatt ccagtgtgca gaccacaacc 1500
tcaaaacaaa aaagatctat ttctactgga tctgcagggg gacaggtgcc 1550
ttttcctggt tcaacaacct gttgacttcc ctggaacagg agatggagga 1600
attaggcaaa gtgggttttc taaactaccg tctcttctc accggatggg 1650
acagcaatat tgttggatcat gcagcattaa actttgacaa ggccactgac 1700
atcgtgacag gtctgaaaca gaaaacctcc tttgggagac caatgtggga 1750
caatgagttt tctacaatag ctacctcca cccaagtct gtagtgggag 1800

ttttcttatg tggccctcgg actttggcaa agagcctgcg caaatgctgt 1850
 caccgatatt ccagtctgga tcctagaaag gttcaattct acttcaacaa 1900
 agaaaatfff tgagttatag gaataaggac ggtaatctgc attttgtctc 1950
 tttgtatctt cagtaattga gttataggaa taaggacggg aatctgcatt 2000
 ttgtctcttt gtatcttcag taatttactt ggtctcgtca ggtttgagca 2050
 gtcactttag gataagaatg tgcctctcaa gccttgactc cctgggattc 2100
 tttttttgat tgcattcaac ttcggttactt gagcttcagc aacttaagaa 2150
 cttctgaagt tcttaaagtt ctgaagttct taaagcccat ggatcctttc 2200
 tcagaaaaat aactgtaaat ctttctggac agccatgact gtagcaaggc 2250
 ttgatagcag aggtttgggtg gttcagagtt atacaactaa tcccaggtga 2300
 ttttatcaat tccagtgtta ccatctcctg agttttgggt tgtaatcttt 2350
 tgtccctccc acccccacag aagatttcta agtaggggtga ctttttaaat 2400
 aaaaatftat tgaataatta atgataaaac ataataataa acataaataa 2450
 taacaaaaat taccgagaac cccatcccca tataacacca acagtgtaca 2500
 tgtttactgt cacttttgat atgggtcttat ccagtgtgaa cagcaattta 2550
 ttatfttttg tcatcaaaaa ataaaggatt ttcttcttca cttgatgaat 2600
 gagtctfttg ttacttcttt ttgggctctc catttgggaa agaaaatcta 2650
 gaaagtatgc tcattgtaat tgaaattgta ttataattgc aagtcagcta 2700
 tactgtcatc ttgtattatt ctgttaaaaag cgattgtgaa aacttgaact 2750
 ccatgttagg atgacttatt tagtcaagag gagctcttta tcactattaa 2800
 gggagfttat taatgtctag tttaaaaaat aacaatftat aatfttcata 2850
 gatftttgtg gactcctacc tatatcgcta aggaatcatt cagctaataa 2900
 cataagcaaa atgccttcat tctctatcag aatgctfttt atftctgcca 2950
 tctaccaaac ctcggcctac aaggaccaca ctggctctgg gatgttagtc 3000
 gtcacagtga atccctagaa ggagagaagc ccagggctct taagagagaa 3050
 acctcacact tcattgtgcc cagacaatfc aactcattat agattagaag 3100

aatggttgta ctgaattagc attatattat ctatTTTTTC taccattaag 3150
 tgaccacgaa tgaacaaatg gttgtttcta atagttagg aacctctacg 3200
 gcttgaggga taaaactggt tttggTTTT tttgtcact agtctgagca 3250
 caataaaggt aggtcatgaa ctcatggtgg ctaatcatgt ttcatttatt 3300
 acaacagtaa aacaatactg atggttggtt acatagggag ggataccact 3350
 gctgttgcca atttgttcac cgggatttca gctaattcag gtttaataag 3400
 gctttgggaa aatgcacaat gaaaccttga agacatgatt cttattagac 3450
 aactactgac caaatgacaa cttcatcttc aatgacctg atttggaatc 3500
 ttgaaactta caacgagttc ctaatgagaa aggcactact cttggtctcc 3550
 atgtctaaat atattgacac actcacttca agatatgatg gctgcaaaa 3600
 tcaatatccc aaggcttgaa tatttatggg agtaggcata aattcgtgat 3650
 tatattcatg gtaatgaata taataaatcc tatgcatagc caacatcaa 3700
 gttgaaactg ggatgagcag gatacacaga aagctcctca cctgctttga 3750
 gcaagTTTT cttgcaaagt tgtaatatga aataccttaa tcaacaaatt 3800
 tcttataaat gtttatatga gtagaaaatc cctcaatttc attgtcactc 3850
 aaaaagttga ttatct 3866

<210> 53

<211> 1817

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 53

cccttgggct ccaaaccacc tcttgacaat gggaaactgg gtggttaacc 50
 actggttttc agttttggtt ctggttggtt ggtagggct gaatgttttc 100
 ctgtttgtgg atgccttcct gaaatatgag aaggccgaca aatactacta 150
 cacaagaaaa atccttgggt caacattggc ctgtgcccga gcgtctgctc 200
 tctgctttaa ttttaacagc acgctgatcc tgcttcctgt gtgtcgcaat 250
 ctgctgtcct tcctgagggg cacctgctca ttttgcagcc gcacactgag 300
 aaagcaattg gatcacaacc tcaccttcca caagctggtg gcctatatga 350

tctgcctaca tacagctatt cacatcattg cacacctggt taactttgac 400
 tgctatagca gaagccgaca ggccacagat ggctcccttg cctccattct 450
 ctccagccta tctcatgatg agaaaaaggg gggttcttgg ctaaattcca 500
 tccagtcccg aaacacgaca gtggagtatg tgacattcac cagcattgct 550
 ggtctcactg gagtgatcat gacaatagcc ttgattctca tggtaacttc 600
 agctactgag ttcattccga ggagttatth tgaagtcttc tggataactc 650
 accacctttt tatcttctat atccttggct tagggattca cggcattggt 700
 ggaattgtcc ggggtcaaac agaggagagc atgaatgaga gtcattcctcg 750
 caagtgtgca gagtcttttg agatgtggga tgatcgtgac tcccactgta 800
 ggccgctaa gtttgaaggg catccccctg agtcttggaa gtggatcctt 850
 gcaccggtca ttctttatat ctgtgaaagg atcctccggt tttaccgctc 900
 ccagcagaag gttgtgatta ccaaggttgt tatgcacca tccaaagttt 950
 tggattgca gatgaacaag cgtggcttca gcatggaagt ggggcagtat 1000
 atctttgtta attgccctc aatctctctc ctggaatggc atccttttac 1050
 tttgacctct gctccagagg aagatthctt ctccattcat atccgagcag 1100
 caggggactg gacagaaaat ctcataaggg ctttcgaaca acaatattca 1150
 ccaattccca ggattgaagt ggatggctcc tttggcacag ccagtgagga 1200
 tgttttccag tatgaagtgg ctgtgctggg tggagcagga attgggggtca 1250
 cccctttgc ttctatcttg aaatccatct ggtacaaatt ccagtgtgca 1300
 gaccacaacc tcaaaacaaa aaagatctat ttctactgga tctgcagga 1350
 gacaggtgcc ttttcctggg tcaacaacct gttgacttcc ctggaacagg 1400
 agatggagga attaggcaaa gtgggthttc taaactaccg tctcttctc 1450
 accggatggg acagcaatat tgttggctcat gcagcattaa actttgacaa 1500
 gccactgac atcgtgacag gtctgaaaca gaaaacctcc tttgggagac 1550
 caatgtggga caatgagtht tctacaatag ctacctcca cccaagtct 1600
 gtagtgggag ttttcttatg tggccctcgg actttggcaa agagcctgcg 1650

caaatgctgt caccgatatt ccagtctgga tcctagaaag gttcaattct 1700
 acttcaacaa agaaaatfff tgagttatag gaataaggac ggtaatctgc 1750
 attttgtctc tttgtatcct cagtaattta cttgggtctcg tcaggtttga 1800
 gcagtcactt taggaag 1817

<210> 54

<211> 1000

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 54

gggctccaaa ccacctcttg acaatgggaa actgggtggt taaccactgg 50
 ttttcagttt tgtttctggt tgtttggtta gggctgaatg ttttctggt 100
 tgtggatgcc ttctgaaat atgagaaggc cgacaaatac tactacacaa 150
 gaaaaatcct tgggtcttgg aagtggatcc ttgcaccggt cattctttat 200
 atctgtgaaa ggatcctccg gttttaccgc tcccagcaga aggttgtgat 250
 taccaaggtt gttatgcacc catccaaagt tttggaattg cagatgaaca 300
 agcgtggctt cagcatggaa gtggggcagt atatctttgt taattgcccc 350
 tcaatctctc tcctggaatg gcatcctttt actttgacct ctgctccaga 400
 ggaagatttc ttctccattc atatccgagc agcaggggac tggacagaaa 450
 atctcataag ggctttcgaa caacaatatt caccaattcc caggattgaa 500
 gtggatggtc cttttggcac agccagtgag gatgttttcc agtatgaagt 550
 ggctgtgctg gttggagcag gaattggggg caccoccttt gcttctatct 600
 tgaaatccat ctggtacaaa ttccagtgtg cagaccacaa cctcaaaaca 650
 aaaaaggttg gtcatgcagc attaaacttt gacaaggcca ctgacatcgt 700
 gacaggctctg aaacagaaaa cctcctttgg gagaccaatg tgggacaatg 750
 agttttctac aatagctacc tcccacocca agtctgtagt gggagttttc 800
 ttatgtggcc ctcgactttt ggcaaagagc ctgcgcaaat gctgtcaccg 850
 atattccagt ctggatccta gaaaggttca attctacttc aacaaagaaa 900
 atttttgagt tataggaata aggacggtaa tctgcatttt gtctctttgt 950

atcttcagta atttacttgg tctcgtcagg tttgagcagt cacttttagga 1000

<210> 55
 <211> 1665
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 55
 gggctccaaa ccacctcttg acaatgggaa actgggtggg taaccactgg 50
 ttttcagttt tgtttctggt tgtttggtta gggctgaatg ttttctgtt 100
 tgtggatgcc ttctgaaat atgagaaggc cgacaaatac tactacacaa 150
 gaaaaatcct tgggtcaaca ttggcctgtg cccgagcgtc tgctctctgc 200
 ttgaatttta acagcacgct gatcctgctt cctgtgtgtc gcaatctgct 250
 gtccttctg aggggcacct gctcattttg cagccgcaca ctgagaaagc 300
 aattggatca caacctcacc ttccacaagc tgggtggccta tatgatctgc 350
 ctacatacag ctattcacat cattgcacac ctgtttaact ttgactgcta 400
 tagcagaagc cgacaggcca cagatggctc ccttgccctc attctctcca 450
 gcctatctca tgatgagaaa aagggggggt cttggctaaa tcccatccag 500
 tcccgaaca cgacagtga gtatgtgaca ttcaccagca ttgctggtct 550
 cactggagtg atcatgacaa tagccttgat tctcatggta acttcagcta 600
 ctgagttcat ccggaggagt tattttgaag tcttctggta tactcaccac 650
 ctttttatct tctatatact tggcttaggg attcacggca ttgggtggaat 700
 tgtccggggt caaacagagg agagcatgaa tgagagtcac cctcgcaagt 750
 gtgcagagtc ttttgagatg tgggatgatc gtgactccca ctgtaggcgc 800
 cctaagtttg aagggcatcc ccctgagtct tgggaagtga tccttgcacc 850
 ggtcattctt tataatctgtg aaaggatcct ccggttttac cgctcccagc 900
 agaaggttgt gattaccaag gttgttatgc acccatccaa agttttggaa 950
 ttgcagatga acaagcgtgg cttcagcatg gaagtggggc agtatatctt 1000
 tgtaattgc ccctcaatct ctctcctgga atggcatcct tttactttga 1050
 cctctgctcc agaggaagat ttcttctcca ttcatatccg agcagcaggg 1100

gactggacag aaaatctcat aagggttttc gaacaacaat attcaccaat 1150
 tcccaggatt gaagtggatg gtccctttgg cacagccagt gaggatgttt 1200
 tccagtatga agtggctgtg ctggttggag caggaattgg ggtcaccccc 1250
 tttgcttcta tcttgaaatc catctggtac aaattccagt gtgcagacca 1300
 caacctcaaa acaaaaaaggt ttggtcatgc agcattaaac tttgacaagg 1350
 ccactgacat cgtgacaggt ctgaaacaga aaacctcctt tgggagacca 1400
 atgtgggaca atgagttttc tacaatagct acctcccacc ccaagtctgt 1450
 agtgggagtt ttcttatgtg gccctcggac tttggcaaag agcctgcgca 1500
 aatgctgtca ccgatattcc agtctggatc ctagaaaggt tcaattctac 1550
 ttcaacaag aaaatTTTTG agttatagga ataaggacgg taatctgcat 1600
 tttgtctctt tgtatcttca gtaatttact tggctctgctc aggtttgagc 1650
 agtcacttta ggaag 1665

<210> 56
 <211> 2400
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 56
 ggactgcttt gtaactgcta agattgcaga cagaaatagc acacaaccac 50
 tgtgagctgt atgcgattca gaaaccaaga ccaaattttg ctcactttca 100
 ttaatcagtt gctcagatag aaggaaatga catctggttc tgtcttcttc 150
 tacatcttaa tttttggaaa atatTTTTct catgggggtg gacaggatgt 200
 caagtgtcc cttggctatt tcccctgtgg gaacatcaca aagtgttgc 250
 ctgagctcct gcaactgtaac ggtgtggacg actgcgggaa tcaggccgat 300
 gaggacaact gtggagacaa caatggatgg tccatgcaat ttgacaaata 350
 ttttgccagt tactacaaaa tgacttccca atatcctttt gaggcagaaa 400
 cacctgaatg tttggtcggg tctgtgccag tgcaatgtct ttgccaaggt 450
 ctggagcttg actgtgatga aaccaattta cgagctgttc catcggtttc 500
 ttcaaatgtg actgcaatgt cacttcagtg gaacttaata agaaagcttc 550

ctctgattg cttcaagaat tatcatgac ttcagaagct gtacctgcaa 600
 aacaataaga ttacatccat ctccatctat gctttcagag gactgaatag 650
 ccttactaaa ctgtatctca gtcataacag aataaccttc ctgaagccgg 700
 gtgtttttga agatcttcac agactagaat ggctgataat tgaagataat 750
 cacctcagtc gaatttcccc accaacattt tatggactaa attctcttat 800
 tctcttagtc ctgatgaata acgtcctcac ccgtttacct gataaacctc 850
 tctgtcaaca catgcccaaga ctacattggc tggaccttga aggcaacat 900
 atccataatt taagaaattt gacttttatt tcttgcagta atttaactgt 950
 ttagtgatg aggaaaaaca aaattaatca cttaaataa aatacttttg 1000
 cacctctcca gaaactggat gaattggatt taggaagtaa taagattgaa 1050
 aatcttccac cgcttatatt caaggacctg aaggagctgt cacaattgaa 1100
 tctttcctat aatccaatcc agaaaattca agcaaacc aa tttgattatc 1150
 ttgtcaaact caagtctctc agcctagaag ggattgaaat ttcaaatac 1200
 caacaaagga tgttttagacc tcttatgaat ctctctcaca tatatttta 1250
 gaaattccag tactgtgggt atgcaccaca tgttgcagc tgtaaacc aa 1300
 aactgatgg aatttcatct ctagagaatc tcttggcaag cattattcag 1350
 agagtattg tctgggttgt atctgcagtt acctgctttg gaaacatttt 1400
 tgtcatttgc atgcgacctt atatcaggtc tgagaacaag ctgtatgcca 1450
 tgtcaatcat ttctctctgc tgtgccgact gcttaatggg aatatattta 1500
 ttcgtgatcg gaggctttga cctaaagttt cgtggagaat acaataagca 1550
 tgcgcagctg tggatggaga gtactcattg tcagcttgta ggatctttgg 1600
 ccattctgtc cacagaagta tcagttttac tgtaaacatt tctgacattg 1650
 gaaaaataca tctgcattgt ctatcctttt agatgtgtga gacctggaaa 1700
 atgcagaaca attacagttc tgattctcat ttggattact ggttttatag 1750
 tggctttcat tccattgagc aataaggaat ttttcaaaaa ctactatggc 1800
 accaatggag tatgcttccc tcttcattca gaagatacag aaagtattgg 1850

agcccagatt tattcagtgg caatTTTTtct tggTattaat ttggccgcat 1900
 ttatcatcat agTTTTtcc tatggaagca tgttttatag tgttcatcaa 1950
 agtgccataa cagcaactga aatacggaaT caagTtaaaa aagagatgat 2000
 ccttgccaaa cgtTTTTtct ttatagtatt tactgatgca ttatgctgga 2050
 taccatttt tgtagtgaaa tttctttcac tgcttcaggt agaaatacca 2100
 ggtaccataa cctcttgggt agtgattttt attctgcca ttaacagtgc 2150
 tttgaaccca attctctata ctctgaccac aagaccattt aaagaaatga 2200
 ttcacTggtt ttggtataac tacagacaaa gaaaatctat ggacagcaaa 2250
 ggtcagaaaa catatgctcc atcattcattc tgggtggaaa tgtggccact 2300
 gcaggagatg ccacctgagt taatgaagcc ggaccttttc acataccct 2350
 gtgaaatgTc actgatttct caatcaacga gactcaattc ctattcatga 2400

<210> 57

<211> 2967

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 57

tagagatccc tcgacctoga cccacgcgTc cgaggaaaga aaaaaagagg 50
 aatgaaaga gacagagaaa ggaaatggga gtggaaggag ggaggactgc 100
 tttgtaactg ctaagattgc agacagaaat agcacacaac cactgtgagc 150
 tgtatgcat tcagaaacca agaccaaatt ttgctcactt tcattaatca 200
 gttgctcaga tagaaggaaa tgacatctgg ttctgtcttc ttctacatct 250
 taatttttgg aaaatatttt tctcatgggg gtggacagga tgtcaagtgc 300
 tcccttggct atttcccctg tgggaacatc acaaagtgct tgctcagct 350
 cctgcactgt aacggtgtgg acgactgcgg gaatcaggcc gatgaggaca 400
 actgtggaga caacaatgga tggTctctgc aatttgacaa atattttgcc 450
 agttactaca aaatgacttc ccaatattcct tttgaggcag aaacacctga 500
 atgtttggtc ggttctgtgc cagtgcaatg tctttgcca ggtctggagc 550
 ttgactgtga tgaaccaat ttacgagctg ttccatcggT ttcttcaaat 600

gtgactgcaa tgtcacttca gtggaactta ataagaaagc ttcctcctga 650
 ttgcttcaag aattatcatg atcttcagaa gctgtacctg caaaacaata 700
 agattacatc catctccatc tatgctttca gaggactgaa tagccttact 750
 aaactgtatc tcagtcataa cagaataacc ttctgaagc cgggtgtttt 800
 tgaagatctt cacagactag aatggctgat aattgaagat aatcacctca 850
 gtcgaatttc cccaccaaca ttttatggac taaattctct tattctctta 900
 gtctgatga ataacgtcct caccggttta cctgataaac ctctctgtca 950
 acacatgcca agactacatt ggctggacct tgaaggcaac catatccata 1000
 atttaagaaa tttgactttt atttcctgca gtaatttaac tgttttagtg 1050
 atgaggaaaa acaaaattaa tcaacttaat gaaaatactt ttgcacctct 1100
 ccagaaactg gatgaattgg atttaggaag taataagatt gaaaatcttc 1150
 caccgcttat attcaaggac ctgaaggagc tgtcacaatt gaatctttcc 1200
 tataatccaa tccagaaaaat tcaagcaaac caatttgatt atcttgtcaa 1250
 actcaagtct ctcagcctag aagggttgga aatttcaaat atccaacaaa 1300
 ggatgtttag acctcttatg aatctctctc acatatattt taagaaattc 1350
 cagtactgtg ggtatgcacc acatgttcgc agctgtaaac caaacactga 1400
 tggaaattca tctctagaga atctcttggc aagcattatt cagagagtat 1450
 ttgtctgggt tgtatctgca gttacctgct ttggaaacat ttttgtcatt 1500
 tgcatgcgac cttatatcag gtctgagaac aagctgtatg ccatgtcaat 1550
 catttctctc tgctgtgccg actgcttaat gggaaatatat ttattcgtga 1600
 tcggaggctt tgacctaaag tttcgtggag aatacaataa gcatgcgag 1650
 ctgtggatgg agagtactca ttgtcagctt gtaggatctt tggccattct 1700
 gtccacagaa gtatcagttt tactgttaac atttctgaca ttggaaaaat 1750
 acatctgcat tgtctatcct tttagatgtg tgagacctgg aaaatgcaga 1800
 acaattacag ttctgattct catttggatt actggtttta tagtggcttt 1850
 cattccattg agcaataagg aatttttcaa aaactactat ggcaccaatg 1900

gagtatgctt ccctcttcat tcagaagata cagaaagtat tggagcccag 1950
 atttattcag tggcaatfff tcttggtatt aatttggccg catttatcat 2000
 catagttfff tcctatggaa gcatgtffta tagtgttcat caaagtgcca 2050
 taacagcaac tgaatacgg aatcaagtta aaaaagagat gatccttgcc 2100
 aaacgtfff tctttatagt atttactgat gcattatgct ggatacccat 2150
 ttttgtagtg aaatffctff cactgcttca ggtagaaata ccaggtacca 2200
 taacctcttg ggtagtgatt tttattctgc ccattaacag tgctffgaac 2250
 ccaattctct atactctgac cacaagacca tttaaagaaa tgattcatcg 2300
 gtttggtat aactacagac aaagaaaatc tatggacagc aaaggtcaga 2350
 aaacatatgc tccatcattc atctgggtgg aaatgtggcc actgcaggag 2400
 atgccacctg agttaatgaa gccggacctt ttcacatacc cctgtgaaat 2450
 gtcactgatt tctcaatcaa cgagactcaa ttcctattca tgactgactc 2500
 tgaaattcat ttcttcgcag agaatactgt gggggtgctt catgagggat 2550
 ttactggtat gaaatgaata ccacaaaatt aatttataat aatagctaag 2600
 ataaatattt tacaaggaca tgaggaaaaa taaaaatgac taatgctctt 2650
 acaaagggaa gtaattatat caataatgta tatatattag tagacattff 2700
 gcataagaaa ttaagagaaa tctacttcag taacattcat tcattffttct 2750
 aacatgcatt tattgagtac ccactactat gtgcatagca ttgcaatata 2800
 gtctggaag tagacagtgc agaacctffc aatctgtaga tgggtgtffaa 2850
 tgacaaaaga ctatacaaag tccatctgca gttcctagtt taaagtagag 2900
 ctttacctgt catgtgcatc agcaagaatc ataggcactt ttaaataaag 2950
 gtttaaagtt ttggaat 2967

<210> 58

<211> 3032

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 58

gatccattgt gctggcgcgg attctttatc actggaagga ggaggagggg 50

gagagtcgct cccgccgggc gagcatgggg cgcttggcct cgaggccgct 100
gctgctggcg ctctgtcgt tggctctttg ccgagggcgt gtggtgagag 150
tccccacagc gaccctgggt cgagtgggtg gcaactgagct ggtcatcccc 200
tgcaacgtca gtgactatga tggccccagc gagcaaaact ttgactggag 250
cttctcatct ttggggagca gctttgtgga gcttgcaagc acctgggagg 300
tggggttccc agcccagctg taccaggagc ggctgcagag gggcgagatc 350
ctgttaaggc ggactgccaa cgacgccgtg gagctccaca taaagaacgt 400
ccagccttca gaccaaggcc actacaaatg ttcaaccccc agcacagatg 450
cactgtcca gggaaactat gaggacacag tgcaggtaa agtgctggcc 500
gactccctgc acgtgggccc cagcgcgcgg cccccgccga gcctgagcct 550
gcgggagggg gagcccttcg agctgcgctg caccgcgcc tccgctcgc 600
cgctgcacac gcacctggcg ctgctgtggg aggtgcaccg cggcccggcc 650
aggcggagcg tcctcgcctt gaccacagag ggcaggttcc acccggcct 700
gggtacgag cagcgtacc acagtgggga cgtgcgcctc gacaccgtgg 750
gcagcgacgc ctaccgcctc tcagtgtccc gggctctgtc tgccgaccag 800
ggctcctaca ggtgtatcgt cagcgagtgg atcgccgagc agggcaactg 850
gcaggaatc caagaaaagg ccgtggaagt tgccaacgtg gtgatccagc 900
cgacagttct gcgagcagct gtgccaaga atgtgtctgt ggctgaagga 950
aaggaactgg acctgacctg taacatcaca acagaccgag ccgatgacgt 1000
ccggcccag gtgacgtggt ccttcagcag gatgcctgac agcaccctac 1050
ctggctcccg cgtgttgcg cggttgacc gtgattccct ggtgcacagc 1100
tcgctcatg ttgctttgag tcatgtggat gcacgctcct accatttact 1150
ggttcgggat gttagcaaag aaaactctgg ctactattac tgccacgtgt 1200
ccctgtgggc acccggacac aacaggagct ggcacaaagt ggcagaggcc 1250
gtgtcttccc cagctggtgt ggggtgacc tggctagaac cagactacca 1300
ggtgtacctg aatgcttcca aggtccccgg gtttgcgat gacccacag 1350

agctggcatg ccgggtggtg gacacgaaga gtggggaggc gaatgtccga 1400
 ttcacggttt cgtggtacta caggatgaac cggcgcagcg acaatgtggt 1450
 gaccagcggag ctgcttgacg tcatggacgg ggactggacg ctaaaatatg 1500
 gagagaggag caagcagcgg gcccaggatg gagactttat tttttctaag 1550
 gaacatacag acacgttcaa tttccggatc caaaggacta cagaggaaga 1600
 cagaggcaat tattactgtg ttgtgtctgc ctggacccaa cagcgggaaca 1650
 acagctgggt gaaaagcaag gatgtcttct ccaagcctgt taacatatatt 1700
 tgggcattag aagattccgt gcttgtggtg aaggcgaggc agccaaagcc 1750
 tttctttgct gccgaaaata catttgagat gacttgcaaa gtatcttcca 1800
 agaatattaa gtcgccacgc tactctgttc tcatcatggc tgagaagcct 1850
 gtcggcgacc tctccagtcc caatgaaacg aagtacatca tctctctgga 1900
 ccaggattct gtggtgaagc tggagaattg gacagatgca tcacgggtgg 1950
 atggcgttgt tttagaaaaa gtgcaggagg atgagttccg ctatcgaatg 2000
 taccagactc aggtctcaga cgcagggctg taccgctgca tggtgacagc 2050
 ctggtctcct gtcaggggca gcctttggcg agaagcagca accagtctct 2100
 ccaatcctat tgagatagac ttccaaacct caggctctat atttaatgct 2150
 tctgtgcatt cagacacacc atcagtaatt cggggagatc tgatcaaatt 2200
 gttctgtatc atcactgtcg agggagcagc actggatcca gatgacatgg 2250
 cctttgatgt gtcctggttt gcggtgcaact cttttggcct ggacaaggct 2300
 cctgtgctcc tgtcttccct ggatcgggaag ggcacgtgga ccacctccc 2350
 gagggactgg aagagcgacc tcagcctgga gcgcgtgagt gtgctggaat 2400
 tcttgctgca agtgcacggc tccgaggacc aggactttgg caactactac 2450
 tgttccgtga ctccatgggt gaagtcacca acaggttcct ggcagaagga 2500
 ggagagatc cactccaagc ccgtttttat aactgtgaag atggatgtgc 2550
 tgaacgcctt caagtatccc ttgctgatcg gcatcggctt gtccacggtc 2600
 atcgggctcc tgtcctgtct catcgggtac tgcagctccc actggtgttg 2650

taagaaggag gttcaggaga cacggcgcga gcgccgcagg ctcatgtcga 2700
 tggagatgga ctaggctggc ccgggagggg agtgacagag ggacgttcta 2750
 ggagcaattg gggcaagaag aggacagtga tattttaaaa caaagtgtgt 2800
 tacactaaaa accagtcctc tctaattctca ggtgggactt ggcgctctct 2850
 cttttctgca tgtcaagttc tgagcgcgga catgtttacc agcacacggc 2900
 tcttcttccc acggcacttt ctgatgtaac aatcgagtgt gtgttttccc 2950
 aactgccagt gataaagaat ccgcgccagc acaatggatc tcgagggatc 3000
 ttccatacct accagttctg cgctgcagg tc 3032

<210> 59

<211> 2771

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 59

cccacgcgtc cgcggtaaat cacttcttgg aggtgccctg cacgccggtc 50
 ctgggagcag gcggcctccc ggggggtgcyg gagccccact cctccgtggt 100
 gtgttccatt tgcttcccac atctggagga gctgacgtgc cagcctcccc 150
 cagcaccacc cagggacggg aggcatgagc cggtaaggc acctgggcaa 200
 aatccggaag cgtctggaag atgtcaagag ccagtgggtc cggccagcca 250
 gggctgactt tagtgacaac gagagtgccg ggctggccac ggacgcctc 300
 ttgatgggg gttctgaagc ctactggcgg gtgctcagcc aggaaggcga 350
 ggtggacttc ttgtcctcgg tggaggccca gtacatccag gcccaggcca 400
 gggagcccc gtgtcccca gacaccctgg gaggggcgga agcaggccct 450
 aagggactgg actccagctc cctacagtcc ggcacctact tcctgtggc 500
 ctgagagggc agcgagccgg ccctactgca cagctgggccc tcagctgaga 550
 agccctacct gaaggaaaaa tccagcgcca ctgtgtactt ccagaccgtc 600
 aagcacaaca acatcagaga cctcgtccgc cgctgcatca cccggactag 650
 ccaggtcctg gtcacccctga tggatgtggt cacggatgtg gagatcttct 700
 gtgacattct agaggcagcc aacaagcgtg ggggtgtcgt ttgtgtgctc 750

ctggaccagg gaggtgtgaa gctcttccag gagatgtgtg acaaagtcca 800
 gatctctgac agtcacctca agaacatttc catccggagt gtggaaggag 850
 agatatactg tgccaagtca ggcaggaaat tcgctggcca aatccgggag 900
 aagttcatca tctcggactg gagatttgtc ctgtctggat cttacagctt 950
 cacctggctc tgcggacacg tgcaccggaa catcctctcc aagttcacag 1000
 gccaggcggg ggagctgttt gacgaggagt tccgccacct ctacgcctcc 1050
 tccaagcctg tgatgggcct gaagtccccg cggtcggctg cccccgtccc 1100
 gcccgagca gccccggcca atggccgct tagcagcagc agtggctccg 1150
 ccagtgaccg cacgtcctcc aacccttca ggggcgctc ggcaggcagc 1200
 caccocgta cccgaagtgt gtccgcgtct tcagggcct gtagccccgc 1250
 ggccccacac ccgcctccac cgccccggtt ccagccccac caaggcctt 1300
 ggggagcccc gagtccccag gccacctct ccccgcgcc ccacgacggc 1350
 ccgccccgct ctgtctacag caacctgggg gcctacaggc ccacgaggct 1400
 gcagctggag cagctgggcc tggtgccgag gctgactcca acctggaggc 1450
 cttcctgca ggccctccct cacttctgaa ggtccatcc cctgctgcc 1500
 tccgaggcc cagggtggg cactccctga gaccacaaga cccacctcaa 1550
 cgacgagtgg cgttgagcca cttcccttg aaaagacact caaatcact 1600
 gccatggttc aatgttcca gggcccaggc catccacttg ccggcccca 1650
 ccagttcttg ggttccccgc tctagtttga cctgtgcagc acattccaga 1700
 aggttccagg ggaggttgtg gggcagctag aggacaaaat catgaaaaca 1750
 gagtccctgt cttccagaga tcatccgggg ctttaattatt aatggcccc 1800
 aaaactccgt aagaagcagg aaatgcagcc caagttttac aatgggtaa 1850
 acagaggcac tgagagatag atggtagttt ggtacttctg gttcccagtg 1900
 ccaggaatg gtccactccc aagaaattca ggaagaaag actgaggaga 1950
 aggtgtggga acattctgga tgtttcggga gagttgggga aactcctcct 2000
 cttaggaaag gctaatacta gggatcctt gggcccaatg aattaggggt 2050

gaggccccag aacccgttat ctatgagttg tatgggggag ccatctgaag 2100
 ctgtagccac cagggatgca gctagctgag gagtttgggg tgttgggttg 2150
 gacaaggcag gttagtagac tcagattctt gcttcaaaga gccttgggct 2200
 ggcttgagg tccctggagt ctagactgga cctaggagct tgagttgtca 2250
 ggggccagga ctggccccac tgcagtgcc aggccagtct tgagcagcag 2300
 ggagggctca gctgtcccca gatccaggtg cctctgacca gcctgggtcac 2350
 ctctgagga ataaatgctg aacctcaca gccccatcat tcatttcttc 2400
 tcaattcaca gtgcccctct ttgtttctgg ggtggaacta ggtcctgagg 2450
 gcacagccta gctgagtgca aagaaatata ggatgcttag aaagcataca 2500
 ggaggggcca ggcgtggtgg ctcatgctg taatcccaga actttgggat 2550
 gccaaagtgg ttggattacc tgagatcagg tggattacct ggtctcgaga 2600
 ccagcctgac caatatggtg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaat 2650
 taggctgaga caggagaatt gcttgaacct aggaagcaga ggttgcaatg 2700
 agctgagatt gcatcactgc actccagcat gggcaacaaa gcaagactcc 2750
 gtcacagaaa aaaaaaaaaa a 2771

<210> 60

<211> 4060

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 60

atggctctgc cgcagccgcc gccgcccgcc ggggcgctg acccggtgac 50
 cccggagcac tgggcatccg gacccccctc gcaggcgcag ccgctattaa 100
 ggcaggaggc taaagaggag gaggaagggg aggagacagg cgtccagggc 150
 gcctggggaa ccggcacggc ggagcagcgg cggcggggct ggggggaggc 200
 cgccgagtcg gccgcggccg aggaggggca ggcggaggtc gggggcgccg 250
 cggccgcggg gtcaggttcc ccggcgggag gcgcaggtgg cggcctgggg 300
 agctggcggc cgctcctcgc ctggctgcag cggcggcagc cccagtgctg 350
 ccctgtgcg gcgccccttt cccgctccgc cgcgcactgt tgtcatggag 400

gaaccaagat ggcggctctg gcctacaacc tgggcaagcg ggagatcaac 450
 cactacttca gcgtgaggag cgccaaggtg ctggcgctgg tggccgtgct 500
 gctgctcgca gcgtgccacc tcgcctcccg ccgctaccga ggcaatgatt 550
 cgtgtgaata ccttctctca agtggcagat ttcttggaga gaaagtttgg 600
 caacctcaca gttgtatgat gcataaatac aaaatcagtg aagcaaagaa 650
 ctgccttga gataaacata ttgcatttat tggagattcc agaattcgtc 700
 aattgtttta ttcttttgta aaaataatta atccccaatt caaagaagaa 750
 ggaaataagc atgaaaacat tccttttgaa gacaagactg catcagttaa 800
 agtggatttt ctgtggcatc ctgaagttaa tggttctatg aaacagtgta 850
 tcaaagtgtg gactgaggat tccattgcaa agccacatgt gattgtagca 900
 ggagctgcca catggtccat caagattcac aatggtagca gtgaagcgct 950
 ttctcaatat aaaatgaaca tcacctccat agcaccactt ttagaaaaat 1000
 tggcaaagac tagtgatggt tattgggtct tacaagatcc tgtttatgaa 1050
 gatctattaa gtgaaaatag gaagatgatc actaatgaga agatagatgc 1100
 ttacaatgaa gctgcagtca gtattttgaa tagtagcacc agaaattcta 1150
 aatcaaatgt taagatgttc agtgtttcca aattaattgc tcaagaaacc 1200
 atcatggaat ctttgatgag cttacatctt cctgaatcga gcagagaaac 1250
 tactgcaatg attcttatga atgtgtattg caataagatt ttgaagcctg 1300
 tagatgggtc ctgttgcaaa cctcggcctc ctgttactct catacagaag 1350
 ctagctgctt gttttttcac tttatctatt atcggatatt taatttttta 1400
 cataattcat cgtaatgctc atcgggaagaa taagccgtgt actgatttgg 1450
 aaagtggaga ggaaaagaaa aatattatca ataccctgt gtcttcatta 1500
 gaaatacttt tacaatcttt ctgcaaactt ggctgatta tggcatattt 1550
 ctatatgtgt gaccgtgcaa atctgttcat gaaggaaaac aaattttata 1600
 cacattcatc tttctttatt ccaattatct acattttggg tttgggagta 1650
 ttttataatg aaaataactaa agagactaaa gtattaata gagaacaaac 1700

agacgaatgg aaaggctgga tgcaacttgt gattttgatt tatcacattt 1750
 ctggagcaag tacatttttg cctgtataca tgcacattcg agttctgggt 1800
 gctgcatatt tatttcagac agggtatggg catttctcat acttttggat 1850
 aaaaggagat tttggaatct atagagtatg tcaggtttta tttcgtctca 1900
 atttctgggt agtgggtgta tgtatagtaa tggatcgacc ttatcaattc 1950
 tattactttg tccccttggg cactgtatgg ttcattggca tatatgttac 2000
 tttagcacta tggccacaaa taatccaaaa aaaagcaaac ggaaattggt 2050
 tctggcattt tggcttactg ttgaaactag gctttttgct gttattcata 2100
 tgttttttgg catattctca ggggtgcattt gagaagatct tttctctttg 2150
 gccattgtcc aagtgttttg aactgaaagg gaatgtatat gaatgggtgg 2200
 tcagatggag gttagaccgt tatgtagttt tccacggaat gctgtttgct 2250
 tttatttatc tggctttgca gaagcgtcaa atactttctg aaggaaaggg 2300
 tgaacctctt ttttcaaaca aaatttcaaa ttttctgttg tttatttcag 2350
 tagtttcttt cttgacctat tccatctggg ctagcagttg taaaaacaaa 2400
 gcagagtgca atgaaactcca tccgtctggt tctgtggtac agatttttagc 2450
 cttcatccta ataagaaaca tccctggata tgcccgttca gtttacagtt 2500
 cattttttgc ttggtttggg aaaatttcat tagagctatt tatttgccag 2550
 tatcacatat ggctggcagc ggacacaagg ggtatcttgg tactgatacc 2600
 tggaaaccct atgctcaaca tcattgtcag cactttcata tttgtttgtg 2650
 tggcacatga aatttctcag atcactaatg atcttgcaca gattattatt 2700
 cctaaagata actcatctct cttgaaaagg ttggcatgta tagctgcatt 2750
 tttttgtgga ctctcatct tatcatccat tcaagataaa tcaaacatt 2800
 aggttccaaa aattctaaaa aacctaaact cttcaggcta cttttgtgtg 2850
 tctctagaag agaaaagcat ctatctggag atataaatgt gtwtgtaa 2900
 ataaacgttt gtggcaagag gacagttctg tgacatctgt tgaacatatg 2950
 tggttgtata tattggaaat gtacatatcc aatatgaaat actaaaacaa 3000

acaaacaaac aaaaaaccag aatgcattgt ataggattgc atgtgaagtc 3050
 ttttctactg aatctatatt tccatttgta agtgatttta agttaacata 3100
 tgaaggcagg gaaatgatta cctttccagt aaaaagtata gataatttaa 3150
 ttaacttagt gacaccacca agtgttttga tataactaaa tttgtggtaa 3200
 taagactgtc tgcacctgta ttcattgtgg aacttctctt ttcattggaa 3250
 actttcttac tcaagaatga cggcagtatt gttttcttat atgtgcaatg 3300
 aagtggaatg ataaacagta tgcctttaat ttatatgtgt tcttgttctg 3350
 atgttgtttc ctgaaatgat ttttcttctt aactgtgggt ttcgggtatg 3400
 caagcctaaa tctttgtaca ctttgtctca cagaatagtt ctgaggctcc 3450
 atgacagggt tttgtcattg ttgatgttat tgttgcttcg ttttataaaa 3500
 aagccaaaat tttttttcca atccaaacgt tcacctgttt cttttctca 3550
 agctatacca gtgtaatacc agttaccctg tggatccatt taatatgta 3600
 tccccactaa ttaattttcg tatattattt ccaatatttg gaaagctctt 3650
 tatagccatt tggatatttc tattaccac ctcctatttt aaatatttat 3700
 cagtctaaac ttgtgcagtg tagtaaacad gcaagttggt acgattgagc 3750
 tgtattacca taagtagaat ttaagtaaa ctggtgaatt tgggcaataa 3800
 atgtttttgc tttttgtttg attttttttt acaagctaac tgttagaggt 3850
 atacatttat ttatctgttg tacagatttg attatgattt taatgtttga 3900
 aagattgcac ttgtttgctt ttactatatg tggggtaaaa tatattttct 3950
 gttcacagta tatgaaaata tggagtaatt taaacagtaa ataaacattc 4000
 tgtggatgct tatttttgta ttggcaaagt atcaattaaa ctatatgtgt 4050
 tctttttcaa 4060

<210> 61

<211> 5472

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 61

gaaagacata cacacttcat gtaatgctac ctgcaagtct ccctagaaaa 50

gcagtttttg taggtgaaaa caatgaagcc aggtaatat gcaaggaggc 100
 tgtaatttta gcagacctac caacaacact gatgtaggaa gctcattatt 150
 ttaatttctg gagcctttta attttttctt tagaaagtgt ataaataatt 200
 gcagtgtctg tttgcttcca aaactgggca gtgagttcaa caacaacgac 250
 aacaacagcc gcagctcatc ctggccgtca tggagtttct tgaaagaacg 300
 tatcttgtga atgataaagc tgccaagatg tatgctttca cactagaaag 350
 aaggagctgc aaatgaacac ttcatagcaa tgtggaactc caacagaaac 400
 cgggtgaataa agatcagtgt cccagagaga gaccagagga gctggagtca 450
 ggaggcatgt accactgcca cagtggctcc aagcccacag aaaagggggc 500
 gaatgagtac gcctatgcca agtggaaact ctgttctgct tcagcaatat 550
 gcttcatttt catgattgca gaggtcgtgg gtgggcacat tgctgggagt 600
 cttgctgttg tcacagatgc tgcccacctc ttaattgacc tgaccagttt 650
 cctgctcagt ctcttctccc tgtggttgtc atogaagcct ccctctaagc 700
 ggctgacatt tggatggcac cgagcagaga tccttgggtgc cctgctctcc 750
 atcctgtgca tctgggtggt gactggcgtg ctagtgtacc tggcatgtga 800
 gcgcctgctg tatcctgatt accagatcca ggcgactgtg atgatcatcg 850
 tttccagctg cgcagtggcg gccaacattg tactaactgt ggttttgac 900
 cagagatgcc ttggccacaa tcacaaggaa gtacaagcca atgccagcgt 950
 cagagctgct tttgtgcatg cccttggaga tctatttcag agtatcagtg 1000
 tgctaattag tgcacttatt atctacttta agccagagta taaaatagcc 1050
 gaccaatct gcacattcat cttttccatc ctggtcttgg ccagcaccat 1100
 cactatctta aaggacttct ccatcttact catggaaggt gtgccaaaga 1150
 gcctgaatta cagtgggtg aaagagctta ttttagcagt cgacgggggtg 1200
 ctgtctgtgc acagcctgca catctggtct ctaacaatga atcaagtaat 1250
 tctctcagct catgttgcta cagcagccag ccgggacagc caagtggttc 1300
 ggagagaaat tgctaaagcc cttagcaaaa gctttacgat gcactcactc 1350

accattcaga tggaaatctcc agttgaccag gaccccgact gccttttctg 1400
 tgaagacccc tgtgactagc tcagtcacac cgtcagtttc ccaaatttga 1450
 caggccacct tcaaacatgc tgctatgcag tttctgcatc atagaaaata 1500
 aggaaccaa ggaagaaatt catgtcatgg tgcaatgcac attttatcta 1550
 tttatttagt tccattcacc atgaaggaag aggcaactgag atccatcaat 1600
 caattggatt atatactgat cagtagctgt gttcaattgc aggaatgtgt 1650
 atatagatta ttcttgagtg gagccgaagt aacagctggt tgtaactatc 1700
 ggcaatacca aattcatctc ccttccaata atgcatcttg agaacacata 1750
 ggtaaatttg aactcaggaa agtcttacta gaaatcagtg gaagggacaa 1800
 atagtcacaa aattttacca aaacattaga aacaaaaaat aaggagagcc 1850
 aagtcaggaa taaaagtgc tctgtatgct aacgccacat tagaacttgg 1900
 ttctctcacc aagctgtaat gtgatttttt tttctactct gaattggaaa 1950
 tatgtatgaa tatacagaga agtgcttaca actaattttt atttacttgt 2000
 cacattttgg caataaatcc ctcttatttc taaattctaa cttgtttatt 2050
 tcaaaacttt atataatcac tgttcaaaag gaaatatttt cacctaccag 2100
 agtgcttaaa cactggcacc agccaaagaa tgtggttgta gagaccaga 2150
 agtcttcaag aacagccgac aaaaacattc gagttgacct caccaagttg 2200
 ttgccacaga taatttagat atttacctgc aagaaggaat aaagcagatg 2250
 caaccaattc attcagtcca cgagcatgat gtgagcactg ctttgtgcta 2300
 gacattgggc ttagcattga aactataaag aggaatcaga cgcagcaagt 2350
 gcttctgtgt tctggtagca actcaacact atctgtggag agtaaactga 2400
 agatgtgcag gccaacattc tggaaatcct atgtcactgg gtttggtttg 2450
 gaaacctgga cttctgcatt tttaaaagtt acccagagat gcttctaaag 2500
 atgagccata gtctagaaga ttgtcaacca caggagttca ttgagtggga 2550
 cagctagaya catacattgg cagctacaat agtatcatga attgcaatga 2600
 tgtagtgggg tataaaagga aagcgatgga tattgccgga tgggcatggc 2650

cagtgatggt tcacgtcatt gaggtgacag ctctgctgga ctttgaatta 2700
 catatggagg ctctccagga agacgaagaa gagaaggaca ttctaggcaa 2750
 aaagaagact aggcacaagg cacacttatg tttgtctggt agcttttagt 2800
 tgaaaaagca aaatacatga tgcaaagaaa cctctccacg ctgtgatttt 2850
 taaaactaca tactttttgc aactttatgg ttatgagtat tgtagagAAC 2900
 aggagatagg tcttagatga tttttatggt gttgtcagac tctagcaagg 2950
 tactagaaac ctagcaggca ttaataattg ttgaggcaat gactctgagg 3000
 ctatatctgg gccttgtcat tatttatcat ttatatattgt atttttttct 3050
 gaaatttgag ggccaagaaa acattgactt tgactgagga ggtcacatct 3100
 gtgccatctc tgcaaatcaa tcagcaccac tgaaataact acttagcatt 3150
 ctgctgagct ttccctgctc agtagagaca aatatactca tccccacct 3200
 cagtgagctt gtttaggcaa ccaggattag agctgctcag gttccaacg 3250
 tctcctgcca catcgggttc tcaaaatgga aagaatggtt tatgccaat 3300
 cacttttctt gtctgaagga ccaactgaatg gttttgtttt tccatatttt 3350
 gcataggacg ccctaaagac taggtgactt ggcaaacaca caagtgttag 3400
 tataattctt tgcttctgct tctttttgaa aatcatgttt agatttgatt 3450
 ttaagtcaga aattcactga atgtcaggta atcattatgg agggagattt 3500
 gtgtgtcaac caaagtaatt gtcccatggc cccagggtat ttctgttggt 3550
 tcctgaaat tctgcttttt tagtcagcta gattgaaaac tctgaacagt 3600
 agatgtttat atggcaaaat gcaagacaat ctataagga gattttaagg 3650
 attttgagat gaaaaaacag atgctactca ggggctttat ggaccatcca 3700
 tcaattctga agttctgact ctcccattac cctttccctg gtgtggtcag 3750
 aactccaggt cactggaagt tagtggaatc atgtagttga attctttact 3800
 tcaagacatt gtattctctc cagctatcaa aacattaatg atcttttatg 3850
 tctttttttt gttattgtta tactttaagt tctggggtac atgtgCGGAA 3900
 catgtaggtt tgttacatag gtatacatgt gccatgggtg tttgctgcac 3950

tcatcaacct gtcattctaca ttcttttatg tctgtctttc aaagcaacac 4000
 tctgttcttc tgagtagtga aatcagggtca actttaccac cagcctccat 4050
 ttttaatatg cttcaccatc atccagcacc tacttaagat ttatctaggg 4100
 ctctgtggtg atgttaggac ccataaaaga aatttatgcc ttccatatgt 4150
 ttggttacag atgggaaatg ggaatgttga aggacatgaa agaaaggatg 4200
 tttacacatt aagcatcagt tctgaagcta gattgtctga gtttgaatct 4250
 tagctcttcc ctttattagc tctgtgacct cgagctagtt acttaaatgc 4300
 tctgatcctc tatttcctga tcagtgaaac ctccctattc aaatgtgtga 4350
 gagtttaata aattaggaca cttaaaaatg ttggagcagt gcatagcatg 4400
 tagtgttcag tacatgttaa atgttgtttt ttattatgta caaacatgtg 4450
 tgggcacaga attttaaactc atctcaactt ttgagaaatt ttgagttatc 4500
 aacaccgttc ccacaagaca gtggcaaaat tattggtgag aattaacag 4550
 ctgtttctca gaggaagcaa tggaggcttg ctgggataaa ggcatttact 4600
 gagaggctgt tacctagtga gagtgatgaa ttaattaaaa tagtcgaatc 4650
 ctttctgac tgtctctgaa agcttccgct tttatctttg aagagcagaa 4700
 ttgtcacccc aaggacattt attaataaaa agaacaactg tccagtgcaa 4750
 tgaaggcaaa gtcattaggtc tccaagtct taccocatc ctgtgaaata 4800
 tcaagttctt ggcttttctc tgtcatgtag cctcaacttt ctccgaccgg 4850
 gtgcatttct ttctctgggt tctaaattgc cagtggcaaa tttggatcac 4900
 ttacttaata tctgttaaat tttgtgacct aacaaagtct tttagcactg 4950
 tgggtgtcaaa aagaaaaaca cctcccaggc atatacattt tatagattcc 5000
 tggagaatgt tgctctccag ctccatcccc acccaatgaa atatgatcca 5050
 gagagtcttg caaagagaca agcctcattt tccacaatta gctctaaagt 5100
 gcctccagga aatgattttc tcagctcatc tctctgtatt ccctgttttg 5150
 gatcacaggg caatctgttt aatgactaa ttacagaaat cattaaggc 5200
 accaagcaaa tgcattctct gaatacacac atcccaagct ttacaaatcc 5250

tgctggctt gacagtgatg aggccactta acagtccagc gcaggcggat 5300
 gttaaaaaaa ataaaaaggt gaccatctgc ggtttagttt tttactttc 5350
 tgatttcaca cttaacgtct gtcattctgt tactgggcac ctgtttaaat 5400
 tctattttaa aatgttaatg agtggtgttt aaaataaaat caggaaagag 5450
 agaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5472

<210> 62

<211> 5170

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 62

gcggcgggag agctgctggc tcgcccggat cccgggagct gcctggaggc 50
 gggcccggcc cggggaaggt gagcggctgc gggaccagc ccctcgccgg 100
 gagcgggcac catggtgctg tcggtgctg tgatcgcgct gggcgccacg 150
 ctgggcacag ccaccagcat cctcgcgttg tgcggggtca cctgcctgtg 200
 tcggcacatg caccccaaga aggggctgct gccgcgggac caggaccccg 250
 acctggagaa ggcgaagccc agcttgctcg ggtctgcaca acagttcaat 300
 gttaaaaagt ccacggaacc tgttcagccc cgtgcctcc tcaagttccc 350
 agacatctat ggaccaggc cagctgtgac ggctccagag gtcacaaact 400
 atgcagacta ttactgagg tctacggagg agcccactgc acctgccagc 450
 cccaacccc cgaatgacag tcgcctcaag aggcaggtca cagaggagct 500
 gttcatcctc cctcagaatg gtgtggtgga ggatgtctgt gtcattggaga 550
 cctggaacct agagaaggct gccagttgga accaggcccc caaactccac 600
 tactgcctgg actatgactg tcagaaggca gaattgtttg tgactgcct 650
 ggaagctgtg accagcaacc acgacggagg ctgtgactgc tacgtccaag 700
 ggagtgtggc caataggacc ggctctgtgg aggctcagac agccctaaag 750
 aagcggcagc tgcacaccac ctgggaggag ggctggtgc tccccctggc 800
 ggaggaggag ctccccacag ccaccctgac gctgacctg aggacctgcg 850
 accgcttctc ccgtcacagc gtggccgggg agctccgctt gggcctggac 900

gggacatctg tgcctctagg ggctgcccag tggggcgagc tgaagacttc 950
 agcgaaggag ccatctgcag gagctggaga ggtcctacta tccatcagct 1000
 acctcccggc tgccaaccgc ctcttggtgg tgctgattaa agccaagaac 1050
 ctccactcta accagtccaa ggagctcctg ggaaggatg tctctgtcaa 1100
 ggtgaccttg aagcaccagg ctcggaagct gaagaagaag cagactaac 1150
 gagctaagca caagatcaac cccgtgtgga acgagatgat catgtttgag 1200
 ctgcctgacg acctgctgca ggcctccagt gtggagctgg aagtgctggg 1250
 ccaggacgat tcagggcaga gctgtgcgct tggccactgc agcctgggcc 1300
 tgcacacctc gggctctgag cgcagccact gggaggagat gctcaaaaac 1350
 cctgcggcgc agattgccat gtggcaccag ctgcacctgt aaccagctgc 1400
 ccagctgcct cccttcttgg acagccctga cccgtcctct gcaacctcct 1450
 ttctgtgcc ctttctcat tctgacacc agaagacagt gacagatgtg 1500
 tttgcaaggc tgggatggct ctctcatcat actottgttt cttagaaata 1550
 agcaagacag agcaggaaat ggaatatgcg ggtcacactg aggaatgcat 1600
 tttgctcatc tgtgttattg aaggaggtgc ttattaaata cagttcctat 1650
 gcctgtttta taggtggggg taggccagat gcagagaaag ctaaagtgtg 1700
 gaatcatgga tgcaaagaag aatttggtt tttgaaaaac aagcatttca 1750
 aaaatgatga aggaagtgaa agtatcctgg atcaactcct agagttagag 1800
 attgcccagg tggaaagaaa ccttagccag cgttcaatca agctcacat 1850
 gcagggcagt caccggcag ttctcaaact ttagcatgtg aagagtcacc 1900
 agcagattcc tgggctcgcc tggagacatt cctagtcggt attcctggtc 1950
 gaagcccagg agccttcctt ttaacaagc tgatgtagag ggtggagcac 2000
 tgatgtgga gaaattcctt ctacaatatt ccacacaggt ttttggccac 2050
 agtccttgat ggagtcccaa aacctgggtg cagccagttc caatgctgga 2100
 cacctcaacc atcaggggta aatctggggc ctcagctttt taatttaatt 2150
 attttaattc ttaatacttt aatttgtgca tttcataagc cccctgctct 2200

tggactgaat tttgtgcttt ttattgaaga attttattgt ttttatctta 2250
 aatcagttt ctattatcct tggggagacc atccctaaca aagtacaggt 2300
 gggatctcct gtgagtcatt ggctgggttc tgattgctag atgtcacacc 2350
 caccagcatc accaaagtga ctctgagata gaccgggtccc ttctcagcgt 2400
 tccagtcact tcaggaggaa tttagttatt gacttagtct atgacatctg 2450
 gctacatgta ggtagagaag aaagacaatt ttaaaaagga aatcaggtct 2500
 tttgcaactg tgcctccctc tgtctgtttt cacttgaatg ggtaaataac 2550
 cagcagctag gttttgaatt cctaccttgt tattctaac agatgtccac 2600
 attgttaatt aatctaaat tatgagcctt gctgagtgga tacggactt 2650
 acacctgaac caggattcct gggttctggt gttgacattg cccttcagca 2700
 cctgtttggc cagctgtata agataggact aatgactagg aagcctacc 2750
 caatgaatga tatactagat gaaatagtgt tcaaacctg taggcactct 2800
 ctggctaaaa acaaactctg aggccaccag cagatcatct ttaagctaag 2850
 ttactatfff tcacctfff ttttagacgg agttttgctc tttggtgcc 2900
 aggctggagt gcagtggcac gatctcggct cactgcaacc tccgctccc 2950
 aagttcaagc gattctcctg tctcagcctc ctgggtagct gggattacag 3000
 gtgcccacca acatgcctgg ctaatfff tactfff tagt agagatgggg 3050
 tttcacatg ttggccaggc tggctctcaa ctccagatct caggtgatct 3100
 acctcctcg gcctcccaa gtactgggat tacaggcctg agccaccgag 3150
 cccggcctat ttttactfff aatttggcag ctgagaatgc ccaaaaagtg 3200
 ccagaagcat cgtggcattt ccagaacct ggattctgcc tttggacccc 3250
 tctctattaa tattaaaact ctgggccttc agatgtcacc ctaatccact 3300
 gccctaagac agaatttctg gacaagatgg gtaagggctt cattccttca 3350
 acaagtcaag tcatacttgg cctctccctg agaatctgag caggagcctt 3400
 ataacctgtg gtcattatff tttcttctg tacagaaata gaaaagcatt 3450
 agaataact tctaaccatc ctctgaaaa acagaaaaa tatcgaatcc 3500

ctctttcatg agaagtcttt tggataattg gaaaccttca tcaactgaggt 3550
 tggccagccc ctgccaagtg ttgtgtaggc aaagcacttg ttagtggctt 3600
 cctatgaaat gtttttagaga tctcttcacc atactggttt cttctctttg 3650
 gttggtgtgg gtaaaagaaa acaaaacatt tcctataagc tgaaagctga 3700
 ccagcattct cttcttggtg acatctacta ctccaaccta gaaaatttgg 3750
 attctagacc aaaaatcagg aaacatggct ccttataaat ctgtgcagct 3800
 gccttatagt accatcaaag gaatttcagg tgggctgggc ggggccccga 3850
 tcccagaatt atcaactcca cccatcatca tttggtcatg aagcatcctt 3900
 tcattcttct tcttcttttt tttggggggg gcggggcggg ggagggatct 3950
 caaagtttta gtcttccaga atccaaatta aaggttgcc ctgatggggg 4000
 ccaggttccg ccacagaaca tcttagatgt cagccttgac ctcaacttagc 4050
 agggattaca gaaatgagat acattttgaa ggagagttgt ctggttatgtt 4100
 cactgtattc taagtgcctg ggataaagct gtctcatggg tgctccatat 4150
 atattcatat atatttggtg agtgaattaa tgaattaaga gtggctggca 4200
 gagtaggcag aaaaagacac tgcaaatggc ataaaaatta aagtccttagc 4250
 tgagttctca atggtaaagg catcagatgt cttagcagtc aagctagaaa 4300
 ttcatgacaa tgagtattac tatttgctta atgacaactc attgctctcc 4350
 atgtaaattg aatcaacaga tgaagagaat ataattgctc tgcttttcca 4400
 ctaaaactcc atcttagtga attttaaat atccagagat gtcaaactgc 4450
 caaataaaaa tatttcagta gtctttgcat cagcttacct tgtaccagaa 4500
 acatttcaa tttactatca aattatagta actgagcctg tgtgaagtat 4550
 ctcatcattt tcgaaaggaa caccttgtgt gatgccagtg agcatttcta 4600
 aaaaggggtg gaggtagagg taaaaataag gtgagagacc atttcagaat 4650
 gcaactgtgc tcaaaaagggt gatctgggtc tttcttcaga gatttctacg 4700
 gggatagaaa atcgggagtc tgcctcatt aatctgtgac tccacctctt 4750
 gcatcaaadc aatatctatt tgttgagcac ttattgatta agaccttgca 4800

tatgtctgtc cattttgatt tgagatacaa ctttttgtgt gggttgaatg 4850
 acaaatcact ccaaacaaaa ctgggcacag agaatcagct aggagaccag 4900
 ttattcaggg tccatttctc ttggatgtaa aggagtcttg ggtaaaatgt 4950
 ggctgtaacc taaaccaact agtccttgtg atttgtttct gccctctgtg 5000
 tttcctgttg tcaaatgcta agtgtgtggt ttgcagtcac gaactaaagc 5050
 acaaaaagat gcatgagaca ttgtagtcac atgtctgggtg tgacactttg 5100
 gagcaaaaac cttgcagtgg taaataaaaa atttccaaca gggaaaaaaaa 5150
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5170

<210> 63

<211> 5563

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 63

agcggcagct ccgctgaaaa ctgcattcag ccagtcctcc ggacttctgg 50
 agcggggaca gggcgcaggg catcagcagc caccagcagg acctgggaaa 100
 tagggattct tctgcctcca cttcaggttt tagcagcttg gtgctaaatt 150
 gctgtctcaa aatgcagagg atctaatttg cagaggaaaa cagccaaaga 200
 aggaagagga ggaaaaggaa aaaaaagggt gtatatgttg gatgctctac 250
 ttttcttggg aatgcaaaaag attatgcata tttctgtcct cttttctcct 300
 gttttatggg gactgatttt tgggtgtctct tctaacagca tacagatagg 350
 ggggctatth cctaggggag ccgatcaaga atacagtgca tttcgagtag 400
 ggatggttca gttttccact tcggagttca gactgacacc ccacatcgac 450
 aatttggagg tggcaaacag cttcgcagtc actaatgctt tctgctcca 500
 gttttcgaga ggagtctatg ctatthtttg atthttatgac aagaagtctg 550
 taaataccat cacatcattt tgcggaacac tccagctctc cttcatcact 600
 ccagcttcc caacagatgg cacacatcca tttgtcattc agatgagacc 650
 cgacctcaaa ggagctctcc ttagcttgat tgaatactat caatgggaca 700
 agtttgcata cctctatgac agtgacagag gcttatcaac actgcaagct 750

gtgctggatt ctgctgctga aaagaaatgg caagtgactg ctatcaatgt 800
 gggaaacatt aacaatgaca agaaagatga gatgtaccga tcactttttc 850
 aagatctgga gttaaaaaag gaacggcgtg taattctgga ctgtgaaagg 900
 gataaagtaa acgacattgt agaccaggtt attaccattg gaaaacacgt 950
 taaaggttac cactacatca ttgcaaactt ggaatttact gatggagacc 1000
 tattaanaat ccagtttga ggtgcaaact tctctggatt tcagatagt 1050
 gactatgatg attcgttggg atctaaatct atagaaagat ggtcaacact 1100
 ggaagaaaaa gaataccctg gagctcacac aacaacaatt aagtatactt 1150
 ctgctctgac ctatgatgcc gttcaagtga tgactgaagc cttccgcaac 1200
 ctaaggaagc aaagaattga aatctcccga agggggaatg caggagactg 1250
 tctggcaaac ccagcagtg cctggggaca aggtgtagaa atagaaagg 1300
 ccctcaaca ggttcagggt gaaggtctct caggaaatat aaagtctgac 1350
 cagaatggaa aaagaataaa ctatacaatt aacatcatgg agtcaaac 1400
 taatgggccc cggaagattg gctactggag tgaagtggac aaaatggttg 1450
 ttacccttac tgagctccct tctggaaatg acacctctgg gcttgagaat 1500
 aagactgttg ttgtcaccac aatcttggaa tctccgtatg ttatgatgaa 1550
 gaaaaatcat gaaatgcttg aaggcaatga gcgctatgag ggctactgtg 1600
 ttgacctggc tgcagaaatc gccaaacatt gtgggttcaa gtacaagttg 1650
 acaattgttg gtgatggcaa gtatggggcc agggatgcag acacgaaaat 1700
 ttggaatggg atggttggag aacttgtata tgggaaagct gatattgcaa 1750
 ttgctccatt aactattacc cttgtgagag aagaggtgat tgacttctca 1800
 aagccctca tgagcctcgg gatatctatc atgatcaaga agcctcagaa 1850
 gtccaaacca ggagtgtttt cctttcttga tcctttagcc tatgagatct 1900
 ggatgtgcat tgtttttgcc tacattgggg tcagtgtagt tttattcctg 1950
 gtcagcagat ttagccccta cgagtggcac actgaggagt ttgaagatgg 2000
 aagagaaaca caaagtagtg aatcaactaa tgaatttggg atttttaata 2050

gtctctgggt ttccttgggt gcctttatgc ggcaaggatg cgatatttcg 2100
 ccaagatccc tctctgggcg cattgttggga ggtgtgtggt ggttctttac 2150
 cctgatcata atctcctcct acacggctaa cttagctgcc ttcctgactg 2200
 tagagaggat ggtgtctccc atcgaaagtg ctgaggatct ttctaagcaa 2250
 acagaaattg cttatggaac attagactct ggctccacta aagagttttt 2300
 caggagatct aaaattgcag tgtttgataa aatgtggacc tacatgcgga 2350
 gtgcggagcc ctctgtgttt gtgaggacta cggccgaagg ggtggctaga 2400
 gtgcggaagt ccaaaggga atatgcctac ttgttggagt ccacgatgaa 2450
 cgagtacatt gagcaaagga agccttgcca caccatgaaa gttggtgga 2500
 acctggattc caaaggctat ggcatcgca cacctaaagg atcctcatta 2550
 ggaaccccag taaatcttgc agtattgaaa ctcagtgagc aaggcgtctt 2600
 agacaagctg aaaaacaaat ggtggtacga taaaggtgaa tgtggagcca 2650
 aggactctgy aagtaaggaa aagaccagtg ccctcagtct gagcaacgtt 2700
 gctggagtat tctacatcct tgtcgggggc cttggtttgg caatgctggt 2750
 ggctttgatt gagttctggt acaagtcaag ggccgaggcg aaacgaatga 2800
 aggtggcaaa gaatgcacag aatattaacc catcttcctc gcagaattca 2850
 cagaattttg caactataa ggaaggttac aacgtatatg gcatcgaaag 2900
 tgttaaaatt taggggatga ccttgaatga tgccatgagg aacaaggcaa 2950
 ggctgtcaat tacaggaagt actggagaaa atggacgtgt tatgactcca 3000
 gaatttcca aagcagtgca tgctgtccct tacgtgagtc ctggcatggg 3050
 aatgaatgtc agtgtgactg atctctcgtg attgataaga accttttgag 3100
 tgccttacac aatggttttc ttgtgtgttt attgtcaaag tggtgagagg 3150
 catccagtat cttgaagact tttctttcag ccaagaattc ttaaatatgt 3200
 ggagttcatc ttgaattgta aggaatgatt aattaaaca caacatcttt 3250
 ttctactcga gttacagaca aagcgtggtg gacatgcaca gctaacatgg 3300
 aagtactata atttacctga agtctttgta cagacaacaa acctgtttct 3350

gcagccacta ttgttagtct cttgattcat aatgacttaa gcacacttga 3400
 catcaactgc atcaagatgt gacatgtttt ataaaaaaag gaaaaaaaac 3450
 atttaaaact aaaaaatatt tttaggtatt ttcacaaaaca aactggcttt 3500
 taaataaatt tgcttccata ttggttgaat aagacaaaaa caattaaact 3550
 gagtgggaag tgaataaaaa aaggcttttag gtatcgattc catatTTTTc 3600
 aaagccaaat atgtaaagtc taaggaaagt aaacaaagag gagattccaa 3650
 tcttgtaatt taatattggt attaaaactt taatgtatcc tattctttaa 3700
 catttgggtg taatataaaa ttacttggca atgcttgaca tttgaaataa 3750
 acatTTTTct attgttttat tgcaagtggg ccaattaatt ttgcttagct 3800
 acagtttggg cataaatcaa gtgagtttaa agacactacc aagttgtag 3850
 gtgcccagag aaaatttctc ccttttaaaa aggccaggtg atTTTTcaa 3900
 tgtaatcttg ccccaaagt aatatccgaa tatctTTTTg acatgtctaa 3950
 atatatatat atataaagaa atatttggtt acacaaaagc atttgatcta 4000
 tgtagataaa tgctaataga tttaaaagc taatattaac aaataccaga 4050
 atacgtgaag ttccatTTTT aaagtgtttg agcttacaga agagaaacat 4100
 tcattttaa tgaagtaaaa aatgccttga aagtaattct ttagatagtt 4150
 gccattgat taaattccaa aaactaaata tgTTTTtagc tttaaaatta 4200
 taaaagctgt cataaacttt atatattatg aattttaaaa tatgtttgag 4250
 tctcctgcaa tatagtttca tccattgac atcaattaaa aataacccta 4300
 atatattatt tttatattta ttcctcaggt ggaatggcta ttttaatatg 4350
 ccagtggtg ataaaatgtc acatttctgt aacttttgac taaagagcct 4400
 atatttatct agttaatgaa tttaaaggat ctatcttcc cttcataaaa 4450
 tacctcttat ttccattaaa gcccccaag ttttaattaat ttaggatttt 4500
 gaatgattat tgacatccaa tagttatTTT taatatttgt attcttggtt 4550
 tttctggaag aaagcctttg tgtagcactt ggtatTTTgc aaagtgcttt 4600
 taaaacattc ttacttaccg tatttcatag aagggaagga aaaatgtaag 4650

gtttaacagt aagcacttgc attgaacatg gaggcacgtg gtatcatgat 4700
 attcttcact aaatttagct gtcocctaate acagatccta aggtaataata 4750
 atataatfff agtgcatttc tcctcatcag gaatgctgga ggtgcattfff 4800
 aagttffaat aataagtgc agaatgacca aattgcagac taattgfff 4850
 catattgtac ttaaaatgag fffffaaaag tgaaaaagaa atgactatat 4900
 acaatcaatg ctatttattg tacctctggg cctactcttc taaaaattgt 4950
 agcttatcga fffffctctg tcaagcttga actaatgtaa ataattgaaa 5000
 taatgtaaag ttatatfff atgtfffat agatacaaca tgacaagaat 5050
 acataatgta agagtatttc aactatggat aatgttgatt ggataatgca 5100
 catctcagtt acaagcagta ctcatagfff aatatccatg taacggtgca 5150
 tcaatatatt gctatataaa tatgtctgtg tgcatataag tgaaaagtgg 5200
 tcaacaaga gtgatgacag ctgtctaaag gttffffat tcattffata 5250
 taaaaactgt tatggaaaaga ccaaaatgtt tatgaactat tcttatgtaa 5300
 attacaatt gtcctffact gtactffff gtttacagta tagtacffa 5350
 fffctgctg tgffaaagtgg gtgtcaaaact ccaagaagac atacactffc 5400
 tataacttct attgaagata ttggaatttc caattffca tgtgtactat 5450
 gtcagaaaat gctffcgatt ttatffftaa atctaacatc ggatggctff 5500
 tccggagtgt tgtaaaaact tcaatcatac ataaaacatg ffcttcaaaa 5550
 aggcaaagat ctt 5563

<210> 64

<211> 1460

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 64

gccaaactg gccaaaagg atagctgtcc aaggctctcc ccagcactga 50
 ggagctcgc tgctgccctc ttgcgcgcgg gaagcagcac caagttcacg 100
 gccaacgcct tggcactagg gtccagaatg gctacaacag tcctgatgg 150
 ttgccgcaat ggctgaaat ccaagtacta cagactffgt gataaggctg 200

aagcttgggg catcgtccta gaaacgggtgg ccacagccgg ggttgtgacc 250
 tcggtggcct tcatgctcac tctcccgatc ctcgtctgca aggtgcagga 300
 ctccaacagg cgaaaaatgc tgcctactca gtttctcttc ctcctgggtg 350
 tgttgggcat ctttggcctc accttcgctt tcatcatcgg actggacggg 400
 agcacagggc ccacacgctt cttcctcttt gggatcctct tttccatctg 450
 cttctcctgc ctgctggctc atgctgtcag tctgaccaag ctcgtccggg 500
 ggaggaagcc cttttccctg ttggtgattc tgggtctggc cgtgggcttc 550
 agcctagtcc aggatgttat cgctattgaa tatattgtcc tgaccatgaa 600
 taggaccaac gtcaatgtct tttctgagct ttccgctcct cgtcgcaatg 650
 aagactttgt cctcctgctc acctacgtcc tcttcttgat ggcgctgacc 700
 ttctcatgt cctccttcac cttctgtggt tccttcacgg gctggaagag 750
 acatggggcc cacatctacc tcacgatgct cctctccatt gccatctggg 800
 tggcctggat caccctgctc atgcttctct actttgaccg caggtgggat 850
 gacaccatcc tcagctccgc cttggctgcc aatggctggg tgttctctgtt 900
 ggcttatggt agtcccagat tttggctgct cacaaagcaa cgaaaccca 950
 tggattatcc tgttgaggat gctttctgta aacctcaact cgtgaagaag 1000
 agctatggtg tggagaacag agcctactct caagaggaaa tcaactcaagg 1050
 ttttgaagag acaggggaca cgctctatgc cccctattcc acacattttc 1100
 agctgcagaa ccagcctccc caaaaggaat tctccatccc acgggcccac 1150
 gcttgccga gcccttacia agactatgaa gtaaagaaag agggcagcta 1200
 actctgtcct gaagagtggg acaaatgcag ccgggcccga gatctagcgg 1250
 gagctcaaag ggatgtgggc gaaatcttga gtcttctgag aaaactgtac 1300
 aagacactac gggaacagtt tgcctccctc ccagcctcaa ccacaattct 1350
 tccatgctgg ggctgatgtg ggctagtaag actccagttc ttagaggcgc 1400
 tgtagtattt tttttttttt gtctcatcct ttagatactt cttttaagtg 1450
 ggagtctcag 1460

<210> 65
 <211> 1304
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<220>
 <221> unsure
 <222> 1144-1145
 <223> unknown base

<400> 65
 tcattccatt aaacatattt ctaaataata gtaagtggta ctaacaaaat 50
 aaataataat ttaatagcct tagaaataaa tgactgtata cttatacagg 100
 ttgaaaaaaaa ctcggtagga ataagttacc tttttgttta ctaatgttgg 150
 tttcaaaaat actcagattc attttagttg gctgacatct ggaagtagtt 200
 aacaactaac cagtggactt caacaatcat ttgctcccag gttccccca 250
 tcatcacctt caccacatat cctgctaata tccaacaaca aacaaatatt 300
 taatattgaa atagcccatt gcctgagaat gaacacaagc taaaatacat 350
 gcaagggtac ttaatggaag ccaaaccatg ttctatacct aaggagaaaa 400
 catggacatg tagaatgctt ttattcatgt attcaaaatc agaacaaatc 450
 agtgtatata actagaacat cagatggagg ataacacaag aagtgatata 500
 gatcagggtt cacttctctt accctctctc tgttaggacc acattcctat 550
 ttagcctaaa tgtttctggt acggggccatc ttttcacatc aaatggcatt 600
 atgtttcaaa tggctaaaag cttattatgg gtatgctcaa aggagtaaaa 650
 cccaattcac agagatgtgg cttttctaaa gaaccaaatt aagggaatac 700
 ttagtatcta caactaaagt attagtcatt ctgaggatta tttgttgctt 750
 taagtattag ctccctacta catccataac accctactta ctaaatttaa 800
 ttacacacaa cttttcaaga attcgtatct tatttgaagg gaggtacctg 850
 tctactttat ctacaataaa aacaaagggt attggctttc tctaattcat 900
 gcaaactaca aattccatcg ggagtcctac atcactaaca gtggtatgaa 950
 caaaactaag aaagtacttc ctatccacat gtgaatgttt taaaaaagtt 1000
 tttgcataa aacctaagtg taatttagca taccacagtg ctctgaagat 1050

gggtcattga cgatgtacca tttgtatata ggtaatacac atgtaaataca 1100
 ctaattgta attaaatata agaagtaggt ttttatcttt ttannaaaaa 1150
 aacaaaaaag gtgactccct ttctcattct gttctgttgt attgctcca 1200
 aaagttgtgt gtaatttttt taaggtccaa gaaatgtaa gaaatttggt 1250
 ggaatacctg aatttctgta aaaaaataaa aataaaaata agattttggt 1300
 actt 1304

<210> 66

<211> 3268

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 66

gggaggctgt gccaggcgag ccggaggggt gctccgcgct cccccgcct 50
 cttccggga gcgaggatgc agactctgaa actgggtgctg ctgggctgag 100
 gcgaggcag gggagttgca gcgcgcgagg ctccgtgagt gtgtctcctg 150
 gcgctgaga ggcgggggga ggcggaggac caggaggagg aggaggagga 200
 ggaggaggg gagaatgcc ggagccgccc ccgctgccgc cgccgcccgc 250
 gccgcatgc tcccggctca ggaggtgcc aagctgtacc acaccaacta 300
 tgtgcggaac tcgcgggcca tcggcgtgct gtgggcatc ttcaccatct 350
 gctttgcat cgtcaacgtg gtgtgcttca tccagcccta ctggataggc 400
 gacggcgtgg acaccccgca agccggctat ttcgggctct tccactactg 450
 catcggcaac ggcttctccc gggagctgac ctgcaggggc agcttcacgg 500
 acttctccac gctgccctcg ggcgccttca aagccgcctc cttctttatc 550
 ggcctctcca tgatgctcat cattgcctgc atcatttget ttaccctctt 600
 cttcttctgc aacacggcca ctgtgtacaa gatatgtgcc tggatgcagc 650
 tcacctccgc tgcctgcctt gtgcttggct gtatgatttt ccctgatggc 700
 tgggactcag atgaagtaaa acggatgtgt ggagaaaaga cagacaagta 750
 cactcttggg gcttgcctcag tccgctgggc atacatcctg gctattattg 800
 gaattttgga tgcctgatc ctctcatttc tagcatttgt gcttggtaat 850

cgacaagaca gcttgatggc agaggaactg aaggcagaaa acaaagttct 900
 gctaagccaa tattctctag aatgagcaca aaacaaatcg aataacagct 950
 aaacaaatcg aataacagct aaacgaatcg aataacagct tttgtacatc 1000
 aacatcaaga aggaatacgc ctgagagaga tcagagtata tagatgaata 1050
 tgaacaagaa tggaacattc acttgtcaac gcacttttcta aatctagatc 1100
 agcagagatg ggagtgattt tctggaaaga gatgtgatca tggattaaac 1150
 accagctcat tggaaactca ttggatgaga tcagaaaacg ttcattgaaa 1200
 atcatattca ggaaataagg aagaggaata taaatgctct agagttaaca 1250
 tgtaaaatat atacgtactg aggtttgtaa actgtccttt ttaaatacaa 1300
 ctgaaaacaa aaagctttaa cctttcaaca gaatttttaa aaaggcagtt 1350
 agttctaaat tattcctatc tcaatagcca agaggctgat caagcgtcat 1400
 ttattgagga agcatcttag aaaatgcctc tgaatgtttt cataggagcc 1450
 gtgacctttg gttcttcac cctaccatc atttacttca ctgtgtaatt 1500
 agttacaacc actcagttat taagagacgt aacgcttcaa actttttacc 1550
 aagtctgtgt tctgtttaat ctgtccatac aagttattac tgagaaagtg 1600
 tttatgcat atactattac tccatcaagc tgtatattac aggaagtaca 1650
 tctttacatc ataggttccc aagcaacata gatttcoccta tctttcagga 1700
 aacagcatca aggaactctg aaaaatatag aaaaagttca ttttcacctt 1750
 ggaagctcac gtgtaaatatt ataggctact atcaaataaa cacttttttt 1800
 ctaattctcc ctagtatatg cataggaatt taatatactt tataaataag 1850
 tatctaaaat gtctcctact tttttcctat ttctttgcca tacatgttat 1900
 cagaaatcca tgtcttctat ttcccttact gatgggcact catttttatt 1950
 tttttaaaaa tcattccatt aaacatattt ctaaataata gtaagtggta 2000
 ctaacaaaat aaataataat ttaatagcct tagaaataaa tgactgtata 2050
 cttatacaggt ttgaaaaaaaa ctcggtagga ataagttacc tttttgttta 2100
 ctaatgttgg tttcaaaaat actcagatc attttagttg gctgacatct 2150

ggaagtagtt aacaactaac cagtggaactt caacaatcat ttgctcccag 2200
 gcttccccca tcatcacctt caccacatat cctgctaata tccaacaaca 2250
 aacaaatatt taatattgaa atagcccatt gcctgagaat gaacacaagc 2300
 taaaatacat gcaagggtag ttaatggaag ccaaaccatg ttctatacct 2350
 aaggagaaaa catggacatg tagaatgctt ttattcatgt attcaaaatc 2400
 agaacaaatc agtgtatata actagaacat cagatggagg ataacacaag 2450
 aagtataca gatcaggggt cacttctctt accctctctc tgtaggacc 2500
 acattcctat tttagccaaa tgtttctggt acgggccatc ttttcacat 2550
 aatggcatt atgtttcaaa tggctaaaag catattatgg gtatgctcaa 2600
 aggagtaaaa ccaattcac agagatgtgg cttttctaaa gaaccaaatt 2650
 aaggaatac ttagtatcta caactaaagt attagtcatt ctgaggatta 2700
 tttgttgctt taagtattag ctccctacta catccataac accctactta 2750
 ctaaatttaa ttacacacaa cttttcaaga attogtattt tatttgaagg 2800
 gaggtacctg tctactttat ctacaataaa aacaaagggg attggctttc 2850
 tctaattcat gcaaaactaca aattccatcg ggagtctac atcactaaca 2900
 gtggtatgaa caaaactaag aaagtacttc ctatccacat gtgaatgttt 2950
 taaaaaagtt tttgccataa aacctaatg taatttagca taccacagtg 3000
 ctctgaagat gggtcattga cgatgtacca tttgtatata ggtaatacac 3050
 atgtaaatca ctaattgta attaaatata agaagtaggt ttttatcttt 3100
 ttaaaaaaaaa acaaaaaaag gtgactccct ttctcattct gttctgttgt 3150
 attgctcca aaagttgtgt gtaatTTTTT taaggtcca gaaatgtaa 3200
 gaaattgtt ggaatacctg aatttctgta aaaaaataaa aataaaaata 3250
 agattttgtt acttaaaa 3268

<210> 67

<211> 3268

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 67

gggaggctgt gccaggcgag ccggaggggt gctccgcgct cccccgcct 50
 ccttccgga gcgaggatgc agactctgaa actgggtgctg ctgggctgag 100
 gcggaggcag gggagttgca gcgcgcgagg ctccgtgagt gtgtctcctg 150
 cgcgctgaga ggcgggggga ggcggaggac caggaggagg aggaggagga 200
 ggaggagggg gagaatgcc ggagccgccc ccgctgccgc cgccgccc 250
 gccgcatgc tcccggctca ggaggctgcc aagctgtacc acaccaacta 300
 tgtgcggaac tcgcgggcca tcggcgtgct gtgggcatc ttcaccatct 350
 gctttgcat cgtaacgtg gtgtgcttca tccagcccta ctggataggc 400
 gacggcgtgg acaccccgca agccggctat ttgggctct tccactactg 450
 catcggaac ggcttctccc gggagctgac ctgcaggggc agcttcacgg 500
 acttctccac gctgccctcg ggcgccttca aagccgctc cttctttatc 550
 ggctctcca tgatgctcat cattgcctgc atcatttgct ttaccctctt 600
 cttctctgc aacacggcca ctgtgtacaa gatatgtgcc tggatgcagc 650
 tcacctccgc tgctgcctt gtgcttggct gtatgatttt ccctgatggc 700
 tgggactcag atgaagtaaa acggatgtgt ggagaaaaga cagacaagta 750
 cactcttggg gcttgcctcag tccgctgggc atacatcctg gctattattg 800
 gaattttgga tgccctgatc ctctcatttc tagcatttgt gcttggaat 850
 cgacaagaca gcttgatggc agaggaactg aaggcagaaa acaaagttct 900
 gctaagccaa tattctctag aatgagcaca aaacaaatcg aataacagct 950
 aaacaaatcg aataacagct aaacgaatcg aataacagct tttgtacatc 1000
 aacatcaaga aggaatacgc ctgagagaga tcagagtata tagatgaata 1050
 tgaacaagaa tggaacattc acttgtcaac gcactttcta aatctagatc 1100
 agcagagatg ggagtgattt tctggaaaga gatgtgatca tggattaaac 1150
 accagctcat tggaaactca ttggatgaga tcagaaaacg ttcataaaaa 1200
 atcatattca ggaaataagg aagaggaata taaatgctct agagttaaca 1250
 tgtaaaatat atacgtactg aggtttgtaa actgtccttt ttaaatacaa 1300

ctgaaaacaa aaagctttaa cctttcaaca gaatthtttaa aaaggcagtt 1350
 agttctaaat tattcctatc tcaatagcca agaggctgat caagcgtcat 1400
 ttattgagga agcatccttag aaaatgcctc tgaatgtttt cataggagcc 1450
 gtgacctttg gttcttcatc tctaccattc atttacttca ctgtgtaatt 1500
 agttacaacc actcagttat taagagacgt aacgcttcaa actttttacc 1550
 aagtctgtgt tctgtttaat ctgtccatac aagttattac tgagaaagtg 1600
 tttatgccat atactattac tccatcaagc tgtatattac aggaagtaca 1650
 tctttacatc ataggttccc aagcaacata gatttcctta tctttcagga 1700
 aacagcatca aggaactctg aaaaatatag aaaaagttca ttttcacctt 1750
 ggaagctcac gtgtaatatt ataggctact atcaaataaa cacttttttt 1800
 ctaattctcc ctagtatatg cataggaatt taatatactt tataaataag 1850
 tatctaaaat gtctcctact tttttcctat ttctttgcca tacatgttat 1900
 cagaaatcca tgtcttctat ttcccttact gatgggcact catttttatt 1950
 tttttaaaaa tcattccatt aaacatattt ctaaataata gtaagtggta 2000
 ctaacaaaat aaataataat ttaatagcct tagaaataaa tgactgtata 2050
 cttatacagg ttgaaaaaaaa ctcggtagga ataagttacc tttttgttta 2100
 ctaatgttgg tttcaaaaat actcagattc attttagttg gctgacatct 2150
 ggaagtagtt aacaactaac cagtggactt caacaatcat ttgctcccag 2200
 gcttccccca tcatcacctt caccacatat cctgctaata tccaacaaca 2250
 aacaaatatt taatattgaa atagcccatt gcctgagaat gaacacaagc 2300
 taaaatacat gcaagggtagc ttaatggaag ccaaaccatg ttctatacct 2350
 aaggagaaaa catggacatg tagaatgctt ttattcatgt attcaaaatc 2400
 agaacaaatc agtgtatatc actagaacat cagatggagg ataacacaag 2450
 aagtgatata gatcaggggtt cacttctctt accctctctc tgtaggacc 2500
 acattcctat tttagccaaa tgtttctggt acgggccatc ttttcacat 2550
 aatggcatt atgtttcaaa tggctaaaag catattatgg gtatgctcaa 2600

aggagtaaaa cccaattcac agagatgtgg cttttctaaa gaaccaaatt 2650
aaggaatac ttagtatcta caactaaagt attagtcatt ctgaggatta 2700
tttgttgctt taagtattag ctccctacta catccataac accctactta 2750
ctaaatttaa ttacacacaa cttttcaaga attcgtattt tatttgaagg 2800
gaggtaacctg tctactttat ctacaataaa aacaaaggggt attggctttc 2850
tctaattccat gcaaactaca aattccatcg ggagtcctac atcactaaca 2900
gtggtatgaa caaaactaag aaagtacttc ctatccacat gtgaatgttt 2950
taaaaaagtt ttgccataa aacctaatgt taatttagca taccacagtg 3000
ctctgaagat gggtcattga cgatgtacca tttgtatata ggtaatacac 3050
atgtaaatca ctaattgtta attaaatata agaagtaggt ttttatcttt 3100
ttaaaaaaaaa aacaaaaaag gtgactccct ttctcattct gttctgttgt 3150
attgctcca aaagttgtgt gtaatTTTTT taaggtcca gaaatgtaa 3200
gaaatttgtt ggaataacctg aatttctgta aaaaaataaa aataaaaata 3250
agattttgtt acttaaaa 3268

<210> 68

<211> 3268

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 68

gggaggctgt gccaggcgag ccggaggggt gctccgcgct cccccgccct 50
ccttccggga gcgaggatgc agactctgaa actgggtgctg ctgggctgag 100
gcggaggcag gggagttgca gcgcgcgagg ctccgtgagt gtgtctcctg 150
cgcgctgaga ggcgggggga ggcgaggagc caggaggagg aggaggagga 200
ggaggagggg gagaatgcc ggagccgccc ccgctgccgc cgccgccc 250
gccgcatgc tcccggctca ggaggctgcc aagctgtacc acaccaacta 300
tgtgcggaac tcgcgggcca tcggcgtgct gtgggcatc ttcacatct 350
gctttgcat cgtcaacgtg gtgtgcttca tccagcccta ctggataggc 400
gacggcgtgg acaccccgca agccggctat ttccggctct tccactactg 450

catcggcaac ggcttctccc gggagctgac ctgcaggggc agcttcacgg 500
 acttctccac gctgccctcg ggcgccttca aagccgcctc cttctttatc 550
 ggctctcca tgatgctcat cattgcctgc atcatttgct ttaccctctt 600
 cttcttctgc aacacggcca ctgtgtacaa gatatgtgcc tggatgcagc 650
 tcacctccgc tgccctgcctt gtgcttggct gtatgatttt ccctgatggc 700
 tgggactcag atgaagtaaa acggatgtgt ggagaaaaga cagacaagta 750
 cactcttggg gcttgctcag tccgctgggc atacatcctg gctattattg 800
 gaattttgga tgccctgatc ctctcatttc tagcatttgt gcttggaat 850
 cgacaagaca gcttgatggc agaggaactg aaggcagaaa acaaagttct 900
 gctaagccaa tattctctag aatgagcaca aaacaaatcg aataacagct 950
 aaacaaatcg aataacagct aaacgaatcg aataacagct tttgtacatc 1000
 aacatcaaga aggaatacgc ctgagagaga tcagagtata tagatgaata 1050
 tgaacaagaa tggaacattc acttgtcaac gcactttcta aatctagatc 1100
 agcagagatg ggagtgattt tctggaaaga gatgtgatca tggattaaac 1150
 accagctcat tggaaactca ttggatgaga tcagaaaacg ttcatgaaaa 1200
 atcatattca ggaaataagg aagaggaata taaatgctct agagttaaca 1250
 tgtaaaatat atacgtactg aggtttgtaa actgtccttt ttaaatacaa 1300
 ctgaaaacaa aaagctttaa cctttcaaca gaatttttaa aaaggcagtt 1350
 agttctaaat tattcctatc tcaatagcca agaggctgat caagcgtcat 1400
 ttattgagga agcatcttag aaaatgcctc tgaatgtttt cataggagcc 1450
 gtgacctttg gttcttcatc tctaccattc atttacttca ctgtgtaatt 1500
 agttacaacc actcagttat taagagacgt aacgcttcaa actttttacc 1550
 aagtctgtgt tctgtttaat ctgtccatac aagttattac tgagaaagtg 1600
 tttatgccat atactattac tccatcaagc tgtatattac aggaagtaca 1650
 tctttacatc ataggttccc aagcaacata gatttcoccta tctttcagga 1700
 aacagcatca aggaactctg aaaaatatag aaaaagttca ttttcacctt 1750

ggaagctcac gtgtaatatt ataggctact atcaaataaa cacttttttt 1800
 ctaattctcc ctagtatatg cataggaatt taatatactt tataaataag 1850
 tatctaaaaat gtctcctact tttttcctat ttctttgcca tacatgttat 1900
 cagaaatcca tgtcttctat ttcccttact gatgggcact cattttttatt 1950
 tttttaaaaa tcattccatt aaacatattt ctaaataata gtaagtggta 2000
 ctaacaaaaat aaataataat ttaatagcct tagaaataaa tgactgtata 2050
 cttatacagg ttgaaaaaaaa ctcggttagga ataagttacc tttttgttta 2100
 ctaatgttgg tttcaaaaaat actcagattc attttagttg gctgacatct 2150
 ggaagtagtt aacaactaac cagtggactt caacaatcat ttgctcccag 2200
 gcttccccca tcatcacctt caccacatat cctgctaata tccaacaaca 2250
 aacaaatatt taatattgaa atagcccatt gcctgagaat gaacacaagc 2300
 taaaatacat gcaagggtag ttaatggaag ccaaaccatg ttctatacct 2350
 aaggagaaaa catggacatg tagaatgctt ttattcatgt attcaaaatc 2400
 agaacaaatc agtgtatata actagaacat cagatggagg ataacacaag 2450
 aagtgatata gatcagggtt cacttctctt accctctctc tgttaggacc 2500
 acattcctat ttagccaaa tgtttctggt acggggccatc ttttcacat 2550
 aatggcatt atgtttcaaa tggctaaaag catattatgg gtatgctcaa 2600
 aggagtaaaa cccaattcac agagatgtgg cttttctaaa gaaccaaatt 2650
 aaggaatac ttagtatcta caactaaagt attagtcatt ctgaggatta 2700
 tttgttgctt taagtattag ctccctacta catccataac accctactta 2750
 ctaaatttaa ttacacacaa cttttcaaga attcgtatth tatttgaagg 2800
 gaggtacctg tctactttat ctacaataaa aacaaaggtt attggctttc 2850
 tctaattccat gcaaaactaca aattccatcg ggagtcctac atcactaaca 2900
 gtggtatgaa caaaactaag aaagtacttc ctatccacat gtgaatgttt 2950
 taaaaaagtt tttgccataa aacctaatg taatttagca taccacagtg 3000
 ctctgaagat gggtcattga cgatgtacca tttgtatata ggtaatacac 3050

atgtaaatca ctaattgtta attaaatata agaagtaggt ttttatcttt 3100
 ttaaaaaaaaa aacaaaaaag gtgactccct ttctcattct gttctgttgt 3150
 attgctcca aaagttgtgt gtaatTTTTT taaggtccaa gaaatgtaa 3200
 gaaatttgtt ggaatacctg aatttctgta aaaaaataaa aataaaaata 3250
 agattttgtt acttaaaa 3268

<210> 69

<211> 1755

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 69

caggcctctg aggctccctt gccgagggcc ccgagctgca gggacagtga 50
 gcagtgagtc ccttgggcat cccgctcctg ggcaggtcac caataggtcc 100
 ccgcagttcc caatggaact gttccagtcc tccccgagge ctccacttca 150
 acctgtctgt gtctgcccag gcctggagtt gtgtgaccct ccccaccgcc 200
 tggccttctc catgggggct ggccttttct cgggtggtggg caccctgctg 250
 ctgcccggcc tggctgcgct tgtgcaggac tggcgtcttc tgcaggggct 300
 gggtgccctg atgagtggac tcttgetgct cttttggggg ttcccggccc 350
 tgttccccga gtctccctgc tggctgctgg ccacaggtca ggtagctcga 400
 gccaggaaga tcctgtggcg ctttgcagaa gccagtggcg tgggccccgg 450
 ggacagttcc ttggaggaga actccctggc tacagagctg accatgctgt 500
 ctgcacggag cccccagccc cggtaccact ccccaactggg gcttctgctg 550
 acccgagtca cctggagaaa cgggcttata ttgggcttca gctcgtggt 600
 tgggtggaggc atcagagcta gcttccgccc cagcctggca cctcaggtgc 650
 cgaccttcta cctgccctac ttctggagg ccggcctgga ggcggcagcc 700
 ttggtcttcc tgctcctgac ggcagattgc tgtggacgcc gccccgtgct 750
 gctgctgggc accatggtca caggcctggc atccctgctg ctccctgctg 800
 gggcccagta tctgccaggc tggactgtgc tgttctctc tgtctgggg 850
 ctctggcct cccgggctgt gtccgcactc agcagcctct tcgcggccga 900

ggtcttcccc acggtgatca ggggggcccgg gctgggcctg gtgctggggg 950
 ccgggttctt gggccaggca gccggccccc tggacaccct gcacggcccgg 1000
 cagggcttct tcttgcaaca agtcgtcttc gcctcccttg ctgtccttgc 1050
 cctgctgtgt gtctgtctgc tgctgagag ccgaagcccgg gggctgcccc 1100
 agtcaactgca ggacgcccac cgcctgcgcc gctccccact cctgcggggc 1150
 cgccccgcc aggaccact gcctctgtctg ccgccctcca actcctactg 1200
 ggccggccac acccccgagc agcactagtc ctgcctgggtg gccctgggag 1250
 ccaggatggg accaaagtca aggcctgggg catggctgag taccacagac 1300
 gtctggtcca gggcagacac attcctctca gaagcccgtg tctcagtgca 1350
 ggtggagccg tggggacagc gtgaaggtgt ctccagccag gccccaggca 1400
 ctgggaggcc ctgggtctcc ccccagccac acccagtagg tgtggaggat 1450
 aaaggcttct gtggaacttg gcgtcctccc tggttcttcc ctcaggccac 1500
 acctggggcc tggaaagggtc tcacctgtgc ctgctcccca cctctgggct 1550
 caccagcaag gagccagggt gtcagcggct gctccatagc ccctgtccag 1600
 gtagtggcag cccccggccg cctcctgccc cagccaagca gggtggtatg 1650
 ggggcctggc cctcaggtcc ctgccaggcc aggcctcact ggccccatcc 1700
 ccctcatggt cagtgtggca gtgggcgccc gtcttgcctg aaagagacta 1750
 gcacg 1755

<210> 70

<211> 4021

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 70

agcggggcgg gtccccgaag cccagtagca gacctcctgt gcgaagagta 50
 acctgctctt cggactgata actggatgga atggccttta gaaagggagc 100
 atcttcagaa tctgcagctg ggatcagatt gttcttttgt tgaatcaact 150
 cagctctgcc gagccagcat cttgctaagg gttacaaaat aaatgccatt 200
 tgaacagtgc catctgtcat ggaaaaacgt gagacgtttg tacaatgccg 250

tgtctaagga gctggttga gagtttttgc aatttgttca acttgataaa 300
 gaggcctctg atcctttcag cctaaatgaa ttactagatg aattatcaag 350
 gaaacagaaa gaagaattat ggcaaaggct gaagaattta ttgacagatg 400
 tgttgtaga aagcccagtg gatgggtggc aggtagtgga agcccagggt 450
 gaagacaata tggaaaccga acatggctca aaaatgagaa aaagcataga 500
 aataatttat gcaattacat ctgtgattct tgcttctgtg tctgtaataa 550
 atgaaagtga gaactacgaa gccctactgg aatgtgttat tatattaat 600
 ggtattttat atgcattacc tgagtctgaa cgaaaactac agagttctat 650
 tcaggatttg tgtgttacct ggtgggagaa aggcctgcct gccaaaggaag 700
 acacagaaa gacagccttt gtcatgttac taaggaggag tctggagact 750
 aagacagtg cagacgatg tcggctttgg cgtatccatc aagctttata 800
 ttgctttgat tatgatttg aggaaagtgg agaaattaaa gatatgttac 850
 ttgagtgcct cataaatatt aattatatca agaaagaaga gggagaaga 900
 tttcttagtt gtctcttcaa ctggaatatc aacttcatca aatgatcca 950
 cgggaccatt aaaaaccagt tacagggatt acaaaagtct ttgatggtat 1000
 acattgcaga aatttatctc agagcttggg aaaaggcttc agggaaaata 1050
 ctggaggcga ttgaaaatga ttgcatccag gacttcatgt tccacgggat 1100
 acaccttccg aggaggtctc cagtgcattc caaagtgcgg gaggttctga 1150
 gttactttca ccatcaaaaag aaagtctggc agggagtgga agagatgctt 1200
 tatagattat ataagcccat cctttggaga ggattaaagg ccagaaactc 1250
 tgaagtgcga tcaaatgctg cattgttggt tgttgaagca tttcctatta 1300
 gggatccaaa ccttcatgct attgaaatgg atagtraaat ccagaaacag 1350
 tttgaagagc tctatagcct tttagaagat ccttaccgga tggtcggttc 1400
 cacagggatc cttggtggtt gtaaaataac ttctaagtac tgggaaatga 1450
 tgccccgac cattcttatt gacctcctga agaaggtgac tggggaactg 1500
 gcatttgaca cgagctcagc tgatgttcgt tgttctgtct ttaagtgtct 1550

gccaatgatt ttggacaaca aactgagcca cccattgtta gagcagctcc 1600
 ttccagctct cagatacagt ctccacgaca attcggagaa agtgagggtta 1650
 gcttttgtgg acatgctggt gaagatcaaa gctgtgaggg ctgctaagtt 1700
 ttggaaaata tgtcccatgg agcacattct ggttcgtctg gaaactgatt 1750
 ctcgacctgt gtctcggcgc ctggtgagcc tcatctttaa ttctttcctg 1800
 cctgtgaatc agccggagga ggtctggtgc gagcgctgtg tcaccctggt 1850
 gcagatgaac cacgccgctg ccaggagggt ctatcagtac gcccacgaac 1900
 acaccgcctg caccaacata gcaaagctga ttcacgttat tcgtcattgc 1950
 ttaaatgcct gtatccagag ggcagtgaga gagcctccag aggacgagga 2000
 ggaagaggac ggaagggaga aggagaaatgt gactgttctg gacaaaacac 2050
 tgtcagtaaa cgatgttgca tgcattggcag gtttactaga aatcattgtg 2100
 attctctgga aaagtattga cagaagtatg gaaaataata aagaggccaa 2150
 actttacacg attaacaagt ttgcctctgt gcttccagag tatctgaaag 2200
 tatttaagga tgatcgtgc aagatccctt tattcatgct aatgtccttt 2250
 atgccggcct ctgctgtccc cccattcagc tgtggtgtga tttccacgct 2300
 gagaagccgg gaggagggcg ctgtggacaa gagctactgc actttgttgg 2350
 attgcctctg ctctggggg caggtggggc acattctgga gcttgttgac 2400
 aactggctgc ccacagagca tgcccaggcc aagagcaaca cagcttctaa 2450
 aggtaggggtg cagatccatg acacacgccc agtcaaacct gaattggcat 2500
 tggctacat tgagtatctg ctgactcatc caaagaaccg cgagtgcttg 2550
 ctctctgctc ctcggaagaa acttaacct cttttgaaag cccttgaac 2600
 gtcaaaggca gatctggagt cacttctgca gacaccgggt ggggaagcctc 2650
 gtggcttcag tgaagcagct gccccgcgag cttttggtct ccaactgtcgc 2700
 ctgagcatcc atcttcagca caagttctgc tcagaaggaa aggtgtatct 2750
 gtccatgttg gaagacactg gcttttggtt agaaagcaaa attttatctt 2800
 ttattcaaga tcaagaagaa gactacctga agcttcatag ggtcatttat 2850

cagcaaatta tccagacctt cctgactgtg tgtaaagatg ttgttatggt 2900
 aggccttggg gaccatcagt ttcagatgca actcttacag cggagtcttg 2950
 gaatcatgca aacagtgaag ggattttttt atgtttcatt acttcttgac 3000
 attctgaaag agataactgg aagttccttg attcagaaaa cagattcaga 3050
 tgaagaagtt gcaatgctgt tggacacagt ccagaaagta tttcagaaaa 3100
 tgttggaatg tattgcacgg agcttcagga agcagccgga agaaggcctg 3150
 cggctgcttt attctgttca gaggcctctt catgagttca ttactgctgt 3200
 tcagtctcgg cacacagaca cccctgtgca ccgggggtgta ctttctactc 3250
 tgatcgctgg gcctgtgggt gagataagtc accagctacg gaaggtttct 3300
 gacgtagaag agcttaccct tccagagcat ctttctgac tccaccatt 3350
 ttcaagggtg ttaataggaa taataataaa gtcttcgaat gtggtcagg 3400
 catttttggg tgaattaaag gcatgtgtgg cttctaataa tattgaaggc 3450
 attgtgtgcc tcacggctgc tgtgcatatt atcctgggta ttaatgcagg 3500
 taacataaaa agctcaaaaag tgagggagggt tgcagccact gttcacagaa 3550
 aactaaagac attcatggaa attactttgg aagaggatag cattgaaaga 3600
 tttctctatg aatcatcatc aagaactctg ggagaacttt tgaattcata 3650
 accaagccaa catctccaga catgtaaaaa tagggaaaag tgattcaaat 3700
 tgaaatgcct gtgtattttc ctattgtttt taatgttaat aacctatata 3750
 atagggaaaag ggtgggattt ttttgtggga atgtgggaag gtggggggtta 3800
 tggaggagat aactcaaaac ttcttcaatt ttgcctagtg cctgcgtaaa 3850
 taatatatth aatataaagg actccaggta tgaatggtgt agaaatccat 3900
 gattccaaga aaaaacactt ttctagcaaa cctgggtggt tttaaatga 3950
 cttttatata tgtaaatattg cttggaaact atgagtaata aagcaatgac 4000
 aacaamaaaa aaaaaaaaaa a 4021

<210> 71
 <211> 3580
 <212> DNA
 <213> Homo Sapien

<400> 71

gcccttcaga atctgcagct gggatcagat tgttcttttg ttgaatcaac 50
 tcagctctgc cgagccagca tcttgctaag ggttacaaaa taaatgcat 100
 ttgaacagtg ccatctgtca tggaaaaacg tgagacgttt gtacaagccg 150
 tgtctaagga gctggttgga gagtttttgc aatttgttca acttgataaa 200
 gaggcctctg atcctttcag cctaaatgaa ttactagatg aattatcaag 250
 gaaacagaaa gaagaattat ggcaaaggct gaagaattta ttgacagatg 300
 tgttgtaga aagcccagtg gatgggtggc aggtagtgga agcccagggt 350
 gaagacaata tggaaaccga acatggctca aaaatgagaa aaagcataga 400
 aataatttat gcaattacat ctgtgattct tgcttctgtg tctgtaataa 450
 atgaaagtga gaactacgaa gccctactgg aatgtgttat tatattaat 500
 ggtattttat atgcattacc tgagtctgaa cgaaaactac agagttctat 550
 tcaggatttg tgtgttacct ggtgggagaa aggctgcct gcccaaggaag 600
 acacaggaaa gacagccttt gtcatgttac taaggaggag tctggagact 650
 aagacagtg cagacgtatg tcggctttgg cgtatccatc aagctttata 700
 ttgctttgat tatgatttg aggaaagtgg agaaattaaa gatatgttac 750
 ttgagtgctt cataaatatt aattatatca agaaagaaga ggaagaaga 800
 tttcttagtt gtctcttcaa ctggaatata aacttcatca aatgatcca 850
 cgggaccatt aaaaaccagt tacagggatt acaaaagtct ttgatggtat 900
 acattgcaga aatttatctc agagcttgga aaaaggcttc agggaaaata 950
 ctggaggcga ttgaaaatga ttgcatccag gacttcatgt tccacgggat 1000
 acaccttccg aggaggtctc cagtgcattc caaagtgcgg gaggttctga 1050
 gttactttca ccatcaaaaag aaagttcggc agggagtgga agagatgctt 1100
 tatagattat ataagcccat cctttggaga ggattaaagg ccagaaactc 1150
 tgaagtgcga tcaaatgctg cattgttggt tgttgaagca tttcctatta 1200
 gggatccaaa ccttcatgct attgaaatgg atagtgaat ccagaaacag 1250

ttggaagagc tctatagcct tttagaagat ccttaccgca tgggtccgttc 1300
 cacagggatc cttggtgttt gtaaaataac ttctaagtac tgggaaatga 1350
 tgccccgac cattcttatt gacctcctga agaaggtgac tggggaactg 1400
 gcatttgaca cgagctcagc tgatgttcgt tgttctgtct ttaagtgtct 1450
 gccaatgatt ttggacaaca aactgagcca cccattgtta gagcagctcc 1500
 ttccagctct cagatacagt ctccacgaca attcggagaa agtgagggta 1550
 gcttttgtgg acatgctggt gaagatcaaa gctgtgaggg ctgctaagtt 1600
 ttggaaaata tgtcccatgg agcacattct ggttcgtctg gaaactgatt 1650
 ctcgacctgt gtctcggcgc ctggtgagcc tcatctttaa ttctttcctg 1700
 cctgtgaatc agccggagga ggtctggtgc gagcgctgtg tcaccctggt 1750
 gcagatgaac cacgccgctg ccaggagggt ctatcagtac gccacgaac 1800
 acaccgcctg caccaacata gcaaagctga ttcacgttat tcgtcattgc 1850
 ttaaatgcct gtatccagag ggcagtgaga gagcctccag aggacgagga 1900
 ggaagaggac ggaagggaga aggagaatgt gactgttctg gacaaaacac 1950
 tgtcagtaaa cgatgttgca tgcattggcag gtttactaga aatcattgtg 2000
 attctctgga aaagtattga cagaagtatg gaaaataata aagaggccaa 2050
 actttacacg attaacaagt ttgcctctgt gcttccagag tatctgaaag 2100
 tatttaagga tgatcgctgc aagatccctt tattcatgct aatgtccttt 2150
 atgccggcct ctgctgtccc cccattcagc tgtggtgtga tttccacgct 2200
 gagaagccgg gaggagggcg ctgtggacaa gagctactgc actttgttgg 2250
 attgcctctg ctctggggg cagggtggggc acattctgga gcttgttgac 2300
 aactggctgc ccacagagca tgcccaggcc aagagcaaca cagcttctaa 2350
 aggtaggggtg cagatccatg acacacgccc agtcaaacct gaattggcat 2400
 tgggtctacat tgagtatctg ctgactcatc caaagaaccg cgagtgcttg 2450
 ctctctgctc ctcggaagaa acttaacat cttttgaaag cccttgaac 2500
 gtcaaaggca gatctggagt cacttctgca gacaccgggt gggaaagcctc 2550

gtggcttcag tgaagcagct gccccgcgag cctttggtct ccactgtcgc 2600
 ctgagcatcc atcttcagca caagttctgc tcagaaggaa aggtgtattt 2650
 gtccatgttg gaagacactg gcttttggtt agaaagcaaa attttatctt 2700
 ttattcaaga tcaagaagaa gactacctga agcttcatag ggtcatttat 2750
 cagcaaatta tccagaccta cctgactgtg tgtaaagatg ttgttatggg 2800
 aggccttggg gaccatcagt ttcagatgca actcttacag cggagtcttg 2850
 gaatcatgca aacagtgaag ggattttttt atgtttcatt acttcttgac 2900
 attctgaaag agataactgg aagttccttg attcagaaaa cagattcaga 2950
 tgaagaagtt gcaatgctgt tggacacagt ccagaaagta tttcagaaaa 3000
 tgttggaatg tattgcacgg agcttcagga agcagccgga agaaggcctg 3050
 cggctgcttt attctgttca gaggcctctt catgagttca ttactgctgt 3100
 tcagtctcgg cacacagaca cccctgtgca ccgggggtgta ctttctactc 3150
 tgatcgctgg gcctgtgggt gagataagtc accagctacg gaaggtttct 3200
 gacgtagaag agcttaccct tccagagcat ctttctgatc ttcaccatt 3250
 ttcaaggtgt ttaataggaa taataataaa gtcttogaat gtggtcaggt 3300
 catttttga tgaattaaag gcatgtgtgg cttctaataga tattgaaggc 3350
 attgtgtgcc tcacggctgc tgtgcatatt atcctggtta ttaatgcagg 3400
 taaacataaa agctcaaaag tgagggaggt tgcagccact gttcacagaa 3450
 aactaaagac attcatggaa attactttgg aagaggatag cattgaaaga 3500
 tttctctatg aatcatcatc aagaactctg ggagaacttt tgaattcata 3550
 accaagccaa catctccaga catgaagggc 3580

<210> 72

<211> 1191

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 72

tccaaccaga ttttcaccgc tatgcctcct ttcactctgg gagtcttcca 50

gaggctctgc actcgggaga gcatgctcag gtttccccag ctctacaaaa 100

tcaccagaa tgccaaagac ttcaacgtga ccagtgggtca tgccactgcc 150
 tgttgatttg ttgaaaatat tgtttacacg tatgttcttg ttactgattg 200
 tcagaaagct ggttttgaga ctgcagcttg gactaaattc agtcatctgg 250
 ctgtctgggg aagcatgctg accagtctgg tgttctttgg catctactca 300
 gccatctggt ccaccattct cattgccccca aatatgagag gacagaagaa 350
 tggtagcggg actgccaatg gagatggagg aaggagacag aaagaaacag 400
 agcccagacc ctagggacca ccagcatttg cagaatggat aaacagcctt 450
 cttcctaaca aaggaagcac agcaactgtg atcctgagct gtgcacactt 500
 ctggttggga ttatttctgg tttctacttc ctgtttgaag atgtggcatg 550
 gagagtgaac aagctgctgc ccaccacctg gcatcacagc cccagaactc 600
 agctatttcc atgggaccac agcatctcat ctctgggctg agccagaaag 650
 acccctactg aagtccagag gcacttttct gaaaggctct gctttgacct 700
 gaagtatttt atctatcctc agtctcagga cactgttgat ggaattaagg 750
 ccaagcacat ctgcaaaaaa gacattgctg gaggaggtgc aaagagctgg 800
 aaaccaagtc tccagtcctg ggaaaagcag tggtagggaa aagcaatgga 850
 aagagcattt tgaaaatgcc attccactgt tttctggcct ttatgatttc 900
 tgctgagaaa tccactgtta gtctgatggg gtctccttca tagcaccaat 950
 gacctgaaga gccttgttga aggaagactc catctgatga ctgagagcaa 1000
 gtatttttta gtgtgttatt gttattagca gaaagagggc cataaaatac 1050
 atggggcaag ctgaatatat cttaggcaaa agaagaaaat attcaaattc 1100
 ttatgttatt ttatctaatt attttatctc tttttgtgtg tgacttataa 1150
 tgtgtgtatt gtattaataa aagtatataa acatgtagtt t 1191

<210> 73

<211> 2752

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 73

cattcccacc cttccttctt taataagcag gagcgaaaaa gacaaattcc 50

aaagaggatt gttcagttca agggaatgaa gaattcagaa taatthttggt 100
 aatggattc caatatcggg aataagaata agctgaacag ttgacctgct 150
 ttgaagaaac atactgtcca tttgtctaaa ataactata acaaccaaac 200
 caatcaaaat gaattcaaca ttatthttccc aggttgaaaa tcattcagtc 250
 cactctaatt tctcagagaa gaatgccag cttctggctt ttgaaaatga 300
 tgattgtcat ctgcccttgg ccatgatatt taccttagct cttgcttatg 350
 gagctgtgat cattcttggg gtctctggaa acctggcctt gatcataatc 400
 atcttgaac aaaaggagat gagaaatggt accaacatcc tgattgtgaa 450
 cthttccttc tcagacttgc ttgttgccat catgtgtctc cctthtacet 500
 ttgtctacac attaattggac cactgggtct ttggtgaggc gatgtgtaag 550
 ttgaatcctt ttgtgcaatg tgthttcaatc actgtgtcca thttctctct 600
 gthttctatt gctgtggaac gacatcagct gataatcaac cctcgagggt 650
 ggagaccaa taatagacet gcttatgtag gtattgctgt gatttggttc 700
 cttgctgtgg cttctthttt gcctthtctg atctaccaag taatgactga 750
 tgagccgttc caaaatgtaa cacttgatgc gtacaaagac aaatacgtgt 800
 gctthgatca atthccatcg gactctcata ggttgtctta taccactctc 850
 ctcttgggtc tgcagtatth ttggtccactt tgthtttatat thatttgcta 900
 cttcaagata tatatacgcc taaaaggag aaacaacetg atggacaaga 950
 tgagagacaa taagtacagg tccagtgaaa ccaaaagaat caatatcatg 1000
 ctgctctcca ttgtggtagc atthgcagtc tgctggctcc ctcttacct 1050
 cthtaacet gtgtthgatt ggaatcatca gatcattgct acctgcaacc 1100
 acaatctgtt atctctgctc tgccacctca cagcaatgat atccacttgt 1150
 gtcaacccca tathttatgg gthctgaac aaaaacttcc agagagactt 1200
 gcagthcttc thcaacttht gtgatttccg gtctcgggat gatgattatg 1250
 aaacaatagc catgtccacg atgcacacag atgtthtcaa aactthtttg 1300
 aagcaagcaa gccagtcgc atthaaaaa atcaacaaca atgatgataa 1350

tgaaaaaatc tgaactact tatagcctat ggtcccggat gacatctggt 1400
 taaaaacaag cacaacctgc aacatacttt gattacctgt tctccaagg 1450
 aatgggggtg aaatcatttg aaaatgacta agatcttctt gtcttgcttt 1500
 ttactgcttt tgtttagtgc gtcataatta catttggaac aaaaggtgtg 1550
 ggctttgggg tcttctggaa atagtttga ccagacatct ttgaagtgc 1600
 ttttgtgaat ttatgcatat aatataaaga cttttatact gtacttattg 1650
 gaatgaaatt tctttaaagt attacgatgc gctgacttca gaagtacctg 1700
 ccatccaata cggtcattag attgggtcat cttgattaga ttagattaga 1750
 ttagattgct aacagattgg gccatcctta ctttatgata ggcatcattt 1800
 tagtgtgta caatagtaac agtatgcaa agcagcattc aggagccgaa 1850
 agatagtctt gaagtcattc agaagtgggt tgaggtttct gttttttggt 1900
 gttttttggt tgtttttttt ttttttcacc ttaagggagg ctttcatttc 1950
 ctcccactg attgtcactt aaatcaaat ttaaaaatga ataaaaagac 2000
 atacttctca gctgcaaata ttatggagaa ttgggcaccc acaggaatga 2050
 agagagaaag cagctcccca acttcaaac cattttggta cctgacaaca 2100
 agagcatttt agagtaatta atttaataaa gtaaattagt attgctgcaa 2150
 atagctaaat tatatttatt tgaattgatg gtcaagagat tttccatttt 2200
 ttttacagac tgttcagtgt ttgtcaagct tctgggtctaa tatgtactcg 2250
 aaagactttc cgcttacaat ttgtagaaac acaaatatcg ttttcatac 2300
 agcagtgcct atatagtgac tgattttaac tttcaatgct catctttcaa 2350
 aggaagtaac accaaggtag aatgttaaag gaatattcac tttacctagc 2400
 agggaaaaat acacaaaaac tgcagatact tcatatagcc cattttaact 2450
 tgtataaact gtgtgacttg tggcgtotta taaataatgc actgtaaaga 2500
 ttactgaata gttgtgtcat gttaatgtgc ctaatttcat gtatcttgta 2550
 atcatgattg agcctcagaa tcatttggag aaactatatt ttaaagaaca 2600
 agacatactt caatgtatta tacagataaa gtattacatg tgtttgattt 2650

taaaagggcg gacatTTTTat taaaatcaat attgTTTTtg cTTTTtctga 2700
 ggagtctctt tcagtttcat tTTTTtctcat cccatgactt ccctccgatg 2750
 gt 2752

<210> 74

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 74

agtatgaggc gccaccatg gtgcatggt accgctgggt gcagatgctg 50
 ctgaccacgg ccggagcctt cggcgccttc tcgctcatgg ccatcgccat 100
 cggcaccgac tactggctgt actccagcgc gcacatctgc aacggcacca 150
 acctgaccat ggacgacggg cccccgccc gccgcgccc cggcgacctc 200
 acccactctg gtctgtggcg ggtgtgctgc atcgaagga tctataaagg 250
 gcactgcttc cggatcaatc acttcccaga ggacaatgac tacgaccacg 300
 acagctcggg gtacctctc cgcacgtgac gagcctccag cgtcttcccc 350
 atcctcagca ccacctgct cctgctgggt ggctgtgca tcggtgctgg 400
 caggatctac agccgcaaga acaacatcgt cctcagtgcc ggcacacctc 450
 tcgtggctgc aggcctcagt aacatcatcg gtatcatcgt ctacatttcc 500
 agcaacacag gtgaccggag tgacaagcgg gacgaagaca aaaagaacca 550
 ttacaactac ggctggtctt tttactttgg agctctgtct ttcattgtgg 600
 ctgagaccgt gggcgtcctg gctgtaaaca tttacattga gaaaaataaa 650
 gagttgaggt ttaagaccaa acggaattc ctttaaggcgt cttcctcttc 700
 tccttatgcc aggatgccga gctacaggta ccggcgacgg cgctcgaggt 750
 ccagctcaag gtccaccgag gcctcgccct ccagggacgt gtcgccccatg 800
 ggctgaaga tcacaggggc catccccatg ggggagctgt ccatgtacac 850
 gctgtccagg gagccccca aggtgaccac cgcagccagc tacagccccg 900
 accaggaggc cagcttctg caggtgcatg actttttcca gcaggacctg 950
 aaggaaggtt tccacgtcag catgctgaac cgacggacga cccctgtgtg 1000

a 1001

<210> 75

<211> 2805

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 75

cgggtctgat agtccctacc tgtcaggact ggtgtagga tgagataatg 50
 tttgtgaact gtaaacatat ataaacgtgt gctactgtga gaactggaac 100
 aaagaagaga gggagtgaga gaaatcaagg gagggctggg gctgggaaag 150
 aacgaaaagg gagtcgcgta tagaggagag gcgacagtcg cgagccacac 200
 tttgcaatga aactctttag actttctgcc gggagagcgg cccagacgcg 250
 ccaggtctgt agcaggaggc cgcgagggcg ggtcccaga agcctacagg 300
 tgagtatcgg ttctcccctt cccggctttc ggtcgggagg aggcgggagc 350
 agcttcctg ttctgatcct atcgcgggcg gcgcagggcc ggcttggcct 400
 tccgtgggac ggggaggggg gcgggatgtg tcacccaaat accagtgggg 450
 acggtcggtg gtggaaccag ccgggcaggt cgggtagagt ataagagccg 500
 gagggagcgg ccggggcgca gacgcctgca gaccatocca gacgccggag 550
 cccgagcccc gacgagtccc cgcgcctcat ccgcccgcgt ccggtccgcg 600
 ttctccgcc ccaccatggc tcggggcccc ggctcgcgc cgccaccgct 650
 gcggctgccg ctgctgctgc tgggtgctggc ggcggtgacc ggccacacgg 700
 ccgcgcagga caactgcacg tgtcccacca acaagatgac cgtgtgcagc 750
 cccgacggcc ccggcgggcg ctgccagtgc cgcgcgctgg gctcgggcat 800
 ggcggtcgac tgctccacgc tgacctcaa gtgtctgctg ctcaaggcgc 850
 gcatgagcgc cccaagaac gcccgcacgc tgggtgcggcc gagtgagcac 900
 gcgctcgtgg acaacgatgg cctctacgac cccgactgcg accccgaggg 950
 ccgcttcaag gcgcgccagt gcaaccagac gtcggtgtgc tgggtgcgtga 1000
 actcgggtggg cgtgcgccgc acggacaagg gcgacctgag cctacgctgc 1050
 gatgagctgg tgcgcaccca ccacatctc attgacctgc gccaccgccc 1100

caccgccggc gccttcaacc actcagacct ggacgccgag ctgaggcggc 1150
 tcttccgga gcgctatcgg ctgcaccca agttcgtggc ggccgtgcac 1200
 tacgagcagc ccaccatcca gatcgagctg cggcagaaca cgtctcagaa 1250
 gcccgccggt gaagtggata tcggcgatgc cgcctactac ttcgagaggg 1300
 acatcaaggc cgagtctcta ttccagggcc gcggcggcct ggacttgcgc 1350
 gtgcgaggag aaccctgca ggtggagcgc acgctcatct attacctgga 1400
 cgagattccc ccgaagttct ccatgaagcg cctcaccgcc ggcctcatcg 1450
 ccgtcatcgt ggtggtcgtg gtggccctcg tcgccggcat ggccgtcctg 1500
 gtgatcacca accggagaaa gtcggggaag tacaagaagg tggagatcaa 1550
 ggaactgggg gagttgagaa aggaaccgag cttgtaggta cccggcgggg 1600
 caggggatgg ggtggggtag cggatttcgg tatcgtccca gaccaagtg 1650
 agtcacgctt cctgattcct cggcgcaaag gagacgttta tcctttcaa 1700
 ttctgcctt cccctccct tttgcgaca caccaggttt aatagatcct 1750
 ggcctcaggg tctcctttct ttctcacttc tgtcttgagg gaagcatttc 1800
 taaaatgtat cccctttcgg tccaacaaca ggaaacctga ctggggcagt 1850
 gaaggaaggg atggcacagc gttatgtgta aaaaacaagt atctgtatga 1900
 caaccggga tcgtttgcaa gtaactgaat ccattgagc attgtgaagg 1950
 cttaaagag ttagatggg aaatagcgtt gttatcgcct tgggtttaa 2000
 ttatttgatg agttccactt gtatcatggc ctaccgagg agaagaggag 2050
 tttgttaact gggcctatgt agtagcctca ttaccatcg tttgtattac 2100
 tgaccacata tgcttgctac tgggaaagaa gcctgtttca gctgcctgaa 2150
 cgagtttg atgtctttga ggacagacat tgcccggaaa ctcagtctat 2200
 ttattcttca gcttgccctt actgccactg atattggtaa tgttcttttt 2250
 tgtaaaatgt ttgtacatat gttgtctttg ataatggtgc tgtaattttt 2300
 taaaataaaa cacgaattta ataaaatat ggaaaggcac aaaccagaag 2350
 tcggcatttg tgaaaagtcc ctccagattt ctatcacttt ggtctctaat 2400

ttccaagac ttgtatTTTT tttttatttc aaattataac actTTTTTTTT 2450
 cccccagaag tgggtgtttc atgttgctac tctgggtgtgt cccaagatat 2500
 cctaactggc cagtgtaaat gctattcttt ctaaataaga ttatttggaa 2550
 acttccttca aactgcagga gggcgagctc tgagggcacg agaagctaaa 2600
 actagctgct tttgatgaaa aagagtgcc a gtctttggtc atctctaaac 2650
 aaggcttata accaatggag acagaaaact ctagttcaag agctgtacct 2700
 ctttgaatc ccagccctac tcgaaataag tggactatt tccatttagc 2750
 ctttgagcaa atcacttaac tcaaaggcgt tgtggctcta agattaaacg 2800
 acttt 2805

<210> 76

<211> 2637

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 76

gcggccgcgg agcaagaagg gcgccgcgtc gtgcgggccc cgcagccccc 50
 ggagccatgg gcaagtgcag cgggcgctgc acgctggctc cttctgctg 100
 cctgcagctg gtggctgcgc tggagcggca gatctttgac ttctgggct 150
 accagtgggc tcccaccta gccaaacttc tgcacatcat ggcagtcac 200
 ctgggcatct ttggcaccgt gcagtaccgc tcccggtacc tcatcctgta 250
 tgcagcctgg ctggtgctct gggttggctg gaatgcattt atcatctgct 300
 tctacttga ggttggacag ctgtcccagg accgggactt catcatgacc 350
 ttcaacacat cctgcaccg ctctgggtgg atggagaatg ggccaggctg 400
 cctggtgaca cctgttctga actcccgcct ggctctggag gaccaccatg 450
 tcatctctgt cactggctgc ctgcttgact acccctacat tgaagccctc 500
 agcagcggcc tgcagatctt cctggcactg ttcggtctcg tgttcgctg 550
 ctacgtgagc aaagtgttcc tggaggagga ggacagcttt gacttcatcg 600
 gcggctttga ctctacgga taccaggcgc ccagaagac gtcgcattta 650
 cagctgcagc ctctgtacac gtcggggtag cctctgcccc gcgcccacc 700

cggcgcctcg ccctgggctg accgcagctg ccgcgagctc gggccaaggc 750
 gcaggcgtgt cccctgggtg gcccgcgctc tcaactgcagc ctgtgcccaa 800
 ccccgcgtct gcatctggag atgcggactt ggacgtggac ttggacttgg 850
 acttggattt gagcttggct cttcgcagcc cggacttcgg aggagtgggg 900
 cggggcgggg gaggggcacc acgggttttt tgttttttgt ttgtttgttt 950
 ttaatctcag ccttggcgtg agctggggcc ttctctctt ctccagcctc 1000
 tccctttcac tcttcgcca gcatcctgcc cccctgtcca aaaacagcag 1050
 gacatcaggc ccatcccatc ccaccacact cactcaccag ctctggggaa 1100
 agtactgtg aactaggagc aggattcctg ggttctaate gcaggatccat 1150
 cactgactgt gacgtctagc aaagcccttg cctctctga gcctcggttt 1200
 ccgcacctca agtaattaat cccttagcaa atggactctt ttagacttct 1250
 catttaactc aattccctga gctagactgg gattaaaatt ctcatthttgc 1300
 agtacattaa aactgatgcc cagagatgtg atttgcttga ggccacacag 1350
 ctagatthttt ggtggaagtg ggccttgaac acagtgtact ttctgcagtt 1400
 tctgactgta aaaccagtg tctgctctct gagttcatt tccaagcccc 1450
 cctccatctt ggacctatgt ggtctccacc atattcacac accaccacca 1500
 ccaacttgcca atgcctctct taaagcaata taccattcg ttctcttatt 1550
 gggaactgga tggatgaagc cccaaattca gccccacca cagagaagcc 1600
 ttctacact cagcctctgt ccacccttgg caaatctttc aagctctctc 1650
 ctccaggaaa gtggggcccc aactcagtca ctccaccccc ttccaggtcc 1700
 ctgaggctgg ttctactgta tccccatcac ctccacaact ccaactcacc 1750
 ctgacggctc catccacctc accagttgga aggcttgtgg tttcagagag 1800
 gagcaatgct ggtcagcgtc gcccagactc cagtgtttac agatcaccag 1850
 cattacaac caatccaatg gccagaagcc tctcttaaca agcccagaag 1900
 gagttctgaa ggggcagatg ggggtgtgag tagtcgggga gtcgggattg 1950
 ccagcacct cacccttctt tgggggcaag tagaggtgag aacactttcc 2000

ccacctccct ccacagacac tcctgaggac gctgcatccc acgcactgcc 2050
 tgggtgctcc atagagagag gatcaggtct cagcatttca tctgtgaaag 2100
 aggcattggcc ctgggttaga aaggagggca ggagacatgg aggaactggg 2150
 gggcaccag atggtgcaga tggtttgac acctgagcct gtctgtggtg 2200
 accattccgc tcctctccca ctaccctcca atctatcatt ccctactctc 2250
 taaggcaaaa atatcctgag caaggctggc aaccaccacc caccatcca 2300
 aatgcaagca gccaggccca ggagttcctc tggccccac aggcattggag 2350
 ctcccagctg gtgggtacag cttgagaggg gggcagctcc ctgaggctaa 2400
 gctactgccc ttcactgggc cagccctgcc tccagcctc acctctctca 2450
 cccaactct ccccaagcc cctttctact caacgggtgt agccactggt 2500
 gctttgaagc cttttgtttt tataagatgg tttttgcaag gggaccaggt 2550
 tctcttttca ctgggacctt gcaaggaggg gagtgtcttc ctggtttctg 2600
 tgcaggcggg ttgattaaag atggtgtttt cttctct 2637

<210> 77

<211> 1829

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<400> 77

ggcggggaga ggagaggaga gaagagccgc ggggggcca gcccgagcc 50
 aggatgcccg cgccgcgcgc ccgggagcag ccccgctgc ccggggagcg 100
 ccagccgctg ctgcctcgcg gtgcgcgggg ccctcgacgg tggcggcggg 150
 cggcgggcgc ggccgtgctg ctggtggaga tgctggagcg cgccgccttc 200
 ttcggcgtca ccgccaacct cgtgctgtac ctcaacagca ccaacttcaa 250
 ctggaccggc gagcaggcga cgcgccgcgc gctggtattc ctgggcgcct 300
 cctacctgct ggcgcccgtg ggcggtggc tggccgacgt gtacctgggc 350
 cgctaccgcy cggtcgcgct cagcctgctg ctctacctgg ccgcctcggg 400
 cctgctgccc gccaccgcct tccccgacgg ccgcagctcc ttctgaggag 450
 agatgcccgc gtcgccgctg ggacctgcct gccctcggc cggctgcccg 500

cgctcctcgc ccagccccta ctgcgcgccc gtcctctacg cgggcctgct 550
 gctactcggc ctggccgcca gtcctcgtccg gagcaacctc acctccttcg 600
 gtgccgacca ggtgatggat ctcggccgcg acgccaccgg ccgcttcttc 650
 aactggtttt actggagcat caacctgggt gctgtgctgt cgctgctggt 700
 ggtggcgttt attcagcaga acatcagctt cctgctgggc tacagcatcc 750
 ctgtgggctg tgtgggcctg gcatttttca tcttctcttt tgccaccccc 800
 gtcttcatca ccaagccccc gatgggcagc caagtgtcct ctatgcttaa 850
 gctcgctctc caaaactgct gccccagct gtggcaacga cactcggcca 900
 gagaccgtca atgtgcccgc gtgctggccg acgagaggtc tccccagcca 950
 ggggcttccc cgcaagagga catcgccaac ttccaggtgc tggatgaagat 1000
 cttgcccgtc atggtgacct tggtgcccta ctggatggtc tacttccaga 1050
 tgcaagtccac ctatgtcctg cagggctctc acctccacat cccaaacatt 1100
 tccccagcca acccgccaa catctctgtg gccctgagag cccagggcag 1150
 cagctacacg atccccgaag cctggctcct cctggccaat gttgtgggtg 1200
 tgctgattct ggtccctctg aaggaccgct tgatcgacct tttactgctg 1250
 cggtgcaagc tgcttccctc tgctctgcag aagatggcgc tggggatggt 1300
 ctttggtttt acctccgtca ttgtggcagg agtccctggag atggagcgct 1350
 tacactacat ccaccacaac gagaccgtgt cccagcagat tggggaggtc 1400
 ctgtacaacg cggcaccact gtccatctgg tggcagatcc ctcagtacct 1450
 gctcattggg atcagtgaga tctttgccag catcccaggc ctggagtttg 1500
 cctactcaga ggccccgcg tccatgcagg gcgccatcat gggcatcttc 1550
 ttctgctgt cgggggtggg ctcaactgtg ggctccagcc tagtggcact 1600
 gctgtccttg cccgggggct ggctgcactg cccaaggac tttgggaaca 1650
 tcaacaattg ccgatggac ctctacttct tctgctggc tggcattcag 1700
 gccgtcacgg ctctcctatt tgtctggatc gctggacgct atgagagggc 1750
 gtcccagggc ccagcctccc acagccgttt cagcagggac aggggctgaa 1800

caggcctat tccagcccc ttgcttcac 1829

<210> 78

<211> 5746

<212> DNA

<213> Homo Sapien

<220>

<221> unsure

<222> 5621, 5664

<223> unknown base

<400> 78

ggcgcgggc tctcgcgggg cggcgacgcc gcggggagga tgctgcttgc 50

cgcgcccgcg tcctcacctg cctcccgggc cgctgctgg ggctttgttg 100

tggcccggac gccgcgggcc accccctgaa gtgcctgcc gccgcccgcg 150

ccgcacctag cggacgggcg ggcgggcgcg cgtgtgcccc ggagtgcgcg 200

cctgtcgcgg tggtggtgac aggactggac ccacgggccc attgtgcgcc 250

cgcccgcggc agccaggacc atgtgggtga acccggagga ggtgttgctg 300

gccaacgcgc tgtggatcac cgagagggcc aaccatact tcatcctgca 350

gcggaggaag ggccacgccg gcgatggagg cggcggcggc ggactggcgg 400

gcctgctggt ggtaccctt gatgttgtgt tggactccag cgcccgggtc 450

gctccttacc gaatcttgta ccagactcca gactccctgg tctactggac 500

catgcctgt ggtggttcca ggaaagaaat cactgaacac tgggaatggc 550

ttgagcaaaa tctcttgacg aactctcca tctttgaaaa tgagaatgat 600

atcaccacat ttgtgagagg aaaaatacag ggcatcattg cagaatacaa 650

caaatcaat gatgtaaagg aagatgatga cacggagaag tttaaagaag 700

ccattgtgaa atttcatagg ctgtttggga tgccagagga agagaaactc 750

gtcaactatt actcttgacg ctattggaag ggaaggtcc cccgtcaggg 800

ttggatgtac ctcagcatta accacctttg cttttattct tttcttatgg 850

gaaggaagc gaaactggtc atccggtggg tagacatcac tcagcttgag 900

aagaatgcc cctgcttct gcctgatgtg atcaaagtga gcacacggtc 950

cagtgagcat ttcttctctg tattcctcaa catcaacgag accttcaagt 1000

taatggagca gcttgccaac atagccatga ggcaactctt agacaatgag 1050
 ggatttgaac aagatcgatc cctgccc aaa ctcaaaagga aatctcctaa 1100
 aaaagtgtct gctctaaaac gtgatcttga tgccagggca aagagtgaga 1150
 gataccgtgc acttttccgg ctgccc aaag atgaaaaatt agatggccac 1200
 acagactgca ctctctggac tccatttaac aaaatgcaca ttttggggca 1250
 gatgtttgtg tccacaaatt acatctgttt taccagcaag gaggagaact 1300
 tatgtagcct cattatcccg ctccgtgagg tgacaattgt ggaaaaggca 1350
 gacagctcca gtgtgctccc cagtccctta tccatcagca cccgaaacag 1400
 gatgacctc ctatttgcca acttgaaaga tagagacttt ctagtgcaga 1450
 ggatctcaga tttcctgcaa cagactactt caaaaatata ttctgacaag 1500
 gagtttgtag gaagttacaa cagttcagat gatgaggtgt actctcgacc 1550
 cagcagcctc gtctcctcca gccccagag aagcacgagc tctgatgctg 1600
 atggagagcg ccagtttaac ctaa atggca acagcgtccc cacagccaca 1650
 cagaccctga tgaccatgta tcggcggcgg tctcccgagg agttcaacc 1700
 gaaattggcc aaagagtttc tgaaagagca agcctggaag attcactttg 1750
 ctgagtatgg gcaagggatc tgcatgtacc gcacagagaa aacgcgggag 1800
 ctgggtgttg agggcatccc ggagagcatg cgtggggagc tctggctgct 1850
 gctgtcaggt gccatcaatg agaaggccac acatcctggg tactatgaag 1900
 acctagtgga gaagtccatg gggaaagtata atctcgccac ggaggagatt 1950
 gagagggatt tacaccgctc ccttccagaa caccagctt ttcagaatga 2000
 aatgggcatt gctgcactaa ggagagtctt aacagcttat gcttttcgaa 2050
 atcccaacat agggattatgc caggccatga atattgtcac ttcagtgctg 2100
 ctgctttatg ccaaagagga ggaagctttc tggctgcttg tggctttgtg 2150
 tgagcgcgatg ctcccagatt actacaacac cagagttgtg ggtgcactgg 2200
 tggaccaagg tgtctttgag gagctagcac gagactacgt cccacagctg 2250
 tacgactgca tgcaagacct gggcgtgatt tccaccatct ccctgtcttg 2300

gttcctcaca ctattttctca gtgtgatgcc ttttgagagt gcagttgtgg 2350
 ttgttgactg tttcttctat gaaggaatta aagtgatatt ccagttggcc 2400
 ctagctgtgc tggatgcaaa tgtggacaaa ctgttgaact gcaaggatga 2450
 tggggaggcc atgaccgttt tgggaaggta tttagacagt gtgaccaata 2500
 aagacagcac actgcctccc attcctcacc tccactcctt gctcagcgat 2550
 gatgtggaac cttaccctga ggtagacatc tttagactca tcagaacttc 2600
 ctacgagaaa ttcggaacta tccgggcaga tttgattgaa cagatgagat 2650
 tcaaacagag actgaaagtg atccagacgc tggaggatac tacgaaacgc 2700
 aacgtggtac gaaccattgt gacagaaact tcctttacca ttgatgagct 2750
 ggaagaactt tatgctcttt tcaaggcaga acatctcacc agctgctact 2800
 ggggcgggag cagcaacgcg ctggaccggc atgaccccag cctgccctac 2850
 ctggaacagt atcgcattga cttcgagcag ttcaagggaa tgtttgctct 2900
 tctctttcct tgggcatgtg gaactcactc tgacgttctg gcctcccgct 2950
 tgttccagtt attagatgaa aatggagact ctttgattaa cttccgggag 3000
 tttgtctctg ggctaagtgc tgcatgccat ggggacctca cagagaagct 3050
 caaactcctg tacaaaatgc acgtcttgcc tgagccatcc tctgatcaag 3100
 atgaaccaga ttctgctttt gaagcaactc agtacttctt tgaagatatt 3150
 accccagaat gtacacatgt tgttggattg gatagcagaa gcaaacaggg 3200
 tgcagatgat ggctttgtta cggtgagcct aaagccagac aaaggaaga 3250
 gagcaaattc ccaagaaaat cgtaattatt tgagactgtg gactccagaa 3300
 aataaatcta agtcaaagaa tgcaaaggat ttacccaaat taaatcaggg 3350
 gcagttcatt gaactgtgta agacaatgta taacatgttc agcgaagacc 3400
 ccaatgagca ggagctgtac catgccacgg cagcagtgac cagcctcctg 3450
 ctggagattg gggaggtcgg caagttgttc gtggcccagc ctgcaaagga 3500
 gggcgggagc ggaggcagtg ggccgtcctg ccaccagggc atcccagggc 3550
 tgctcttccc caagaaaggg ccaggccagc cttacgtggt ggagtctggt 3600

gagcccctgc cggccagcct ggcccccgac agcgaggaac actcccttgg 3650
 aggacaaatg gaggacatca agctggagga ctctctgccc cgggacaacg 3700
 gggcctgctc ctccatgctg atctctgacg acgacaccaa ggacgacagc 3750
 tccatgtcct catactcggg gctgagtgcc ggctcccacg aggaggacaa 3800
 gctgcactgc gaggacatcg gagaggacac ggtcctggtg cggagcggcc 3850
 agggcacggc ggcaactgcc cggagcacca gcctggaccg ggactgggccc 3900
 atcaccttcg agcagttcct ggctccctc ttaactgagc ctgccctggt 3950
 caagtacttt gacaagcccg tgtgcatgat ggccaggatt accagtgcaa 4000
 aaaacatccg gatgatgggc aagcccctca cctcggccag tgactatgaa 4050
 atctcggcca tgtccggctg acacggggcg cttcccgggg gagtgggagg 4100
 agagggaggg gagggatfff ttatgttctt ctgtgttgag ttttttcttt 4150
 ctttctttta aattaaatat ttattagtag ctggcttgaa gcctagtgtt 4200
 ttcataatgt aattcaatga aaactggttg agaaatattt aaacacctca 4250
 atgtaggtac attacactct tgttgccgggg aggggattta ccagaataca 4300
 gtttatttcg tgaattctaa aaaacaaaaa gatgaatctg tcagtgatat 4350
 gtgtgtatta taacttatta atcttgctgt tgagctgtat acatggttta 4400
 aaaaatagta ctgtttaatg ctaagtaagg cagcagtcac ttgtgtattc 4450
 aggcttttta aataaaatta gagctgtaag gaaaatgaaa agccacaaat 4500
 gcaagactgt tcttaaatgg aaggcatagt cagcgagggt aaatcctata 4550
 ccactttagg aagtattaaa aatattttta agatttgaaa tatatttcat 4600
 agaagtcctc tattcaaaaat catattccac agatgttccc cttcaaaggg 4650
 aaaacatttg gggttctaaa cagttatgaa agtaagtgat ttttacctga 4700
 ttccagaata acaacttgat tgaccaatft agacagatac cagaccaatt 4750
 ttgcatttaa gaaattgttc tgattattta cgtcaactca ttagaattca 4800
 gtgaaaagta acagtctttt gtcacagaga atctgaaagt agcagcaaag 4850
 acagagggct catgacaggt ttttgctttt gctttgcttt tgtttttgaa 4900

agagtaaaag tactgatgct tctgatactg gatgtttagc ttcttactgc 4950
 aaaaacataa gtaaaacagt caactttacc atttccgtat tctccataga 5000
 ttgaagaaat ttataccaca tatcgcatat gaccatcttt ccatcaaadc 5050
 aatgtagaga taatgtaaac tgaaaaaaaa tctgcaagat aatgtaactg 5100
 aatgttttaa aacagaact tgtcacttta tataaaagaa tagtatgctc 5150
 tatttcctga atggatgtgg aatgaaagc tagcgcacct gcactttgaa 5200
 ttcttgcttc ttttttatta ctgttatgat tttgcttttt acagatgttg 5250
 gacgattttt tcttctgatt gttgaattca taatcatggg ctcatttcct 5300
 ttgcttcttt ggaatatttc tttcaacaca ttcttttatt ttattataca 5350
 ttgtgtcctt tttttagcta ttgctgctgt tgttttttat tctatttaca 5400
 ggatgatttt taaactgtca aatgaagtag tgtaaacctc aaataggcta 5450
 aatgtgaaca aataaaatac agcaaatact cagatacagc tttttatctt 5500
 tgtgcttgag ttctgccta aggaataaca ttattctttt gacaactttt 5550
 gcaggggaaa ttatatcagg caaccatttt gattaagtaa ataaatttta 5600
 taggcaaaca tatagagaga natacaattt gtagtatatc aatgactata 5650
 tttaaaataa ggantataat tgttatcagt tatctaactt aaaatgctta 5700
 tccataatga tcagtgatat tcagcttttt aaaatatgct tgttgg 5746

<210> 79

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 79

Met	Arg	Ala	Ala	Tyr	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Leu	Pro	Ala	Gly	Leu
1				5						10				15
Leu	Ala	Gln	Gly	Gln	Tyr	Asp	Leu	Asp	Pro	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro
				20					25					30
Asp	His	Val	Gln	Tyr	Thr	His	Tyr	Ser	Asp	Gln	Ile	Asp	Asn	Pro
				35					40					45
Asp	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Pro	Arg	Pro	Ser	Glu	Glu
				50					55					60
Gln	Phe	Gln	Phe	Gln	Ser	Gln	Gln	Gln	Val	Gln	Gln	Glu	Val	Ile

65 70 75
 Pro Ala Pro Thr Pro Glu Pro Gly Asn Ala Glu Leu Glu Pro Thr
 80 85 90
 Glu Pro Gly Pro Leu Asp Cys Arg Glu Glu Gln Tyr Pro Cys Thr
 95 100 105
 Arg Leu Tyr Ser Ile His Arg Pro Cys Lys Gln Cys Leu Asn Glu
 110 115 120
 Val Cys Phe Tyr Ser Leu Arg Arg Val Tyr Val Ile Asn Lys Glu
 125 130 135
 Ile Cys Val Arg Thr Val Cys Ala His Glu Glu Leu Leu Arg Ala
 140 145 150
 Asp Leu Cys Arg Asp Lys Phe Ser Lys Cys Gly Val Met Ala Ser
 155 160 165
 Ser Gly Leu Cys Gln Ser Val Ala Ala Ser Cys Ala Arg Ser Cys
 170 175 180

Gly Ser Cys

<210> 80
 <211> 909
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 80
 Met Ala Ala Arg Pro Leu Pro Val Ser Pro Ala Arg Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Ala Gly Ala Leu Leu Ala Pro Cys Glu Ala Arg Gly
 20 25 30
 Val Ser Leu Trp Asn Glu Gly Arg Ala Asp Glu Val Val Ser Ala
 35 40 45
 Ser Val Arg Ser Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp
 50 55 60
 Ser Lys Asn His Pro Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu
 65 70 75
 Ser Lys Glu Leu Ile Ile Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile
 80 85 90
 Ala Ser Ser Phe Thr Glu Thr His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp
 95 100 105

Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr Thr Val Ile Leu Gly His Cys Tyr
 110 115 120

Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Ala Val Ser Leu
 125 130 135

Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu Ile Val Phe Glu Asn Glu
 140 145 150

Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala Thr Asn Arg Tyr Lys
 155 160 165

Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg Gly Ser Cys Gly
 170 175 180

Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn Val Phe Pro
 185 190 195

Pro Pro Ser Gln Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu
 200 205 210

Lys Ala Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg
 215 220 225

Glu Phe Gln Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg
 230 235 240

Leu Ile Glu Ile Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu
 245 250 255

Asn Ile Arg Ile Val Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met
 260 265 270

Asp Lys Cys Ser Val Ser Gln Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu
 275 280 285

Phe Leu Asp Trp Arg Lys Met Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His
 290 295 300

Asp Asn Ala Gln Leu Val Ser Gly Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr
 305 310 315

Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met Cys Thr Ala Asp Gln Ser
 320 325 330

Gly Gly Ile Val Met Asp His Ser Asp Asn Pro Leu Gly Ala Ala
 335 340 345

Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe Gly Met Asn His
 350 355 360

Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser Cys Gln Met Ala Val Glu Lys

	365		370		375
Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr Gly Tyr Pro Phe Pro Met					
	380		385		390
Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Thr Ser Leu Glu					
	395		400		405
Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Arg Glu					
	410		415		420
Ser Phe Gly Gly Gln Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val Glu Glu Gly					
	425		430		435
Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn Arg Cys					
	440		445		450
Cys Asn Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala					
	455		460		465
His Gly Leu Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Ala Gly Thr					
	470		475		480
Ala Cys Arg Asp Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys					
	485		490		495
Thr Gly Ala Ser Pro His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp					
	500		505		510
Gly His Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile					
	515		520		525
Cys Gln Thr His Glu Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly					
	530		535		540
Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala					
	545		550		555
Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe					
	560		565		570
Ala Lys Cys Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys					
	575		580		585
Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr Asn Ala Val Ser					
	590		595		600
Ile Glu Thr Asn Ile Pro Leu Gln Gln Gly Gly Arg Ile Leu Cys					
	605		610		615
Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp Pro Gly					
	620		625		630

Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys Leu
 635 640 645
 Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His Glu Cys
 650 655 660
 Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn
 665 670 675
 Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe
 680 685 690
 Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala Asp
 695 700 705
 Asn Gln Gly Leu Thr Ile Gly Ile Leu Val Thr Ile Leu Cys Leu
 710 715 720
 Leu Ala Ala Gly Phe Val Val Tyr Leu Lys Arg Lys Thr Leu Ile
 725 730 735
 Arg Leu Leu Phe Thr Asn Lys Lys Thr Thr Ile Glu Lys Leu Arg
 740 745 750
 Cys Val Arg Pro Ser Arg Pro Pro Arg Gly Phe Gln Pro Cys Gln
 755 760 765
 Ala His Leu Gly His Leu Gly Lys Gly Leu Met Arg Lys Pro Pro
 770 775 780
 Asp Ser Tyr Pro Pro Lys Asp Asn Pro Arg Arg Leu Leu Gln Cys
 785 790 795
 Gln Asn Val Asp Ile Ser Arg Pro Leu Asn Gly Leu Asn Val Pro
 800 805 810
 Gln Pro Gln Ser Thr Gln Arg Val Leu Pro Pro Leu His Arg Ala
 815 820 825
 Pro Arg Ala Pro Ser Val Pro Ala Arg Pro Leu Pro Ala Lys Pro
 830 835 840
 Ala Leu Arg Gln Ala Gln Gly Thr Cys Lys Pro Asn Pro Pro Gln
 845 850 855
 Lys Pro Leu Pro Ala Asp Pro Leu Ala Arg Thr Thr Arg Leu Thr
 860 865 870
 His Ala Leu Ala Arg Thr Pro Gly Gln Trp Glu Thr Gly Leu Arg
 875 880 885
 Leu Ala Pro Leu Arg Pro Ala Pro Gln Tyr Pro His Gln Val Pro

890 895 900

Arg Ser Thr His Thr Ala Tyr Ile Lys
905

<210> 81
<211> 158
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 81
Met Ala Ser Arg Ser Met Arg Leu Leu Leu Leu Ser Cys Leu
1 5 10 15
Ala Lys Thr Gly Val Leu Gly Asp Ile Ile Met Arg Pro Ser Cys
20 25 30
Ala Pro Gly Trp Phe Tyr His Lys Ser Asn Cys Tyr Gly Tyr Phe
35 40 45
Arg Lys Leu Arg Asn Trp Ser Asp Ala Glu Leu Glu Cys Gln Ser
50 55 60
Tyr Gly Asn Gly Ala His Leu Ala Ser Ile Leu Ser Leu Lys Glu
65 70 75
Ala Ser Thr Ile Ala Glu Tyr Ile Ser Gly Tyr Gln Arg Ser Gln
80 85 90
Pro Ile Trp Ile Gly Leu His Asp Pro Gln Lys Arg Gln Gln Trp
95 100 105
Gln Trp Ile Asp Gly Ala Met Tyr Leu Tyr Arg Ser Trp Ser Gly
110 115 120
Lys Ser Met Gly Gly Asn Lys His Cys Ala Glu Ile Ser Ser Asn
125 130 135
Asn Asn Phe Leu Thr Trp Ser Ser Asn Glu Cys Asn Lys Arg Gln
140 145 150
His Phe Leu Cys Lys Tyr Arg Pro
155

<210> 82
<211> 84
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 82
Met Ala Thr Met Glu Asn Lys Val Ile Cys Ala Leu Val Leu Val
1 5 10 15

Ser Met Leu Ala Leu Gly Thr Leu Ala Glu Ala Gln Thr Glu Thr
 20 25 30

Cys Thr Val Ala Pro Arg Glu Arg Gln Asn Cys Gly Phe Pro Gly
 35 40 45

Val Thr Pro Ser Gln Cys Ala Asn Lys Gly Cys Cys Phe Asp Asp
 50 55 60

Thr Val Arg Gly Val Pro Trp Cys Phe Tyr Pro Asn Thr Ile Asp
 65 70 75

Val Pro Pro Glu Glu Glu Cys Glu Phe
 80

<210> 83
 <211> 680
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 83
 Met Leu Pro Gln Ile Pro Phe Leu Leu Leu Val Ser Leu Asn Leu
 1 5 10 15

Val His Gly Val Phe Tyr Ala Glu Arg Tyr Gln Thr Pro Thr Gly
 20 25 30

Ile Lys Gly Pro Leu Pro Asn Thr Lys Thr Gln Phe Phe Ile Pro
 35 40 45

Tyr Thr Ile Lys Ser Lys Gly Ile Ala Val Arg Gly Glu Gln Gly
 50 55 60

Thr Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Pro Arg Gly His Pro Gly
 65 70 75

Pro Ser Gly Pro Pro Gly Lys Pro Gly Tyr Gly Ser Pro Gly Leu
 80 85 90

Gln Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ser Ala Val
 95 100 105

Gly Lys Pro Gly Val Pro Gly Leu Pro Gly Lys Pro Gly Glu Arg
 110 115 120

Gly Pro Tyr Gly Pro Lys Gly Asp Val Gly Pro Ala Gly Leu Pro
 125 130 135

Gly Pro Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Pro Ala
 140 145 150

Gly Ile Ser Val Pro Gly Lys Pro Gly Gln Gln Gly Pro Thr Gly

	155		160		165
Ala Pro Gly Pro Arg Gly Phe Pro Gly Glu Lys Gly Ala Pro Gly	170		175		180
Val Pro Gly Met Asn Gly Gln Lys Gly Glu Met Gly Tyr Gly Ala	185		190		195
Pro Gly Arg Pro Gly Glu Arg Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly Pro	200		205		210
Thr Gly Pro Ser Gly Pro Pro Gly Val Gly Lys Arg Gly Glu Asn	215		220		225
Gly Val Pro Gly Gln Pro Gly Ile Lys Gly Asp Arg Gly Phe Pro	230		235		240
Gly Glu Met Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro	245		250		255
Gly Glu Arg Gly Pro Glu Gly Ile Gly Lys Pro Gly Ala Ala Gly	260		265		270
Ala Pro Gly Gln Pro Gly Ile Pro Gly Thr Lys Gly Leu Pro Gly	275		280		285
Ala Pro Gly Ile Ala Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Phe Gly Lys	290		295		300
Pro Gly Leu Pro Gly Leu Lys Gly Glu Arg Gly Pro Ala Gly Leu	305		310		315
Pro Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Leu	320		325		330
Pro Gly Lys Pro Gly Leu Thr Gly Pro Pro Gly Asn Met Gly Pro	335		340		345
Gln Gly Pro Lys Gly Ile Pro Gly Ser His Gly Leu Pro Gly Pro	350		355		360
Lys Gly Glu Thr Gly Pro Ala Gly Pro Ala Gly Tyr Pro Gly Ala	365		370		375
Lys Gly Glu Arg Gly Ser Pro Gly Ser Asp Gly Lys Pro Gly Tyr	380		385		390
Pro Gly Lys Pro Gly Leu Asp Gly Pro Lys Gly Asn Pro Gly Leu	395		400		405
Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Val Gly Gly Pro Pro Gly Leu	410		415		420

Pro Gly Pro Val Gly Pro Ala Gly Ala Lys Gly Met Pro Gly His
 425 430 435

Asn Gly Glu Ala Gly Pro Arg Gly Ala Pro Gly Ile Pro Gly Thr
 440 445 450

Arg Gly Pro Ile Gly Pro Pro Gly Ile Pro Gly Phe Pro Gly Ser
 455 460 465

Lys Gly Asp Pro Gly Ser Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Ile
 470 475 480

Ala Thr Lys Gly Leu Asn Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro
 485 490 495

Gly Pro Arg Gly Pro Ser Gly Glu Pro Gly Leu Pro Gly Pro Pro
 500 505 510

Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Gln Ala Val Met Pro Glu Gly Phe
 515 520 525

Ile Lys Ala Gly Gln Arg Pro Ser Leu Ser Gly Thr Pro Leu Val
 530 535 540

Ser Ala Asn Gln Gly Val Thr Gly Met Pro Val Ser Ala Phe Thr
 545 550 555

Val Ile Leu Ser Lys Ala Tyr Pro Ala Ile Gly Thr Pro Ile Pro
 560 565 570

Phe Asp Lys Ile Leu Tyr Asn Arg Gln Gln His Tyr Asp Pro Arg
 575 580 585

Thr Gly Ile Phe Thr Cys Gln Ile Pro Gly Ile Tyr Tyr Phe Ser
 590 595 600

Tyr His Val His Val Lys Gly Thr His Val Trp Val Gly Leu Tyr
 605 610 615

Lys Asn Gly Thr Pro Val Met Tyr Thr Tyr Asp Glu Tyr Thr Lys
 620 625 630

Gly Tyr Leu Asp Gln Ala Ser Gly Ser Ala Ile Ile Asp Leu Thr
 635 640 645

Glu Asn Asp Gln Val Trp Leu Gln Leu Pro Asn Ala Glu Ser Asn
 650 655 660

Gly Leu Tyr Ser Ser Glu Tyr Val His Ser Ser Phe Ser Gly Phe
 665 670 675

Leu Val Ala Pro Met

680

<210> 84

<211> 542

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 84

```

Met Pro Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Pro Trp
  1           5           10           15

Gly Arg Ala Val Pro Cys Val Ser Gly Gly Leu Pro Lys Pro Ala
           20           25           30

Asn Ile Thr Phe Leu Ser Ile Asn Met Lys Asn Val Leu Gln Trp
           35           40           45

Thr Pro Pro Glu Gly Leu Gln Gly Val Lys Val Thr Tyr Thr Val
           50           55           60

Gln Tyr Phe Ile Tyr Gly Gln Lys Lys Trp Leu Asn Lys Ser Glu
           65           70           75

Cys Arg Asn Ile Asn Arg Thr Tyr Cys Asp Leu Ser Ala Glu Thr
           80           85           90

Ser Asp Tyr Glu His Gln Tyr Tyr Ala Lys Val Lys Ala Ile Trp
           95          100          105

Gly Thr Lys Cys Ser Lys Trp Ala Glu Ser Gly Arg Phe Tyr Pro
          110          115          120

Phe Leu Glu Thr Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val Ala Leu Thr Thr
          125          130          135

Asp Glu Lys Ser Ile Ser Val Val Leu Thr Ala Pro Glu Lys Trp
          140          145          150

Lys Arg Asn Pro Glu Asp Leu Pro Val Ser Met Gln Gln Ile Tyr
          155          160          165

Ser Asn Leu Lys Tyr Asn Val Ser Val Leu Asn Thr Lys Ser Asn
          170          175          180

Arg Thr Trp Ser Gln Cys Val Thr Asn His Thr Leu Val Leu Thr
          185          190          195

Trp Leu Glu Pro Asn Thr Leu Tyr Cys Val His Val Glu Ser Phe
          200          205          210

Val Pro Gly Pro Pro Arg Arg Ala Gln Pro Ser Glu Lys Gln Cys
          215          220          225
    
```

Ala Arg Thr Leu Lys Asp Gln Ser Ser Glu Phe Lys Ala Lys Ile
 230 235 240

Ile Phe Trp Tyr Val Leu Pro Ile Ser Ile Thr Val Phe Leu Phe
 245 250 255

Ser Val Met Gly Tyr Ser Ile Tyr Arg Tyr Ile His Val Gly Lys
 260 265 270

Glu Lys His Pro Ala Asn Leu Ile Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Phe
 275 280 285

Asp Lys Arg Phe Phe Val Pro Ala Glu Lys Ile Val Ile Asn Phe
 290 295 300

Ile Thr Leu Asn Ile Ser Asp Asp Ser Lys Ile Ser His Gln Asp
 305 310 315

Met Ser Leu Leu Gly Lys Ser Ser Asp Val Ser Ser Leu Asn Asp
 320 325 330

Pro Gln Pro Ser Gly Asn Leu Arg Pro Pro Gln Glu Glu Glu Glu
 335 340 345

Val Lys His Leu Gly Tyr Ala Ser His Leu Met Glu Ile Phe Cys
 350 355 360

Asp Ser Glu Glu Asn Thr Glu Gly Thr Ser Leu Thr Gln Gln Glu
 365 370 375

Ser Leu Ser Arg Thr Ile Pro Pro Asp Lys Thr Val Ile Glu Tyr
 380 385 390

Glu Tyr Asp Val Arg Thr Thr Asp Ile Cys Ala Gly Pro Glu Glu
 395 400 405

Gln Glu Leu Ser Leu Gln Glu Glu Val Ser Thr Gln Gly Thr Leu
 410 415 420

Leu Glu Ser Gln Ala Ala Leu Ala Val Leu Gly Pro Gln Thr Leu
 425 430 435

Gln Tyr Ser Tyr Thr Pro Gln Leu Gln Asp Leu Asp Pro Leu Ala
 440 445 450

Gln Glu His Thr Asp Ser Glu Glu Gly Pro Glu Glu Glu Pro Ser
 455 460 465

Thr Thr Leu Val Asp Trp Asp Pro Gln Thr Gly Arg Leu Cys Ile
 470 475 480

Pro Ser Leu Ser Ser Phe Asp Gln Asp Ser Glu Gly Cys Glu Pro

485 490 495
 Ser Glu Gly Asp Gly Leu Gly Glu Glu Gly Leu Leu Ser Arg Leu
 500 505 510
 Tyr Glu Glu Pro Ala Pro Asp Arg Pro Pro Gly Glu Asn Glu Thr
 515 520 525
 Tyr Leu Met Gln Phe Met Glu Glu Trp Gly Leu Tyr Val Gln Met
 530 535 540

Glu Asn

<210> 85
 <211> 553
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 85
 Met Arg Ala Pro Gly Arg Pro Ala Leu Arg Pro Leu Pro Leu Pro
 1 5 10 15
 Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Pro Trp Gly Arg Ala Val
 20 25 30
 Pro Cys Val Ser Gly Gly Leu Pro Lys Pro Ala Asn Ile Thr Phe
 35 40 45
 Leu Ser Ile Asn Met Lys Asn Val Leu Gln Trp Thr Pro Pro Glu
 50 55 60
 Gly Leu Gln Gly Val Lys Val Thr Tyr Thr Val Gln Tyr Phe Ile
 65 70 75
 Tyr Gly Gln Lys Lys Trp Leu Asn Lys Ser Glu Cys Arg Asn Ile
 80 85 90
 Asn Arg Thr Tyr Cys Asp Leu Ser Ala Glu Thr Ser Asp Tyr Glu
 95 100 105
 His Gln Tyr Tyr Ala Lys Val Lys Ala Ile Trp Gly Thr Lys Cys
 110 115 120
 Ser Lys Trp Ala Glu Ser Gly Arg Phe Tyr Pro Phe Leu Glu Thr
 125 130 135
 Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val Ala Leu Thr Thr Asp Glu Lys Ser
 140 145 150
 Ile Ser Val Val Leu Thr Ala Pro Glu Lys Trp Lys Arg Asn Pro
 155 160 165

Glu Asp Leu Pro Val Ser Met Gln Gln Ile Tyr Ser Asn Leu Lys
 170 175 180
 Tyr Asn Val Ser Val Leu Asn Thr Lys Ser Asn Arg Thr Trp Ser
 185 190 195
 Gln Cys Val Thr Asn His Thr Leu Val Leu Thr Trp Leu Glu Pro
 200 205 210
 Asn Thr Leu Tyr Cys Val His Val Glu Ser Phe Val Pro Gly Pro
 215 220 225
 Pro Arg Arg Ala Gln Pro Ser Glu Lys Gln Cys Ala Arg Thr Leu
 230 235 240
 Lys Asp Gln Ser Ser Glu Phe Lys Ala Lys Ile Ile Phe Trp Tyr
 245 250 255
 Val Leu Pro Ile Ser Ile Thr Val Phe Leu Phe Ser Val Met Gly
 260 265 270
 Tyr Ser Ile Tyr Arg Tyr Ile His Val Gly Lys Glu Lys His Pro
 275 280 285
 Ala Asn Leu Ile Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Phe Asp Lys Arg Phe
 290 295 300
 Phe Val Pro Ala Glu Lys Ile Val Ile Asn Phe Ile Thr Leu Asn
 305 310 315
 Ile Ser Asp Asp Ser Lys Ile Ser His Gln Asp Met Ser Leu Leu
 320 325 330
 Gly Lys Ser Ser Asp Val Ser Ser Leu Asn Asp Pro Gln Pro Ser
 335 340 345
 Gly Asn Leu Arg Pro Pro Gln Glu Glu Glu Glu Val Lys His Leu
 350 355 360
 Gly Tyr Ala Ser His Leu Met Glu Ile Phe Cys Asp Ser Glu Glu
 365 370 375
 Asn Thr Glu Gly Thr Ser Leu Thr Gln Gln Glu Ser Leu Ser Arg
 380 385 390
 Thr Ile Pro Pro Asp Lys Thr Val Ile Glu Tyr Glu Tyr Asp Val
 395 400 405
 Arg Thr Thr Asp Ile Cys Ala Gly Pro Glu Glu Gln Glu Leu Ser
 410 415 420
 Leu Gln Glu Glu Val Ser Thr Gln Gly Thr Leu Leu Glu Ser Gln

425 430 435
 Ala Ala Leu Ala Val Leu Gly Pro Gln Thr Leu Gln Tyr Ser Tyr
 440 445 450
 Thr Pro Gln Leu Gln Asp Leu Asp Pro Leu Ala Gln Glu His Thr
 455 460 465
 Asp Ser Glu Glu Gly Pro Glu Glu Glu Pro Ser Thr Thr Leu Val
 470 475 480
 Asp Trp Asp Pro Gln Thr Gly Arg Leu Cys Ile Pro Ser Leu Ser
 485 490 495
 Ser Phe Asp Gln Asp Ser Glu Gly Cys Glu Pro Ser Glu Gly Asp
 500 505 510
 Gly Leu Gly Glu Glu Gly Leu Leu Ser Arg Leu Tyr Glu Glu Pro
 515 520 525
 Ala Pro Asp Arg Pro Pro Gly Glu Asn Glu Thr Tyr Leu Met Gln
 530 535 540
 Phe Met Glu Glu Trp Gly Leu Tyr Val Gln Met Glu Asn
 545 550

<210> 86
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 86
 Met Ala Ala Ala Arg Leu Cys Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ser Thr
 1 5 10 15
 Cys Val Ala Leu Leu Leu Gln Pro Leu Leu Gly Ala Gln Gly Ala
 20 25 30
 Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 35 40 45
 Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu
 50 55 60
 Thr Arg Pro Arg Tyr Gly Lys Arg His Lys Glu Asp Thr Leu Ala
 65 70 75
 Phe Ser Glu Trp Gly Ser Pro His Ala Ala Val Pro Arg Glu Leu
 80 85 90
 Ser Pro Leu Asp Leu
 95

<210> 87
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 87

```

Met Gly Pro Pro Ser Ala Pro Pro Cys Arg Leu His Val Pro Trp
  1                    5                10                15

Lys Glu Val Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro
                    20                25                30

Pro Thr Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val
                    35                40                45

Ala Glu Gly Lys Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln
                    50                55                60

Asn Arg Ile Gly Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly
                    65                70                75

Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr
                    80                85                90

Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala
                    95                100               105

Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr
                    110               115               120

Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr
                    125               130               135

Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser
                    140               145               150

Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe
                    155               160               165

Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val
                    170               175               180

Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn
                    185               190               195

Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn Asp Ala
                    200               205               210

Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn Arg
                    215               220               225

Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Gly Pro
    
```

	230		235		240
Thr Ile Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu					
	245		250		255
Asn Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser					
	260		265		270
Trp Phe Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe					
	275		280		285
Ile Pro Asn Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln					
	290		295		300
Ala His Asn Ser Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met					
	305		310		315
Ile Thr Val Ser Gly Ser Ala Pro Val Leu Ser Ala Val Ala Thr					
	320		325		330
Val Gly Ile Thr Ile Gly Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile					
	335		340		

<210> 88
 <211> 987
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 88

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

Asp Thr Ala Thr Ala Leu Thr Pro Ala Trp Met Glu Asn Pro Tyr
 125 130 135

Ile Lys Val Asp Thr Val Ala Ala Glu His Leu Thr Arg Lys Arg
 140 145 150

Pro Gly Ala Glu Ala Thr Gly Lys Val Asn Val Lys Thr Leu Arg
 155 160 165

Leu Gly Pro Leu Ser Lys Ala Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp
 170 175 180

Gln Gly Ala Cys Met Ala Leu Leu Ser Leu His Leu Phe Tyr Lys
 185 190 195

Lys Cys Ala Gln Leu Thr Val Asn Leu Thr Arg Phe Pro Glu Thr
 200 205 210

Val Pro Arg Glu Leu Val Val Pro Val Ala Gly Ser Cys Val Val
 215 220 225

Asp Ala Val Pro Ala Pro Gly Pro Ser Pro Ser Leu Tyr Cys Arg
 230 235 240

Glu Asp Gly Gln Trp Ala Glu Gln Pro Val Thr Gly Cys Ser Cys
 245 250 255

Ala Pro Gly Phe Glu Ala Ala Glu Gly Asn Thr Lys Cys Arg Ala
 260 265 270

Cys Ala Gln Gly Thr Phe Lys Pro Leu Ser Gly Glu Gly Ser Cys
 275 280 285

Gln Pro Cys Pro Ala Asn Ser His Ser Asn Thr Ile Gly Ser Ala
 290 295 300

Val Cys Gln Cys Arg Val Gly Tyr Phe Arg Ala Arg Thr Asp Pro
 305 310 315

Arg Gly Ala Pro Cys Thr Thr Pro Pro Ser Ala Pro Arg Ser Val
 320 325 330

Val Ser Arg Leu Asn Gly Ser Ser Leu His Leu Glu Trp Ser Ala
 335 340 345

Pro Leu Glu Ser Gly Gly Arg Glu Asp Leu Thr Tyr Ala Leu Arg
 350 355 360

Cys Arg Glu Cys Arg Pro Gly Gly Ser Cys Ala Pro Cys Gly Gly
 365 370 375

Asp Leu Thr Phe Asp Pro Gly Pro Arg Asp Leu Val Glu Pro Trp

	380		385		390
Val Val Val Arg Gly Leu Arg Pro Asp Phe Thr Tyr Thr Phe Glu					
	395		400		405
Val Thr Ala Leu Asn Gly Val Ser Ser Leu Ala Thr Gly Pro Val					
	410		415		420
Pro Phe Glu Pro Val Asn Val Thr Thr Asp Arg Glu Val Pro Pro					
	425		430		435
Ala Val Ser Asp Ile Arg Val Thr Arg Ser Ser Pro Ser Ser Leu					
	440		445		450
Ser Leu Ala Trp Ala Val Pro Arg Ala Pro Ser Gly Ala Val Leu					
	455		460		465
Asp Tyr Glu Val Lys Tyr His Glu Lys Gly Ala Glu Gly Pro Ser					
	470		475		480
Ser Val Arg Phe Leu Lys Thr Ser Glu Asn Arg Ala Glu Leu Arg					
	485		490		495
Gly Leu Lys Arg Gly Ala Ser Tyr Leu Val Gln Val Arg Ala Arg					
	500		505		510
Ser Glu Ala Gly Tyr Gly Pro Phe Gly Gln Glu His His Ser Gln					
	515		520		525
Thr Gln Leu Asp Glu Ser Glu Gly Trp Arg Glu Gln Leu Ala Leu					
	530		535		540
Ile Ala Gly Thr Ala Val Val Gly Val Val Leu Val Leu Val Val					
	545		550		555
Ile Val Val Ala Val Leu Cys Leu Arg Lys Gln Ser Asn Gly Arg					
	560		565		570
Glu Ala Glu Tyr Ser Asp Lys His Gly Gln Tyr Leu Ile Gly His					
	575		580		585
Gly Thr Lys Val Tyr Ile Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn					
	590		595		600
Glu Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Val Ser Tyr Val					
	605		610		615
Lys Ile Glu Glu Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys					
	620		625		630
Arg Gly Arg Leu Lys Ala Pro Gly Lys Lys Glu Ser Cys Val Ala					
	635		640		645

Ile Lys Thr Leu Lys Gly Gly Tyr Thr Glu Arg Gln Arg Arg Glu
650 655 660

Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe Glu His Pro Asn
665 670 675

Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Val Thr Asn Ser Met Pro Val Met
680 685 690

Ile Leu Thr Glu Phe Met Glu Asn Gly Ala Leu Asp Ser Phe Leu
695 700 705

Arg Leu Asn Asp Gly Gln Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met
710 715 720

Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met Arg Tyr Leu Ala Glu Met Ser
725 730 735

Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser
740 745 750

Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Phe Leu
755 760 765

Glu Glu Asn Ser Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ser Leu Gly Gly
770 775 780

Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Phe Arg
785 790 795

Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Ala Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met
800 805 810

Trp Glu Val Met Ser Phe Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Ser
815 820 825

Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro
830 835 840

Pro Pro Pro Asp Cys Pro Thr Ser Leu His Gln Leu Met Leu Asp
845 850 855

Cys Trp Gln Lys Asp Arg Asn Ala Arg Pro Arg Phe Pro Gln Val
860 865 870

Val Ser Ala Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn Pro Ala Ser Leu Lys
875 880 885

Ile Val Ala Arg Glu Asn Gly Gly Ala Ser His Pro Leu Leu Asp
890 895 900

Gln Arg Gln Pro His Tyr Ser Ala Phe Gly Ser Val Gly Glu Trp

Glu Val Lys Val Lys Gly Val Val Phe Leu Tyr Arg Glu Gly Ser
 155 160 165
 Ala Arg Tyr Ala Phe Ser Phe Ser Gly Ala Gln Glu Ala Cys Ala
 170 175 180
 Arg Ile Gly Ala His Ile Ala Thr Pro Glu Gln Leu Tyr Ala Ala
 185 190 195
 Tyr Leu Gly Gly Tyr Glu Gln Cys Asp Ala Gly Trp Leu Ser Asp
 200 205 210
 Gln Thr Val Arg Tyr Pro Ile Gln Thr Pro Arg Glu Ala Cys Tyr
 215 220 225
 Gly Asp Met Asp Gly Phe Pro Gly Val Arg Asn Tyr Gly Val Val
 230 235 240
 Asp Pro Asp Asp Leu Tyr Asp Val Tyr Cys Tyr Ala Glu Asp Leu
 245 250 255
 Asn Gly Glu Leu Phe Leu Gly Asp Pro Pro Glu Lys Leu Thr Leu
 260 265 270
 Glu Glu Ala Arg Ala Tyr Cys Gln Glu Arg Gly Ala Glu Ile Ala
 275 280 285
 Thr Thr Gly Gln Leu Tyr Ala Ala Trp Asp Gly Gly Leu Asp His
 290 295 300
 Cys Ser Pro Gly Trp Leu Ala Asp Gly Ser Val Arg Tyr Pro Ile
 305 310 315
 Val Thr Pro Ser Gln Arg Cys Gly Gly Gly Leu Pro Gly Val Lys
 320 325 330
 Thr Leu Phe Leu Phe Pro Asn Gln Thr Gly Phe Pro Asn Lys His
 335 340 345
 Ser Arg Phe Asn Val Tyr Cys Phe Arg Asp Ser Ala Gln Pro Ser
 350 355 360
 Ala Ile Pro Glu Ala Ser Asn Pro Ala Ser Asn Pro Ala Ser Asp
 365 370 375
 Gly Leu Glu Ala Ile Val Thr Val Thr Glu Thr Leu Glu Glu Leu
 380 385 390
 Gln Leu Pro Gln Glu Ala Thr Glu Ser Glu Ser Arg Gly Ala Ile
 395 400 405
 Tyr Ser Ile Pro Ile Met Glu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr

410	415	420
Pro Glu Asp Pro Ala Glu Ala Pro Arg Thr Leu Leu Glu Phe Glu		
425	430	435
Thr Gln Ser Met Val Pro Pro Thr Gly Phe Ser Glu Glu Glu Gly		
440	445	450
Lys Ala Leu Glu Glu Glu Glu Lys Tyr Glu Asp Glu Glu Glu Lys		
455	460	465
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Asp Glu Ala Leu Trp		
470	475	480
Ala Trp Pro Ser Glu Leu Ser Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Leu		
485	490	495
Pro Thr Glu Pro Ala Ala Gln Glu Lys Ser Leu Ser Gln Ala Pro		
500	505	510
Ala Arg Ala Val Leu Gln Pro Gly Ala Ser Pro Leu Pro Asp Gly		
515	520	525
Glu Ser Glu Ala Ser Arg Pro Pro Arg Val His Gly Pro Pro Thr		
530	535	540
Glu Thr Leu Pro Thr Pro Arg Glu Arg Asn Leu Ala Ser Pro Ser		
545	550	555
Pro Ser Thr Leu Val Glu Ala Arg Glu Val Gly Glu Ala Thr Gly		
560	565	570
Gly Pro Glu Leu Ser Gly Val Pro Arg Gly Glu Ser Glu Glu Thr		
575	580	585
Gly Ser Ser Glu Gly Ala Pro Ser Leu Leu Pro Ala Thr Arg Ala		
590	595	600
Pro Glu Gly Thr Arg Glu Leu Glu Ala Pro Ser Glu Asp Asn Ser		
605	610	615
Gly Arg Thr Ala Pro Ala Gly Thr Ser Val Gln Ala Gln Pro Val		
620	625	630
Leu Pro Thr Asp Ser Ala Ser Arg Gly Gly Val Ala Val Val Pro		
635	640	645
Ala Ser Gly Asp Cys Val Pro Ser Pro Cys His Asn Gly Gly Thr		
650	655	660
Cys Leu Glu Glu Glu Glu Gly Val Arg Cys Leu Cys Leu Pro Gly		
665	670	675

Tyr Gly Gly Asp Leu Cys Asp Val Gly Leu Arg Phe Cys Asn Pro
 680 685 690
 Gly Trp Asp Ala Phe Gln Gly Ala Cys Tyr Lys His Phe Ser Thr
 695 700 705
 Arg Arg Ser Trp Glu Glu Ala Glu Thr Gln Cys Arg Met Tyr Gly
 710 715 720
 Ala His Leu Ala Ser Ile Ser Thr Pro Glu Glu Gln Asp Phe Ile
 725 730 735
 Asn Asn Arg Tyr Arg Glu Tyr Gln Trp Ile Gly Leu Asn Asp Arg
 740 745 750
 Thr Ile Glu Gly Asp Phe Leu Trp Ser Asp Gly Val Pro Leu Leu
 755 760 765
 Tyr Glu Asn Trp Asn Pro Gly Gln Pro Asp Ser Tyr Phe Leu Ser
 770 775 780
 Gly Glu Asn Cys Val Val Met Val Trp His Asp Gln Gly Gln Trp
 785 790 795
 Ser Asp Val Pro Cys Asn Tyr His Leu Ser Tyr Thr Cys Lys Met
 800 805 810
 Gly Leu Val Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Pro Leu Ala Gln
 815 820 825
 Val Phe Gly Arg Pro Arg Leu Arg Tyr Glu Val Asp Thr Val Leu
 830 835 840
 Arg Tyr Arg Cys Arg Glu Gly Leu Ala Gln Arg Asn Leu Pro Leu
 845 850 855
 Ile Arg Cys Gln Glu Asn Gly Arg Trp Glu Ala Pro Gln Ile Ser
 860 865 870
 Cys Val Pro Arg Arg Pro Ala Arg Ala Leu His Pro Glu Glu Asp
 875 880 885
 Pro Glu Gly Arg Gln Gly Arg Leu Leu Gly Arg Trp Lys Ala Leu
 890 895 900
 Leu Ile Pro Pro Ser Ser Pro Met Pro Gly Pro
 905 910

<210> 90
 <211> 671
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 90

```

Met Ala Gln Leu Phe Leu Pro Leu Leu Ala Ala Leu Val Leu Ala
  1                5                10                15

Gln Ala Pro Ala Ala Leu Ala Asp Val Leu Glu Gly Asp Ser Ser
                20                25                30

Glu Asp Arg Ala Phe Arg Val Arg Ile Ala Gly Asp Ala Pro Leu
                35                40                45

Gln Gly Val Leu Gly Gly Ala Leu Thr Ile Pro Cys His Val His
                50                55                60

Tyr Leu Arg Pro Pro Pro Ser Arg Arg Ala Val Leu Gly Ser Pro
                65                70                75

Arg Val Lys Trp Thr Phe Leu Ser Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val
                80                85                90

Leu Val Ala Arg Gly Val Arg Val Lys Val Asn Glu Ala Tyr Arg
                95                100               105

Phe Arg Val Ala Leu Pro Ala Tyr Pro Ala Ser Leu Thr Asp Val
                110               115                120

Ser Leu Ala Leu Ser Glu Leu Arg Pro Asn Asp Ser Gly Ile Tyr
                125               130                135

Arg Cys Glu Val Gln His Gly Ile Asp Asp Ser Ser Asp Ala Val
                140               145                150

Glu Val Lys Val Lys Gly Val Val Phe Leu Tyr Arg Glu Gly Ser
                155               160                165

Ala Arg Tyr Ala Phe Ser Phe Ser Gly Ala Gln Glu Ala Cys Ala
                170               175                180

Arg Ile Gly Ala His Ile Ala Thr Pro Glu Gln Leu Tyr Ala Ala
                185               190                195

Tyr Leu Gly Gly Tyr Glu Gln Cys Asp Ala Gly Trp Leu Ser Asp
                200               205                210

Gln Thr Val Arg Tyr Pro Ile Gln Thr Pro Arg Glu Ala Cys Tyr
                215               220                225

Gly Asp Met Asp Gly Phe Pro Gly Val Arg Asn Tyr Gly Val Val
                230               235                240

Asp Pro Asp Asp Leu Tyr Asp Val Tyr Cys Tyr Ala Glu Asp Leu

```

	245		250		255
Asn Gly Glu Leu Phe Leu Gly Asp Pro Pro Glu Lys Leu Thr Leu	260		265		270
Glu Glu Ala Arg Ala Tyr Cys Gln Glu Arg Gly Ala Glu Ile Ala	275		280		285
Thr Thr Gly Gln Leu Tyr Ala Ala Trp Asp Gly Gly Leu Asp His	290		295		300
Cys Ser Pro Gly Trp Leu Ala Asp Gly Ser Val Arg Tyr Pro Ile	305		310		315
Val Thr Pro Ser Gln Arg Cys Gly Gly Gly Leu Pro Gly Val Lys	320		325		330
Thr Leu Phe Leu Phe Pro Asn Gln Thr Gly Phe Pro Asn Lys His	335		340		345
Ser Arg Phe Asn Val Tyr Cys Phe Arg Asp Ser Ala Gln Pro Ser	350		355		360
Ala Ile Pro Glu Ala Ser Asn Pro Ala Ser Asn Pro Ala Ser Asp	365		370		375
Gly Leu Glu Ala Ile Val Thr Val Thr Glu Thr Leu Glu Glu Leu	380		385		390
Gln Leu Pro Gln Glu Ala Thr Glu Ser Glu Ser Arg Gly Ala Ile	395		400		405
Tyr Ser Ile Pro Ile Met Glu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr	410		415		420
Pro Glu Asp Pro Ala Glu Ala Pro Arg Thr Leu Leu Glu Phe Glu	425		430		435
Thr Gln Ser Met Val Pro Pro Thr Gly Phe Ser Glu Glu Glu Gly	440		445		450
Lys Ala Leu Glu Glu Glu Glu Lys Tyr Glu Asp Glu Glu Glu Lys	455		460		465
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Asp Glu Ala Leu Trp	470		475		480
Ala Trp Pro Ser Glu Leu Ser Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Leu	485		490		495
Pro Thr Glu Pro Ala Ala Gln Glu Glu Ser Leu Ser Gln Ala Pro	500		505		510

Ala Arg Ala Val Leu Gln Pro Gly Ala Ser Pro Leu Pro Asp Gly
 515 520 525

Glu Ser Glu Ala Ser Arg Pro Pro Arg Val His Gly Pro Pro Thr
 530 535 540

Glu Thr Leu Pro Thr Pro Arg Glu Arg Asn Leu Ala Ser Pro Ser
 545 550 555

Pro Ser Thr Leu Val Glu Ala Arg Glu Val Gly Glu Ala Thr Gly
 560 565 570

Gly Pro Glu Leu Ser Gly Val Pro Arg Gly Glu Ser Glu Glu Thr
 575 580 585

Gly Ser Ser Glu Gly Ala Pro Ser Leu Leu Pro Ala Thr Arg Ala
 590 595 600

Pro Glu Gly Thr Arg Glu Leu Glu Ala Pro Ser Glu Asp Asn Ser
 605 610 615

Gly Arg Thr Ala Pro Ala Gly Thr Ser Val Gln Ala Gln Pro Val
 620 625 630

Leu Pro Thr Asp Ser Ala Ser Arg Gly Gly Val Ala Val Val Pro
 635 640 645

Ala Ser Gly Asn Ser Ala Gln Gly Ser Thr Ala Leu Ser Ile Leu
 650 655 660

Leu Leu Phe Phe Pro Leu Gln Leu Trp Val Thr
 665 670

<210> 91
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 91
 Met Ala Val Arg Gln Trp Val Ile Ala Leu Ala Leu Ala Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Val Val Asp Arg Glu Val Pro Val Ala Ala Gly Lys Leu Pro
 20 25 30

Phe Ser Arg Met Pro Ile Cys Glu His Met Val Glu Ser Pro Thr
 35 40 45

Cys Ser Gln Met Ser Asn Leu Val Cys Gly Thr Asp Gly Leu Thr
 50 55 60

Tyr Thr Asn Glu Cys Gln Leu Cys Leu Ala Arg Ile Lys Thr Lys

	65		70		75
Gln Asp Ile Gln Ile Met Lys Asp Gly Lys Cys					
	80		85		
<210> 92					
<211> 459					
<212> PRT					
<213> Homo Sapien					
<400> 92					
Met Ala Pro Leu Cys Pro Ser Pro Trp Leu Pro Leu Leu Ile Pro					
1	5		10		15
Ala Pro Ala Pro Gly Leu Thr Val Gln Leu Leu Leu Ser Leu Leu					
	20		25		30
Leu Leu Val Pro Val His Pro Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu					
	35		40		45
Asp Ser Pro Leu Gly Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu					
	50		55		60
Gly Glu Glu Asp Leu Pro Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu					
	65		70		75
Asp Pro Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro					
	80		85		90
Gly Glu Glu Asp Leu Pro Glu Val Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu					
	95		100		105
Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp Leu Pro Thr Val Glu Ala Pro Gly					
	110		115		120
Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn Ala His Arg Asp Lys Glu Gly					
	125		130		135
Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly Gly Asp Pro Pro Trp Pro					
	140		145		150
Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe Gln Ser Pro Val Asp					
	155		160		165
Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala Leu Arg Pro Leu					
	170		175		180
Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu Leu Arg Leu					
	185		190		195
Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro Gly Leu					
	200		205		210

Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Leu
 215 220 225
 His Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr
 230 235 240
 Val Glu Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu
 245 250 255
 Ser Thr Ala Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly
 260 265 270
 Gly Leu Ala Val Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu
 275 280 285
 Asn Ser Ala Tyr Glu Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala
 290 295 300
 Glu Glu Gly Ser Glu Thr Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala
 305 310 315
 Leu Leu Pro Ser Asp Phe Ser Arg Tyr Phe Arg Tyr Glu Gly Ser
 320 325 330
 Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe
 335 340 345
 Asn Gln Thr Val Met Leu Ser Ala Lys Gln Leu His Thr Leu Ser
 350 355 360
 Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp Ser Arg Leu Gln Leu Asn Phe
 365 370 375
 Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg Val Ile Glu Ala Ser Phe
 380 385 390
 Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala Ala Glu Pro Val Gln
 395 400 405
 Leu Asn Ser Cys Leu Ala Ala Gly Asp Ile Leu Ala Leu Val Phe
 410 415 420
 Gly Leu Leu Phe Ala Val Thr Ser Val Ala Phe Leu Val Gln Met
 425 430 435
 Arg Arg Gln His Arg Arg Gly Thr Lys Gly Gly Val Ser Tyr Arg
 440 445 450
 Pro Ala Glu Val Ala Glu Thr Gly Ala
 455

<210> 93
 <211> 375
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 93

```

Met Asp Ala Leu Gln Leu Ala Asn Ser Ala Phe Ala Val Asp Leu
  1           5           10           15

Phe Lys Gln Leu Cys Glu Lys Glu Pro Leu Gly Asn Val Leu Phe
           20           25           30

Ser Pro Ile Cys Leu Ser Thr Ser Leu Ser Leu Ala Gln Val Gly
           35           40           45

Ala Lys Gly Asp Thr Ala Asn Glu Ile Gly Gln Val Leu His Phe
           50           55           60

Glu Asn Val Lys Asp Val Pro Phe Gly Phe Gln Thr Val Thr Ser
           65           70           75

Asp Val Asn Lys Leu Ser Ser Phe Tyr Ser Leu Lys Leu Ile Lys
           80           85           90

Arg Leu Tyr Val Asp Lys Ser Leu Asn Leu Ser Thr Glu Phe Ile
           95           100          105

Ser Ser Thr Lys Arg Pro Tyr Ala Lys Glu Leu Glu Thr Val Asp
           110          115          120

Phe Lys Asp Lys Leu Glu Glu Thr Lys Gly Gln Ile Asn Asn Ser
           125          130          135

Ile Lys Asp Leu Thr Asp Gly His Phe Glu Asn Ile Leu Ala Asp
           140          145          150

Asn Ser Val Asn Asp Gln Thr Lys Ile Leu Val Val Asn Ala Ala
           155          160          165

Tyr Phe Val Gly Lys Trp Met Lys Lys Phe Ser Glu Ser Glu Thr
           170          175          180

Lys Glu Cys Pro Phe Arg Val Asn Lys Thr Asp Thr Lys Pro Val
           185          190          195

Gln Met Met Asn Met Glu Ala Thr Phe Cys Met Gly Asn Ile Asp
           200          205          210

Ser Ile Asn Cys Lys Ile Ile Glu Leu Pro Phe Gln Asn Lys His
           215          220          225

Leu Ser Met Phe Ile Leu Leu Pro Lys Asp Val Glu Asp Glu Ser
    
```

```

                230                235                240
Thr Gly Leu Glu Lys Ile Glu Lys Gln Leu Asn Ser Glu Ser Leu
                245                250                255

Ser Gln Trp Thr Asn Pro Ser Thr Met Ala Asn Ala Lys Val Lys
                260                265                270

Leu Ser Ile Pro Lys Phe Lys Val Glu Lys Met Ile Asp Pro Lys
                275                280                285

Ala Cys Leu Glu Asn Leu Gly Leu Lys His Ile Phe Ser Glu Asp
                290                295                300

Thr Ser Asp Phe Ser Gly Met Ser Glu Thr Lys Gly Val Ala Leu
                305                310                315

Ser Asn Val Ile His Lys Val Cys Leu Glu Ile Thr Glu Asp Gly
                320                325                330

Gly Asp Ser Ile Glu Val Pro Gly Ala Arg Ile Leu Gln His Lys
                335                340                345

Asp Glu Leu Asn Ala Asp His Pro Phe Ile Tyr Ile Ile Arg His
                350                355                360

Asn Lys Thr Arg Asn Ile Ile Phe Phe Gly Lys Phe Cys Ser Pro
                365                370                375

```

<210> 94

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 94

```

Met Asp Arg His Ser Ser Tyr Ile Phe Ile Trp Leu Gln Leu Glu
  1                5                10                15

Leu Cys Ala Met Ala Val Leu Leu Thr Lys Gly Glu Ile Arg Cys
                20                25                30

Tyr Cys Asp Ala Ala His Cys Val Ala Thr Gly Tyr Met Cys Lys
                35                40                45

Ser Glu Leu Ser Ala Cys Phe Ser Arg Leu Leu Asp Pro Gln Asn
                50                55                60

Ser Asn Ser Pro Leu Thr His Gly Cys Leu Asp Ser Leu Ala Ser
                65                70                75

Thr Thr Asp Ile Cys Gln Ala Lys Gln Ala Arg Asn His Ser Gly
                80                85                90

```

Thr Thr Ile Pro Thr Leu Glu Cys Cys His Glu Asp Met Cys Asn
 95 100 105

Tyr Arg Gly Leu His Asp Val Leu Ser Pro Pro Arg Gly Glu Ala
 110 115 120

Ser Gly Gln Gly Asn Arg Tyr Gln His Asp Gly Ser Arg Asn Leu
 125 130 135

Ile Thr Lys Val Gln Glu Leu Thr Ser Ser Lys Glu Leu Trp Phe
 140 145 150

Arg Ala Ala Val Ile Ala Val Pro Ile Ala Gly Gly Leu Ile Leu
 155 160 165

Val Leu Leu Ile Met Leu Ala Leu Arg Met Leu Arg Ser Glu Asn
 170 175 180

Lys Arg Leu Gln Asp Gln Arg Gln Gln Met Leu Ser Arg Leu His
 185 190 195

Tyr Ser Phe His Gly His His Ser Lys Lys Gly Gln Val Ala Lys
 200 205 210

Leu Asp Leu Glu Cys Met Val Pro Val Ser Gly His Glu Asn Cys
 215 220 225

Cys Leu Thr Cys Asp Lys Met Arg Gln Ala Asp Leu Ser Asn Asp
 230 235 240

Lys Ile Leu Ser Leu Val His Trp Gly Met Tyr Ser Gly His Gly
 245 250 255

Lys Leu Glu Phe Val
 260

<210> 95

<211> 1095

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 95

Met Arg Asn Arg Arg Asn Asp Thr Leu Asp Ser Thr Arg Thr Leu
 1 5 10 15

Tyr Ser Ser Ala Ser Arg Ser Thr Asp Leu Ser Tyr Ser Glu Ser
 20 25 30

Asp Leu Val Asn Phe Ile Gln Ala Asn Phe Lys Lys Arg Glu Cys
 35 40 45

Val Phe Phe Thr Lys Asp Ser Lys Ala Thr Glu Asn Val Cys Lys

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

Pro Cys Val Val Val Glu Gly Ser Gly Arg Ile Ala Asp Val Ile
 320 325 330

Ala Ser Leu Val Glu Val Glu Asp Ala Pro Thr Ser Ser Ala Val
 335 340 345

Lys Glu Lys Leu Val Arg Phe Leu Pro Arg Thr Val Ser Arg Leu
 350 355 360

Ser Glu Glu Glu Thr Glu Ser Trp Ile Lys Trp Leu Lys Glu Ile
 365 370 375

Leu Glu Cys Ser His Leu Leu Thr Val Ile Lys Met Glu Glu Ala
 380 385 390

Gly Asp Glu Ile Val Ser Asn Ala Ile Ser Tyr Ala Leu Tyr Lys
 395 400 405

Ala Phe Ser Thr Ser Glu Gln Asp Lys Asp Asn Trp Asn Gly Gln
 410 415 420

Leu Lys Leu Leu Leu Glu Trp Asn Gln Leu Asp Leu Ala Asn Asp
 425 430 435

Glu Ile Phe Thr Asn Asp Arg Arg Trp Glu Ser Ala Asp Leu Gln
 440 445 450

Glu Val Met Phe Thr Ala Leu Ile Lys Asp Arg Pro Lys Phe Val
 455 460 465

Arg Leu Phe Leu Glu Asn Gly Leu Asn Leu Arg Lys Phe Leu Thr
 470 475 480

His Asp Val Leu Thr Glu Leu Phe Ser Asn His Phe Ser Thr Leu
 485 490 495

Val Tyr Arg Asn Leu Gln Ile Ala Lys Asn Ser Tyr Asn Asp Ala
 500 505 510

Leu Leu Thr Phe Val Trp Lys Leu Val Ala Asn Phe Arg Arg Gly
 515 520 525

Phe Arg Lys Glu Asp Arg Asn Gly Arg Asp Glu Met Asp Ile Glu
 530 535 540

Leu His Asp Val Ser Pro Ile Thr Arg His Pro Leu Gln Ala Leu
 545 550 555

Phe Ile Trp Ala Ile Leu Gln Asn Lys Lys Glu Leu Ser Lys Val
 560 565 570

Ile Trp Glu Gln Thr Arg Gly Cys Thr Leu Ala Ala Leu Gly Ala

	575		580		585
Ser Lys Leu Leu Lys Thr Leu Ala Lys Val Lys Asn Asp Ile Asn	590		595		600
Ala Ala Gly Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asn Glu Tyr Glu Thr Arg	605		610		615
Ala Val Glu Leu Phe Thr Glu Cys Tyr Ser Ser Asp Glu Asp Leu	620		625		630
Ala Glu Gln Leu Leu Val Tyr Ser Cys Glu Ala Trp Gly Gly Ser	635		640		645
Asn Cys Leu Glu Leu Ala Val Glu Ala Thr Asp Gln His Phe Thr	650		655		660
Ala Gln Pro Gly Val Gln Asn Phe Leu Ser Lys Gln Trp Tyr Gly	665		670		675
Glu Ile Ser Arg Asp Thr Lys Asn Trp Lys Ile Ile Leu Cys Leu	680		685		690
Phe Ile Ile Pro Leu Val Gly Cys Gly Phe Val Ser Phe Arg Lys	695		700		705
Lys Pro Val Asp Lys His Lys Lys Leu Leu Trp Tyr Tyr Val Ala	710		715		720
Phe Phe Thr Ser Pro Phe Val Val Phe Ser Trp Asn Val Val Phe	725		730		735
Tyr Ile Ala Phe Leu Leu Leu Phe Ala Tyr Val Leu Leu Met Asp	740		745		750
Phe His Ser Val Pro His Pro Pro Glu Leu Val Leu Tyr Ser Leu	755		760		765
Val Phe Val Leu Phe Cys Asp Glu Val Arg Gln Trp Tyr Val Asn	770		775		780
Gly Val Asn Tyr Phe Thr Asp Leu Trp Asn Val Met Asp Thr Leu	785		790		795
Gly Leu Phe Tyr Phe Ile Ala Gly Ile Val Phe Arg Leu His Ser	800		805		810
Ser Asn Lys Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Arg Val Ile Phe Cys Leu	815		820		825
Asp Tyr Ile Ile Phe Thr Leu Arg Leu Ile His Ile Phe Thr Val	830		835		840

Ser Arg Asn Leu Gly Pro Lys Ile Ile Met Leu Gln Arg Met Leu
 845 850 855

Ile Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val Trp Met Val
 860 865 870

Ala Phe Gly Val Ala Arg Gln Gly Ile Leu Arg Gln Asn Glu Gln
 875 880 885

Arg Trp Arg Trp Ile Phe Arg Ser Val Ile Tyr Glu Pro Tyr Leu
 890 895 900

Ala Met Phe Gly Gln Val Pro Ser Asp Val Asp Gly Thr Thr Tyr
 905 910 915

Asp Phe Ala His Cys Thr Phe Thr Gly Asn Glu Ser Lys Pro Leu
 920 925 930

Cys Val Glu Leu Asp Glu His Asn Leu Pro Arg Phe Pro Glu Trp
 935 940 945

Ile Thr Ile Pro Leu Val Cys Ile Tyr Met Leu Ser Thr Asn Ile
 950 955 960

Leu Leu Val Asn Leu Leu Val Ala Met Phe Gly Tyr Thr Val Gly
 965 970 975

Thr Val Gln Glu Asn Asn Asp Gln Val Trp Lys Phe Gln Arg Tyr
 980 985 990

Phe Leu Val Gln Glu Tyr Cys Ser Arg Leu Asn Ile Pro Phe Pro
 995 1000 1005

Phe Ile Val Phe Ala Tyr Phe Tyr Met Val Val Lys Lys Cys Phe
 1010 1015 1020

Lys Cys Cys Cys Lys Glu Lys Asn Met Glu Ser Ser Val Cys Cys
 1025 1030 1035

Phe Lys Asn Glu Asp Asn Glu Thr Leu Ala Trp Glu Gly Val Met
 1040 1045 1050

Lys Glu Asn Tyr Leu Val Lys Ile Asn Thr Lys Ala Asn Asp Thr
 1055 1060 1065

Ser Glu Glu Met Arg His Arg Phe Arg Gln Leu Asp Thr Lys Leu
 1070 1075 1080

Asn Asp Leu Lys Gly Leu Leu Lys Glu Ile Ala Asn Lys Ile Lys
 1085 1090 1095

<210> 96
 <211> 1095
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 96

```

Met Arg Asn Arg Arg Asn Asp Thr Leu Asp Ser Thr Arg Thr Leu
 1           5           10           15

Tyr Ser Ser Ala Ser Arg Ser Thr Asp Leu Ser Tyr Ser Glu Ser
           20           25           30

Asp Leu Val Asn Phe Ile Gln Ala Asn Phe Lys Lys Arg Glu Cys
           35           40           45

Val Phe Phe Thr Lys Asp Ser Lys Ala Thr Glu Asn Val Cys Lys
           50           55           60

Cys Gly Tyr Ala Gln Ser Gln His Met Glu Gly Thr Gln Ile Asn
           65           70           75

Gln Ser Glu Lys Trp Asn Tyr Lys Lys His Thr Lys Glu Phe Pro
           80           85           90

Thr Asp Ala Phe Gly Asp Ile Gln Phe Glu Thr Leu Gly Lys Lys
           95           100          105

Gly Lys Tyr Ile Arg Leu Ser Cys Asp Thr Asp Ala Glu Ile Leu
           110          115          120

Tyr Glu Leu Leu Thr Gln His Trp His Leu Lys Thr Pro Asn Leu
           125          130          135

Val Ile Ser Val Thr Gly Gly Ala Lys Asn Phe Ala Leu Lys Pro
           140          145          150

Arg Met Arg Lys Ile Phe Ser Arg Leu Ile Tyr Ile Ala Gln Ser
           155          160          165

Lys Gly Ala Trp Ile Leu Thr Gly Gly Thr His Tyr Gly Leu Met
           170          175          180

Lys Tyr Ile Gly Glu Val Val Arg Asp Asn Thr Ile Ser Arg Ser
           185          190          195

Ser Glu Glu Asn Ile Val Ala Ile Gly Ile Ala Ala Trp Gly Met
           200          205          210

Val Ser Asn Arg Asp Thr Leu Ile Arg Asn Cys Asp Ala Glu Gly
           215          220          225

Tyr Phe Leu Ala Gln Tyr Leu Met Asp Asp Phe Thr Arg Asp Pro
    
```

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

Val Tyr Arg Asn Leu Gln Ile Ala Lys Asn Ser Tyr Asn Asp Ala
 500 505 510

Leu Leu Thr Phe Val Trp Lys Leu Val Ala Asn Phe Arg Arg Gly
 515 520 525

Phe Arg Lys Glu Asp Arg Asn Gly Arg Asp Glu Met Asp Ile Glu
 530 535 540

Leu His Asp Val Ser Pro Ile Thr Arg His Pro Leu Gln Ala Leu
 545 550 555

Phe Ile Trp Ala Ile Leu Gln Asn Lys Lys Glu Leu Ser Lys Val
 560 565 570

Ile Trp Glu Gln Thr Arg Gly Cys Thr Leu Ala Ala Leu Gly Ala
 575 580 585

Ser Lys Leu Leu Lys Thr Leu Ala Lys Val Lys Asn Asp Ile Asn
 590 595 600

Ala Ala Gly Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asn Glu Tyr Glu Thr Arg
 605 610 615

Ala Val Glu Leu Phe Thr Glu Cys Tyr Ser Ser Asp Glu Asp Leu
 620 625 630

Ala Glu Gln Leu Leu Val Tyr Ser Cys Glu Ala Trp Gly Gly Ser
 635 640 645

Asn Cys Leu Glu Leu Ala Val Glu Ala Thr Asp Gln His Phe Ile
 650 655 660

Ala Gln Pro Gly Val Gln Asn Phe Leu Ser Lys Gln Trp Tyr Gly
 665 670 675

Glu Ile Ser Arg Asp Thr Lys Asn Trp Lys Ile Ile Leu Cys Leu
 680 685 690

Phe Ile Ile Pro Leu Val Gly Cys Gly Phe Val Ser Phe Arg Lys
 695 700 705

Lys Pro Val Asp Lys His Lys Lys Leu Leu Trp Tyr Tyr Val Ala
 710 715 720

Phe Phe Thr Ser Pro Phe Val Val Phe Ser Trp Asn Val Val Phe
 725 730 735

Tyr Ile Ala Phe Leu Leu Leu Phe Ala Tyr Val Leu Leu Met Asp
 740 745 750

Phe His Ser Val Pro His Pro Pro Glu Leu Val Leu Tyr Ser Leu

	755		760		765
Val Phe Val Leu Phe Cys Asp Glu Val Arg Gln Trp Tyr Val Asn					
	770		775		780
Gly Val Asn Tyr Phe Thr Asp Leu Trp Asn Val Met Asp Thr Leu					
	785		790		795
Gly Leu Phe Tyr Phe Ile Ala Gly Ile Val Phe Arg Leu His Ser					
	800		805		810
Ser Asn Lys Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Arg Val Ile Phe Cys Leu					
	815		820		825
Asp Tyr Ile Ile Phe Thr Leu Arg Leu Ile His Ile Phe Thr Val					
	830		835		840
Ser Arg Asn Leu Gly Pro Lys Ile Ile Met Leu Gln Arg Met Leu					
	845		850		855
Ile Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val Trp Met Val					
	860		865		870
Ala Phe Gly Val Ala Arg Gln Gly Ile Leu Arg Gln Asn Glu Gln					
	875		880		885
Arg Trp Arg Trp Ile Phe Arg Ser Val Ile Tyr Glu Pro Tyr Leu					
	890		895		900
Ala Met Phe Gly Gln Val Pro Ser Asp Val Asp Gly Thr Thr Tyr					
	905		910		915
Asp Phe Ala His Cys Thr Phe Thr Gly Asn Glu Ser Lys Pro Leu					
	920		925		930
Cys Val Glu Leu Asp Glu His Asn Leu Pro Arg Phe Pro Glu Trp					
	935		940		945
Ile Thr Ile Pro Leu Val Cys Ile Tyr Met Leu Ser Thr Asn Ile					
	950		955		960
Leu Leu Val Asn Leu Leu Val Ala Met Phe Gly Tyr Thr Val Gly					
	965		970		975
Thr Val Gln Glu Asn Asn Asp Gln Val Trp Lys Phe Gln Arg Tyr					
	980		985		990
Phe Leu Val Gln Glu Tyr Cys Ser Arg Leu Asn Ile Pro Phe Pro					
	995		1000		1005
Phe Ile Val Phe Ala Tyr Phe Tyr Met Val Val Lys Lys Cys Phe					
	1010		1015		1020

Lys Cys Cys Cys Lys Glu Lys Asn Met Glu Ser Ser Val Cys Cys
 1025 1030 1035

Phe Lys Asn Glu Asp Asn Glu Thr Leu Ala Trp Glu Gly Val Met
 1040 1045 1050

Lys Glu Asn Tyr Leu Val Lys Ile Asn Thr Lys Ala Asn Asp Thr
 1055 1060 1065

Ser Glu Glu Met Arg His Arg Phe Arg Gln Leu Asp Thr Lys Leu
 1070 1075 1080

Asn Asp Leu Lys Gly Leu Leu Lys Glu Ile Ala Asn Lys Ile Lys
 1085 1090 1095

<210> 97

<211> 347

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 97

Arg Arg Gly Arg Gly Glu Val Leu Ala Val Glu Arg Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Thr Arg Ser Gly Trp Pro Ala Pro Ala Ala
 20 25 30

Gly Ala Asp Lys Lys Pro Ser Arg Cys Gly Ser Gly Arg Glu Gly
 35 40 45

Glu Gly Val Ser Glu Gly His Lys Ser Met Thr Gly Leu Tyr Glu
 50 55 60

Leu Val Trp Arg Val Leu His Ala Leu Leu Cys Leu His Arg Thr
 65 70 75

Leu Thr Ser Trp Leu Arg Val Arg Phe Gly Thr Trp Asn Trp Ile
 80 85 90

Trp Arg Arg Cys Cys Arg Ala Ala Ser Ala Ala Val Leu Ala Pro
 95 100 105

Leu Gly Phe Thr Leu Arg Lys Pro Pro Ala Val Gly Arg Asn Arg
 110 115 120

Arg His His Arg His Pro Arg Gly Gly Ser Cys Leu Ala Ala Ala
 125 130 135

His His Arg Met Arg Trp Arg Ala Asp Gly Arg Ser Leu Glu Lys
 140 145 150

Leu Pro Val His Met Gly Leu Val Ile Thr Glu Val Glu Gln Glu

155	160	165
Pro Ser Phe Ser Asp Ile Ala Ser Leu Val Val Trp Cys Met Ala		
170	175	180
Val Gly Ile Ser Tyr Ile Ser Val Tyr Asp His Gln Gly Ile Phe		
185	190	195
Lys Arg Asn Asn Ser Arg Leu Met Asp Glu Ile Leu Lys Gln Gln		
200	205	210
Gln Glu Leu Leu Gly Leu Asp Cys Ser Lys Tyr Ser Pro Glu Phe		
215	220	225
Ala Asn Ser Asn Asp Lys Asp Asp Gln Val Leu Asn Cys His Leu		
230	235	240
Ala Val Lys Val Leu Ser Pro Glu Asp Gly Lys Ala Asp Ile Val		
245	250	255
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Cys Gln Leu Val Ala Gln Lys Gln Arg		
260	265	270
Arg Pro Thr Asp Leu Asp Val Asp Thr Leu Ala Ser Leu Leu Ser		
275	280	285
Ser Asn Gly Cys Pro Asp Pro Asp Leu Val Leu Lys Phe Gly Pro		
290	295	300
Val Asp Ser Thr Leu Gly Phe Leu Pro Trp His Ile Arg Leu Thr		
305	310	315
Glu Ile Val Ser Leu Pro Ser His Leu Asn Ile Ser Tyr Glu Asp		
320	325	330
Phe Phe Ser Ala Leu Arg Gln Tyr Ala Ala Cys Glu Gln Arg Leu		
335	340	345

Gly Lys

<210> 98

<211> 293

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 98

Met Thr Gly Leu Tyr Glu Leu Val Trp Arg Val Leu His Ala Leu		
1	5	10
15		
Leu Cys Leu His Arg Thr Leu Thr Ser Trp Leu Arg Val Arg Phe		
20	25	30

Gly Thr Trp Asn Trp Ile Trp Arg Arg Cys Cys Arg Ala Ala Ser
 35 40 45

Ala Ala Val Leu Ala Pro Leu Gly Phe Thr Leu Arg Lys Pro Pro
 50 55 60

Ala Val Gly Arg Asn Arg Arg His His Arg His Pro Arg Gly Gly
 65 70 75

Ser Cys Leu Ala Ala Ala His His Arg Met Arg Trp Arg Ala Asp
 80 85 90

Gly Arg Ser Leu Glu Lys Leu Pro Val His Met Gly Leu Val Ile
 95 100 105

Thr Glu Val Glu Gln Glu Pro Ser Phe Ser Asp Ile Ala Ser Leu
 110 115 120

Val Val Trp Cys Met Ala Val Gly Ile Ser Tyr Ile Ser Val Tyr
 125 130 135

Asp His Gln Gly Ile Phe Lys Arg Asn Asn Ser Arg Leu Met Asp
 140 145 150

Glu Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Leu Leu Gly Leu Asp Cys Ser
 155 160 165

Lys Tyr Ser Pro Glu Phe Ala Asn Ser Asn Asp Lys Asp Asp Gln
 170 175 180

Val Leu Asn Cys His Leu Ala Val Lys Val Leu Ser Pro Glu Asp
 185 190 195

Gly Lys Ala Asp Ile Val Arg Ala Ala Gln Asp Phe Cys Gln Leu
 200 205 210

Val Ala Gln Lys Gln Lys Arg Pro Thr Asp Leu Asp Val Asp Thr
 215 220 225

Leu Ala Ser Leu Leu Ser Ser Asn Gly Cys Pro Asp Pro Asp Leu
 230 235 240

Val Leu Lys Phe Gly Pro Val Asp Ser Thr Leu Gly Phe Leu Pro
 245 250 255

Trp His Ile Arg Leu Thr Glu Ile Val Ser Leu Pro Ser His Leu
 260 265 270

Asn Ile Ser Tyr Glu Asp Phe Phe Ser Ala Leu Arg Gln Tyr Ala
 275 280 285

Ala Cys Glu Gln Arg Leu Gly Lys

290

<210> 99

<211> 553

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 99

```

Met Val Gln Arg Leu Trp Val Ser Arg Leu Leu Arg His Arg Lys
  1                5                10                15

Ala Gln Leu Leu Leu Val Asn Leu Leu Thr Phe Gly Leu Glu Val
                20                25                30

Cys Leu Ala Ala Gly Ile Thr Tyr Val Pro Pro Leu Leu Leu Glu
                35                40                45

Val Gly Val Glu Glu Lys Phe Met Thr Met Val Leu Gly Ile Gly
                50                55                60

Pro Val Leu Gly Leu Val Cys Val Pro Leu Leu Gly Ser Ala Ser
                65                70                75

Asp His Trp Arg Gly Arg Tyr Gly Arg Arg Arg Pro Phe Ile Trp
                80                85                90

Ala Leu Ser Leu Gly Ile Leu Leu Ser Leu Phe Leu Ile Pro Arg
                95                100                105

Ala Gly Trp Leu Ala Gly Leu Leu Cys Pro Asp Pro Arg Pro Leu
                110                115                120

Glu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Gly Val Gly Leu Leu Asp Phe Cys
                125                130                135

Gly Gln Val Cys Phe Thr Pro Leu Glu Ala Leu Leu Ser Asp Leu
                140                145                150

Phe Arg Asp Pro Asp His Cys Arg Gln Ala Tyr Ser Val Tyr Ala
                155                160                165

Phe Met Ile Ser Leu Gly Gly Cys Leu Gly Tyr Leu Leu Pro Ala
                170                175                180

Ile Asp Trp Asp Thr Ser Ala Leu Ala Pro Tyr Leu Gly Thr Gln
                185                190                195

Glu Glu Cys Leu Phe Gly Leu Leu Thr Leu Ile Phe Leu Thr Cys
                200                205                210

Val Ala Ala Thr Leu Leu Val Ala Glu Glu Ala Ala Leu Gly Pro
                215                220                225
    
```

Thr Glu Pro Ala Glu Gly Leu Ser Ala Pro Ser Leu Ser Pro His
 230 235 240
 Cys Cys Pro Cys Arg Ala Arg Leu Ala Phe Arg Asn Leu Gly Ala
 245 250 255
 Leu Leu Pro Arg Leu His Gln Leu Cys Cys Arg Met Pro Arg Thr
 260 265 270
 Leu Arg Arg Leu Phe Val Ala Glu Leu Cys Ser Trp Met Ala Leu
 275 280 285
 Met Thr Phe Thr Leu Phe Tyr Thr Asp Phe Val Gly Glu Gly Leu
 290 295 300
 Tyr Gln Gly Val Pro Arg Ala Glu Pro Gly Thr Glu Ala Arg Arg
 305 310 315
 His Tyr Asp Glu Gly Val Arg Met Gly Ser Leu Gly Leu Phe Leu
 320 325 330
 Gln Cys Ala Ile Ser Leu Val Phe Ser Leu Val Met Asp Arg Leu
 335 340 345
 Val Gln Arg Phe Gly Thr Arg Ala Val Tyr Leu Ala Ser Val Ala
 350 355 360
 Ala Phe Pro Val Ala Ala Gly Ala Thr Cys Leu Ser His Ser Val
 365 370 375
 Ala Val Val Thr Ala Ser Ala Ala Leu Thr Gly Phe Thr Phe Ser
 380 385 390
 Ala Leu Gln Ile Leu Pro Tyr Thr Leu Ala Ser Leu Tyr His Arg
 395 400 405
 Glu Lys Gln Val Phe Leu Pro Lys Tyr Arg Gly Asp Thr Gly Gly
 410 415 420
 Ala Ser Ser Glu Asp Ser Leu Met Thr Ser Phe Leu Pro Gly Pro
 425 430 435
 Lys Pro Gly Ala Pro Phe Pro Asn Gly His Val Gly Ala Gly Gly
 440 445 450
 Ser Gly Leu Leu Pro Pro Pro Pro Ala Leu Cys Gly Ala Ser Ala
 455 460 465
 Cys Asp Val Ser Val Arg Val Val Val Gly Glu Pro Thr Glu Ala
 470 475 480
 Arg Val Val Pro Gly Arg Gly Ile Cys Leu Asp Leu Ala Ile Leu

	485		490		495
Asp Ser Ala Phe	Leu Leu Ser Gln Val	Ala Pro Ser Leu Phe	Met		
	500		505		510
Gly Ser Ile Val	Gln Leu Ser Gln Ser	Val Thr Ala Tyr Met	Val		
	515		520		525
Ser Ala Ala Gly	Leu Gly Leu Val Ala	Ile Tyr Phe Ala Thr	Gln		
	530		535		540
Val Val Phe Asp	Lys Ser Asp Leu Ala	Lys Tyr Ser Ala			
	545		550		
<210> 100					
<211> 987					
<212> PRT					
<213> Homo Sapien					
<400> 100					
Met Ala Leu Arg Arg	Leu Gly Ala Ala	Leu Leu Leu Leu	Pro Leu		
1	5		10		15
Leu Ala Ala Val	Glu Glu Thr Leu Met	Asp Ser Thr Thr	Ala Thr		
	20		25		30
Ala Glu Leu Gly	Trp Met Val His Pro	Pro Ser Gly Trp	Glu Glu		
	35		40		45
Val Ser Gly Tyr	Asp Glu Asn Met Asn	Thr Ile Arg Thr	Tyr Gln		
	50		55		60
Val Cys Asn Val	Phe Glu Ser Ser Gln	Asn Asn Trp Leu	Arg Thr		
	65		70		75
Lys Phe Ile Arg	Arg Arg Gly Ala His	Arg Ile His Val	Glu Met		
	80		85		90
Lys Phe Ser Val	Arg Asp Cys Ser Ser	Ile Pro Ser Val	Pro Gly		
	95		100		105
Ser Cys Lys Glu	Thr Phe Asn Leu Tyr	Tyr Tyr Glu Ala	Asp Phe		
	110		115		120
Asp Ser Ala Thr	Lys Thr Phe Pro Asn	Trp Met Glu Asn	Pro Trp		
	125		130		135
Val Lys Val Asp	Thr Ile Ala Ala Asp	Glu Ser Phe Ser	Gln Val		
	140		145		150
Asp Leu Gly Gly	Arg Val Met Lys Ile	Asn Thr Glu Val	Arg Ser		
	155		160		165

Phe Gly Pro Val Ser Arg Ser Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp
 170 175 180
 Tyr Gly Gly Cys Met Ser Leu Ile Ala Val Arg Val Phe Tyr Arg
 185 190 195
 Lys Cys Pro Arg Ile Ile Gln Asn Gly Ala Ile Phe Gln Glu Thr
 200 205 210
 Leu Ser Gly Ala Glu Ser Thr Ser Leu Val Ala Ala Arg Gly Ser
 215 220 225
 Cys Ile Ala Asn Ala Glu Glu Val Asp Val Pro Ile Lys Leu Tyr
 230 235 240
 Cys Asn Gly Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Arg Cys Met
 245 250 255
 Cys Lys Ala Gly Phe Glu Ala Val Glu Asn Gly Thr Val Cys Arg
 260 265 270
 Gly Cys Pro Ser Gly Thr Phe Lys Ala Asn Gln Gly Asp Glu Ala
 275 280 285
 Cys Thr His Cys Pro Ile Asn Ser Arg Thr Thr Ser Glu Gly Ala
 290 295 300
 Thr Asn Cys Val Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Ala Asp Leu Asp
 305 310 315
 Pro Leu Asp Met Pro Cys Thr Thr Ile Pro Ser Ala Pro Gln Ala
 320 325 330
 Val Ile Ser Ser Val Asn Glu Thr Ser Leu Met Leu Glu Trp Thr
 335 340 345
 Pro Pro Arg Asp Ser Gly Gly Arg Glu Asp Leu Val Tyr Asn Ile
 350 355 360
 Ile Cys Lys Ser Cys Gly Ser Gly Arg Gly Ala Cys Thr Arg Cys
 365 370 375
 Gly Asp Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Gln Leu Gly Leu Thr Glu
 380 385 390
 Pro Arg Ile Tyr Ile Ser Asp Leu Leu Ala His Thr Gln Tyr Thr
 395 400 405
 Phe Glu Ile Gln Ala Val Asn Gly Val Thr Asp Gln Ser Pro Phe
 410 415 420
 Ser Pro Gln Phe Ala Ser Val Asn Ile Thr Thr Asn Gln Ala Ala

425	430	435
Pro Ser Ala Val Ser Ile Met His Gln Val Ser Arg Thr Val Asp		
440	445	450
Ser Ile Thr Leu Ser Trp Ser Gln Pro Asp Gln Pro Asn Gly Val		
455	460	465
Ile Leu Asp Tyr Glu Leu Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Leu Ser Glu		
470	475	480
Tyr Asn Ala Thr Ala Ile Lys Ser Pro Thr Asn Thr Val Thr Val		
485	490	495
Gln Gly Leu Lys Ala Gly Ala Ile Tyr Val Phe Gln Val Arg Ala		
500	505	510
Arg Thr Val Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Ser Gly Lys Met Tyr Phe		
515	520	525
Gln Thr Met Thr Glu Ala Glu Tyr Gln Thr Ser Ile Gln Glu Lys		
530	535	540
Leu Pro Leu Ile Ile Gly Ser Ser Ala Ala Gly Leu Val Phe Leu		
545	550	555
Ile Ala Val Val Val Ile Ala Ile Val Cys Asn Arg Arg Arg Gly		
560	565	570
Phe Glu Arg Ala Asp Ser Glu Tyr Thr Asp Lys Leu Gln His Tyr		
575	580	585
Thr Ser Gly His Met Thr Pro Gly Met Lys Ile Tyr Ile Asp Pro		
590	595	600
Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys		
605	610	615
Glu Ile Asp Ile Ser Cys Val Lys Ile Glu Gln Val Ile Gly Ala		
620	625	630
Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly His Leu Lys Leu Pro Gly		
635	640	645
Lys Arg Glu Ile Phe Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ser Gly Tyr		
650	655	660
Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala Ser Ile Met		
665	670	675
Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Val Ile His Leu Glu Gly Val Val		
680	685	690

Thr Lys Ser Thr Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Phe Met Glu Asn
 695 700 705
 Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Gln Asn Asp Gly Gln Phe Thr
 710 715 720
 Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met
 725 730 735
 Lys Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala
 740 745 750
 Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp
 755 760 765
 Phe Gly Leu Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr
 770 775 780
 Tyr Thr Ser Ala Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala
 785 790 795
 Pro Glu Ala Ile Gln Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val
 800 805 810
 Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu
 815 820 825
 Arg Pro Tyr Trp Asp Met Thr Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile
 830 835 840
 Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala
 845 850 855
 Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp Arg Asn His
 860 865 870
 Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr Leu Asp Lys Met Ile
 875 880 885
 Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro Leu Ser Ser Gly
 890 895 900
 Ile Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp Tyr Thr Ser
 905 910 915
 Phe Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met Gly Gln
 920 925 930
 Tyr Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp Val
 935 940 945
 Val Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Leu Thr

950	955	960
Leu Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met		
965	970	975
Arg Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val		
980	985	

<210> 101
 <211> 986
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 101

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

Lys Cys Pro Arg Ile Ile Gln Asn Gly Ala Ile Phe Gln Glu Thr
 200 205 210
 Leu Ser Gly Ala Glu Ser Thr Ser Leu Val Ala Ala Arg Gly Ser
 215 220 225
 Cys Ile Ala Asn Ala Glu Glu Val Asp Val Pro Ile Lys Leu Tyr
 230 235 240
 Cys Asn Gly Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Arg Cys Met
 245 250 255
 Cys Lys Ala Gly Phe Glu Ala Val Glu Asn Gly Thr Val Cys Arg
 260 265 270
 Gly Cys Pro Ser Gly Thr Phe Lys Ala Asn Gln Gly Asp Glu Ala
 275 280 285
 Cys Thr His Cys Pro Ile Asn Ser Arg Thr Thr Ser Glu Gly Ala
 290 295 300
 Thr Asn Cys Val Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Ala Asp Leu Asp
 305 310 315
 Pro Leu Asp Met Pro Cys Thr Thr Ile Pro Ser Ala Pro Gln Ala
 320 325 330
 Val Ile Ser Ser Val Asn Glu Thr Ser Leu Met Leu Glu Trp Thr
 335 340 345
 Pro Pro Arg Asp Ser Gly Gly Arg Glu Asp Leu Val Tyr Asn Ile
 350 355 360
 Ile Cys Lys Ser Cys Gly Ser Gly Arg Gly Ala Cys Thr Arg Cys
 365 370 375
 Gly Asp Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Gln Leu Gly Leu Thr Glu
 380 385 390
 Pro Arg Ile Tyr Ile Ser Asp Leu Leu Ala His Thr Gln Tyr Thr
 395 400 405
 Phe Glu Ile Gln Ala Val Asn Gly Val Thr Asp Gln Ser Pro Phe
 410 415 420
 Ser Pro Gln Phe Ala Ser Val Asn Ile Thr Thr Asn Gln Ala Ala
 425 430 435
 Pro Ser Ala Val Ser Ile Met His Gln Val Ser Arg Thr Val Asp
 440 445 450
 Ser Ile Thr Leu Ser Trp Ser Gln Pro Asp Gln Pro Asn Gly Val

	455		460		465
Ile Leu Asp Tyr	Glu Leu Gln Tyr Tyr	Glu Lys Glu Leu Ser	Glu		
	470		475		480
Tyr Asn Ala Thr	Ala Ile Lys Ser Pro	Thr Asn Thr Val Thr	Val		
	485		490		495
Gln Gly Leu Lys	Ala Gly Ala Ile Tyr	Val Phe Gln Val Arg	Ala		
	500		505		510
Arg Thr Val Ala	Gly Tyr Gly Arg Tyr	Ser Gly Lys Met Tyr	Phe		
	515		520		525
Gln Thr Met Thr	Glu Ala Glu Tyr Gln	Thr Ser Ile Gln Glu	Lys		
	530		535		540
Leu Pro Leu Ile	Ile Gly Ser Ser Ala	Ala Gly Leu Val Phe	Leu		
	545		550		555
Ile Ala Val Val	Val Ile Ala Ile Val	Cys Asn Arg Arg Gly	Phe		
	560		565		570
Glu Arg Ala Asp	Ser Glu Tyr Thr Asp	Lys Leu Gln His Tyr	Thr		
	575		580		585
Ser Gly His Met	Thr Pro Gly Met Lys	Ile Tyr Ile Asp Pro	Phe		
	590		595		600
Thr Tyr Glu Asp	Pro Asn Glu Ala Val	Arg Glu Phe Ala Lys	Glu		
	605		610		615
Ile Asp Ile Ser	Cys Val Lys Ile Glu	Gln Val Ile Gly Ala	Gly		
	620		625		630
Glu Phe Gly Glu	Val Cys Ser Gly His	Leu Lys Leu Pro Gly	Lys		
	635		640		645
Arg Glu Ile Phe	Val Ala Ile Lys Thr	Leu Lys Ser Gly Tyr	Thr		
	650		655		660
Glu Lys Gln Arg	Arg Asp Phe Leu Ser	Glu Ala Ser Ile Met	Gly		
	665		670		675
Gln Phe Asp His	Pro Asn Val Ile His	Leu Glu Gly Val Val	Thr		
	680		685		690
Lys Ser Thr Pro	Val Met Ile Ile Thr	Glu Phe Met Glu Asn	Gly		
	695		700		705
Ser Leu Asp Ser	Phe Leu Arg Gln Asn	Asp Gly Gln Phe Thr	Val		
	710		715		720

Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys
 725 730 735

Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg
 740 745 750

Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe
 755 760 765

Gly Leu Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr Tyr
 770 775 780

Thr Ser Ala Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro
 785 790 795

Glu Ala Ile Gln Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp
 800 805 810

Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg
 815 820 825

Pro Tyr Trp Asp Met Thr Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile Glu
 830 835 840

Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Leu
 845 850 855

His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp Arg Asn His Arg
 860 865 870

Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr Leu Asp Lys Met Ile Arg
 875 880 885

Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro Leu Ser Ser Gly Ile
 890 895 900

Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp Tyr Thr Ser Phe
 905 910 915

Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met Gly Gln Tyr
 920 925 930

Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp Val Val
 935 940 945

Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Val Thr Leu
 950 955 960

Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met Arg
 965 970 975

Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val

980

985

<210> 102
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 102

```

Met Asn Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ser Phe Ala Tyr Asp Arg Glu
 1           5           10           15

Phe Leu Arg Thr Leu Pro Gly Phe Leu Ile Val Ala Glu Ile Val
           20           25           30

Leu Gly Leu Leu Val Trp Thr Leu Ile Ala Gly Thr Glu Tyr Phe
           35           40           45

Arg Val Pro Ala Phe Gly Trp Val Met Phe Val Ala Val Phe Tyr
           50           55           60

Trp Val Leu Thr Val Phe Phe Leu Ile Ile Tyr Ile Thr Met Thr
           65           70           75

Tyr Thr Arg Ile Pro Gln Val Pro Trp Thr Thr Val Gly Leu Cys
           80           85           90

Phe Asn Gly Ser Ala Phe Val Leu Tyr Leu Ser Ala Ala Val Val
           95           100          105

Asp Ala Ser Ser Val Ser Pro Glu Arg Asp Ser His Asn Phe Asn
           110          115          120

Ser Trp Ala Ala Ser Ser Phe Phe Ala Phe Leu Val Asn Ile Cys
           125          130          135

Tyr Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Ser Phe Ile Ala Trp Arg Ser Arg
           140          145          150

Thr Ile Gln
    
```

<210> 103
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 103

```

Met Asn Phe Ser Thr Ser Ser Ser Ser Phe Ala Tyr Asp Arg Glu
 1           5           10           15

Phe Leu Arg Thr Leu Pro Gly Phe Leu Ile Val Ala Glu Ile Val
           20           25           30
    
```

Leu Gly Leu Leu Val Trp Thr Leu Ile Ala Gly Thr Glu Tyr Phe
 35 40 45

Arg Val Pro Ala Phe Gly Trp Val Met Phe Val Ala Val Phe Tyr
 50 55 60

Trp Val Leu Thr Val Phe Phe Leu Ile Ile Tyr Ile Thr Met Thr
 65 70 75

Tyr Thr Arg Ile Pro Gln Val Pro Trp Thr Thr Val Gly Leu Cys
 80 85 90

Phe Asn Gly Ser Ala Phe Val Leu Tyr Leu Ser Ala Ala Val Val
 95 100 105

Asp Ala Ser Ser Val Ser Pro Glu Arg Asp Ser His Asn Phe Asn
 110 115 120

Ser Trp Ala Ala Ser Ser Phe Phe Ala Phe Leu Val Thr Ile Cys
 125 130 135

Tyr Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Ser Phe Ile Ala Trp Arg Ser Arg
 140 145 150

Thr Ile Gln

<210> 104
 <211> 555
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 104
 Met Pro Thr Thr Val Asp Asp Val Leu Glu His Gly Gly Glu Phe
 1 5 10 15

His Phe Phe Gln Lys Gln Met Phe Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ser
 20 25 30

Ala Thr Phe Ala Pro Ile Tyr Val Gly Ile Val Phe Leu Gly Phe
 35 40 45

Thr Pro Asp His Arg Cys Arg Ser Pro Gly Val Ala Glu Leu Ser
 50 55 60

Leu Arg Cys Gly Trp Ser Pro Ala Glu Glu Leu Asn Tyr Thr Val
 65 70 75

Pro Gly Pro Gly Pro Ala Gly Glu Ala Ser Pro Arg Gln Cys Arg
 80 85 90

Arg Tyr Glu Val Asp Trp Asn Gln Ser Thr Phe Asp Cys Val Asp

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

Leu Tyr Gln Gly Leu Ile Met His Met Gly Leu Ala Gly Asp Asn
 365 370 375

Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Tyr Ser Ala Leu Val Glu Phe Pro Ala
 380 385 390

Ala Phe Met Ile Ile Leu Thr Ile Asp Arg Ile Gly Arg Arg Tyr
 395 400 405

Pro Trp Ala Ala Ser Asn Met Val Ala Gly Ala Ala Cys Leu Ala
 410 415 420

Ser Val Phe Ile Pro Gly Asp Leu Gln Trp Leu Lys Ile Ile Ile
 425 430 435

Ser Cys Leu Gly Arg Met Gly Ile Thr Met Ala Tyr Glu Ile Val
 440 445 450

Cys Leu Val Asn Ala Glu Leu Tyr Pro Thr Phe Ile Arg Asn Leu
 455 460 465

Gly Val His Ile Cys Ser Ser Met Cys Asp Ile Gly Gly Ile Ile
 470 475 480

Thr Pro Phe Leu Val Tyr Arg Leu Thr Asn Ile Trp Leu Glu Leu
 485 490 495

Pro Leu Met Val Phe Gly Val Leu Gly Leu Val Ala Gly Gly Leu
 500 505 510

Val Leu Leu Leu Pro Glu Thr Lys Gly Lys Ala Leu Pro Glu Thr
 515 520 525

Ile Glu Glu Ala Glu Asn Met Gln Arg Pro Arg Lys Asn Lys Glu
 530 535 540

Lys Met Ile Tyr Leu Gln Val Gln Lys Leu Asp Ile Pro Leu Asn
 545 550 555

<210> 105
 <211> 555
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 105
 Met Pro Thr Thr Val Asp Asp Val Leu Glu His Gly Gly Glu Phe
 1 5 10 15
 His Phe Phe Gln Lys Gln Met Phe Phe Leu Leu Ala Leu Leu Ser
 20 25 30
 Ala Thr Phe Ala Pro Ile Tyr Val Gly Ile Val Phe Leu Gly Phe

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

Arg Ile Ile Lys His Ile Ala Lys Lys Asn Gly Lys Ser Leu Pro
 305 310 315

Ala Ser Leu Gln Arg Leu Arg Leu Glu Glu Glu Thr Gly Lys Lys
 320 325 330

Leu Asn Pro Ser Phe Leu Asp Leu Val Arg Thr Pro Gln Ile Arg
 335 340 345

Lys His Thr Met Ile Leu Met Tyr Asn Trp Phe Thr Ser Ser Val
 350 355 360

Leu Tyr Gln Gly Leu Ile Met His Met Gly Leu Ala Gly Asp Asn
 365 370 375

Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Tyr Ser Ala Leu Val Glu Phe Pro Ala
 380 385 390

Ala Phe Met Ile Ile Leu Thr Ile Asp Arg Ile Gly Arg Arg Tyr
 395 400 405

Pro Trp Ala Ala Ser Asn Met Val Ala Gly Ala Ala Cys Leu Ala
 410 415 420

Ser Val Phe Ile Pro Gly Asp Leu Gln Trp Leu Lys Ile Ile Ile
 425 430 435

Ser Cys Leu Gly Arg Met Gly Ile Thr Met Ala Tyr Glu Ile Val
 440 445 450

Cys Leu Val Asn Ala Glu Leu Tyr Pro Thr Phe Ile Arg Asn Leu
 455 460 465

Gly Val His Ile Cys Ser Ser Met Cys Asp Ile Gly Gly Ile Ile
 470 475 480

Thr Pro Phe Leu Val Tyr Arg Leu Thr Asn Ile Trp Leu Glu Leu
 485 490 495

Pro Leu Met Val Phe Gly Val Leu Gly Leu Val Ala Gly Gly Leu
 500 505 510

Val Leu Leu Leu Pro Glu Thr Lys Gly Lys Ala Leu Pro Glu Thr
 515 520 525

Ile Glu Glu Ala Glu Asn Met Gln Arg Pro Arg Lys Asn Lys Glu
 530 535 540

Lys Met Ile Tyr Leu Gln Val Gln Lys Leu Asp Ile Pro Leu Asn
 545 550 555

<210> 106
 <211> 690
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 106

```

Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp
  1           5           10           15

Lys Tyr Leu Glu Gly Ala Ala Gly Gln Gln Pro Thr Ala Pro Asp
           20           25           30

Lys Ser Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val
           35           40           45

Thr Lys Ile Glu Leu Leu Pro Ser Tyr Ser Thr Ala Thr Leu Ile
           50           55           60

Asp Glu Pro Thr Glu Val Asp Asp Pro Trp Asn Leu Pro Thr Leu
           65           70           75

Gln Asp Ser Gly Ile Lys Trp Ser Glu Arg Asp Thr Lys Gly Lys
           80           85           90

Ile Leu Cys Phe Phe Gln Gly Ile Gly Arg Leu Ile Leu Leu Leu
           95           100          105

Gly Phe Leu Tyr Phe Phe Val Cys Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ser
           110          115          120

Ala Phe Gln Leu Val Gly Gly Lys Met Ala Gly Gln Phe Phe Ser
           125          130          135

Asn Ser Ser Ile Met Ser Asn Pro Leu Leu Gly Leu Val Ile Gly
           140          145          150

Val Leu Val Thr Val Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser
           155          160          165

Ile Val Val Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Leu Thr Val Arg Ala
           170          175          180

Ala Ile Pro Ile Ile Met Gly Ala Asn Ile Gly Thr Ser Ile Thr
           185          190          195

Asn Thr Ile Val Ala Leu Met Gln Val Gly Asp Arg Ser Glu Phe
           200          205          210

Arg Arg Ala Phe Ala Gly Ala Thr Val His Asp Phe Phe Asn Trp
           215          220          225

Leu Ser Val Leu Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr
    
```

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

Ile Ser Gly Ile Leu Leu Trp Tyr Pro Ile Pro Phe Thr Arg Leu
 500 505 510

Pro Ile Arg Met Ala Lys Gly Leu Gly Asn Ile Ser Ala Lys Tyr
 515 520 525

Arg Trp Phe Ala Val Phe Tyr Leu Ile Ile Phe Phe Phe Leu Ile
 530 535 540

Pro Leu Thr Val Phe Gly Leu Ser Leu Ala Gly Trp Arg Val Leu
 545 550 555

Val Gly Val Gly Val Pro Val Val Phe Ile Ile Ile Leu Val Leu
 560 565 570

Cys Leu Arg Leu Leu Gln Ser Arg Cys Pro Arg Val Leu Pro Lys
 575 580 585

Lys Leu Gln Asn Trp Asn Phe Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu
 590 595 600

Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln
 605 610 615

Met Arg Cys Cys Tyr Cys Cys Arg Val Cys Cys Arg Ala Cys Cys
 620 625 630

Leu Leu Cys Gly Cys Pro Lys Cys Cys Arg Cys Ser Lys Cys Cys
 635 640 645

Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp Val Pro Val Lys
 650 655 660

Ala Pro Glu Thr Phe Asp Asn Ile Thr Ile Ser Arg Glu Ala Gln
 665 670 675

Gly Glu Val Pro Ala Ser Asp Ser Lys Thr Glu Cys Thr Ala Leu
 680 685 690

<210> 107
 <211> 690
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 107
 Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp
 1 5 10 15
 Lys Tyr Leu Glu Gly Ala Ala Gly Gln Gln Pro Thr Ala Pro Asp
 20 25 30
 Lys Ser Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val

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

Ile Trp Cys Lys Thr Phe Thr Asn Lys Thr Gln Ile Asn Val Thr
 305 310 315

Val Pro Ser Thr Ala Asn Cys Thr Ser Pro Ser Leu Cys Trp Thr
 320 325 330

Asp Gly Ile Gln Asn Trp Thr Met Lys Asn Val Thr Tyr Lys Glu
 335 340 345

Asn Ile Ala Lys Cys Gln His Ile Phe Val Asn Phe His Leu Pro
 350 355 360

Asp Leu Ala Val Gly Thr Ile Leu Leu Ile Leu Ser Leu Leu Val
 365 370 375

Leu Cys Gly Cys Leu Ile Met Ile Val Lys Ile Leu Gly Ser Val
 380 385 390

Leu Lys Gly Gln Val Ala Thr Val Ile Lys Lys Thr Ile Asn Thr
 395 400 405

Asp Phe Pro Phe Pro Phe Ala Trp Leu Thr Gly Tyr Leu Ala Ile
 410 415 420

Leu Val Gly Ala Gly Met Thr Phe Ile Val Gln Ser Ser Ser Val
 425 430 435

Phe Thr Ser Ala Leu Thr Pro Leu Ile Gly Ile Gly Val Ile Thr
 440 445 450

Ile Glu Arg Ala Tyr Pro Leu Thr Leu Gly Ser Asn Ile Gly Thr
 455 460 465

Thr Thr Thr Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Ser Pro Gly Asn Ala
 470 475 480

Leu Arg Ser Ser Leu Gln Ile Ala Leu Cys His Phe Phe Phe Asn
 485 490 495

Ile Ser Gly Ile Leu Leu Trp Tyr Pro Ile Pro Phe Thr Arg Leu
 500 505 510

Pro Ile Arg Met Ala Lys Gly Leu Gly Asn Ile Ser Ala Lys Tyr
 515 520 525

Arg Trp Phe Ala Val Phe Tyr Leu Ile Ile Phe Phe Phe Leu Ile
 530 535 540

Pro Leu Thr Val Phe Gly Leu Ser Leu Ala Gly Trp Arg Val Leu
 545 550 555

Val Gly Val Gly Val Pro Val Val Phe Ile Ile Ile Leu Val Leu

560 565 570
 Cys Leu Arg Leu Leu Gln Ser Arg Cys Pro Arg Val Leu Pro Lys
 575 580 585
 Lys Leu Gln Asn Trp Asn Phe Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu
 590 595 600
 Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln
 605 610 615
 Met Arg Cys Cys Cys Cys Cys Arg Val Cys Cys Arg Ala Cys Cys
 620 625 630
 Leu Leu Cys Gly Cys Pro Lys Cys Cys Arg Cys Ser Lys Cys Cys
 635 640 645
 Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp Val Pro Val Lys
 650 655 660
 Ala Pro Glu Thr Phe Asp Asn Ile Thr Ile Ser Arg Glu Ala Gln
 665 670 675
 Gly Glu Val Pro Ala Ser Asp Ser Lys Thr Glu Cys Thr Ala Leu
 680 685 690

<210> 108
 <211> 411
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 108
 Met Trp Ser Gly Trp Trp Leu Trp Pro Leu Val Ala Val Cys Thr
 1 5 10 15
 Ala Asp Phe Phe Arg Asp Glu Ala Glu Arg Ile Met Arg Asp Ser
 20 25 30
 Pro Val Ile Asp Gly His Asn Asp Leu Pro Trp Gln Leu Leu Asp
 35 40 45
 Met Phe Asn Asn Arg Leu Gln Asp Glu Arg Ala Asn Leu Thr Thr
 50 55 60
 Leu Ala Gly Thr His Thr Asn Ile Pro Lys Leu Arg Ala Gly Phe
 65 70 75
 Val Gly Gly Gln Phe Trp Ser Val Tyr Thr Pro Cys Asp Thr Gln
 80 85 90
 Asn Lys Asp Ala Val Arg Arg Thr Leu Glu Gln Met Asp Val Val
 95 100 105

His Arg Met Cys Arg Met Tyr Pro Glu Thr Phe Leu Tyr Val Thr
 110 115 120
 Ser Ser Ala Gly Ile Arg Gln Ala Phe Arg Glu Gly Lys Val Ala
 125 130 135
 Ser Leu Ile Gly Val Glu Gly Gly His Ser Ile Asp Ser Ser Leu
 140 145 150
 Gly Val Leu Arg Ala Leu Tyr Gln Leu Gly Met Arg Tyr Leu Thr
 155 160 165
 Leu Thr His Ser Cys Asn Thr Pro Trp Ala Asp Asn Trp Leu Val
 170 175 180
 Asp Thr Gly Asp Ser Glu Pro Gln Ser Gln Gly Leu Ser Pro Phe
 185 190 195
 Gly Gln Arg Val Val Lys Glu Leu Asn Arg Leu Gly Val Leu Ile
 200 205 210
 Asp Leu Ala His Val Ser Val Ala Thr Met Lys Ala Thr Leu Gln
 215 220 225
 Leu Ser Arg Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ser Ala Tyr Ser
 230 235 240
 Val Cys Ala Ser Arg Arg Asn Val Pro Asp Asp Val Leu Arg Leu
 245 250 255
 Val Lys Gln Thr Asp Ser Leu Val Met Val Asn Phe Tyr Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Ile Ser Cys Thr Asn Lys Ala Asn Leu Ser Gln Val Ala Asp
 275 280 285
 His Leu Asp His Ile Lys Glu Val Ala Gly Ala Arg Ala Val Gly
 290 295 300
 Phe Gly Gly Asp Phe Asp Gly Val Pro Arg Val Pro Glu Gly Leu
 305 310 315
 Glu Asp Val Ser Lys Tyr Pro Asp Leu Ile Ala Glu Leu Leu Arg
 320 325 330
 Arg Asn Trp Thr Glu Ala Glu Val Lys Gly Ala Leu Ala Asp Asn
 335 340 345
 Leu Leu Arg Val Phe Gln Ala Val Glu Gln Ala Ser Asn Leu Thr
 350 355 360
 Gln Ala Pro Glu Glu Glu Pro Ile Pro Leu Asp Gln Leu Gly Gly

```

                365                370                375
Ser Cys Arg Thr His Tyr Gly Tyr Ser Ser Gly Ala Ser Ser Leu
                380                385                390

His Arg His Trp Gly Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ala Pro Leu Val
                395                400                405

Leu Cys Leu Ser Leu Leu
                410

<210> 109
<211> 320
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 109
Met Ser Ser Cys Asn Phe Thr His Ala Thr Phe Val Leu Ile Gly
  1                5                10                15

Ile Pro Gly Leu Glu Lys Ala His Phe Trp Val Gly Phe Pro Leu
                20                25                30

Leu Ser Met Tyr Val Val Ala Met Phe Gly Asn Cys Ile Val Val
                35                40                45

Phe Ile Val Arg Thr Glu Arg Ser Leu His Ala Pro Met Tyr Leu
                50                55                60

Phe Leu Cys Met Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ala Leu Ser Thr Ser
                65                70                75

Thr Met Pro Lys Ile Leu Ala Leu Phe Trp Phe Asp Ser Arg Glu
                80                85                90

Ile Ser Phe Glu Ala Cys Leu Thr Gln Met Phe Phe Ile His Ala
                95                100                105

Leu Ser Ala Ile Glu Ser Thr Ile Leu Leu Ala Met Ala Phe Asp
                110                115                120

Arg Tyr Val Ala Ile Cys His Pro Leu Arg His Ala Ala Val Leu
                125                130                135

Asn Asn Thr Val Thr Ala Gln Ile Gly Ile Val Ala Val Val Arg
                140                145                150

Gly Ser Leu Phe Phe Phe Pro Leu Pro Leu Leu Ile Lys Arg Leu
                155                160                165

Ala Phe Cys His Ser Asn Val Leu Ser His Ser Tyr Cys Val His
                170                175                180

```

Gln Asp Val Met Lys Leu Ala Tyr Ala Asp Thr Leu Pro Asn Val
 185 190 195

Val Tyr Gly Leu Thr Ala Ile Leu Leu Val Met Gly Val Asp Val
 200 205 210

Met Phe Ile Ser Leu Ser Tyr Phe Leu Ile Ile Arg Thr Val Leu
 215 220 225

Gln Leu Pro Ser Lys Ser Glu Arg Ala Lys Ala Phe Gly Thr Cys
 230 235 240

Val Ser His Ile Gly Val Val Leu Ala Phe Tyr Val Pro Leu Ile
 245 250 255

Gly Leu Ser Val Val His Arg Phe Gly Asn Ser Leu His Pro Ile
 260 265 270

Val Arg Val Val Met Gly Asp Ile Tyr Leu Leu Leu Pro Pro Val
 275 280 285

Ile Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Lys Thr Lys Gln Ile Arg Thr
 290 295 300

Arg Val Leu Ala Met Phe Lys Ile Ser Cys Asp Lys Asp Leu Gln
 305 310 315

Ala Val Gly Gly Lys
 320

<210> 110
 <211> 2314
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 110
 Met Arg Ile Leu Lys Arg Phe Leu Ala Cys Ile Gln Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Val Cys Arg Leu Asp Trp Ala Asn Gly Tyr Tyr Arg Gln Gln Arg
 20 25 30

Lys Leu Val Glu Glu Ile Gly Trp Ser Tyr Thr Gly Ala Leu Asn
 35 40 45

Gln Lys Asn Trp Gly Lys Lys Tyr Pro Thr Cys Asn Ser Pro Lys
 50 55 60

Gln Ser Pro Ile Asn Ile Asp Glu Asp Leu Thr Gln Val Asn Val
 65 70 75

Asn Leu Lys Lys Leu Lys Phe Gln Gly Trp Asp Lys Thr Ser Leu

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

Phe Ala Val Leu Tyr Gln Gln Leu Asp Gly Glu Asp Gln Thr Lys
 350 355 360
 His Glu Phe Leu Thr Asp Gly Tyr Gln Asp Leu Gly Ala Ile Leu
 365 370 375
 Asn Asn Leu Leu Pro Asn Met Ser Tyr Val Leu Gln Ile Val Ala
 380 385 390
 Ile Cys Thr Asn Gly Leu Tyr Gly Lys Tyr Ser Asp Gln Leu Ile
 395 400 405
 Val Asp Met Pro Thr Asp Asn Pro Glu Leu Asp Leu Phe Pro Glu
 410 415 420
 Leu Ile Gly Thr Glu Glu Ile Ile Lys Glu Glu Glu Glu Gly Lys
 425 430 435
 Asp Ile Glu Glu Gly Ala Ile Val Asn Pro Gly Arg Asp Ser Ala
 440 445 450
 Thr Asn Gln Ile Arg Lys Lys Glu Pro Gln Ile Ser Thr Thr Thr
 455 460 465
 His Tyr Asn Arg Ile Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Ala Lys Thr Asn
 470 475 480
 Arg Ser Pro Thr Arg Gly Ser Glu Phe Ser Gly Lys Gly Asp Val
 485 490 495
 Pro Asn Thr Ser Leu Asn Ser Thr Ser Gln Pro Val Thr Lys Leu
 500 505 510
 Ala Thr Glu Lys Asp Ile Ser Leu Thr Ser Gln Thr Val Thr Glu
 515 520 525
 Leu Pro Pro His Thr Val Glu Gly Thr Ser Ala Ser Leu Asn Asp
 530 535 540
 Gly Ser Lys Thr Val Leu Arg Ser Pro His Met Asn Leu Ser Gly
 545 550 555
 Thr Ala Glu Ser Leu Asn Thr Val Ser Ile Thr Glu Tyr Glu Glu
 560 565 570
 Glu Ser Leu Leu Thr Ser Phe Lys Leu Asp Thr Gly Ala Glu Asp
 575 580 585
 Ser Ser Gly Ser Ser Pro Ala Thr Ser Ala Ile Pro Phe Ile Ser
 590 595 600
 Glu Asn Ile Ser Gln Gly Tyr Ile Phe Ser Ser Glu Asn Pro Glu

	605		610		615
Thr Ile Thr Tyr Asp Val Leu Ile Pro Glu Ser Ala Arg Asn Ala					
	620		625		630
Ser Glu Asp Ser Thr Ser Ser Gly Ser Glu Glu Ser Leu Lys Asp					
	635		640		645
Pro Ser Met Glu Gly Asn Val Trp Phe Pro Ser Ser Thr Asp Ile					
	650		655		660
Thr Ala Gln Pro Asp Val Gly Ser Gly Arg Glu Ser Phe Leu Gln					
	665		670		675
Thr Asn Tyr Thr Glu Ile Arg Val Asp Glu Ser Glu Lys Thr Thr					
	680		685		690
Lys Ser Phe Ser Ala Gly Pro Val Met Ser Gln Gly Pro Ser Val					
	695		700		705
Thr Asp Leu Glu Met Pro His Tyr Ser Thr Phe Ala Tyr Phe Pro					
	710		715		720
Thr Glu Val Thr Pro His Ala Phe Thr Pro Ser Ser Arg Gln Gln					
	725		730		735
Asp Leu Val Ser Thr Val Asn Val Val Tyr Ser Gln Thr Thr Gln					
	740		745		750
Pro Val Tyr Asn Gly Glu Thr Pro Leu Gln Pro Ser Tyr Ser Ser					
	755		760		765
Glu Val Phe Pro Leu Val Thr Pro Leu Leu Leu Asp Asn Gln Ile					
	770		775		780
Leu Asn Thr Thr Pro Ala Ala Ser Ser Ser Asp Ser Ala Leu His					
	785		790		795
Ala Thr Pro Val Phe Pro Ser Val Asp Val Ser Phe Glu Ser Ile					
	800		805		810
Leu Ser Ser Tyr Asp Gly Ala Pro Leu Leu Pro Phe Ser Ser Ala					
	815		820		825
Ser Phe Ser Ser Glu Leu Phe Arg His Leu His Thr Val Ser Gln					
	830		835		840
Ile Leu Pro Gln Val Thr Ser Ala Thr Glu Ser Asp Lys Val Pro					
	845		850		855
Leu His Ala Ser Leu Pro Val Ala Gly Gly Asp Leu Leu Leu Glu					
	860		865		870

Pro Ser Leu Ala Gln Tyr Ser Asp Val Leu Ser Thr Thr His Ala
 875 880 885

Ala Ser Glu Thr Leu Glu Phe Gly Ser Glu Ser Gly Val Leu Tyr
 890 895 900

Lys Thr Leu Met Phe Ser Gln Val Glu Pro Pro Ser Ser Asp Ala
 905 910 915

Met Met His Ala Arg Ser Ser Gly Pro Glu Pro Ser Tyr Ala Leu
 920 925 930

Ser Asp Asn Glu Gly Ser Gln His Ile Phe Thr Val Ser Tyr Ser
 935 940 945

Ser Ala Ile Pro Val His Asp Ser Val Gly Val Thr Tyr Gln Gly
 950 955 960

Ser Leu Phe Ser Gly Pro Ser His Ile Pro Ile Pro Lys Ser Ser
 965 970 975

Leu Ile Thr Pro Thr Ala Ser Leu Leu Gln Pro Thr His Ala Leu
 980 985 990

Ser Gly Asp Gly Glu Trp Ser Gly Ala Ser Ser Asp Ser Glu Phe
 995 1000 1005

Leu Leu Pro Asp Thr Asp Gly Leu Thr Ala Leu Asn Ile Ser Ser
 1010 1015 1020

Pro Val Ser Val Ala Glu Phe Thr Tyr Thr Thr Ser Val Phe Gly
 1025 1030 1035

Asp Asp Asn Lys Ala Leu Ser Lys Ser Glu Ile Ile Tyr Gly Asn
 1040 1045 1050

Glu Thr Glu Leu Gln Ile Pro Ser Phe Asn Glu Met Val Tyr Pro
 1055 1060 1065

Ser Glu Ser Thr Val Met Pro Asn Met Tyr Asp Asn Val Asn Lys
 1070 1075 1080

Leu Asn Ala Ser Leu Gln Glu Thr Ser Val Ser Ile Ser Ser Thr
 1085 1090 1095

Lys Gly Met Phe Pro Gly Ser Leu Ala His Thr Thr Thr Lys Val
 1100 1105 1110

Phe Asp His Glu Ile Ser Gln Val Pro Glu Asn Asn Phe Ser Val
 1115 1120 1125

Gln Pro Thr His Thr Val Ser Gln Ala Ser Gly Asp Thr Ser Leu

1130	1135	1140
Lys Pro Val Leu Ser Ala Asn Ser Glu Pro Ala Ser Ser Asp Pro		
1145	1150	1155
Ala Ser Ser Glu Met Leu Ser Pro Ser Thr Gln Leu Leu Phe Tyr		
1160	1165	1170
Glu Thr Ser Ala Ser Phe Ser Thr Glu Val Leu Leu Gln Pro Ser		
1175	1180	1185
Phe Gln Ala Ser Asp Val Asp Thr Leu Leu Lys Thr Val Leu Pro		
1190	1195	1200
Ala Val Pro Ser Asp Pro Ile Leu Val Glu Thr Pro Lys Val Asp		
1205	1210	1215
Lys Ile Ser Ser Thr Met Leu His Leu Ile Val Ser Asn Ser Ala		
1220	1225	1230
Ser Ser Glu Asn Met Leu His Ser Thr Ser Val Pro Val Phe Asp		
1235	1240	1245
Val Ser Pro Thr Ser His Met His Ser Ala Ser Leu Gln Gly Leu		
1250	1255	1260
Thr Ile Ser Tyr Ala Ser Glu Lys Tyr Glu Pro Val Leu Leu Lys		
1265	1270	1275
Ser Glu Ser Ser His Gln Val Val Pro Ser Leu Tyr Ser Asn Asp		
1280	1285	1290
Glu Leu Phe Gln Thr Ala Asn Leu Glu Ile Asn Gln Ala His Pro		
1295	1300	1305
Pro Lys Gly Arg His Val Phe Ala Thr Pro Val Leu Ser Ile Asp		
1310	1315	1320
Glu Pro Leu Asn Thr Leu Ile Asn Lys Leu Ile His Ser Asp Glu		
1325	1330	1335
Ile Leu Thr Ser Thr Lys Ser Ser Val Thr Gly Lys Val Phe Ala		
1340	1345	1350
Gly Ile Pro Thr Val Ala Ser Asp Thr Phe Val Ser Thr Asp His		
1355	1360	1365
Ser Val Pro Ile Gly Asn Gly His Val Ala Ile Thr Ala Val Ser		
1370	1375	1380
Pro His Arg Asp Gly Ser Val Thr Ser Thr Lys Leu Leu Phe Pro		
1385	1390	1395

Ser Lys Ala Thr Ser Glu Leu Ser His Ser Ala Lys Ser Asp Ala
 1400 1405 1410

Gly Leu Val Gly Gly Gly Glu Asp Gly Asp Thr Asp Asp Asp Gly
 1415 1420 1425

Asp Asp Asp Asp Asp Arg Asp Ser Asp Gly Leu Ser Ile His Lys
 1430 1435 1440

Cys Met Ser Cys Ser Ser Tyr Arg Glu Ser Gln Glu Lys Val Met
 1445 1450 1455

Asn Asp Ser Asp Thr His Glu Asn Ser Leu Met Asp Gln Asn Asn
 1460 1465 1470

Pro Ile Ser Tyr Ser Leu Ser Glu Asn Ser Glu Glu Asp Asn Arg
 1475 1480 1485

Val Thr Ser Val Ser Ser Asp Ser Gln Thr Gly Met Asp Arg Ser
 1490 1495 1500

Pro Gly Lys Ser Pro Ser Ala Asn Gly Leu Ser Gln Lys His Asn
 1505 1510 1515

Asp Gly Lys Glu Glu Asn Asp Ile Gln Thr Gly Ser Ala Leu Leu
 1520 1525 1530

Pro Leu Ser Pro Glu Ser Lys Ala Trp Ala Val Leu Thr Ser Asp
 1535 1540 1545

Glu Glu Ser Gly Ser Gly Gln Gly Thr Ser Asp Ser Leu Asn Glu
 1550 1555 1560

Asn Glu Thr Ser Thr Asp Phe Ser Phe Ala Asp Thr Asn Glu Lys
 1565 1570 1575

Asp Ala Asp Gly Ile Leu Ala Ala Gly Asp Ser Glu Ile Thr Pro
 1580 1585 1590

Gly Phe Pro Gln Ser Pro Thr Ser Ser Val Thr Ser Glu Asn Ser
 1595 1600 1605

Glu Val Phe His Val Ser Glu Ala Glu Ala Ser Asn Ser Ser His
 1610 1615 1620

Glu Ser Arg Ile Gly Leu Ala Glu Gly Leu Glu Ser Glu Lys Lys
 1625 1630 1635

Ala Val Ile Pro Leu Val Ile Val Ser Ala Leu Thr Phe Ile Cys
 1640 1645 1650

Leu Val Val Leu Val Gly Ile Leu Ile Tyr Trp Arg Lys Cys Phe

	1655	1660	1665
Gln Thr Ala His Phe Tyr Leu Glu Asp Ser Thr Ser Pro Arg Val			
	1670	1675	1680
Ile Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ile Phe Pro Ile Ser Asp Asp Val			
	1685	1690	1695
Gly Ala Ile Pro Ile Lys His Phe Pro Lys His Val Ala Asp Leu			
	1700	1705	1710
His Ala Ser Ser Gly Phe Thr Glu Glu Phe Glu Thr Leu Lys Glu			
	1715	1720	1725
Phe Tyr Gln Glu Val Gln Ser Cys Thr Val Asp Leu Gly Ile Thr			
	1730	1735	1740
Ala Asp Ser Ser Asn His Pro Asp Asn Lys His Lys Asn Arg Tyr			
	1745	1750	1755
Ile Asn Ile Val Ala Tyr Asp His Ser Arg Val Lys Leu Ala Gln			
	1760	1765	1770
Leu Ala Glu Lys Asp Gly Lys Leu Thr Asp Tyr Ile Asn Ala Asn			
	1775	1780	1785
Tyr Val Asp Gly Tyr Asn Arg Pro Lys Ala Tyr Ile Ala Ala Gln			
	1790	1795	1800
Gly Pro Leu Lys Ser Thr Ala Glu Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp			
	1805	1810	1815
Glu His Asn Val Glu Val Ile Val Met Ile Thr Asn Leu Val Glu			
	1820	1825	1830
Lys Gly Arg Arg Lys Cys Asp Gln Tyr Trp Pro Ala Asp Gly Ser			
	1835	1840	1845
Glu Glu Tyr Gly Asn Phe Leu Val Thr Gln Lys Ser Val Gln Val			
	1850	1855	1860
Leu Ala Tyr Tyr Thr Val Arg Asn Phe Thr Leu Arg Asn Thr Lys			
	1865	1870	1875
Ile Lys Lys Gly Ser Gln Lys Gly Arg Pro Ser Gly Arg Val Val			
	1880	1885	1890
Thr Gln Tyr His Tyr Thr Gln Trp Pro Asp Met Gly Val Pro Glu			
	1895	1900	1905
Tyr Ser Leu Pro Val Leu Thr Phe Val Arg Lys Ala Ala Tyr Ala			
	1910	1915	1920

Lys Arg His Ala Val Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly
 1925 1930 1935
 Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Val Leu Asp Ser Met Leu Gln
 1940 1945 1950
 Gln Ile Gln His Glu Gly Thr Val Asn Ile Phe Gly Phe Leu Lys
 1955 1960 1965
 His Ile Arg Ser Gln Arg Asn Tyr Leu Val Gln Thr Glu Glu Gln
 1970 1975 1980
 Tyr Val Phe Ile His Asp Thr Leu Val Glu Ala Ile Leu Ser Lys
 1985 1990 1995
 Glu Thr Glu Val Leu Asp Ser His Ile His Ala Tyr Val Asn Ala
 2000 2005 2010
 Leu Leu Ile Pro Gly Pro Ala Gly Lys Thr Lys Leu Glu Lys Gln
 2015 2020 2025
 Phe Gln Leu Leu Ser Gln Ser Asn Ile Gln Gln Ser Asp Tyr Ser
 2030 2035 2040
 Ala Ala Leu Lys Gln Cys Asn Arg Glu Lys Asn Arg Thr Ser Ser
 2045 2050 2055
 Ile Ile Pro Val Glu Arg Ser Arg Val Gly Ile Ser Ser Leu Ser
 2060 2065 2070
 Gly Glu Gly Thr Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Met Gly Tyr
 2075 2080 2085
 Tyr Gln Ser Asn Glu Phe Ile Ile Thr Gln His Pro Leu Leu His
 2090 2095 2100
 Thr Ile Lys Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Asp His Asn Ala Gln
 2105 2110 2115
 Leu Val Val Met Ile Pro Asp Gly Gln Asn Met Ala Glu Asp Glu
 2120 2125 2130
 Phe Val Tyr Trp Pro Asn Lys Asp Glu Pro Ile Asn Cys Glu Ser
 2135 2140 2145
 Phe Lys Val Thr Leu Met Ala Glu Glu His Lys Cys Leu Ser Asn
 2150 2155 2160
 Glu Glu Lys Leu Ile Ile Gln Asp Phe Ile Leu Glu Ala Thr Gln
 2165 2170 2175
 Asp Asp Tyr Val Leu Glu Val Arg His Phe Gln Cys Pro Lys Trp

2180	2185	2190
Pro Asn Pro Asp Ser Pro Ile Ser Lys Thr Phe Glu Leu Ile Ser		
2195	2200	2205
Val Ile Lys Glu Glu Ala Ala Asn Arg Asp Gly Pro Met Ile Val		
2210	2215	2220
His Asp Glu His Gly Gly Val Thr Ala Gly Thr Phe Cys Ala Leu		
2225	2230	2235
Thr Thr Leu Met His Gln Leu Glu Lys Glu Asn Ser Val Asp Val		
2240	2245	2250
Tyr Gln Val Ala Lys Met Ile Asn Leu Met Arg Pro Gly Val Phe		
2255	2260	2265
Ala Asp Ile Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Lys Val Ile Leu Ser		
2270	2275	2280
Leu Val Ser Thr Arg Gln Glu Glu Asn Pro Ser Thr Ser Leu Asp		
2285	2290	2295
Ser Asn Gly Ala Ala Leu Pro Asp Gly Asn Ile Ala Glu Ser Leu		
2300	2305	2310
Glu Ser Leu Val		

<210> 111

<211> 774

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 111

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

Pro Leu Glu Leu Ser Glu Phe Leu Trp Val Asp Phe Val Val Glu
 95 100 105

Asn Ser Thr Gly Gly Gly Val Ala Val Thr Arg Pro Val Thr Trp
 110 115 120

Gln Leu Glu Tyr Pro Gly Gln Ala Pro Glu Ala Glu Lys Asp Lys
 125 130 135

Met Val Trp Glu Ile Leu Val Ser Glu Arg Asp Ile Arg Ala Leu
 140 145 150

Ile Pro Leu Ala Lys Ala Glu Glu Leu Val Asn Thr Ala Pro Leu
 155 160 165

Thr Gly Val Pro Gln His Val Pro Val Arg Leu Val Thr Val Asp
 170 175 180

Gly Gly Gly Ala Leu Val Glu Val Thr Glu His Val Gly Cys Glu
 185 190 195

Ser Ala Asn Thr Gln Val Leu Gln Val Ser Glu Ala Cys Asp Ala
 200 205 210

Val Phe Val Ala Gly Lys Glu Ser Arg Gly Ala Arg Gly Val Arg
 215 220 225

Val Asp Phe Trp Trp Arg Arg Leu Arg Ala Ser Leu Arg Leu Thr
 230 235 240

Val Trp Ala Pro Leu Leu Pro Leu Arg Ile Glu Leu Thr Asp Thr
 245 250 255

Thr Leu Glu Gln Val Arg Gly Trp Arg Val Pro Gly Pro Ala Glu
 260 265 270

Gly Pro Ala Glu Pro Ala Ala Glu Ala Ser Asp Glu Ala Glu Arg
 275 280 285

Arg Ala Arg Gly Cys His Leu Gln Tyr Gln Arg Ala Gly Val Arg
 290 295 300

Phe Leu Ala Pro Phe Ala Ala His Pro Leu Asp Gly Gly Arg Arg
 305 310 315

Leu Thr His Leu Leu Gly Pro Asp Trp Leu Leu Asp Val Ser His
 320 325 330

Leu Val Ala Pro His Ala Arg Val Leu Asp Ser Arg Val Ala Ser
 335 340 345

Leu Glu Gly Gly Arg Val Val Val Gly Arg Glu Pro Gly Val Thr

	350		355		360
Ser Ile Glu Val Arg Ser Pro Leu Ser Asp Ser Ile Leu Gly Glu	365		370		375
Gln Ala Leu Ala Val Thr Asp Asp Lys Val Ser Val Leu Glu Leu	380		385		390
Arg Val Gln Pro Val Met Gly Ile Ser Leu Thr Leu Ser Arg Gly	395		400		405
Thr Ala His Pro Gly Glu Val Thr Ala Thr Cys Trp Ala Gln Ser	410		415		420
Ala Leu Pro Ala Pro Lys Gln Glu Val Ala Leu Ser Leu Trp Leu	425		430		435
Ser Phe Ser Asp His Thr Val Ala Pro Ala Glu Leu Tyr Asp Arg	440		445		450
Arg Asp Leu Gly Leu Ser Val Ser Ala Glu Glu Pro Gly Ala Ile	455		460		465
Leu Pro Ala Glu Glu Gln Gly Ala Gln Leu Gly Val Val Val Ser	470		475		480
Gly Ala Gly Ala Glu Gly Leu Pro Leu His Val Ala Leu His Pro	485		490		495
Pro Glu Pro Cys Arg Arg Gly Arg His Arg Val Pro Leu Ala Ser	500		505		510
Gly Thr Ala Trp Leu Gly Leu Pro Pro Ala Ser Thr Pro Ala Pro	515		520		525
Ala Leu Pro Ser Ser Pro Ala Trp Ser Pro Pro Ala Thr Glu Ala	530		535		540
Thr Met Gly Gly Lys Arg Gln Val Ala Gly Ser Val Gly Gly Asn	545		550		555
Thr Gly Val Arg Gly Lys Phe Glu Arg Ala Glu Glu Glu Ala Arg	560		565		570
Lys Glu Glu Thr Glu Ala Arg Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu	575		580		585
Glu Met Val Pro Ala Pro Gln His Val Thr Glu Leu Glu Leu Gly	590		595		600
Met Tyr Ala Leu Leu Gly Val Phe Cys Val Ala Ile Phe Ile Phe	605		610		615

Leu Val Asn Gly Val Val Phe Val Leu Arg Tyr Gln Arg Lys Glu
 620 625 630

Pro Pro Asp Ser Ala Thr Asp Pro Thr Ser Pro Gln Pro His Asn
 635 640 645

Trp Val Trp Leu Gly Thr Asp Gln Glu Glu Leu Ser Arg Gln Leu
 650 655 660

Asp Arg Gln Ser Pro Gly Pro Pro Lys Gly Glu Gly Ser Cys Pro
 665 670 675

Cys Glu Ser Gly Gly Gly Gly Glu Ala Pro Thr Leu Ala Pro Gly
 680 685 690

Pro Pro Gly Gly Thr Thr Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ala Arg Lys
 695 700 705

Glu Ala Gly Gly Arg Arg Lys Arg Val Glu Phe Val Thr Phe Val
 710 715 720

Pro Ala Pro Pro Ala Gln Ser Pro Glu Glu Pro Val Gly Ala Pro
 725 730 735

Ala Val Gln Ser Ile Leu Val Ala Gly Glu Glu Asp Ile Arg Trp
 740 745 750

Val Cys Glu Asp Met Gly Leu Lys Asp Pro Glu Glu Leu Arg Asn
 755 760 765

Tyr Met Glu Arg Ile Arg Gly Ser Ser
 770

<210> 112
 <211> 420
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 112
 Met Ala Thr Lys Thr Glu Leu Ser Pro Thr Ala Arg Glu Ser Lys
 1 5 10 15

Asn Ala Gln Asp Met Gln Val Asp Glu Thr Leu Ile Pro Arg Lys
 20 25 30

Gly Pro Ser Leu Cys Ser Ala Arg Tyr Gly Ile Ala Leu Val Leu
 35 40 45

His Phe Cys Asn Phe Thr Thr Ile Ala Gln Asn Val Ile Met Asn
 50 55 60

Ile Thr Met Val Ala Met Val Asn Ser Thr Ser Pro Gln Ser Gln

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

Leu Cys Gln Ser Gly Ile Tyr Ile Asn Val Leu Asp Ile Ala Pro
 335 340 345

Arg Tyr Ser Ser Phe Leu Met Gly Ala Ser Arg Gly Phe Ser Ser
 350 355 360

Ile Ala Pro Val Ile Val Pro Thr Val Ser Gly Phe Leu Leu Ser
 365 370 375

Gln Asp Pro Glu Phe Gly Trp Arg Asn Val Phe Phe Leu Leu Phe
 380 385 390

Ala Val Asn Leu Leu Gly Leu Leu Phe Tyr Leu Ile Phe Gly Glu
 395 400 405

Ala Asp Val Gln Glu Trp Ala Lys Glu Arg Lys Leu Thr Arg Leu
 410 415 420

<210> 113

<211> 401

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 113

Met Gln Val Asp Glu Thr Leu Ile Pro Arg Lys Val Pro Ser Leu
 1 5 10 15

Cys Ser Ala Arg Tyr Gly Ile Ala Leu Val Leu His Phe Cys Asn
 20 25 30

Phe Thr Thr Ile Ala Gln Asn Val Ile Met Asn Ile Thr Met Val
 35 40 45

Ala Met Val Asn Ser Thr Ser Pro Gln Ser Gln Leu Asn Asp Ser
 50 55 60

Ser Glu Val Leu Pro Val Asp Ser Phe Gly Gly Leu Ser Lys Ala
 65 70 75

Pro Lys Ser Leu Pro Thr Lys Ser Ser Ile Leu Gly Gly Gln Phe
 80 85 90

Ala Ile Trp Glu Lys Trp Gly Pro Pro Gln Glu Arg Ser Arg Leu
 95 100 105

Cys Ser Ile Ala Leu Ser Gly Met Leu Leu Gly Cys Phe Thr Ala
 110 115 120

Ile Leu Ile Gly Gly Phe Ile Ser Glu Thr Leu Gly Trp Pro Phe
 125 130 135

Val Phe Tyr Ile Phe Gly Gly Val Gly Cys Val Cys Cys Leu Leu

	140		145		150
Trp Phe Val Val	Ile Tyr Asp Asp	Pro Val Ser Tyr	Pro Trp Ile		
	155		160		165
Ser Thr Ser Glu	Lys Glu Tyr Ile	Ile Ser Ser Leu	Lys Gln Gln		
	170		175		180
Val Arg Ser Ser	Lys Gln Pro Leu	Pro Ile Lys Ala	Met Leu Arg		
	185		190		195
Ser Leu Pro Ile	Trp Ser Ile Cys	Leu Gly Cys Phe	Ser His Gln		
	200		205		210
Trp Leu Val Ser	Thr Met Val Val	Tyr Ile Pro Thr	Tyr Ile Ser		
	215		220		225
Ser Val Tyr His	Val Asn Ile Arg	Asp Asn Gly Leu	Leu Ser Ala		
	230		235		240
Leu Pro Phe Ile	Val Ala Trp Val	Ile Gly Met Val	Gly Gly Tyr		
	245		250		255
Leu Ala Asp Phe	Leu Leu Thr Lys	Lys Phe Arg Leu	Ile Thr Val		
	260		265		270
Arg Lys Ile Ala	Thr Ile Leu Gly	Ser Leu Pro Ser	Ser Ala Leu		
	275		280		285
Ile Val Ser Leu	Pro Tyr Leu Asn	Ser Gly Tyr Ile	Thr Ala Thr		
	290		295		300
Ala Leu Leu Thr	Leu Ser Cys Gly	Leu Ser Thr Leu	Cys Gln Ser		
	305		310		315
Gly Ile Tyr Ile	Asn Val Leu Asp	Ile Ala Pro Arg	Tyr Ser Ser		
	320		325		330
Phe Leu Met Gly	Ala Ser Arg Gly	Phe Ser Ser Ile	Ala Pro Val		
	335		340		345
Ile Val Pro Thr	Val Ser Gly Phe	Leu Leu Ser Gln	Asp Pro Glu		
	350		355		360
Phe Gly Trp Arg	Asn Val Phe Phe	Leu Leu Phe Ala	Val Asn Leu		
	365		370		375
Leu Gly Leu Leu	Phe Tyr Leu Ile	Phe Gly Glu Ala	Asp Val Gln		
	380		385		390
Glu Trp Ala Lys	Glu Arg Lys Leu	Thr Arg Leu			
	395		400		

<210> 114
 <211> 507
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 114

```

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

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

Cys Gln Lys Leu Met Gln Val Val Pro Gln Glu Thr
 500 505

<210> 115

<211> 507

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 115

Met Ala Gly Ala Gly Pro Lys Arg Arg Ala Leu Ala Ala Pro Ala
 1 5 10 15

Ala Glu Glu Lys Glu Glu Ala Arg Glu Lys Met Leu Ala Ala Lys
 20 25 30

Ser Ala Asp Gly Ser Ala Pro Ala Gly Glu Gly Glu Gly Val Thr
 35 40 45

Leu Gln Arg Asn Ile Thr Leu Leu Asn Gly Val Ala Ile Ile Val
 50 55 60

Gly Thr Ile Ile Gly Ser Gly Ile Phe Val Thr Pro Thr Gly Val
 65 70 75

Leu Lys Glu Ala Gly Ser Pro Gly Leu Ala Leu Val Val Trp Ala
 80 85 90

Ala Cys Gly Val Phe Ser Ile Val Gly Ala Leu Cys Tyr Ala Glu
 95 100 105

Leu Gly Thr Thr Ile Ser Lys Ser Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr Met
 110 115 120

Leu Glu Val Tyr Gly Ser Leu Pro Ala Phe Leu Lys Leu Trp Ile
 125 130 135

Glu Leu Leu Ile Ile Arg Pro Ser Ser Gln Tyr Ile Val Ala Leu
 140 145 150

Val Phe Ala Thr Tyr Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Thr Cys Pro
 155 160 165

Val Pro Glu Glu Ala Ala Lys Leu Val Ala Cys Leu Cys Val Leu
 170 175 180

Leu Leu Thr Ala Val Asn Cys Tyr Ser Val Lys Ala Ala Thr Arg
 185 190 195

Val Gln Asp Ala Phe Ala Ala Ala Lys Leu Leu Ala Leu Ala Leu
 200 205 210

Ile Ile Leu Leu Gly Phe Val Gln Ile Gly Lys Gly Asp Val Ser

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

Lys Pro Lys Trp Leu Leu Gln Gly Ile Phe Ser Thr Thr Val Leu
 485 490 495

Cys Gln Lys Leu Met Gln Val Val Pro Gln Glu Thr
 500 505

<210> 116

<211> 622

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 116

Met Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Thr
 1 5 10 15

Pro Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp
 20 25 30

Val Gln Pro Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala
 35 40 45

Ala Pro Leu Asp Gly Val Leu Ala Asn Pro Pro Asn Ile Ser Ser
 50 55 60

Leu Ser Pro Arg Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser
 65 70 75

Gly Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala
 80 85 90

Gln Lys Asn Val Lys Leu Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala
 95 100 105

His Arg Leu Ser Glu Pro Pro Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu
 110 115 120

Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro Asp Ala Phe Ser Gly Pro Gln
 125 130 135

Ala Cys Thr Arg Phe Phe Ser Arg Ile Thr Lys Ala Asn Val Asp
 140 145 150

Leu Leu Pro Arg Gly Ala Pro Glu Arg Gln Arg Leu Leu Pro Ala
 155 160 165

Ala Leu Ala Cys Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala
 170 175 180

Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu Pro Gly Arg
 185 190 195

Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu Val Ser

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

Asp Thr Cys Asp Pro Arg Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala
 470 475 480

Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys
 485 490 495

Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala
 500 505 510

Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu Ala Thr Phe Met Lys
 515 520 525

Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln
 530 535 540

Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu Arg
 545 550 555

His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln Asp Asp
 560 565 570

Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly
 575 580 585

Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Val Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr
 590 595 600

Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu
 605 610 615

Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
 620

<210> 117
 <211> 621
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 117
 Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val
 20 25 30

Gln Pro Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala
 35 40 45

Pro Leu Asp Gly Val Leu Ala Asn Pro Pro Asn Ile Ser Ser Leu
 50 55 60

Ser Pro Arg Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly

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

Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
 335 340 345
 Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro
 350 355 360
 Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe
 365 370 375
 Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser
 380 385 390
 Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu
 395 400 405
 Met Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly
 410 415 420
 Arg Gly Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe
 425 430 435
 Tyr Pro Gly Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser
 440 445 450
 Val Pro Pro Ser Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp
 455 460 465
 Thr Cys Asp Pro Arg Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg
 470 475 480
 Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile
 485 490 495
 Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu
 500 505 510
 Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu
 515 520 525
 Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys
 530 535 540
 Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu Arg His
 545 550 555
 Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln Asp Asp Leu
 560 565 570
 Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr
 575 580 585
 Leu Val Leu Asp Leu Ser Val Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr Pro

Ser Phe Thr Phe Cys Gly Ser Phe Thr Gly Trp Lys Arg His Gly
 200 205 210

Ala His Ile Tyr Leu Thr Met Leu Leu Ser Ile Ala Ile Trp Val
 215 220 225

Ala Trp Ile Thr Leu Leu Met Leu Pro Asp Phe Asp Arg Arg Trp
 230 235 240

Asp Asp Thr Ile Leu Ser Ser Ala Leu Ala Ala Asn Gly Trp Val
 245 250 255

Phe Leu Leu Ala Tyr Val Ser Pro Glu Phe Trp Leu Leu Thr Lys
 260 265 270

Gln Arg Asn Pro Met Asp Tyr Pro Val Glu Asp Ala Phe Cys Lys
 275 280 285

Pro Gln Leu Val Lys Lys Ser Tyr Gly Val Glu Asn Arg Ala Tyr
 290 295 300

Ser Gln Glu Glu Ile Thr Gln Gly Phe Glu Glu Thr Gly Asp Thr
 305 310 315

Leu Tyr Ala Pro Tyr Ser Thr His Phe Gln Leu Gln Asn Gln Pro
 320 325 330

Pro Gln Lys Glu Phe Ser Ile Pro Arg Ala His Ala Trp Pro Ser
 335 340 345

Pro Tyr Lys Asp Tyr Glu Val Lys Lys Glu Gly Ser
 350 355

<210> 119
 <211> 836
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 119
 Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile
 1 5 10 15

Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala
 20 25 30

His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala
 35 40 45

Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys
 50 55 60

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val

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

Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met
 335 340 345

Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu
 350 355 360

Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu
 365 370 375

Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln
 380 385 390

Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu
 395 400 405

Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met
 410 415 420

Val Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys
 425 430 435

Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu
 440 445 450

Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala
 455 460 465

Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala
 485 490 495

Glu Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser
 500 505 510

Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu
 515 520 525

Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala
 530 535 540

Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp
 545 550 555

Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly
 560 565 570

Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu
 575 580 585

Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp

	590		595		600
Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met	605		610		615
Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro	620		625		630
Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn	635		640		645
Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr	650		655		660
Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys Ile Ile Thr	665		670		675
Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser Leu Gln	680		685		690
Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys Ile	695		700		705
Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile	710		715		720
Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys	725		730		735
Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg	740		745		750
Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile	755		760		765
Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu	770		775		780
Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp	785		790		795
Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly	800		805		810
Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly	815		820		825
Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln	830		835		

<210> 120
 <211> 809
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 120

```

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile
  1           5           10           15

Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala
          20           25           30

His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala
          35           40           45

Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys
          50           55           60

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val
          65           70           75

Leu Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys
          80           85           90

Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu
          95           100          105

Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser
          110          115          120

Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe
          125          130          135

Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg
          140          145          150

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu
          155          160          165

His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys
          170          175          180

Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe
          185          190          195

Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys Ala Arg
          200          205          210

Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His Val
          215          220          225

Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
          230          235          240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile

```

	245		250		255
Thr Ser Asp Ile	Leu Glu Ala Leu Gly	Arg Asp Gly His Phe Thr			
	260		265		270
Leu Phe Ala Pro	Thr Asn Glu Ala Phe	Glu Lys Leu Pro Arg Gly			
	275		280		285
Val Leu Glu Arg	Ile Met Gly Asp Lys	Val Ala Ser Glu Ala Leu			
	290		295		300
Met Lys Tyr His	Ile Leu Asn Thr Leu	Gln Cys Ser Glu Ser Ile			
	305		310		315
Met Gly Gly Ala	Val Phe Glu Thr Leu	Glu Gly Asn Thr Ile Glu			
	320		325		330
Ile Gly Cys Asp	Gly Asp Ser Ile Thr	Val Asn Gly Ile Lys Met			
	335		340		345
Val Asn Lys Lys	Asp Ile Val Thr Asn	Asn Gly Val Ile His Leu			
	350		355		360
Ile Asp Gln Val	Leu Ile Pro Asp Ser	Ala Lys Gln Val Ile Glu			
	365		370		375
Leu Ala Gly Lys	Gln Gln Thr Thr Phe	Thr Asp Leu Val Ala Gln			
	380		385		390
Leu Gly Leu Ala	Ser Ala Leu Arg Pro	Asp Gly Glu Tyr Thr Leu			
	395		400		405
Leu Ala Pro Val	Asn Asn Ala Phe Ser	Asp Asp Thr Leu Ser Met			
	410		415		420
Asp Gln Arg Leu	Leu Lys Leu Ile Leu	Gln Asn His Ile Leu Lys			
	425		430		435
Val Lys Val Gly	Leu Asn Glu Leu Tyr	Asn Gly Gln Ile Leu Glu			
	440		445		450
Thr Ile Gly Gly	Lys Gln Leu Arg Val	Phe Val Tyr Arg Thr Ala			
	455		460		465
Val Cys Ile Glu	Asn Ser Cys Met Glu	Lys Gly Ser Lys Gln Gly			
	470		475		480
Arg Asn Gly Ala	Ile His Ile Phe Arg	Glu Ile Ile Lys Pro Ala			
	485		490		495
Glu Lys Ser Leu	His Glu Lys Leu Lys	Gln Asp Lys Arg Phe Ser			
	500		505		510

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

```

                770                775                780
Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys
                785                790                795

Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
                800                805

<210> 121
<211> 751
<212> PRT
<213> Homo Sapien

<400> 121
Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile
  1                5                10                15

Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala
                20                25                30

His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala
                35                40                45

Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys
                50                55                60

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val
                65                70                75

Leu Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys
                80                85                90

Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu
                95                100                105

Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser
                110                115                120

Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe
                125                130                135

Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg
                140                145                150

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu
                155                160                165

His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys
                170                175                180

Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe
                185                190                195

```

Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys Ala Arg
 200 205 210

Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His Val
 215 220 225

Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile
 245 250 255

Thr Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr
 260 265 270

Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly
 275 280 285

Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu
 290 295 300

Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile
 305 310 315

Met Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu
 320 325 330

Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met
 335 340 345

Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu
 350 355 360

Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu
 365 370 375

Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln
 380 385 390

Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu
 395 400 405

Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met
 410 415 420

Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His Ile Leu Lys
 425 430 435

Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Glu
 440 445 450

Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala

	455		460		465
Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly					
	470		475		480
Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala					
	485		490		495
Glu Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser					
	500		505		510
Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu					
	515		520		525
Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala					
	530		535		540
Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp					
	545		550		555
Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly					
	560		565		570
Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu					
	575		580		585
Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp					
	590		595		600
Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met					
	605		610		615
Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro					
	620		625		630
Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn					
	635		640		645
Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr					
	650		655		660
Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Lys Pro Ile Ile Lys Lys					
	665		670		675
Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys					
	680		685		690
Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr					
	695		700		705
Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys					
	710		715		720

Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn
 725 730 735

Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser
 740 745 750

Gln

<210> 122

<211> 781

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 122

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile
 1 5 10 15

Val Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala
 20 25 30

His Ser Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala
 35 40 45

Leu Gln Gln Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys
 50 55 60

Lys Asn Trp Tyr Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val
 65 70 75

Leu Tyr Glu Cys Cys Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys
 80 85 90

Gly Cys Pro Ala Val Leu Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu
 95 100 105

Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser
 110 115 120

Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe
 125 130 135

Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn Leu Asp Ser Asp Ile Arg
 140 145 150

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu
 155 160 165

His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys
 170 175 180

Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe

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

Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr Ala
 455 460 465
 Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
 470 475 480
 Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala
 485 490 495
 Glu Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser
 500 505 510
 Thr Phe Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu
 515 520 525
 Thr Gln Pro Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala
 530 535 540
 Phe Lys Gly Met Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp
 545 550 555
 Lys Asn Ala Leu Gln Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly
 560 565 570
 Val Phe Ile Gly Lys Gly Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu
 575 580 585
 Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp
 590 595 600
 Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met
 605 610 615
 Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro
 620 625 630
 Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu Leu Glu Ile Leu Asn
 635 640 645
 Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val Arg Gly Ser Thr
 650 655 660
 Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Arg Pro Thr Leu Thr Lys
 665 670 675
 Val Lys Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly
 680 685 690
 Glu Thr Ile Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys
 695 700 705
 Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys

710 715 720
 Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr
 725 730 735
 Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys
 740 745 750
 Lys Leu Leu Gln Glu Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn
 755 760 765
 Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser
 770 775 780

Gln

<210> 123
 <211> 779
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 123

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

Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu Leu Leu Asn Ala Leu
 155 160 165

His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr Lys Asp Leu Lys
 170 175 180

Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu Gly Leu Phe
 185 190 195

Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys Ala Arg
 200 205 210

Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His Val
 215 220 225

Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile
 245 250 255

Thr Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr
 260 265 270

Leu Phe Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly
 275 280 285

Val Leu Glu Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu
 290 295 300

Met Lys Tyr His Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile
 305 310 315

Met Gly Gly Ala Val Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu
 320 325 330

Ile Gly Cys Asp Gly Asp Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met
 335 340 345

Val Asn Lys Lys Asp Ile Val Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu
 350 355 360

Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu
 365 370 375

Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe Thr Asp Leu Val Ala Gln
 380 385 390

Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp Gly Glu Tyr Thr Leu
 395 400 405

Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp Thr Leu Ser Met

	410		415		420									
Asp	Gln	Arg	Leu	Leu	Lys	Leu	Ile	Leu	Gln	Asn	His	Ile	Leu	Lys
	425		430		435									
Val	Lys	Val	Gly	Leu	Asn	Glu	Leu	Tyr	Asn	Gly	Gln	Ile	Leu	Glu
	440		445		450									
Thr	Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Leu	Arg	Val	Phe	Val	Tyr	Arg	Thr	Ala
	455		460		465									
Val	Cys	Ile	Glu	Asn	Ser	Cys	Met	Glu	Lys	Gly	Ser	Lys	Gln	Gly
	470		475		480									
Arg	Asn	Gly	Ala	Ile	His	Ile	Phe	Arg	Glu	Ile	Ile	Lys	Pro	Ala
	485		490		495									
Glu	Lys	Ser	Leu	His	Glu	Lys	Leu	Lys	Gln	Asp	Lys	Arg	Phe	Ser
	500		505		510									
Thr	Phe	Leu	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Asp	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu
	515		520		525									
Thr	Gln	Pro	Gly	Asp	Trp	Thr	Leu	Phe	Val	Pro	Thr	Asn	Asp	Ala
	530		535		540									
Phe	Lys	Gly	Met	Thr	Ser	Glu	Glu	Lys	Glu	Ile	Leu	Ile	Arg	Asp
	545		550		555									
Lys	Asn	Ala	Leu	Gln	Asn	Ile	Ile	Leu	Tyr	His	Leu	Thr	Pro	Gly
	560		565		570									
Val	Phe	Ile	Gly	Lys	Gly	Phe	Glu	Pro	Gly	Val	Thr	Asn	Ile	Leu
	575		580		585									
Lys	Thr	Thr	Gln	Gly	Ser	Lys	Ile	Phe	Leu	Lys	Glu	Val	Asn	Asp
	590		595		600									
Thr	Leu	Leu	Val	Asn	Glu	Leu	Lys	Ser	Lys	Glu	Ser	Asp	Ile	Met
	605		610		615									
Thr	Thr	Asn	Gly	Val	Ile	His	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Leu	Tyr	Pro
	620		625		630									
Ala	Asp	Thr	Pro	Val	Gly	Asn	Asp	Gln	Leu	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn
	635		640		645									
Lys	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ile	Gln	Ile	Lys	Phe	Val	Arg	Gly	Ser	Thr
	650		655		660									
Phe	Lys	Glu	Ile	Pro	Val	Thr	Val	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ile	Lys	Lys
	665		670		675									

Tyr Thr Lys Ile Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys
 680 685 690

Glu Thr Arg Glu Glu Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr
 695 700 705

Thr Arg Ile Ser Thr Gly Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys
 710 715 720

Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu
 725 730 735

Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu
 740 745 750

Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys Leu Gln Ala Asn Lys Lys
 755 760 765

Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu Gly Arg Ser Gln
 770 775

<210> 124

<211> 283

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 124

Met Val Asn Tyr Ala Trp Ala Gly Arg Ser Gln Arg Lys Leu Trp
 1 5 10 15

Trp Arg Ser Val Ala Val Leu Thr Cys Lys Ser Val Val Arg Pro
 20 25 30

Gly Tyr Arg Gly Gly Leu Gln Ala Arg Arg Ser Thr Leu Leu Lys
 35 40 45

Thr Cys Ala Arg Ala Arg Ala Thr Ala Pro Gly Ala Met Lys Met
 50 55 60

Val Ala Pro Trp Thr Arg Phe Tyr Ser Asn Ser Cys Cys Leu Cys
 65 70 75

Cys His Val Arg Thr Gly Thr Ile Leu Leu Gly Val Trp Tyr Leu
 80 85 90

Ile Ile Asn Ala Val Val Leu Leu Ile Leu Leu Ser Ala Leu Ala
 95 100 105

Asp Pro Asp Gln Tyr Asn Phe Ser Ser Ser Glu Leu Gly Gly Asp
 110 115 120

Phe Glu Phe Met Asp Asp Ala Asn Met Cys Ile Ala Ile Ala Ile

	125		130		135
Ser Leu Leu Met Ile Leu Ile Cys Ala Met Ala Thr Tyr Gly Ala	140		145		150
Tyr Lys Gln Arg Ala Ala Trp Ile Ile Pro Phe Phe Cys Tyr Gln	155		160		165
Ile Phe Asp Phe Ala Leu Asn Met Leu Val Ala Ile Thr Val Leu	170		175		180
Ile Tyr Pro Asn Ser Ile Gln Glu Tyr Ile Arg Gln Leu Pro Pro	185		190		195
Asn Phe Pro Tyr Arg Asp Asp Val Met Ser Val Asn Pro Thr Cys	200		205		210
Leu Val Leu Ile Ile Leu Leu Phe Ile Ser Ile Ile Leu Thr Phe	215		220		225
Lys Gly Tyr Leu Ile Ser Cys Val Trp Asn Cys Tyr Arg Tyr Ile	230		235		240
Asn Gly Arg Asn Ser Ser Asp Val Leu Val Tyr Val Thr Ser Asn	245		250		255
Asp Thr Thr Val Leu Leu Pro Pro Tyr Asp Asp Ala Thr Val Asn	260		265		270
Gly Ala Ala Lys Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Val Ser Ala	275		280		

<210> 125
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 125

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

Ala Asp Pro Asp Gln Tyr Asn Phe Ser Ser Ser Glu Leu Gly Gly
 80 85 90

Asp Phe Glu Phe Met Asp Asp Ala Asn Met Cys Ile Ala Ile Ala
 95 100 105

Ile Ser Leu Leu Met Ile Leu Ile Cys Ala Met Ala Thr Tyr Gly
 110 115 120

Ala Tyr Lys Gln Arg Ala Ala Trp Ile Ile Pro Phe Phe Cys Tyr
 125 130 135

Gln Ile Phe Asp Phe Ala Leu Asn Met Leu Val Ala Ile Thr Val
 140 145 150

Leu Ile Tyr Pro Asn Ser Ile Gln Glu Tyr Ile Arg Gln Leu Pro
 155 160 165

Pro Asn Phe Pro Tyr Arg Asp Asp Val Met Ser Val Asn Pro Thr
 170 175 180

Cys Leu Val Leu Ile Ile Leu Leu Phe Ile Ser Ile Ile Leu Thr
 185 190 195

Phe Lys Gly Tyr Leu Ile Ser Cys Val Trp Asn Cys Tyr Arg Tyr
 200 205 210

Ile Asn Gly Arg Asn Ser Ser Asp Val Leu Val Tyr Val Thr Ser
 215 220 225

Asn Asp Thr Thr Val Leu Leu Pro Pro Tyr Asp Asp Ala Thr Val
 230 235 240

Asn Gly Ala Ala Lys Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Val Ser Ala
 245 250

<210> 126
 <211> 539
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 126
 Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Phe Leu Gly Ala Ala Leu Val Leu Ala Ser Gly Ala
 20 25 30

Val Pro Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu
 35 40 45

Val Lys Gly Ser Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg

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

Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly
 320 325 330

Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu
 335 340 345

Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg
 350 355 360

Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp
 365 370 375

Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val
 380 385 390

Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile
 395 400 405

Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln
 410 415 420

Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu
 425 430 435

Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Leu
 440 445 450

Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr
 455 460 465

Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala
 470 475 480

Glu Gly Ser His Pro Asn Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile
 485 490 495

Gln Glu Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn
 500 505 510

Ile Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp
 515 520 525

Gln Ala Asp Leu Asp Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
 530 535

<210> 127

<211> 1325

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 127

Met Leu Pro Val Tyr Gln Glu Val Lys Pro Asn Pro Leu Gln Asp

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

Ala Arg Ile Arg Thr Met Asn Glu Val Ile Thr Gly Ile Arg Ile
 275 280 285

Ile Lys Met Tyr Ala Trp Glu Lys Ser Phe Ser Asn Leu Ile Thr
 290 295 300

Asn Leu Arg Lys Lys Glu Ile Ser Lys Ile Leu Arg Ser Ser Cys
 305 310 315

Leu Arg Gly Met Asn Leu Ala Ser Phe Phe Ser Ala Ser Lys Ile
 320 325 330

Ile Val Phe Val Thr Phe Thr Thr Tyr Val Leu Leu Gly Ser Val
 335 340 345

Ile Thr Ala Ser Arg Val Phe Val Ala Val Thr Leu Tyr Gly Ala
 350 355 360

Val Arg Leu Thr Val Thr Leu Phe Phe Pro Ser Ala Ile Glu Arg
 365 370 375

Val Ser Glu Ala Ile Val Ser Ile Arg Arg Ile Gln Thr Phe Leu
 380 385 390

Leu Leu Asp Glu Ile Ser Gln Arg Asn Arg Gln Leu Pro Ser Asp
 395 400 405

Gly Lys Lys Met Val His Val Gln Asp Phe Thr Ala Phe Trp Asp
 410 415 420

Lys Ala Ser Glu Thr Pro Thr Leu Gln Gly Leu Ser Phe Thr Val
 425 430 435

Arg Pro Gly Glu Leu Leu Ala Val Val Gly Pro Val Gly Ala Gly
 440 445 450

Lys Ser Ser Leu Leu Ser Ala Val Leu Gly Glu Leu Ala Pro Ser
 455 460 465

His Gly Leu Val Ser Val His Gly Arg Ile Ala Tyr Val Ser Gln
 470 475 480

Gln Pro Trp Val Phe Ser Gly Thr Leu Arg Ser Asn Ile Leu Phe
 485 490 495

Gly Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Arg Tyr Glu Lys Val Ile Lys Ala
 500 505 510

Cys Ala Leu Lys Lys Asp Leu Gln Leu Leu Glu Asp Gly Asp Leu
 515 520 525

Thr Val Ile Gly Asp Arg Gly Thr Thr Leu Ser Gly Gly Gln Lys

	530		535		540
Ala Arg Val Asn Leu Ala Arg Ala Val Tyr Gln Asp Ala Asp Ile					
	545		550		555
Tyr Leu Leu Asp Asp Pro Leu Ser Ala Val Asp Ala Glu Val Ser					
	560		565		570
Arg His Leu Phe Glu Leu Cys Ile Cys Gln Ile Leu His Glu Lys					
	575		580		585
Ile Thr Ile Leu Val Thr His Gln Leu Gln Tyr Leu Lys Ala Ala					
	590		595		600
Ser Gln Ile Leu Ile Leu Lys Asp Gly Lys Met Val Gln Lys Gly					
	605		610		615
Thr Tyr Thr Glu Phe Leu Lys Ser Gly Ile Asp Phe Gly Ser Leu					
	620		625		630
Leu Lys Lys Asp Asn Glu Glu Ser Glu Gln Pro Pro Val Pro Gly					
	635		640		645
Thr Pro Thr Leu Arg Asn Arg Thr Phe Ser Glu Ser Ser Val Trp					
	650		655		660
Ser Gln Gln Ser Ser Arg Pro Ser Leu Lys Asp Gly Ala Leu Glu					
	665		670		675
Ser Gln Asp Thr Glu Asn Val Pro Val Thr Leu Ser Glu Glu Asn					
	680		685		690
Arg Ser Glu Gly Lys Val Gly Phe Gln Ala Tyr Lys Asn Tyr Phe					
	695		700		705
Arg Ala Gly Ala His Trp Ile Val Phe Ile Phe Leu Ile Leu Leu					
	710		715		720
Asn Thr Ala Ala Gln Val Ala Tyr Val Leu Gln Asp Trp Trp Leu					
	725		730		735
Ser Tyr Trp Ala Asn Lys Gln Ser Met Leu Asn Val Thr Val Asn					
	740		745		750
Gly Gly Gly Asn Val Thr Glu Lys Leu Asp Leu Asn Trp Tyr Leu					
	755		760		765
Gly Ile Tyr Ser Gly Leu Thr Val Ala Thr Val Leu Phe Gly Ile					
	770		775		780
Ala Arg Ser Leu Leu Val Phe Tyr Val Leu Val Asn Ser Ser Gln					
	785		790		795

Thr Leu His Asn Lys Met Phe Glu Ser Ile Leu Lys Ala Pro Val
 800 805 810
 Leu Phe Phe Asp Arg Asn Pro Ile Gly Arg Ile Leu Asn Arg Phe
 815 820 825
 Ser Lys Asp Ile Gly His Leu Asp Asp Leu Leu Pro Leu Thr Phe
 830 835 840
 Leu Asp Phe Ile Gln Thr Leu Leu Gln Val Val Gly Val Val Ser
 845 850 855
 Val Ala Val Ala Val Ile Pro Trp Ile Ala Ile Pro Leu Val Pro
 860 865 870
 Leu Gly Ile Ile Phe Ile Phe Leu Arg Arg Tyr Phe Leu Glu Thr
 875 880 885
 Ser Arg Asp Val Lys Arg Leu Glu Ser Thr Thr Arg Ser Pro Val
 890 895 900
 Phe Ser His Leu Ser Ser Ser Leu Gln Gly Leu Trp Thr Ile Arg
 905 910 915
 Ala Tyr Lys Ala Glu Glu Arg Cys Gln Glu Leu Phe Asp Ala His
 920 925 930
 Gln Asp Leu His Ser Glu Ala Trp Phe Leu Phe Leu Thr Thr Ser
 935 940 945
 Arg Trp Phe Ala Val Arg Leu Asp Ala Ile Cys Ala Met Phe Val
 950 955 960
 Ile Ile Val Ala Phe Gly Ser Leu Ile Leu Ala Lys Thr Leu Asp
 965 970 975
 Ala Gly Gln Val Gly Leu Ala Leu Ser Tyr Ala Leu Thr Leu Met
 980 985 990
 Gly Met Phe Gln Trp Cys Val Arg Gln Ser Ala Glu Val Glu Asn
 995 1000 1005
 Met Met Ile Ser Val Glu Arg Val Ile Glu Tyr Thr Asp Leu Glu
 1010 1015 1020
 Lys Glu Ala Pro Trp Glu Tyr Gln Lys Arg Pro Pro Pro Ala Trp
 1025 1030 1035
 Pro His Glu Gly Val Ile Ile Phe Asp Asn Val Asn Phe Met Tyr
 1040 1045 1050
 Ser Pro Gly Gly Pro Leu Val Leu Lys His Leu Thr Ala Leu Ile

1055	1060	1065
Lys Ser Gln Glu Lys Val Gly Ile Val Gly Arg Thr Gly Ala Gly		
1070	1075	1080
Lys Ser Ser Leu Ile Ser Ala Leu Phe Arg Leu Ser Glu Pro Glu		
1085	1090	1095
Gly Lys Ile Trp Ile Asp Lys Ile Leu Thr Thr Glu Ile Gly Leu		
1100	1105	1110
His Asp Leu Arg Lys Lys Met Ser Ile Ile Pro Gln Glu Pro Val		
1115	1120	1125
Leu Phe Thr Gly Thr Met Arg Lys Asn Leu Asp Pro Phe Lys Glu		
1130	1135	1140
His Thr Asp Glu Glu Leu Trp Asn Ala Leu Gln Glu Val Gln Leu		
1145	1150	1155
Lys Glu Thr Ile Glu Asp Leu Pro Gly Lys Met Asp Thr Glu Leu		
1160	1165	1170
Ala Glu Ser Gly Ser Asn Phe Ser Val Gly Gln Arg Gln Leu Val		
1175	1180	1185
Cys Leu Ala Arg Ala Ile Leu Arg Lys Asn Gln Ile Leu Ile Ile		
1190	1195	1200
Asp Glu Ala Thr Ala Asn Val Asp Pro Arg Thr Asp Glu Leu Ile		
1205	1210	1215
Gln Lys Lys Ile Arg Glu Lys Phe Ala His Cys Thr Val Leu Thr		
1220	1225	1230
Ile Ala His Arg Leu Asn Thr Ile Ile Asp Ser Asp Lys Ile Met		
1235	1240	1245
Val Leu Asp Ser Gly Arg Leu Lys Glu Tyr Asp Glu Pro Tyr Val		
1250	1255	1260
Leu Leu Gln Asn Lys Glu Ser Leu Phe Tyr Lys Met Val Gln Gln		
1265	1270	1275
Leu Gly Lys Ala Glu Ala Ala Ala Leu Thr Glu Thr Ala Lys Gln		
1280	1285	1290
Val Tyr Phe Lys Arg Asn Tyr Pro His Ile Gly His Thr Asp His		
1295	1300	1305
Met Val Thr Asn Thr Ser Asn Gly Gln Pro Ser Thr Leu Thr Ile		
1310	1315	1320

Phe Glu Thr Ala Leu
1325

<210> 128

<211> 501

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 128

Met Ser Ala Leu Arg Arg Lys Phe Gly Asp Asp Tyr Gln Val Val
1 5 10 15

Thr Thr Ser Ser Ser Gly Ser Gly Leu Gln Pro Gln Gly Pro Gly
20 25 30

Gln Asp Pro Gln Gln Gln Leu Val Pro Lys Lys Lys Arg Gln Arg
35 40 45

Phe Val Asp Lys Asn Gly Arg Cys Asn Val Gln His Gly Asn Leu
50 55 60

Gly Ser Glu Thr Ser Arg Tyr Leu Ser Asp Leu Phe Thr Thr Leu
65 70 75

Val Asp Leu Lys Trp Arg Trp Asn Leu Phe Ile Phe Ile Leu Thr
80 85 90

Tyr Thr Val Ala Trp Leu Phe Met Ala Ser Met Trp Trp Val Ile
95 100 105

Ala Tyr Thr Arg Gly Asp Leu Asn Lys Ala His Val Gly Asn Tyr
110 115 120

Thr Pro Cys Val Ala Asn Val Tyr Asn Phe Pro Ser Ala Phe Leu
125 130 135

Phe Phe Ile Glu Thr Glu Ala Thr Ile Gly Tyr Gly Tyr Arg Tyr
140 145 150

Ile Thr Asp Lys Cys Pro Glu Gly Ile Ile Leu Phe Leu Phe Gln
155 160 165

Ser Ile Leu Gly Ser Ile Val Asp Ala Phe Leu Ile Gly Cys Met
170 175 180

Phe Ile Lys Met Ser Gln Pro Lys Lys Arg Ala Glu Thr Leu Met
185 190 195

Phe Ser Glu His Ala Val Ile Ser Met Arg Asp Gly Lys Leu Thr
200 205 210

Leu Met Phe Arg Val Gly Asn Leu Arg Asn Ser His Met Val Ser

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

Ala Ala Arg Met Glu Gly Asn Leu Pro Ala Lys Leu Arg Lys Met
 485 490 495

Asn Ser Asp Arg Phe Thr
 500

<210> 129

<211> 1148

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 129

Met Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val Ser Ser Leu Tyr Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr
 20 25 30

Arg Val Asp Ala Val Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro
 35 40 45

Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Lys Leu Ser Gln Leu Thr
 50 55 60

His Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg His Ser
 65 70 75

Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln Ser Ser Met Thr Thr Thr
 80 85 90

Arg Thr Pro Asp Thr Ser Thr Met His Leu Ala Thr Ser Arg Thr
 95 100 105

Pro Ala Ser Leu Ser Gly Pro Thr Thr Ala Ser Pro Leu Leu Val
 110 115 120

Leu Phe Thr Ile Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu
 125 130 135

Asn Met His His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg
 140 145 150

Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val Phe Lys Asn Thr Ser Val
 155 160 165

Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Lys
 170 175 180

Lys Asp Gly Ala Ala Thr Lys Val Asp Ala Ile Cys Thr Tyr Arg
 185 190 195

Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp

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

Leu Leu Arg Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr
 470 475 480
 Ser Gly Ser Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Glu
 485 490 495
 Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Thr
 500 505 510
 Gly Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Leu Glu Leu Ser Gln
 515 520 525
 Leu Thr His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg
 530 535 540
 Asp Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Pro
 545 550 555
 Thr Thr Ser Thr Gly Val Val Ser Glu Glu Pro Phe Thr Leu Asn
 560 565 570
 Phe Thr Ile Asn Asn Leu Arg Tyr Met Ala Asp Met Gly Gln Pro
 575 580 585
 Gly Ser Leu Lys Phe Asn Ile Thr Asp Asn Val Met Lys His Leu
 590 595 600
 Leu Ser Pro Leu Phe Gln Arg Ser Ser Leu Gly Ala Arg Tyr Thr
 605 610 615
 Gly Cys Arg Val Ile Ala Leu Arg Ser Val Lys Asn Gly Ala Glu
 620 625 630
 Thr Arg Val Asp Leu Leu Cys Thr Tyr Leu Gln Pro Leu Ser Gly
 635 640 645
 Pro Gly Leu Pro Ile Lys Gln Val Phe His Glu Leu Ser Gln Gln
 650 655 660
 Thr His Gly Ile Thr Arg Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp Lys Asp
 665 670 675
 Ser Leu Tyr Leu Asn Gly Tyr Asn Glu Pro Gly Leu Asp Glu Pro
 680 685 690
 Pro Thr Thr Pro Lys Pro Ala Thr Thr Phe Leu Pro Pro Leu Ser
 695 700 705
 Glu Ala Thr Thr Ala Met Gly Tyr His Leu Lys Thr Leu Thr Leu
 710 715 720
 Asn Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Ser Pro Asp Met Gly Lys

	725		730		735
Gly Ser Ala Thr	Phe Asn Ser Thr Glu	Gly Val Leu Gln His	Leu		
	740		745		750
Leu Arg Pro Leu	Phe Gln Lys Ser Ser	Met Gly Pro Phe Tyr	Leu		
	755		760		765
Gly Cys Gln Leu	Ile Ser Leu Arg Pro	Glu Lys Asp Gly Ala	Ala		
	770		775		780
Thr Gly Val Asp	Thr Thr Cys Thr Tyr	His Pro Asp Pro	Val Gly		
	785		790		795
Pro Gly Leu Asp	Ile Gln Gln Leu Tyr	Trp Glu Leu Ser	Gln Leu		
	800		805		810
Thr His Gly Val	Thr Gln Leu Gly Phe	Tyr Val Leu Asp	Arg Asp		
	815		820		825
Ser Leu Phe Ile	Asn Gly Tyr Ala Pro	Gln Asn Leu Ser	Ile Arg		
	830		835		840
Gly Glu Tyr Gln	Ile Asn Phe His Ile	Val Asn Trp Asn	Leu Ser		
	845		850		855
Asn Pro Asp Pro	Thr Ser Ser Glu Tyr	Ile Thr Leu Leu	Arg Asp		
	860		865		870
Ile Gln Asp Lys	Val Thr Thr Leu Tyr	Lys Gly Ser Gln	Leu His		
	875		880		885
Asp Thr Phe Arg	Phe Cys Leu Val Thr	Asn Leu Thr Met	Asp Ser		
	890		895		900
Val Leu Val Thr	Val Lys Ala Leu Phe	Ser Ser Asn Leu	Asp Pro		
	905		910		915
Ser Leu Val Glu	Gln Val Phe Leu Asp	Lys Thr Leu Asn	Ala Ser		
	920		925		930
Phe His Trp Leu	Gly Ser Thr Tyr Gln	Leu Val Asp Ile	His Val		
	935		940		945
Thr Glu Met Glu	Ser Ser Val Tyr Gln	Pro Thr Ser Ser	Ser Ser		
	950		955		960
Thr Gln His Phe	Tyr Pro Asn Phe Thr	Ile Thr Asn Leu	Pro Tyr		
	965		970		975
Ser Gln Asp Lys	Ala Gln Pro Gly Thr	Thr Asn Tyr Gln	Arg Asn		
	980		985		990

Lys Arg Asn Ile Glu Asp Ala Leu Asn Gln Leu Phe Arg Asn Ser
 995 1000 1005

Ser Ile Lys Ser Tyr Phe Ser Asp Cys Gln Val Ser Thr Phe Arg
 1010 1015 1020

Ser Val Pro Asn Arg His His Thr Gly Val Asp Ser Leu Cys Asn
 1025 1030 1035

Phe Ser Pro Leu Ala Arg Arg Val Asp Arg Val Ala Ile Tyr Glu
 1040 1045 1050

Glu Phe Leu Arg Met Thr Arg Asn Gly Thr Gln Leu Gln Asn Phe
 1055 1060 1065

Thr Leu Asp Arg Ser Ser Val Leu Val Asp Gly Tyr Ser Pro Asn
 1070 1075 1080

Arg Asn Glu Pro Leu Thr Gly Asn Ser Asp Leu Pro Phe Trp Ala
 1085 1090 1095

Val Ile Phe Ile Gly Leu Ala Gly Leu Leu Gly Leu Ile Thr Cys
 1100 1105 1110

Leu Ile Cys Gly Val Leu Val Thr Thr Arg Arg Arg Lys Lys Glu
 1115 1120 1125

Gly Glu Tyr Asn Val Gln Gln Gln Cys Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser
 1130 1135 1140

His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln
 1145

<210> 130
 <211> 564
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 130
 Met Gly Asn Trp Val Val Asn His Trp Phe Ser Val Leu Phe Leu
 1 5 10 15

Val Val Trp Leu Gly Leu Asn Val Phe Leu Phe Val Asp Ala Phe
 20 25 30

Leu Lys Tyr Glu Lys Ala Asp Lys Tyr Tyr Thr Arg Lys Ile
 35 40 45

Leu Gly Ser Thr Leu Ala Cys Ala Arg Ala Ser Ala Leu Cys Leu
 50 55 60

Asn Phe Asn Ser Thr Leu Ile Leu Leu Pro Val Cys Arg Asn Leu

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

Ser Ile Ser Leu Leu Glu Trp His Pro Phe Thr Leu Thr Ser Ala
 335 340 345

Pro Glu Glu Asp Phe Phe Ser Ile His Ile Arg Ala Ala Gly Asp
 350 355 360

Trp Thr Glu Asn Leu Ile Arg Ala Phe Glu Gln Gln Tyr Ser Pro
 365 370 375

Ile Pro Arg Ile Glu Val Asp Gly Pro Phe Gly Thr Ala Ser Glu
 380 385 390

Asp Val Phe Gln Tyr Glu Val Ala Val Leu Val Gly Ala Gly Ile
 395 400 405

Gly Val Thr Pro Phe Ala Ser Ile Leu Lys Ser Ile Trp Tyr Lys
 410 415 420

Phe Gln Cys Ala Asp His Asn Leu Lys Thr Lys Lys Ile Tyr Phe
 425 430 435

Tyr Trp Ile Cys Arg Glu Thr Gly Ala Phe Ser Trp Phe Asn Asn
 440 445 450

Leu Leu Thr Ser Leu Glu Gln Glu Met Glu Glu Leu Gly Lys Val
 455 460 465

Gly Phe Leu Asn Tyr Arg Leu Phe Leu Thr Gly Trp Asp Ser Asn
 470 475 480

Ile Val Gly His Ala Ala Leu Asn Phe Asp Lys Ala Thr Asp Ile
 485 490 495

Val Thr Gly Leu Lys Gln Lys Thr Ser Phe Gly Arg Pro Met Trp
 500 505 510

Asp Asn Glu Phe Ser Thr Ile Ala Thr Ser His Pro Lys Ser Val
 515 520 525

Val Gly Val Phe Leu Cys Gly Pro Arg Thr Leu Ala Lys Ser Leu
 530 535 540

Arg Lys Cys Cys His Arg Tyr Ser Ser Leu Asp Pro Arg Lys Val
 545 550 555

Gln Phe Tyr Phe Asn Lys Glu Asn Phe
 560

<210> 131
 <211> 564
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 131

```

Met Gly Asn Trp Val Val Asn His Trp Phe Ser Val Leu Phe Leu
  1           5           10           15

Val Val Trp Leu Gly Leu Asn Val Phe Leu Phe Val Asp Ala Phe
           20           25           30

Leu Lys Tyr Glu Lys Ala Asp Lys Tyr Tyr Tyr Thr Arg Lys Ile
           35           40           45

Leu Gly Ser Thr Leu Ala Cys Ala Arg Ala Ser Ala Leu Cys Leu
           50           55           60

Asn Phe Asn Ser Thr Leu Ile Leu Leu Pro Val Cys Arg Asn Leu
           65           70           75

Leu Ser Phe Leu Arg Gly Thr Cys Ser Phe Cys Ser Arg Thr Leu
           80           85           90

Arg Lys Gln Leu Asp His Asn Leu Thr Phe His Lys Leu Val Ala
           95           100          105

Tyr Met Ile Cys Leu His Thr Ala Ile His Ile Ile Ala His Leu
           110          115          120

Phe Asn Phe Asp Cys Tyr Ser Arg Ser Arg Gln Ala Thr Asp Gly
           125          130          135

Ser Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Leu Ser His Asp Glu Lys Lys
           140          145          150

Gly Gly Ser Trp Leu Asn Pro Ile Gln Ser Arg Asn Thr Thr Val
           155          160          165

Glu Tyr Val Thr Phe Thr Ser Ile Ala Gly Leu Thr Gly Val Ile
           170          175          180

Met Thr Ile Ala Leu Ile Leu Met Val Thr Ser Ala Thr Glu Phe
           185          190          195

Ile Arg Arg Ser Tyr Phe Glu Val Phe Trp Tyr Thr His His Leu
           200          205          210

Phe Ile Phe Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Ile His Gly Ile Gly Gly
           215          220          225

Ile Val Arg Gly Gln Thr Glu Glu Ser Met Asn Glu Ser His Pro
           230          235          240

Arg Lys Cys Ala Glu Ser Phe Glu Met Trp Asp Asp Arg Asp Ser

```

245	250	255
His Cys Arg Arg Pro Lys Phe Glu Gly	His Pro Pro Glu Ser Trp	
260	265	270
Lys Trp Ile Leu Ala Pro Val Ile Leu Tyr Ile Cys Glu Arg Ile		
275	280	285
Leu Arg Phe Tyr Arg Ser Gln Gln Lys Val Val Ile Thr Lys Val		
290	295	300
Val Met His Pro Ser Lys Val Leu Glu Leu Gln Met Asn Lys Arg		
305	310	315
Gly Phe Ser Met Glu Val Gly Gln Tyr Ile Phe Val Asn Cys Pro		
320	325	330
Ser Ile Ser Leu Leu Glu Trp His Pro Phe Thr Leu Thr Ser Ala		
335	340	345
Pro Glu Glu Asp Phe Phe Ser Ile His Ile Arg Ala Ala Gly Asp		
350	355	360
Trp Thr Glu Asn Leu Ile Arg Ala Phe Glu Gln Gln Tyr Ser Pro		
365	370	375
Ile Pro Arg Ile Glu Val Asp Gly Pro Phe Gly Thr Ala Ser Glu		
380	385	390
Asp Val Phe Gln Tyr Glu Val Ala Val Leu Val Gly Ala Gly Ile		
395	400	405
Gly Val Thr Pro Phe Ala Ser Ile Leu Lys Ser Ile Trp Tyr Lys		
410	415	420
Phe Gln Cys Ala Asp His Asn Leu Lys Thr Lys Lys Ile Tyr Phe		
425	430	435
Tyr Trp Ile Cys Arg Glu Thr Gly Ala Phe Ser Trp Phe Asn Asn		
440	445	450
Leu Leu Thr Ser Leu Glu Gln Glu Met Glu Glu Leu Gly Lys Val		
455	460	465
Gly Phe Leu Asn Tyr Arg Leu Phe Leu Thr Gly Trp Asp Ser Asn		
470	475	480
Ile Val Gly His Ala Ala Leu Asn Phe Asp Lys Ala Thr Asp Ile		
485	490	495
Val Thr Gly Leu Lys Gln Lys Thr Ser Phe Gly Arg Pro Met Trp		
500	505	510

Asp Asn Glu Phe Ser Thr Ile Ala Thr Ser His Pro Lys Ser Val
 515 520 525

Val Gly Val Phe Leu Cys Gly Pro Arg Thr Leu Ala Lys Ser Leu
 530 535 540

Arg Lys Cys Cys His Arg Tyr Ser Ser Leu Asp Pro Arg Lys Val
 545 550 555

Gln Phe Tyr Phe Asn Lys Glu Asn Phe
 560

<210> 132
 <211> 294
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 132
 Met Gly Asn Trp Val Val Asn His Trp Phe Ser Val Leu Phe Leu
 1 5 10 15

Val Val Trp Leu Gly Leu Asn Val Phe Leu Phe Val Asp Ala Phe
 20 25 30

Leu Lys Tyr Glu Lys Ala Asp Lys Tyr Tyr Tyr Thr Arg Lys Ile
 35 40 45

Leu Gly Ser Trp Lys Trp Ile Leu Ala Pro Val Ile Leu Tyr Ile
 50 55 60

Cys Glu Arg Ile Leu Arg Phe Tyr Arg Ser Gln Gln Lys Val Val
 65 70 75

Ile Thr Lys Val Val Met His Pro Ser Lys Val Leu Glu Leu Gln
 80 85 90

Met Asn Lys Arg Gly Phe Ser Met Glu Val Gly Gln Tyr Ile Phe
 95 100 105

Val Asn Cys Pro Ser Ile Ser Leu Leu Glu Trp His Pro Phe Thr
 110 115 120

Leu Thr Ser Ala Pro Glu Glu Asp Phe Phe Ser Ile His Ile Arg
 125 130 135

Ala Ala Gly Asp Trp Thr Glu Asn Leu Ile Arg Ala Phe Glu Gln
 140 145 150

Gln Tyr Ser Pro Ile Pro Arg Ile Glu Val Asp Gly Pro Phe Gly
 155 160 165

Thr Ala Ser Glu Asp Val Phe Gln Tyr Glu Val Ala Val Leu Val

170 175 180
 Gly Ala Gly Ile Gly Val Thr Pro Phe Ala Ser Ile Leu Lys Ser
 185 190 195
 Ile Trp Tyr Lys Phe Gln Cys Ala Asp His Asn Leu Lys Thr Lys
 200 205 210
 Lys Val Gly His Ala Ala Leu Asn Phe Asp Lys Ala Thr Asp Ile
 215 220 225
 Val Thr Gly Leu Lys Gln Lys Thr Ser Phe Gly Arg Pro Met Trp
 230 235 240
 Asp Asn Glu Phe Ser Thr Ile Ala Thr Ser His Pro Lys Ser Val
 245 250 255
 Val Gly Val Phe Leu Cys Gly Pro Arg Thr Leu Ala Lys Ser Leu
 260 265 270
 Arg Lys Cys Cys His Arg Tyr Ser Ser Leu Asp Pro Arg Lys Val
 275 280 285
 Gln Phe Tyr Phe Asn Lys Glu Asn Phe
 290

<210> 133
 <211> 515
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 133
 Met Gly Asn Trp Val Val Asn His Trp Phe Ser Val Leu Phe Leu
 1 5 10 15
 Val Val Trp Leu Gly Leu Asn Val Phe Leu Phe Val Asp Ala Phe
 20 25 30
 Leu Lys Tyr Glu Lys Ala Asp Lys Tyr Tyr Thr Arg Lys Ile
 35 40 45
 Leu Gly Ser Thr Leu Ala Cys Ala Arg Ala Ser Ala Leu Cys Leu
 50 55 60
 Asn Phe Asn Ser Thr Leu Ile Leu Leu Pro Val Cys Arg Asn Leu
 65 70 75
 Leu Ser Phe Leu Arg Gly Thr Cys Ser Phe Cys Ser Arg Thr Leu
 80 85 90
 Arg Lys Gln Leu Asp His Asn Leu Thr Phe His Lys Leu Val Ala
 95 100 105

Tyr Met Ile Cys Leu His Thr Ala Ile His Ile Ile Ala His Leu
 110 115 120
 Phe Asn Phe Asp Cys Tyr Ser Arg Ser Arg Gln Ala Thr Asp Gly
 125 130 135
 Ser Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Leu Ser His Asp Glu Lys Lys
 140 145 150
 Gly Gly Ser Trp Leu Asn Pro Ile Gln Ser Arg Asn Thr Thr Val
 155 160 165
 Glu Tyr Val Thr Phe Thr Ser Ile Ala Gly Leu Thr Gly Val Ile
 170 175 180
 Met Thr Ile Ala Leu Ile Leu Met Val Thr Ser Ala Thr Glu Phe
 185 190 195
 Ile Arg Arg Ser Tyr Phe Glu Val Phe Trp Tyr Thr His His Leu
 200 205 210
 Phe Ile Phe Tyr Ile Leu Gly Leu Gly Ile His Gly Ile Gly Gly
 215 220 225
 Ile Val Arg Gly Gln Thr Glu Glu Ser Met Asn Glu Ser His Pro
 230 235 240
 Arg Lys Cys Ala Glu Ser Phe Glu Met Trp Asp Asp Arg Asp Ser
 245 250 255
 His Cys Arg Arg Pro Lys Phe Glu Gly His Pro Pro Glu Ser Trp
 260 265 270
 Lys Trp Ile Leu Ala Pro Val Ile Leu Tyr Ile Cys Glu Arg Ile
 275 280 285
 Leu Arg Phe Tyr Arg Ser Gln Gln Lys Val Val Ile Thr Lys Val
 290 295 300
 Val Met His Pro Ser Lys Val Leu Glu Leu Gln Met Asn Lys Arg
 305 310 315
 Gly Phe Ser Met Glu Val Gly Gln Tyr Ile Phe Val Asn Cys Pro
 320 325 330
 Ser Ile Ser Leu Leu Glu Trp His Pro Phe Thr Leu Thr Ser Ala
 335 340 345
 Pro Glu Glu Asp Phe Phe Ser Ile His Ile Arg Ala Ala Gly Asp
 350 355 360
 Trp Thr Glu Asn Leu Ile Arg Ala Phe Glu Gln Gln Tyr Ser Pro

```

                365                370                375
Ile Pro Arg Ile Glu Val Asp Gly Pro Phe Gly Thr Ala Ser Glu
                380                385                390
Asp Val Phe Gln Tyr Glu Val Ala Val Leu Val Gly Ala Gly Ile
                395                400                405
Gly Val Thr Pro Phe Ala Ser Ile Leu Lys Ser Ile Trp Tyr Lys
                410                415                420
Phe Gln Cys Ala Asp His Asn Leu Lys Thr Lys Lys Val Gly His
                425                430                435
Ala Ala Leu Asn Phe Asp Lys Ala Thr Asp Ile Val Thr Gly Leu
                440                445                450
Lys Gln Lys Thr Ser Phe Gly Arg Pro Met Trp Asp Asn Glu Phe
                455                460                465
Ser Thr Ile Ala Thr Ser His Pro Lys Ser Val Val Gly Val Phe
                470                475                480
Leu Cys Gly Pro Arg Thr Leu Ala Lys Ser Leu Arg Lys Cys Cys
                485                490                495
His Arg Tyr Ser Ser Leu Asp Pro Arg Lys Val Gln Phe Tyr Phe
                500                505                510
Asn Lys Glu Asn Phe
                515

```

<210> 134
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

```

<400> 134
Met Thr Ser Gly Ser Val Phe Phe Tyr Ile Leu Ile Phe Gly Lys
  1                5                10                15
Tyr Phe Ser His Gly Gly Gly Gln Asp Val Lys Cys Ser Leu Gly
                20                25                30
Tyr Phe Pro Cys Gly Asn Ile Thr Lys Cys Leu Pro Gln Leu Leu
                35                40                45
His Cys Asn Gly Val Asp Asp Cys Gly Asn Gln Ala Asp Glu Asp
                50                55                60
Asn Cys Gly Asp Asn Asn Gly Trp Ser Met Gln Phe Asp Lys Tyr
                65                70                75

```

Phe Ala Ser Tyr Tyr Lys Met Thr Ser Gln Tyr Pro Phe Glu Ala
 80 85 90
 Glu Thr Pro Glu Cys Leu Val Gly Ser Val Pro Val Gln Cys Leu
 95 100 105
 Cys Gln Gly Leu Glu Leu Asp Cys Asp Glu Thr Asn Leu Arg Ala
 110 115 120
 Val Pro Ser Val Ser Ser Asn Val Thr Ala Met Ser Leu Gln Trp
 125 130 135
 Asn Leu Ile Arg Lys Leu Pro Pro Asp Cys Phe Lys Asn Tyr His
 140 145 150
 Asp Leu Gln Lys Leu Tyr Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Ser Ile
 155 160 165
 Ser Ile Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Ser Leu Thr Lys Leu Tyr
 170 175 180
 Leu Ser His Asn Arg Ile Thr Phe Leu Lys Pro Gly Val Phe Glu
 185 190 195
 Asp Leu His Arg Leu Glu Trp Leu Ile Ile Glu Asp Asn His Leu
 200 205 210
 Ser Arg Ile Ser Pro Pro Thr Phe Tyr Gly Leu Asn Ser Leu Ile
 215 220 225
 Leu Leu Val Leu Met Asn Asn Val Leu Thr Arg Leu Pro Asp Lys
 230 235 240
 Pro Leu Cys Gln His Met Pro Arg Leu His Trp Leu Asp Leu Glu
 245 250 255
 Gly Asn His Ile His Asn Leu Arg Asn Leu Thr Phe Ile Ser Cys
 260 265 270
 Ser Asn Leu Thr Val Leu Val Met Arg Lys Asn Lys Ile Asn His
 275 280 285
 Leu Asn Glu Asn Thr Phe Ala Pro Leu Gln Lys Leu Asp Glu Leu
 290 295 300
 Asp Leu Gly Ser Asn Lys Ile Glu Asn Leu Pro Pro Leu Ile Phe
 305 310 315
 Lys Asp Leu Lys Glu Leu Ser Gln Leu Asn Leu Ser Tyr Asn Pro
 320 325 330
 Ile Gln Lys Ile Gln Ala Asn Gln Phe Asp Tyr Leu Val Lys Leu

	335		340		345
Lys Ser Leu Ser	Leu Glu Gly Ile Glu Ile Ser Asn Ile Gln Gln				
	350		355		360
Arg Met Phe Arg	Pro Leu Met Asn Leu Ser His Ile Tyr Phe Lys				
	365		370		375
Lys Phe Gln Tyr	Cys Gly Tyr Ala Pro His Val Arg Ser Cys Lys				
	380		385		390
Pro Asn Thr Asp	Gly Ile Ser Ser Leu Glu Asn Leu Leu Ala Ser				
	395		400		405
Ile Ile Gln Arg	Val Phe Val Trp Val Val Ser Ala Val Thr Cys				
	410		415		420
Phe Gly Asn Ile	Phe Val Ile Cys Met Arg Pro Tyr Ile Arg Ser				
	425		430		435
Glu Asn Lys Leu	Tyr Ala Met Ser Ile Ile Ser Leu Cys Cys Ala				
	440		445		450
Asp Cys Leu Met	Gly Ile Tyr Leu Phe Val Ile Gly Gly Phe Asp				
	455		460		465
Leu Lys Phe Arg	Gly Glu Tyr Asn Lys His Ala Gln Leu Trp Met				
	470		475		480
Glu Ser Thr His	Cys Gln Leu Val Gly Ser Leu Ala Ile Leu Ser				
	485		490		495
Thr Glu Val Ser	Val Leu Leu Leu Thr Phe Leu Thr Leu Glu Lys				
	500		505		510
Tyr Ile Cys Ile	Val Tyr Pro Phe Arg Cys Val Arg Pro Gly Lys				
	515		520		525
Cys Arg Thr Ile	Thr Val Leu Ile Leu Ile Trp Ile Thr Gly Phe				
	530		535		540
Ile Val Ala Phe	Ile Pro Leu Ser Asn Lys Glu Phe Phe Lys Asn				
	545		550		555
Tyr Tyr Gly Thr	Asn Gly Val Cys Phe Pro Leu His Ser Glu Asp				
	560		565		570
Thr Glu Ser Ile	Gly Ala Gln Ile Tyr Ser Val Ala Ile Phe Leu				
	575		580		585
Gly Ile Asn Leu	Ala Ala Phe Ile Ile Ile Val Phe Ser Tyr Gly				
	590		595		600

Ser Met Phe Tyr Ser Val His Gln Ser Ala Ile Thr Ala Thr Glu
 605 610 615

Ile Arg Asn Gln Val Lys Lys Glu Met Ile Leu Ala Lys Arg Phe
 620 625 630

Phe Phe Ile Val Phe Thr Asp Ala Leu Cys Trp Ile Pro Ile Phe
 635 640 645

Val Val Lys Phe Leu Ser Leu Leu Gln Val Glu Ile Pro Gly Thr
 650 655 660

Ile Thr Ser Trp Val Val Ile Phe Ile Leu Pro Ile Asn Ser Ala
 665 670 675

Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Thr Leu Thr Thr Arg Pro Phe Lys Glu
 680 685 690

Met Ile His Arg Phe Trp Tyr Asn Tyr Arg Gln Arg Lys Ser Met
 695 700 705

Asp Ser Lys Gly Gln Lys Thr Tyr Ala Pro Ser Phe Ile Trp Val
 710 715 720

Glu Met Trp Pro Leu Gln Glu Met Pro Pro Glu Leu Met Lys Pro
 725 730 735

Asp Leu Phe Thr Tyr Pro Cys Glu Met Ser Leu Ile Ser Gln Ser
 740 745 750

Thr Arg Leu Asn Ser Tyr Ser
 755

<210> 135
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 135
 Met Thr Ser Gly Ser Val Phe Phe Tyr Ile Leu Ile Phe Gly Lys
 1 5 10 15

Tyr Phe Ser His Gly Gly Gly Gln Asp Val Lys Cys Ser Leu Gly
 20 25 30

Tyr Phe Pro Cys Gly Asn Ile Thr Lys Cys Leu Pro Gln Leu Leu
 35 40 45

His Cys Asn Gly Val Asp Asp Cys Gly Asn Gln Ala Asp Glu Asp
 50 55 60

Asn Cys Gly Asp Asn Asn Gly Trp Ser Leu Gln Phe Asp Lys Tyr

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

Ile Gln Lys Ile Gln Ala Asn Gln Phe Asp Tyr Leu Val Lys Leu
 335 340 345

Lys Ser Leu Ser Leu Glu Gly Ile Glu Ile Ser Asn Ile Gln Gln
 350 355 360

Arg Met Phe Arg Pro Leu Met Asn Leu Ser His Ile Tyr Phe Lys
 365 370 375

Lys Phe Gln Tyr Cys Gly Tyr Ala Pro His Val Arg Ser Cys Lys
 380 385 390

Pro Asn Thr Asp Gly Ile Ser Ser Leu Glu Asn Leu Leu Ala Ser
 395 400 405

Ile Ile Gln Arg Val Phe Val Trp Val Val Ser Ala Val Thr Cys
 410 415 420

Phe Gly Asn Ile Phe Val Ile Cys Met Arg Pro Tyr Ile Arg Ser
 425 430 435

Glu Asn Lys Leu Tyr Ala Met Ser Ile Ile Ser Leu Cys Cys Ala
 440 445 450

Asp Cys Leu Met Gly Ile Tyr Leu Phe Val Ile Gly Gly Phe Asp
 455 460 465

Leu Lys Phe Arg Gly Glu Tyr Asn Lys His Ala Gln Leu Trp Met
 470 475 480

Glu Ser Thr His Cys Gln Leu Val Gly Ser Leu Ala Ile Leu Ser
 485 490 495

Thr Glu Val Ser Val Leu Leu Leu Thr Phe Leu Thr Leu Glu Lys
 500 505 510

Tyr Ile Cys Ile Val Tyr Pro Phe Arg Cys Val Arg Pro Gly Lys
 515 520 525

Cys Arg Thr Ile Thr Val Leu Ile Leu Ile Trp Ile Thr Gly Phe
 530 535 540

Ile Val Ala Phe Ile Pro Leu Ser Asn Lys Glu Phe Phe Lys Asn
 545 550 555

Tyr Tyr Gly Thr Asn Gly Val Cys Phe Pro Leu His Ser Glu Asp
 560 565 570

Thr Glu Ser Ile Gly Ala Gln Ile Tyr Ser Val Ala Ile Phe Leu
 575 580 585

Gly Ile Asn Leu Ala Ala Phe Ile Ile Ile Val Phe Ser Tyr Gly

Ser Ser Leu Gly Ser Ser Phe Val Glu Leu Ala Ser Thr Trp Glu
65 70 75

Val Gly Phe Pro Ala Gln Leu Tyr Gln Glu Arg Leu Gln Arg Gly
80 85 90

Glu Ile Leu Leu Arg Arg Thr Ala Asn Asp Ala Val Glu Leu His
95 100 105

Ile Lys Asn Val Gln Pro Ser Asp Gln Gly His Tyr Lys Cys Ser
110 115 120

Thr Pro Ser Thr Asp Ala Thr Val Gln Gly Asn Tyr Glu Asp Thr
125 130 135

Val Gln Val Lys Val Leu Ala Asp Ser Leu His Val Gly Pro Ser
140 145 150

Ala Arg Pro Pro Pro Ser Leu Ser Leu Arg Glu Gly Glu Pro Phe
155 160 165

Glu Leu Arg Cys Thr Ala Ala Ser Ala Ser Pro Leu His Thr His
170 175 180

Leu Ala Leu Leu Trp Glu Val His Arg Gly Pro Ala Arg Arg Ser
185 190 195

Val Leu Ala Leu Thr His Glu Gly Arg Phe His Pro Gly Leu Gly
200 205 210

Tyr Glu Gln Arg Tyr His Ser Gly Asp Val Arg Leu Asp Thr Val
215 220 225

Gly Ser Asp Ala Tyr Arg Leu Ser Val Ser Arg Ala Leu Ser Ala
230 235 240

Asp Gln Gly Ser Tyr Arg Cys Ile Val Ser Glu Trp Ile Ala Glu
245 250 255

Gln Gly Asn Trp Gln Glu Ile Gln Glu Lys Ala Val Glu Val Ala
260 265 270

Thr Val Val Ile Gln Pro Thr Val Leu Arg Ala Ala Val Pro Lys
275 280 285

Asn Val Ser Val Ala Glu Gly Lys Glu Leu Asp Leu Thr Cys Asn
290 295 300

Ile Thr Thr Asp Arg Ala Asp Asp Val Arg Pro Glu Val Thr Trp
305 310 315

Ser Phe Ser Arg Met Pro Asp Ser Thr Leu Pro Gly Ser Arg Val

Leu Ile Met Ala Glu Lys Pro Val Gly Asp Leu Ser Ser Pro Asn
 590 595 600
 Glu Thr Lys Tyr Ile Ile Ser Leu Asp Gln Asp Ser Val Val Lys
 605 610 615
 Leu Glu Asn Trp Thr Asp Ala Ser Arg Val Asp Gly Val Val Leu
 620 625 630
 Glu Lys Val Gln Glu Asp Glu Phe Arg Tyr Arg Met Tyr Gln Thr
 635 640 645
 Gln Val Ser Asp Ala Gly Leu Tyr Arg Cys Met Val Thr Ala Trp
 650 655 660
 Ser Pro Val Arg Gly Ser Leu Trp Arg Glu Ala Ala Thr Ser Leu
 665 670 675
 Ser Asn Pro Ile Glu Ile Asp Phe Gln Thr Ser Gly Pro Ile Phe
 680 685 690
 Asn Ala Ser Val His Ser Asp Thr Pro Ser Val Ile Arg Gly Asp
 695 700 705
 Leu Ile Lys Leu Phe Cys Ile Ile Thr Val Glu Gly Ala Ala Leu
 710 715 720
 Asp Pro Asp Asp Met Ala Phe Asp Val Ser Trp Phe Ala Val His
 725 730 735
 Ser Phe Gly Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Leu Ser Ser Leu Asp
 740 745 750
 Arg Lys Gly Ile Val Thr Thr Ser Arg Arg Asp Trp Lys Ser Asp
 755 760 765
 Leu Ser Leu Glu Arg Val Ser Val Leu Glu Phe Leu Leu Gln Val
 770 775 780
 His Gly Ser Glu Asp Gln Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Ser Val
 785 790 795
 Thr Pro Trp Val Lys Ser Pro Thr Gly Ser Trp Gln Lys Glu Ala
 800 805 810
 Glu Ile His Ser Lys Pro Val Phe Ile Thr Val Lys Met Asp Val
 815 820 825
 Leu Asn Ala Phe Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gly Ile Gly Leu Ser
 830 835 840
 Thr Val Ile Gly Leu Leu Ser Cys Leu Ile Gly Tyr Cys Ser Ser

845 850 855
 His Trp Cys Cys Lys Lys Glu Val Gln Glu Thr Arg Arg Glu Arg
 860 865 870
 Arg Arg Leu Met Ser Met Glu Met Asp
 875
 <210> 137
 <211> 434
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien
 <400> 137
 Met Ser Arg Ser Arg His Leu Gly Lys Ile Arg Lys Arg Leu Glu
 1 5 10 15
 Asp Val Lys Ser Gln Trp Val Arg Pro Ala Arg Ala Asp Phe Ser
 20 25 30
 Asp Asn Glu Ser Ala Arg Leu Ala Thr Asp Ala Leu Leu Asp Gly
 35 40 45
 Gly Ser Glu Ala Tyr Trp Arg Val Leu Ser Gln Glu Gly Glu Val
 50 55 60
 Asp Phe Leu Ser Ser Val Glu Ala Gln Tyr Ile Gln Ala Gln Ala
 65 70 75
 Arg Glu Pro Pro Cys Pro Pro Asp Thr Leu Gly Gly Ala Glu Ala
 80 85 90
 Gly Pro Lys Gly Leu Asp Ser Ser Ser Leu Gln Ser Gly Thr Tyr
 95 100 105
 Phe Pro Val Ala Ser Glu Gly Ser Glu Pro Ala Leu Leu His Ser
 110 115 120
 Trp Ala Ser Ala Glu Lys Pro Tyr Leu Lys Glu Lys Ser Ser Ala
 125 130 135
 Thr Val Tyr Phe Gln Thr Val Lys His Asn Asn Ile Arg Asp Leu
 140 145 150
 Val Arg Arg Cys Ile Thr Arg Thr Ser Gln Val Leu Val Ile Leu
 155 160 165
 Met Asp Val Phe Thr Asp Val Glu Ile Phe Cys Asp Ile Leu Glu
 170 175 180
 Ala Ala Asn Lys Arg Gly Val Phe Val Cys Val Leu Leu Asp Gln
 185 190 195

Gly Gly Val Lys Leu Phe Gln Glu Met Cys Asp Lys Val Gln Ile
 200 205 210

Ser Asp Ser His Leu Lys Asn Ile Ser Ile Arg Ser Val Glu Gly
 215 220 225

Glu Ile Tyr Cys Ala Lys Ser Gly Arg Lys Phe Ala Gly Gln Ile
 230 235 240

Arg Glu Lys Phe Ile Ile Ser Asp Trp Arg Phe Val Leu Ser Gly
 245 250 255

Ser Tyr Ser Phe Thr Trp Leu Cys Gly His Val His Arg Asn Ile
 260 265 270

Leu Ser Lys Phe Thr Gly Gln Ala Val Glu Leu Phe Asp Glu Glu
 275 280 285

Phe Arg His Leu Tyr Ala Ser Ser Lys Pro Val Met Gly Leu Lys
 290 295 300

Ser Pro Arg Leu Val Ala Pro Val Pro Pro Gly Ala Ala Pro Ala
 305 310 315

Asn Gly Arg Leu Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ala Ser Asp Arg Thr
 320 325 330

Ser Ser Asn Pro Phe Ser Gly Arg Ser Ala Gly Ser His Pro Gly
 335 340 345

Thr Arg Ser Val Ser Ala Ser Ser Gly Pro Cys Ser Pro Ala Ala
 350 355 360

Pro His Pro Pro Pro Pro Pro Arg Phe Gln Pro His Gln Gly Pro
 365 370 375

Trp Gly Ala Pro Ser Pro Gln Ala His Leu Ser Pro Arg Pro His
 380 385 390

Asp Gly Pro Pro Ala Ala Val Tyr Ser Asn Leu Gly Ala Tyr Arg
 395 400 405

Pro Thr Arg Leu Gln Leu Glu Gln Leu Gly Leu Val Pro Arg Leu
 410 415 420

Thr Pro Thr Trp Arg Pro Phe Leu Gln Ala Ser Pro His Phe
 425 430

<210> 138
 <211> 933
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 138

```

Met Ala Leu Pro Gln Pro Pro Pro Pro Ala Gly Ala Arg Asp Pro
  1           5           10           15

Val Thr Pro Glu His Trp Ala Ser Gly Pro Pro Ser Gln Ala Gln
          20           25           30

Pro Leu Leu Arg Gln Glu Ala Lys Glu Glu Glu Gly Glu Glu
          35           40           45

Thr Gly Val Gln Gly Ala Trp Gly Thr Gly Thr Ala Glu Gln Arg
          50           55           60

Arg Arg Gly Trp Gly Glu Ala Ala Glu Ser Ala Ala Ala Glu Glu
          65           70           75

Gly Gln Ala Glu Val Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ser Gly Ser
          80           85           90

Pro Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Leu Gly Ser Trp Arg Pro Leu
          95           100          105

Leu Ala Trp Leu Gln Arg Arg Gln Pro Gln Cys Cys Pro Cys Ala
          110          115          120

Ala Pro Leu Ser Arg Ser Ala Ala His Cys Cys His Gly Gly Thr
          125          130          135

Lys Met Ala Ala Leu Ala Tyr Asn Leu Gly Lys Arg Glu Ile Asn
          140          145          150

His Tyr Phe Ser Val Arg Ser Ala Lys Val Leu Ala Leu Val Ala
          155          160          165

Val Leu Leu Leu Ala Ala Cys His Leu Ala Ser Arg Arg Tyr Arg
          170          175          180

Gly Asn Asp Ser Cys Glu Tyr Leu Leu Ser Ser Gly Arg Phe Leu
          185          190          195

Gly Glu Lys Val Trp Gln Pro His Ser Cys Met Met His Lys Tyr
          200          205          210

Lys Ile Ser Glu Ala Lys Asn Cys Leu Val Asp Lys His Ile Ala
          215          220          225

Phe Ile Gly Asp Ser Arg Ile Arg Gln Leu Phe Tyr Ser Phe Val
          230          235          240

Lys Ile Ile Asn Pro Gln Phe Lys Glu Glu Gly Asn Lys His Glu

```

	245		250		255
Asn Ile Pro Phe	Glu Asp Lys Thr Ala Ser Val Lys Val Asp Phe				
	260		265		270
Leu Trp His Pro	Glu Val Asn Gly Ser Met Lys Gln Cys Ile Lys				
	275		280		285
Val Trp Thr Glu	Asp Ser Ile Ala Lys Pro His Val Ile Val Ala				
	290		295		300
Gly Ala Ala Thr	Trp Ser Ile Lys Ile His Asn Gly Ser Ser Glu				
	305		310		315
Ala Leu Ser Gln	Tyr Lys Met Asn Ile Thr Ser Ile Ala Pro Leu				
	320		325		330
Leu Glu Lys Leu	Ala Lys Thr Ser Asp Val Tyr Trp Val Leu Gln				
	335		340		345
Asp Pro Val Tyr	Glu Asp Leu Leu Ser Glu Asn Arg Lys Met Ile				
	350		355		360
Thr Asn Glu Lys	Ile Asp Ala Tyr Asn Glu Ala Ala Val Ser Ile				
	365		370		375
Leu Asn Ser Ser	Thr Arg Asn Ser Lys Ser Asn Val Lys Met Phe				
	380		385		390
Ser Val Ser Lys	Leu Ile Ala Gln Glu Thr Ile Met Glu Ser Leu				
	395		400		405
Asp Gly Leu His	Leu Pro Glu Ser Ser Arg Glu Thr Thr Ala Met				
	410		415		420
Ile Leu Met Asn	Val Tyr Cys Asn Lys Ile Leu Lys Pro Val Asp				
	425		430		435
Gly Ser Cys Cys	Gln Pro Arg Pro Pro Val Thr Leu Ile Gln Lys				
	440		445		450
Leu Ala Ala Cys	Phe Phe Thr Leu Ser Ile Ile Gly Tyr Leu Ile				
	455		460		465
Phe Tyr Ile Ile	His Arg Asn Ala His Arg Lys Asn Lys Pro Cys				
	470		475		480
Thr Asp Leu Glu	Ser Gly Glu Glu Lys Lys Asn Ile Ile Asn Thr				
	485		490		495
Pro Val Ser Ser	Leu Glu Ile Leu Leu Gln Ser Phe Cys Lys Leu				
	500		505		510

Gly Leu Ile Met Ala Tyr Phe Tyr Met Cys Asp Arg Ala Asn Leu
 515 520 525

Phe Met Lys Glu Asn Lys Phe Tyr Thr His Ser Ser Phe Phe Ile
 530 535 540

Pro Ile Ile Tyr Ile Leu Val Leu Gly Val Phe Tyr Asn Glu Asn
 545 550 555

Thr Lys Glu Thr Lys Val Leu Asn Arg Glu Gln Thr Asp Glu Trp
 560 565 570

Lys Gly Trp Met Gln Leu Val Ile Leu Ile Tyr His Ile Ser Gly
 575 580 585

Ala Ser Thr Phe Leu Pro Val Tyr Met His Ile Arg Val Leu Val
 590 595 600

Ala Ala Tyr Leu Phe Gln Thr Gly Tyr Gly His Phe Ser Tyr Phe
 605 610 615

Trp Ile Lys Gly Asp Phe Gly Ile Tyr Arg Val Cys Gln Val Leu
 620 625 630

Phe Arg Leu Asn Phe Leu Val Val Val Leu Cys Ile Val Met Asp
 635 640 645

Arg Pro Tyr Gln Phe Tyr Tyr Phe Val Pro Leu Val Thr Val Trp
 650 655 660

Phe Met Val Ile Tyr Val Thr Leu Ala Leu Trp Pro Gln Ile Ile
 665 670 675

Gln Lys Lys Ala Asn Gly Asn Cys Phe Trp His Phe Gly Leu Leu
 680 685 690

Leu Lys Leu Gly Phe Leu Leu Leu Phe Ile Cys Phe Leu Ala Tyr
 695 700 705

Ser Gln Gly Ala Phe Glu Lys Ile Phe Ser Leu Trp Pro Leu Ser
 710 715 720

Lys Cys Phe Glu Leu Lys Gly Asn Val Tyr Glu Trp Trp Phe Arg
 725 730 735

Trp Arg Leu Asp Arg Tyr Val Val Phe His Gly Met Leu Phe Ala
 740 745 750

Phe Ile Tyr Leu Ala Leu Gln Lys Arg Gln Ile Leu Ser Glu Gly
 755 760 765

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

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

320

<210> 140

<211> 426

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 140

```

Met Val Leu Ser Val Pro Val Ile Ala Leu Gly Ala Thr Leu Gly
  1           5           10           15

Thr Ala Thr Ser Ile Leu Ala Leu Cys Gly Val Thr Cys Leu Cys
           20           25           30

Arg His Met His Pro Lys Lys Gly Leu Leu Pro Arg Asp Gln Asp
           35           40           45

Pro Asp Leu Glu Lys Ala Lys Pro Ser Leu Leu Gly Ser Ala Gln
           50           55           60

Gln Phe Asn Val Lys Lys Ser Thr Glu Pro Val Gln Pro Arg Ala
           65           70           75

Leu Leu Lys Phe Pro Asp Ile Tyr Gly Pro Arg Pro Ala Val Thr
           80           85           90

Ala Pro Glu Val Ile Asn Tyr Ala Asp Tyr Ser Leu Arg Ser Thr
           95           100          105

Glu Glu Pro Thr Ala Pro Ala Ser Pro Gln Pro Pro Asn Asp Ser
           110          115          120

Arg Leu Lys Arg Gln Val Thr Glu Glu Leu Phe Ile Leu Pro Gln
           125          130          135

Asn Gly Val Val Glu Asp Val Cys Val Met Glu Thr Trp Asn Pro
           140          145          150

Glu Lys Ala Ala Ser Trp Asn Gln Ala Pro Lys Leu His Tyr Cys
           155          160          165

Leu Asp Tyr Asp Cys Gln Lys Ala Glu Leu Phe Val Thr Arg Leu
           170          175          180

Glu Ala Val Thr Ser Asn His Asp Gly Gly Cys Asp Cys Tyr Val
           185          190          195

Gln Gly Ser Val Ala Asn Arg Thr Gly Ser Val Glu Ala Gln Thr
           200          205          210

Ala Leu Lys Lys Arg Gln Leu His Thr Thr Trp Glu Glu Gly Leu
           215          220          225
    
```

Val Leu Pro Leu Ala Glu Glu Glu Leu Pro Thr Ala Thr Leu Thr
 230 235 240

Leu Thr Leu Arg Thr Cys Asp Arg Phe Ser Arg His Ser Val Ala
 245 250 255

Gly Glu Leu Arg Leu Gly Leu Asp Gly Thr Ser Val Pro Leu Gly
 260 265 270

Ala Ala Gln Trp Gly Glu Leu Lys Thr Ser Ala Lys Glu Pro Ser
 275 280 285

Ala Gly Ala Gly Glu Val Leu Leu Ser Ile Ser Tyr Leu Pro Ala
 290 295 300

Ala Asn Arg Leu Leu Val Val Leu Ile Lys Ala Lys Asn Leu His
 305 310 315

Ser Asn Gln Ser Lys Glu Leu Leu Gly Lys Asp Val Ser Val Lys
 320 325 330

Val Thr Leu Lys His Gln Ala Arg Lys Leu Lys Lys Lys Gln Thr
 335 340 345

Lys Arg Ala Lys His Lys Ile Asn Pro Val Trp Asn Glu Met Ile
 350 355 360

Met Phe Glu Leu Pro Asp Asp Leu Leu Gln Ala Ser Ser Val Glu
 365 370 375

Leu Glu Val Leu Gly Gln Asp Asp Ser Gly Gln Ser Cys Ala Leu
 380 385 390

Gly His Cys Ser Leu Gly Leu His Thr Ser Gly Ser Glu Arg Ser
 395 400 405

His Trp Glu Glu Met Leu Lys Asn Pro Arg Arg Gln Ile Ala Met
 410 415 420

Trp His Gln Leu His Leu
 425

<210> 141
 <211> 883
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 141
 Met Gln Lys Ile Met His Ile Ser Val Leu Leu Ser Pro Val Leu
 1 5 10 15
 Trp Gly Leu Ile Phe Gly Val Ser Ser Asn Ser Ile Gln Ile Gly

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

Pro Gly Ala His Thr Thr Thr Ile Lys Tyr Thr Ser Ala Leu Thr
 290 295 300

Tyr Asp Ala Val Gln Val Met Thr Glu Ala Phe Arg Asn Leu Arg
 305 310 315

Lys Gln Arg Ile Glu Ile Ser Arg Arg Gly Asn Ala Gly Asp Cys
 320 325 330

Leu Ala Asn Pro Ala Val Pro Trp Gly Gln Gly Val Glu Ile Glu
 335 340 345

Arg Ala Leu Lys Gln Val Gln Val Glu Gly Leu Ser Gly Asn Ile
 350 355 360

Lys Phe Asp Gln Asn Gly Lys Arg Ile Asn Tyr Thr Ile Asn Ile
 365 370 375

Met Glu Leu Lys Thr Asn Gly Pro Arg Lys Ile Gly Tyr Trp Ser
 380 385 390

Glu Val Asp Lys Met Val Val Thr Leu Thr Glu Leu Pro Ser Gly
 395 400 405

Asn Asp Thr Ser Gly Leu Glu Asn Lys Thr Val Val Val Thr Thr
 410 415 420

Ile Leu Glu Ser Pro Tyr Val Met Met Lys Lys Asn His Glu Met
 425 430 435

Leu Glu Gly Asn Glu Arg Tyr Glu Gly Tyr Cys Val Asp Leu Ala
 440 445 450

Ala Glu Ile Ala Lys His Cys Gly Phe Lys Tyr Lys Leu Thr Ile
 455 460 465

Val Gly Asp Gly Lys Tyr Gly Ala Arg Asp Ala Asp Thr Lys Ile
 470 475 480

Trp Asn Gly Met Val Gly Glu Leu Val Tyr Gly Lys Ala Asp Ile
 485 490 495

Ala Ile Ala Pro Leu Thr Ile Thr Leu Val Arg Glu Glu Val Ile
 500 505 510

Asp Phe Ser Lys Pro Phe Met Ser Leu Gly Ile Ser Ile Met Ile
 515 520 525

Lys Lys Pro Gln Lys Ser Lys Pro Gly Val Phe Ser Phe Leu Asp
 530 535 540

Pro Leu Ala Tyr Glu Ile Trp Met Cys Ile Val Phe Ala Tyr Ile

	545		550		555
Gly Val Ser Val Val Leu Phe Leu Val Ser Arg Phe Ser Pro Tyr					
	560		565		570
Glu Trp His Thr Glu Glu Phe Glu Asp Gly Arg Glu Thr Gln Ser					
	575		580		585
Ser Glu Ser Thr Asn Glu Phe Gly Ile Phe Asn Ser Leu Trp Phe					
	590		595		600
Ser Leu Gly Ala Phe Met Arg Gln Gly Cys Asp Ile Ser Pro Arg					
	605		610		615
Ser Leu Ser Gly Arg Ile Val Gly Gly Val Trp Trp Phe Phe Thr					
	620		625		630
Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Leu					
	635		640		645
Thr Val Glu Arg Met Val Ser Pro Ile Glu Ser Ala Glu Asp Leu					
	650		655		660
Ser Lys Gln Thr Glu Ile Ala Tyr Gly Thr Leu Asp Ser Gly Ser					
	665		670		675
Thr Lys Glu Phe Phe Arg Arg Ser Lys Ile Ala Val Phe Asp Lys					
	680		685		690
Met Trp Thr Tyr Met Arg Ser Ala Glu Pro Ser Val Phe Val Arg					
	695		700		705
Thr Thr Ala Glu Gly Val Ala Arg Val Arg Lys Ser Lys Gly Lys					
	710		715		720
Tyr Ala Tyr Leu Leu Glu Ser Thr Met Asn Glu Tyr Ile Glu Gln					
	725		730		735
Arg Lys Pro Cys Asp Thr Met Lys Val Gly Gly Asn Leu Asp Ser					
	740		745		750
Lys Gly Tyr Gly Ile Ala Thr Pro Lys Gly Ser Ser Leu Gly Thr					
	755		760		765
Pro Val Asn Leu Ala Val Leu Lys Leu Ser Glu Gln Gly Val Leu					
	770		775		780
Asp Lys Leu Lys Asn Lys Trp Trp Tyr Asp Lys Gly Glu Cys Gly					
	785		790		795
Ala Lys Asp Ser Gly Ser Lys Glu Lys Thr Ser Ala Leu Ser Leu					
	800		805		810

Ser Asn Val Ala Gly Val Phe Tyr Ile Leu Val Gly Gly Leu Gly
 815 820 825

Leu Ala Met Leu Val Ala Leu Ile Glu Phe Cys Tyr Lys Ser Arg
 830 835 840

Ala Glu Ala Lys Arg Met Lys Val Ala Lys Asn Ala Gln Asn Ile
 845 850 855

Asn Pro Ser Ser Ser Gln Asn Ser Gln Asn Phe Ala Thr Tyr Lys
 860 865 870

Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Ile Glu Ser Val Lys Ile
 875 880

<210> 142

<211> 357

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 142

Met Ala Thr Thr Val Pro Asp Gly Cys Arg Asn Gly Leu Lys Ser
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Arg Leu Cys Asp Lys Ala Glu Ala Trp Gly Ile Val
 20 25 30

Leu Glu Thr Val Ala Thr Ala Gly Val Val Thr Ser Val Ala Phe
 35 40 45

Met Leu Thr Leu Pro Ile Leu Val Cys Lys Val Gln Asp Ser Asn
 50 55 60

Arg Arg Lys Met Leu Pro Thr Gln Phe Leu Phe Leu Leu Gly Val
 65 70 75

Leu Gly Ile Phe Gly Leu Thr Phe Ala Phe Ile Ile Gly Leu Asp
 80 85 90

Gly Ser Thr Gly Pro Thr Arg Phe Phe Leu Phe Gly Ile Leu Phe
 95 100 105

Ser Ile Cys Phe Ser Cys Leu Leu Ala His Ala Val Ser Leu Thr
 110 115 120

Lys Leu Val Arg Gly Arg Lys Pro Leu Ser Leu Leu Val Ile Leu
 125 130 135

Gly Leu Ala Val Gly Phe Ser Leu Val Gln Asp Val Ile Ala Ile
 140 145 150

Glu Tyr Ile Val Leu Thr Met Asn Arg Thr Asn Val Asn Val Phe

Ile Cys Phe Ala Ile Val Asn Val Val Cys Phe Ile Gln Pro Tyr
 35 40 45

Trp Ile Gly Asp Gly Val Asp Thr Pro Gln Ala Gly Tyr Phe Gly
 50 55 60

Leu Phe His Tyr Cys Ile Gly Asn Gly Phe Ser Arg Glu Leu Thr
 65 70 75

Cys Arg Gly Ser Phe Thr Asp Phe Ser Thr Leu Pro Ser Gly Ala
 80 85 90

Phe Lys Ala Ala Ser Phe Phe Ile Gly Leu Ser Met Met Leu Ile
 95 100 105

Ile Ala Cys Ile Ile Cys Phe Thr Leu Phe Phe Phe Cys Asn Thr
 110 115 120

Ala Thr Val Tyr Lys Ile Cys Ala Trp Met Gln Leu Thr Ser Ala
 125 130 135

Ala Cys Leu Val Leu Gly Cys Met Ile Phe Pro Asp Gly Trp Asp
 140 145 150

Ser Asp Glu Val Lys Arg Met Cys Gly Glu Lys Thr Asp Lys Tyr
 155 160 165

Thr Leu Gly Ala Cys Ser Val Arg Trp Ala Tyr Ile Leu Ala Ile
 170 175 180

Ile Gly Ile Leu Asp Ala Leu Ile Leu Ser Phe Leu Ala Phe Val
 185 190 195

Leu Gly Asn Arg Gln Asp Ser Leu Met Ala Glu Glu Leu Lys Ala
 200 205 210

Glu Asn Lys Val Leu Leu Ser Gln Tyr Ser Leu Glu
 215 220

<210> 144

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 144

Met Pro Gly Ala Met
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Gln Glu Ala Ala Lys Leu Tyr His Thr Asn Tyr Val
 20 25 30

Arg Asn Ser Arg Ala Ile Gly Val Leu Trp Ala Ile Phe Thr Ile

Arg Asn Ser Arg Ala Ile Gly Val Leu Trp Ala Ile Phe Thr Ile
 35 40 45

Cys Phe Ala Ile Val Asn Val Val Cys Phe Ile Gln Pro Tyr Trp
 50 55 60

Ile Gly Asp Gly Val Asp Thr Pro Gln Ala Gly Tyr Phe Gly Leu
 65 70 75

Phe His Tyr Cys Ile Gly Asn Gly Phe Ser Arg Glu Leu Thr Cys
 80 85 90

Arg Gly Ser Phe Thr Asp Phe Ser Thr Leu Pro Ser Gly Ala Phe
 95 100 105

Lys Ala Ala Ser Phe Phe Ile Gly Leu Ser Met Met Leu Ile Ile
 110 115 120

Ala Cys Ile Ile Cys Phe Thr Leu Phe Phe Phe Cys Asn Thr Ala
 125 130 135

Thr Val Tyr Lys Ile Cys Ala Trp Met Gln Leu Thr Ser Ala Ala
 140 145 150

Cys Leu Val Leu Gly Cys Met Ile Phe Pro Asp Gly Trp Asp Ser
 155 160 165

Asp Glu Val Lys Arg Met Cys Gly Glu Lys Thr Asp Lys Tyr Thr
 170 175 180

Leu Gly Ala Cys Ser Val Arg Trp Ala Tyr Ile Leu Ala Ile Ile
 185 190 195

Gly Ile Leu Asp Ala Leu Ile Leu Ser Phe Leu Ala Phe Val Leu
 200 205 210

Gly Asn Arg Gln Asp Ser Leu Met Ala Glu Glu Leu Lys Ala Glu
 215 220 225

Asn Lys Val Leu Leu Ser Gln Tyr Ser Leu Glu
 230 235

<210> 146
 <211> 408
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 146
 Arg Pro Leu Arg Leu Pro Cys Arg Gly Pro Arg Ala Ala Gly Thr
 1 5 10 15

Val Ser Ser Glu Ser Leu Gly His Pro Ala Pro Gly Gln Val Thr

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

Ala Ser Arg Ala Val Ser Ala Leu Ser Ser Leu Phe Ala Ala Glu
 290 295 300

Val Phe Pro Thr Val Ile Arg Gly Ala Gly Leu Gly Leu Val Leu
 305 310 315

Gly Ala Gly Phe Leu Gly Gln Ala Ala Gly Pro Leu Asp Thr Leu
 320 325 330

His Gly Arg Gln Gly Phe Phe Leu Gln Gln Val Val Phe Ala Ser
 335 340 345

Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Cys Val Leu Leu Leu Pro Glu Ser
 350 355 360

Arg Ser Arg Gly Leu Pro Gln Ser Leu Gln Asp Ala Asp Arg Leu
 365 370 375

Arg Arg Ser Pro Leu Leu Arg Gly Arg Pro Arg Gln Asp His Leu
 380 385 390

Pro Leu Leu Pro Pro Ser Asn Ser Tyr Trp Ala Gly His Thr Pro
 395 400 405

Glu Gln His

<210> 147
 <211> 1152
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<220>
 <221> unsure
 <222> 382
 <223> unknown amino acid

<400> 147
 Met Pro Phe Glu Gln Cys His Leu Ser Trp Lys Asn Val Arg Arg
 1 5 10 15

Leu Tyr Asn Ala Val Ser Lys Glu Leu Val Gly Glu Phe Leu Gln
 20 25 30

Phe Val Gln Leu Asp Lys Glu Ala Ser Asp Pro Phe Ser Leu Asn
 35 40 45

Glu Leu Leu Asp Glu Leu Ser Arg Lys Gln Lys Glu Glu Leu Trp
 50 55 60

Gln Arg Leu Lys Asn Leu Leu Thr Asp Val Leu Leu Glu Ser Pro

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

Gly Val Glu Glu Met Leu Tyr Arg Leu Tyr Lys Pro Ile Leu Trp
 335 340 345

Arg Gly Leu Lys Ala Arg Asn Ser Glu Val Arg Ser Asn Ala Ala
 350 355 360

Leu Leu Phe Val Glu Ala Phe Pro Ile Arg Asp Pro Asn Leu His
 365 370 375

Ala Ile Glu Met Asp Ser Xaa Ile Gln Lys Gln Phe Glu Glu Leu
 380 385 390

Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Pro Tyr Pro Met Val Arg Ser Thr Gly
 395 400 405

Ile Leu Gly Val Cys Lys Ile Thr Ser Lys Tyr Trp Glu Met Met
 410 415 420

Pro Pro Thr Ile Leu Ile Asp Leu Leu Lys Lys Val Thr Gly Glu
 425 430 435

Leu Ala Phe Asp Thr Ser Ser Ala Asp Val Arg Cys Ser Val Phe
 440 445 450

Lys Cys Leu Pro Met Ile Leu Asp Asn Lys Leu Ser His Pro Leu
 455 460 465

Leu Glu Gln Leu Leu Pro Ala Leu Arg Tyr Ser Leu His Asp Asn
 470 475 480

Ser Glu Lys Val Arg Val Ala Phe Val Asp Met Leu Leu Lys Ile
 485 490 495

Lys Ala Val Arg Ala Ala Lys Phe Trp Lys Ile Cys Pro Met Glu
 500 505 510

His Ile Leu Val Arg Leu Glu Thr Asp Ser Arg Pro Val Ser Arg
 515 520 525

Arg Leu Val Ser Leu Ile Phe Asn Ser Phe Leu Pro Val Asn Gln
 530 535 540

Pro Glu Glu Val Trp Cys Glu Arg Cys Val Thr Leu Val Gln Met
 545 550 555

Asn His Ala Ala Ala Arg Arg Phe Tyr Gln Tyr Ala His Glu His
 560 565 570

Thr Ala Cys Thr Asn Ile Ala Lys Leu Ile His Val Ile Arg His
 575 580 585

Cys Leu Asn Ala Cys Ile Gln Arg Ala Val Arg Glu Pro Pro Glu

590	595	600
Asp Glu Glu Glu Glu Asp Gly Arg Glu Lys Glu Asn Val Thr Val		
605	610	615
Leu Asp Lys Thr Leu Ser Val Asn Asp Val Ala Cys Met Ala Gly		
620	625	630
Leu Leu Glu Ile Ile Val Ile Leu Trp Lys Ser Ile Asp Arg Ser		
635	640	645
Met Glu Asn Asn Lys Glu Ala Lys Leu Tyr Thr Ile Asn Lys Phe		
650	655	660
Ala Ser Val Leu Pro Glu Tyr Leu Lys Val Phe Lys Asp Asp Arg		
665	670	675
Cys Lys Ile Pro Leu Phe Met Leu Met Ser Phe Met Pro Ala Ser		
680	685	690
Ala Val Pro Pro Phe Ser Cys Gly Val Ile Ser Thr Leu Arg Ser		
695	700	705
Arg Glu Glu Gly Ala Val Asp Lys Ser Tyr Cys Thr Leu Leu Asp		
710	715	720
Cys Leu Cys Ser Trp Gly Gln Val Gly His Ile Leu Glu Leu Val		
725	730	735
Asp Asn Trp Leu Pro Thr Glu His Ala Gln Ala Lys Ser Asn Thr		
740	745	750
Ala Ser Lys Gly Arg Val Gln Ile His Asp Thr Arg Pro Val Lys		
755	760	765
Pro Glu Leu Ala Leu Val Tyr Ile Glu Tyr Leu Leu Thr His Pro		
770	775	780
Lys Asn Arg Glu Cys Leu Leu Ser Ala Pro Arg Lys Lys Leu Asn		
785	790	795
His Leu Leu Lys Ala Leu Glu Thr Ser Lys Ala Asp Leu Glu Ser		
800	805	810
Leu Leu Gln Thr Pro Gly Gly Lys Pro Arg Gly Phe Ser Glu Ala		
815	820	825
Ala Ala Pro Arg Ala Phe Gly Leu His Cys Arg Leu Ser Ile His		
830	835	840
Leu Gln His Lys Phe Cys Ser Glu Gly Lys Val Tyr Leu Ser Met		
845	850	855

Leu Glu Asp Thr Gly Phe Trp Leu Glu Ser Lys Ile Leu Ser Phe
 860 865 870
 Ile Gln Asp Gln Glu Glu Asp Tyr Leu Lys Leu His Arg Val Ile
 875 880 885
 Tyr Gln Gln Ile Ile Gln Thr Tyr Leu Thr Val Cys Lys Asp Val
 890 895 900
 Val Met Val Gly Leu Gly Asp His Gln Phe Gln Met Gln Leu Leu
 905 910 915
 Gln Arg Ser Leu Gly Ile Met Gln Thr Val Lys Gly Phe Phe Tyr
 920 925 930
 Val Ser Leu Leu Leu Asp Ile Leu Lys Glu Ile Thr Gly Ser Ser
 935 940 945
 Leu Ile Gln Lys Thr Asp Ser Asp Glu Glu Val Ala Met Leu Leu
 950 955 960
 Asp Thr Val Gln Lys Val Phe Gln Lys Met Leu Glu Cys Ile Ala
 965 970 975
 Arg Ser Phe Arg Lys Gln Pro Glu Glu Gly Leu Arg Leu Leu Tyr
 980 985 990
 Ser Val Gln Arg Pro Leu His Glu Phe Ile Thr Ala Val Gln Ser
 995 1000 1005
 Arg His Thr Asp Thr Pro Val His Arg Gly Val Leu Ser Thr Leu
 1010 1015 1020
 Ile Ala Gly Pro Val Val Glu Ile Ser His Gln Leu Arg Lys Val
 1025 1030 1035
 Ser Asp Val Glu Glu Leu Thr Pro Pro Glu His Leu Ser Asp Leu
 1040 1045 1050
 Pro Pro Phe Ser Arg Cys Leu Ile Gly Ile Ile Ile Lys Ser Ser
 1055 1060 1065
 Asn Val Val Arg Ser Phe Leu Asp Glu Leu Lys Ala Cys Val Ala
 1070 1075 1080
 Ser Asn Asp Ile Glu Gly Ile Val Cys Leu Thr Ala Ala Val His
 1085 1090 1095
 Ile Ile Leu Val Ile Asn Ala Gly Lys His Lys Ser Ser Lys Val
 1100 1105 1110
 Arg Glu Val Ala Ala Thr Val His Arg Lys Leu Lys Thr Phe Met

1115	1120	1125
Glu Ile Thr Leu Glu Glu Asp Ser Ile Glu Arg Phe Leu Tyr Glu		
1130	1135	1140
Ser Ser Ser Arg Thr Leu Gly Glu Leu Leu Asn Ser		
1145	1150	
<210> 148		
<211> 1143		
<212> PRT		
<213> Homo Sapien		
<400> 148		
Met Glu Lys Arg Glu Thr Phe Val Gln Ala Val Ser Lys Glu Leu		
1	5	10 15
Val Gly Glu Phe Leu Gln Phe Val Gln Leu Asp Lys Glu Ala Ser		
20	25	30
Asp Pro Phe Ser Leu Asn Glu Leu Leu Asp Glu Leu Ser Arg Lys		
35	40	45
Gln Lys Glu Glu Leu Trp Gln Arg Leu Lys Asn Leu Leu Thr Asp		
50	55	60
Val Leu Leu Glu Ser Pro Val Asp Gly Trp Gln Val Val Glu Ala		
65	70	75
Gln Gly Glu Asp Asn Met Glu Thr Glu His Gly Ser Lys Met Arg		
80	85	90
Lys Ser Ile Glu Ile Ile Tyr Ala Ile Thr Ser Val Ile Leu Ala		
95	100	105
Ser Val Ser Val Ile Asn Glu Ser Glu Asn Tyr Glu Ala Leu Leu		
110	115	120
Glu Cys Val Ile Ile Leu Asn Gly Ile Leu Tyr Ala Leu Pro Glu		
125	130	135
Ser Glu Arg Lys Leu Gln Ser Ser Ile Gln Asp Leu Cys Val Thr		
140	145	150
Trp Trp Glu Lys Gly Leu Pro Ala Lys Glu Asp Thr Gly Lys Thr		
155	160	165
Ala Phe Val Met Leu Leu Arg Arg Ser Leu Glu Thr Lys Thr Gly		
170	175	180
Ala Asp Val Cys Arg Leu Trp Arg Ile His Gln Ala Leu Tyr Cys		
185	190	195

Phe Asp Tyr Asp Leu Glu Glu Ser Gly Glu Ile Lys Asp Met Leu
 200 205 210
 Leu Glu Cys Phe Ile Asn Ile Asn Tyr Ile Lys Lys Glu Glu Gly
 215 220 225
 Arg Arg Phe Leu Ser Cys Leu Phe Asn Trp Asn Ile Asn Phe Ile
 230 235 240
 Lys Met Ile His Gly Thr Ile Lys Asn Gln Leu Gln Gly Leu Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Met Val Tyr Ile Ala Glu Ile Tyr Phe Arg Ala Trp
 260 265 270
 Lys Lys Ala Ser Gly Lys Ile Leu Glu Ala Ile Glu Asn Asp Cys
 275 280 285
 Ile Gln Asp Phe Met Phe His Gly Ile His Leu Pro Arg Arg Ser
 290 295 300
 Pro Val His Ser Lys Val Arg Glu Val Leu Ser Tyr Phe His His
 305 310 315
 Gln Lys Lys Val Arg Gln Gly Val Glu Glu Met Leu Tyr Arg Leu
 320 325 330
 Tyr Lys Pro Ile Leu Trp Arg Gly Leu Lys Ala Arg Asn Ser Glu
 335 340 345
 Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Leu Phe Val Glu Ala Phe Pro Ile
 350 355 360
 Arg Asp Pro Asn Leu His Ala Ile Glu Met Asp Ser Glu Ile Gln
 365 370 375
 Lys Gln Phe Glu Glu Leu Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Pro Tyr Pro
 380 385 390
 Met Val Arg Ser Thr Gly Ile Leu Gly Val Cys Lys Ile Thr Ser
 395 400 405
 Lys Tyr Trp Glu Met Met Pro Pro Thr Ile Leu Ile Asp Leu Leu
 410 415 420
 Lys Lys Val Thr Gly Glu Leu Ala Phe Asp Thr Ser Ser Ala Asp
 425 430 435
 Val Arg Cys Ser Val Phe Lys Cys Leu Pro Met Ile Leu Asp Asn
 440 445 450
 Lys Leu Ser His Pro Leu Leu Glu Gln Leu Leu Pro Ala Leu Arg

	455		460		465
Tyr Ser Leu His Asp Asn Ser Glu Lys Val Arg Val Ala Phe Val					
	470		475		480
Asp Met Leu Leu Lys Ile Lys Ala Val Arg Ala Ala Lys Phe Trp					
	485		490		495
Lys Ile Cys Pro Met Glu His Ile Leu Val Arg Leu Glu Thr Asp					
	500		505		510
Ser Arg Pro Val Ser Arg Arg Leu Val Ser Leu Ile Phe Asn Ser					
	515		520		525
Phe Leu Pro Val Asn Gln Pro Glu Glu Val Trp Cys Glu Arg Cys					
	530		535		540
Val Thr Leu Val Gln Met Asn His Ala Ala Ala Arg Arg Phe Tyr					
	545		550		555
Gln Tyr Ala His Glu His Thr Ala Cys Thr Asn Ile Ala Lys Leu					
	560		565		570
Ile His Val Ile Arg His Cys Leu Asn Ala Cys Ile Gln Arg Ala					
	575		580		585
Val Arg Glu Pro Pro Glu Asp Glu Glu Glu Glu Asp Gly Arg Glu					
	590		595		600
Lys Glu Asn Val Thr Val Leu Asp Lys Thr Leu Ser Val Asn Asp					
	605		610		615
Val Ala Cys Met Ala Gly Leu Leu Glu Ile Ile Val Ile Leu Trp					
	620		625		630
Lys Ser Ile Asp Arg Ser Met Glu Asn Asn Lys Glu Ala Lys Leu					
	635		640		645
Tyr Thr Ile Asn Lys Phe Ala Ser Val Leu Pro Glu Tyr Leu Lys					
	650		655		660
Val Phe Lys Asp Asp Arg Cys Lys Ile Pro Leu Phe Met Leu Met					
	665		670		675
Ser Phe Met Pro Ala Ser Ala Val Pro Pro Phe Ser Cys Gly Val					
	680		685		690
Ile Ser Thr Leu Arg Ser Arg Glu Glu Gly Ala Val Asp Lys Ser					
	695		700		705
Tyr Cys Thr Leu Leu Asp Cys Leu Cys Ser Trp Gly Gln Val Gly					
	710		715		720

His Ile Leu Glu Leu Val Asp Asn Trp Leu Pro Thr Glu His Ala
725 730 735

Gln Ala Lys Ser Asn Thr Ala Ser Lys Gly Arg Val Gln Ile His
740 745 750

Asp Thr Arg Pro Val Lys Pro Glu Leu Ala Leu Val Tyr Ile Glu
755 760 765

Tyr Leu Leu Thr His Pro Lys Asn Arg Glu Cys Leu Leu Ser Ala
770 775 780

Pro Arg Lys Lys Leu Asn His Leu Leu Lys Ala Leu Glu Thr Ser
785 790 795

Lys Ala Asp Leu Glu Ser Leu Leu Gln Thr Pro Gly Gly Lys Pro
800 805 810

Arg Gly Phe Ser Glu Ala Ala Ala Pro Arg Ala Phe Gly Leu His
815 820 825

Cys Arg Leu Ser Ile His Leu Gln His Lys Phe Cys Ser Glu Gly
830 835 840

Lys Val Tyr Leu Ser Met Leu Glu Asp Thr Gly Phe Trp Leu Glu
845 850 855

Ser Lys Ile Leu Ser Phe Ile Gln Asp Gln Glu Glu Asp Tyr Leu
860 865 870

Lys Leu His Arg Val Ile Tyr Gln Gln Ile Ile Gln Thr Tyr Leu
875 880 885

Thr Val Cys Lys Asp Val Val Met Val Gly Leu Gly Asp His Gln
890 895 900

Phe Gln Met Gln Leu Leu Gln Arg Ser Leu Gly Ile Met Gln Thr
905 910 915

Val Lys Gly Phe Phe Tyr Val Ser Leu Leu Leu Asp Ile Leu Lys
920 925 930

Glu Ile Thr Gly Ser Ser Leu Ile Gln Lys Thr Asp Ser Asp Glu
935 940 945

Glu Val Ala Met Leu Leu Asp Thr Val Gln Lys Val Phe Gln Lys
950 955 960

Met Leu Glu Cys Ile Ala Arg Ser Phe Arg Lys Gln Pro Glu Glu
965 970 975

Gly Leu Arg Leu Leu Tyr Ser Val Gln Arg Pro Leu His Glu Phe

	980		985		990
Ile Thr Ala Val Gln Ser Arg His Thr Asp Thr Pro Val His Arg					
	995		1000		1005
Gly Val Leu Ser Thr Leu Ile Ala Gly Pro Val Val Glu Ile Ser					
	1010		1015		1020
His Gln Leu Arg Lys Val Ser Asp Val Glu Glu Leu Thr Pro Pro					
	1025		1030		1035
Glu His Leu Ser Asp Leu Pro Pro Phe Ser Arg Cys Leu Ile Gly					
	1040		1045		1050
Ile Ile Ile Lys Ser Ser Asn Val Val Arg Ser Phe Leu Asp Glu					
	1055		1060		1065
Leu Lys Ala Cys Val Ala Ser Asn Asp Ile Glu Gly Ile Val Cys					
	1070		1075		1080
Leu Thr Ala Ala Val His Ile Ile Leu Val Ile Asn Ala Gly Lys					
	1085		1090		1095
His Lys Ser Ser Lys Val Arg Glu Val Ala Ala Thr Val His Arg					
	1100		1105		1110
Lys Leu Lys Thr Phe Met Glu Ile Thr Leu Glu Glu Asp Ser Ile					
	1115		1120		1125
Glu Arg Phe Leu Tyr Glu Ser Ser Ser Arg Thr Leu Gly Glu Leu					
	1130		1135		1140
Leu Asn Ser					

<210> 149
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 149

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

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

Asp Pro Ser Asp Lys Arg Asp Glu Asp Lys Lys Asn His Tyr Asn
 170 175 180

Tyr Gly Trp Ser Phe Tyr Phe Gly Ala Leu Ser Phe Ile Val Ala
 185 190 195

Glu Thr Val Gly Val Leu Ala Val Asn Ile Tyr Ile Glu Lys Asn
 200 205 210

Lys Glu Leu Arg Phe Lys Thr Lys Arg Glu Phe Leu Lys Ala Ser
 215 220 225

Ser Ser Ser Pro Tyr Ala Arg Met Pro Ser Tyr Arg Tyr Arg Arg
 230 235 240

Arg Arg Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Thr Glu Ala Ser Pro Ser
 245 250 255

Arg Asp Val Ser Pro Met Gly Leu Lys Ile Thr Gly Ala Ile Pro
 260 265 270

Met Gly Glu Leu Ser Met Tyr Thr Leu Ser Arg Glu Pro Leu Lys
 275 280 285

Val Thr Thr Ala Ala Ser Tyr Ser Pro Asp Gln Glu Ala Ser Phe
 290 295 300

Leu Gln Val His Asp Phe Phe Gln Gln Asp Leu Lys Glu Gly Phe
 305 310 315

His Val Ser Met Leu Asn Arg Arg Thr Thr Pro Val
 320 325

<210> 151
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 151
 Met Ala Arg Gly Pro Gly Leu Ala Pro Pro Pro Leu Arg Leu Pro
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Val Leu Ala Ala Val Thr Gly His Thr Ala Ala
 20 25 30

Gln Asp Asn Cys Thr Cys Pro Thr Asn Lys Met Thr Val Cys Ser
 35 40 45

Pro Asp Gly Pro Gly Gly Arg Cys Gln Cys Arg Ala Leu Gly Ser
 50 55 60

Gly Met Ala Val Asp Cys Ser Thr Leu Thr Ser Lys Cys Leu Leu

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

<210> 152
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo Sapien

<400> 152
 Met Gly Lys Cys Ser Gly Arg Cys Thr Leu Val Ala Phe Cys Cys
 1 5 10 15
 Leu Gln Leu Val Ala Ala Leu Glu Arg Gln Ile Phe Asp Phe Leu
 20 25 30
 Gly Tyr Gln Trp Ala Pro Ile Leu Ala Asn Phe Leu His Ile Met
 35 40 45
 Ala Val Ile Leu Gly Ile Phe Gly Thr Val Gln Tyr Arg Ser Arg
 50 55 60
 Tyr Leu Ile Leu Tyr Ala Ala Trp Leu Val Leu Trp Val Gly Trp
 65 70 75
 Asn Ala Phe Ile Ile Cys Phe Tyr Leu Glu Val Gly Gln Leu Ser
 80 85 90
 Gln Asp Arg Asp Phe Ile Met Thr Phe Asn Thr Ser Leu His Arg
 95 100 105
 Ser Trp Trp Met Glu Asn Gly Pro Gly Cys Leu Val Thr Pro Val
 110 115 120
 Leu Asn Ser Arg Leu Ala Leu Glu Asp His His Val Ile Ser Val
 125 130 135
 Thr Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Pro Tyr Ile Glu Ala Leu Ser Ser
 140 145 150
 Ala Leu Gln Ile Phe Leu Ala Leu Phe Gly Phe Val Phe Ala Cys
 155 160 165
 Tyr Val Ser Lys Val Phe Leu Glu Glu Glu Asp Ser Phe Asp Phe
 170 175 180
 Ile Gly Gly Phe Asp Ser Tyr Gly Tyr Gln Ala Pro Gln Lys Thr
 185 190 195
 Ser His Leu Gln Leu Gln Pro Leu Tyr Thr Ser Gly
 200 205

<210> 153
 <211> 581
 <212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 153

```

Met Pro Ala Pro Arg Ala Arg Glu Gln Pro Arg Val Pro Gly Glu
  1                5                10                15

Arg Gln Pro Leu Leu Pro Arg Gly Ala Arg Gly Pro Arg Arg Trp
                20                25                30

Arg Arg Ala Ala Gly Ala Ala Val Leu Leu Val Glu Met Leu Glu
                35                40                45

Arg Ala Ala Phe Phe Gly Val Thr Ala Asn Leu Val Leu Tyr Leu
                50                55                60

Asn Ser Thr Asn Phe Asn Trp Thr Gly Glu Gln Ala Thr Arg Ala
                65                70                75

Ala Leu Val Phe Leu Gly Ala Ser Tyr Leu Leu Ala Pro Val Gly
                80                85                90

Gly Trp Leu Ala Asp Val Tyr Leu Gly Arg Tyr Arg Ala Val Ala
                95                100                105

Leu Ser Leu Leu Leu Tyr Leu Ala Ala Ser Gly Leu Leu Pro Ala
                110                115                120

Thr Ala Phe Pro Asp Gly Arg Ser Ser Phe Cys Gly Glu Met Pro
                125                130                135

Ala Ser Pro Leu Gly Pro Ala Cys Pro Ser Ala Gly Cys Pro Arg
                140                145                150

Ser Ser Pro Ser Pro Tyr Cys Ala Pro Val Leu Tyr Ala Gly Leu
                155                160                165

Leu Leu Leu Gly Leu Ala Ala Ser Ser Val Arg Ser Asn Leu Thr
                170                175                180

Ser Phe Gly Ala Asp Gln Val Met Asp Leu Gly Arg Asp Ala Thr
                185                190                195

Arg Arg Phe Phe Asn Trp Phe Tyr Trp Ser Ile Asn Leu Gly Ala
                200                205                210

Val Leu Ser Leu Leu Val Val Ala Phe Ile Gln Gln Asn Ile Ser
                215                220                225

Phe Leu Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Val Gly Cys Val Gly Leu Ala
                230                235                240

Phe Phe Ile Phe Leu Phe Ala Thr Pro Val Phe Ile Thr Lys Pro

```

245	250	255
Pro Met Gly Ser Gln Val Ser Ser Met Leu Lys Leu Ala Leu Gln		
260	265	270
Asn Cys Cys Pro Gln Leu Trp Gln Arg His Ser Ala Arg Asp Arg		
275	280	285
Gln Cys Ala Arg Val Leu Ala Asp Glu Arg Ser Pro Gln Pro Gly		
290	295	300
Ala Ser Pro Gln Glu Asp Ile Ala Asn Phe Gln Val Leu Val Lys		
305	310	315
Ile Leu Pro Val Met Val Thr Leu Val Pro Tyr Trp Met Val Tyr		
320	325	330
Phe Gln Met Gln Ser Thr Tyr Val Leu Gln Gly Leu His Leu His		
335	340	345
Ile Pro Asn Ile Phe Pro Ala Asn Pro Ala Asn Ile Ser Val Ala		
350	355	360
Leu Arg Ala Gln Gly Ser Ser Tyr Thr Ile Pro Glu Ala Trp Leu		
365	370	375
Leu Leu Ala Asn Val Val Val Val Leu Ile Leu Val Pro Leu Lys		
380	385	390
Asp Arg Leu Ile Asp Pro Leu Leu Leu Arg Cys Lys Leu Leu Pro		
395	400	405
Ser Ala Leu Gln Lys Met Ala Leu Gly Met Phe Phe Gly Phe Thr		
410	415	420
Ser Val Ile Val Ala Gly Val Leu Glu Met Glu Arg Leu His Tyr		
425	430	435
Ile His His Asn Glu Thr Val Ser Gln Gln Ile Gly Glu Val Leu		
440	445	450
Tyr Asn Ala Ala Pro Leu Ser Ile Trp Trp Gln Ile Pro Gln Tyr		
455	460	465
Leu Leu Ile Gly Ile Ser Glu Ile Phe Ala Ser Ile Pro Gly Leu		
470	475	480
Glu Phe Ala Tyr Ser Glu Ala Pro Arg Ser Met Gln Gly Ala Ile		
485	490	495
Met Gly Ile Phe Phe Cys Leu Ser Gly Val Gly Ser Leu Leu Gly		
500	505	510

Ser Ser Leu Val Ala Leu Leu Ser Leu Pro Gly Gly Trp Leu His
 515 520 525

Cys Pro Lys Asp Phe Gly Asn Ile Asn Asn Cys Arg Met Asp Leu
 530 535 540

Tyr Phe Phe Leu Leu Ala Gly Ile Gln Ala Val Thr Ala Leu Leu
 545 550 555

Phe Val Trp Ile Ala Gly Arg Tyr Glu Arg Ala Ser Gln Gly Pro
 560 565 570

Ala Ser His Ser Arg Phe Ser Arg Asp Arg Gly
 575 580

<210> 154

<211> 1266

<212> PRT

<213> Homo Sapien

<400> 154

Met Trp Val Asn Pro Glu Glu Val Leu Leu Ala Asn Ala Leu Trp
 1 5 10 15

Ile Thr Glu Arg Ala Asn Pro Tyr Phe Ile Leu Gln Arg Arg Lys
 20 25 30

Gly His Ala Gly Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Leu Ala Gly Leu
 35 40 45

Leu Val Gly Thr Leu Asp Val Val Leu Asp Ser Ser Ala Arg Val
 50 55 60

Ala Pro Tyr Arg Ile Leu Tyr Gln Thr Pro Asp Ser Leu Val Tyr
 65 70 75

Trp Thr Ile Ala Cys Gly Gly Ser Arg Lys Glu Ile Thr Glu His
 80 85 90

Trp Glu Trp Leu Glu Gln Asn Leu Leu Gln Thr Leu Ser Ile Phe
 95 100 105

Glu Asn Glu Asn Asp Ile Thr Thr Phe Val Arg Gly Lys Ile Gln
 110 115 120

Gly Ile Ile Ala Glu Tyr Asn Lys Ile Asn Asp Val Lys Glu Asp
 125 130 135

Asp Asp Thr Glu Lys Phe Lys Glu Ala Ile Val Lys Phe His Arg
 140 145 150

Leu Phe Gly Met Pro Glu Glu Glu Lys Leu Val Asn Tyr Tyr Ser

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

Asp Glu Val Tyr Ser Arg Pro Ser Ser Leu Val Ser Ser Ser Pro
 425 430 435
 Gln Arg Ser Thr Ser Ser Asp Ala Asp Gly Glu Arg Gln Phe Asn
 440 445 450
 Leu Asn Gly Asn Ser Val Pro Thr Ala Thr Gln Thr Leu Met Thr
 455 460 465
 Met Tyr Arg Arg Arg Ser Pro Glu Glu Phe Asn Pro Lys Leu Ala
 470 475 480
 Lys Glu Phe Leu Lys Glu Gln Ala Trp Lys Ile His Phe Ala Glu
 485 490 495
 Tyr Gly Gln Gly Ile Cys Met Tyr Arg Thr Glu Lys Thr Arg Glu
 500 505 510
 Leu Val Leu Lys Gly Ile Pro Glu Ser Met Arg Gly Glu Leu Trp
 515 520 525
 Leu Leu Leu Ser Gly Ala Ile Asn Glu Lys Ala Thr His Pro Gly
 530 535 540
 Tyr Tyr Glu Asp Leu Val Glu Lys Ser Met Gly Lys Tyr Asn Leu
 545 550 555
 Ala Thr Glu Glu Ile Glu Arg Asp Leu His Arg Ser Leu Pro Glu
 560 565 570
 His Pro Ala Phe Gln Asn Glu Met Gly Ile Ala Ala Leu Arg Arg
 575 580 585
 Val Leu Thr Ala Tyr Ala Phe Arg Asn Pro Asn Ile Gly Tyr Cys
 590 595 600
 Gln Ala Met Asn Ile Val Thr Ser Val Leu Leu Leu Tyr Ala Lys
 605 610 615
 Glu Glu Glu Ala Phe Trp Leu Leu Val Ala Leu Cys Glu Arg Met
 620 625 630
 Leu Pro Asp Tyr Tyr Asn Thr Arg Val Val Gly Ala Leu Val Asp
 635 640 645
 Gln Gly Val Phe Glu Glu Leu Ala Arg Asp Tyr Val Pro Gln Leu
 650 655 660
 Tyr Asp Cys Met Gln Asp Leu Gly Val Ile Ser Thr Ile Ser Leu
 665 670 675
 Ser Trp Phe Leu Thr Leu Phe Leu Ser Val Met Pro Phe Glu Ser

	680		685		690
Ala Val Val Val Val Asp Cys Phe Phe Tyr Glu Gly Ile Lys Val	695		700		705
Ile Phe Gln Leu Ala Leu Ala Val Leu Asp Ala Asn Val Asp Lys	710		715		720
Leu Leu Asn Cys Lys Asp Asp Gly Glu Ala Met Thr Val Leu Gly	725		730		735
Arg Tyr Leu Asp Ser Val Thr Asn Lys Asp Ser Thr Leu Pro Pro	740		745		750
Ile Pro His Leu His Ser Leu Leu Ser Asp Asp Val Glu Pro Tyr	755		760		765
Pro Glu Val Asp Ile Phe Arg Leu Ile Arg Thr Ser Tyr Glu Lys	770		775		780
Phe Gly Thr Ile Arg Ala Asp Leu Ile Glu Gln Met Arg Phe Lys	785		790		795
Gln Arg Leu Lys Val Ile Gln Thr Leu Glu Asp Thr Thr Lys Arg	800		805		810
Asn Val Val Arg Thr Ile Val Thr Glu Thr Ser Phe Thr Ile Asp	815		820		825
Glu Leu Glu Glu Leu Tyr Ala Leu Phe Lys Ala Glu His Leu Thr	830		835		840
Ser Cys Tyr Trp Gly Gly Ser Ser Asn Ala Leu Asp Arg His Asp	845		850		855
Pro Ser Leu Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Arg Ile Asp Phe Glu Gln	860		865		870
Phe Lys Gly Met Phe Ala Leu Leu Phe Pro Trp Ala Cys Gly Thr	875		880		885
His Ser Asp Val Leu Ala Ser Arg Leu Phe Gln Leu Leu Asp Glu	890		895		900
Asn Gly Asp Ser Leu Ile Asn Phe Arg Glu Phe Val Ser Gly Leu	905		910		915
Ser Ala Ala Cys His Gly Asp Leu Thr Glu Lys Leu Lys Leu Leu	920		925		930
Tyr Lys Met His Val Leu Pro Glu Pro Ser Ser Asp Gln Asp Glu	935		940		945

Pro Asp Ser Ala Phe Glu Ala Thr Gln Tyr Phe Phe Glu Asp Ile
 950 955 960

Thr Pro Glu Cys Thr His Val Val Gly Leu Asp Ser Arg Ser Lys
 965 970 975

Gln Gly Ala Asp Asp Gly Phe Val Thr Val Ser Leu Lys Pro Asp
 980 985 990

Lys Gly Lys Arg Ala Asn Ser Gln Glu Asn Arg Asn Tyr Leu Arg
 995 1000 1005

Leu Trp Thr Pro Glu Asn Lys Ser Lys Ser Lys Asn Ala Lys Asp
 1010 1015 1020

Leu Pro Lys Leu Asn Gln Gly Gln Phe Ile Glu Leu Cys Lys Thr
 1025 1030 1035

Met Tyr Asn Met Phe Ser Glu Asp Pro Asn Glu Gln Glu Leu Tyr
 1040 1045 1050

His Ala Thr Ala Ala Val Thr Ser Leu Leu Leu Glu Ile Gly Glu
 1055 1060 1065

Val Gly Lys Leu Phe Val Ala Gln Pro Ala Lys Glu Gly Gly Ser
 1070 1075 1080

Gly Gly Ser Gly Pro Ser Cys His Gln Gly Ile Pro Gly Val Leu
 1085 1090 1095

Phe Pro Lys Lys Gly Pro Gly Gln Pro Tyr Val Val Glu Ser Val
 1100 1105 1110

Glu Pro Leu Pro Ala Ser Leu Ala Pro Asp Ser Glu Glu His Ser
 1115 1120 1125

Leu Gly Gly Gln Met Glu Asp Ile Lys Leu Glu Asp Ser Ser Pro
 1130 1135 1140

Arg Asp Asn Gly Ala Cys Ser Ser Met Leu Ile Ser Asp Asp Asp
 1145 1150 1155

Thr Lys Asp Asp Ser Ser Met Ser Ser Tyr Ser Val Leu Ser Ala
 1160 1165 1170

Gly Ser His Glu Glu Asp Lys Leu His Cys Glu Asp Ile Gly Glu
 1175 1180 1185

Asp Thr Val Leu Val Arg Ser Gly Gln Gly Thr Ala Ala Leu Pro
 1190 1195 1200

Arg Ser Thr Ser Leu Asp Arg Asp Trp Ala Ile Thr Phe Glu Gln

1205	1210	1215
Phe Leu Ala Ser Leu Leu Thr Glu Pro Ala Leu Val Lys Tyr Phe		
1220	1225	1230
Asp Lys Pro Val Cys Met Met Ala Arg Ile Thr Ser Ala Lys Asn		
1235	1240	1245
Ile Arg Met Met Gly Lys Pro Leu Thr Ser Ala Ser Asp Tyr Glu		
1250	1255	1260
Ile Ser Ala Met Ser Gly		
1265		